



UNIVERSITE D'ABOMEY-CALAVI (UAC)



FACULTE DES SCIENCES ET TECHNIQUES (FAST)

**ECOLE DOCTORALE SCIENCES DE LA VIE
LABORATOIRE DE BIOMEMBRANES ET SIGNALISATION CELLULAIRE**

ANNEE: 2011-2012

N° D'ORDRE : 37

THÈSE DE DOCTORAT

Discipline : Physiologie

Spécialité : Nutrition /Endocrinologie

Présentée par

Abdou Ganiou YESSOUFOU

**IMPLICATION DES LIPOPROTÉINES DANS
L'INSTALLATION DE L'OBÉSITÉ AU
BÉNIN : RÔLE POSSIBLE DE
LA GLANDE THYROÏDE**

**POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTORAT UNIQUE DE
L'UNIVERSITE D'ABOMEY –CALAVI**

Soutenu le 25 Octobre 2012

Président du jury : Prof HOUNHOUGAN Joseph, Professeur Titulaire, UAC, BENIN

Membres :

Prof BRAHIM Boy Otchon, Maître de Conférences, Université de N'Djaména, TCHAD

Prof AMEYAPOH Yaovi A, Maître de Conférences, Université de Lomé, TOGO

Prof BABA-MOUSSA Lamine Said, Maître de Conférences, UAC, BENIN

Prof SEZAN Alphonse, Maître de Conférences, UAC, BENIN (Directeur de Thèse)

DIRECTEUR DE THESE

Professeur Alphonse SEZAN

Maître de conférences /UAC (Bénin)

SOMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE.....	1
1. PARTIE I: SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE.....	4
2. PARTIE II : METHODOLOGIE.....	52
3. PARTIE III : PUBLICATIONS.....	63
3.1 Chapitre 1 : Publication N°1.....	63
3.2 Chapitre 2 : Publication N°2.....	74
3.3 Chapitre 3 : Publication N°3.....	81
4. PARTIE IV : DISCUSSION GENERALE.....	87
CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES.....	100
RECOMMANDATIONS.....	102
REFERENCES	103
TABLE DES MATIERES.....	117

DEDICACE

A ALLAH

Le Tout Miséricordieux, le Très Miséricordieux

Pour la grâce dont Tu m’as toujours comblé et pour toutes les merveilles que Tu n’as cessé d’accomplir dans ma vie. Sans toi rien n’est possible.

Tu as permis à ce que j’arrive à la réalisation de cette thèse malgré tous les obstacles à un moment décisif de ma vie. Je t’en suis et t’en serai éternellement reconnaissant.

Accorde- moi sagesse, humilité, soutien et joie dans ma carrière et dans ma vie.

A ma mère in mémorium

De ton vivant, j’ai commencé les démarches pour mon inscription en première année de thèse et le jour où je déposais le dossier de cette inscription tu rendais l’âme malheureusement tu n’es plus là aujourd’hui pour bénéficier des fruits de ce que tu as semé. Ce travail t’est spécialement dédié et est signe de ma reconnaissance éternelle.

A mon père in mémorium

Vous avez consenti sans jamais vous lasser de tout le sacrifice qu’il a fallu à mon édifice. Daigne le Tout puissant ALLAH vous accorde un repos éternel.

A mon épouse bien aimée

Pour la patience qui t’a toujours caractérisée pour les qualités de cœur et de mère de famille qui t’animent. Pour ton omniprésence à mes côtés en des moments difficiles. Voici enfin le résultat de mon absence fréquente au foyer

A toi je dédie ce travail.

A tous mes enfants

Votre soutien me rassure. Que ce travail soit pour vous un modèle à surpasser.

Que le Très Haut élève le statut de chacun d’entre vous pour la gloire de son nom.

HOMMAGES

A mon Directeur de thèse le Professeur Alphonse SEZAN

Vous m'avez fait l'honneur de diriger cette thèse malgré les difficultés et les obstacles

J'ai pu admirer tout au long de nos travaux de recherche, la richesse de vos connaissances et la qualité de vos démarches scientifiques

Votre simplicité, votre esprit de compréhension et votre disponibilité malgré vos obligations sont des qualités qui m'ont frappées durant toute la période de l'étude

Veillez trouver l'expression de mon admiration et de mon profond respect.

A mon Président du Jury

Je suis très sensible à l'honneur que vous faites en acceptant de présider mon jury de thèse

Je vous en suis très gré et vous prie de recevoir ici l'expression de mes hommages

Aux Membres de Jury

C'est un insigne honneur que vous me faites en acceptant d'apprécier ce travail à sa juste valeur

Je suis ouvert à vos remarques et critiques qui sans doute ne feront qu'améliorer la qualité du travail

REMERCIEMENTS

A EL-Hadji Garba Mouhammadou

Merci pour toutes les prières qui m'ont accompagné tout au long de cette étude.

Que le Tout Puissant vous récompense

Au Docteur YESSOUFOU Safiou, Mr LIGALI Rahman et ALI Fatiou

Trouvez ici l'expression de mes vives gratitudee pour votre concours moral et matériel tout au long de cette étude. Que le Tout Puissant vous récompense

Aux Professeurs Lamine BABA-MOUSSA, Flore GANGBO, César AKPO

Pour leurs soutiens. Sincères remerciements

Aux Docteurs AHOPHE Angèle Mélanie, ATTAPKA Eugène et toute l'équipe du Laboratoire de Biomembranes et de Signalisation cellulaire. Pour leur contribution

A tous les Enseignants de la FAST en particulier ceux de Département de Physiologie Animale

Pour votre soutien, Sincères remerciements

A Madame ACCROMBESSI Eugénie et Monsieur SAIZONOU Jacob

Plus que des collaborateurs et collègues, je trouve en vous des frères et sœurs

Merci infiniment pour les aides

Pour tout ce que vous avez fait pour moi, que Dieu exhausse les désirs de votre cœur

A tout le personnel de l'INMeS. Merci pour votre soutien

A tous ceux qui de près ou de loin ont contribué à l'élaboration de ce travail,

Sincères remerciements

LISTE DES ABREVIATIONS

Å : Angstrom
Apo : Apolipoprotéines
ApoA : Apolipoprotéines A
ApoE : Apolipoprotéines E
ApoB : Apolipoprotéines B
Ac-AntiTPO : anticorps antithyroperoxydase
Ac-AntiTg : anticorps antithyroglobulin
AMPc : Adénosine Monophosphate cyclique
ARNm : Acide Ribonucléique messenger
ATP : Adénosine Triphosphate
ATPase : Adénosine Triphosphatase
CL : Cholestérol Libre
CO : Cholestérol Oxydase
CT : Cholestérol total
CM : Chylomicrons
DIT : 3,5-Di-Iodo-Thyronine
DAG : Diacyglycérol
DMNQ : 2,3- Dimethoxy-1-Naphtho Quinone
DO : Densité Optique
EC : Esters de cholestérol
EDTA : Acide Ethylène Diamino Tétracétique
FABP-R : Fatty Acid Binding Protein- Receptor
FSA : Faculté des Sciences Agronomiques
GK : Glycérol Kinase
GPO : Glycérol Phosphate Oxydase
HDL: High density Lipoprotein
HDL-C: High density Lipoprotein- Cholestérol

H₂O₂ : peroxyde d'hydrogène ou eau oxygénée
I⁻ : Iodure
IDL: Intermediate density Lipoprotein
IDL-C: Intermediate density Lipoprotein- Cholestérol
Ig G: Immunoglobulines G
IMC : Indice de Masse Corporelle IMC
INMES : Institut National Médico-Social
INTERSALT: International study of electrolyte excretion and blood pressure
IP₃: Inositol 1,4,5- triphosphate
ISBA : Institut des Sciences Biologiques Appliquées
kDa : kilo Dalton
KI : Iodure de potassium
LDL: Low density Lipoprotein
LDL- R: Low density Lipoprotein- Receptor
LDL-C: Low density Lipoprotein- Cholestérol
LDL-Apo-B : Low density Lipoprotein- Apolipoprotéine –B
LH: Lipase hépatique
Lp(a) : Lipoprotéines (a)
LPL : Lipoprotéines lipase
LPL-R : Lipoprotéines lipase- Receptor
LRP: Receptor Related Protéin
Ly : Lysosome
Mc4R : 4 Melanocortin Receptor
MES : Morpholino-Ethanol-Sulfurique
mm/Hg : millimètre de mercure
N : noyau
NAD(P) H : Nicotinamide Adénosine Dinucléotide Phosphate sous forme réduite
NaI : Iodure de sodium

NASH: Stéato-Hépatite Non- Alcoolique
NCHS: National Center for Health Statistic
NIS : Natrium Iodide Symporter
OH- : radical hydroxyl
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
O₂ : oxygène
PAP : Amino Anti Pyrine
PI : Phosphatidyl Inositol
PIP₂ : Inositol 4,5-bi phosphate
PL : Phospholipides
POD : Peroxydase
RER : Réticulum Endoplasmique Rugueux
T₃ : 3, 5, 3- Triiodothyronine
T₄ : 3,5, 3',5' Tétraiodothyronine
TBG: Thyroxin- Binding Globulin
TBPA: Thyroxin- Binding Prealbumin
TG: Triglycérides
TPO: ThyroPeroOxydase
TRH: Thyrotropin Releasing Hormon
TSH: Thyroid Stimulating Hormon
ULC : Université Catholique de Louvain
VLDL : Very Low Density Lipoprotein

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Liste des tableaux

Tableau 1 : Différents coffrets de réactifs et leurs compositions respectives..p 53

Liste des Figures

Figure 1 : Situation anatomique de la glande thyroïde.....p 39

Figure 2 : Follicules thyroïdiennes normaux.....p 40

Figure 3 : Différentes étapes de l'iodation de la thyroïde à la synthèse
hormonale.....p 45

Figures Publication N°1

Figure 1 : Distribution de l'IMC chez les élèves en fonction de sexe.....p 68

Figure 2 : Hypertriglycémie chez les élèves obèses et en surpoids.....p 68

Figure 3 : Cholestérol total chez les élèves obèses et en surpoids.....p 69

Figure 4 : Cholestérol HDL chez les élèves obèses et en surpoids.....p 69

Figure 5 : Cholestérol LDL chez les élèves obèses et en surpoids.....p 69

Figures publication N°2

Figure 1 : Courbe de calibration de T4 libre.....p 79

Figure 2 : Courbe de calibration de THS us.....p 79

Figure 3 : Courbe de calibration des anticorps anti thyroglobulinep 79

Figure 4 : Courbe de calibration des anticorps anti thyropéroxydasep 79

Figure 5 : Répartition de la population par âge de 0 à 7 jours.....p 79

Figure 6a : Répartition des dysfonctionnements de la glande thyroïde chez les nouveaux-nés.....p 79

Figure 6b : Répartition des différentes formes d'hypothyroïdies chez les nouveaux-nés.....p 79

Figure 7 : Répartition des décès..... .p 79

Figures publication N°3

Figure 1 : Densité optique des témoins.....p 83

Figure 2 : Densité optique en fonction du temps dans les groupes expérimentaux.....p 84

Figure 3 : Coupe de thyroïde de porc sans traitement montrant des cellules folliculaires cubiques et un colloïde homogène (x 400 ; coloration : PAS).....p 84

Figure 4 : Coupe de thyroïde de porc ayant reçu une injection de chloroquine (3 jours) montrant des cellules folliculaires aplaties (x 400 ; coloration : PAS).....p 84

Figure 5 : Coupe de thyroïde de porc ayant reçu une injection de chloroquine et d'iode de sodium (3 jours) montrant des cellules folliculaires cubiques avec un noyau euchromatique (x 400 ; coloration : PAS).....p 84

Figure 6 : Coupe de thyroïde de porc ayant reçu une injection de chloroquine et d'iode de sodium pendant (3 jours) montrant une densité apicale de colloïde (flèches) (x 400 ; coloration : PAS).....p 85

Figure 7 : Coupe de thyroïde de porc ayant reçu une injection de chloroquine et d'iode de sodium pendant (3 jours) montrant des cellules inflammatoire (flèches) (x 400 ; coloration : PAS).....p 85

RESUME

L'ensemble des travaux présentés dans cette thèse apporte des connaissances relatives au problème de l'obésité dans une population étudiante du Bénin et l'implication des lipoprotéines dans cette pathologie. La thèse a permis aussi de mieux comprendre les perturbations thyroïdiennes néonatales et d'apprécier les conséquences de la chloroquine, médicament utilisé comme chimioprophylaxie contre le paludisme, sur l'activité thyroïdienne.

Le recueil des mesures anthropométriques de 1139 étudiants de l'INMES nous a permis de calculer l'Indice de Masse Corporelle de cette population, seul indicateur pour évaluer l'état nutritionnel des adultes de point de vue énergétique. Au terme de cette évaluation, il ressort que la prévalence de l'obésité est plus élevée chez les femmes (9,81%) que chez les hommes (0,8%). L'indice de Masse Corporelle (IMC) médian est estimé à 23,03 chez les femmes contre 21,45 chez les hommes. Pour savoir les causes éventuelles de l'obésité, nous avons prélevé le sang de 41 étudiants supposés obèses et 92 en surpoids et avons dosé les paramètres biologiques comme le glucose, le cholestérol Total, le cholestérol-HDL, le cholestérol-LDL et les triglycérides. Il ressort de cette étude que, sur les quatre (04) composants lipidiques dosés, seul le taux de cholestérol-LDL est élevé au sein de cette population avec une valeur médiane de 1,52 g/l. Aussi nous constatons une disparité dans les paramètres dosés. Par ailleurs, presque le quart (25%) des individus en surpoids ou obèses ont une lipidémie normale. D'après nos résultats, c'est le métabolisme du cholestérol-LDL qui est perturbé et l'état d'obésité serait lié à d'autres facteurs tels que génétiques, hormonaux et autres.

Vu l'importance de la corrélation entre l'obésité et l'activité thyroïdienne, nous avons effectué des travaux pour étudier la prévalence des affections thyroïdiennes néonatales. Au terme de cette étude, il ressort que parmi les 177

nouveaux-nés prélevés 28% ont une hypothyroïdie, 2,25% présentent une hyperthyroïdie et 69,75% sont euthyroïdiens. Ces résultats prouvent l'existence des affections thyroïdiennes néonatales (hypothyroïdie) dans notre milieu ; l'hypothyroïdie est probablement due à un transfert de l'Ac antiTg d'origine maternel pendant la gestation.

L'implication de l'affection thyroïdienne dans l'obésité et la susceptibilité du rôle de la chloroquine dans cette affection de la thyroïde nous ont conduits à étudier les effets de ce médicament sur la production de peroxydase d'hydrogène (H_2O_2) par la thyroïde de porc et les modifications morphologiques induites. 5 porcs ont été utilisés pour cette étude ; nous avons démontré que l'administration de la chloroquine a induit dans la thyroïde du porc, un élargissement des lumières folliculaires, un aplatissement de l'épithélium glandulaire et une augmentation brutale de la production d' H_2O_2 suivie d'une stabilisation. Nos observations laissent envisager que la chloroquine ferait partie des facteurs qui engendrent une accumulation de Tg et aurait une certaine importance dans la pathologie du goitre colloïde expérimentale.

Tous ces travaux suscitent de nouvelles recherches qui devront être axées sur la détermination des gènes impliqués dans l'obésité et sur l'impact des autres molécules utilisées dans la prévention du paludisme chez la femme enceinte.

Mots clés : obésité, IMC médian, lipoprotéines, thyroïde, hypothyroïdie, congénitale, néonatale, chloroquine, goitre, production d' H_2O_2 , Bénin

INTRODUCTION GENERALE

Le surpoids et l'obésité représentent une menace grandissante pour la santé des populations aussi bien dans les pays développés que dans les pays en voie de développement [1].

En effet, ces problèmes sont aujourd'hui si fréquents qu'ils prennent la place des affections plus traditionnelles telles que la dénutrition, les maladies infectieuses et autres [1].

L'obésité prédispose à un certain nombre de facteurs de risque cardiovasculaires, notamment à l'hypertension, à l'élévation du taux de cholestérol et à une altération de la tolérance au glucose. Elle joue également un rôle important en tant que facteur de risque indépendant en ce qui concerne la morbidité et la mortalité liées aux cardiopathies coronariennes [1]. Par ailleurs, le sujet obèse est victime de préjugés et de discrimination sociale, non seulement de la part du grand public mais aussi celles des professionnels de santé.

Les lipides alimentaires du fait de leur valeur énergétique élevée, jouent un rôle important dans le développement de cette pathologie ; ils représentent le mode de stockage d'énergie le plus efficace de l'organisme [2]. Cependant les perturbations du système de transport de ces lipides (sous forme de lipoprotéines) pourraient provoquer des troubles de santé importants, en particulier le surpoids et l'obésité [2].

Les sujets obèses sont fréquemment caractérisés par un état de dyslipidémie, dans lequel les triglycérides plasmiqes sont augmentés, les concentrations de HDL-Cholestérol abaissées, et celles des LDL-Cholestérol augmentées [3]

Dans le monde, sur six (6) milliards d'individus, trois (3) milliards sont sous alimentés et les autres sont entrain de devenir obèses [4].

La prévalence de l'obésité augmente partout dans le monde à un rythme alarmant dans les pays développés que dans les pays en développement. Dans

beaucoup de pays en développement, obésité et dénutrition coexistent. L'obésité est encore relativement peu fréquente dans les pays d'Afrique mais à une prévalence plus grande dans les populations urbaines que dans les populations rurales [5]. En 1998, Popkin et al [5] ont signalé une augmentation de la prévalence de l'obésité de 2,3 à 19,6% au cours des dernières années dans plusieurs pays en développement.

D'après les estimations pour 2008 [6], 1,5 milliards de personnes âgées de 20 ans et plus avaient un surpoids ; parmi elles, plus de 200 millions d'hommes et près de 300 millions de femmes étaient obèses. Environ 43 millions d'enfants de moins de 5 ans avaient un surpoids en 2010 ; parmi eux, près de 35 millions habitent dans les pays en développement [6]. L'obésité est plus fréquente chez les femmes que chez les hommes même si le surpoids est plus fréquent chez ces derniers [1].

Au Bénin, peu d'études épidémiologiques se sont consacrées à l'obésité. Mais, il est à signaler que d'après l'étude menée par ACAKPO et Coll. la prévalence dans la ville de Cotonou était de 16% en 2000. [7]

De nombreuses études ont montré que les troubles de la thyroïde peuvent entraîner l'obésité, mais d'autres plus récentes suggèrent que, dans certains cas, l'obésité peut provoquer le dysfonctionnement de la thyroïde [8].

Par ailleurs, la chloroquine médicament couramment utilisé dans la prévention du paludisme chez la femme enceinte, pourrait induire des perturbations de la glande thyroïde et par conséquent entraîner l'obésité.

Face à cette situation, nous nous sommes proposé d'étudier les problèmes d'obésité au sein d'une population estudiantine à Cotonou d'une part et d'étudier les perturbations thyroïdiennes au Bénin d'autre part, afin d'établir l'implication de la thyroïde dans la survenue de l'obésité.

Notre étude vise donc d'une manière générale à étudier les problèmes liés à l'obésité au Bénin et l'implication des perturbations thyroïdiennes dans la survenue de cette affection.

Les objectifs spécifiques assignés à ce travail s'articulent en quatre points suivants :

- Evaluer l'état nutritionnel d'une population estudiantine de Cotonou (INMES) par l'estimation de l'IMC optimal
- Déterminer l'implication des lipoprotéines dans l'installation de l'obésité au sein de cette population
- Evaluer la fréquence des perturbations thyroïdiennes néonatales à Cotonou
- Etudier l'effet de la chloroquine sur la production de l'eau oxygénée (H_2O_2) et sur la morphologie des follicules thyroïdiennes du porc

PARTIE I :
SYNTHESE
BIBLIOGRAPHIQUE

1- OBESITE

1.1 Définition et classification de l'obésité

L'obésité est une accumulation excessive et plus ou moins généralisée du tissu adipeux, qui entraîne une augmentation du poids pouvant engendrer des problèmes de santé [9].

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a adopté une norme internationale pour mesurer l'excès de poids et l'obésité.

Il s'agit de l'Indice de Masse Corporelle (IMC) défini par le poids (en kg) divisé par le carré de la taille (en m) : kg/m^2 .

Les classes suivantes d'IMC permettent d'évaluer l'obésité dans les populations adultes [10]

- Insuffisance pondérale : $\text{IMC} < 18,5$
- IMC normal : 18,5-24,9
- Excès de poids (pré obèse) : $\text{IMC} : 25-29,9$
- Obésité de classe I : $\text{IMC} : 30-34,9$
- Obésité de classe II : $\text{IMC} : 35-39,9$
- Obésité de classe III : $\text{IMC} : \geq 40$

L'IMC constitue la mesure la plus utile, même si elle est grossière, de l'obésité dans une population. On peut l'utiliser pour estimer la prévalence de l'obésité dans une population et les risques qui y sont associés [1].

Cependant, l'IMC ne tient pas compte de la grande variation observée dans la répartition des graisses dans l'organisme, et ne correspond pas forcément au même degré d'adiposité [1].

C'est notamment le cas de l'obésité abdominale, mesurée par le tour de la taille ou par le rapport tour de taille/tour de hanche qui est associée à une augmentation de la mortalité due aux accidents cardio-vasculaires.

1.1.1 Le tour de taille

C'est la mesure du tour de l'abdomen au niveau du nombril. Il permet de déceler un excès de graisse à l'abdomen. On parle d'obésité abdominale lorsque le tour de taille dépasse 88cm chez la femme et 102 cm chez les hommes. Dans ce cas, les risques pour la santé sont très élevés [11].

Le tour de taille est une mesure pratique et simple, sans rapport avec la taille [12], qui est en corrélation étroite avec l'IMC et le rapport tour de la taille/tour de hanche [13] et qui constitue un indicateur approximatif de la masse grasse intra abdomen et de la masse grasse totale [14].

1.1.2 Le rapport « tour de taille/ tour de hanche »

Cette mesure donne une idée de la répartition de la graisse sur le corps. Le rapport est considéré élevé lorsqu'il est supérieur à 1 chez les hommes et supérieur à 0,85 chez les femmes [13].

1.2 L'obésité chez l'enfant et l'adolescent

Tout comme chez les adultes, l'obésité infantile est diagnostiquée par la détermination de l'indice de masse corporelle (IMC). L'IMC chez l'enfant doit être évalué au moyen de courbes de référence établies en fonction de l'âge [15].

L'OMS a recommandé la courbe de référence NCHS (National Center for Health Statistic).

- IMC par rapport à l'âge inférieur au cinquième percentile : insuffisance pondérale ou perte de poids.

- 85e percentile < IMC par rapport à l'âge < 95e percentile : on parle d'embonpoint.
- IMC par rapport à l'âge égal ou supérieur au 95e percentile : on parle d'obésité

Il est à signaler que l'IMC diffère suivant l'âge et le sexe, bien que sa détermination demeure la même. Les résultats doivent alors être quant à eux, interprétés selon les courbes de croissance préétablies. Une fois que le calcul de l'indice de masse corporelle de l'enfant a été déterminé, il ne reste plus qu'à reporter le résultat dans les diagrammes de croissance [15].

1.3 IMC optimal d'une population

L'IMC optimal d'une population varie en fonction des conditions environnementales, à savoir la situation du marché de travail et du risque de famine, qui ne sont pas les mêmes pour les pays en développement et les pays développés, de même que pour les régions urbaines et les régions rurales [16].

Les études épidémiologiques laissent penser que pour parvenir à un IMC optimal dans une population il faut atteindre un moyen terme entre l'insuffisance pondérale (< 18,5%) et la surcharge pondérale (≥ 25).

Si l'objectif est de réduire au minimum le nombre d'adultes ayant un $IMC \geq 30$ et le nombre de ceux dont $IMC < 18,5$ dans une population, l'IMC optimal est d'environ 23[16].

Toutefois, si l'objectif est de limiter l'importance du surpoids ($IMC \geq 25$) et le nombre d'adulte ayant un $IMC < 18,5$ un IMC médian de 21 constitue le chiffre optimal.

Dans les pays en développement, les adultes ont un meilleur profit d'un IMC médian de 23, alors que dans les sociétés d'abondance où le mode de vie est plus sédentaire, ils peuvent être mieux lotis avec un IMC médian de 21[16].

1.4 Rapport entre IMC médian de la population et l'importance de l'obésité

Il existe un rapport entre l' IMC médian de la population et l'importance de l'obésité : le fait de définir l'obésité à partir d'un IMC > 30 est un peu arbitraire, il indique seulement que les risques pour la santé sont grandement accrus au dessus de ce niveau d'adiposité, mais ne signifie pas que les IMC situés en deçà de ce niveau sont dépourvus de tout risque. En réalité, la population n'est pas constituée de deux (2) groupes distincts, les obèses et les non obèses [16].

La répartition de l'adiposité dans une population va de l'insuffisance pondérale à l'obésité sévère en passant par la corpulence normale.

Selon le rapport OMS, lorsque l'IMC médian d'une population atteint une valeur supérieure à 23, la prévalence de l'obésité dans cette population progresse à un rythme rapide.

Pour réduire au minimum l'obésité, on estime qu'un IMC médian entre 21 et 23 est optimal ; ainsi donc les populations adultes des pays en développement tirent probablement un meilleur profit d'un IMC médian de 23[16].

1.5 Les types d'obésité

En fonction de la répartition de la masse adipeuse sur le corps humain et de la cause probable de la prise de poids, nous allons distinguer :

1.5.1 L'obésité androïde

L'obésité androïde est une obésité localisée au segment supérieur (tronc, abdomen dans sa partie haute). Ce type d'obésité se complique généralement de problèmes artériels et s'accompagne de diabète. Le nombre d'adipocytes est normal mais leur taille est augmentée (obésité hypertrophique)

1.5.2 L'obésité gynoïde

L'obésité gynoïde est une obésité essentiellement localisée sur la partie inférieure du corps au niveau des cuisses et des fesses. Ce type d'obésité s'accompagne de problèmes artériels et plus rarement de diabète. Le nombre d'adipocytes est augmenté mais leur taille est normale (obésité hyperplasique).

1.5.3 L'obésité mixte

La graisse s'accumule dans toutes les parties du corps. Elle est encore appelée obésité pléthorique.

1.5.4 L'obésité viscérale

La graisse s'accumule uniquement dans la cavité abdominale.

1.5.5 L'obésité douloureuse (maladie de Dercum ou adipose douloureuse)

Elle se caractérise par un tissu graisseux douloureux, disposé sur les membres, le tronc, à proximité des articulations et du genou plus particulièrement. Ce type d'obésité s'accompagne de problèmes psychiques, d'une asthénie (fatigue importante) des muscles, et n'a pas une évolution favorable.

1.5.6 L'obésité génitale

Elle correspond à l'absence, la diminution ou l'arrêt des fonctions génitales comme c'est le cas par exemple des eunuques (hommes castrés) ou pendant la ménopause.

Pour des raisons hormonales, l'obésité androïde la plus risquée touche les hommes et l'obésité gynoïde, les femmes [17].

1.6 Les facteurs déterminants de l'obésité

Les facteurs en cause dans le développement de l'obésité sont multiples et intriqués. Ce sont : le sexe, l'âge, les différences raciales et ethniques, les facteurs psychologiques, socio-économiques, environnementaux, génétiques, nutritionnels, et métaboliques.

1.6.1 Le sexe

La composition corporelle varie en fonction du sexe : une femme présente une masse grasse plus importante qu'un homme de même poids et de même taille, soit respectivement 20 à 25% et 15 à 20% de la masse corporelle chez l'adulte jeune [18].

Globalement, la prévalence de l'obésité tend à être plus importante chez la femme que chez l'homme dans la plupart des études, et notamment en Europe et aux Etats- Unis [1].

1.6.2 L'âge

L'augmentation de la prévalence de l'obésité semble encore plus nette chez les sujets jeunes que chez les adultes. Cependant, les index pondéraux augmentent avec l'âge dans les deux sexes, mais proportionnellement de manière plus importante chez la femme et ce jusqu'à 60 ans. Après 60 ans, la prévalence de l'obésité diminue [19].

La composition corporelle change aussi avec l'âge, avec une diminution de la masse maigre et une augmentation de la masse grasse. Le vieillissement affecte aussi la répartition du tissu adipeux, avec prédominance du tissu graisseux dans la partie supérieure du corps.

1.6.3 La race et l'ethnie

La prévalence de l'obésité est plus importante chez les femmes de race noire que chez les femmes de race blanche, quel que soit l'âge. Par exemple, 48% des femmes de race noire ont un excès pondéral contre 33,2% des femmes de race blanche aux Etats-Unis [20].

1.6.4 Les facteurs socio-économiques

Dans les pays développés, l'obésité est plus fréquente dans les classes sociales défavorisées et notamment chez les femmes. Ainsi, dans une étude anglaise, l'indice de masse corporelle moyen des femmes ayant un faible niveau socio-économique est plus élevé de 2 points que celui des femmes plus favorisées [21].

A l'inverse, l'obésité concerne plutôt les classes aisées dans les pays en voie de développement [21].

1.6.5 Les facteurs psychologiques [22].

Les problèmes psychologiques et relationnels peuvent entraîner de modifications quantitatives et qualitatives dans la façon de manger, et ceci parfois à l'insu même de la personne qui peut ne pas avoir conscience de changement.

En effet lors d'un stress, la sécrétion d'adrénaline s'élève ; ce qui déclenche la mobilisation des réserves d'énergie (glycogène ; acides gras). Cette mise à disposition d'énergie rend inutile l'adjonction des calories par la prise alimentaire, et la faim diminue.

Le stress peut aussi agir par l'intermédiaire des opiacés endogènes qui combattent la tension psychique et /ou la douleur liée au stress, l'organisme pourrait devenir dépendant de la nourriture comme une drogue. Dans ces

périodes de stress, l'organisme sélectionne le groupe d'aliments (en général gras et/ou sucrés) qui lui fournissent le meilleur réconfort.

C'est ainsi qu'une dépression grave peut, par exemple, entraîner un gain pondéral important par un abus de nourriture si la personne présente déjà une prédisposition à souffrir d'obésité.

1.6.6. Les facteurs environnementaux ou comportementaux

La sédentarité est un comportement qui expose à une prise de poids. Le changement de profession, l'avènement de nouvelles technologies et le rythme rapide de la vie urbaine donnent de plus en plus lieu à plus de sédentarité et à moins de dépenses énergétiques au travail. Les tâches ménagères sont devenues plus mécanisées avec l'utilisation de plusieurs appareils domestiques automatiques tels que les machines à laver, les aspirateurs nettoyeurs etc. En outre, l'augmentation de la mécanisation même dans les zones rurales (motoculteurs, motocyclettes) a contribué à la réduction de l'activité physique dans les pays développés [22].

ETOUNDI NGOA et Coll. [23], ont montré l'effet positif et significatif de la pratique de l'exercice physique sur les paramètres physiologiques et biochimiques des femmes de deux centres de mise en forme de Yaoundé. Ces observations suggèrent que l'exercice physique peut faire éviter la prise de poids par opposition aux effets de l'inactivité physique.

Il est donc aisé de comprendre que l'urbanisation (puissant moteur de transition vers une vie sédentaire) et une alimentation hypercalorique (riche en énergie, graisse et en sucres) et pauvres en fruits et légumes, puissent favoriser l'obésité, l'hypercholestérolémie, l'hypertension artérielle et le diabète.

1.6.7 Facteurs nutritionnels

Un ensemble de mécanismes complexes neurohormonaux, métaboliques et comportementaux appelés «pondérostas» ou «adipostat» intervient pour maintenir les réserves énergétiques et le poids corporel autour d'une certaine valeur et assurer l'équilibre du bilan énergétique c'est-à-dire $\text{Energie stockée} = \text{Energie ingérée} - \text{Energie dépensée}$ [24].

