

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة امحمد بوقرة بومرداس
Université M'hamed Bougara de Boumerdès



Faculté des Sciences
Département de Biologie

Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme de Master en Biologie

Domaine: Sciences de la Nature et de la Vie

Filière: Sciences Biologiques

Spécialité:

Physiologie Cellulaire et Physiopathologie

Thème :

Etude histomorphométrique du tissu adipeux viscéral chez le rat (*Rattus norvegicus*) hyperhomocystéinémique

Présenté par :

M^{elle} ZOUGGARI Ferial

Soutenu le devant le jury composé de :

M^{me} BRENKIA O.

M^{me} RAAF L.

M^{me} LOUNIS S.

MAA (UMBB)

MCB (UMBB)

MCB (UMBB)

Présidente

Promotrice

Examinatrice

Année universitaire: 2020-2021

*En premier lieu je tiens à remercier mon DIEU, mon créateur de m'avoir donné la
force pour accomplir ce travail.*

*Mes respects et mes chaleureux remerciements à ma promotrice : Mme RAAF L.,
Pour ses conseils, son calme,
Sa disponibilité malgré ces multiples occupations,
Sa patience et sa manière de travailler avec le plus grand sérieux,
Je la remercie pour ces qualités et compétences scientifiques, qui m'ont permis
d'élargir mes connaissances.*

*Un grand merci pour Mme BRENKIA O., pour avoir accepté de présider le
jury*

*Mes respects s'adressent à Mme LOUNIS S., pour avoir accepté
d'examiner et de discuter ce travail*

*Mes chaleureux remerciements à mes parents qui m'ont
aidés tout au long de ma vie scolaire*

*Mes remerciements s'adressent aussi aux membres du laboratoire
de l'histologie à l'hôpital Husen Dey qui nous ont permis de
réaliser les coupes des organes.*

*Je tiens à exprimer mes vifs remerciements à tous les enseignants qui m'ont
aidés tout au long de mon cursus Universitaire :*

*Ms TOUILE , Ms BEN MOULOUD , Mme RAZKE ALLAH ,Mme GOUZALI ,
Mme GETTAF, Mme NAMIRI ,Ms BEN NOUI , Ms MOSBAH*

*Mes derniers remerciements, vont à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à
l'aboutissement de ce travail.*

Dédicaces

Avec l'Aide de dieu le tout puissant, ce travail fut accompli et je le

dédie :

*A ma très chère mère **Zahia**, ma très belle chose dans la vie ,
mon morceau de cœur ma main droite qui s'est toujours sacrifiée pour mon éducation,
, ma santé , et mon confort , qui ma entourée de son amour et de son affection, je
la remercie et je n'oublierai jamais son aide, son courage et son
soutien morale dans les moments les plus difficiles, que dieu la protège .*

*A mon très chère père **Mohamed** qui peut être fier de trouver ici le résultat de
longues Années de sacrifices et de privations pour m'Aider à Avancer dans la vie.
je le remercie d'être pour moi un exemple de persévérance, de foi en l'Avenir, et d'Ambition*

*A ma grande mère maternelle **Houria** qui est une pierre d'or,
A mes grands-pères **Slimen & Rabah** et ma grande mère paternel **Kheira**
qui ont décis , j'aimerai bien qu' ils sont avec moi aux ces beaux moments
A ma chère sœur **Imen** et son marie **Abd elhak** et sa fille **Noursine** ma petite sœur .*

*A mon très chère frère **Rabah** qui m'encourage tout au long de mon éducation
A mon très chère frère , mon fils **Bahha el dine**, qui reste toujours petit dans mes yeux
A celui qui m'a encouragé aux moments pires et difficiles dans ma vie ,
, son attention et son intérêt*

*A mon prof d'anglais qui m'a aidé toute ma vie , et m'a encouragé avec son
soutien moral et positive Ms : **Hassem***

*A mes profs du lycée :Ms **Chamie** ,Ms **Baazra** :Ms **Boudagasdame** , Mme **Ben hawa**.*

*A mes très chères amies du lycée :**Hanane** , **Amina** , **Safia** ,**Hassiba** ,**Hanaa** ,**Zineb** .*

*A mes très chères amies du l'université : **Hanane** , **Meriem** , **Asma** , **Amina** , **Imen** , **Kheira** ,
Amira , **Wahida** , **Meriem** , **Khadidja** , **Wisseem** , **Narimene** , **Bouchra** , **Lylia** , **Fatima**et
Shahrazad.*

*A ma famille et tous ceux qui ont croisé de près ou de loin de mon chemin et qui m'ont
permis d'Arriver là où je suis .*

Index

Index des figures

Numéro de la figure	Titre de la figure	Page
1	Les dépôts du tissu adipeux (Gregoire,1998).	3
2	Coupe histologique du tissu adipeux blanc colorées à l'hématoxyline éosine (Illouz et Sterodimas, 2013).	4
3	La morphologie d'un adipocyte (Ahima,2006).	4
4	Schéma montre les différents dépôts de tissus adipeux .(Cohn et al., 2000)	5
5	Les formes circulantes de l'Hcy plasmatique	11
6	Métabolisme de l'homocystéine(Vesin et al.,2007).	15
7	La surface des adipocytes du tissu adipeux omental (μm^2)	27
8	La surface des adipocytes (μm^2) du tissu adipeux rétro-péritonéal	28
9	La surface des adipocytes (μm^2).	29
Planche I Figure 1	Coupe histologique représentant la structure du tissu adipeux omental du rat témoin. (Coloration a l'hématoxyline - éosine , objectif x 40)	25
Planche I Figure 2	Coupe histologique du tissu adipeux rétro-péritoniale du rat témoin. (coloration a l'hématoxyline - éosine , objectif x 40)	26
Planche II Figure 1	Coupe histologique du tissu adipeux gastrique des rats Hhcy. (coloration a l'hématoxyline - éosine , objectif x 40)	32
Planche II Figure 2	Coupe histologique de tissu adipeux rétro-péritonéal des rats Hhcy. (coloration a l'hématoxyline - éosine , objectif x 40)	32

Index des tableaux

Numéro de tableau	Titre de tableau	Page
I.	Les adipokines dérivés du TAO (Gabrielsson et al. 2012).	6
II.	Classification des hyperhomocystéinémies selon les causes, la fréquence , et les signes cliniques.	16
III	Les étapes de réhydratation et de coloration.	24
IV	La surface des adipocytes du tissu adipeux omental (μm^2).	27
V	La surface des adipocytes (μm^2) du tissu adipeux rétro-péritonéal.	28
VI	La surface des adipocytes (μm^2) .	29

Abréviations

Abréviations

TAB :Tissu adipeux blanc

TAV :Tissu adipeux viscéral

TAO : Tissu adipeux omental

TAR-P : Tissu adipeux rétro-péritonéal

TAS-C :Tissu adipeux sous-cutané

Hcy: Homocystéine

Hhcy: Hyperhomocystéinémie

Apo : Apolipoprotéine

Cys: Cystéine

BHMT : Bétaine-homocystéinéméthyltransférase.

S-ad-Met : S-adénosyl-méthionine.

S-ad-Hcy : S-adénosyl-homocystéine:

C β S: Cystathionine β synthase; MS: méthionine synthase

THF: Tétrahydrofolate.

MTHFR: Méthyl-tétrahydro-folate-réductase

SAH: S-adénosylhomocystéine

SAM: S-adénosylméthionine

TNF- α : Facteur de nécrose tumorale ou Tumor Necrosis Factor

IL6 : Interleukine

ROS : Reactive oxygen species

PKC : Protéine kinase C

NK-kB : nuclear factor – kB

Sommaire

Sommaire

Introduction	1
Revue bibliographique	3
I. Le tissu adipeux	3
1. Le tissu adipeux blanc.....	3
2. Les adipocytes	4
3. Le tissu adipeux viscéral.....	5
4. Localisation des tissus adipeux blancs.	5
II. Le tissu adipeux omental.	6
1. Caractéristiques de tissu adipeux omental.....	6
2. Effet du tissu adipeux omental sur l'insulino-sensibilité	7
3. Altération du tissu adipeux omental.	8
III. Le tissu adipeux rétro-péritonéal.	9
1 . Caractéristiques de tissu adipeux rétro-péritonéal.	9
2 Sensibilité du tissu adipeux rétro-péritonéal à L'insuline.....	9
3 .Altération du tissu adipeux rétro-péritonéal.....	10

IV. Hyperhomocystéinémie.....	11
1) L'homocystéine.....	11
2) Métabolisme du l'homocystéine.....	12
a. La voie de trans-sulfuration.....	12
b. : La voie de reméthylation.....	12
3) L'hyperhomocystéinémie.....	14
4) Les causes à l'origine de l'hyperhomocystéinémie.....	14
a. Les causes génétiques.....	14
b. Les causes environnementales (nutritionnels).....	15
c. Les causes thérapeutiques(Les médicaments).....	15
d. Pathologies.....	16
e. Toxines.....	16
5) Classification de l'hyperhomocystéinémie.....	16et 17

Matériels et méthodes.....18

I. Modèle animale.....	18
II. Matériel biologie	18
III. Etude histomorphométrique.....	19
a. Etude histologique	19
b. Etude morphométrique.....	23
IV. Analyse statistique.....	23

Résultats	24
I. Effet de l’hyperhomocystéinémie sur la structure des tissus adipeux.....	24
II. Effet de l’hyperhomocystéinémie sur le tissu adipeux omental	27
III. Effet de l’hyperhomocystéinémie sur le tissu adipeux rétro-péritonéal.....	28
IV. Effet de l’hyperhomocystéinémie sur les tissus adipeux viscéraux.....	29
Discussion	30
Conclusion et Perspectives	31
Références Bibliographiques	32-43
Annexe	

Introduction

L'hyperhomocystéinémie (Hhcy) est définie par l'augmentation du taux plasmatique en homocystéine (Hcy). Le taux de l'Hcy est entre 5 et 15 μ mol/l chez l'adulte à jeun (Kang *et al.*, 1992).

L'Hhcy modérée (taux d'hcy compris entre 15 et 30 μ M) est la forme la plus fréquente. Elle est liée à une mutation du gène codant la Méthylène tetrahydrofolate Réductase (MTHFR) ou une carence des vitamines B6 B 12, et d'acide folique. L'existence d'une relation inverse entre le statut en folates et l'Hcy a été mise en évidence pour la première fois en 1988 (Kang *et al.*, 1988).