La transition vers une vie sédentaire et une alimentation riche en énergie, grasse et sucres et pauvre en fruits et légumes, sont des conditions qui favorisent d'une part, la diminution des dépenses énergétiques et d'autre part l'augmentation du niveau de l'énergie ingérée. Ceci va entraîner, le stockage d'énergie sous forme de triglycérides dans les adipocytes donc l'obésité [2].

Les conséquences nutritionnelles de l'évolution de l'alimentation se caractérisent en particulier par une augmentation de la part des lipides (40 %), alors que dans une alimentation équilibrée, les apports lipidiques ne devraient pas dépasser 30 % de l'apport calorique total [2].

Les lipides jouent un rôle nutritionnel majeur puisqu'ils représentent le mode de stockage d'énergie le plus efficace pour l'organisme (9 kcal/g lipides). Cependant la quasi-totalité des lipides ingérés étant assimilée par l'organisme, une surcharge alimentaire en lipides peut provoquer des troubles de santé importants, en particulier surpoids et obésité [2].

En ce qui concerne l'alimentation, la quantité de sucre consommé n'est pas le seul critère, leur qualité (index glycémique, sucre complet ou raffiné) joue beaucoup.

Il en est de même, pour la teneur en graisses qui n'est pas le seul critère, leur qualité joue également un grand rôle : par exemple, les huiles de première pression à froid sont plus favorables que les huiles raffinées, qui sont elles aussi plus favorables que les graisses saturées.

L'obésité n'est pas seulement due à l'apport en surplus de nutriments à tout âge, mais elle peut être aussi due à un retard de croissance dans l'enfance. Le retard de croissance favorise le développement plus tard dans la vie d'une obésité et préférentiellement d'une obésité abdominale, facteur de risque-clé des maladies de surcharge et des maladies cardiovasculaires [24].

1.6.8 Causes métaboliques, génétiques et endocrinologiques

Le maintien d'un équilibre optimal entre la mise en réserve des lipides et leur utilisation nécessite des mécanismes physiologiques et moléculaires complexes.

Les trois éléments intervenant au maintien de cet équilibre sont les suivants :

- Les structures libérant des signaux biologiques (structures endocrine ou exocrine)
- Les signaux messagers (hormones, neurotransmetteurs) telle la leptine
- Les récepteurs membranaires des tissus cibles qui constituent des structures d'induction de la réponse adaptative de l'organisme.

C'est le dérèglement de cet équilibre, fréquemment dû à l'accumulation des facteurs (génétiques, environnementaux, nutritionnels), qui conduit à l'obésité [25].

Le fonctionnement des trois éléments susmentionnés est susceptible d'affections génétiques car étant protéiques. Le dérèglement peut affecter la libération de ces signaux : c'est un défaut endocrinologique ; ou la dégradation de ces signaux : c'est un défaut métabolique ; ou encore la formation de son récepteur (protéine) qui peut ne pas être ou mal exprimé par son gène : c'est un défaut purement génétique.

L'implication génétique de l'organisme dans l'obésité comme mentionnée plus haut se réalise à travers son héritabilité et sa susceptibilité.

1.6.8.1 Héritabilité de l'obésité

Certaines études sur l'adoption et la famille ont établi que l'obésité est fortement héréditaire, et que le risque individuel pour l'obésité est accru quand on a des parents qui sont obèses.

Les estimations de l'héritabilité variaient de :

- 16% à 85% pour l'indice de masse corporelle
- 37% à 81% pour le tour de taille
- 6% à 30% pour le rapport tour de taille/tour de hanche,
- 35% à 63% pour le pourcentage de graisse corporelle [26].
- et de 25% à 70% pour les concentrations de lipides et de lipoprotéines plasmatiques et pour divers phénotypes reliés au métabolisme du glucose et de l'insuline [27].

Toutes ces observations exposent combien la sensibilité à prendre du poids est transmise génétiquement. L'héritabilité génétique peut être sous l'effet d'un ou plusieurs gènes.

1.6.8.2 Autres gènes impliqués dans l'obésité

La carte génétique de l'obésité de l'homme continue de se développer car plus de gènes et de régions chromosomiques sont liés à l'obésité humaine [27].

Dans la plupart des récentes publications réactualisées, il y avait plus de 430 gènes, des marqueurs et des régions chromosomiques associées ou liés aux phénotypes de l'obésité humaine. Il existe 35 régions génomiques avec de nombreux loci de caractères qui ont été reproduits dans deux ou plusieurs études de phénotypes de l'obésité.

Chaque chromosome, à l'exception du chromosome Y, a eu des loci liés aux phénotypes de l'obésité. Certains gènes ont été identifiés et qui sont spécifiques à l'obésité viscérale. La plupart des gènes spécifiques impliqués sont encore inconnus [28 ; 29].

Par ailleurs ; il est démontré que deux mécanismes enzymatiques contrôlent la croissance des cellules adipeuses : la lipoprotéine lipase, anabolique, et les systèmes lipolytiques, cataboliques. De plus, le génome détermine en partie les niveaux de sécrétion de certaines hormones qui influencent la localisation de la graisse corporelle (cortisol surtout, mais également androgène et œstrogène) [30]. Par cette influence, sur le développement du tissu adipeux, l'hérédité intervient dans la survenue et la complication de l'obésité. Mais celles-ci dépendent aussi des facteurs génétiques spécifiques ; tel le cas du diabète, de l'hypertension artérielle et des dyslipidémies. Ceci prouve que c'est l'effet de plusieurs gènes qui caractérise l'intervention génétique dans l'obésité.

Enfin certains gènes ont été identifiés et liés aux diverses réponses à l'alimentation dans la voie du métabolisme à des lipoprotéines, notamment l'apolipoprotéine E (ApoE), l'apolipoprotéine B (Apo B), les récepteurs des apolipoprotéines faible densité (LDL-R), des fatty acid binding protéine (FABPR) et ceux de l'apolipoprotéines lipase (LPL-R) [26].

1.6.8.3 La susceptibilité de l'obésité

Elle s'entend comme la prédisposition particulière d'un sujet à l'obésité dans un environnement donné.

Les effets de l'inné et de l'environnement ne sont pas additifs de façon simple, mais interagissent les uns avec les autres de façon complexe. Ce n'est pas l'obésité qui est transmise génétiquement mais une sensibilité à prendre du poids qui s'exprimera différemment en fonction de l'environnement [24].

Le modèle de l'obésité comme résultat de l'équation susceptibilité génétique plus mode de vie « occidental surtout » est insuffisant pour expliquer :

- L'ampleur de l'épidémie
- Le fait que cette maladie de l'abondance alimentaire touche paradoxalement et avec une plus grande force les individus les plus pauvres (alimentation déséquilibrée riche en amylopectine).
- Sa croissance rapide et sa survenue à un plus jeune âge dans les pays en développement.

La base génétique de l'obésité, reste donc très hétérogène.

1.6.9 Nutrition fœtale

La nutrition fœtale est un déterminant essentiel de la future santé métabolique et cardiovasculaire de sa descendance. On entendra par «dysnutrition» les deux formes opposées de malnutrition par dénutrition et par surcharge alimentaire. La «dysnutrition» prédispose paradoxalement la génération suivante au diabète, à l'obésité et aux accidents ischémiques coronariens. Quand la «dysnutrition» est modérée, l'hyperglycémie pendant la gestation, induit chez le fœtus une prolifération et une hyperactivité des cellules β , responsable d'un hyperinsulinisme réactionnel qui conduit à une macrosomie [24].

La nutrition fœtale est impliquée dans l'apparition future des maladies cardiométaboliques chez un enfant [31] : chez les enfants nés de mère diabétique, la macrosomie reflète de profondes anomalies métaboliques des organes cibles de l'insuline ; les enfants nés macrosomes ont un excès de masse grasse à la naissance et un plus haut risque de développer un syndrome métabolique dans l'enfance [31]. Ainsi, le fait d'avoir été exposé in utero à une hyperinsulinémie, indiquée par un taux élevé d'insuline dans le liquide

amniotique, favorise le développement d'une intolérance au glucose et une obésité précoce dès l'enfance et l'adolescence.

Il est clair que le phénotype économe se caractérise par un retard de croissance intra- utérin qui confère une susceptibilité pour l'insulinorésistance et l'hypertension artérielle. L'obésité ne joue cependant pas un rôle totalement neutre. L'obésité acquise dans l'enfance, l'adolescence ou l'âge adulte exacerbe la susceptibilité acquise pendant la vie fœtale [31].

De ce fait on peut dire que, le présent et l'avenir de l'épidémie de l'obésité et de ses conséquences dépendent fondamentalement du bien- être nutritionnel des filles, des mères et de leurs enfants.

1.6.10 Les facteurs médicamenteux

À fortes doses, le traitement chronique au glucocorticoïde est bien connu pour être associé à un modèle centripète de gain de poids avec une accumulation de graisse viscérale prédisposant à des risques cardio-vasculaires.

D'autres médicaments utilisés chez les enfants et les adolescents et qui prédisposent à la prise de poids sont la cyproheptadine, le valproate, et les progestatifs. Il est amplement prouvé que le traitement avec certains nouveaux médicaments antipsychotiques peut causer une augmentation rapide du poids corporel. Il y a, cependant, une variabilité importante entre les différents médicaments, dans leur effet sur le gain de poids et le risque de diabète qu'ils confèrent [26].

Parmi les médicaments de seconde génération, qui ont généralement remplacé la première, la clozapine et l'olanzapine, ont un effet marqué sur le gain de poids, avec une augmentation des risques de développer le diabète et l'hyperlipidémie. La rispéridone et la quétiapine ont un effet modéré sur la prise de poids et d'éventuels effets sur le développement du diabète et de

l'hyperlipidémie. L'aripiprazole et la ziprasidone sont associés à un moindre gain de poids [26].

1.7 Le rôle de certains nutriments dans l'installation et l'évolution de l'obésité

1.7.1 Les triglycérides

Les triglycérides constituent la réserve principale énergétique de l'organisme ; les acides gras de l'alimentation sont pour l'essentiel stockés sous forme de triglycérides dans les adipocytes. L'équilibre entre les apports, les besoins énergétiques, la capacité d'oxydation des acides gras par les tissus et les possibilités de stockage du tissu adipeux est parfois subtil. Le nombre et le volume des adipocytes sont déterminants pour assurer cette fonction, en période d'abondance voire d'excès alimentaire. Lorsque ces cellules ont dépassé une certaine taille critique, de nouveaux adipocytes sont recrutés à partir de précurseurs quiescents, les adipoblastes, qui vont s'engager dans un processus de prolifération puis de différenciation.

Ainsi, il est intéressant de pouvoir disposer d'un certain réservoir de lipides dans le tissu adipeux. Trop peu d'adipocytes prédisposent à l'apparition du diabète. Le diabète est relativement rare dans l'obésité massive, en dépit d'une augmentation considérable de la masse grasse [32 ; 33]. Le fait de rester en phase dynamique de constitution de l'obésité, c'est à dire de pouvoir continuer à prendre du poids, est un facteur protecteur !

Le diabète survient lorsque la masse grasse est insuffisante pour séquestrer les lipides hors du foie, du muscle et du pancréas [34]. Pouvoir recruter de nouveaux adipocytes constitue donc un atout métabolique.

Il n'est donc pas étonnant de constater que dans certaines études [35] le tissu adipeux périphérique joue un rôle protecteur vis-à-vis de l'apparition du diabète.

Toutefois, si le flux d'acides gras est trop important, par excès d'apport ou défaut d'oxydation et si les capacités de stockage du tissu adipeux sont dépassées, des dépôts ectopiques de lipides apparaissent dans le foie, le muscle, le coeur et même dans la cellule bêta du pancréas [34 ; 36].

En résumé, l'excès d'acides gras et la dysrégulation de leur flux sont impliqués dans :

- l'augmentation de la production de Very Low Density Lipoprotéines (VLDL) par le foie et dans la survenue de la stéato-hépatite non alcoolique (NASH) ;
- l'accumulation de triglycérides intramusculaires, elle même associée à une baisse du transport et de l'utilisation du glucose [17] ;
- un processus d'apoptose de la cellule bêta du pancréas.

Ainsi la dysrégulation du métabolisme des acides gras, serait une des causes essentielles du syndrome métabolique et du diabète.

1.7.2 Les phospholipides [37]

Les phospholipides sont des lipides similaires aux triglycérides portant sur un (01) des trois (03) carbonnes, un groupe phosphaté plus ou moins complexe, chargé électriquement. Ceci crée dans ces molécules une polarité avec un pôle hydrophile et un pôle hydrophobe. Les phospholipides jouent donc un rôle important dans la structure et le fonctionnement des membranes cellulaires.

1.7.3 Le cholestérol [37]

Le cholestérol provient de l'alimentation et de la synthèse endogène. Le cholestérol, libre ou estérifié avec un acide gras, joue un rôle physiologique majeur puisqu'il est un composant des membranes cellulaires et un précurseur des hormones stéroïdiennes et des selles biliaires. La synthèse de cholestérol est complexe.

1.7.4 Les lipoprotéines [38]

Les lipoprotéines sont des complexes macromoléculaires de lipides (cholestérol, cholestérol estérifié, triglycérides et phospholipides) et de protéines. Les protéines des lipoprotéines (appelées apolipoprotéines ou Apo) sont des protéines de structure qui non seulement contiennent des sites de liaison aux récepteurs, mais qui assurent également la régulation de certaines activités enzymatiques. Les lipoprotéines renferment aussi des enzymes et des vitamines liposolubles.

Leur structure est celle d'une sphère constituée d'un noyau hydrophobe (cholestérol estérifié et triglycérides) et d'une enveloppe hydrophile (apolipoprotéines, cholestérol libre et phospholipides).

Les lipoprotéines peuvent être séparées par diverses méthodes : ultracentrifugation, électrophorèse, filtration à travers un tamis moléculaire et précipitation sélective.

Le dosage des lipoprotéines dans le plasma sanguin d'un sujet peut présenter d'énormes avantages pour diagnostiquer les dyslipidémies, et les pathologies associées.

1.7.4.1 Les différents types de lipoprotéines [38]

Les lipoprotéines peuvent être classées en fonction de leurs propriétés physiques (densité et taille), de leur comportement, de leur profil d'apolipoprotéines, de leurs caractéristiques métaboliques ou de leur signification biologique.

Cinq classes de lipoprotéines sont isolées par la technique de l'ultracentrifugation : les chylomicrons, les Very Low Density Lipoproteins (VLDL), les Intermediate density Lipoproteins (IDL), les Low density Lipoproteins (LDL) et enfin les High Density Lipoproteins (HDL).

*** Les chylomicrons : [38]**

Ce sont des lipoprotéines qui se forment en période de digestion. Ils sont responsables du transport des lipides de l'intestin grêle vers le foie où ils sont retraités. Ils ont un diamètre variable de 800 à 5000Å, une densité de 0.93g/ml et ils sont très riches en triglycérides (TG) soit 86% et contiennent aussi des phospholipides (PL) et des protéines (Apo B-48, Apo C et Apo E) .

***Les lipoprotéines de très basse densité (VLDL Very Low Density Lipoprotein,) [38]**

Elles sont fabriquées et sécrétées par le foie ; leur diamètre varie de 300 à 700Å et leur densité varie de 0.95 à 1.010 g/ml. Elles sont composées d'environ 55% de TG, 12% d'esters de cholestérol(EC), 7% de cholestérol libres (GL), 18% de phospholipides (PL) et 8% de protéines. Les VLDL portent des apolipoprotéines Apo B-100, Apo C et Apo E. Ce sont des lipoprotéines responsables du transfert des lipides endogènes de leur lieu de synthèse, le foie vers les tissus.

*** Les lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL : Intermediate Density Lipoprotein) [38]**

Les IDL sont issues de l'hydrolyse des VLDL par les lipases ; elles sont de taille et de densité intermédiaires aux VLDL et LDL, soit de 272 à 300Å et de 1.008 à 1.019 g/ml. Elles contiennent environ 23% de TG, 29% d'EC, 9% de CL, 19% de PL et 19% de protéines. Ces lipoprotéines sont responsables du transport de molécules de cholestérol, libre ou estérifié, et de triglycérides, dans le sang .

*** Les lipoprotéines de basse densité (LDL : Low density lipoprotein) [38]**

Les LDL sont issues des IDL et constituent la dernière classe de lipoprotéines de la cascade des lipoprotéines contenant l'apoB-100. Par l'action

des lipases, la particule VLDL originale, dans sa course vers la classe LDL, a perdu la majeure partie de ses TG et s'est ainsi retrouvée enrichie en EC. La taille des LDL est d'environ 220-772Å et leur densité varie entre 1.019 et 1.060g/ml. Elles sont composées d'environ 6% de TG, 42% d'EC, 8% de CL, 22% de PL et 22 % de protéines.

Les LDL sont hétérogènes dans la distribution de leur taille, de leur densité et certaines de leurs propriétés. Même si toutes les LDL sont athérogènes, les LDL petites et denses sont considérées comme étant la sous-population la plus athérogène. Ce sont les lipoprotéines qui transportent le cholestérol libre ou estérifié, dans le sang et à travers le corps pour les apporter aux cellules. Les LDL sont produites par le foie à partir des lipoprotéines de très basse densité (VLDL). Elles portent des apolipoprotéines B-100 et des vitamines antioxydantes (vitamine E et caroténoïdes).

Un défaut de captation des LDL par les cellules des tissus demandeurs augmente le taux de cholestérol dans les vaisseaux sanguins : elles s'y déposent ce qui entraîne l'athérosclérose .

*** Les lipoprotéines de haute densité (HDL : High Density lipoprotein)**
[38 ; 39]

Ce sont des lipoprotéines responsables du transport du cholestérol vers le foie où il pourra être éliminé. Cette fonction permet d'éviter l'accumulation de cholestérol dans les vaisseaux sanguins et donc d'éviter les risques d'athérosclérose. C'est pour cela que les HDL sont qualifiées de bon cholestérol par rapport aux LDL qui sont appelées mauvais cholestérol [38].

Les particules HDL en circulation peuvent être divisées en trois catégories selon leur densité : les HDL naissantes, les HDL2 et les HDL3 :

- Les HDL naissantes : elles sont sécrétées par le foie et l'intestin et sont dérivées des résidus d'hydrolyse des lipoprotéines riches en TG (CM et VLDL)

- Les HDL2, quant à elles, ont une taille de 90 à 100Å, une densité de 1.065 à 1.125 g/ml et de composition d'environ 5% de TG, 17% d'EC, 5% de CL, 33% de PL et 40% de protéines

- Les HDL3, une taille de 70 à 90Å, une densité de 1.125 à 1.210 g/ml et de composition d'environ 3% de TG, 13% de EC, 4% de CL, 25% de PL et 55% de protéines [39].

*** La lipoprotéine (a) (Lp (a) [38]**

La lipoprotéine (a) est une lipoprotéine riche en EC qui est associée au développement de maladies cardiovasculaires. En fait, il s'agit d'une particule LDL modifiée : une molécule d'Apo(a) est fixée par un lien disulfure sur la molécule d'ApoB-100. A cause de cette Apo supplémentaire, le poids moléculaire et la densité de cette lipoprotéine ont augmenté [37].

1.7.4.2 Métabolisme des lipoprotéines

Le métabolisme des lipoprotéines est complexe et fait intervenir de nombreux récepteurs et enzymes. Il peut être divisé en trois parties :

- la voie exogène (à partir de l'intestin vers les autres tissus)
- la voie endogène (du foie aux autres tissus)
- et le transport inverse du cholestérol (des tissus au foie)

*** La voie des lipides exogènes (voie exogène des chylomicrons)**

Les triglycérides et les phospholipides alimentaires sont digérés par les lipases pancréatiques puis absorbés par l'intestin sous forme d'acides gras et de monoglycérides. Les triglycérides sont ensuite resynthétisés par les entérocytes et assemblés avec du cholestérol, des vitamines liposolubles et avec l'Apo B-48.

Ainsi se forment les chylomicrons. Ces chylomicrons sont sécrétés dans la lymphe et se retrouvent dans la circulation sanguine [39].

Au niveau des muscles et du tissu adipeux, les triglycérides contenus dans les chylomicrons sont hydrolysés en acides gras libres par la lipoprotéine lipase (LPL) pour stockage ou pour production d'énergie. Une fois réduits en particules résiduelles appelées remnants, les chylomicrons sont captés par le foie grâce à des récepteurs spécifiques, appelés Apo B, E récepteurs, et aussi grâce à d'autres récepteurs appelés LDL Receptor Related Proteins ou LRP [37 ; 39].

*** La voie des lipides endogènes (voie endogène des VLDL vers les LDL) [37]**

Le foie synthétise les VLDL riches en triglycérides et en cholestérol estérifié. Ces VLDL sont considérées comme étant les précurseurs des LDL. Dans les capillaires des tissus adipeux et musculaires, les triglycérides des VLDL sont hydrolysés, comme ceux des chylomicrons, par la lipoprotéine lipase. Les produits de cette réaction, les IDL, sont appauvris en triglycérides et proportionnellement enrichis en cholestérol. Par l'action de la LPL et de la lipase hépatique (LH), les IDL perdent les molécules de triglycérides résiduelles. Dés lors, les nouvelles particules sont constituées presque exclusivement de cholestérol estérifié : il s'agit des LDL qui proviennent donc essentiellement du catabolisme intravasculaire des VLDL. Elles assurent la majorité du transport du cholestérol plasmique vers la périphérie.

La captation des LDL s'effectue de deux manières :

- 75 % des LDL, sont reconnues par les récepteurs B, E ou récepteurs de Brown et Goldstein

- 25% des LDL, peuvent aussi être captées par les récepteurs appelés récepteurs scavengers, lorsque les LDL, ont été modifiés par oxydation ou par glycosylation.

L'accumulation de cholestérol dans les macrophages de la paroi vasculaire provoque leur transformation en cellules spumeuses (foam cells) qui jouent un rôle essentiel dans les premières étapes de l'athérogénèse.

En dehors des LDL natives et des LDL modifiées, existe aussi la lipoprotéine (a) qui est une sorte de LDL modifiée, qui présente une homologie importante avec le plasminogène.

*** Le transport inverse du cholestérol (transport de retour du cholestérol et HDL) [37 ; 38].**

A l'inverse des LDL, les HDL évacuent l'excès de cholestérol des dépôts périphériques vers le foie. Leur noyau est composé surtout de cholestérol estérifié, recouvert d'une surface de phospholipides, d'Apo A1 et d'Apo A2.

Les HDL, sont avant tout synthétisées par le foie et par l'intestin mais une fraction importante est formée dans l'espace vasculaire à partir de l'excédent du matériel de surface des chylomicrons et des VLDL, produit par l'action de la lipoprotéine lipase.

Le rôle athéro- protecteur des HDL, s'explique par deux fonctions essentielles : le transport inverse de cholestérol et une activité anti-oxydative et anti- inflammatoire.

- Le transport inverse de cholestérol permet le retrait de cholestérol des tissus périphériques (parois vasculaires) pour être transporté vers le foie. L'effet du HDL, est non seulement de diminuer la formation, mais aussi de réduire la taille et l'instabilité des plaques athéroscléreuses.

- Le deuxième mécanisme expliquant l'effet anti-athérogène du HDL, fait intervenir ses actions anti-oxydantes et anti-inflammatoires. Le HDL, peut protéger le LDL, de l'oxydation par diverses enzymes dont la paraoxonase.

1.7.5 Métabolisme physiopathologique des lipoprotéines

L'obésité abdominale, est associée à la résistance à l'insuline, et à un risque accru de maladies cardiovasculaires. L'état de résistance à l'insuline est souvent corrélé avec des anomalies des lipoprotéines, telles que l'hypertriglycéridémie, les niveaux élevés de VLDL, et de faibles taux de cholestérol HDL [40].

Il a été clairement prouvé et largement accepté que les lipoprotéines sont des indicateurs de risques des maladies cardiovasculaires. Une importante relation entre l'élévation du cholestérol des lipoprotéines de faible densité (LDL-C) ou une diminution du cholestérol des lipoprotéines de haute densité (HDL-C) et le risque accru de maladies coronariennes a définitivement été établie dans de nombreuses études épidémiologiques [40].

La dyslipidémie athérogénique retrouvée fréquemment dans l'obésité abdominale est une combinaison d'un taux de triglycérides (TG) sériques élevé et d'un taux bas de HDL-C. La synthèse du cholestérol est augmentée chez les individus atteints d'une obésité viscérale, et cela pourrait être en partie lié à la résistance à l'insuline; et la réduction de la graisse viscérale est associée à une diminution de la sécrétion hépatique de VLDL apolipoprotéine B (apo B).

Signalons également que la contribution de l'accumulation de la graisse viscérale au développement de maladies coronariennes est partiellement liée à la résistance à l'insuline chez les sujets non obèses. Les graisses de la zone viscérale avaient d'importantes corrélations positives avec les cholestérols sériques totaux, les triglycérides (TG), les apolipoprotéines B (apoB) et E (apoE), les niveaux et les concentrations du HDL cholestérol (HDL-C), cholestérol à lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL-C) et les lipoprotéines de faible densité (LDL-C).

Certaines études ont montré que les sujets obèses et résistants à l'insuline, développent une sécrétion hépatique accrue des VLDL apoB-48 augmentée des VLDL apoB-100. Parmi les anomalies lipidiques observées chez les patients atteints de l'obésité abdominale et résistants de l'insuline, les changements dans le métabolisme des lipoprotéines contenant l'apoB sont susceptibles de jouer un rôle clé dans le développement de l'athérosclérose [41].

1.7.6 Régulation de la lipoprotéine lipase (LPL) dans l'obésité.

La plupart du temps, l'activité des Lipoprotéines Lipases (LPL) du tissu adipeux augmente avec le niveau sérique de l'insuline et le degré de sensibilité à l'insuline. Le taux de la LPL augmente en réponse à l'alimentation, et après traitement d'un déficit en insuline et un diabète insulino-résistant.

Il a été établi que la LPL du tissu adipeux est augmentée chez des sujets obèses et hyperinsulinémiques. Toutefois, lorsque ces sujets obèses perdent du poids et deviennent moins hyperinsulinémiques, la LPL du tissu adipeux augmente encore [42].

Lorsque le changement du taux de LPL avec une perte de poids a été analysé chez les patients, il a été prouvé que ce sont les patients les plus obèses qui ont la plus forte hausse du taux de LPL, suggérant que les patients très obèses sont plus susceptibles d'avoir une régulation anormale de la LPL.

L'augmentation de la LPL liée à la réduction de l'obésité chez des sujets obèses a d'autres implications. Si l'insuline est le seul acteur de régulation pouvant influencer la LPL, on peut prévoir que la perte de poids ne serait liée à aucun changement de la LPL, car les patients moins obèses deviennent plus sensibles à l'insuline parallèlement avec une baisse du taux de l'insuline plasmatique.

Ainsi, il a été mis en évidence la complexité de la régulation de la LPL chez les hommes. L'augmentation de la LPL adipeux avec la perte de poids

pourrait faciliter l'accumulation et le stockage des lipides. Bien que le niveau élevé de la LPL chez les sujets moins obèses ne suffise pas à elle seule, pour conduire à la reprise de poids, cela faciliterait l'accumulation lipidique adipocytaire à partir des chylomicrons circulants et des VLDL, face à l'excès relativement doux de l'énergie. Par conséquent, ces données suggèrent que l'activité de la LPL peut représenter dans le tissu adipeux, un signal adipocytaire qui vise à limiter le rétrécissement des adipocytes induit par un régime hypocalorique [42].

1.8 Les conséquences liées à l'obésité

Plusieurs conséquences sont liées à l'obésité et peuvent être classées en conséquence économiques, socio psychologiques et sanitaires. Nous allons insister sur les conséquences sanitaires qui sont : le syndrome métabolique, l'hypertension artérielle, les dyslipidémies, le diabète de type 2, l'hypofibrinolyse, les pathologies cardiaques et l'arthrose des articulations

1.8.1 Le syndrome métabolique et l'obésité

L'obésité est l'un des acteurs principaux du développement du syndrome métabolique. Malgré l'intérêt scientifique croissant suscité par ce syndrome, notamment en raison du problème majeur de santé publique qu'il soulève, lié au vieillissement de la population et à l'évolution des modes de vie, ses mécanismes physiopathologiques ne sont pas élucidés, et sa définition comme ses critères diagnostiques encore non harmonisés.

Malgré cette coexistence de plusieurs définitions qui compliquent son diagnostic, il est caractérisé par la conjonction de troubles, souvent modérés, d'origine glucidique, lipidique ou vasculaire, associés à une surcharge pondérale, qui vont agir en synergie, pour provoquer un diabète de type 2 et prédisposer à l'athérosclérose et à ses événements cliniques.

La prévalence du syndrome métabolique, élevée quel que soit l'âge, est en forte progression chez les jeunes [26].

Le syndrome métabolique associe des anomalies morphologiques, physiologiques et biochimiques telles que :

- Augmentation de triglycéride sanguin (TG >1,5g/l ou sous traitement)
- Baisse de HDL C (HDL-C < 0,4g/l chez l'homme et < 0,5 chez la femme)
- Obésité abdominale (Tour de taille >102 cm chez l'homme et > 88 cm chez la femme)
- Elévation de la pression artérielle (Tension artérielle > 130/85 ou sous traitement)
- Augmentation de la glycémie à jeun (glycémie à jeun > 1 g/l ou sous traitement) [43].

Ces anomalies évoluent en fonction du temps, prédisposant le sujet atteint à l'athérosclérose et à ses complications.

Décrit dans la première partie du XX^e siècle, sa définition et sa sémantique ont évolué en fonction des connaissances, avec d'une part une caractérisation précise du « syndrome X », qui pointe l'insulinorésistance comme l'anomalie physiopathologique la plus souvent associée et, d'autre part, l'apparition récente de plusieurs définitions du syndrome métabolique, en raison de l'augmentation de la prévalence de l'obésité [26].

Le syndrome métabolique est une entité clinicobiologique qui est définie par la présence de facteurs de risque cardiovasculaires [44] :

Le syndrome métabolique est diagnostiqué lorsqu'au moins trois de ces désordres sont présents.

Chaque facteur de ce syndrome augmente le risque des maladies cardiovasculaires mais, associés, ils interagissent en synergie pour accroître encore le risque.

Les patients atteints de syndrome métabolique ont une incidence accrue d'insuffisance rénale, d'accident vasculaire cérébral et de rétinopathie [44].

Bien qu'il existe des médicaments contre les différents facteurs, Il n'existe pas de traitement spécifique pour lutter contre le syndrome métabolique, seul le changement de mode de vie peut aider à faire passer la maladie : perdre de poids, l'activité physique régulière, une alimentation appropriée sont les thérapies de choix [44].

1.8.2 L'hypertension artérielle

Le surpoids et l'obésité ont longtemps été reconnus comme d'importants déterminants des niveaux de pression artérielle élevée. La majorité des patients souffrant d'hypertension artérielle sont en surpoids. L'hypertension est environ six fois plus fréquente chez les sujets obèses que chez les hommes et les femmes maigres.

A une augmentation de 10 kg de poids corporel est associée une augmentation de 3,0 mm Hg de la pression systolique et de 2,3 mm Hg de la pression diastolique. Ces augmentations se traduisent par une estimation de 12% le risque accru de maladies coronariennes et de 24% le risque accru du pouls.

L'augmentation de la pression artérielle est plus grande quand l'obésité est abdominale. Un besoin accru en oxygène exigé par l'excès de tissu adipeux ($\geq 1,5$ ml / kg par minute) implique une augmentation du débit cardiaque d'où une hypervolémie.

Ainsi, les individus obèses ont une augmentation du volume sanguin systolique et du débit cardiaque. Ce fort débit est associé à une réduction de la

résistance vasculaire périphérique que chez les personnes ayant une pression artérielle normale [44].

Les mécanismes impliqués dans le développement de l'hypertension liée à l'obésité incluent l'augmentation de l'activité sympathique, des anomalies rénales, la résistance à l'insuline, l'hyperleptinémie, et l'augmentation de la sécrétion de angiotensinogène.

1.8.3 Les dyslipidémies

Les dyslipidémies s'entendent comme l'ensemble des anomalies constatées dans les variations des taux sanguins et du métabolisme des nutriments lipidiques dans l'organisme.

Les sujets obèses sont fréquemment caractérisés par un état de dyslipidémie, dans lequel les triglycérides plasmatiques sont augmentés, les concentrations de HDL- Cholestérol abaissées, et celles des lipoprotéines de base densité Apo-B (LDL-Apo-B) augmentés. Ce profil métabolique est souvent observé chez les sujets qui présentent une forte accumulation de graisse intra abdominale, profil régulièrement associé à un risque accru de cardiopathie coronarienne [3].

L'excédent de graisse intra abdominale a également été associé à une augmentation de la proportion de petites particules denses de LDL. Cette forte proportion de petites particules denses de LDL est peut être le résultat de troubles métaboliques liés aux fortes concentrations de triglycérides et aux faibles concentrations de HDL qui l'accompagnent.

En effet, l'hypertriglycéridémie peut être le résultat combiné d'une augmentation de production des lipoprotéines riches en triglycérides et une diminution de leur dégradation [3 ; 45]. Ce processus entraîne une baisse des concentrations en HDL-Cholestérol et privilégie l'enrichissement des LDL en

triglycérides. Ces LDL riches en triglycérides sont ensuite dégradées par la lipase hépatique pour donner de petites particules denses de LDL.

Cependant, la simple mesure du cholestérol total ou du LDL- Cholestérol ne permet pas de mettre en évidence une bonne partie de ces particules, parce que ces concentrations se situent fréquemment dans la normale chez les personnes obèses. Donc c'est l'élévation du rapport LDL-Apo-B / LDL-C qui est un meilleur indicateur de la concentration en petites particules denses de LDL [1].

1.8.4 Diabète de type 2

Le diabète de type 2 survient lorsque l'organisme devient incapable de réguler la glycémie, c'est-à-dire le taux de glucose dans le sang ; c'est un trouble du métabolisme des glucides dû à une insuffisance de l'action de l'insuline pancréatique, ou à une résistance générale des cellules pour l'absorption du glucose.

Plusieurs études ont montré une association positive entre l'obésité et le risque de présenter un diabète de type 2. Le risque additionnel de présenter un diabète de type 2 chez les obèses était plus de 40 fois supérieur à celui des femmes restées minces [46]. Ce risque est encore plus grand s'il s'agit, de l'obésité acquise au cours de l'enfance et de l'adolescence, de la prise de poids progressive à partir de 18 ans et de l'accumulation intra- abdominale de la graisse. Le risque de diabète de type 2 augmente avec l'IMC et diminue lorsqu'il y a perte de poids.

Un certain nombre de théories endocrino-métaboliques [47] ont été émises pour tenter d'expliquer ce lien :

- l'afflux des acides gras comme substrats énergétiques, d'une part, comme facteurs de lipotoxicité, d'autre part ;

- le dépôt ectopique de triglycérides dans différents tissus dont celui du foie, le muscle squelettique et le pancréas endocrine, capable d'altérer le fonctionnement cellulaire de ces trois organes jouant un rôle clé dans la physiopathologie du diabète de type 2 ;
- le tissu adipeux peut produire diverses cytokines qui sont susceptibles d'aggraver l'insulinorésistance et probablement d'entraver la fonction de la cellule β des îlots de Langerhans du pancréas [47].

1.8.5 L'hypofibrinolyse

La fibrinolyse est un mécanisme physiologique de défense contre la thrombose. En effet, lors d'une brèche endothéliale, les phénomènes de la coagulation aboutissent à la formation d'un caillot de fibrine insoluble pour réparer la lésion. La fibrinolyse se met en route quasiment simultanément afin de dégrader ce caillot de fibrine insoluble en produits de dégradation de la fibrine soluble. L'enzyme clef de la fibrinolyse est la plasmine, qui provient d'une pro-enzyme inactive, le plasminogène. Ce dernier est susceptible d'être activé par l'activateur tissulaire de plasminogène (tPA), lui-même fortement inhibé par l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène1 (PAI-1). Le PAI-1 est donc un régulateur inhibiteur puissant de la fibrinolyse, puisqu'il agit à l'origine de cette cascade de réaction.

Or, dans l'obésité viscérale avec insulinorésistance, les taux plasmiqes de PAI-1 sont élevés avec une tendance à l'hypofibrinolyse et à l'accumulation intravasculaire de fibrine [48].

1.8.6 Les pathologies cardiaques

L'obésité est en tant que tel un facteur de risque d'hypertrophie ventriculaire gauche et d'insuffisance cardiaque. L'obésité accroît le travail

cardiaque et l'augmentation des pressions de remplissage de ventricule entraîne une hypertrophie de type excentrique et donc une dilatation des cavités.

La mort subite est 3 à 6 fois plus fréquente chez les sujets obèses en fonction de l'âge et du sexe [48].

1.8.7 L'arthrose des articulations porteuses

Mécaniquement toutes les articulations de la moitié basse du corps vont souffrir de cet excès de poids et donc de pression et de force à leur niveau, tant les tendons (tendinites) que les surfaces articulaires d'où une arthrose invalidante plus précoce que chez le sujet normal. Les articulations concernées sont les dernières vertèbres, les hanches, les genoux et les pieds [1].

1.9 Le traitement de l'obésité

Un régime alimentaire en combinaison avec l'exercice et la perte de poids peut réduire considérablement les risques de diabète de type 2 et cardio-maladies vasculaires chez les adultes présentant une tolérance au glucose. Néanmoins, de récentes enquêtes ont montré que les hommes et les femmes obèses adoptant des régimes faibles en glucides ont perdu plus de poids et avaient plus de réductions importantes de la concentration des triglycérides plasmatiques que ceux soumis aux conventionnels régimes à faible teneur en matières grasses.

Power C et al, en 1997 [49] ont montré dans leur étude de 3 mois chez les adolescents en surpoids, des effets similaires (diminution moyenne de poids 9,9 kg dans le groupe à faible teneur en glucides contre 4,9 kg dans le groupe à faible teneur en matières grasses). Les lipoprotéines de basse densité (LDL) ont diminué avec le régime faible en matières grasses mais pas avec une alimentation pauvre en hydrates de carbone.

Par ailleurs, chez les adolescents des observations ont montré que la consommation de sucre et de boissons sucrées est une variable indépendante associée à l'augmentation de l'IMC. Ainsi, il apparaît que l'élimination des boissons gazeuses ou autres boissons sucrées (jus et boissons pour sportifs) de l'alimentation peut réduire de façon significative l'apport calorique et l'obésité.

D'autres aliments comme les fibres alimentaires, vitamines et oligo-éléments peuvent moduler le risque des complications métaboliques.

Par exemple, l'apport de fibres (en particulier, grains entiers et céréales) est inversement corrélé avec les risques de diabète de type 2 et les maladies cardio-vasculaires. Ces fibres limitent l'absorption des macronutriments, accroissent ainsi l'oxydation des graisses et améliorent la tolérance au glucose.

L'apport de magnésium (à partir de grains entiers, les noix et les légumes verts à feuilles) et les produits laitiers contenant de la vitamine D et de calcium peut également corrélérer inversement avec les risques d'obésité et de diabète de type 2 chez les enfants et les jeunes adultes.

Un mode de vie sédentaire augmente les risques de l'obésité et prédispose au diabète et aux maladies cardiovasculaires tandis que l'exercice physique, en combinaison avec la réduction de l'apport calorique et des lipides réduit le taux de progression du diabète chez les adultes ayant une intolérance au glucose et des limites cardio-vasculaires.

Les avantages de l'exercice sont dus, au moins en partie, à des réductions de l'emmagasinage des graisses totales et viscérales et l'augmentation de la masse corporelle. L'exercice améliore la sensibilité des tissus adipeux à l'insuline, et réduit le taux d'acides gras libres, des LDL, et des triglycérides, et augmente le taux plasmatique de HDL. La sensibilité accrue à l'insuline et l'induction de l'oxydation des acides gras améliorent les fonctions vasculaires endothéliales.

Les données disponibles, quoique limitées, indiquent que l'exercice peut avantager les enfants obèses et réduire les risques de troubles métaboliques et les complications cardiovasculaires.

1.10 Relation entre l'obésité et la glande thyroïde

Plusieurs études ont montré la relation entre l'obésité et la glande thyroïde.

La thyroïde sécrète les hormones thyroïdiennes (T3 et T4) qui agissent sur le métabolisme de base qui est un facteur déterminant de la prise de poids et qui peut aboutir à l'excès de poids ou à l'obésité.

Les récepteurs des hormones thyroïdiennes comportent deux sous-types, le TR-alpha contrôlant la fréquence cardiaque et le TR-bêta impliqué dans la diminution du cholestérol et à l'élévation du métabolisme basal ; l'activation sélective du récepteur bêta des hormones thyroïdiennes a montré chez la souris et les primates une diminution de cholestérol et du poids après une semaine déjà, sans effet délétère sur le cœur ou la musculature [50].

De précédentes études ont montré que les troubles thyroïdiennes peuvent entraîner l'obésité, mais la nouvelle étude italienne [8] suggère que, dans certains cas, l'obésité peut provoquer le dysfonctionnement de la thyroïde.

Il existe un lien négatif entre la masse corporelle et le niveau des hormones de la thyroïde, ce qui suggère que l'excès de gras joue un rôle dans le changement du tissu de la thyroïde et réduit sa capacité à sécréter les hormones.

Par ailleurs, les hormones thyroïdiennes, étant des hormones accélératrices du métabolisme, participent à la régulation des dépenses énergétiques. En réprimant l'expression d'un gène clé (Mc4r) dont les mutations sont une des causes de l'obésité chez l'homme, elles pourraient donc jouer un rôle important dans la prévention du développement de l'obésité [51]. Le gène Mc4r intègre des informations sur la quantité de graisse stockée dans les tissus

périphériques et relaie la production de leptine, dite « hormone de la satiété » qui régule l'appétit et les réserves de graisse de l'organisme. L'activation de l'expression du gène Mc4r réduit en effet la prise alimentaire et accroît la dépense énergétique.

Les chercheurs [51] ont montré que l'expression de ce gène est réprimée par un signal du système endocrinien, l'hormone thyroïdienne qui orchestre les dépenses énergétiques de l'organisme.

Dans le cerveau le gène Mc4r relie directement les informations sur l'état des réserves d'énergie du corps (leptine) avec celles qui régulent les dépenses énergétiques (hormones thyroïdiennes). Le cerveau dispose donc d'un moyen fin pour ajuster la consommation d'énergie à l'approvisionnement énergétique, les signaux négatifs de l'hormone thyroïdienne.

Au-delà d'une meilleure compréhension du mécanisme de l'obésité, ce résultat ouvre la voie au traitement de l'obésité chez les patients souffrant de dérèglements de la thyroïde.

2. GLANDE THYROÏDE

La glande thyroïde est une glande endocrine dont le mécanisme d'action est mieux connu de nos jours grâce aux nombreux travaux dont elle fait l'objet dans le monde. Elle possède la capacité de séquestrer l'iode et en iodant une protéine, la thyroglobuline, d'être la source unique d'hormones (T3 et T4) dont le rôle est double : morphogénétique (développement embryologique et post-natal) et métabolique (calorigénèse et fonctionnement des cellules excitables) [52].

2.1 Embryologie

La thyroïde commence son développement vers le 17^e jour de la vie fœtale, à partir du plancher de l'intestin pharyngien (primitif), au milieu des ébauches linguales ; elle apparaît sous forme d'un amas cellulaire plein entre le premier renflement et le deuxième renflement de la langue en un point qui deviendra le « foramen caecum ».

L'ébauche glandulaire forme un cordon épithélial qui se creuse en un canal dont l'extrémité inférieure atteint le siège définitif de la glande aux environs de la septième semaine. La glande s'étale alors transversalement en deux lobes trachéaux. L'activité fonctionnelle de la glande devient manifeste au troisième mois [53 ; 54].

2.2 Morphologie

2.2.1 Anatomie macroscopique de la glande thyroïde

La thyroïde est une glande située dans la région cervicale antérieure du cou, contre le larynx et la partie supérieure de la trachée. Elle est en forme de H avec deux lobes verticaux reliés par un isthme horizontal ; cet isthme se superpose aux 2^e et 3^e anneaux trachéaux.

Chez l'adulte normal, chaque lobe latéral mesure 5cm de long, 3 à 4 cm de large et 2 à 3 cm d'épaisseur. La glande pèse en moyenne 15 à 20 g. Le lobe droit est plus volumineux que le lobe gauche [53 ; 55].

Le corps thyroïde a une coloration jaune rosé, une consistance élastique, dépressive et friable, une surface apparemment lisse, en réalité légèrement mamelonnée, parfois interrompue par des sillons, voire des encoches, surtout à la jonction de l'isthme et des lobes latéraux. Il est enveloppé d'une capsule fibreuse adhérente à la glande [53 ; 55 ; 56].

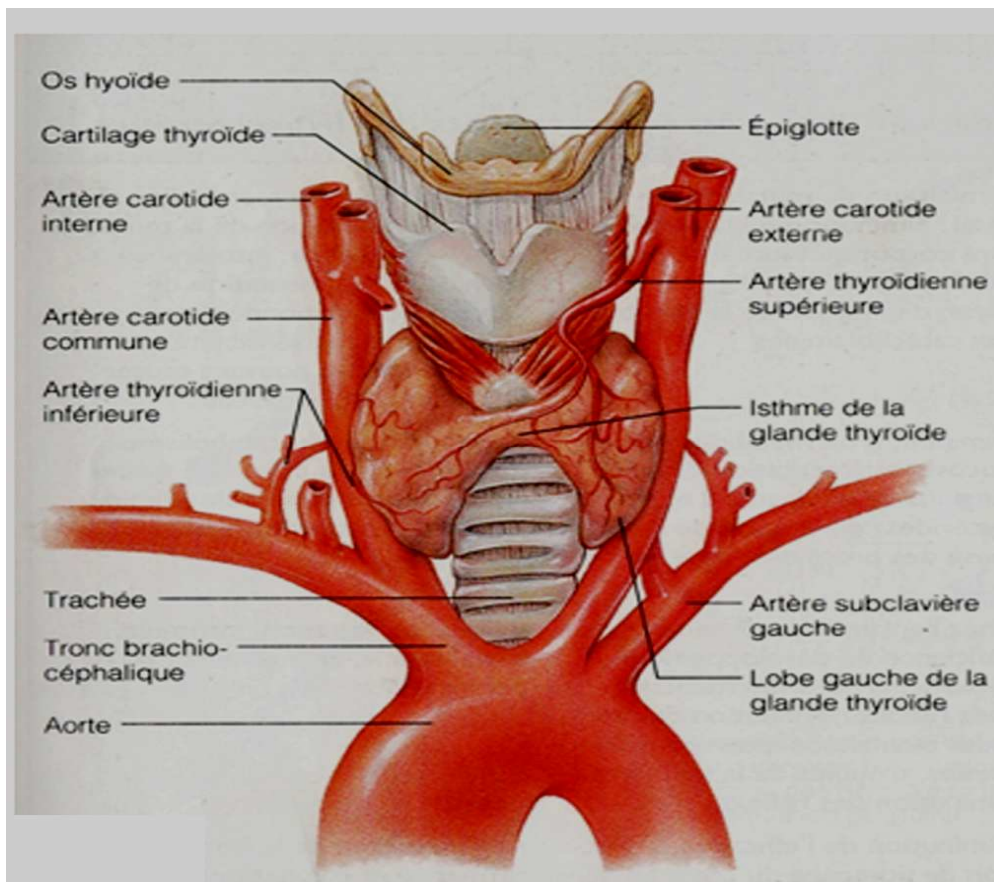


Figure N°1 : Situation anatomique de la glande thyroïde

Source : MARIEB E. 1999 [54] p.650

2.2.2 Microanatomie de la glande thyroïde

Le tissu thyroïdien est constitué d'unités morphologiques fonctionnelles sphériques au repos, les follicules.

Le follicule thyroïdien est arrondi et mesure 200 μm de diamètre environ.

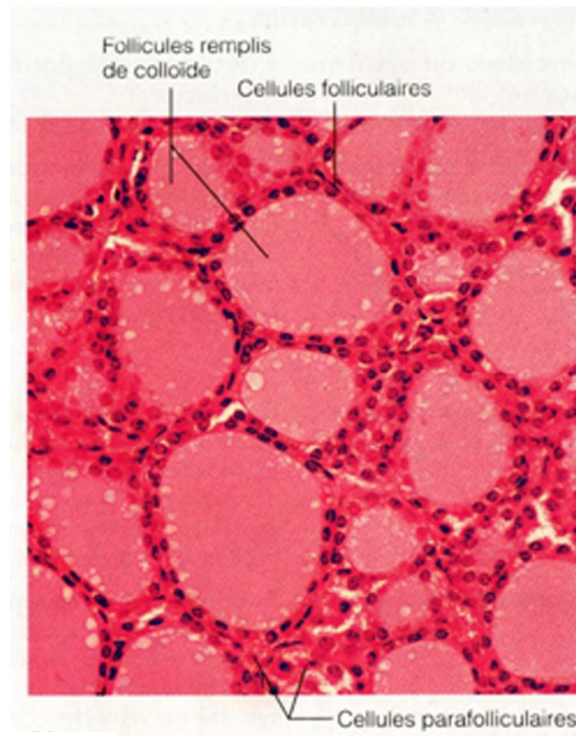


Figure N° 2 : Follicules thyroïdiens normaux.

Source : MARIEB E. 1999 [54] p.650

Il est composé d'une assise de cellules épithéliales appelées thyrocytes débouchant sur une cavité centrale qui contient un produit sous la forme d'un gel, le colloïde [53].

La substance colloïde de couleur jaunâtre renferme la quasi-totalité de l'iode de la glande et forme une réserve d'hormones potentielles incluses dans la thyroglobuline.

Chaque thyrocyte est composé :

- d'une membrane basale superficielle en contact avec les vaisseaux sanguins
- d'un pôle apical
- d'un cytosol

L'assise épithéliale du follicule comprend deux types de cellules (voir figure N°2): les cellules folliculaires qui sont les plus fréquentes et les cellules parafolliculaires ou cellules C. Les cellules C, dispersées entre les follicules, mais jamais en contact avec la substance colloïde, secrètent la calcitonine qui intervient dans le métabolisme phosphocalcique [52 ; 53].

La cellule folliculaire est polarisée :

- son pôle apical est situé du côté de la substance colloïde. Il renferme des vésicules d'endocytose dont le contenu a la même densité que la substance colloïde ; et des vésicules d'exocytose dont le contenu est plus dense que celle-ci. La membrane plasmique est hérissée de microvillosités;
- son pôle basal est situé du côté des capillaires. Il renferme le réticulum endoplasmique rugueux (RER), les lysosomes (Ly) et le noyau (N). Sa membrane plasmique est lisse et en relation étroite avec les capillaires fenestrés.

Les cellules folliculaires adjacentes sont unies latéralement par des jonctions serrées, des desmosomes et des jonctions communicantes.

Le tissu conjonctif extra-folliculaire est lâche et contient des vaisseaux sanguins et lymphatiques, des adipocytes, des fibres nerveuses ortho et parasympathiques.

2.3 Physiologie de la glande thyroïde

L'activité fonctionnelle normale de la glande implique l'adéquation de plusieurs étapes qui aboutissent à la biosynthèse de deux hormones thyroïdiennes: 3,5 ,3'- triiodothyronine ou T3, et la 3,5,3',5'- tétraïodothyronine (tyroxine) ou T4 [57] . Il s'agit de :

- de la captation de l'iode
- de la synthèse et exocytose de la thyroglobuline (Tg)
- du couplage des iodotyrosines pour former les iodothyronines
- de l'endocytose, de l'hydrolyse de la thyroglobuline et de la sécrétion de la T3 et de la T4 [52] .

2.3.1 Captation de l'iode

Les besoins en iode d'un adulte sont d'environ 100 à 150 µg par jour. L'iode alimentaire, réduit en iodure, est absorbé dans l'intestin grêle. L'iodure plasmatique est capté au pôle basal de la cellule grâce à un symport Na⁺ / I⁻ (pompe à iodure) ou NIS, qui transporte l'ion iodure de la circulation sanguine dans le thyrocyte contre un gradient de concentration puisque sa concentration intracellulaire est 30 fois supérieure à celle du plasma. Ce transport dépend d'une pompe Na⁺ / K⁺ ATP ase membranaire et nécessite de l'énergie [53 ; 56].

Une fois à l'intérieur de la cellule, l'iodure I⁻ est oxydé (par le retrait d'un électron) en iode moléculaire [58].

L'activité de la pompe à iodure est stimulée par la thyroid stimulating hormone (TSH). Elle est inhibée par : un excès d'iodure, les inhibiteurs de la chaîne respiratoire tels que l'ouabaine et la gramicidine, les anions compétitifs de l'iodure pour la liaison avec la protéine transporteuse comme le perchlorate et les molécules qui déchargent l'iodure de la cellule comme le cyanate, le thiocyanate et les bromures [53].

2.3.2 Structure et synthèse de la thyroglobuline

La thyroglobuline, précurseur des hormones thyroïdiennes, est une glycoprotéine iodée de 660 kDa et au coefficient de sédimentation de 19S. Il est généralement admis qu'elle est formée de deux sous unités 12 S de 330 kDa réunies par des liaisons non covalentes et des ponts disulfures. Ces deux sous

unités sont synthétisées dans le réticulum endoplasmique à partir d'ARNm 33 S de 8450 bases transcrit à partir d'un gène situé chez l'homme sur le chromosome 8. Elles s'unissent pour former la thyroglobuline qui est transférée dans l'appareil de Golgi pour y achever sa glycosylation.

La sulfatation dans l'appareil de Golgi lui fait acquérir une charge anionique importante pour son transport intracellulaire et son accumulation dans la cavité folliculaire [53 ; 59].

2.3.3 Incorporation de l'iode et couplage

Parmi les 140 résidus tyrosine de la thyroglobuline, 40 sont susceptibles d'être iodés. Grâce à la thyroperoxydase (TPO), incorporée dans la membrane plasmique, l'iode est oxydé en iode moléculaire [58]. Celui-ci se fixe sur les dérivés tyrosines de la thyroglobuline au niveau des sites aromatiques de ces radicaux. La liaison de l'iode à une molécule de tyrosine produit la mono-iodo-thyronine (ou MIT) tandis que la liaison de deux iodes à une molécule de tyrosine produit la di-iodo-thyronine (ou DIT).

Parmi les résidus tyrosine iodés, 1/10^è à 1/5^è seulement vont, grâce à des enzymes de la substance colloïde, se coupler deux à deux. Ainsi, le couplage d'une MIT et d'une DIT forme la tri-iodo-thyronine ou T3 tandis que celui de deux DIT forme la tétra-iodo-thyronine ou T4 [59].

A ce stade, la T3 et la T4 sont encore liées à la thyroglobuline. La synthèse de la thyroperoxydase (TPO), une glycoprotéine de 90 kDa présente au niveau du pôle apical de la cellule, se fait également selon le schéma classique de la synthèse des protéines de sécrétion. Elle est ensuite transportée dans des vésicules d'exocytose et reste liée à la membrane apicale là où sont réunis l'eau oxygénée, l'iode et la thyroglobuline. C'est la thyroperoxydase qui catalyse, en présence de l'eau oxygénée, l'oxydation de l'iode et sa

fixation sur les résidus tyrosine de la thyroglobuline formant ainsi la thyroglobuline iodée [59].

L'eau oxygénée ou peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) est produite au pôle apical de la cellule par une enzyme transmembranaire la NAD (P) H-oxydase [60].

2.3.4 Endocytose et hydrolyse de la thyroglobuline, sécrétion et transport des hormones thyroïdiennes

La thyroglobuline iodée et stockée dans le colloïde est récupérée par la cellule thyroïdienne selon deux mécanismes : la micro pinocytose et la macro pinocytose.

La micro pinocytose est un phénomène continu qui s'observe dans les thyrocytes stimulés ou non. Elle dépend de petites vésicules formées à partir d'invaginations membranaires. Elle est constante et permet de maintenir l'endocytose de la thyroglobuline à un niveau de base. Les molécules endocytées sont celles qui sont récemment formées et plus iodées.

La macro pinocytose permet à la glande de répondre lorsque celle-ci est stimulée par la TSH. Elle implique la formation de pseudopodes capables d'absorber de grandes quantités de colloïde. Ces étapes précèdent l'hydrolyse de la thyroglobuline qui libère les hormones thyroïdiennes [53 ; 61].

La fusion des vésicules ainsi que des gouttelettes de colloïde avec les lysosomes primaires donne naissance aux phagolysosomes. Les phagolysosomes sous l'effet des peptidases, libèrent par hydrolyse la thyroglobuline, les MIT, les DIT, les T3, les T4 et des iodothyrosines. Ces hormones sont ensuite déversées dans les capillaires sanguins situés autour des follicules à travers la membrane basale. Le reste de l'iode est récupéré des résidus iodothyrosines grâce à une désiodase cellulaire ce qui libère l'iodure en même temps que les acides aminés pour être soit réutilisés ou soit retournés dans le courant sanguin.

Les hormones thyroïdiennes T3 et T4 représentent environ 25 % de l'iode présent dans la thyroglobuline [53 ; 61].

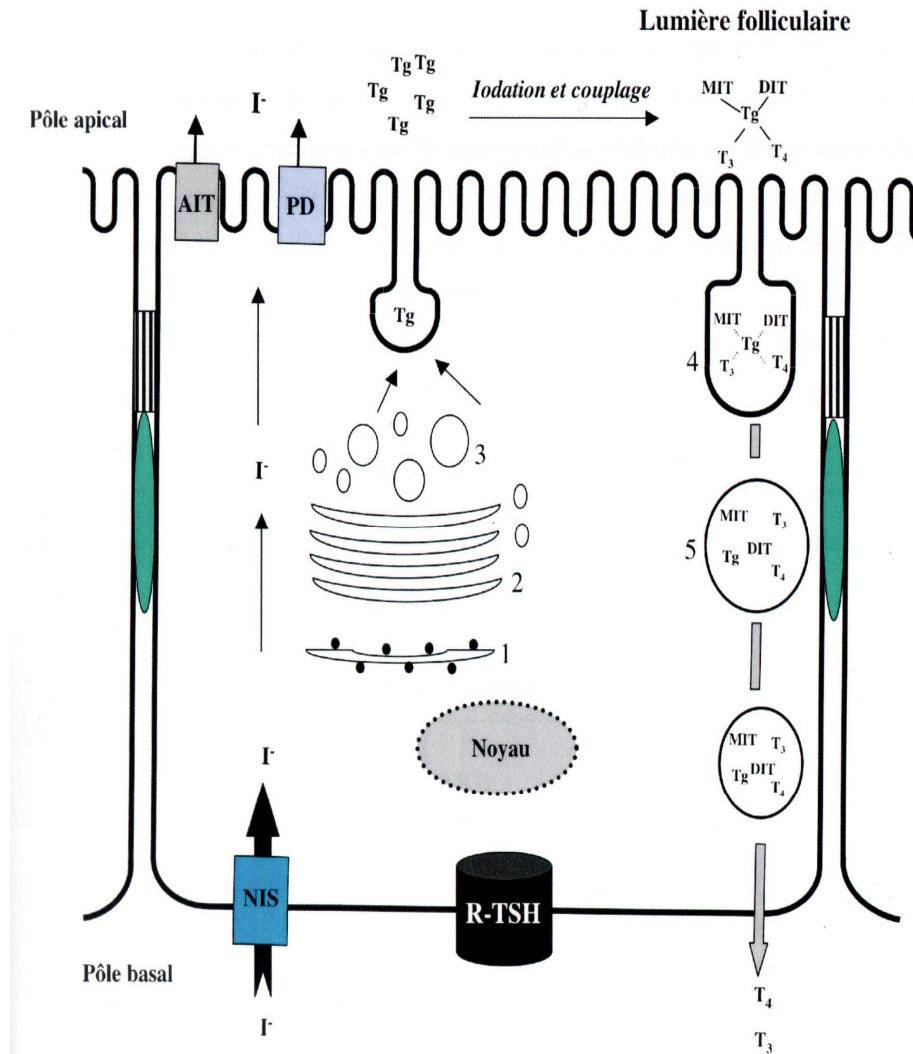


Figure N°3 : Différentes étapes de l'iodation de la thyroïde à la synthèse hormonale **Source :** GNIDEHOU S.C. 2005 p.4 [62].

2.3.5 Principales fonctions des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes T3 et T4 agissent sur tous les organes en général. Chez l'homme, la T4 est synthétisée par les cellules thyroïdiennes tandis que la majeure partie de la T3 est formée par désiodation de la T4 dans les

tissus, surtout dans le foie et dans les reins. La T₃ et la T₄ sont en grande partie liées à une protéine, la TBG (Thyroxin Binding Globulin) produite par l'hypophyse. Seule leur forme libre est physiologiquement active. Les protéines comme la transthyréline ou « thyroxin-binding-prealbumin » (TBPA) ont pour les hormones thyroïdiennes une moindre affinité [52 ; 56].

Les hormones thyroïdiennes agissent sur :

- Le métabolisme basal qu'elles accélèrent en stimulant la consommation d'oxygène ;
- Le métabolisme glucidique : elles favorisent le catabolisme du glucose, mobilisent les lipides et facilitent la synthèse hépatique du cholestérol ;
- Le système nerveux : elles favorisent le développement du système nerveux chez le fœtus et le nourrisson et le fonctionnement de celui de l'adulte. Elles provoquent une augmentation du nombre de récepteurs adrénergiques dans les vaisseaux sanguins et jouent de ce fait, un rôle important dans la stabilisation de la pression artérielle ;
- Le système cardio-vasculaire : elles favorisent le fonctionnement du cœur ;
- Le système musculaire : elles favorisent le développement et le fonctionnement des muscles ;
- Le système osseux : elles favorisent la croissance et la maturation du squelette ;
- Le système digestif : elles favorisent la motilité et le tonus gastro-intestinaux ;
- Le système génital : elles favorisent le fonctionnement normal des organes génitaux et la lactation chez la femme ;

- Le système tégumentaire : elles favorisent l'hydratation de la peau et stimulent son activité sécrétrice [61].

2.3.6 Régulation et contrôle de la fonction thyroïdienne

La régulation de la fonction thyroïdienne maintient à des taux constants la T3 et la T4. Elle s'exerce principalement par l'axe hypothalamo-hypophysaire et par le système nerveux.

- Régulation de la fonction thyroïdienne par la TSH

La fonction thyroïdienne est essentiellement contrôlée par la TSH (Thyroid Stimulating Hormone). La TSH est une glycoprotéine d'un poids moléculaire de 28.000 kDa sécrétée par les cellules basophiles thyroïotropes de l'antéhypophyse. Elle est formée d'une sous-unité α commune à plusieurs hormones et d'une sous-unité β qui lui confère sa spécificité biologique et immunologique.

La TSH agit à court terme sur la fonction thyroïdienne et à long terme sur la croissance de la glande : ces deux effets s'accompagnent d'une stimulation du métabolisme de la cellule thyroïdienne, notamment de la glycolyse, de la consommation en oxygène, de la formation d'eau oxygénée, de l'incorporation de précurseurs dans les nucléotides et de la synthèse protéique [55 ; 56].