D'autres facteurs peuvent affecter le métabolisme de l'Hcy, notamment certains états pathologiques, comme l'insuffisance rénale ou hépatique, ou divers traitements pharmacologiques interférant avec le métabolisme de l'hcy (Refsum *et al.*, 1998). L'homocystéinémie serait plus élevée chez les fumeurs, en raison d'une modification de la synthèse de la vitamine B6 sous l'influence du tabac (Welch *et al.*, 1998 ; Refsum *et al.*, 1998).

De nombreuses études épidémiologiques, dont une dizaine d'études prospectives, ont montré qu'une augmentation modérée de la concentration plasmatique en Hcys constitue un facteur de risque des maladies cardiovasculaires, de cardiopathie ischémique, de pathologie cérébrovasculaire ischémique, d'artériopathie périphérique et de thrombose veineuse (Welch *et al.*, 1998; Refsum *et al.*, 1998 ; Joseph *et Loscalzo*, 2013).

L'homocystéinémie, dosée dans 11 pays chez des hommes en bonne santé âgés entre 40 ans et 49 ans, est étroitement corrélée au risque de mortalité cardiovasculaire (Nygaard *et al.*, 1997). La Physician's Health Study (Stampfer *et al.*, 1992) regroupant 14 916 hommes sans atteinte vasculaire connue, suivis durant 5 ans, a montré qu'une augmentation de 12 % de L'homocystéinémie multipliait par trois le risque d'infarctus du myocarde (Boushey *et al.*, 1997) .

Le tissu adipeux (TA) régule le métabolisme énergétique par la sécrétion de diverses adipokines telles que la leptine et l'adiponectine et les cytokines comme le Facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) et l'interleukine 6 ou IL6 (Zhu *et Scherer*, 2018; Scheja *et Heeren*, 2019) et la resistine qui agit comme un médiateur essentiel de la résistance à l'insuline (Yin *et al.*, 2008).

L'effet de l'Hcy sur l'expression et la sécrétion de la resistine et sur la résistance des cellules à l'insuline a été étudié sur des adipocytes primaires de rats atteints d'Hhcy.

L'Hcy altère le transport du glucose et la voie de signalisation de l'insuline, comme le montre la diminution de la phosphorylation de la tyrosine du récepteur de l'insuline et du substrat du récepteur de l'insuline (IRS1), l'augmentation de la phosphorylation de la sérine de l'IRS1 et l'inhibition de la phosphorylation de l'Akt. Ses altérations s'accompagnent d'une augmentation de l'expression de la resistine (Yin *et al.*, 2008) par l'activation de la voie ROS (les espèces oxygénées réactives) - PKC (proteine kinase C)-NFK- κ B ou facteur nucléaire κ B (Gesta *et al.*, 2002; Bluher *et al.*, 2007; Yin *et al.*, 2008).

Nous avons donc étudié les effets d'un état d'Hhcy expérimentale provoqué chez le rat de laboratoire (*Rattus norvegicus*) par l'administration de la méthionine à raison de 1g/Kg de poids corporel/j pendant 5 mois (Zhou *et al.*,2008; Rosemberger *et al.*,2009), sur le tissu adipeux blanc viscéral notamment le tissu adipeux omental et le tissu adipeux rétro-péritonéal.

Ces tissus avaient fait l'objet d'une étude histologique et morphométrique qui reposaient sur la coloration à l'hématoxyline –éosine et la mesure de la surface des adipocytes.

Revue
Bibliographique
e

I. Le tissu adipeux

Le tissu adipeux (TA) représente 15 à 25% du poids corporel total. Cette proportion peut s'élever jusqu'à 50% en cas d'obésité morbide (Sandrine, 2013). Le TA réparti en plusieurs dépôts se présente sous la forme de tissu adipeux blanc, lieu du stockage des lipides et du tissu adipeux brun à fonction thermogénique (Pfeifer *et Hoffmann*, 2015). Le TA blanc est localisé au niveau viscéral et sous cutané (Fig. 1). Le TA brun est présent chez l'homme essentiellement durant la période péri-natale (Svensson *et al.*, 2014). Il est présent au niveau de régions supra-claviculaire et péri-rénale chez l'adulte (Svensson *et al.*, 2014).

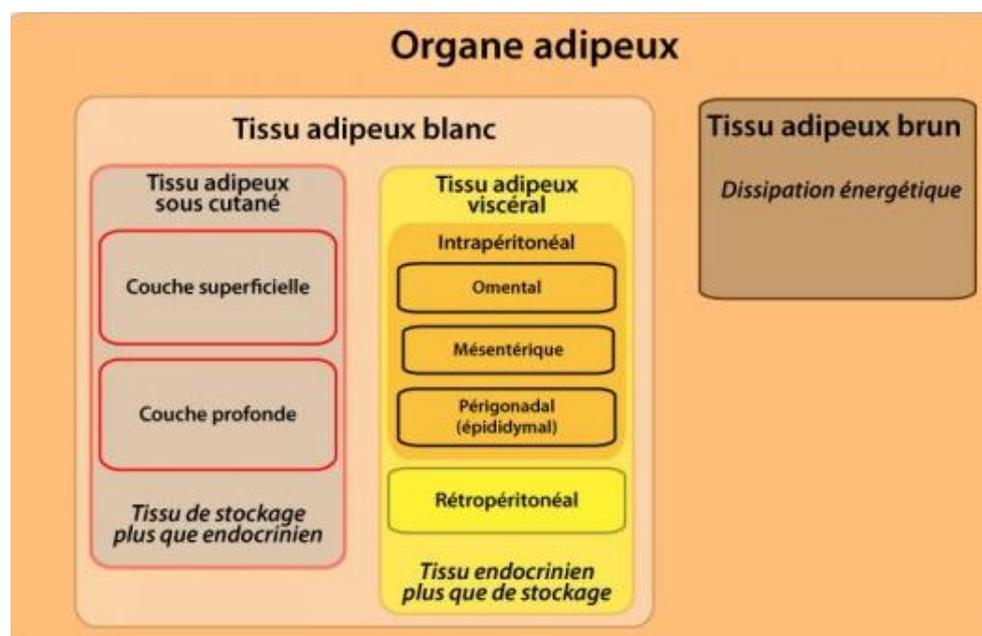


Figure. 1: Types et localisation du tissu adipeux (Gregoire, 1998).

1) Le tissu adipeux blanc

Le tissu adipeux blanc joue un rôle majeur dans l'homéostasie énergétique de l'organisme via le stockage et la libération des acides gras par les adipocytes et par la sécrétion des adipokines (Tab.I, Litbarg *et al.*, 2007). Le TAB est constitué des adipocytes blancs (Fig. 2 et 3), de fibroblastes, de macrophages, de cellules sanguines et endothéliales et de préadipocytes (Crandall *et al.*, 1984)

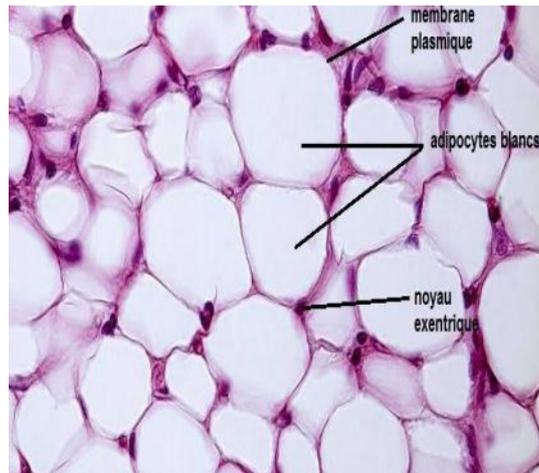


Figure 2: Coupe histologique du tissu adipeux blanc colorée à l'hématoxyline éosine (Illouz et Sterodimas, 2013).

2) Les adipocytes

L'adipocyte est composé pour l'essentiel d'une gouttelette de lipides (vacuole). Le noyau est refoulé à la périphérie et le cytoplasme limité à une mince couronne autour des lipides intracellulaires.

Les adipocytes mettent en réserve les acides gras libres sous forme de TG qui sont stockés dans la gouttelette lipidique (lipogénèse). La taille des adipocytes peut augmenter, jusqu'à 20 fois. A l'inverse, en cas de besoin énergétique, les triglycérides sont hydrolysés, ce qui libère les acides gras dans la circulation (lipolyse).

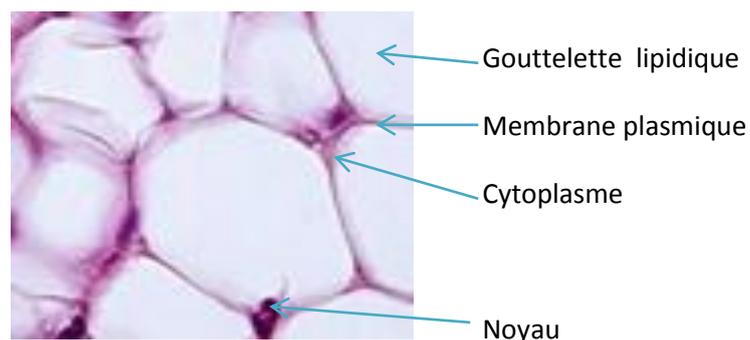


Figure 3: La morphologie d'un adipocyte colorée à l'hématoxyline éosine (Ahima, 2006).

3) Le tissu adipeux viscéral

Le TA viscéral ne représente que 5 à 20% du tissu adipeux total(Fig.4). Il est constitué des compartiments intra- et rétro-péritonéaux, et le TA intra-péritonéal est lui-même constitué du TA omental, mésentérique et chez les rongeurs; du tissu adipeux péri-gonadique (épididymaire). La détermination entre les TA intra- et rétro-péritonéaux est située le long de la surface ventrale du rein, et de la surface dorsale des intestins. Chez l'homme, le TA rétro-péritonéal est minoritaire et ne représente que 25% du dépôt viscéral total (Wajchenberg, 2000) .Le TA viscéral se distingue des autres dépôts par sa connexion directe au foie, via la veine porte (Sandrine ,2013).