La TSH accélère aussi le transport dans la cellule. Elle agit sur la cellule thyroïdienne de deux façons :

- par l'activation de l'adénylate cyclase qui catalyse la formation de l'AMPc à partir de l'ATP. L'AMPc intervient dans la prolifération cellulaire. C'est le médiateur intra cellulaire grâce auquel la TSH stimule la fixation de l'iode, la synthèse et la sécrétion hormonale [63 ; 61].
- En se fixant sur son récepteur membranaire, elle provoque la production

de Ca^{2+} par la voie de l'inositol 1, 4,5- tri phosphate (IP_3). En effet, l'hydrolyse du PI (phosphatidyl inositol) libère l'inositol 4,5- bi phosphate (IP_2), qui à son tour libère l'inositol 1, 4,5- tri phosphate (IP_3) et du diacylglycérol (DAG). L' IP_3 en se fixant sur son récepteur provoque l'ouverture du canal calcique, ce qui libère le calcium séquestré dans tous les compartiments cellulaires entourés de membrane plasmique.

La libération des ions calciques déclenche l'activation de différentes enzymes dépendant du Ca^{2+} et donc des réponses hormonales. Le DAG et les ions Ca^{2+} activent la protéine kinase C, ce qui induit la phosphorylation des protéines spécifiques [55].

La TSH intervient dans la prolifération cellulaire par le mécanisme des phosphoinositides.

Certaines substances interfèrent avec la TSH :

- soit en stimulant la formation de l'AMPc c'est le cas avec les prostaglandines E,
- soit en la réduisant la formation de l'AMPc, c'est le cas de l'iodure.

L'effet WOLFF-CHAIKOFF du nom des auteurs qui l'ont décrit en 1948, permet à l'iodure d'exercer sur la glande thyroïde l'action de nombreux inhibiteurs indépendants de la TSH [64]. Cette action autorégulatrice de l'iodure contrôle négativement toutes les étapes du métabolisme de l'iode. Elle englobe plusieurs aspects de la fonction de la glande :

- Le mécanisme du transport de l'iode,
- l'organification de l'iode,
- La synthèse et la sécrétion des hormones thyroïdiennes,
- Le métabolisme intermédiaire de la thyroïde

La captation est d'autant plus importante que la glande est pauvre en iode et inversement.

- Contrôle hypothalamo-hypophysaire

Les hormones thyroïdiennes exercent une rétroaction sur les cellules thyroïdiennes : l'augmentation des fractions libres de la T_3 et de la T_4 , inhibent la sécrétion de TSH tandis que leur réduction l'active [53].

Un faible taux d'hormones thyroïdiennes stimule la production hypothalamique de TRH (Thyrotropin Releasing Hormone), qui à son tour stimule la production antéhypophysaire de TSH (Thyroid Stimulating Hormone). Cette dernière stimule à son tour la synthèse de la thyroglobuline et sa dégradation, ce qui augmente la libération de la T_4 dans le courant circulatoire capillaire. Lorsque le taux sanguin de T_4 augmente, les productions de TSH et de TRH diminuent.

Les neurones qui produisent la TRH sont contrôlés par d'autres neurones, excitables par différents stimuli. Ce contrôle est en rapport avec les variations nyctémérales du taux sanguin de la TSH.

- Contrôle nerveux

Le contrôle exercé par le système nerveux autonome varie selon les espèces. Des fibres antagonistes, adrénrgiques et cholinergiques, influencent directement les cellules thyroïdiennes. En effet, l'acétylcholine inhibe la sécrétion hormonale via des récepteurs muscariniques tandis que la noradrénaline inhibe cette sécrétion ou la stimule selon qu'elle agit via les récepteurs adrénrgiques α ou β [61].

2.4 La glande thyroïde du nouveau-né

Dans le cas particulier du nouveau-né, les hormones thyroïdiennes interviennent dans la croissance staturale et le développement du cerveau [65].

D'après les résultats d'un travail préliminaire au Bénin [66] l'hypothyroïdie touche 19% de la population étudiée dont 13 % de femmes.

2.4.1 Relation entre la mère et le fœtus

Classiquement le placenta est considéré comme une barrière au transport de T3 et T4 libres. Cependant les études récentes ont évoqué la possibilité d'un passage transplacentaire d'hormones thyroïdiennes de la mère vers le fœtus dès le début de la grossesse. La glande thyroïde du fœtus commence à fonctionner entre la dixième et la douzième semaine de gestation.

Les hormones thyroïdiennes sont importantes pour le développement du système nerveux du fœtus et proviennent probablement de la sécrétion de sa propre glande thyroïde aussi bien que des petites quantités d'hormones thyroïdiennes de la mère qui traversent le placenta. L'iode et la TRH maternels traversent facilement le placenta, tandis que la TSH n'arrive pas à la franchir.

La TRH peut être détectée dans l'hypothalamus fœtal à la fin du premier trimestre ; dans la même période la thyroïde fœtale commence à concentrer l'iode qu'elle utilise pour produire ses propres hormones thyroïdiennes [67].

2.4.2 Hypothyroïdie chez le nouveau-né

*** Hypothyroïdie congénitale**

Chez les nouveau-nés atteints d'hypothyroïdie congénitale, la glande thyroïde, pour des raisons inconnues, ne se développe pas (athyréose) ou est beaucoup plus petite que la normale (atrophie). Cette glande mal développée peut se trouver n'importe où entre le dos de la langue et sa position normale en avant du cou. Environ 10 % des nouveau-nés atteints d'hypothyroïdie congénitale seront incapables de sécréter les hormones thyroïdiennes, même si la glande thyroïde est présente (goitre congénital). La mutation des gènes codant

pour la synthèse du symport NIS, de la TPO, et de la Tg peut aussi en être la cause Montanelli et al, 2009 [68].

*** Hypothyroïdie néonatale**

L'hypothyroïdie chez le nouveau-né est réellement une situation d'urgence. Comme le développement normal du cerveau et des tissus neurales au début de la vie exige un niveau adéquat d'hormones thyroïdiennes, une déficience en hormones thyroïdiennes provoque des handicaps mentaux et physiques graves, irréversibles, état connu sous le nom de crétinisme. Or, nous savons que la majeure partie du développement du cerveau, soit 90 %, survient durant les deux premières années de la vie [69].

Au cours de la grossesse les Ac antithyroïdiens de type Ig G de la mère traversent le placenta. L'Ac anti Tg se fixe sur la Tg par ses récepteurs et l'empêche d'exercer sa fonction. L'Ac anti TPO se fixe sur ses récepteurs membranaires et par un mécanisme de transduction désactive la TPO. La conséquence est une hypothyroïdie [70].

PARTIE II :
METHODOLOGIE

2.1 CADRE D'ETUDE

Notre travail a été mené dans les structures et laboratoires ci-après :

* **Institut National Médico-Social (INMES) de Cotonou au Bénin** : institut de formation des paramédicaux (infirmiers, sages femmes, techniciens de laboratoires, techniciens sanitaires et aides sociaux).

* **Hôpital de la Mère et de l'Enfant (HOMEL) à Cotonou au Bénin** : centre hospitalier et universitaire spécialisé en soins néonataux, pédiatriques et gynéco obstétricaux.

* **Laboratoire de Pharmacologie et d'hormonologie de la Faculté des Sciences et Techniques (FAST) au champ de foire à Cotonou**

* **Laboratoire d'Histologie de la Faculté des Sciences de la Santé au champ de foire à Cotonou**

* **Laboratoire de Biomembranes et de Signalisation Cellulaire, Département de Physiologie Animale, FAST, Université d'Abomey- Calavi**

2.2 MATERIELS ET METHODES

2.2.1 Matériels

2.2.1.1 Les outils de Recueil

La collecte des données a été réalisée par les outils ci-après

- Toise
- Balance pèse-personne marque SECO

2.2.1.2 Le matériel de laboratoire

Le matériel utilisé est constitué des tubes à essai, des pipettes, d'un congélateur, d'une centrifugeuse (marque SIGMA 204, Allemagne), d'un spectrophotomètre (marque KENZA MAX, Biolabo ; France), d'une lecteur de plaque couplé avec un ordinateur, des embouts, des portoirs, de matériel de prélèvement en néonatalogie, des micropipettes de précision avec cônes appropriés et des réactifs : coffrets de réactifs pour le dosage enzymatique du cholestérol total, du cholestérol HDL, du cholestérol LDL, des triglycérides et du glucose (Biolabo S.A France).

Ces réactifs sont consignés dans le tableau suivant avec leurs compositions respectives.

Tableau 1 : Différents réactifs avec leurs compositions respectives

Coffrets de réactifs	Triglycéride	LDL-Cholestérol	Cholestérol Total	Cholestérol HDL
Flacon contenant	Lipase : 1500 U/L POD : 1800 U/L Glycérol 3 phosphate oxydase : 4000U/L Glycérol kinase : 1000U/ L 4 amino-antipyrine :0.3mmol/L Adénosine triphosphate Na : 1.723mmol/L	Tampon Acide Morpholino-éthane-Sulfonique (MES) ph 6,3 4-Amino-antipyrine Acide ascorbique Peroxydase, Cholestérol oxydase, Cholestérol estérase, Détergent1	Cholestérol estérase :170 U/L Cholestérol oxydase : 100U/L POD :1200U/L Sodium cholate : 2mmol/L 4 amino-ntipyrine : 0.3mmol/L	Acide phosphotungstique : 13.9mmol/L Chlorure de magnésium : 570mmol/L

2.2.1.3 Les molécules utilisées

Nous avons utilisé la chloroquine (Nivaquine 100 mg/2 ml ; (RPR Pharma spécialités du laboratoire Rhône-Poulenc), à la dose de 5 mg/kg, associée ou non à 100 µg d'iodure de sodium (offert par le laboratoire d'Histologie de l'Université Catholique de Louvain ; ULC, Bruxelles, Belgique) ; ces deux produits ont été dilués dans l'eau distillée et administrés par voie intra péritonéale. L'iodure de potassium, l'H₂O₂ (eau oxygénée à 3% stabilisée codex R, spécialisé du laboratoire Gilbert) ont été achetés sur place. La catalase a été préparée à partir du radis acheté sur place

2.2.1.4 Le matériel animal

La thyroïde a été prélevée sur les porcs élevés à l'animalerie du département de la Faculté des Sciences Agronomiques (FSA), de l'Université Abomey- Calavi. Ces porcs provenant du même géniteur et ayant même âge (5 mois environ), pesaient en moyenne 22 kg ; ils étaient nourris et acclimatés aux conditions de l'animalerie de la FSA.

2.2.2 Les méthodes

2.2.2.1 Echantillonnage

L'étude a concerné tous les étudiants de l'INMES avec un effectif de 1139 étudiants dont 764 de sexe féminin et de 375 de sexe masculin âgés de 18 ans à 45 ans et provenant de toutes les régions du Bénin.

Pour ce qui concerne la mesure des paramètres biochimiques, nous avons adopté un choix raisonné ; nous avons prélevé tous les étudiants supposés obèses ou en surpoids à partir de l'IMC calculé.

Ainsi, 133 individus dont 41 obèses et 92 en surpoids ont été prélevés après leur consentement.

L'étude sur les perturbations néonatales a concerné 177 nouveau-nés tirés de façon aléatoire par ordre d'arrivée avec un taux de sondage de 24,30 %.

Les prélèvements des nouveau-nés ont été faits après consentement des parents

2.2.2.2 Le recueil des mesures anthropométriques

Les mesures du poids et de la taille ont été effectuées conformément aux procédures recommandées par l'OMS par une équipe de trois (3) personnes.

La mesure du poids a été faite sur des pèse-personnes de marque SECO Optima 760 (précision ± 200 g).

La mesure de la taille a été réalisée par des toises.

L'Indice de Masse Corporelle ($IMC = \text{poids}/\text{taille}^2$) a été calculé avec les calculatrices de marque CASIO. Il constitue une estimation relativement objective de la surface adipeuse du corps.

La saisie des données a été faite avec le tableur Excel.

L'IMC médian, les valeurs médianes des paramètres dosés ont été déterminés par le même tableur.

2.2.2.3 La répartition des étudiants selon catégorie de l'IMC

La répartition des étudiants par catégorie de l'IMC a été faite selon la classification officielle admise par l'organisation mondiale de la santé [1]

IMC < 18,5 Dénutrition

18,5 < IMC < 24,9 Normal

25 < IMC < 29,9 Excès de poids

IMC > 30 Obésité

2.2.2.4 Les limites liées à l'échantillonnage

Le choix des étudiants de l'INMES présentant les caractéristiques suivantes (même niveau d'instruction, presque la même alimentation pendant la période d'étude, ayant peu d'activité physique, subissant régulièrement de stress lié à l'apprentissage) limite cette étude de l'obésité à cette catégorie sociale de la population béninoise.

2.2.2.5 Les groupes de porcs expérimentaux

Nous avons utilisé cinq porcs répartis de la façon suivante :

P0 : sans traitement

P1 : ayant reçu 5 mg/kg de chloroquine une fois

P2 : ayant reçu 5 mg/kg de chloroquine + 100µg de NaI une fois

P3 : ayant reçu 5 mg/kg de chloroquine pendant 3 jours

P4 : ayant reçu 5 mg/kg de chloroquine + 100µg de NaI pendant 3 jours

Selon la méthodologie adoptée par DUPUY et al (1999) [60], les cinq porcs ont été sacrifiés 24 heures après la fin du traitement. La thyroïde prélevée a été immergée dans de l'eau physiologique et transportée dans la demi-heure qui suivait au laboratoire.

2.2.2.6 Les tests biochimiques

*** Les prélèvements**

Le prélèvement de sang veineux a été fait chez les sujets à jeun depuis 10 heures au moins, dans des tubes contenant l'anticoagulant EDTA préalablement identifiés. Après homogénéisation correcte et soignée, par retournements successifs des tubes, ils ont été laissés quelques minutes sur la paillasse afin de laisser agir l'anticoagulant et centrifugé à une vitesse de 3000 tours/min pendant 5 minutes.

On obtient ainsi le plasma. Ensuite, on procède à la décantation.

Sur ce plasma obtenu, a été effectué pour chacun des individus prélevés le dosage du cholestérol total, cholestérol HDL, cholestérol LDL, les triglycérides et du glucose.

Pour ce qui concerne la thyroïde, nous avons prélevé systématiquement cent soixante dix sept nouveau-nés admis dans le service de néonatalogie.

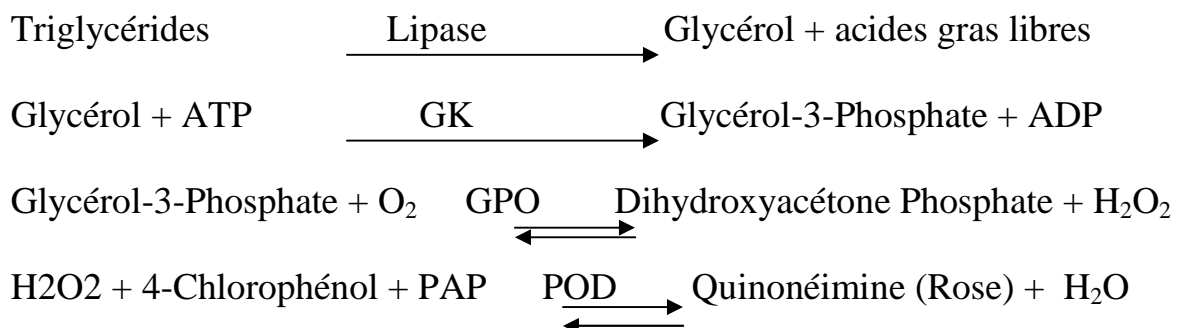
Le prélèvement a été fait soit par ponction veineux périphérique soit par cathétérisme veineux ombilical pour des raisons pratiques.

***Dosage des triglycérides** Code : 80219 Biolabo SA France

Pour le dosage des triglycérides nous avons prélevé 10 µl de sérum dans les tubes de dosage puis nous y avons ajouté 1 ml de réactif. Le mélange est porté à température ambiante pendant 10 min. La lecture de la densité optique (DO) s'est faite dans un spectrophotomètre à 540 nm conformément au principe de dosage.

Le principe de dosage utilisé a respecté les instructions contenues dans la notice du réactif Biolabo France Triglycérides (GPO) Code : 80219

Ce principe est le suivant :



L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration en triglycérides dans le spécimen.

Le résultat est déterminé d'après la formule ci-après

$$\text{Résultat (g/L)} = \frac{\text{Abs Echantillon}}{\text{Abs Etalon}} \times \text{Concentration Etalon}$$

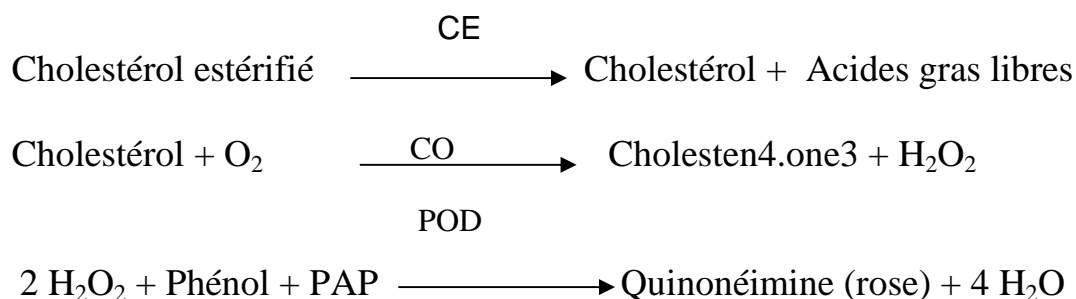
Valeurs référentielles : 0,60 - 1,50 g/l

* **Dosage de cholestérol total** code : 80106 Biolabo SA France

Les mêmes étapes du dosage des triglycérides sont reprises avec le réactif approprié. La lecture de la DO comme dans le cas des triglycérides se fait par comparaison au « blanc » qui est l'eau distillée.

Le principe de dosage utilisé a respecté les instructions contenues dans la notice du réactif Biolabo France Cholestérol (CHOD-PAP) code : 80106.

Le principe de la réaction est la suivante :



Le résultat est déterminé d'après la formule suivante :

$$\text{Résultat (g/L)} = \frac{\text{DO (Echantillon)}}{\text{DO (Etalon)}} \times \text{Concentration Etalon}$$

Valeurs référentielles < 2 g/l

* **Dosage de cholestérol-HDL** Code : 90406 Biolabo SA France

Le principe de dosage utilisé a suivi les instructions contenues dans la notice du réactif Biolabo Cholestérol HDL code : 90406

Au cours de leurs dosages deux phases sont effectuées :

- Premièrement le sérum est mélangé au réactif et laissé à température ambiante pendant 10 min, et centrifuger à nouveau à 5000 tours / min.
- Ensuite le surnageant est prélevé et soumis aux effets de réactif de dosage du cholestérol dont la DO sera lue au spectrophotomètre.

Dans tous les dosages, la DO de l'étalon est toujours lue pour les calculs.

La détermination de la concentration du HDL-C se fait par le calcul selon la formule suivante :

$$\text{Résultat (g/L)} = \frac{\text{DO (Echantillon)}}{\text{DO (Etalon)}} \quad \text{X Concentration X 1,1}$$

L'étalon n'étant pas dilué, le facteur de dilution 1,1 tient compte de la dilution du plasma lors de l'étape de précipitation.

Intervalles de référence : Homme : 0,30-0,60g/l ; Femme : 0,40-0,70g/l

* **Dosage du cholestérol LDL (méthode directe)** : Code 90816 Biolabo SA France

Le principe de dosage utilisé a suivi les instructions contenues dans la notice du réactif Biolabo Cholestérol LDL code : 90816

La méthode directe avec détergents sélectifs, sans prétraitement du spécimen. Au cours de la première phase, seules les lipoprotéines non-LDL sont solubilisées par le détergent1. Le cholestérol ainsi généré, soumis à l'action du cholestérol oxydase (CO) et du cholestérol Estérase (CE), produit un composé incolore.

Au cours de la seconde phase, le détergent² solubilise le cholestérol LDL. Le couple chromogénique développe une réaction colorée proportionnelle à la concentration en cholestérol LDL, la lecture s'effectue à 546 nm (520-580).

En méthode manuelle, calculer $\Delta\text{Abs} = (A_2 - 0,75 A_1)$ pour le dosage et le calibrant.

$$[\text{LDL}] = \frac{\Delta\text{Abs Dosage}}{\Delta\text{Abs Calibrant}} \times \text{Concentration du calibrant}$$

NB : En pratique courante, on peut aussi estimer la concentration de LDL-C par le calcul, notamment selon la formule de FRIEDWAL : $\text{LDL-C} = \text{CT} - [\text{HDL-C} + \text{TG}/2,2]$. Signalons que cette formule est possible dans le cas où les triglycérides sont inférieurs à 4 g/l

Valeurs référentielles < 1,3 g/l

*** Dosage de la glycémie Code 80109 Biolabo SA France**

Le principe de dosage adopté a respecté les instructions contenues dans la notice du réactif Glucose GOD-PAP code 80109

Ce principe est le suivant :

En présence de glucose oxydase, le glucose oxydé en acide gluconique/l'eau oxygénée, libérée au cours de la réaction, réagit sous l'action de la peroxydase, avec le phénol et l' amino-4-phénazone, pour former un complexe rose. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration en glucose.

Valeurs référentielles : 0,7 à 1,1 g/l

*** Dosages de TSH, T4 libre, les Ac anti Tg et Ac anti TPO**

Sur chaque échantillon, les dosages biochimiques suivants (dosage de T4 libre, de TSH, d'Ac anti TPO et dosage d'Ac anti Tg) ont été effectués par la technique ELISA basée sur le principe de sandwich [71]

- TSH et T4 libre : pour l'évaluation de l'état thyroïdien des nouveau-nés.

La TSH a été réalisée pour tous les échantillons et la T4 libre a été dosée sur 93 sérums représentant tous les prélèvements ayant leur TSH élevée ou basse et quelques prélèvements ayant leur TSH normal, selon les valeurs référentielles déterminées par SEZAN et al en 2009 [72]

- Ac anti Tg et Ac anti TPO ont été dosés sur une trentaine d'échantillons pathologiques sur le plan thyroïdien à la recherche d'étiologie.

Les courbes d'étalonnage ont été établies à cet effet. (figure 3 et 4 de la publication n°2)

* Mesure de la densité optique

La technique de calibration suivie est celle adoptée par SEZAN et al [72 ; 73]

La calibration a été effectuée avec trois témoins (six exemplaires de chaque) dans lesquels, la quantité de KI (400µl), et de solution physiologique de Mack-Ewen (3400µl) étaient constantes ; tandis que celle d'H₂O₂ a varié (200µl, 400µl et 600µl). Dans un tube, il n'y avait pas de fragment de thyroïde ; les deux autres en contenaient.

Pour les groupes expérimentaux, la quantité de KI (400µl), de catalase (20µl), d'eau (4000µl) étaient constantes (six exemplaires de chaque tube ont été réalisés). Certains tubes contenaient des fragments de thyroïde de porc non traités et les autres des fragments de thyroïde de porc traités.

Tous les fragments de thyroïde ont été finement découpés à l'aide d'une lame de rasoir. Les tubes ont été homogénéisés avec les agitateurs, incubés au bain marie à 37°C pendant 15 min (T₀). Le surnageant a été prélevé dans un autre tube, homogénéisé à la main et introduit dans un spectrophotomètre. Le calcul de la densité optique (DO) a été basé sur la mesure de l'absorbance du

surnageant à une longueur d'onde de 450 nm ; elle a été mesurée, pour les tubes témoins, à To et pour les groupes expérimentaux à To à 10, 30, 60, 120 et 180 minutes après To.

*** Techniques morphologiques**

Après la mesure de la DO, le fragment de thyroïde a été immédiatement fixé dans du formol à 10%. Les pièces enrobées à la paraffine ont été débitées en coupes sériées de 5 µm sur un microtome rotatif de marque AO Scientific Instruments 820. Les coupes de thyroïde ont été traitées au PAS (Acide Périodiques et réactif de Schiff) et contre colorées à l'hématoxyline de Harris. Elles ont été observées sur un microscope photonique de marque Olympus-41 muni d'une camera (JVC, ½ pouce) aux grossissements 100 et 400 et les images transférées sur un logiciel de traitement d'images (Adobe Photoshop).

PARTIE III
PUBLICATIONS

CHAPITRE I : PUBLICATION N°1 : Prévalence et rôle des lipides dans l'avènement de l'obésité au Bénin

1.1 RESULTATS

1.1.1. Etat nutritionnel et estimation de l'IMC médian de la population étudiée

Au total, 1139 étudiants de l'INMES, provenant de toutes les régions du Bénin, ont participé à cette évaluation de l'état nutritionnel. Le sex-ratio fille/garçon était de 2,03 et la moyenne d'âge de 23,75 ans.

Les individus enquêtés peuvent être classés en 4 groupes selon leur état nutritionnel en ce qui concerne l'apport énergétique. Ceux ayant $IMC < 18,5$ sont dénutris ou malnutris (8,75% pour le sexe féminin et 8% pour le sexe masculin). Ceux ayant IMC compris 18,5 et 24,9 ont un état nutritionnel normal (respectivement 58,8% et 80,8%). Et ceux ayant IMC compris entre 25 et 25,9 sont en excès de poids (22,64% et 10,4%) et ceux ayant $IMC > 30$ sont obèses (9,81% pour le sexe féminin et 0,8% pour le sexe masculin). (Figure 1 de la Publication N°1).

L'IMC médian est de 21,45 pour les individus du sexe masculin et de 23,05 pour le sexe féminin.

1.1.2 Dosage des paramètres biologiques

Au total, 133 étudiants dont 41 supposés obèses et 92 en surpoids à partir de l'IMC calculé, ont été prélevés pour le dosage des paramètres biologiques.

6,38% des personnes en surpoids et 10,25% de celles obèses ont un taux élevé de triglycérides (Figure 2 de la Publication N°1).

24,46% des individus en surpoids et 38,46% des individus obèses ont un taux élevé de cholestérol total (Figure 3 de la Publication N°1).

23,40% des individus en surpoids et 17,95% de ceux supposés obèses ont un taux bas de cholestérol-HDL ; aucun individu n'a un taux de HDL supérieur à la valeur référentielle (Figure 4 de la Publication N°1).

47,88% des individus en surpoids et 61,54% de ceux supposés obèses ont un taux élevé de cholestérol-LDL ; aucun individu n'a un taux de LDL inférieur à la valeur référentielle (Figure 5 de la Publication N°1).

10,86% des individus en surpoids et 9,75% de ceux obèses ont une hyperglycémie ; par contre 32,60% des individus en surpoids et 21,9% des individus obèses ont une hypoglycémie.

24,39% des individus obèses et 19,56% des individus supposés en surpoids ne présentent aucune anomalie par rapport aux paramètres dosés.

Les résultats obtenus de ces travaux ont fait l'objet d'une publication ferme (publication N°1) : **G. YESSOUFOU; E. ATTAKPA. ; F. BABA-MOUSSA ; L. BABA-MOUSSA ; J.D. HOUNHOUIGAN ; A.SEZAN (2012) :**

Prévalence et rôle des lipides dans l'avènement de l'obésité au Bénin.
International Journal of biological and Chemical Sciences (IJBCS), August 2012, Volume 6, Number 4 ; 1695-1702

PUBLICATION N°1

G. YESSOUFOU ; E. ATTAKPA ; F. BABA-MOUSSA ; L. BABA-MOUSSA ; J.D.HOUNHOUIGAN, A.SEZAN.
(2012) : **Prévalence et rôle des lipides dans l'avènement de l'obésité au Bénin** ; Int. J. Biol. Chem. Sci., August 2012 ;
Volume 6, Number 4 ; 1695-1702



Prévalence et rôle des lipides dans l'avènement de l'obésité au Bénin

G. YESSOUFOU¹, E. ATAKPA¹, F. BABA MOUSSA², J.D. HOUNHOUGAN³,
L. BABA-MOUSSA⁴ et A. SEZAN^{1*}

¹Laboratoire de Biomembranes et Signalisation Cellulaire, Département de Physiologie Animale, Faculté des Sciences et Techniques, Université d'Abomey-Calavi BP : 526 Cotonou, Bénin.

²Laboratoire de Microbiologie et de Technologie Alimentaire, Faculté des Sciences et Techniques, Université d'Abomey-Calavi BP : 526 Cotonou, Bénin.

³Laboratoire de Biotechnologie Alimentaire, Département de Nutrition et Sciences Alimentaires, Faculté des Sciences Agronomiques, Université d'Abomey-Calavi, BP : 526 Cotonou, Bénin.

⁴Laboratoire de Biologie et de Typage Moléculaire en Microbiologie, Faculté des Sciences et Techniques, Université d'Abomey-Calavi 05 BP : 1604 Cotonou, Bénin.

*Auteur correspondant, E-mail: sezco@live.fr

Tél : 00229 21 33 48 18 Fax : 00 229 21 33 48 18 Portable : 96 81 79 14 / 94 14 31 60

RESUME

Le recueil des mesures anthropométriques des étudiants de l'Institut National Médico-Social (INMES) au Bénin nous a permis de calculer l'Indice de Masse Corporelle de cette population, seul indicateur pour évaluer l'état nutritionnel des adultes de point de vue énergétique. Au terme de cette évaluation, il ressort que la prévalence de l'obésité est plus élevée chez les femmes (9,81%) que chez les hommes (0,8%). L'indice de Masse Corporelle (IMC) médian est estimé à 23,03 chez les femmes contre 21,45 chez les hommes. Pour savoir les causes éventuelles de l'obésité, nous avons prélevé le sang de 41 étudiants supposés obèses et 92 en surpoids et avons dosé les paramètres biologiques comme Cholestérol Total, Cholestérol-HDL, Cholestérol-LDL et Triglycérides. Il ressort de cette étude que, sur les quatre (04) composants lipidiques dosés, seul le taux de cholestérol-LDL est élevé au sein de cette population avec une valeur médiane de 1,52 g/l. Aussi, nous constatons une disparité dans les paramètres dosés. Par ailleurs, presque le quart (25%) des individus en surpoids ou obèses ont une lipidémie normale. D'après nos résultats, c'est le métabolisme de Cholestérol-LDL qui est perturbé et que l'état d'obésité serait lié à d'autres facteurs tels que génétiques, hormonaux et autres.

© 2012 International Formulae Group. All rights reserved.

Mots clés: Bénin, obésité, IMC, médian, cholestérol-LDL.

INTRODUCTION

Le surpoids et l'obésité représentent plus une menace grandissante pour la santé des populations dans les pays développés que dans les pays en voie de développement comme le Bénin. Les lipides alimentaires, du fait de leur valeur énergétique élevée, jouent

un rôle important dans le développement de cette pathologie (Kang, 2002). Les perturbations du système de transport de ces lipides dans l'organisme (sous forme de lipoprotéines) pourraient provoquer ces troubles de santé (Pont, 2002 ; Proenza, 2000).

© 2012 International Formulae Group. All rights reserved.

DOI : <http://dx.doi.org/10.4314/ijbcs.v6i4.26>

Dans le monde, sur six (06) milliards d'individus, trois (03) milliards sont sous alimentés et les autres sont en train de devenir obèses (Gurney, 1988). La prévalence de l'obésité augmente partout dans le monde à un rythme alarmant, et plus dans les pays développés que dans les pays sous-développés. Elle est encore relativement peu fréquente dans les pays africains, mais a une prévalence plus grande dans les populations urbaines que dans les populations rurales.

Au Bénin, peu d'études épidémiologiques se sont consacrées à l'obésité. Cependant, il est à signaler que l'étude menée par Acakpo et al. (2000) a montré que la prévalence de l'obésité dans la ville de Cotonou était de 16% en 2000.

Selon l'OMS (2011), l'Indice de Masse Corporelle (IMC) est la mesure la plus utile du surpoids et de l'obésité dans une population car chez l'adulte, l'échelle est la même quels que soient le sexe ou l'âge du sujet. Par ailleurs, un IMC élevé est un important facteur de risque des maladies chroniques (maladies cardiovasculaires, diabète et certains cancers).

Face à cette situation, nous nous sommes proposés de déterminer la prévalence de l'obésité, d'estimer L'IMC moyen d'une population estudiantine à Cotonou et de rechercher les causes métaboliques (lipidiques) de cette pathologie au sein de cette population.

MATERIEL ET METHODES

Cadre d'étude

Nous avons travaillé dans l'Institut National Médico-Social (INMES) et à l'Institut des Sciences Biomédicales Appliquées (ISBA) à Cotonou au Bénin.

Matériel

Outils de recueil

La collecte des données a été réalisée par les outils ci-après :

- Toise
- Balance pèse-personne marque SECA

Recueil de mesures

Les mesures du poids et de la taille ont été effectuées conformément aux procédures recommandées par l'OMS par une équipe de 3 personnes. La mesure du poids a été faite sur des balances de marque SECA Optima 760 (précision estimer à + 200 g). La mesure de la taille a été réalisée par des toises. L'indice de masse corporelle (IMC) a été calculé avec les calculatrices de marque CASIO. La saisie des données a été faite avec le logiciel Excel. L'IMC médian, de même que les prévalences ont été déterminées par le même logiciel. Il constitue une estimation relativement objective de la surface adipeuse du corps.

Méthodologie

Répartition des élèves selon les catégories de l'IMC

La répartition des étudiants de l'INMES par catégorie de l'IMC a été faite selon la classification officielle admise par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS 2003).

- Dénutrition : $IMC < 18,5$;
- Normal : $18,5 < IMC < 24,9$;
- Excès de poids : $25 < IMC < 29,9$
- Obésité : $IMC > 30$

Echantillonnage

L'échantillon de la population analysée est composé de 1139 élèves de l'INMES dont 764 de sexe féminin et de 375 de sexe masculin âgés de 18 à 45 ans provenant de toutes les régions du Bénin. Des prélèvements ont été réalisés sur une population restreinte, tout sexe confondu, de 131 individus dont 41 supposés obèses et 92 supposés en surpoids, pour la mesure des paramètres biochimiques. Chez les sujets à jeun depuis 10 heures au moins, le prélèvement du sang veineux a été obtenu dans les tubes contenant l'anticoagulant EDTA préalablement identifiés. Après homogénéisation correcte et soigneuse, par retournements successifs des tubes, ils ont été centrifugés. Sur le plasma obtenu, il a été effectué le dosage du

cholestérol total, du cholestérol HDL, du cholestérol LDL et des triglycérides.

Nous avons utilisés coffrets de réactifs (Biolabo S.A France) pour le dosage enzymatique du cholestérol total, du cholestérol HDL, du cholestérol LDL et des triglycérides.

Le principe de dosage de Cholesterol-HDL est celui de la méthode de dosage directe décrit dans les instructions contenues dans la notice du réactif BIOLABO Cholesterol-HDL code 90406. Le calibreteur Cholestérol- HDL BIOLABO est utilisé selon les mêmes instructions. Les valeurs du Calibreteur Cholesterol-HDL BIOLABO sont établies par des procédures traçables sur le « National Reference System for Cholesterol » (NRS/CHOL). Valeurs usuelles : Hommes 0,30-0,60g/l Femmes 0,40-0,70g/l.

Tout comme le dosage de Cholesterol-HDL, le réactif BIOLABO LDL- Cholesterol code 90816 été utilisé. Les instructions contenues dans la notice ont été respectées. Les valeurs du calibreteur sont établies par des procédures traçables sur le « National Reference System for Cholesterol » (NRS/CHOL). Valeurs usuelles : < 1,3 g/L.

En ce qui concerne le dosage du Cholestérol total et de triglycérides : le principe de dosage utilisé a respecté les instructions contenues dans la notice du réactif BIOLABO Cholestérol (CHOD-PAP) code 80106 et celle du réactif BIOLABO Triglycérides (GPO) code 80219. Les valeurs usuelles de cholestérol Total et de triglycérides sont respectivement 1,50 à 2,60 g/L (Allain, 1974) et 0,60 à 1,50g/L (Esders, 1979).

RESULTATS

Etat nutritionnel et estimation d'IMC médian de la population étudiée

Les individus enquêtés peuvent être classés en 4 groupes selon leur état

nutritionnel en ce qui concerne l'apport énergétique. Ceux ayant IMC < 18,5 sont dénutris ou malnutris (8,75% pour le sexe féminin et 8% pour le sexe masculin). Ceux ayant IMC compris 18,5 et 24,9 ont un état nutritionnel normal (respectivement 58,8% et 80,8%). Et ceux ayant IMC compris entre 25 et 29,9 sont en excès de poids (22,64% et 10,4%) et ceux ayant IMC > 30 sont obèses (9,81% pour le sexe féminin et 0,8% pour le sexe masculin) (Figure 1).

L'IMC médian est de 21,45 pour les individus du sexe masculin et de 23,05 pour le sexe féminin.

Dosage des paramètres lipidiques

Le taux des lipides sanguins restent en général perturbé pendant la prise de poids par l'individu. Dans ce travail nous avons évalué les taux de Triglycérides, de Cholestérol total, de Cholestérol HDL et de cholestérol LDL sanguins. La Figure 2 montre que 6,38% des personnes en surpoids et 10,25% de celles obèses ont un taux élevé de triglycérides. Par ailleurs, le cholestérol Total et celui provenant des lipoprotéines HDL et LDL sanguins ont un comportement différent. 24,46% des individus en surpoids et 38,46% des individus obèses ont un taux élevé de cholestérol total (Figure 3). 23,40% des individus en surpoids et 17,95% de ceux supposés obèses ont un taux bas de cholestérol-HDL ; aucun individu n'a un taux de HDL supérieur à la valeur référentielle (Figure 4). 47,88% des individus en surpoids et 61,54% de ceux supposés obèses ont un taux élevé de cholestérol-LDL ; aucun individu n'a un taux de LDL inférieur à la valeur référentielle (Figure 5). 24,39% des individus obèses et 19,56% des individus supposés en surpoids ne présentent aucune anomalie par rapport aux paramètres dosés.

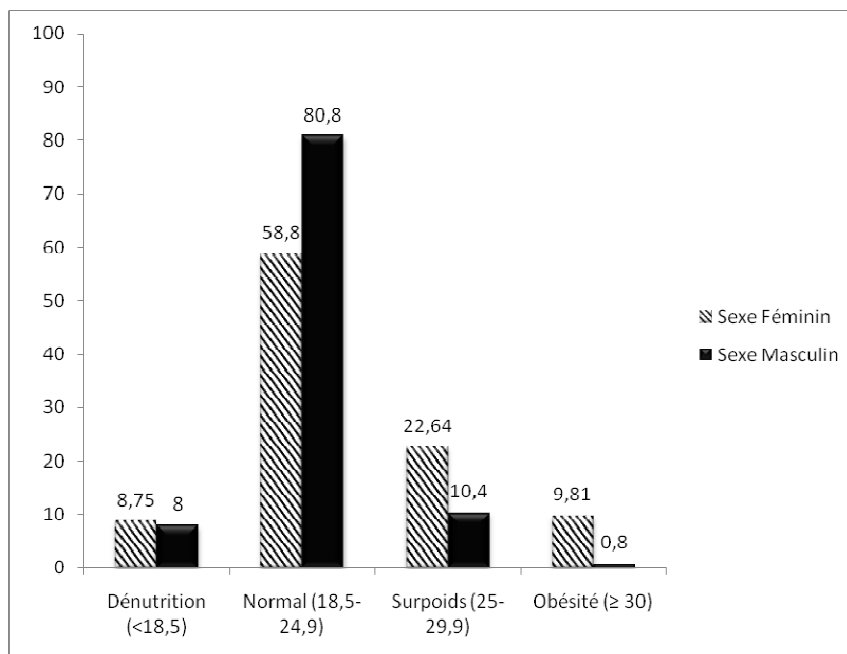


Figure 1: Distribution de l'IMC chez les élèves en fonction de sexe. Les individus de sexe féminin ont une prévalence plus élevée en surpoids (22,64%) et en obésité (9,81%) que ceux du sexe masculin (10,4% et 0,8%).

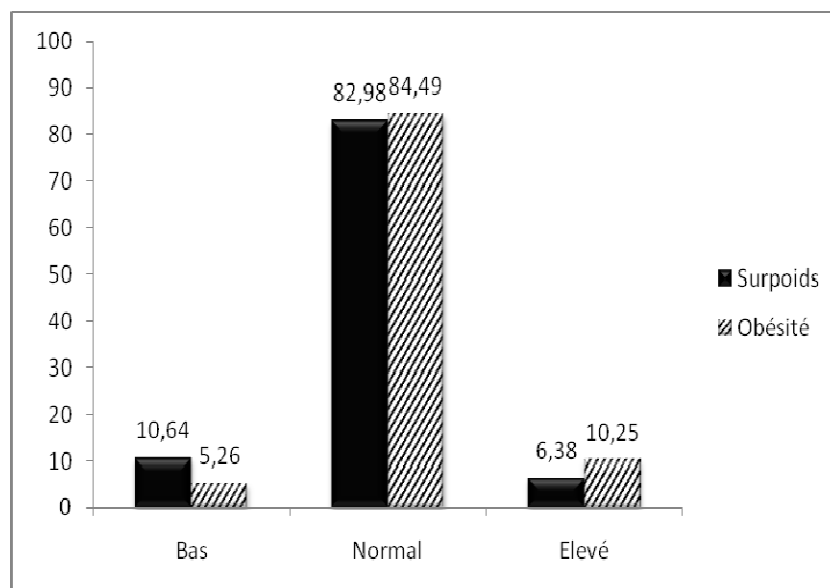


Figure 2: Hypertriglycéridémie chez les élèves obèses et en surpoids. 6,38% des individus en surpoids ont un taux de glycérides élevé et 10,25% des individus obèses ont un taux de glycérides élevé.

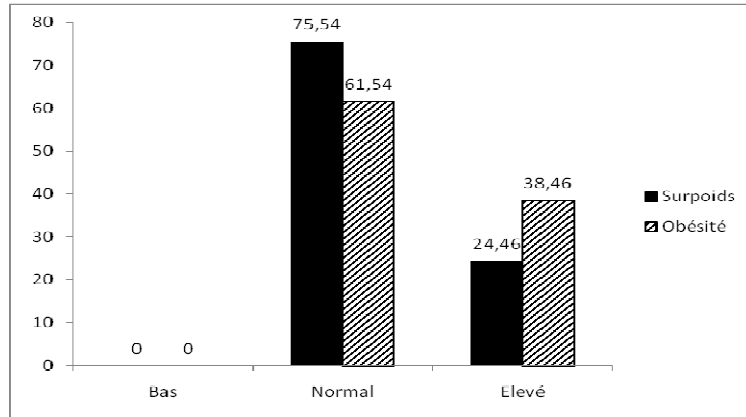


Figure 3: Cholestérol total chez les élèves obèses et en surpoids. Chez les individus en surpoids, 24,46% ont un taux de cholestérol total élevé tandis que 38,46% d'obèses ont ce taux élevé.

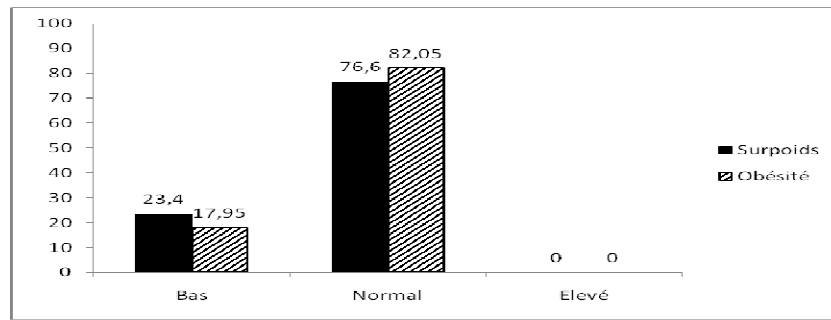


Figure 4: Cholestérol HDL chez les élèves obèses et en surpoids. 23,40% des individus en surpoids et 17,95% d'obèses ont un taux de HDL-C bas. Aucun individu n'a un taux de HDL supérieur à la valeur référentielle.

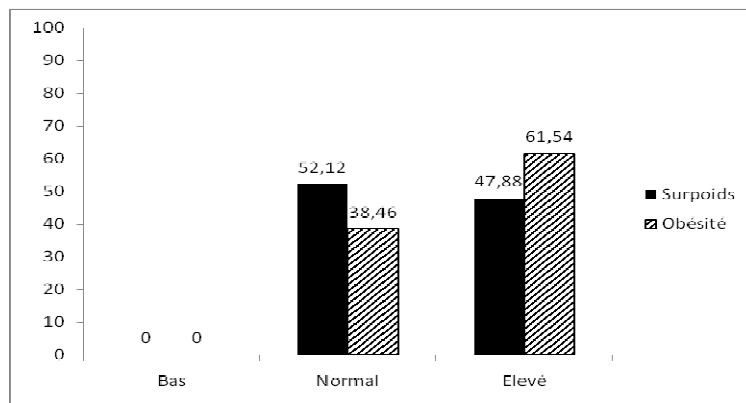


Figure 5: Cholestérol LDL chez les élèves obèses et en surpoids. 47,88% d'individus en surpoids et 61,54% des obèses ont un taux de LDL-C élevé. Aucun individu n'a un taux de LDL inférieur à la valeur référentielle.

DISCUSSION

Il ressort de l'analyse de ces résultats que les individus enquêtés peuvent être classés en 4 groupes selon leur état nutritionnel en ce qui concerne l'apport énergétique. Les individus ayant IMC strictement inférieur à 18,5 sont dénutris ou malnutris (insuffisance pondérale), ceux ayant IMC compris 18,5 et 24,9 ont un état nutritionnel normal. Les sujets qui ont un IMC compris entre 25 et 25,9 sont en excès de poids et ceux ayant IMC strictement supérieur à 30 sont obèses (surcharge pondérale). L'insuffisance pondérale et la surcharge pondérale sont toutes deux dangereuses (OMS, 2003): l'insuffisance pondérale (8% pour le sexe masculin et de 8,76% pour sexe féminin) au sein de la population étudiée constitue une préoccupation importante dans les pays en développement (Shetty, 1994) comme l'a souligné Shetty dans son étude. Il a montré que la capacité de travail est réduite lorsque l'IMC est en dessous de 18,5. Plusieurs raisons peuvent justifier l'état de dénutrition de ce groupe ; soit ce sont des individus qui avaient des prédispositions héréditaires de maigreur, soit ce sont des individus qui sont en convalescence d'une pathologie qui avait entraîné une chute de poids, ou ce sont ceux qui souffrent d'une malnutrition chronique.

La surcharge pondérale (surpoids : 10,40% sexe masculin et 22,64% sexe féminin ; obésité : 9,8% sexe féminin) au sein de la population étudiée est un facteur de risque important des maladies cardiovasculaires, maladies métaboliques et certains cancers comme l'a démontré Munoz et al. (2004).

La prévalence de l'obésité dans la population étudiée est de 6,84%. Elle serait plus élevée si l'enquête incluait les personnes âgées de plus de 45 ans comme le révèlent Delpeuch et al. (1997) et Stam et al. (1999). La prévalence que rapporte notre étude est en harmonie avec celle de Sagbohan (1993) qui était de 7% chez les adultes de Cotonou. Mais elle est largement inférieure à celle d'Acakpo

et al. (2000) estimée à 16.8% qui ont fait leur étude sur une population incluant les personnes âgées qui sont le plus souvent à risque. Par ailleurs la prévalence de l'obésité de 9,08% au niveau des individus de sexe féminin est légèrement inférieure à celle obtenue dans l'étude effectuée par Allassani en 2007 au Bénin. Cette différence s'explique par le fait que l'étude menée par ce dernier est portée sur les sujets de 65 ans et plus, une tranche d'âge plus exposé aux facteurs de risque de l'obésité. Il est intéressant de constater l'augmentation de ces prévalences chez le sexe féminin. Ceci est bien conforme aux résultats des travaux de Acakpo et al. (2000). De même, les études faites en Chine par l'OMS (WHO, 1998) ont abouti aux mêmes résultats que celles de Cotonou: les femmes de 20 à 45 ans sont plus obèses que les hommes du même âge. Ce qui pourrait se justifier par l'anatomie de la femme où il y a une prédominance du tissu adipeux par rapport à celui de l'homme.

L'IMC médian de la population étudiée est de 23,05 pour le sexe féminin et de 21,45 pour le sexe masculin. Il ressort de ces valeurs d'IMC médian que les individus de sexe féminin sont plus exposés à l'obésité ; ce qui est confirmé par les résultats de l'enquête (9,81% de prévalence pour obésité et 22,64% pour excès de poids chez les individus de sexe féminin). De même, l'analyse qu'a effectuée Rose (1991) de l'étude (Intersalt Cooperative Research Group, 1988) parle d'une augmentation de 4,66% de la prévalence de l'obésité chaque fois que l'IMC médian de la population augmente d'une unité au-delà de 23.

Ces résultats sont en partie conformes à ceux de Scheen (1998), en Belgique qui montra qu'un excès pondéral est fortement corrélé à une hypertriglycéridémie, un abaissement du taux de cholestérol HDL et une augmentation du cholestérol LDL. La combinaison de ces trois anomalies expose les individus à un risque élevé d'athérosclérose selon Mistra et al en 2004. Si les travaux de Scheen en 1998 en Belgique révèlent qu'un excès pondéral est fortement corrélé à une

hyper triglycéridémie et à un abaissement du taux de cholestérol HDL, notre étude par contre montre un taux normal de ces deux paramètres (valeurs médianes : pour TG ; 0,76 g/l et pour HDL-C ; 0,40 g/l) dans cette population estudiantine. En somme, c'est le métabolisme des LDL-C (valeur médiane : 1,52 g/l) qui est perturbé chez les étudiants de l'institut parmi les quatre paramètres dosés.

Ces troubles se traduisent par un métabolisme réduit des LDL avec pour conséquences, une augmentation de LDL petites, denses très oxydables (Ducobu, 2005) (qu'on n'a pas pu doser dans cette étude). Les particules de LDL ainsi modifiées, sont captées par les récepteurs scavengers présents en abondance sur les macrophages ; la captation de ces LDL entraîne l'accumulation de cholestérol dans les macrophages de la paroi vasculaire provoquant ainsi leur transformation en cellules spumeuses (foam cells) qui jouent un rôle essentiel dans les premières étapes de l'athérogénèse (Ducobu, 2003). Ce qui permet de penser que ces individus sont exposés au risque élevé de maladies métaboliques et maladies cardiovasculaires.

Conclusion

Les résultats obtenus nous ont permis de constater que les lipides ont un impact dans l'apparition et l'installation du surpoids et de l'obésité. Les étudiants en situation de surpoids ou d'obésité présentent un désordre dans le métabolisme des lipides.

Au regard de tous ces résultats, nous pensons que le syndrome métabolique pourrait être à l'origine de cette disparité observée dans les paramètres mesurés comme l'ont souligné plusieurs auteurs (Yoshino, 2006 ; Huang et al., 2008).

Par ailleurs, 25,64% des individus supposés obèses et 19,14% des individus en surpoids ont une lipidémie normale. Ainsi leur état d'obésité ou de surpoids serait lié à d'autres facteurs tels que génétiques (Perusse, 2003), hormonaux (Munoz, 2004; Bell-Anderson, 2004) et autres déjà signalés.

REFERENCES

- Acakpo A, Fayomi B, Djrolo F, Kolanowski J, Agueh V, Makoutode M, Sahaha Louvain JB. 2000. Prévalence et étude des facteurs déterminants de l'obésité à Cotonou. *MED.*, **119**: 276-281.
- Allain CC, Poon LS, Chan CSG, Richmond W, Fu PC. 1974. Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin. Chem.*, **20**(4): 470-475.
- Esters TW, Michrina CA. 1979. Purification and properties of L-alpha-glycerophosphate oxidase from *Streptococcus faecium* ATCC 12755. *J. Biol. Chem.*, **254**(8): 2710-2715.
- ALLASSANI AS. 2007. Prévalence de l'obésité dans la population béninoise chez les sujets âgés de 65 ans et plus. Thèse de médecine. N°1328 Université d'Abomey Calavi, Bénin.
- Bell-anderson KS, Bryson JM. 2004. Leptin as a potential treatment for obesity progress to date. *Endocrinol.*, **3**(1): 11-18.
- Delpuech F, Maire B. 1997. Obésité et développement des pays du sud. *Médecine Tropicale*, **57**: 382-386.
- Ducobu J. 2005. Dyslipidémie et diabète. *Revue Médicale de Liège*. **60**(5-6) : 578-585.
- Ducobu J, Heller E, Van Gaal L. 2003. *Recommandations pour le Diagnostic et le Traitement des Dyslipidémies: Guide de Poche* (4^{ème} edn). Belgian Lipid Club; 8-12.
- Gurney M, Gorstein J. 1988. Prévalence mondiale de l'obésité ; un premier aperçu des données disponibles. Rapport trimestriel de statistiques sanitaires mondiales N° 41 (3/4), 251-254.
- Huang J, Parish R, Mansi I, Yu H, Kennen EM, Davis T, Carden D. 2008 Oct. Non-high-density lipoprotein cholesterol in patients with metabolic syndrome. *J Investig. Med.*, **56**(7): 931-937.
- Intersalt Cooperative Research Group. 1998. An international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *BMJ.*, **297**(6644): 319-328.

- Kang HS, Gutin B, Barbeau P, Litaker MS, Allison J, Len A. 2002. Low-density lipoprotein particle size, central obesity, cardiovascular fitness, and insulin resistance syndrome markers in obese youths. *International Journal of Obesity*, **26**(8): 1030-1035.
- Munoz M, Mazure RA, Culebras JM. 2004. Obesity and the immune system. *Nutr Hosp.*, **19**(6): 319-324.
- MISRA A, LUTHRA K, VIKRAM NK. 2004. Dyslipidemia in Asian Indians: determinants and significance. *J. Assoc. Physicians India*, **52**: 137-142.
- OMS. 2003. Obésité : Prévention et prise en charge de l'épidémie mondiale : série de Rapports Techniques n°894, 196-200.
- OMS. 2011. Obésité et surpoids: Aide-mémoire. N° 311.
- Perusse L, Boucharde C. 2003. Bases génétiques de l'obésité familiale au Québec. *Medecine/Sciences*, **19**: 937-942.
- Pont F, Duvillard L, Florentin E, Gambert P, Verges B. 2002. High-density lipoprotein apolipoprotein A-I kinetics in obese insulin resistant patients. An in vivo stable isotope study. *International Journal of Obesity*, **26**(9): 1151-1158.
- Proenza AM, Poissonnet CM, Ozata M, Ozen S, Curan S, Palou A, Strosberg A D. 2000. Association of sets of alleles of genes encoding β_3 -adrenoreceptor, uncoupling protein 1 and lipoprotein lipase with increased risk of metabolic complications in obesity. *International Journal of Obesity*, **24**(1): 93-100.
- Yoshino G. 2006. Metabolic syndrome and small dense LDL. *Rinsho Byori.*, **54**(12): 1247-1256.
- Rose G. 1991. Population distributions of risk and disease. *Nutrition, Métabolism and Cardiovascular Diseases*, **1**: 37-40.
- Shetty PS, James WPT. 1994. Functional consequences of low BMI in adults. In Body mass index. A measure of chronic energy deficiency in adults. Rome (Italie), Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture (FAO Food and Nutrition Paper Series, N° 56).
- Stam-Moraga MC, Kolanowski J, Dramaix M, De Backer G, Kornitzer MD. Int J Obes Relat Metab Disord. 1999. Sociodemographic and nutritional determinants of obesity in Belgium. *Int J Obes.*, **23**(1): 1-9.
- Sagbohan A. 1993. Les problèmes alimentaires et nutritionnels dans la ville de Cotonou (Bénin). Rapport Credesa.
- Scheen AJ. 1998. Le syndrome X, à la croisée des maladies métaboliques et cardiovasculaires = X syndrome : Between metabolic disorders and cardiovascular diseases. *Revue Médicale de Liège*, **53**(1): 29-32.
- WHO. 1998. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity N° 276.

Le pourcentage élevé d'individus obèses (24,39%) ou en surpoids (19,56%) de la population estudiantine étudiée, présentait une lipidémie normale (publication n°1).

Or selon MUNOZ, 2004, l'état d'obésité ou de surpoids serait lié à des facteurs hormonaux.

Aussi, des travaux antérieurs [50] n'ont-ils pas montré l'existence de la relation entre l'obésité et la glande thyroïde.

Cette glande sécrète des hormones thyroïdiennes (T_3 et T_4) qui agissent sur le métabolisme de base, facteur déterminant de la prise de poids et qui peut aboutir à l'excès de poids et à l'obésité.

Donc une perturbation de cette glande thyroïde peut être à la base d'une surcharge pondérale.

Ainsi nous avons mené l'étude de la prévalence des perturbations thyroïdiennes néonatales qui a fait l'objet de la seconde publication.

CHAPITRE 2 : PUBLICATION N°2

Etude de la prévalence des perturbations thyroïdiennes néonatales au Bénin

2.1 Résultats

*** Répartition des nouveaux-nés :**

La tranche d'âge la mieux représentée est comprise entre 0 et 3 jours pour les deux sexes.

*** Dosage de T4libre et de TSHus :**

On note un taux de 28% d'hypothyroïdie néonatale et 2,25% d'hyperthyroïdie et de 69,75% d'euthyroïdie .

*** Dosage des anticorps anti thyroglobuline (Ac-Anti Tg) et Anticorps anti thyroperoxidases (Ac-Anti TPO)**

Les Ac anti Tg sont présents dans 18 cas sur les 30 échantillons testés avec taux élevé. Dans 7 cas, le taux est resté bas, le reste étant un taux moyen.

Par contre, les Ac anti TPO sont non significatifs dans tous les cas.

Les anomalies des Ac antithyroïdiens concernent 10 nouveau-nés hypothyroïdiens. Ces anomalies n'ont pas été testées chez les sujets suspects d'hyperthyroïdie.

*** Les décès**

On observe 57% de décès parmi les euthyroïdiens et 43% parmi les hypothyroïdiens.

Les résultats obtenus de ces travaux ont fait l'objet d'une publication ferme (publication N°2) : **YESSOUFOU G.; AGOSSOU A E. ; BABA-MOUSSA F. ; BABA-MOUSSA L. ; SEZAN A. (2012) : Etude de la prévalence des perturbations thyroïdiennes néonatales au Bénin. Mali Médical., 2012 Tome XXVII ; N° 2 ; 16-20**

PUBLICATION N°2

YESSOUFOU G.; AGOSSOU A E. ; BABA-MOUSSA F. ; BABA-MOUSSA L. ; SEZAN A. (2012) : Etude de la prévalence des perturbations thyroïdiennes néonatales au Bénin. Mali Médical., 2012 Tome XXVII ; N° 2 ; 16-20

ETUDE DE LA PREVALENCE DES PERTURBATIONS THYROÏDIENNES NEONATALES AU BENIN**Title: Study of the prevalence of neonatal thyroid disturbances in Benin**

YESSOUFOU G. : Laboratoire de Biomembranes et Signalisation Cellulaire, Département de Physiologie Animale, FAST, Université d'Abomey Calavi, B.P. 526, Cotonou République du Bénin

AGOSSOU A.E. : Laboratoire de Biomembranes et Signalisation Cellulaire, Département de Physiologie Animale, FAST, Université d'Abomey Calavi, B.P. 526, Cotonou République du Bénin

BABA- MOUSSA F. : Laboratoire de Microbiologie et de Technologie Alimentaire, FAST, Université d'Abomey Calavi, B.P. 526, Cotonou République du Bénin

BABA-MOUSSA L. : Laboratoire de Biologie et de Typage Moléculaire en Microbiologie, Département de Biochimie et de Biologie Cellulaire, FAST, Université d'Abomey Calavi, 05 B.P. 1604 Cotonou République du Bénin

SEZAN A. * : Laboratoire de Biomembranes et Signalisation Cellulaire, Département de Physiologie Animale, FAST, Université d'Abomey Calavi, 06 B.P. 3041, Cotonou République du Bénin

***Adresser toute correspondance à** : Prof. SEZAN Alphonse 06 B.P.3041 Cotonou BENIN Tel: 00 229 96 81 79 14 ou 00 229 94 14 31 60 Email: alphonse.sezan@fast.uac.bj

Mots clés : Bénin, Thyroïde, Hypothyroïdie, congénitale, néonatales

Keywords: Benin, Thyroid, Hypothyroidism, congenital, neonatal

RESUME

But : La détermination des concentrations de thyroxine libre (T4 libre) et de thyrotropine (TSH), chez 177 nouveaux nés âgés de 0 à 7 jours à Cotonou au Bénin a permis d'établir le profil de perturbations thyroïdiennes néonatales.

Matériels et Méthode : L'état thyroïdien immunitaire a été mis en évidence par le dosage des anticorps anti thyroglobuline (Ac Anti Tg) et Anticorps anti Thyroperoxydase (Ac Anti TPO).

Résultats : La prévalence du dysfonctionnement de la glande thyroïde chez les nouveaux nés a été de 28% d'hypothyroïdie et 2,25 % d'hyperthyroïdie. Parmi les hypothyroïdiens, on note une hypothyroïdie franche de 53%, une hypothyroïdie primaire de 25%, une hypothyroïdie secondaire de 20% et une hypothyroïdie indéterminée de 2%. Aussi 73,33% des hypothyroïdiens présentent-ils un taux d'anticorps anti thyroglobulines supérieur au seuil de la normalité et 41,18% des euthyroïdiens, un taux élevé d'anticorps anti thyroglobulines. Ceci a permis de suggérer une thyroïdite lymphocytaire.

Conclusion : Les résultats des travaux ont montré l'apparition des affections thyroïdiennes néonatales par une l'hypothyroïdie très prononcée. Celle-ci est probablement due à un transfert de l'anticorps anti thyroglobuline d'origine maternelle vers le fœtus pendant la gestation.

Mots clés : Bénin, Thyroïde Hypothyroïdie, congénitale, néonatales

ABSTRACT

Study of the prevalence of neonatal thyroid disturbances in Benin

OBJECTIVE: The determination of concentrations of free thyroxine (FT4) and thyrotropin (TSH), in infants born in Cotonou, Benin has established the profile of neonatal thyroid disturbance.

DESIGN AND SUBJECTS: The detection of thyroid immune status by measuring antibodies to thyroglobulin (Tg Ab Anti) Antibody and Anti Thyroperoxidase (Anti TPO Ab) was performed. As venous blood was collected from 177 neonates aged 0 to 7 days.

RESULTS: We measured free thyroxine, thyrotropin, and antibodies to thyroglobulin, Anti Thyroperoxidase and detected a prevalence of dysfunction of the thyroid gland in neonates is from 28% for hypothyroidism, 2.25% of hyperthyroidism. Among hypothyroid, there was a frank hypothyroidism of 53%, hypothyroidism in 25% Primary, secondary hypothyroidism of 20% and hypothyroidism unspecified 2%. Also 73.33% of hypothyroid shows an antibody against thyroglobulin above the threshold of normality and 41.18% of euthyroid have a high Anti thyroglobulin Antibody This allows us to suggest lymphocytic thyroiditis.