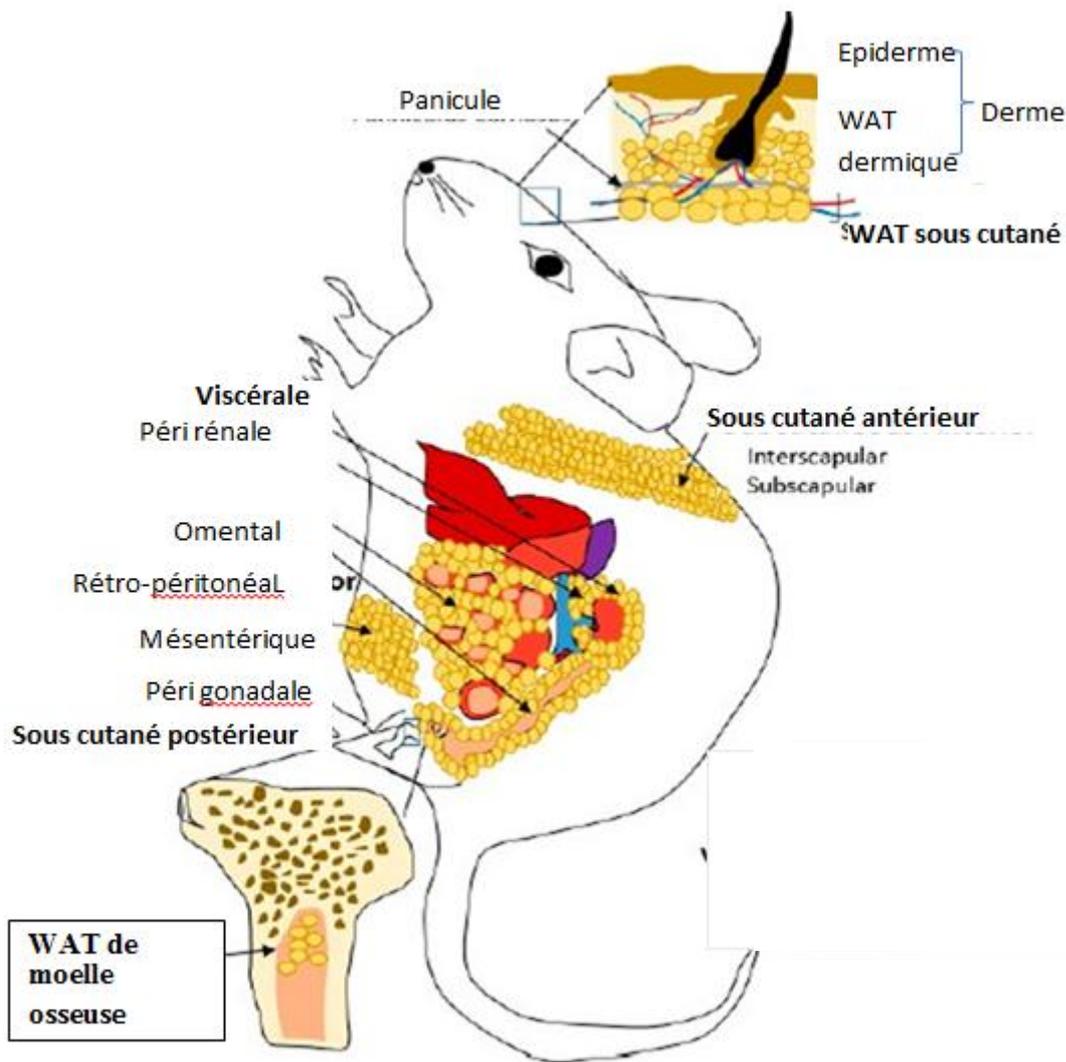


Figure. 4: Schéma des différents dépôts de tissu adipeux (Cohn *et al.*, 2000).

II. Tissu adipeux omental

1. Caractéristiques du tissu adipeux omental

Le tissu adipeux omental (TAO) est attachée à l'estomac et au mésentère (Gabrielsson *et al.* 2003; Litbarg *et al.*, 2007). Le rôle de réserve énergétique du TAO est assurée par les adipocytes qui accumulent les triglycérides au niveau de leur vacuole. Ces derniers sont mobilisés en fonction des besoins de l'organisme. (Crandall *et al.*, 1984). Quant à l'activité de sécrétion du TAO, elle est portée à la fois par les adipocytes qui sécrètent des hormones, des chimiokines, des molécules pro-inflammatoires et des facteurs de croissances (Yang *et al.* 2006).

Les molécules biactives sécrétées par le TAO sont représentées au niveau du tableau I.

Tableau. I: Les adipokines dérivés du TAO (Gabrielsson *et al.* 2012)

Molécules	Action	Effet physiologique
Leptine	Endocrine	Inhibe la consommation d' aliment (activation du système nerveux sympathique). Module la fonction immunitaire innée et la reproduction.
Adiponéctine	Paracrine	Hormone insulino-sensitive. Stimule l'oxydation des acides gras . Action anti inflammatoire .
IL-6 , -8 , -10	Endocrine	Cytokines pro-inflammatoires. Diminue les voies de signalisation la de la leptine et de l'insuline.
Visfatine	Endocrine	Augmente la prolifération.
Adipsine	Paracrine	Composante du complément. Stimule le stockage des triglycérides. Inhibe la lipolyse.
TNF α	Endocrine	Cytokine pro-inflammatoire. Induit l'insulino-résistance . Augmente la lipolyse dans les adipocytes.

IL : Interleukine , TNFa : Facteur de nécrose tumorale ou Tumor Necrosis Factor TNF- α

2. Effet du TAO sur l'insulinosensibilité

L'insuline inhibe la lipolyse, stimule la lipogenèse, l'adipogenèse et la perméabilité des cellules musculaires et adipocytaires au glucose (Large *et al.* , 2004). La résistance à l'insuline est une anomalie métabolique qui pourrait évoluer vers un diabète de type 2 (Kahn *et al.* , 2011).

Les acides gras libres provenant du TAO ont un accès direct au foie par la veine porte. Une libération excessive d'acides gras du TAO est enregistré en cas d'obésité centrale (Gomez-Ambrosi *et al.* , 2007). La libération importante des acides gras libres par le TAO résulte d'une action lipolytique importante des catécholamines et de la diminution de l'effet antilipolytique de l'insuline et des prostaglandines comparé au tissu adipeux sous-cutané (Arner *et al.*, 2002).

En effet, le taux lipolytique basal est plus élevé dans le tissu adipeux sous-cutané que dans le TAO. D'autre part une augmentation de l'absorption de glucose stimulée par l'insuline dans le TAO que dans le tissu adipeux sous-cutané (Virtanen *et al.*, 2002). Ces acides gras altèrent le métabolisme hépatique et contribuent au développement de l'intolérance au glucose, de l'hyperinsulinémie et de l'hypertriglycéridémie (Arner *et al.*, 2002).

3- Altération du tissu adipeux omental :

Dans l'obésité, l'accroissement de la masse adipeuse est la conséquence d'une hypertrophie (augmentation de la taille) et d'une hyperplasie (augmentation du nombre) des adipocytes.

L'expansion du TA chez les individus obèses n'est pas obligatoirement associée à des désordres pathologiques (Carnethon *et al.*, 2012; Ruderman *et al.*, 1981; Wildman *et al.*, 2008).

Toutefois, les adipocytes hypertrophiés omentaux présentent une altération de leur profil sécrétoire caractérisé par un taux élevé des chimiokines et des cytokines pro-inflammatoires telles le TNF- α (le facteur nécrotique tumoral-1), et les interleukines 6, 8 (Sopasakis *et al.*, 2004; Jernås *et al.*, 2006; Skurk *et al.*, 2007).

L'augmentation de 10% de la taille des adipocytes omentaux est associée à l'hypertriglycéridémie (Veilleux *et al.* ,2011).

L'hypertrophie des cellules adipocytaires peut engendrer un état d'hypoxie aboutissant à la mort nécrotique des cellules adipocytaires et le développement d'un environnement pro-inflammatoire (l'augmentation de la sécrétion des chimiokines et le recrutement des macrophages, Sun *et Scherer*, 2010). L'hypertrophie des adipocytes omentaux est un meilleur indicateur de la dysfonction du tissu adipeux, même dans le dépôt sous-cutané (Jakhlal *et al.* , 2017) .

III. Tissu adipeux rétro-péritonéal

1. Caractéristiques du tissu adipeux rétro-péritonéal

Le tissu adipeux rétro-péritonéal est de petite taille mais les acides gras qu'il stocke sont soumis à un renouvellement rapide. Il est le siège d'une lipolyse intense (Sacks et Fain, 2007). Le développement du tissu adipeux rétro-péritonéal semble étroitement lié à l'action du cortisol et donc à la fois à la régulation de l'axe corticotrope de cette hormone (Darimont *et al.* 2007).

Ce tissu exprime de nombreux récepteurs pour les glucocorticoïdes qui régulent l'expression d'enzymes comme la lipoprotéine lipase, permettant la lipolyse des triglycérides des VLDL et des chylomicrons et donc l'entrée des acides gras dans la cellule (Wajchenberg *et al.*, 2000).

2. Sensibilité du TAR-P à l'insuline

La résistance à l'insuline chez les sujets présentant une obésité viscérale est aussi reliée à une hypertriglycéridémie, à des concentrations élevées d'apolipoprotéine (Apo) B et à de faibles niveaux du cholestérol-HDL (Luu-The *et al.*, 2005). L'excès d'acides gras libres libérés dans la circulation portale par le TAR-P pourrait être impliqué dans l'altération des voies de signalisation de l'insuline et du transport du glucose, ainsi que dans le développement du diabète de type 2 (Chapdelaine *et al.*, 2006).

Une diminution du TAR-P améliore la sensibilité à l'insuline de l'organisme. En fait, la masse de TAR-P est positivement corrélée à l'intolérance au glucose, à l'altération du niveau plasmatique des lipoprotéines, à l'augmentation des concentrations de triglycérides et du cholestérol, à l'hypertension et à la dyslipidémie (Thorne *et al.*, 2002 ; Klein *et al.*, 2004). De plus, l'analyse des voies de signalisation de l'insuline dans les TA viscéral et TA sous cutanée humains montre que le TAV exprime des niveaux plus élevés de protéines spécifiques de la voie de signalisation de l'insuline et une plus grande sensibilité à l'insuline (Laviola *et al.*, 2006)

Le TAR-P est plus sensible à la perte de poids que le TAS-C, plus actif métaboliquement, plus lipolytique et produit plus d'adipokine (Park *et Lee*, 2005).

3. Altération du tissu adipeux rétro-péritonéal

Les adipocytes rétro-péritonéaux secrètent plusieurs facteurs dont la leptine (Litbarg *et al.*, 2007). En cas d'obésité, la surexpression de la leptine contribue à l'augmentation de la pression artérielle d'où le développement de l'hypertension (Gabrielsson *et al.*, 2003). Cependant, ils jouent également un rôle important dans la régulation de la fonction intestinale l'absorption par les adiponéctines, il a été démontré une relation plus étroite avec la maladie rénale (fibrose rénale) chez les personnes obèses, par rapport à d'autres dépôts de la graisse viscérale (Sun *et al.*, 2013).