CONCLUSION: The results of our studies show the onset of thyroid disease after neonatal hypothyroidism very pronounced. This is probably due to a transfer of the Anti- thyroglobulin Antibody of maternal origin to the fetus during pregnancy.

Keywords: Benin, Thyroid, Hypothyroidism, congenital, neonatale

INTRODUCTION

La thyroïde est une glande endocrine dont le mécanisme d'action est mieux connu de nos jours [1]. Dans le cas particulier du nouveau-né,

les hormones thyroïdiennes interviennent dans la croissance staturale et le développement du cerveau [2].

Classiquement le placenta est considéré comme une barrière au transport de T3 et T4 libres, cependant les études récentes ont évoqué la possibilité d'un passage transplacentaire d'hormones thyroïdiennes de la mère vers le fœtus dès le début de la grossesse [3]. La glande thyroïde du fœtus commence à fonctionner entre la dixième et la douzième semaine de gestation. Les hormones thyroïdiennes sont importantes pour le développement du système nerveux du fœtus et proviennent probablement de la sécrétion de sa propre glande thyroïde aussi bien que de petites quantités d'hormones thyroïdiennes de la mère qui traversent le placenta. L'iode et la TRH maternels traversent facilement le placenta, tandis que la TSH n'arrive pas à la franchir. La TRH peut être détectée dans l'hypothalamus fœtal à la fin du premier trimestre ; dans la même période la thyroïde fœtale commence à concentrer l'iode qu'elle utilise pour produire ses propres hormones thyroïdiennes [3].

Chez les nouveau-nés atteints d'hypothyroïdie congénitale, la glande thyroïde, pour des raisons inconnues, ne se développe pas (athyréose) ou est beaucoup plus petite que la normale (atrophie). Environ 10 % des nouveau-nés atteints d'hypothyroïdie congénitale seront incapables de sécréter les hormones thyroïdiennes, même si la glande thyroïde est présente (goitre congénital). La mutation des gènes codant pour la synthèse du symport NIS, de la TPO et de la Tg peut aussi en être la cause [4].

L'hypothyroïdie chez le nouveau-né est réellement une situation d'urgence. Comme le développement normal du cerveau et des tissus neutres au début de la vie exige un niveau adéquat d'hormones thyroïdiennes, une déficience en hormones thyroïdiennes provoque des handicaps mentaux et physiques graves, irréversibles, état connu sous le nom de crétinisme. Il est connu que la majeure partie du développement du cerveau, soit 90 %, survient durant les deux premières années de la vie [5]. Au cours de la grossesse les Ac antithyroïdiens de type Ig G de la mère traversent le placenta. L'Ac anti Tg se fixe sur la Tg par ses récepteurs et l'empêche d'exercer sa fonction. L'Ac anti TPO se fixe sur ses récepteurs membranaires et par un mécanisme de transduction désactive la TPO. La conséquence est une hypothyroïdie [6].

Les résultats d'un travail préliminaire au Bénin a montré que l'hypothyroïdie touche 19% de la population étudiée dont 13 % de femmes [7]. L'objectif de ce travail est d'identifier les perturbations thyroïdiennes néonatales au Bénin.

MATERIEL ET METHODES

Le travail a été mené à la Maternité Lagune dans le service de Néonatalogie et à l'Institut des Sciences Biomédicales Appliquées (ISBA) de Cotonou au Bénin.

L'enquête a concerné 177 nouveau-nés dont 103 de sexe masculin et 74 de sexe féminin, âgés de 0 à 7 jours dans le service de néonatalogie. Ils ont été tirés de façon aléatoire par ordre d'arrivée avec un taux de sondage de 24,30 %. La répartition de cette population est représentée par la figure 1.

Dosage de T4 libre ou Free T4 : La technique ELISA pour la détermination quantitative de T4 libre a été utilisée.

Les microcupules recouvertes d'un extrait d'un Ac polyclonal sont incubés avec les étalons ou les échantillons de patients et une solution d'Ac anti T4 monoclonal spécifique. Durant l'incubation la fraction libre de T4 présente dans le sérum se lie à l'Ac anti T4 monoclonal qui se lie à son tour à l'Ac polyclonal. Après avoir rejeté toutes les molécules non liées par des lavages, on ajoute T4-HRP (horse Raddish peroxydase conjugated to T4). On rejette à nouveau toutes les molécules non fixées, les microcupules sont incubées avec un substrat contenant du peroxyde d'hydrogène et une solution tampon de tétraméthylbenzidine.

Une coloration bleue proportionnelle à la concentration de T4 se développe dans les microcupules.

La réaction est arrêtée en ajoutant le $2\text{NH}_2\text{SO}_4$.

Les DO (densités optiques) sont lues à la longueur d'onde de 450nm

La concentration de T4 libre est déterminée en projetant les DO des échantillons sur la courbe tracer à partir des valeurs obtenues pour les étalons.

Les valeurs normales : 0,59 – 1,33 ng / dl. Les coffrets de réactifs proviennent de chez la société Randox Laboratories. Les courbes de calibration sur représentées sur la figure 1

Dosage de TSHus

Nous avons utilisé les réactifs de dosage ultra sensible de TSH (TSH_{us}) en coffret provenant de la société Randox Laboratories.

Il s'agit d'une méthode de dosage immunoenzymatique en phase solide (ELISA ou enzyme linked immunosorbent assay) basée sur le principe du sandwich. Les microcupules de la plaque du kit sont recouvertes d'un anticorps monoclonal dirigé contre un site antigénique unique d'une molécule de TSH humaine. Une aliquote d'échantillon contenant de la TSH endogène est incubée avec le conjugué enzymatique, qui est un anticorps polyclonal dirigé spécifiquement contre la molécule de TSH

et conjuguée à une peroxydase de raifort. Le conjugué non lié est éliminé. La quantité de peroxydase liée est proportionnelle à la concentration de TSH dans l'échantillon. Lorsque l'on ajoute un substrat et un chromogène, l'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration de TSH dans le sérum.

La lecture se fait à 450 nm et les densités optiques sont rapportées à la courbe tracée à partir des valeurs obtenues par rapport aux étalons. Lorsque les valeurs normales sont entre:

- 0,54 et 4,62 μ UI / ml on parle d'euthyroïdie

- < 0,13 μ UI / ml il y a hyperthyroïdie

Les courbes de calibration sont représentées sur la figure 2

Dosage des Ac anti Tg : C'est une méthode enzymatique quantitative en phase solide (EUSA) basée sur le principe du sandwich pour la mesure des Ac dans sérum et le plasma humain. Les puits sont recouverts de l'antigène (Ag). Une prise de sérum est incubée dans le puits recouvert. L'auto Ac lié à l'Ag est détectée en utilisant un enzyme conjugué (E-Ab) dirigé contre les Ac humains.

Après incubation les E-AB non liés sont rejetés par lavage. La quantité de l'E-Ab lié est proportionnelle à la concentration de l'Ag dans l'échantillon.

Après addition de la solution de substrat TMB l'intensité de la couleur obtenue est proportionnelle à la concentration de l'Ag. La mesure des DO des étalons est utilisée pour construire la courbe de calibration. Figure 3

Ac anti TPO : L'Ac anti TPO ELISA est basée sur le principe de dosage immuno-enzymatique. On recouvre les parois des microplaques par le recombinant (E. Coli) de l'Ag TPO (110 kD).

On prélève les sérums, étalons ou les contrôles dans les puits.

L'Ac se lie à l'Ag fixé à la paroi. Après une heure d'incubation à la température ambiante, la plaque est rincée avec une solution de lavage diluée pour rejeter les éléments non liés.

On ajoute un conjugué d'Ac anti peroxydase humain et incube pour 30 minutes. On lave et on ajoute le substrat (TMB) qu'on incube pendant 20 minutes. La couleur bleue développée est arrêtée par l'addition d'une solution de stoppage. On obtient une couleur jaune lue à 450 nm. La concentration des Ac est proportionnelle à l'intensité de la couleur. On trace une courbe de calibration à partir des D.O des étalons. Figure 4

RESULTATS

Dosage de T4 libre et de TSHus : Les figure 5a et figure 5b montrent la répartition des dysfonctionnements de la glande thyroïde chez

les nouveaux nés : on note un taux de 28% d'hypothyroïdie néonatale et 2,25% d'hyperthyroïdie et de 69,75% d'euthyroïdie (Figure 6a). La répartition de différentes formes d'hypothyroïdies est représentée sur la figure 6b. Dosage des anticorps anti thyroglobulines (Ac-Anti Tg) et Anticorps anti thyroperoxidases (Ac-Anti TPO) : Les Ac anti Tg sont présents dans 18 cas sur les 30 échantillons testés avec un taux élevé. Dans 7 cas, le taux est resté bas. Le reste conserve un taux moyen. Par contre, les Ac anti TPO sont non significatifs dans tous les cas. Les anomalies des Ac antithyroïdiens concernent 10 nouveau-nés hypothyroïdiens. Ces anomalies n'ont pas été testées chez les sujets suspects d'hyperthyroïdie.

Les décès

On observe 57% de décès parmi les euthyroïdiens et 43% parmi les hypothyroïdiens (Figure 6)

DISCUSSION

Hyperthyroïdie : La faible fréquence d'hyperthyroïdie constatée (2,25 %), témoigne d'une perturbation thyroïdienne pouvant être liée à un passage non important des hormones maternelles à travers le placenta vers le fœtus. Classiquement les hormones thyroïdiennes ne traversent pas le placenta. Mais ces dernières années, certains auteurs ont montré une diffusion possible des hormones thyroïdiennes à travers le placenta [8]. Nos résultats concordent bien avec ceux de BERNARD et al [9] qui ont montré que chez l'homme, les hormones thyroïdiennes T3 et T4 sont détectables pendant le premier trimestre de vie dans le cerveau fœtal, avant que la glande thyroïde du fœtus ne soit active. Ce résultat suggère bien un transfert de T4 libre maternel vers le fœtus. Le résultat de 2,25% d'hyperthyroïdie obtenu dans notre étude serait dû à un transfert d'hormones thyroïdiennes maternelles vers le fœtus qu'une hyperthyroïdie réelle. Une hyperthyroïdie dans ce cas mériterait d'être confirmée 2 mois après la naissance ce que nous n'avons pas vérifié.

Hypothyroïdie

Chez les nouveau-nés testés nous avons obtenu 28 % hypothyroïdie. Cette hypothyroïdie peut avoir plusieurs origines :

- *Hypothyroïdie congénitale* : Dans la littérature, l'hypothyroïdie congénitale est bien décrite et les raisons ne sont pas tout à fait connues. Certains auteurs ont montré que cela peut être causé par la mutation du gène de la sous unité β de la TSH. [10].

- *Hypothyroïdie néonatale* : Parmi les 28 %, une part doit être accordée à l'hypothyroïdie néonatale qui peut avoir plusieurs origines :

1) Déficience en iode alimentaire de la mère pendant la grossesse : Des auteurs ont montré que l'iode alimentaire traverse librement le placenta. La conséquence est que lorsque la mère manque d'iode, le fœtus en manque aussi. Cette situation peut être à l'origine d'une hypothyroïdie néonatale [11].

2) L'auto-immunité : Deux anticorps qui perturbent les étapes clés de la synthèse des hormones thyroïdiennes ont été découverts. Il s'agit de l'Anticorps antithyroglobuline qui est dirigé contre la thyroglobuline (Tg), protéine principale impliquée dans la synthèse des hormones thyroïdiennes et l'Anticorps antithyropéroxydase dirigé contre la thyropéroxydase qui favorise l'organification de l'iode minérale.

Pour rechercher d'autres origines possibles de cette hypothyroïdie néonatale nous avons émis l'hypothèse d'une présence possible d'anticorps dans le sang du nouveau-né. Notre étude a mis en évidence des taux d'anomalies des anticorps antithyroglobuline sur 30 échantillons hypothyroïdiens. Les 73,33% des hypothyroïdiens présentent un taux d'anticorps antithyroglobuline supérieur au seuil de normalité. La présence de l'Ac nous a amené à suggérer que l'hypothyroïdie pourrait être due à l'Ac, que l'Ac pourrait être d'origine maternelle et que l'Ac aurait traversé le placenta. Ces résultats concordent bien avec les données de la littérature qui signalent que les Ac anti Tg, de type IgG traversent librement le placenta [12].

Le dosage des Ac anti Tg effectué sur les échantillons euthyroïdiens montre une présence de l'anticorps avoisinant le taux de 41,18 %. La présence de cet Ac peut être sans conséquence sur le fonctionnement de la thyroïde ou au contraire induire une thyroïdite avec une hypothyroïdie.

Il a été montré que lorsque les anticorps anti Tg sont présents dans le sang, la thyroïde est remplie de cellules lymphocytaires conduisant à la destruction à terme du tissu thyroïdien [8]. Ces résultats permettent de suggérer une thyroïdite lymphocytaire, mais des études complémentaires sont nécessaires pour le confirmer.

Cas des décès : Dans notre étude nous avons observé 7 décès (4%) globalement. Parmi ces décès 42,85% sont révélés hypothyroïdiens.

Le faible taux de décès observé est explicable par la période d'étude limitée à 7 jours, alors que la période néonatale couvre les 28 premiers jours. Il est difficile de tirer de conclusions.

CONCLUSION

Les perturbations thyroïdiennes néonatales existent dans notre milieu. Ce sont des affections ayant des répercussions graves parfois irréversibles. Les répercussions observées sont à la fois d'ordre général et cérébral (crétinisme). Cette hypothyroïdie est probablement due à un transfert de l'Ac Anti Tg d'origine maternelle pendant la gestation.

REFERENCES

1. ROSS HA, DEN HEIJER M, HERMUS AR, et al. Composite Reference Interval for thyroid. Stimulating Hormone and Free Thyroxine, Comparison with Common Cutoff Values, and Reconsideration of Subclinical Thyroid Disease. *Clin. Chem.* 2009;Nov55 (11):2019-25
2. [Takeda K, Mishiba M, Sugiura H, Nakajima A, Kohama M, Hiramatsu S.](#) Evaluated reference intervals for serum free thyroxine and thyrotropin using the conventional outlier rejection test without regard to presence of thyroid antibodies and prevalence of thyroid dysfunction in Japanese subjects [Endocr J.](#) 2009;56(9):1059-663.
3. MOLETTI M., LO PRESTI VP, MATTINA F. et al. Gestational thyroid function abnormalities in conditions of mild iodine deficiency: early screening versus continuous monitoring of maternal thyroid status. *Eur J Endocrinol.* 2009; 160 (4): 611 – 617.
4. CHAN S. and KLILBY M. D. Thyroid Hormon and Central nervous system development. *Journal of Endocrinology* 2000 165: 1-8
5. Montanelli L, Agretti P, Marco G, Bagattini B, Ceccarelli C, Brozzi F et al. Congenital Hypothyroidism and late-onset Goiter: Identification and characterization of a Novel Mutation in the Sodium/Iodide Symporter of the Proband and Family Members. *Thyroid*, 2009, Dec;19(12):1419-25
6. LEVY R. L'hypothyroïdie chez le nourrisson et l'enfant. La Fondation Canadienne de la thyroïde, 2001, 165 :1-8
7. [van den Briel T, West CE, Hautvast JG, Atebo EA.](#) Mild iodine deficiency is associated with elevated hearing thresholds in children in Benin. [Eur J Clin Nutr.](#) 2001 Sep;55(9):763-8
8. DELBERT A. and FISHER M. Fetal Thyroid function: diagnosis and management of fetal Thyroid disorders. *Clinical Obstetric and gynecology*, 1997, 40: 16 - 31.
9. BERNARL J. and PEKONEN F. Ontogenesis of the nuclear 3, 5, 3' triiodothyronine receptor in human foetal brain. *Endocrinology*, 1984; 114: 67 – 7.
10. [Cangul H, Morgan NV, Forman JR, Saglam H, Aycan Z, Yakut T,](#) et al. Novel TSHR mutations in consanguineous families with congenital nongoitrous hypothyroidism [Clin Endocrinol \(Oxf\).](#) 2010 Nov; 73(5):671-7
11. RAYMOND J, LAFRANCHI S.H. Fetal and neonatal thyroid function: review and summary of significant new findings. [Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.](#) 2010 Feb;17(1):1-7
12. [Nor Azlin MI, Bakin YD, Mustafa N, Wahab NA, Johari MJ, Kamarudin NA](#) et al. Thyroid autoantibodies and associated complications during pregnancy. [J Obstet Gynaecol.](#) 2010;30(7):675-8

Figure 1

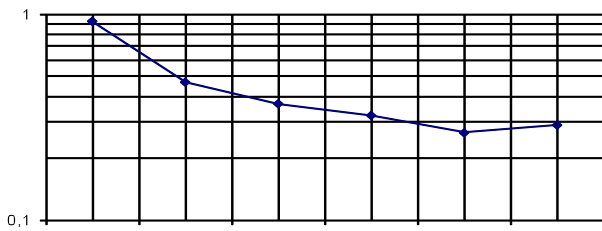


Figure 2

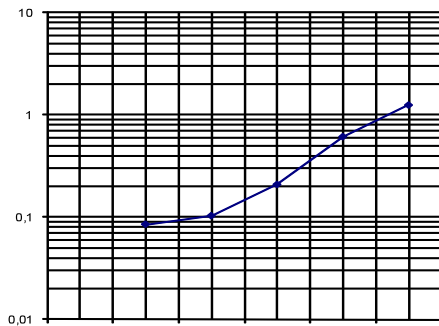


Figure 3

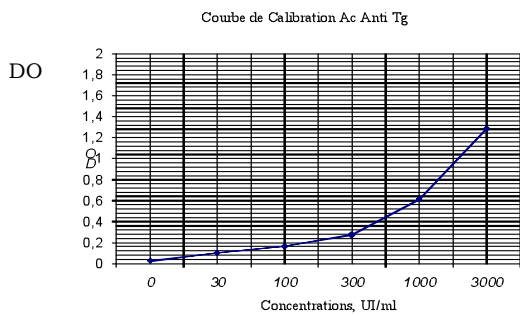


Fig 4

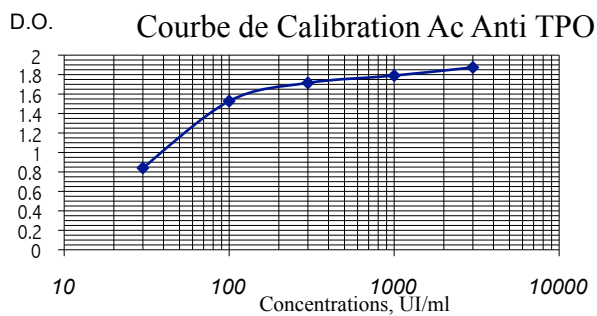
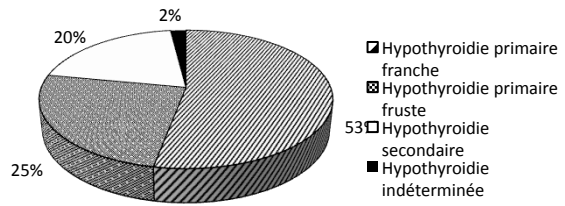


Figure 5 : Répartition de la population par âge de 0 à 7



jours.

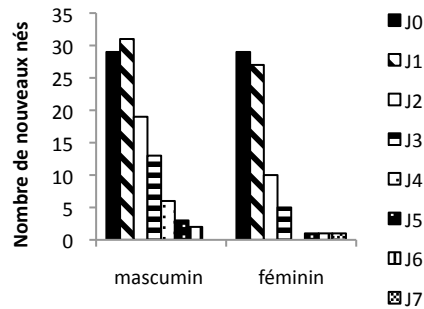


Figure 6a : Répartition des dysfonctionnements de la glande thyroïde chez les nouveaux nés

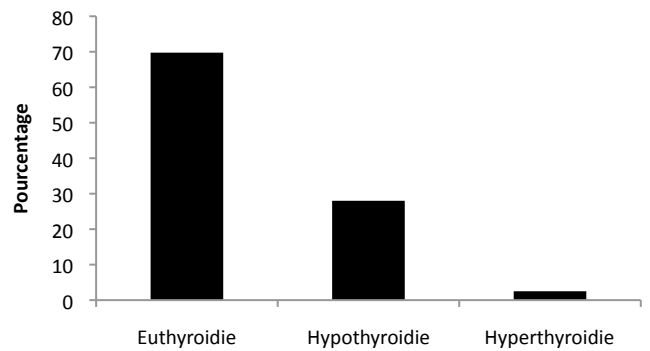


Figure 6b : Répartition des différentes formes d'hypothyroïdies chez les nouveaux-nés

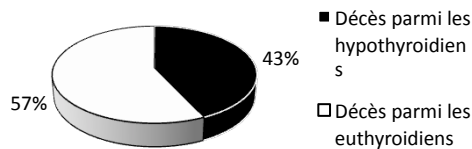


Figure 7 : Répartitions des décès

L'implication de l'affection thyroïdienne dans l'obésité et la susceptibilité du rôle de la chloroquine dans les perturbations de l'activité thyroïdienne nous ont conduit à étudier l'effet de cette molécule sur la production de l'eau oxygénée (H_2O_2) et la morphologie des follicules thyroïdiens de porc. Les travaux ont abouti aux résultats ci-dessous

CHAPITRE 3 : PUBLICATION N°3 :

EFFETS DE LA CHLOROQUINE SUR LA PRODUCTION DE H₂O₂ ET LA MORPHOLOGIE DES FOLLICULES

3.1 Résultats

3.1.1 Effets de la chloroquine sur la morphologie des follicules

Dans la thyroïde de porc non traité, les cellules folliculaires sont cubiques

Dans la thyroïde de porc ayant reçu la chloroquine pendant un jour ou pendant trois jours, ces cellules sont aplaties et leurs hyper chromatiques ; le colloïde est abondant et homogène.

Dans la thyroïde de porc ayant reçu de la chloroquine associée à l'iodure de sodium pendant un jour ou pendant trois jours, les cellules sont cubiques hauts et leurs noyaux eu chromatiques ; le colloïde est abondant ; il est plus dense au niveau du pôle apical des cellules folliculaires. Le colloïde et le tissu interstitiel sont parfois envahis par des cellules inflammatoires

3.1.2 Effets de la chloroquine sur la production de l'eau oxygénée (H₂O₂)

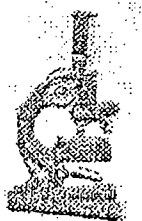
Quelque soit le groupe considéré, la densité optique n'est pas nulle à T₀.

Dans le cas de la thyroïde de porc non traité, elle varie peu en fonction du temps. Comparée à la thyroïde de porc traité, cette densité est plus élevée. Lorsque la chloroquine est associée à l'iodure de sodium, la densité optique augmente dans le temps pendant deux heures avant d'amorcer une légère chute

Les résultats de ces travaux ont également fait l'objet d'une publication ferme (publication N°3). GANGBO F., SEZAN A. ; **YESSOUFOU G.** ; DARBOUX R. ; (2005). Effets de la chloroquine sur la production d' H₂O₂ et la morphologie des follicules thyroïdiens du porc. Journal de la Société de Biologie Clinique, 2005 ; N°009 ; 16-20

EFFETS DE LA CHLOROQUINE SUR LA PRODUCTION D'H₂O₂ ET SUR LA MORPHOLOGIE DES FOLLICULES THYROÏDIENS DE PORC

GANGBO F¹, SEZAN² A, YESSOUFFOU G², DARBOUX R¹



¹ Département de Biologie humaine, Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou
01 BP 188, Cotonou, Bénin

² Laboratoire de pharmacologie et d'hormonologie de la Faculté des Sciences et Techniques,
Université d'Abomey-Calavi

RESUME

Nous avons étudié l'effet de la chloroquine sur la production du peroxyde d'hydrogène par la thyroïde de porc et les modifications morphologiques induites. Trois groupes expérimentaux ont été constitués : porcs témoin (sans traitement), porcs traités à la chloroquine et porcs traités à la chloroquine associée à l'iodure de sodium. Nous avons démontré que l'administration de la chloroquine a induit dans la thyroïde de porc, un élargissement des lumières folliculaires, un aplatissement de l'épithélium glandulaire et une augmentation brutale de la production d'H₂O₂ suivie d'une stabilisation. D'après nos résultats, la chloroquine n'aurait donc pas d'effet direct sur l'enzyme la NAD(P)H oxydase.

Cette étude suscite de nouvelles questions et devra être poursuivie sur d'autres molécules utilisées dans le traitement du paludisme.

Mots clés : chloroquine, goitre expérimental, goitre colloïde, production d'H₂O₂.

SUMMARY

Chloroquine effects on H₂O₂ generation and morphological changes in pig thyroid

The present study was initiated to determine the effect of the chloroquine on H₂O₂ generation in thyroid slices from pig and morphological modifications induced. Three experimental groups are constituted : control group, pigs which receive chloroquine and pigs receiving chloroquine associated to sodium iodide. We demonstrate in that in thyroid pigs, chloroquine induced epithelium folliculary aplatissement, resumption of the cellular activity and H₂O₂ generation.

According to our results, chloroquine don't have effects on NAD(P)H oxydase production.

This survey reased news questions about molecules used in malaria treatment.

Key words : chloroquine, experimental goiter, colloid goiter, H₂O₂ generation.

INTRODUCTION

La thyroïde produit de l'eau oxygénée ou peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) grâce à la NAD(P)H oxydase synthétisée au pôle apical de la cellule [1-2]. L'H₂O₂ est indispensable à l'activité de la thyroperoxydase (TPO) qui l'utilise pour oxyder l'iodure (I⁻) en iode moléculaire (I₂) et permettre sa fixation sur les molécules tyrosine de la thyroglobuline (Tg). Ces étapes sont nécessaires pour la synthèse des hormones thyroïdiennes [3- 4]. La production d'H₂O₂ a été confirmée dans plusieurs espèces [5]; elle est calcium dépendant [6 - 7].

Les effets de l'iode sur une thyroïde normale varient selon la dose administrée. L'effet inhibiteur de forte d'iode sur sa propre organisation ou effet "Wolff Chaikoff est bien connu [8].

Ayant émis l'hypothèse que le goitre colloïde hypothyroïdien observé après l'administration de 5mg/kg de chloroquine en intra péritonéal à des rats Wistar [résultats non publiés], était dû à des perturbations de la production du peroxyde d'hydrogène, nous avons, dans le présent travail, étudié les effets de cette molécule

sur la production de l'H₂O₂ et sur la morphologie des follicules thyroïdiens de porc.

1. CADRE, MATERIELS ET METHODE

1.1 Cadre

Nos travaux se sont déroulés dans le laboratoire d'Histologie de la Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou et le laboratoire de Pharmacologie et d'Hormonologie de la Faculté des Sciences et Techniques sis au champ de foire à Cotonou.

1.2 Matériels

1.2.1 Molécules utilisées

Nous avons utilisé la chloroquine (Nivaquine 100 mg/2 ml; RPR Pharma spécialités du laboratoire Rhône - Poulen), à la dose de 5mg/kg, associée ou non à 100. µg d'iodure de sodium (offert par le Laboratoire d'Histologie de l'Université Catholique de Louvain; UCL, Bruxelles, Belgique); ces deux produits ont été dilués dans de l'eau distillée et administrés par voie intra péritonéale. L'iodure de potassium, l'H₂O₂ (Eau Oxygénée à 3% stabilisée codex

©, spécialité du Laboratoire Gilbert) ont été achetés sur place. La catalase a été préparée à partir du radis acheté sur place.

1.2.2 Matériel animal

La thyroïde a été prélevée sur des porcs élevés à l'animalerie du département de la Faculté des Sciences Agronomiques (FSA), de l'Université d'Abomey - Calavi. Ces porcs pesaient en moyenne 22 kg ; ils étaient nourris et acclimatés aux conditions de l'animalerie de la FSA.

1.3 Méthode

1.3.1 Groupes expérimentaux

Nous avons utilisé cinq porcs répartis de la façon suivante p_0 : sans traitement ; p_1 : ayant reçu 5mg/Kg de chloroquine une fois ; p_2 : ayant reçu 5mg/Kg de chloroquine + 100 μ g de Nal une fois ; p_3 : ayant reçu 5mg/Kg de chloroquine pendant 3 jours ; p_4 : ayant reçu 5mg/Kg de chloroquine + 100 μ g de Nal pendant 3 jours. Les cinq porcs ont été sacrifiés 24 heures après la fin du traitement. La thyroïde prélevée a été immergée dans de l'eau physiologique et transportée dans la demi-heure qui suivait au laboratoire.

1.3.2 Mesure de la densité optique

La calibration a été effectuée avec trois témoins (six exemplaires de chaque) dans lesquels, la quantité de KI (400 μ l), et de solution physiologique de Mack- Ewen (3400 μ l) étaient constantes ; tandis que celle d' H_2O_2 a varié (200 μ l, 400 μ l, et 600 μ l). Dans un tube, il n'y avait pas de fragment de thyroïde ; les deux autres en contenaient.

Pour les groupes expérimentaux, la quantité de KI (400 μ l), de catalase (20 μ l), d'eau (4000 μ l) étaient constantes (six exemplaires de chaque tube ont été réalisés). Certains tubes contenaient des fragments de thyroïde de porc non traités et les autres des fragments de thyroïde de porc traités.

Tous les fragments de thyroïde ont été finement découpés à l'aide d'une lame de rasoir. Les tubes ont été homogénéisés avec un agitateur, incubés au bain marie à 37°C pendant 15 minutes (T_0). Le surnageant a été prélevé dans un autre tube, homogénéisé à la main et introduit dans un spectrophotomètre. Le calcul de la densité optique (DO) a été basé sur la mesure de l'absorbance du surnageant à une longueur d'onde de 450 nm; elle a été mesurée, pour les tubes témoins, à T_0 et pour les

groupes expérimentaux à T_0 , à 10, 30, 60, 120 et 180 minutes après T_0 .

1.3.3 Techniques morphologiques

Après la mesure de la DO, le fragment de thyroïde a été immédiatement fixé dans du formol à 10%. Les pièces enrobées à la paraffine ont été débitées en coupes sériées de 5 μ m sur un microtome rotatif de marque AO Scientific Instruments 820. Les coupes de thyroïde ont été traitées au PAS (Acide Périodique et réactif de Schiff) et contre colorées à l'hématoxilline de Harris. Elles ont été observées sur un microscope photonique de marque Olympus - 41 muni d'une caméra (JVC, 1/2 pouce) aux grossissements 100 et 400 et les images transférées sur un logiciel de traitement d'images (Adobe Photoshop).

2. RESULTATS

2.1 Résultats de la mesure de la densité optique-

2.1.1 Des témoins

La densité optique est plus importante dans le témoin B (contenant de la thyroïde et de la catalase) comparé à celui sans thyroïde ni catalase (tube A) et celui avec thyroïde sans catalase (tube C) (Figure N°1).

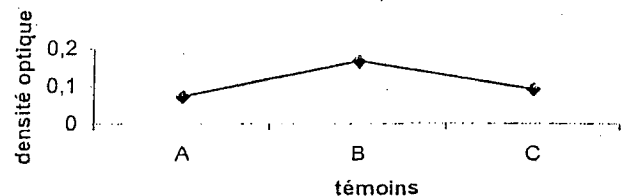


Figure No 1 : Densité optique des témoins

2.1.2 Des groupes expérimentaux

Quelque soit le groupe considéré, la densité optique (DO) n'est pas nulle à T_0 . Dans le cas de la thyroïde de porc non traité, elle varie peu en fonction du temps (Figure N°2).

Comparée à la thyroïde de porc non traité, cette (DO) est plus élevée. Lorsque la chloroquine est associée à l'iodure de sodium, la (DO) augmente dans le temps pendant deux heures avant d'amorcer une légère chute. (Figure N°2).

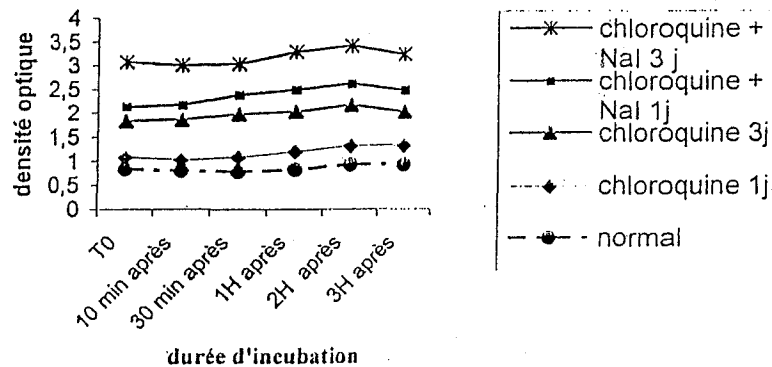


Figure No 2 : Densité optique en fonction du temps dans les groupes expérimentaux

2.2 Résultats de l'étude morphologique

Dans la thyroïde de porc non traité, les cellules folliculaires sont cubiques (Figure N°3). Dans la thyroïde de porc ayant reçu de la chloroquine pendant un jour ou pendant trois jours, ces cellules sont aplaties et leurs noyaux hyperchromatiques ; le colloïde est abondant et homogène (Figure N°4). Dans la thyroïde de porc ayant reçu de la chloroquine associée à de l'iodure de sodium pendant un jour ou pendant trois jours, les cellules sont cubiques, hautes et leurs noyaux euchromatiques ; le colloïde est abondant (Figure N°5) ; il est plus dense au niveau du pôle apical des cellules folliculaires (Figure N°6). Le colloïde et le tissu interstitiel sont parfois envahis par des cellules inflammatoires (Figure N°7).

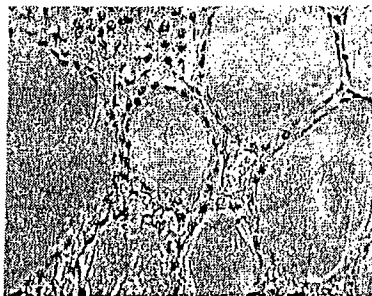


Figure N°3 : Coupe de thyroïde de porc sans traitement montrant des cellules folliculaires cubiques et un colloïde homogène. (X 400 ; coloration : PAS)

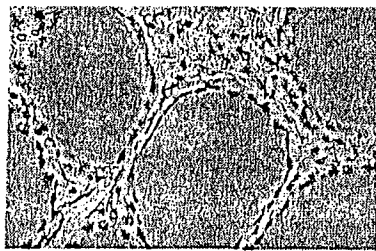


Figure N°4 : Coupe de thyroïde de porc ayant reçu une injection de chloroquine (3 jours) montrant des cellules folliculaires aplaties. (X 400 ; coloration : PAS)



Figure N°5 : Coupe de thyroïde de porc ayant reçu une injection de chloroquine et de chlorure de sodium (3 jours) montrant des cellules folliculaires cubiques avec un noyau euchromatique. (X 400 ; coloration : PAS)

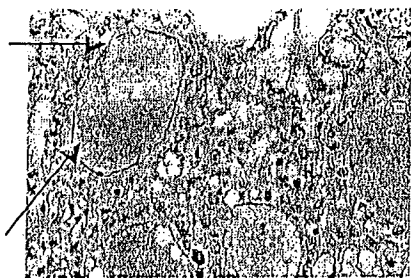


Figure N°6 : Coupe de thyroïde de porc ayant reçu une injection de chloroquine et de chlorure de sodium pendant (3 jours) montrant une densité apicale de colloïde (flèches). (X 400 ; coloration : PAS)



Figure N°7 : Coupe de thyroïde de porc ayant reçu une injection de chloroquine et de chlorure de sodium pendant (3 jours) montrant des cellules inflammatoires (flèches) (X 400 ; coloration : PAS)

3. DISCUSSION

Le saut d' H_2O_2 pourrait être dû à un blocage de l'entrée de l'I⁻ ou du symport Na⁺/I⁻.

Nos résultats semblent indiquer que la chloroquine bloque l'iodation de la Tg (ce qui pourrait engendrer une hypothyroïdie) puisque lorsqu'on l'associe au NaI, les cellules folliculaires deviennent cubiques avec un pôle apical dense, traduisant ainsi une reprise de l'activité cellulaire. Il a été démontré que l'organification de l'iodure ou son inhibition modifient la morphologie de la glande thyroïde [9].

La glande thyroïde contient une NA(D)PH oxydase spécifique et produit de l' H_2O_2 . [2 - 10].

Le mécanisme permettant d'expliquer la production d' H_2O_2 dans nos travaux ne sont pas élucidés. En effet, d'une part, nos résultats laissent suggérer que la chloroquine n'a pas d'effet direct sur l'enzyme la NA(D)PH oxydase et par conséquent sur le système générateur de l' H_2O_2 et sur l'iodation de la Tg. Ceci laisse supposer qu'en présence de chloroquine, le superoxyde $O_2^{\cdot-}$, précurseur de l' H_2O_2 a été formé. En effet, dans les conditions physiologiques, l' O_2 n'est pas produit, tandis que l'addition dans le milieu de culture, de quinone, du 2,3-dimethoxy-1-naphthoquinone (DMNQ), ou du 2-methyl-1, 4-naphthoquinone (menadione) induit sa formation, celle du radical hydroxyle ($OH\cdot$) et une augmentation du taux d' H_2O_2 [11]. D'autre part, nos résultats laissent aussi suggérer que l'administration simultanée de chloroquine et d'iodure de sodium n'a pas d'effet direct sur la NA(D)PH oxydase et que la chaîne d'oxydation de NA(D)PH fonctionne continuellement en générant l' H_2O_2 . Il est pos-

sible que la production d' H_2O_2 dans la thyroïde se fasse par réduction divalente de l'oxygène sans formation préalable d' $O_2^{\cdot-}$ [11]

L'hypothèse de blocage de l'endocytose a été évoquée pour expliquer la genèse du goitre colloïde ; ce blocage précoce [12] se manifeste par une augmentation des quantités glandulaires absolues des hormones T_4 et T_3 et donc une séquestration de la Tg. Des auteurs ont prouvé que dans les cellules FRTL-5 mises en culture, la chloroquine n'affecte pas la liaison, ni la captation de la Tg exogène; mais elle augmente la transcytose de la Tg à travers ces cellules mais en très faible proportion [13]. Une étude plus approfondie permettrait de doser les taux plasmatiques de TSH, les quantités glandulaires absolues de T_4 , T_3 et de la Tg. Il serait également utile de vérifier si la chloroquine induit une réaction immunitaire dans le tissu environnant à l'instar des cellules Th0 et Th1 qui stimulent la synthèse d'IgG et auto anticorps dirigés contre la TPO et la Tg [14].

CONCLUSION

Nos observations laissent envisager que la chloroquine ferait partie des facteurs qui engendrent une accumulation de Tg et aurait une certaine importance dans la pathogenèse du goitre colloïde expérimental [9] et que son utilisation à titre prophylactique chez des personnes non impaludées pourrait être impliquée dans la pathogénie du goitre endémique dans les régions d'endémie palustre. Nos résultats ouvrent donc d'autres perspectives de recherche axées sur la chloroquine mais également sur d'autres molécules antipalustres.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. BJORKMAN U, EKHOLM R et DENEJF JF : Cytochemical localisation of hydrogen peroxide in isolated thyroid follicles. *J Ultrastruct Res* ; 1981; 74 : 105 – 115
2. DE DEKEN X, WANG D, MANY MC, COSTAGLIOLA S, LIBERT F, VASSART G, DUMONT JE, MIOT F : Cloning of two human thyroid cDNAs encoding new members of the NADPH oxidase family; 2000 ; *J Biol Chem* 275:23227–23233,.
3. NUNEZ J and POMMIER J : Formation of thyroid hormones. *Vitamins and Hormones*. 1982; 39 : 175–229.
4. TAUROG A. In Werner and Ingbar's *The Thyroid*, 7th edn, pp 47–84. Eds LE Braverman and RD Utiger. Philadelphia: Lippincott, 1996
5. B CORVILAIN, L COLLYN, J VAN SANDE, AND JE DUMONT : Stimulation by iodide of H₂O₂ generation in thyroid slices from several species *Am J Physiol Endocrinol Metab* 278: E692-E699, 2000; Vol. 278, Issue 4, E692-E699
6. RASPÉ E, DUMONT JE : Tonic modulation of dog thyrocyte H₂O₂ generation and I-uptake by thyrotropin through the cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate cascade. *Endocrinology*; 1995; 136 : 965 – 9
7. CARVALHO DP, DUPUY C, GORIN Y, LEGUE O, POMMIER J, HAYE B, VIRION A 1996 The Ca²⁺ and reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-dependent hydrogen peroxide generating system is induced by thyrotropin in porcine thyroid cells. *Endocrinology*; 1996; 137 : 1007–1012
8. CORVILAIN B, VAN JANDE J, DUMOND JE : Inhibition of Iodine binding to Protein : Wolff Chaikoff Effect is caused by Inhibition of H₂O₂. *Biochem Biophys Res Commun*; 1988; 154 : 1287 – 1292.
9. GLASER C, MARTI U, BURGI-SAVILLE ME, RUCHTI C, GEBAUER M, BUCHLER MW, GERBER H, BURGI U, PETER HJ : Inhibition of iodine organification and regulation of follicular size in rat thyroid tissue in vitro. *Endocrine*. 1999; 11 (2) : 165 -70
10. DUPUY C, OHAYON R, VALENT A, NOEL-HUDSON MS, DENEJF D, VIRION A : Purification of a novel flavoprotein involved in the thyroid NADPH oxidase : cloning of the porcine and human cDNAs. *J Biol Chem* ; 1999 ; 274 : 37265–37269,.
11. SUGAWARA M*, SUGAWARA Y*, WEN K AND GIULIVI C : Generation of Oxygen Free Radicals in Thyroid Cells and Inhibition of Thyroid Peroxidase. *Experimental Biology and Medicine* ; 2002 ; 227:141-146
12. GERBER H, STUDER H, CONTI A, ENGLER H, KOHLER H et HAEBERTI A : Reaccumulation of thyroglobulin and colloid in rat and mouse thyroid follicles during intense thyrotropin stimulation. A clue to the pathogenesis of colloid goiters. 1981; *J Clin Invest* ; 68: 1338-1347
13. MARINO M, LISI S, PINCHERA A, CHIOVATO L, MCCLUSKEY RT : Targeting of thyroglobulin to transcytosis following megalin-mediated endocytosis: evidence for a preferential pH-independent pathway. *J Endocrinol Invest*; 2003 ; 26 (3) : 222-9
14. ME FISFALEN, K SOLTANI, E KAPLAN, EM. PALMER, GA VAN SEVENTER, FH STRAUS, M DIAZ, C OBER and LJ DEGROOT : Evaluating the Role of Th0 and Th1 Clones in Autoimmune Thyroid Disease by Use of Hu-SCID Chimeras. *Clinical Immunology and Immunopathology*; 1997 (85) ; 3 : 253-264

PARTIE IV :
DISCUSSION GENERALE

4.1 L'état nutritionnel de la population étudiée

Il ressort de l'analyse de ces résultats que les individus enquêtés peuvent être classés en 4 groupes selon leur état nutritionnel en ce qui concerne l'apport énergétique.

Ceux ayant un IMC $< 18,5$ sont dénutris ou malnutris (insuffisance pondérale)

Ceux ayant un IMC compris 18,5 et 24,9 ont un état nutritionnel normal.

Et ceux ayant un IMC compris entre 25 et 25,9 sont en excès de poids et ceux ayant IMC > 30 sont obèses (surcharge pondérale).

L'insuffisance pondérale et la surcharge pondérale sont toutes deux dangereuses [1].

L'insuffisance pondérale (8% pour le sexe masculin et de 8,76% pour sexe féminin) au sein de la population étudiée constitue une préoccupation importante dans les pays en développement comme souligné par SHETTY [74] dans son étude. Il a montré que la capacité de travail est réduite lorsque l'IMC est en dessous de 18,5

Plusieurs raisons peuvent justifier l'état de dénutrition du 1^{er} groupe.

Soit ce sont des individus qui avaient des prédispositions héréditaires de maigreur.

Soit ce sont des individus qui sont en convalescence d'une pathologie qui a entraîné une chute de poids.

Soit ce sont des individus qui souffrent d'une malnutrition chronique.

La surcharge pondérale (surpoids : 10,40% sexe masculin et 22,64% sexe féminin ; obésité : 9,8% sexe féminin) au sein de la population étudiée est un

facteur de risque important des maladies cardiovasculaires, maladies métaboliques et certains cancers comme l'a démontré MUNOZ et al [75] dans une étude en 2004.

4.2 La prévalence de l'obésité au sein de la population étudiée

La prévalence de l'obésité dans la population étudiée ayant un âge compris entre 18 et 45ans est de 6,84%. Elle serait plus élevée si l'enquête incluait les personnes âgées de plus de 45 ans comme le révèlent Delpuch et al [31] et Stam et al. [19].

La prévalence que rapporte notre étude est en harmonie avec celle de SAGBOHAN [76] qui était de 7% chez les adultes de Cotonou. Mais elle est largement inférieure à celle de. ACAKPO A. et al estimée à 16.8% [7] qui ont fait leur étude sur une population incluant les personnes âgées qui sont le plus souvent à risque.

Par ailleurs la prévalence de l'obésité de 9,08% au niveau des individus de sexe féminin est légèrement inférieure à celle obtenue dans l'étude effectuée par ALLASSANI [77] en 2007 au Bénin. Cette différence s'explique par le fait que l'étude menée par ce dernier est portée sur les sujets de 65 ans et plus, une tranche d'âge plus exposée aux facteurs de risque de l'obésité selon nos réalités contrairement à l'étude effectuée par STAM-MOROGA et al (1999) en Belgique qui a souligné, qu'après 60 ans, la prévalence de l'obésité diminue.

4.3 IMC médian de la population étudiée

Il existe une corrélation entre l'IMC médian de la population et l'importance de l'obésité [1] : le fait de définir l'obésité à partir d'un $IMC \geq 30$ est un peu arbitraire, il indique seulement que les risques pour la santé sont grandement accrus au dessus de ce niveau d'adiposité, mais ne signifie pas que les IMC situés en deçà de ce niveau sont dépourvus de tout risque. En réalité, la

population n'est pas constituée de deux (2) groupes distincts, les obèses et les non obèses.

La répartition de l'adiposité dans une population va de l'insuffisance pondérale à l'obésité sévère en passant par la corpulence normale.

Selon le rapport OMS [1], lorsque l'IMC moyen d'une population atteint une valeur supérieure à 23, la prévalence de l'obésité dans cette population progresse à un rythme rapide.

Pour réduire au minimum l'obésité, on estime qu'un IMC médian entre 21 et 23 est optimal ; ainsi donc les populations adultes des pays en développement tirent probablement un meilleur profit d'un IMC médian de 23.

L'IMC médian de la population étudiée est de 23,05 pour le sexe féminin et de 21,45 pour le sexe masculin.

Il ressort de ces valeurs d'IMC médian que les individus de sexe féminin sont plus exposés à l'obésité ; ce qui est confirmé par les résultats de l'enquête (9,81 % de prévalence pour obésité et 22,64 % pour excès de poids chez les individus de sexe féminin).

De même, l'analyse qu'a effectuée ROSE [78] de l'étude INTERSALT COOPERATIVE RESEARCH GROUP en 1988 [79], parle d'une augmentation de 4,66 % de la prévalence de l'obésité chaque fois que l'IMC médian de la population augmente d'une unité au-delà de 23.

Il est nécessaire de souligner que le cas de cet institut de formation reflète les réalités des milieux scolaire et universitaire au Bénin.

L'analyse de la relation entre la prévalence de l'obésité ou excès de poids et les facteurs socio culturels, environnementaux et ceux liés au mode de vie (alimentation, activité physique...) constitue un autre aspect intéressant de notre étude.

4.4 Les facteurs associés

4.4.1 L'âge et le sexe

La prévalence de l'obésité est de 09,81 % chez les femmes et de 0,8 % chez les hommes, celle de l'excès de poids est de 22,64 % chez les femmes et de 10,40 % chez les hommes.

Il est intéressant de constater l'augmentation de ces prévalences chez le sexe féminin. Ceci est bien conforme aux résultats des travaux d'A. ACAKPO et al [7]. De même, les études faites en Chine par l'OMS en 1998[80] ont abouti aux mêmes résultats que celles de Cotonou: les femmes de 20 à 45 ans sont plus obèses que les hommes du même âge.

Ce qui pourrait se justifier par l'anatomie de la femme où il y a une prédominance du tissu adipeux par rapport à celui de l'homme.

4.4.2. Les aspects socioculturels

Quant aux aspects socioculturels, la prise de poids est toujours considérée comme un signe d'aisance au sein de la société béninoise. Aussi les individus maigres ne sont-ils pas considérés comme des personnes malades. Il en est de même qu'au Brésil selon les études effectuées par Sobal J. et al. [21].

4.4.3. L'activité physique et le stress

Le manque d'activité physique, la vie sédentaire menée par les étudiants constituent des facteurs de risque de l'obésité. Etoundingoa L. et al [23] n'ont pas suggéré de leurs observations que l'exercice physique peut faire éviter la prise de poids par opposition aux effets de l'inactivité physique.

Le stress (ici lié à l'apprentissage) est un nouveau facteur de risque de l'obésité et de diabète de type 2 comme l'ont souligné Njajou OT et al en 2009 [81] dans leur étude

Aussi, Despere J en 2005[30] n'a-t-il pas souligné que, dans les périodes de stress, l'organisme sélectionne le groupe d'aliments (en général gras et /ou sucrés) qui lui fournissent le meilleur réconfort.

4.4.4. Les facteurs nutritionnels

L'impact des facteurs nutritionnels sur la prévalence de l'obésité est évident. A ce stade de recherche, aucune relation significative n'a pu être démontrée entre l'apport total d'énergie consommée et le poids corporel. Par contre, il existe une corrélation positive entre l'obésité et l'apport de l'énergie ingérée comme graisses alimentaires et autres.

Malgré le fait que les repas servis aux étudiants internes respectent plus ou moins les besoins nutritionnels des individus, beaucoup d'entre eux, externes vont prendre leur déjeuner au niveau des cantines pour satisfaire leur satiété.

4.4.5 Le métabolisme des glucides

Les résultats obtenus font penser à un trouble de métabolisme des glucides qui pourrait être dû à une insuffisance de l'action de l'insuline pancréatique, ou à une résistance générale des cellules pour l'absorption du glucose comme l'a su montré SCHEEN A J en 2003 [47]. Il a tenté d'expliquer ce lien : soit par le dépôt ectopique de triglycérides dans différents tissus (foie, muscle squelettique et pancréas endocrine), capable d'altérer le fonctionnement cellulaire de ces trois organes jouant un rôle clé dans la physiopathologie du diabète de type 2 ; ou du fait que le tissu adipeux peut produire des cytokines qui sont susceptibles d'aggraver l'insulinorésistance et probablement d'entraver la fonction endocrine du pancréas

4.4.6 Le métabolisme des lipides

Pour mieux comprendre la prise de poids chez cette population, nous avons dosé les paramètres lipidiques ci-après :

Triglycerides (TG)

Cholesterol total (CT)

Cholesterol – HDL (HDL-C)

Cholestérol – LDL (LDL-C)

Les résultats obtenus nous ont permis de constater que les lipides ont un impact dans l'apparition et l'installation de l'obésité et du surpoids. Les étudiants en situation de surpoids ou d'obésité présentent un désordre dans le métabolisme des lipides:

* LDL-C élevé : 47.88% des individus en surpoids et 61.54% de ceux obèses (tout sexe confondu) ont un taux de LDL-C sanguin élevé ; ceci est confirmé par le fait qu'aucun individu prélevé ne présente un taux bas de LDL-C

* HDL-C bas : 23.04% des individus en surpoids et 17.95% des obèses ont un taux de HDL-C sanguin bas ; ceci est également confirmé par le fait qu'aucun individu prélevé ne présente un taux élevé de HDL-C

* TG élevée : 6,38% (individus en surpoids) et 10,25% (obèses) ont un taux sanguin élevé

* CT élevé : 24.46% et 38.46% respectivement en surpoids et obèses ont un taux de CT sanguin élevé

Ces résultats sont en partie conformes à ceux de Scheen A. J en 1998[82] , en Belgique qui montra qu'un excès pondéral est fortement corrélé à une hypertriglycéridémie, un abaissement du taux de cholestérol HDL et une augmentation du cholestérol LDL.

La combinaison de ces trois anomalies expose les individus à un risque élevé d'athérosclérose selon Mistra A. et al en 2004 [83].

Si les travaux de Scheen en 1998 en Belgique révèlent qu'un excès pondéral est fortement corrélé à une hypertriglycéridémie et à un abaissement du taux de cholestérol HDL, notre étude par contre montre un taux normal de ces deux paramètres (valeurs médianes : pour TG ; 0,76g/l et pour HDL-C ; 0,40g/l) dans cette population estudiantine. En somme, c'est le métabolisme des LDL-C (valeur médiane : 1,52g/l) qui est perturbé chez les étudiants de l'institut parmi les quatre paramètres dosés.

Ces troubles se traduisent par un métabolisme réduit des LDL avec pour conséquences, une augmentation de LDL petites, denses très oxydables [84] (qu'on n'a pas pu doser dans cette étude). Les particules de LDL ainsi modifiées, sont captées par les récepteurs scavengers présents en abondance sur les macrophages ; la captation de ces LDL entraîne l'accumulation de cholestérol dans les macrophages de la paroi vasculaire provoquant ainsi leur transformation en cellules spumeuses (foam cells) qui jouent un rôle essentiel dans les premières étapes de l'athérogénèse [37].

Ce qui permet de penser que ces individus sont exposés au risque élevé de maladies métaboliques et maladies cardiovasculaires.

Au regard de tous ces résultats, nous pensons que le syndrome métabolique pourrait être à l'origine de cette disparité observée dans les paramètres mesurés comme l'ont souligné plusieurs auteurs : Yoshino G. [85] en 2006 et Huang J, al [86] en 2008 dans leur étude.

Par ailleurs, 24,39% des individus supposés obèses et 19,56% des individus en surpoids ont une lipidémie normale.

Ainsi leur état d'obésité ou de surpoids serait lié à d'autres facteurs tels que génétiques [26 ; 27 ; 87], hormonaux [75 ; 88] et autres déjà signalés

Environ le quart des individus obèses ou en surpoids de la population étudiée, présentait une lipidémie normale. Or selon MUNOZ, (2004) [75] l'état d'obésité ou de surpoids serait lié à des facteurs hormonaux.

Plusieurs hormones sont responsables de la perte de graisse [89]; la T₃ (hormone thyroïdienne) la noradrénaline (hormone médullosurrénale) et la leptine (hormone du tissu adipeux), toutes concourent à faire diminuer l'appétit.

Donc un dysfonctionnement de l'une de ses hormones peut être à la base d'un excès de poids ou d'une obésité

Par ailleurs, de nombreuses études ont montré que les troubles avec la thyroïde peuvent entraîner l'obésité, mais d'autres plus récentes suggèrent que, dans certains cas, l'obésité peut provoquer le dysfonctionnement de la thyroïde [8].

C'est ainsi que nous nous sommes proposé d'étudier les perturbations thyroïdiennes néonatales à Cotonou.

4.5 Perturbations thyroïdiennes néonatales

4.5.1 L'hyperthyroïdie chez les nouveaux-nés

La faible fréquence d'hyperthyroïdie constatée (2,25 %), témoigne d'une perturbation thyroïdienne pouvant être liée à un passage non important des hormones maternelles à travers le placenta vers le fœtus. Classiquement les hormones thyroïdiennes ne traversent pas le placenta. Mais certains auteurs, ont montré, ces dernières années, une diffusion possible des hormones thyroïdiennes à travers le placenta (Delbert et Fisher en 1997) [90].

Nos résultats concordent bien avec ceux de Bernard et Pekonen qui ont montré que chez l'homme, les hormones thyroïdiennes T3 et T4 sont détectables pendant le premier trimestre de vie dans le cerveau fœtal, avant que la glande

thyroïde du fœtus ne soit active (Bernard et Pekonen, 1984) [91] .(Sinhad et al 1997) [92] .

Ce résultat suggère bien un transfert de T4 libre maternel vers le fœtus. D'après notre résultat de 2,25% d'hyperthyroïdie, nous suggérons, qu'il s'agit plutôt d'un transfert d'hormones thyroïdiennes maternelles vers le fœtus qu'une hyperthyroïdie réelle. Une hyperthyroïdie dans ce cas mériterait d'être confirmée 2 mois après la naissance ce que nous n'avons pas vérifié.

4.5.2. L'hypothyroïdie

Chez les nouveau-nés testés nous avons obtenu 28 % hypothyroïdie. Cette hypothyroïdie peut avoir plusieurs origines : congénitale ou néonatale

* L'hypothyroïdie congénitale

Dans la littérature, l'hypothyroïdie congénitale est bien décrite et les raisons ne sont pas tout à fait connues. Toutefois, certains auteurs [68] ont montré que cela peut être causé par la mutation des gènes codant pour la synthèse du symport NIS, de la TPO et de la Tg.

* L'hypothyroïdie néonatale

Parmi les 28 % d'hypothyroïdie, une part doit être accordée à l'hypothyroïdie néonatale qui peut avoir plusieurs origines :

- Déficience en iode alimentaire de la mère pendant la grossesse.

Des auteurs [67] ont montré que l'iodure alimentaire (I.) traverse librement le placenta. La conséquence est que lorsque la mère manque d'iode, le fœtus en manque aussi. Cette situation peut être à l'origine d'une hypothyroïdie néonatale comme l'a souligné Raymond et al en 2009 [93] dans leur étude.

- L'autoimmunité.

Deux anticorps peuvent perturber les étapes clés de la synthèse des hormones thyroïdiennes ; il s'agit de :

- l'anticorps antithyroglobuline (Ac anti Tg), dirigé contre la thyroglobuline protéine principale impliquée dans la synthèse des hormones.
- l'anticorps antithyroperoxydase (Ac anti TPO), dirigé contre la thyroperoxydase qui favorise l'organification de l'iode minérale

Pour rechercher ces origines possibles de cette hypothyroïdie néonatale nous avons émis l'hypothèse d'une présence possible d'anticorps dans le sang du nouveau-né.

Nous avons dosé l'anticorps anti Tg sur 30 échantillons hypothyroïdiens.

73,33% des hypothyroïdiens présentent un taux d'anticorps antithyroglobuline supérieur au seuil de normalité. Ce qui nous a amené à suggérer que :

- L'hypothyroïdie est probablement due à l'Ac
- L'Anticorps est d'origine maternelle.
- L'Anticorps a traversé le placenta.

Ces résultats concordent bien avec les données de la littérature qui signalent que les Ac anti Tg, de type Ig G traversent librement le placenta [70].

Le dosage des Ac anti Tg effectué sur les échantillons euthyroïdiens montre une présence de l'anticorps avoisinant le taux de 41,18 %.

La présence de cet Ac peut être sans conséquence sur le fonctionnement de la thyroïde ou au contraire induire une thyroïdite avec hypothyroïdie.

Il a été montré que lorsque les anticorps anti Tg sont présents dans le sang, la thyroïde est remplie de cellules lymphocytaires conduisant ainsi à la destruction à terme du tissu thyroïdien [90].

Nos résultats pourraient nous permettre de suggérer une thyroïdite lymphocytaire dans ces cas là. Toutefois des études complémentaires sont nécessaires pour le confirmer.

4.5.3 Le cas des décès

Dans notre étude nous avons observé 7 décès sur les 177 nouveau-nés (environ 4%). Parmi ces décès 43% sont révélés hypothyroïdiens.

Le faible taux de décès observé est explicable par la période limitée à 7 jours alors que la période néonatale couvre les 28 premiers jours. Nous ne pouvons pas tirer de conclusions à cette étape.

Les perturbations thyroïdiennes néonatales existent dans notre milieu. Ce sont des affections ayant des répercussions graves parfois irréversibles. Les répercussions observées sont à la fois d'ordre général et cérébral (crétinisme).

La susceptibilité du rôle de la chloroquine dans les perturbations de l'activité thyroïdienne nous a conduits à étudier d'éventuelles répercussions de ce médicament, couramment utilisé dans la prévention du paludisme chez les femmes enceintes, sur l'activité thyroïdienne.

Nous nous sommes attelés à voir l'effet de ce médicament sur la production de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et sur la morphologie des follicules thyroïdiens de porc.

4.6 Effet de la chloroquine sur la production d' H_2O_2 et sur la morphologie des follicules thyroïdiens de porc

Le saut d' H_2O_2 pourrait être dû à un blocage de l'entrée de l'iode ou du symport Na^+/I^- .

Nos résultats semblent indiquer que la chloroquine bloque l'iodation de la Tg (ce qui pourrait engendrer une hypothyroïdie) puisque lorsqu'on l'associe au NaI, les cellules folliculaires deviennent cubiques avec un pôle apical dense,

traduisant ainsi une reprise de l'activité cellulaire. Il a été démontré que l'organification de l'iodure ou son inhibition modifie la morphologie de la glande thyroïde [94].

La glande thyroïde contient une NA(D)PH oxydase spécifique et produit de l' H_2O_2 . [95 ; 60]

Les mécanismes permettant d'expliquer la production d' H_2O_2 dans nos travaux ne sont pas élucidés. En effet, d'une part, nos résultats laissent suggérer que la chloroquine n'a pas d'effet direct sur l'enzyme la NA(D)PH oxydase et par conséquent sur le système générateur de l' H_2O_2 et sur l'iodation de la Tg. Ceci laisse supposer qu'en présence de chloroquine, le superoxyde O_2^- , précurseur de l' H_2O_2 a été formé. En effet, dans les conditions physiologiques, l' O_2^- n'est pas produit, tandis que l'addition dans le milieu de culture, de quinone, du 2,3-diméthoxy-1-naphthoquinone (DMNQ), ou du 2-méthyl-1,4-naphthoquinone (menadione) induit sa formation, celle du radical hydroxyle (OH^-) et une augmentation du taux d' H_2O_2 [96].

D'autre part, nos résultats laissent aussi suggérer que l'administration simultanée de chloroquine et de l'iodure de sodium n'a pas d'effet direct sur la NA(D)PH oxydase et que la chaîne d'oxydation de NA(D)PH fonctionne continuellement en générant l' H_2O_2 .

Il est possible que la production d' H_2O_2 dans la thyroïde se fasse par réduction divalente de l'oxygène sans formation préalable d' O_2^- [96].

L'hypothèse de blocage de l'endocytose a été évoquée pour expliquer la genèse de goitre colloïde ; ce blocage précoce [97] se manifeste par une augmentation des quantités glandulaires absolues des hormones T4 et T3 et dont une séquestration de la Tg.

Des auteurs ont prouvé que dans les cellules FRTL-5 mises en cultures, la chloroquine n'affecte pas la liaison, ni la captation de la Tg exogène ; mais elle

augmente la transcytose de la Tg à travers ces cellules mais en très faibles proportions [98].

Une étude plus approfondie permettrait de doser les taux plasmatiques de TSH, les quantités glandulaires absolues de T4, T3, et de la Tg. Il serait également utile de vérifier si , la chloroquine induit une réaction immunitaire dans le tissu environnant à l'instar des cellules Th0 et Th1 qui stimulent la synthèse d'IgG et auto anticorps dirigés contre la TPO et la Tg [99].