La présence d'un excès de TAR-P a été identifiée comme un facteur de risque indépendant de la fibrose rénale chronique et un facteur associé au développement des maladies cardiovasculaires (Karastergiou *et Fried*, 2013; Liu *et al.*, 2019). En cas d'obésité, la croissance non pathologique du TAR-P repose notamment sur l'expansion adaptée du système vasculaire par angiogenèse. Cependant, différentes études suggèrent que la densité vasculaire ainsi que la fonction des vaisseaux ne sont pas corrélées à l'expansion du TAR-P, ce qui pourrait conduire à une hypoxie tissulaire (Pouliot *et al.*, 1992; Van Pelt *et al.*, 2005)

IV. L'hyperhomocystéinémie

1- L'homocystéine

L'homocystéine (Hcy) est un acide amine contenant du soufre, non protéique, formé lors de la transformation de la méthionine en cystéine (Champe *et* Harvey, 1987). L'Hcy est présent dans le plasma sous quatre formes différentes (Fig.5; Refsum *et al.*, 1985; Ueland, 1995, Mudd *et al.*, 2000): une forme avec un groupement thiol libre (1%), une forme liée aux protéines plasmatiques, principalement l'albumine (70% à 80%), une forme d'homodimères et une forme d'hétérodimère avec d'autres thiolsy compris la cystéine (20% à 30%) (Hankey *et* Eikelboom, 1999).

Chez l'homme la concentration plasmatique normale en Hcy est de 5 à 15 $\mu\text{mol/l}$, alors que son taux cellulaire est de 1 $\mu\text{mol/l}$ (Roblin *et al.*, 2007).

Au niveau plasmatique, l'Hcy totale est sous forme libre réduite, oxydée liée à la Cys, ou liée aux protéines (Dominguez-Salas *et al.*, 2012).

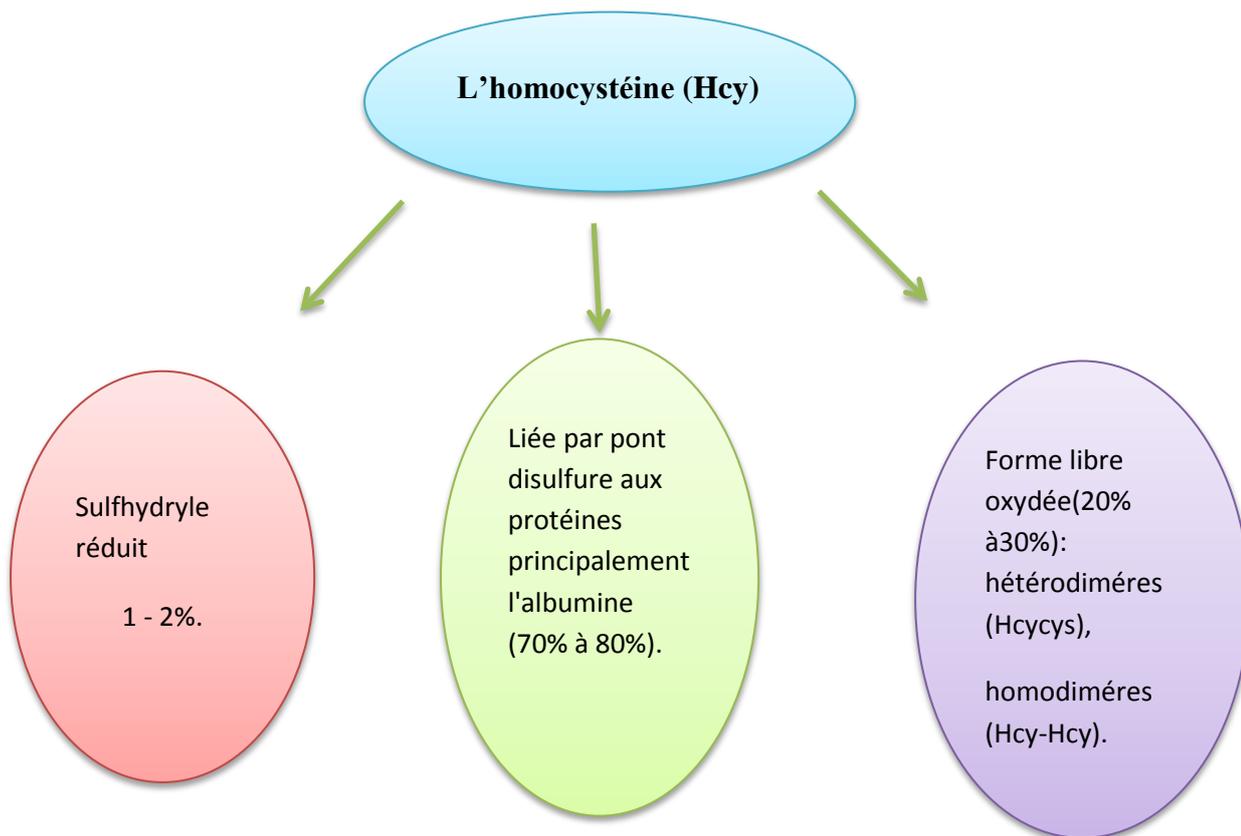


Figure 5: Les formes circulantes de l'Hcy plasmatique.

2- Métabolisme de l'homocystéine

L'Hcy(Fig.6) est un acide aminé soufré non protéique, intermédiaire du métabolisme de la méthionine (Butz *et al.*, 1932). Elle est synthétisée par toutes les cellules de l'organisme (Antoniades *et al.*, 2009) et peut être catabolisée principalement dans le foie et les reins selon deux voies métaboliques; la voie de la transsulfuration et la voie de la reméthylation (Mills *et al.*, 1995; Mudd *et al.*, 1995).

L'homocystéine est située à un point de branche métabolique et peut être dégradée de manière irréversible à la cystéine par la voie de transsulfuration ,ou conservée par reméthylation à la méthionine .(Vesin *et al.*,2007).

2-a : La voie de trans-sulfuration

L'Hcy est principalement catabolisée par la voie de transsulfuration. L'enzyme dépendante de la vitamine B6, la cystathionine β synthase, catalyse la première réaction, dans laquelle le groupement hydroxyle de la sérine se condense avec le groupement thiol de l'Hcy pour former la L-cystathionine (Feild *et al.*, 2013). Cette dernière est clivée et désaminée par la Kcystéine lyase, une seconde enzyme dépendante de la vitamine B6, pour former la Cys et l' α -cétobutyrate(Manolescu *et al.*, 2010). L'excès de cystéine formée à partir de l'Hcy est converti soit en glutathion, molécule à propriété antioxydant, soit en sulfates inorganique sexcrétés dans les urines (Hankey *et al.*, 2004).

2-b : La voie de reméthylation

L'Hcy est reméthylée en méthionine via deux réactions enzymatiques distinctes: la première est catalysée par la méthionine synthase (MS ou MTR), qui nécessite le 5-méthyle tetrahydro folate (MTHF) comme co-substrat et la cobalamine comme cofacteur, la seconde par la bétaine-homocystéine méthyl transférase (BHMT), qui utilise la bétaine comme donneur de groupement méthyle (Joseph et Loscalzo, 2013).

L'apport excessif en méthionine favorise une augmentation de la concentration intracellulaire de la S-Adénosyle Méthionine (SAM), ce qui inhibe la Méthylène Tetrahydro Folate Réductase (MTHFR) et active la C β S et donc la voie de transsulfuration.

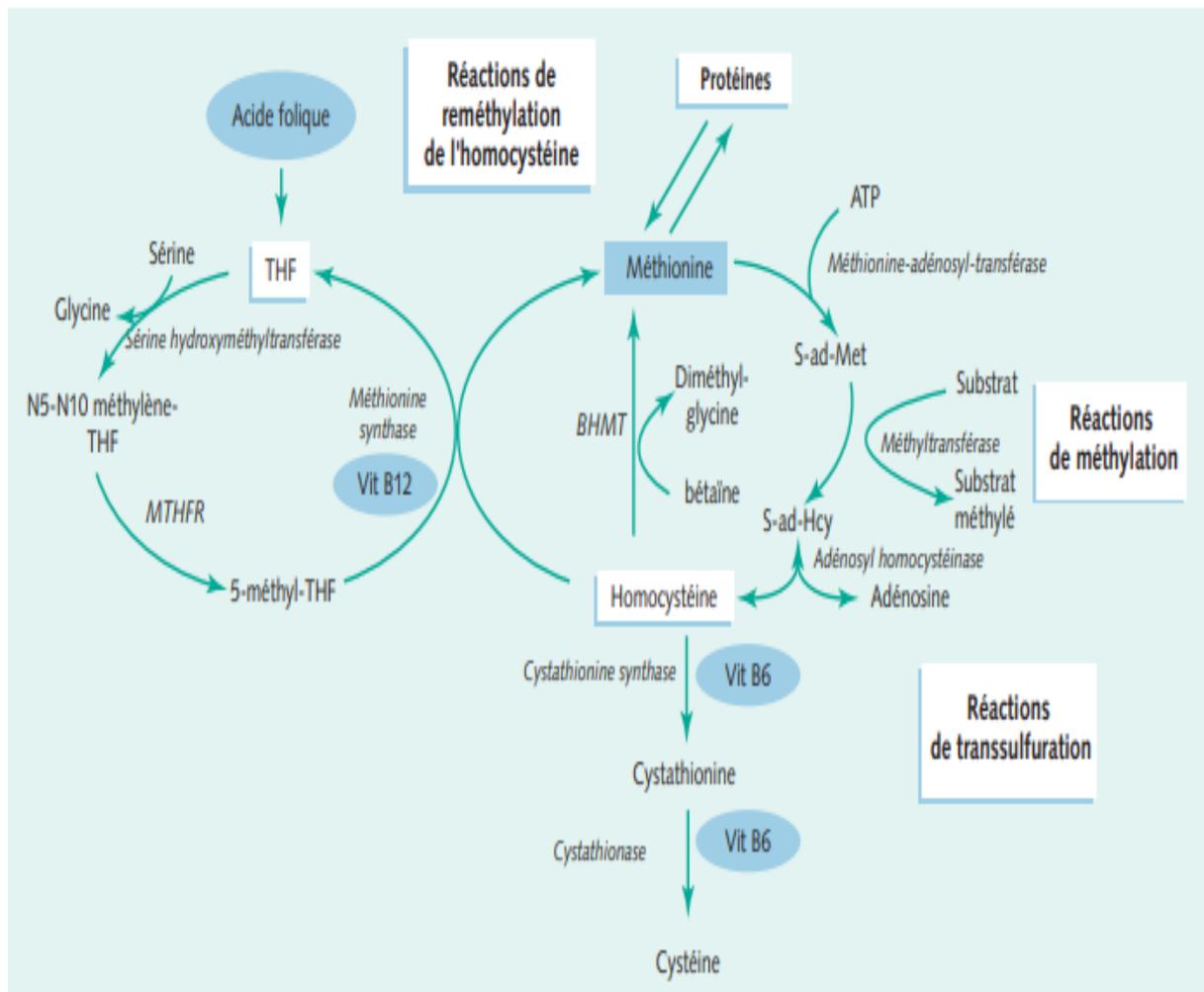


Figure 6: Métabolisme de l'homocystéine (Vesin et al., 2007).

BHMT : bétaïne-homocystéine méthyltransférase. S-ad-Met : S-adenosyl-méthionine. S-ad-Hcy : S-adenosyl-homocystéine: CBS: Cystathionine synthase; MS: méthionine synthase :THF : tétrahydrofolate. :MTHFR: Méthyl-tétrahydro-folate-réductase :SAH: S-adenosylhomocystéine : SAM: S-adenosylméthionine

Les constituants apportés par l'alimentation sont indiqués sur fond bleuté.

3- L'hyperhomocystéinémie

L'Hcy est caractérisée par un taux d'hcy supérieure à 15 μ mol/l d' hcy plasmatique (Kang *et al.*, 1992).

Hcy est classée en trois catégories selon la concentration plasmatique en Hcy (Kang *et al.*, 1992). L'Hcy modérée ([Hcy] plasmatique varie de 15 à 30 μ mol/l), l'Hcy intermédiaire ([Hcy] plasmatique est comprise entre 30 et 100 μ mol/l) et l'Hcy sévère (taux d'Hcy plasmatique > 100 μ mol/l).

Hcy peut être causée par une altération de la voie de réméthylation (carance alimentaire en folates (vitamine B6 ou en vitamine B12, déficit génétique en MTHFR) Seshadri *et al.*, 2002) ou d'une mutation génétique affectant les enzymes du métabolisme de l'homocystéine notamment le gène codant la C β S (Kang *et al.*, 1988). Aussi, l'Hcy peut être engendrée par certaines pathologies dont l'hypothyroïdie et l'insuffisance rénale et par l'alcool ou le tabac (Bottiglieri *et al.*, 2005, Antoniadasetal., 2009)

L'Hcy est un facteur de risque indépendant de multiples maladies cardiovasculaires telle que l'anévrisme (Sofi *et al.*, 2005), l'athérosclérose (Yang *et al.*, 2005) et les maladies coronariennes (Ekardstein *et al.*, 1997), en accord avec son implication dans d'autres maladies telle que le diabète (Smith *et al.*, 2006), et les dyslipidémies (Smith *et al.*, 2006).

1. Les causes à l'origine de l'hyperhomocystéinémie

L'Hcy est une forme pathologique caractérisée par des concentrations plasmatiques d'Hcy supérieures à 15 μ M, est associée à certaines nombre de conditions pathologiques ou physiologiques particulières (Kong *et al.*, 1992).

a. Les causes génétiques

L'augmentation de taux d'homocystéine plasmatique peut être le résultat d'un déficit en C β S ou en MTHFR (Gillery, 1999). Une déficience homozygote en C β S est associée à une hyperhomocystéinémie sévère (Mouchabac, 2008).

Alors que la forme hétérozygote et les déficiences en MTHFR conduisent à l'apparition d'une hyperhomocystéinémie modéré et intermédiaire (Lentz et Haynes, 2004; Jacques *et al.*, 1996).

b. Les causes environnementales (nutritionnels)

Il existe une hyperhomocystéinémie chez les adultes souffrant d'une carence en vitamines du groupe B notamment les carence en vitamine B9(Mann *et al.*, 1999; Peterson *et al.*,1998).

Trois facteurs vitaminiques sont, comme on l'a décrit plus haut, impliqués dans le métabolisme de l'homocystéine :

- la vitamine B12 (ou cobalamine):cofacteur de la méthionine synthèse .

Les carences en vitamine B12 résultant d'un défaut d'apport, d'absorption intestinal inadéquate et de transport sanguin qui conduit à une augmentation de taux d'homocystéine plasmatique. (Namour *et al.*, 2001; Mc Kully, 2007).

- l'acide folique (vitamine B9): une carence en folate est constituée la cause la plus importante d'une hyperhomocystéinémie (41% des hyperhomocystéinémie présente une carence en folate). En effet, le taux d'Hcy plasmatique est corrélé négativement avec le taux des folates (Van Beynumetal.,2005).
- la vitamine B6 : cofacteur des réactions de transsulfuration (Gillery,1999; Cuskelly *et al.*,2001).

Les deux premiers facteurs interviennent dans la voie de reméthylation de l'homocystéine.

Les carences en ces facteurs, principalement dues à une insuffisance de leur apport alimentaire, sont directement responsables d'hyperhomocystéinémie, généralement modérée .Les carences en acide folique, et à un moindre degré en vitamine B12, sont le plus souvent associées à l'hyperhomocystéinémie.

Dans une étude de cohorte Framingham ont montré qu'il existait une corrélation significative entre les valeurs basses des vitamines B6, B9, B12 et l'hyperhomocystéinémie(Jacques *et al.*,2001)

c. Les causes thérapeutiques(Les médicaments)

L'hyperhomocystéinémie peut être liée à la prise de certains médicaments à l'exemple des antifoliques(methotrexate,carbamazépine,phénytoïne),les anti B6 (cyclosérine,procarbazine,niacine,isoniazide,théophilline,procarbazine,penicillamine,contraceptifs oraux), les antiB12 (oxyde nitreux) qui interfèrent avec l'absorption des vitamines B9, B6 et B12, (Ulend *et al.*,1992 ; Koth *et al.*,2007)et les fibrates (Dierhes *et al.*, 1999).

Par ailleurs, il ya certains médicaments qui altère les activitésenzymatiques, tel que l'azaribine qui empêche l'activité de la CβS (De Bree *et al.*,2002) .

d. Pathologies

Certaines affections pathologiques, telles que l'insuffisance rénale (Bostometal.,1997), un désordre hépatique (Singal *et al.*,2004), l'arthrite rhumatoïde(Guilland *et al.*,2003), hypothyroïdie ainsi que plusieurs cancers (Roubenouff *et al.*,1997 ;Winder *et al.*,2002),le diabète (Hussein *et al.*, 1999), et certaines affections plus rares, associées à des déficits vitaminiques comme l'anémie de Biermer, l'atrophie gastrique, la leucémie aigue lymphoblastique, le cancers du sein, de l'ovaire, du pancréas et le psoriasis sévère ont été associés à une augmentation de la concentration plasmatique en hcy.

e. Toxines

Certaines substances telsque l'acide nicotinique (tabac), le café et l'alcool.(Bottiglieri *et al.*, 2005, Antoniadis *et al.*,2009)

2. Classification de l'hyperhomocystéinémie

Selon plusieurs causes, l'hyperhomocystéinémie est classée en deux types: sévère et modérée (tableau II).

Tableau II: classification des hyperhomocystéinémies selon les causes, la fréquence et les signes cliniques (Mc Cully, 1983) .

CLASSIFICATION DES HYPERHOMOCYSTÉINÉMIES		
Les causes	Hyperhomocystéinémie sévère (> 100 µmol/l)	Hyperhomocystéinémie intermédiaire (30 à 100 µmol/l) et modérée (15 à 30 µmol/l)
Génétiques	-Déficit homozygote en CBS -Déficit homozygote en MTHFR (excepté la mutation C677T) -Déficit en méthionine synthase	-Déficit hétérozygote en CBS -Déficit homozygote en MTHFR (mutation C677T) -Déficit hétérozygote en MTHFR
Environnementales (nutritionnelles)		-Déficits en vitamines B6 -Déficits en vitamines B12 - Déficits en folates(vitamines B9) et en bétaine
Toxic		-Acide nitrique (Tabac) -Alcool -Café
Pathologie		-Insuffisance rénale chronique -Le désordre hépatique -L'arthrite rhumatoïde -L'hypothyroïdie -Les cancers -Le diabète -L'anémie de Biermer -L'atrophie gastrique -La leucémie aigue -Lymphoblastique -Le cancers ; du sein, de l'ovaire, du pancréas - Le psoriasis - Hypothyroïdie -Psoriasis -Anémie pernicieuse - Certains carcinomes, LAL

Thérapeutiques		<ul style="list-style-type: none"> - Les antifoliques (Méthotrexate, carbamazépine, phénytoïne) Anticonvulsivants azaribine Théophylline -les anti B6 (cyclosérine, procarbazine, niacine, isoniazide, théophylline, procarbazine, penicillamine, contraceptifs oraux) -les anti B12 (oxyde nitreux) -les fibrates -Anticonvulsivants -Azaribine -Théophylline
Fréquence	Faible	Elevée
Signes cliniques	<ul style="list-style-type: none"> Sévères Précoces Ubiquitaire 	<ul style="list-style-type: none"> Tardifs Tenus Système cardiovasculaire

CBS : cystathionine bêta-synthase; LAL : leucémies aiguës lymphoblastiques; MTHFR : 5,10-méthylènetétrahydrofolate réductase.

Matériels

et

méthodes

I. Model animal

L'expérimentation a été réalisée sur 15 rats de laboratoire (*Rattus norvegicus*). Les rats présentaient un poids corporel initial moyen de $198,45 \pm 12,8g$ et proviennent de l'animalerie de la FS/UMBB.

Après une semaine d'adaptation, les animaux sont répartis en deux groupes, un groupe témoin (rats T) et un groupe soumis à un excès de méthionine (rats Hhcy).

Le groupe T composé de 7 rats est d'un poids corporel moyen de $192 \pm 21,18g$

le groupe Hhcy composé de 8 rats est d'un poids corporel moyen de $203,83 \pm 18,7g$. Ils sont soumis à une administration quotidienne de la D L-méthionine (sigma) à raison d'1g de méthionine par Kg de poids corporel /jour pendant 5 mois (Zhou *et al.*, 2008; Rosemberger *et al.*, 2009). La méthionine dissoute dans une solution de NaCl 9% est additionnée à de l'eau de boisson.

Les rats T reçoivent l'aliment standard *ad libitum* et de l'eau additionnée d'un volume équivalent en NaCl 9%. Les rats de groupes Hhcy, mis dans des cages individuelles, reçoivent l'aliment standard *ad libitum*. Le suivi des rats a consisté en des pesées hebdomadaires.

II. Matériel biologique

A la fin de l'expérimentation, les rats sont sacrifiés après anesthésie à l'uréthane (30%, P/V) injecté par voie intra péritonéale à raison de 1,5g d'uréthane/Kg de poids corporel.