**CONCLUSION GENERALE
ET PERSPECTIVES**

L'ensemble des travaux présentés dans cette thèse apporte des connaissances relatives au problème de l'obésité dans une population estudiantine du Bénin et l'implication des lipoprotéines dans cette pathologie. La thèse a permis aussi de mieux comprendre les perturbations thyroïdiennes néonatales et d'apprécier les conséquences de la chloroquine, médicament utilisé comme chimioprophylaxie contre le paludisme, sur l'activité thyroïdienne.

Il ressort des résultats de l'évaluation de l'état nutritionnel que la prévalence de la surcharge pondérale est plus élevée chez les individus de sexe féminin que chez les individus de sexe masculin.

Les résultats obtenus du dosage des paramètres biologiques ont permis de constater que, sur les quatre (04) composants lipidiques dosés, seul le taux de cholestérol-LDL est élevé au sein de cette population avec une valeur médiane de 1,52 g/l, ce qui permet de suggérer que c'est le métabolisme des LDL-cholestérol qui est perturbé dans notre cas.

Par ailleurs, presque le quart (25%) des individus en surpoids ou obèses ont une lipidémie normale, ceci nous fait supposer que leur état d'obésité ou de surpoids serait lié à d'autres facteurs tels que génétiques, hormonaux et autres.

Vu l'importance de la corrélation entre l'obésité et l'activité thyroïdienne, nous avons effectué des travaux pour étudier les perturbations thyroïdiennes néonatales.

Il ressort de cette étude, d'une hypothyroïdie néonatale très prononcée probablement due à un transfert de l'Ac anti Tg d'origine maternelle vers le fœtus pendant la gestation.

Ce qui nous a permis de conclure de l'existence des perturbations thyroïdiennes dans notre milieu. Ce sont des affections graves ayant parfois des répercussions irréversibles.

Dans le but d'étudier d'éventuelles répercussions de la chloroquine, médicament couramment utilisé dans la prévention du paludisme chez la femme enceinte, sur l'activité thyroïdienne, nous nous sommes attelés à observer les effets de ce médicament sur la production de peroxydase d'hydrogène (H_2O_2) et sur la morphologie des follicules thyroïdiens de porc.

Nos observations laissent envisager que la chloroquine aurait une certaine importance dans la pathogénèse du goitre expérimental et que son utilisation à titre prophylactique chez les personnes non impaludées pourrait être impliquée dans la pathogénie du goitre endémique dans les régions d'endémie palustre. L'utilisation de la chloroquine chez une femme enceinte pourrait entraîner une perturbation thyroïdienne néonatale.

Nos résultats ouvrent d'autres perspectives de recherches qui doivent être axées sur :

- la détermination des gènes impliqués dans l'obésité de notre milieu.
- l'impact du nouveau médicament utilisé dans la prévention du paludisme chez la femme enceinte sur l'activité de la thyroïde.
- Les perturbations thyroïdiennes chez les personnes obèses ou en surpoids

RECOMMENDATIONS

1- Stratégies de lutte contre la surcharge pondérale

Notre stratégie doit être axée sur la prévention ; une prévention qui passe d'abord par quelques conseils hygiéno-diététique de bons sens : réduction de surpoids, exercice physique régulier (30 min tous les jours), régime peu gras et peu salé.

Mais pour les patients au terrain génétique favorable, les conseils hygiéno - diététiques ne seront sans doute pas suffisants et il faudra leur adjoindre des traitements médicamenteux :

- Orlistat pour élimination des graisses par des selles, permettrait de perdre de poids et d'avoir un effet préventif sur la survenue d'un diabète de type 2
- Fibrates ou Statines pour leurs effets sur les graisses du sang, mais aussi sur le terrain pré-diabétique.

Enfin l'idée d'une polythérapie préventive du risque cardiovasculaire associant aspirine, antihypertenseurs et hypocholestérolémie fait son chemin.

2- Stratégie de lutte contre les perturbations thyroïdiennes

Pour prévenir ce problème, il est nécessaire que la femme enceinte suive une alimentation équilibrée avec un apport adéquat en iode et réduire la consommation les aliments goîtrinogènes pour éviter l'hypothyroïdie ou l'hyperthyroïdie chez le nouveau-né.

La promotion de la consommation du sel iodé et les aliments d'origine marine dans le cadre de la lutte contre les Troubles Dus à la Carence en Iode (TDCI) en cours au Bénin, va dans ce sens.

La chloroquine ne doit plus être conseillée comme chimioprophylaxie chez la femme enceinte et doit être est remplacée par le Fansidar (Sulfadoxine - pyriméthamine).

REFERENCES

- 1-OMS., 2003** : Obésité : Prévention et prise en charge de l'épidémie mondiale. OMS, Série de rapports techniques N°894 p : 196-200

- 2- KERFELEC B.; 2004** : La digestion des graisses : des aspects moléculaires à la pathologie Nutrition clinique et métabolisme 18 ; 11–14

- 3- DESPRES J.P; 1990**: Régional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. Arteriosclerosis, 10: 497-571

- 4- GURNEY M, GORSTEIN J., 1988** : Prévalence mondiale de l'obésité ; un premier aperçu des données disponibles. Rapport trimestriel de statistiques sanitaires mondiales, 41 (3/4) : 251-254 (résumé en français)

- 5- POPKIN BM., DOAK CM., 1998**. The obesity epidemic in a worldwide phenomenon ; Nutr Rev 56 : 106-114

- 6- OMS, 2011 Mars** : Obésité et surpoids ; Aide – mémoire. N°311.

- 7- ACAKPO A, FAYOMI B, DJROLO F, KOLANOWSKI J, AGUEH V, MAKOUTODE M. et SAHAHA LOUVAIN J.-B, 2000** : Prévalence et étude des facteurs déterminants de l'obésité à Cotonou MED. 119: S276-S281.

- 8- GIORGIO R., 2008 Dec** : L'obésité infantile nuit au fonctionnement de la thyroïde : The Journal of clinical Endocrinology & Métabolism.

9- GARROW JS., 1988 : Obesity and related diseases. Londres (Royaumes Unis), Churchill Livingstone 1-86.

10- OMS. 1995 : Utilisation et interprétation de l'anthropométrie, série de rapports techniques N° 854 : 367.

11- BJÖRNTORP P.; 1997: Obesity- The Lancet, 350; 423-426.

12- HAN.TS., 1997: The influences of height and age on water circumference as an index of adiposity in adults. International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders; 21.83-89.

13-LEAN MEJ, HANTS, MORRISON CE., 1995: Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. British Medical, 311: 158-161.

14- ROSE R., 1992: Quantification of adipose tissue by MRI: relationship with anthropometric variables. Journal of Applied Physiology.72:787-795.

15- REILLY JJ., 2006 : Postgrad obesity in childhood and adolescence : evidence based clinical and public health perspectives. Med J; 82: 429-437.

16- JAMES WP, FRANCOIS PJ. 1994: The choice of cut off point for distinguishing normal body weights from underweight or “ chronic energy deficiency” in adults. European Journal of clinical Nutrition, 48 (Suppl.3): S 179-S184.

17- REILLY JJ, WILSON M, SUMMERBELL CD.; 2002: Obesity diagnosis, prevention, and treatment: evidence-based answers to common questions. *Arch Dis Child*; 86: 392–5.

18- Enquêtes Statistiques Canada; 2009 : Indications de la santé. Vol 1 ; N°1, Institut de la statistique du Quebec.

19- STAM-MORAGA M.C., KOLANOWSKI J., DRAMAIX M.; 1999: Sociodemographic and nutritional determinants of obesity in Belgium. *Int J Obes* 23 (suppl. 1): 1-9.

20- WANG Y., CHEN X. ; 2011 : How much of racial/Ethnic disparities in dietary intakes, exercise, and weight status can be explained by Nutrition and Health-Related psychosocial factors and socioeconomic status among US.adults. *Journal of the American Dietetic Association* ; Vol 111 ; Issue 12

21- SOBAL J, STUNKARD AJ; 1989 : Socioeconomic status and obesity: a review of the literature. *Psychol Bull*; 105:260–275

22- BROWNELL KD., 1984 : Behavioral, Psychological and Environmental predictors of obesity and success at Weight Reduction. *International Journal of obesity*, 8, 543-550

23- ETOUNDI NGOA L., DZIKOUK DZISSING G., SEGO M F ; AYINA C. ; 2006 : Obésité et exercice physique : influence d'un exercice physique standardisé de six semaines sur les paramètres cardio-respiratoires et biochimiques d'une population de femmes obèses de la ville de Yaoundé ; *Médecine d'Afrique Noire* ; 53 (10) 517-520

24- MARYSE H.R. 2010: Les origines de l'épidémie de diabète et de maladies cardiovasculaires. [www. Poledfn.org](http://www.Poledfn.org)

25- SCHWARTZ MW, WOODS SC., PORTE D. J., SEELEY R. J., BASKIN DG. 2000 : Central nervous system control of food intake. *Nature*; 404: 661-71

26- PHYLLIS W. SPEISER, MARY C. J. RUDOLF, HENRY ANHALT, CECILIA CAMACHO-HUBNER, FRANCESCO CHIARELLI, ALON ELIAKIM.; 2005 March : On behalf of the Obesity Consensus Working Group
CONSENSUS STATEMENT: Childhood Obesity *J Clin Endocrinol Metab*, 90(3):1871–1887

27- HUBACEK JA.; 2004 : Apolipoprotein AV and triglyceridemia. *PubMed1 :*
Cas lek Cesk.; 143 (12) : 799-803

28- ZHANG Y. Y., 1994: Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372: 425-32

29- TARTAGLIA LA., DEMBSKI M., WENG X.; 1995: Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell*; 83: 1263-71

30- DESPERE J. 2005 : Obésité. Edition Nathan, Paris

31- DELPEUCH F., MAIRE B. ; 1997 : Obésité et développement des pays du sud. *Médecine tropicale*, **57**: 382-386.

32- DANFORTH E.; 2000: Failure of adipocyte differentiation causes type II diabetes mellitus? *Nat Genet*; 26:13.

33- GOODPASTER BH, KELLEY DE, WING RR, MEIER A, THAETE FL.; 1999: Effects of weight loss on regional fat distribution and insulin sensitivity in obesity. *Diabetes*; 48:839-47.

34- RAVUSSIN E, SMITH SR.; 2002: Increased fat intake, impaired fat oxidation, and failure of fat cell proliferation result in ectopic fat storage, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci* ; 967:363-78.

35- SNIJDER MB, VISSER M, DEKKER JM. ; 2005: Low subcutaneous thigh fat is a risk factor for unfavourable glucose and lipid levels, independently of high abdominal fat. The Health ABC Study. *Diabetologia* ; 48:301-8.

36- LEMIEUX I.; 2004: Energy partitioning in gluteal-femoral fat: does the metabolic fate of triglycerides affect coronary heart disease risk? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* ; 24:795-7.

37- DUCOBU J. ; HELLER E. VAN GAAL L.; 2003 : Recommendations pour le diagnostic et le traitement des dyslipidémies. Belgian Lipid Club : Guide de Poche 4^{ème} Edition ; pp 8-12

38- POWNALL H.; GOTTO A. M.; 1999: Structure and dynamics of human plasma lipoproteins, New York: Oxford University. Press Inc, 3-15

39- EISENBERG S. 1999: High density lipoprotein metabolism, London: Arnold Headline Group, 71-85

40 - ABATE N, GARG A, PESHOCK RM, STRAY-GUNDERSEN J, ADAMS-HUET B, GRUNDY SM.; 1996 : Relationship of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men with NIDDM. Diabetes; 45: 1684-93.

41- ZIEGLER O., Tissu adipeux Viscéral ; 2007 : rôle majeur dans le syndrome métabolique. Cahiers de Nutrition et de Diététique ; vol 42 ; N° 2 :85-89

42- PHILIP A., Obesity; 1997: Common Symptom of Diverse Gene-Based Metabolic Dysregulations. The Journal of Nutrition; Vol 127; N°9: 1807-1813

43- NGUYEN T. D. S., DAISUKE KĪ, MGUYEN T. K. H.,TOHRU S.,SHIGERU Y.; 2003: the metabolic syndrom: prevalence and risks factors in the Diabetes research and clinical practice 67; 243-250.

44- [http://vulgariz. Com /actualité / le-syndrome- métabolique- un –mal-méconnu](http://vulgariz.com/actualite/le-syndrome-metabolique-un-mal-meconnu) : Le syndrome métabolique et l’obésité consulté le 23/7/2010

45- DESPRES J.P.; 1991: Obesity and lipid metabolism: relevance of body fat distribution. Current opinion in lipidology, 2: 5-15

46- GOLDITZ GA.; 1990: Weight as a risk factor for clinical diabetes in women. America Journal of Epidemiology,132 : 501-513

47-SCHEEN A. J., 2003 : De l’obésité au diabète : pourquoi et quand ? Nature H 3140-82

48- [http: // www.medixdz.com](http://www.medixdz.com): Obésité consulté le 30 mai 2010

49- POWER C, LAKE JK, COLE TJ; 1997: Measurement and long-term health risks of child and adolescent fatness. *Int J Obes* ; 21:507–16.

50- GROVER GT, MELLSTROM K, MALM J.; 2003: Selective thyroid hormon receptor-beta activation: A strategy for reduction of weight, cholesterol, and lipoprotein (a) with reduced cardiovascular liability. *PNAS*: 100: 1067-72

51- DECHERF S., SEUGNET I., KOUIDHI S., LOPEZ-JUAREZ A., CLERGET-FROIDEVAUX M.-S., DEMENEIX B. A. ; 2010 Fev 8 : Thyroid hormone exerts negative feedback on hypothalamic type 4 melanocortin receptor (Mc4r) expression. *PNAS: National Academy of Sciences* ; Vol 107, Issue 9; 4471-4476

52-BAILLET J., NORTIER E. ; 1992 : Précis de physiologie humaine Tome 1 chap 37- Juillet pp 449-457.

53-LECLERE J., ORGIAZZI J., ROUSSE B., SCHLIENGER J. L., WEMEAU J.L. ; 2001 : La thyroïde. Des concepts à la pratique clinique. Editions Scientifiques et Médicales. Elsevier SAS ; 2è édition. : 618 p.

54- MARIEB E. ; 1999 : Anatomie et physiologie Humaines ; De Boeck Université; 650 p.

55- LALEYE A. ; 1993 : Effets de l'Hydroxyanisol Butyle sur l'hyperplasie thyroïdienne chez la souris ICR. Mémoire de Licence en Sciences Biomédicales, orientation: Morphologie ; 64 p.

56- SAGBOHAN M. V. ; 2001 : Etude de la prévalence des perturbations thyroïdiennes néonatales. Thèse de Doctorat en Médecine. ; 67 p. Université d'Abomey-Calavi

57- FILETTI S., BIDART J.M., ARTURE F., CAILLOU B., RUSSO D., SCHLUMBERGER M. 1999 : Iodine in thyroid physiology 141. 443-457.

58- PACHUCKI J., WANG D., CHRISTOPHE D., MIOT F.; 2004: Structural and functional characterization of the two human THOX/Duox genes and their 5'-flanking regions. Mol. Cell. Endocrinol; 214(1-2): 53-62.

59- GANGBO F. ; 2003 : Effets de la chloroquine sur la thyroïde. Etude in vivo chez le rat " WISTAR". Mémoire de DEA; Université de Lomé ; 67 p.

60- DUPUY C., OHAYON R., VALENT A., HUDSON N., DEME D., VIRION A.; 1999 : Purification of a navel flavoprotein involved in thyroid / NADPH oxydase; Cloning of porcine and human CDNAS. Journal Biochem. ; 274:372-659.

61- DAGBO K. C. ; 2003 : Expression des protéines S 100 dans la thyroïde normale et goitreuse chez l'homme et le rat Wistar, Thèse de Doctorat en Médecine ; Université de Paris XI ; 72 p.

62- GNIDEHOU C.S. ; 2005 : Identification et clonage d'un nouveau gène thyroïdien: l'iodothyrosine désiodase 1 ou iodothyrosine déhalogénase 1(DEHAL1). Localisation, caractérisation biochimique et fonctionnelle des différentes isoformes. Thèse de Doctorat en Sciences; Université de Paris XI ; 4 p.

63- AHOWESSO M. C., WEHEMI S. U.; 2004 : Implication des aliments goitrigènes dans le dysfonctionnement de la glande thyroïde: cas du manioc dans la production du H₂O₂. Mémoire de Maîtrise spécialisée ; Université d'Abomey-Calavi; 58 p.

64- WOLFF J. ; 1964 : Transport of iodide and other anions in the thyroid gland. *Physiol. ; Rev* 44: 45-90.

65- TAKEDA K, MISHIBA M, SUGIURA H. et al; 2009: Evaluated Reference Intervals for Serum Free Thyroxine and Thyrotropin Using the Conventional Outliner Rejection Test without Regard to Presence of Thyroid Antibodies and Prevalence of Thyroid Dysfunction in Japanese Subjects. *Endocr J.* 56 (9): 1059- 663

66- VAN DEN BRIEL T, WEST CE, HAUTTVAST et al; 2001 : Mild iodine deficiency is associated with elevated hearing shrezshols in children in Benin, *Eur J; clin Nur*, 55 (9): 763-768

67- CHAN S., KIILBY M. D; 2000 : Thyroïd Hormon and Central nervous system development; *Journal of Endocrinology*; 165: 1-8

68- MONTANELLI L, AGRETTI P, MARCO GD, ; 2009 Dec : Congenital Hypothyroidism and late-onset Goiter: Identification and characterization of a Novel Mutation in the Sodium/Iodide Symporter of the Proband and Family Members. *Thyroid* : 19 (12) : 1419-25

69- LEVY R. ; 2001 : L'hypothyroïdie chez le nourrisson et l'enfant, La Fondation Canadienne de la thyroïde ; 165 :1-8

70- MOLETI M, LO PRESTI VP, MATTINA F. ; 2009 : Gestational thyroid function abnormalities in conditions of mild iodine deficiency: early screening versus continuous monitoring of maternal thyroid status. *Eur J Endocrinol.* 160(4): 611-617

71- KAMOUN, 1997 : Dosage immuno-enzymatique dans les appareils et méthodes en biochimie. 2^e Edition Flammarion; 203-207

72- SEZAN A., GANGBO F., SENOU M., AHOKPE M., AGOSSOU E., AKPONA S; 2009 : perturbations thyroïdiennes dans la région à risqué de Tanguiéta; *Journal de la Société de Biologie Clinique*, N°013; 5-11

73- SEZAN A., GANGBO F., AHOKPE M., AGOSSOU A., AKPONA S.; 2009 : Implication des goitrigènes d'origine alimentaire dans le fonctionnement de la glande thyroïde: cas du manioc dans la production du H₂O₂. *J.Rech.Sci. Univ. Lomé, série A*, 11 (1): 11-15

74- SHETTY PS, JAMES WPT.; 1994 : Functional consequences of low BMI in adults. In: *Body mass index. A measure of chronic energy deficiency in adults.* Rome (Italie), Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture (FAO Food and Nutrition Paper Series, N° 56)

75- MUNOZ M, MAZURE RA, CULEBRAS JM 1 2004 Nov- Dec: Obesity and the immun system 1 : Nutr Hosp., 19 (6) : 319-24.

76- SAGBOHAN A.1993 : Les problèmes alimentaires et nutritionnels dans la ville de Cotonou (Bénin). Rapport Credesa.

77 -ALLASSANI A.S ; 2007: Prévalence de l'obésité dans la population béninoise chez les sujets âgés de 65 ans et plus ; Thèse de médecine, N°1328 Cotonou

78- ROSE G.; 1991: Population distributions of risk and disease. Nutrition, Métabolism and Cardiovascular Diseases, 1 : 37-40

79- INTERSALT COOPERATIVE RESEARCH GROUP.1998. An international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *BMJ*. 297(6644):319-28.

80 - W.H.O.; 1998: Obesity: Preventing and managing the globalepidemic. Report of a WH consultation on obesity, p 276.

81 - NJAJOU OT. ; KANAYA AM; HOLVOET P. ; CONNELLY S. ; STROTMAYER ES. ; HARRIS TB. ; CUMMINGS SR. ; HSUEH WC; 2009 Nov : Association between oxidized LDL, obesity and type 2 diabetes in a population-based cohort, the Heath, Aging and Body Compossion Study. *Diabetes Metab Res Rev*; 25 (8) : 733-9

82- SCHEEN A. J ; 1998 : Le syndrome X, à la croisée des maladies métaboliques et cardio-vasculaires = X syndrome : Between metabolic disorders and cardiovascular diseases *Revue médicale de Liège* , vol. 53, n°1, pp. 29-32

- 83- MISRA A., LUTHRA K., VIKRAM NK .; 2004 Feb** : PubMed. Dyslipidemia in Asian Indians : determinants and significance 1 : J Assoc Physicians India.; 52 : 137-142
- 84 - DUCOBU J. ; 2005** : Dyslipidémie et diabète. Revue Médicale de Liège : 60 : 5-6 : 578-585
- 85-YOSHINO G.; 2006 Dec** : Metabolic syndrome and small dense LDL. Rinsho Byori.; 54 (12): 1247-56
- 86- HUANG J., PARISH R.; MANSI I.; YU H.; KENNEN EM.; DAVIS T.; CARDEN D.; 2008 Oct** : Non-high-density lipoprotein cholesterol in patients with metabolic syndrome. J Investig Med.; 56 (7): 931-6
- 87- PERUSSE L. ; BOUCHARD C. ; 2003** : Bases génétiques de l'obésité familiale au Québec. MEDECINE/SCIENCES; 19 : 937-42
- 88- BELL-ANDERSON KS, BRYSON JM; 2004** : Leptin as a potential treatment for obesity: progress to date. PubMed 1: Treat Endocrinol; 3 (1): 11-8
- 89- LACROIX B. ; 2003** : Perdre durablement les kilos superflus. Nutranews ; Sciences, Nutrition, Prévention de la santé ; N°3
- 90- DELBERT A., FISHER M.; 1997**: Fetal Thyroid function: diagnosis and management of fetal Thyroid disorders. Clinical Obstetric and gynecology, 40 16- 31.

91- BERNAL J. , PEKONEN F.; 1984 : Ontogenesis of the nuclear 3, 5, 3' triiodothyronine receptor in human foetal brain. *Endocrinology*; 114 : 67-7

92 – SINHA A , PRABAKARAN D, GODBOLE M, ; 1997 : Thyroid hormone and Brain Maturation. *Recent Research Developpement in Neuroendocrinology*. 1 – 14

93 – RAYMOND J, LAFRANCHI; 2010 Feb: SH Fetal and neonatal thyroid function: review and summary of significant new findings *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 17 (1): 1-7

94- GLASER C., MARTI U., BURGI-SAVILLE ME, RUCHTI C. GEBAUER M, BUCHLER MW, GERBER H., BURGI U. PETER HJ.; 1999 : Inhibition of iodine organification and regulation of follicular size in rat thyroid tissue in vitro. *Endocrine*; 11 (2) : 165-70

95- DE DEKEN X., WANG D., MANY MC., COSTAGLIOLA S., LIBERT F., VASSART G., DUMONT JE, MIOT F; 2000 : Cloning of two human thyroid cDNAs encoding new members of the NADPH oxidase family ; *J Biol Chem* 275 :23227-23233

96- SUGAWARA M., SUGAWARA Y. WEN K AND GIULIVI C.; 2002: Generation of Oxygen Free Radicals in thyroid cells and inhibition of Thyroid Peroxidase. *Experimental biology and Medicine*; 227 : 141-146

97- GERBER H, STUDER H., CONTI A., ENGLER H. KOHLER H. et HAEBERTI A.; 1981 : Reaccumulation of thyroglobulin and colloid in rat and mouse thyroid follicles during intense thyotropin stimulation. A clue to the pathogenesis of colloid goiters; *J Clin Invest* ; 68 : 1338-1347

98- MARINO M., LISI S., PINCHERA A., CHIOVATO L., MCCLUSKEY RT; 2003 : Targeting of thyroglobulin to transcytosis following megalin-mediated endocytosis : evidence for a preferential pH-independent pathway. J Endocrinol Invest; 26 (3) : 222-9

99- ME FISFALEN, K SOLTANI, EM. PALMER, GA VAN SEVENTER, FH STRAUS, M DIAZ, C OBER and L.J DEGROOT; 1997: Evaluating the Role of th0 and Th1 Clones in Autoimmune Thyroid Disease by Use of Hu-SCID Chimeras. Clinical Immunology and Immunopathology : (85) ; 3 : 253-264.

TABLE DES MATIERES

SOMMAIRE.....	i
DEDICACE.....	ii
HOMMAGES.....	iii
REMERCIEMENTS.....	iv
LISTE DES ABREVIATIONS & SYMBOLES.....	v
LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES.....	viii
RESUME.....	ix
INTRODUCTION GENERALE.....	1
PARTIE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE.....	4
1. OBESITE.....	4
1.1 Définition et classification de l'obésité.....	4
1.1.1 Le tour de taille.....	5
1.1.2 Le rapport « tour de taille/tour de hanche ».....	5
1.2 L'obésité chez l'enfant et l'adolescent.....	5
1.3 L'IMC optimal d'une population.....	6

1.4 Rapport entre IMC médian de la population et l'importance de l'obésité.....	7
1.5 Les types d'obésité.....	7
1.6 Les facteurs déterminants de l'obésité.....	9
1.6.1 Le sexe.....	9
1.6.2 L'âge.....	9
1.6.3 La race et l'ethnie.....	10
1.6.4 Les facteurs socio-économiques.....	10
1.6.5 Les facteurs psychologiques.....	10
1.6.6 Les facteurs environnementaux et comportementaux.....	11
1.6.7 Les facteurs nutritionnels.....	12
1.6.8 Les facteurs métaboliques génétiques et endocrinologiques.....	13
1.6.9 La nutrition foetale.....	16
1.6.10 Les facteurs médicamenteux.....	17
1.7 Le rôle de certains nutriments dans l'installation et l'évolution de l'obésité.....	18
1.7.1 Les triglycérides.....	18

1.7.2 Les phospholipides.....	19
1.7.3 Le cholestérol.....	19
1.7.4 Les lipoprotéines.....	20
1.7.5 Métabolisme physiopathologique des lipoprotéines.....	26
1.7.6 Régulation de la lipoprotéine lipase dans l'obésité.....	27
1.8 Les conséquences liées à l'obésité.....	28
1.8.1 Le syndrome métabolique et l'obésité.....	28
1.8.2 L'hypertension artérielle.....	30
1.8.3 Les dyslipidémies.....	31
1.8.4 Le diabète de type 2.....	32
1.8.5 L'hypofibrinolyse.....	33
1.8.6 Les pathologies cardiaques.....	33
1.8.7 L'arthrose des articulations porteuses.....	34
1.9 Le traitement de l'obésité.....	34
1.10 Relation entre l'obésité et la glande thyroïde.....	36

2. LA GLANDE THYROÏDE.....	37
2.1 Embryologie.....	38
2.2 Morphologie.....	38
2.2.1 Anatomie macroscopique de la glande thyroïde.....	38
2.2.2 Microanatomie de la glande thyroïde.....	39
2.3 Physiologie de la glande thyroïde.....	41
2.3.1 Captation de l'iode.....	42
2.3.2 Structure et synthèse de la thyroglobuline.....	42
2.3.3 Incorporation de l'iodure et couplage.....	43
2.3.4 Endocytose et hydrolyse de la thyroglobuline, sécrétion et transport des hormones thyroïdiennes.....	44
2.3.5 Principales fonctions des hormones thyroïdiennes.....	45
2.3.6 Régulation et contrôle de la fonction thyroïdiennes.....	46
2.4 La glande thyroïde du nouveau-né.....	49
2.4.1 Relation entre la mère et le fœtus.....	50
2.4.2 Hypothyroïdie chez le nouveau - né.....	51

PARTIE II : METHODOLOGIE.....	52
2.1 Cadre d'étude.....	52
2.2 Matériels et méthodes.....	52
2.2.1 Matériels.....	52
2.2.1.1 Les outils de recueil.....	52
2.2.1.2 Le matériel de laboratoire.....	53
2.2.1.3 Les molécules utilisés	54
2.2.1.4 Le matériel animal.....	54
2.2.2 Les méthodes.....	54
2.2.2.1 Echantillonnage.....	54
2.2.2.2 Le recueil des mesures anthropométriques.....	54
2.2.2.3 La répartition des étudiants selon les catégories de l'IMC.....	56
2.2.2.4 Les limites liées à l'échantillonnage.....	56
2.2.2.5 Les groupes de porcs expérimentaux.....	57
2.2.2.6 Les tests biochimiques.....	57

PARTIE III : PUBLICATIONS.....	63
1. Chapitre 1 : Prévalence et rôle des lipides dans l'avènement de l'obésité au Bénin.....	63
1.1 Résultats.....	63
1.1.1 Etat nutritionnel et estimation de l'IMC médian de la population étudiée.....	63
1.1.2 Dosage des paramètres biologiques.....	63
1.2 Publication N°1 : Prévalence et rôle des lipides dans l'avènement de l'obésité au Bénin. YESSOUFOU G ; E. ATTAKPA ; F. BABA-MOUSSA ; L. BABA-MOUSSA ; J.D. HOUNHOUGAN ; A. SEZAN et (2012) ; Int. J. Biol. Chem. Sci, August 2012, Volume 6, Number 4 ; 1695-1702.....	63
2. Chapitre 2 : Etude de la Prévalence des perturbations thyroïdiennes néonatales au Bénin.....	74
2.1 Résultats.....	74
Publication N°2 : Etude de la prévalence des perturbations thyroïdiennes néonatales au Bénin .YESSOUFOU G. ; AGOSSOU A ; BABA-MOUSSA F ;	

BABA- MOUSSA L. ; SEZAN A. Mali Médical, 2012 Tome XXVII ; N°2 ; 16-

20.....74

3. Chapitre 3 : Effets de la chloroquine sur la production d'H₂O₂ et sur la morphologie des follicules thyroïdiens du porc.....74

3.1 Résultats.....74

3.1.1 Effets de la chloroquine sur la morphologie des follicules.....74

3.1.2 Effets de la chloroquine sur la production de l'eau oxygénée.....74

3.2 Publication N° 3 : Effets de la chloroquine sur la production d'H₂O₂ et sur la morphologie des follicules thyroïdiens de porc. GANGBO F. SEZAN A, YESSOUFOU G ; Journal de la Société de Biologie Clinique, 2005 ; N° 009 ; 16-20..... 81

PARTIE IV : DISCUSSION GENERALE..... 87

4.1 L'état nutritionnel de la population étudiée..... 87

4.2 La prévalence de l'obésité au sein de la population étudiée..... 88

4.3 L'IMC médian de la population étudiée..... 88

4.4 Les facteurs associés..... 90

4.4.1 L'âge et le sexe.....90

4.4.2 Les aspects socioculturels.....	90
4.4.3 L'activité physique et le stress.....	90
4.4.4 Les facteurs nutritionnels.....	91
4.4.5 Le métabolisme des glucides	91
4.4.6 Le métabolisme des lipides.....	92
4.5 Perturbations thyroïdiennes néonatales.....	94
4.5.1 L'hyperthyroïdie chez les nouveau-nés.....	94
4.5.2 L'hypothyroïdie chez les nouveau-nés.....	95
4.5.3 Le cas des décès.....	97
4.6 Effet de la chloroquine sur la production d'H ₂ O ₂ et sur la morphologie des follicules thyroïdiennes porc.....	97
CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES.....	100
RECOMMANDATIONS.....	102
REFERENCES.....	103
TABLE DES MATIERES.....	117