Le tissu adipeux omental et le tissu adipeux rétro-péritonéal qui ont fait l'objet de ce travail, sont prélevés. Ces derniers sont lavés dans une solution de NaCl 9% puis fixés dans le formol à 10%, préparé dans du tampon PBS 100mM pH 7,4 en vue d'une étude histomorphométrique.

Les échantillons (tissus adipeux omental et rétro-péritonéal) utilisés lors de la présente étude ont été antérieurement préparés.

III. Etude histomorphométrique

1- Etude histologique

Les étapes de la technique histologique ont été réalisées au niveau du laboratoire d'anatomie pathologique, à l'hôpital Nafissa HAMOUDI, Hussein Dey. La coloration, le montage, l'observation microscopique et la prise de photos ont été faites au niveau du laboratoire 2,22 de biologie et physiologie animale (FS/UMBB).

Le protocole consiste en étape de fixation, déshydratation, imprégnation, préparation des blocs de paraffine (inclusion), réalisation des coupes et l'étalement, la coloration, le montage et enfin l'observation microscopique.

Etape 1 : La Fixation

Après les prélèvements, les échantillons doivent être immerger immédiatement dans le formol à 10% jusqu'à le jour d'utilisation. Afin d'éviter l'autolyse prématuré responsable de l'altération des tissus. La fixation permet également, la conservation des structures cellulaires et tissulaires dans un état proche de l'état vivant, avec arrêt de toutes activités mitotique et enzymatique autotypique. Le volume du fixateur doit représenter environ 10 fois le volume de l'échantillon.

Etape 2 : Rinçage

Avant la déshydratation, les pièces sont lavées à l'eau afin d'éliminer l'excès du fixateur.

Les cassettes contenant l'échantillon (un fragment tissulaire) sont placées dans un automate de circulation (**Leica TP1020**) qui permet : la déshydratation, l'éclaircissement et l'imprégnation du tissu de paraffine.

✚ La déshydratation

Les échantillons sont progressivement déshydratés par passage successifs dans 6 bains d'alcool à degré croissant (75% ; 80% ; 85%; 90% ; 95% et 100%) pendant 1 heure et demi pour chacun. jusqu'à déshydratation complète de la pièce car la paraffine est hydrophobe.

✚ Eclaircissement

L'alcool est ensuite remplacé par 4 bains successifs de xylène pendant 1 heure et demi chacun ; cette étape rend le tissu transparent d'où le nom d'éclaircissement.

✚ Imprégnation

L'échantillon est imprégné de 2 bains successifs de paraffine liquide à l'étuve 37° pendant une heure et demi pour chacun ce qui durcit le prélèvement.

Etape 3: Inclusion en paraffine chauffée et refroidissement

L'inclusion est réalisée grâce à un automate d'inclusion (**Leica TP1020**), suivant les différentes étapes suivantes :

- L'échantillon est ensuite immergé dans la paraffine chauffée à une température haute à l'aide d'une platine chauffante à 150 °C, pour former un bloc et ainsi faciliter l'obtention des coupes au microtome.
- La pièce est mise au milieu de moule métallique inoxydable et déposée sous un distributeur de paraffine pure et chaude (60 C°) pour remplir le moule.
- On remet le couvercle de la cassette qui contient le numéro de la pièce sur le moule, rapidement avant que la paraffine ne soit complètement refroidie.
- Il faut appuyer sur le fragment pour le fixer au fond du moule et pour qu'il soit couvert complètement de paraffine.
- On laisse refroidir les blocs sur une platine réfrigérante (**LEICA EG 1150.C**) : le refroidisseur (-0°C) pour durcir la paraffine.

Étapes 4: Réalisation des coupes et étalement des pièces sur les lames

Après refroidissement, les blocs contenant les pièces sont coupés à l'aide d'un microtome (**LEICA RM 2125 RT**)

- L'épaisseur des coupes est de 2 µm à 3µm on obtient de fins rubans.
- Les coupes sont recueillies sur des lames de verre puis mises dans un bain **Marie (FIR LABO)** à 37C° pour pouvoir les étaler.

Etape 5: Coloration des coupes

Le déparaffinage consiste à faire passer les lames sur une platine chauffante (**Lab Teck**) pendant quelques secondes puis déshydratées dans un bain de xylène et dans 4 bains d'alcool de concentration croissantes afin de dissoudre la paraffine.

Les étapes de réhydratation et de coloration sont les suivantes (Tab3.) :

Bains	Durée	Etapes
1 bain de xylène	1 min	Déparaffinage
4 bains d'alcool	1min	Réhydratation
1 bain d'eau distillée	1min	Lavage
1 bain hématoxyline	15 min	Coloration les noyaux en bleu violacé (coloration nucléaire)
1 bain d'eau courant chaude	15 min	Lavage
1 bain d'éosine	30 seconds	Coloré le cytoplasme en rose (coloration cytosolique)
1 bain d'alcool à 95%	30 seconds	Déshydratation
1 bain d'alcool à 100%	1 min	Déshydratation
1 bain de xylène	1 min	éclaircissement

Etape 6 : Montage des lames

Pour préserver une coupe de tissu colorée pour la microscopie optique , il est nécessaire de la recouvrir d'une fine lamelle de verre , un milieu de montage est utiliser pour faire adhérer la lamelle sur lame et pour préserver l'échantillon

- Les lames sont numérotées et ainsi prêtes à être observées sous microscope optique (**OPTIKA**)(Université UMBB, 2021).

L'hématoxyline-éosine :

C'est une coloration topographique bichromatique qui se compose d'un colorant nucléaire, l'hématoxyline, et d'un colorant cytoplasmique, l'éosine.

L'hématoxyline est un colorant cationique / basique, qui a une affinité pour les éléments cellulaires chargés négativement (= anioniques ou acides) dits basophiles. Il colore notamment les noyaux en bleu/violet, en se fixant sur les acides nucléiques.

En revanche , l'éosine est un colorant anionique / acide, qui a une affinité pour les éléments cellulaires chargés positivement (= cationiques ou basiques) dits éosinophiles. Il colore le cytoplasme en rose et les autres éléments cellulaires basiques en rose/rouge.

2/ Etude morphométrique

Les différentes mesures morphométriques des tissus adipeux omental et rétro-péritonéal sont effectuées avec le logiciel "Image j" (1.50 i). Les photos sont prises au grossissement objectif X40 à l'aide d'une camera **OPTIKA (4083 B5)**.

La mesure de la surface des adipocytes du tissu adipeux omental est effectuée sur 1 échantillon Te et sur 4 échantillons Hhcy observés sur 33 champs choisis aléatoirement.

Le nombre des adipocytes analysés est de 299 pour les rats témoins, et de 925 pour les rats Hhcy du tissu adipeux omental .

La mesure de la surface des adipocytes du tissu adipeux rétro-péritonéal est effectuée sur 2 échantillons Te et 1 échantillon Hhcy observés sur 18 champs choisis aléatoirement.

Le nombre des adipocytes mesurées du tissu adipeux rétro-péritonéal est de 298 pour les rats témoins et de 98 pour les rats Hhcy.

III. Analyse statistique

Les résultats sont exprimés par la moyenne affectée de l'erreur standard à la moyenne (moyenne \pm SEM). Les résultats de la surface des adipocytes du tissu adipeux omental et rétro-péritonéal sont analysés par le test de Student en utilisant "Microsoft Office Excel", il est utilisé pour comparer les résultats d'étude des rats Hhcy par rapport des T..

Les différences sont considérées comme significatives si la valeur de $p < 0,05$.

Si $p < 0,05$ = *

$p < 0,005$ = **

$p < 0,0005$ = ***

Si $p > 0,05$ = pas de signification

Résultats

I. Effet de l'hyperhomocystéinémie sur la structure des tissus adipeux

Le TAO et le TARP ont une structure histologique comparables. Ils sont composés d'adipocytes uniloculaires sphériques contenant une vacuole unique avec des noyaux excentriques (planche I, fig. 1 et 2).

Comparé aux témoins (Planche I), les tissus étudiés ne présentent pas des changements importants car la structure des tissus reste presque la même mais il y'a de petites altérations.

Le TAO des rats Hhcy présente certaines altérations, une diminution de vascularisation tissulaire est observée avec une disparition totale des noyaux excentriques (Planche II. Fig1.).

Le TARP des rats Hhcy présente une diminution de nombre de noyaux excentriques (Planche II. fig. 2)

Planche I: Histologie des tissus adipeux des rats témoins
(Coloration a l'hématoxyline- éosine)

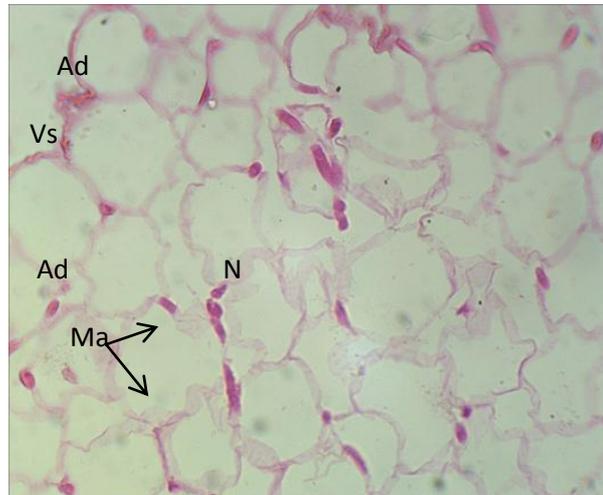


Figure 01: Coupe histologique représentant la structure du tissu adipeux omental du rat témoin (objectif x40)

Le tissu adipeux omental est composé d'adipocytes uniloculaires: présence d'une seule gouttelette lipidique de grande taille d'une forme sphérique entourée d'une fine membrane.

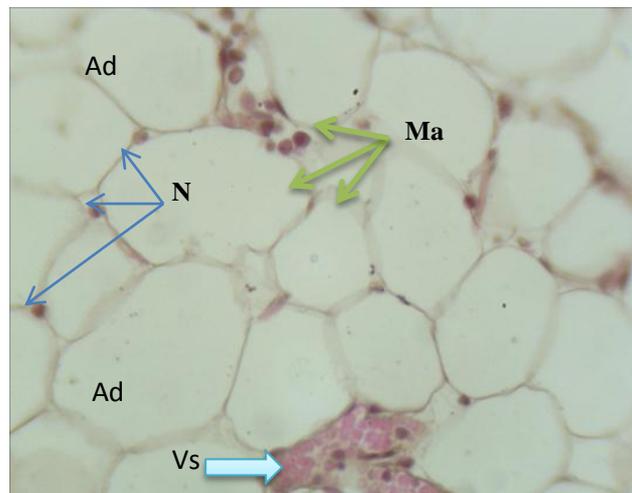


Figure 02: Coupe histologique représentant la structure du tissu adipeux rétro-péritonéal du rat témoin (objectif x40)

.Le tissu adipeux rétro-péritonéal est composé d'adipocytes avec un noyau excentrique. Le cytoplasme renferme une vacuole qui occupe la totalité du volume cellulaire

Ad :Adipocytes, **Ma**: membrane adipocyttaire, **N**: noyaux excentriques ,**Vs** : vaisseau sanguin

Planche II: Histologie de tissus adipeux des rats hyperhomocystéinémiques
(Coloration a l'hématoxyline- éosine)

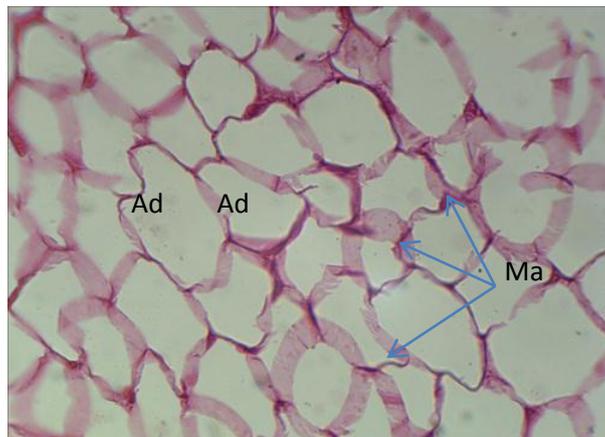


Figure 01: Coupe histologique du tissu adipeux omental des rats Hhcy (objectif x 40).

Disparition des noyaux excentriques et diminution importante de vascularisation tissulaire.

Ad: Adipocyte, Ma: membrane adipocytaire

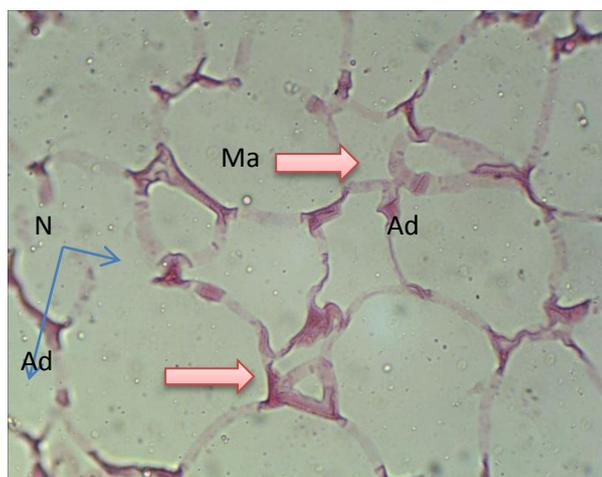


Figure 02: Coupe histologique du tissu adipeux rétro-péritonéal des rats Hhcy
(objectif x 40)

Ad : adipocyte, Ma : membrane adipocytaire, N : noyau

Les tissus adipeux des rats hyperhomocystéinémiques présentent une structure normale.

II. Etude morphométrique du tissu adipeux omental et rétro-péritonéal

L'étude morphométrique a comporté la détermination de la surface des adipocytes du TARP I (tab. IV, fig 7.) et du TAO (tab. V, fig 8) des rats T et Hhcy .

Tableau IV : La surface des adipocytes du tissu adipeux omental (μm^2)

	Te	Hhcy	
Surface (μm^2)	819,55 \pm 28,14 (n=299)	794,76 \pm 17,13 (n=925)	p=0,67

Hhcy: rats hyperhomocystéinémiques, Te: rats témoins ,n: nombre de mesures. Les résultats correspondent à la moyenne \pm SEM .L'analyse morphométrique est effectuée sur 1 échantillon T et 4 échantillons Hhcy. p>0,05

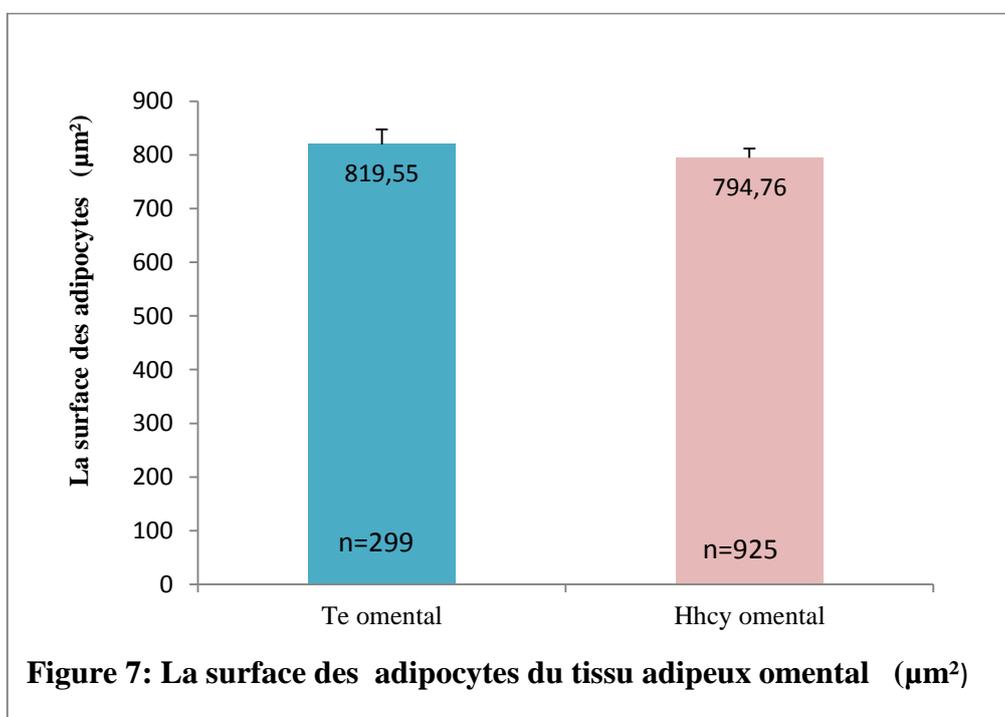


Figure 7: La surface des adipocytes du tissu adipeux omental (μm^2)

Hhcy: rats hyperhomocystéinémiques, Te: rats témoins ,n: nombre des mesures. Les résultats correspondent à la moyenne \pm SEM .L'analyse morphométrique est effectuée sur 1 échantillon T et 4 échantillons Hhcy. p>0,05

Le tableau IV et la figure 7 représentent la surface des adipocytes du TAO. Les cellules des rats hyperhomocystéinémiques présentent une surface similaire à celle des témoins.

III. L'effet de de l'hyperhomocystéinémie sur le tissu adipeux rétro-péritonéal

L'étude morphométrique a porté du tissu adipeux rétro-péritonéal des rats T et Hhcy afin de déterminer la surface des adipocytes rétro-péritonéaux.

Le tab. V et la fig. 8 représentent la surface des adipocytes du TARP.

Tableau V: La surface des adipocytes (μm^2) du tissu adipeux rétro-péritonéal

	Te	Hhcy	
surfaces(μm^2)	1129,7 \pm 42,6 (n=298)	1497,15 \pm 95,82 (n=98)	p=0,13

Hhcy: rats hyperhomocystéinémiques, Te: rats témoins ,n: nombre des mesures. Les résultats correspondent à la moyenne \pm SEM .L'analyse morphométrique est effectuée sur 2 échantillons T et 1 échantillon Hhcy.p>0,05.L'analyse s'effectuée par le test T student.

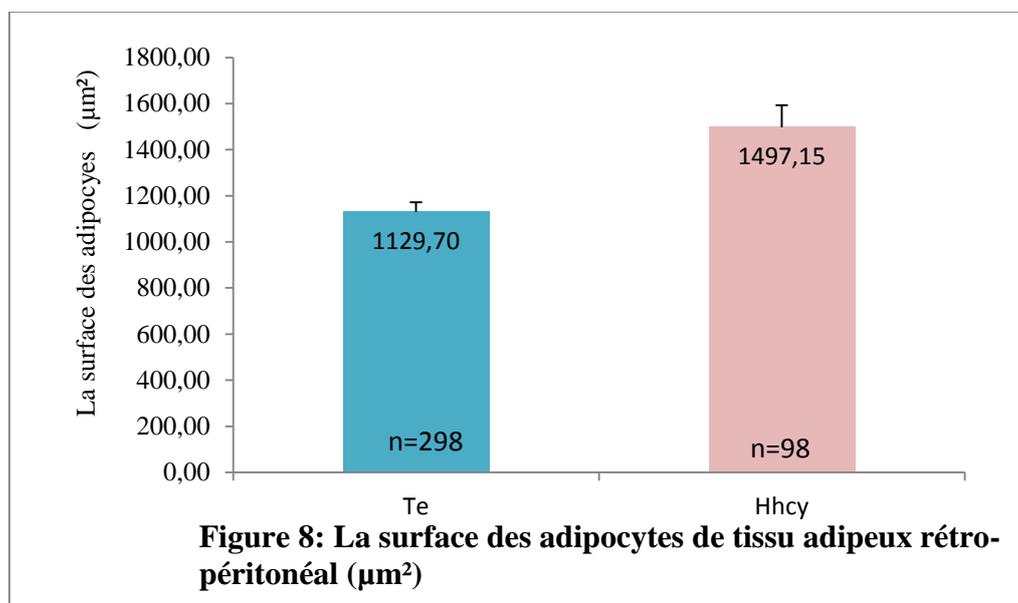


Figure 8: La surface des adipocytes de tissu adipeux rétro-péritonéal (μm^2)

Hhcy: rats hyperhomocystéinémiques,Te: rats témoins,n: nombre des mesures.Les résultats correspondent à la moyenne \pm SEM .L'analyse morphométrique est effectuée sur 2 échantillons T et 1 échantillons Hhcy.Hhcyvs T: p>0,05. L'analyse s'effectuée par le test t student .

Comparée aux témoins, les résultats montrent une augmentation de 32% de la surface des adipocytes du TARP.

IV. Effet de l’hyperhomocystéinémie sur les différents tissus adipeux viscéraux

L’étude morphométrique des tissus adipeux viscéraux (tab. VI, fig. 9) a porté sur une synthèse des données antérieurement obtenus sur les tissus adipeux épидидymaire (ABID, 2020) et mésentérique (Boucheneb et Boucheneb, 2018; Mouheb et Saij, 2019) et nos résultats concernant le TARP .

Tableau VI: La surface des adipocytes des différentes tissus adipeux(µm²)

Surface (µm ²)	Te	Hhcy	
Epididymaire	1094,88± 41,75 (n=202)	988,54± 36,99 (n=251)	p=0,13
Mésentérique	1125,52 ± 8,98 (n=1508)	878,99± 12,07 (n=1438)	p =0,13
Rétro-péritonéal	1129,7± 42,6 (n=298)	1497,15± 95,82 (n=98)	p=0,19

Hhcy: rats hyperhomocystéinémiques,Te: rats témoins, n: nombre des mesures. Les résultats correspondent à la moyenne ± SEM .L’analyse s’effectuée par le test T de Student.

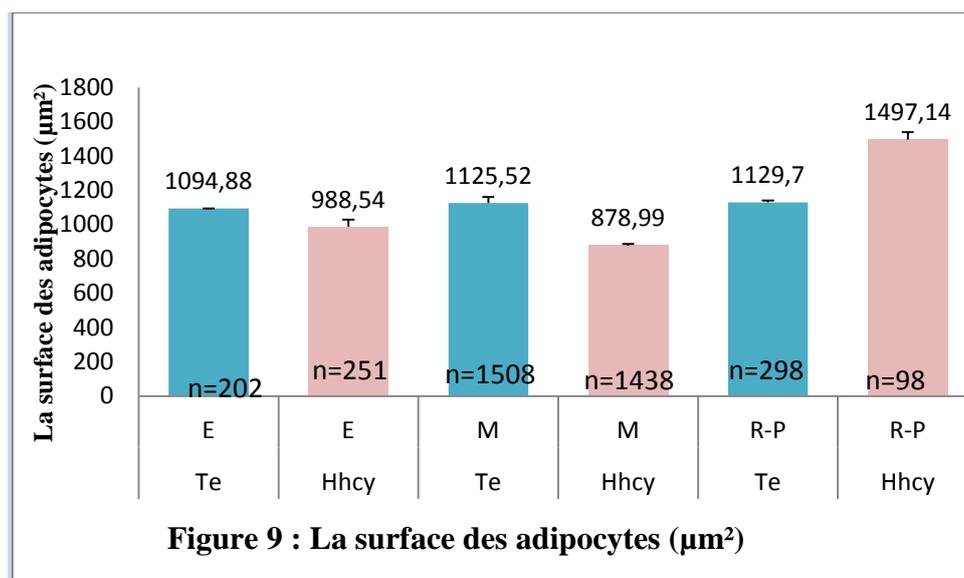


Figure 9 : La surface des adipocytes (µm²)

Hhcy: rats hyperhomocystéinémiques,Te: rats témoins,n: nombre des mesures. Les résultats correspondent à la moyenne ± SEM .L’analyse s’effectuée par le test t student

Les résultats ne présentent pas de différence significative entre les deux groupes T et Hhcy.

Discussion

La présente étude repose sur un protocole expérimental en accord avec les travaux de Zhou *et al.* (2008) et de Rosemberger *et al.* (2009). L'administration chronique de la méthionine chez le rat de laboratoire *Rattus norvegicus*, à raison de 1g/kg du poids corporel / jour pendant 5 mois a provoqué un état d'Hhcy modérée de 24µM.

Nos observations histologiques montrent que le TAO présente une seule population de cellules uniloculaires, en accord avec les résultats de Tanuma *et al.* (1975). Aussi, une étude récente a montré la présence des adipocytes uniloculaires UCP1 positifs au sein du TAO (Jespersen *et al.*, 2019).

Les résultats de l'étude morphométrique du TAO ont montré l'absence d'une augmentation de la surface des adipocytes. Le TAO peut être une source importante d'hcy vue qu'il exprime toutes les enzymes impliquées dans la synthèse et le métabolisme de l'hcy (Jerzy *et al.*, 2009).

Les résultats de l'étude morphométrique du TARP ont montré une augmentation de la surface des adipocytes de 32% ce qui indique une hypertrophie adipocytaire.

Les adipocytes hypertrophiés présentent une capacité réduite de l'internalisation des acides gras libres ce qui induit une redirection des lipides vers les tissus périphériques y compris les muscles squelettiques, le foie, le pancréas et le cœur provoquant un dépôt ectopique de lipides (Snel *et al.*, 2012).

Les résultats de McLaughlin *et al.*, (2007) obtenus chez les sujets insulino-résistants ont montré une augmentation du nombre des adipocytes de grande taille. La résistance à l'insuline provoque une diminution de l'expression des gènes codant les marqueurs de la différenciation des adipocytes tel le transporteur du glucose 4(Glut4) activé par le PPAR γ (le récepteur activé par le proliférateur du peroxyosome, Mehta *et al.*, 2010).

Aussi, l'insuline inhibe la lipolyse au niveau des adipocytes en agissant sur l'enzyme HSL (lipase hormono-sensible) qui hydrolyse les triglycérides et libère les acides gras (Andreelli *et al.*, 2006). Le taux élevé des acides gras libres plasmatiques chez les sujets diabétiques type 2 oriente les lipides vers différents organes tel que le foie, le cœur, le pancréas et le muscle squelettique (Fang *et al.*, 2015).

Conclusion
et
perspectives

Ce travail a été réalisé en vue d'étudier l'effet de l'Hhcy modérée (24 μ M), provoquée par une administration chronique de la méthionine chez le rat de laboratoire *Rattus norvegicus* sur la structure du tissu adipeux blanc notamment le tissu adipeux omental et le tissu adipeux rétro-péritonéal qui constituent une partie du tissu adipeux viscéral.

L'étude histologique du tissu adipeux omental a révélé l'absence de l'hypertrophie des adipocytes. Celle du tissu adipeux rétro-péritonéal a montré que l'Hhcy provoque une hypertrophie des adipocytes. La taille des adipocytes a augmenté de 32 %.

L'étude comparative de différents tissus adipeux viscéraux a porté sur la surface des adipocytes des tissus épидидymaire, mésentérique et rétro-péritonéal. Elle a montré:

- L'absence de l'hypertrophie des cellules des tissus adipeux épидидymaire et mésentérique des rats Hhcy comparé à ceux des témoins.
- L'hypertrophie des adipocytes rétro-péritonéaux des rats Hhcy comparé aux témoins.

L'hypertrophie des adipocytes du tissu adipeux rétro-péritonéal serait associée à la résistance du tissu adipeux à l'insuline. Ce résultat doit être complété par des dosages plasmatiques de l'insuline, des acides gras libres, de la leptine et de l'adiponectine.

Il serait intéressant d'analyser le contenu du tissu adipeux omental et rétro-péritonéal en acides gras libres, par chromatographie.

*Références
bibliographiqu
es*

- Ahima R. S. Adipose tissue as an endocrine organ. *Obesity*.2006;**14**(S8): 242S-249S.
- Alfthan M.,Yamauchi T., J Kamon., Y Minokoshi., Y Ito., H Waki., S Uchida., S Yamashita., M Noda., S Kita., K Ueki., K Eto., Y Akanuma., P Froguel., F Foufelle., P Ferre., D Carling., S Kimura., R Nagai., B B Kahn., and T. Kadowaki. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase.1994;**20**:1288-95.
- Andreelli F., Jacquier D., Keufer F. Propriétés anti-inflammatoires de l'insuline chez les patients en réanimation.Réanimation, 2006; **15**: 467-473.
- Antoniadis C., Antonopoulos A. S., Tousoulis D., Marinou K., Stefanadis C. Homocysteine and coronary atherosclerosis: From folate fortification to the recent clinical trials. *European Heart Journal*, 2009; **30**: 6–15.
- Asselin P Wang Y., K S Lam., M H Yau., and A Xu. Post-translational modifications of adiponectin: mechanisms and functional implications: *Biochem .* 1995;**409**:623-33.
- Blanchette S., Blouin K., Richard C., Dupont P., Luu-The V., Tchernof, A. Expression and activity of 20 α -hydroxysteroid dehydrogenase (AKR1C1) in abdominal subcutaneous and omental adipose tissue in women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*.2005;**90**(1), 264-270.
- Bottiglieri T. homocysteine and folate metabolism in depression. *Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry*, 2005; **29**: 1103-1112.
- Boushey C J., Beresford S A., Omenn G S., Motulsky A G A. quantitative assessment of plasma homocysteine as a factor for vascular disease. *Probable benefits of increasing folic acide intakes. JAMA.*, 1995; **274**: 1049-57.
- Butz L. W., & du Vigneaud V. The formation of a homologue of cystine by the decomposition of methionine with sulfuric acid. *Journal of Biological Chemistry*,1932; **99**(1):135-142.
- Carnethon L .,Park M., Lee H ., Tsuchida A., T Yamauchi., S Takekawa., Y Hada., Y Ito., T Maki and T Kadowaki., Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)alpha activation increases adiponectin receptors and reduces obesity-related

- inflammation in adipose tissue: comparison of activation of PPARalpha, PPARgamma, and their combination: *Diabetes*.2012;**54**:3358-70.
- Champe P, Harvey R. Amino acids: metabolism of carbon skeletons. In: Champe P, Harvey R, editors. Lippincott's illustrated reviews: biochemistry. 2nd edition. Philadelphia (PA): *J.B.Lippincott*; 1987; p.248–9.
 - Chapdelaine N.,Pérez-Pérez R., Garcia-Santos E., Ortega-Delgado F., López JA., Camafeita E., Ricart W., Fernández-Real., JM Peral B. Attenuated metabolism is a hallmark of obesity as revealed by comparative proteomic analysis of human omental adipose tissue. *J. Proteomics* 2006;**75**:783-795.
 - Chapdelaine N.,Pérez-Pérez R., Garcia-Santos E., Ortega-Delgado F., López JA., Camafeita E., Ricart W., Fernández-Real., JM Peral B. Attenuated metabolism is a hallmark of obesity as revealed by comparative proteomic analysis of human omental adipose tissue. *J. Proteomics* 2006;**75**:783-795.
 - Chen H., Montagnani M., Funahashi T., Shimomura I., Quon MJ: Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells. *J Biol Chem* . 2003;**278**:45021–45026.
 - Christensen B., Refsum H., Vintermyr O., & Ueland P. M. Homocysteine export from cells cultured in the presence of physiological or superfluous levels of methionine: Methionine loading of non-transformed, transformed, proliferating, and quiescent cells in culture. *Journal of cellular physiology*,1991;**146**(1):52-62.
 - Cohn T., T Yamauchi., N Kubota., K Hara., K Ueki., and K Tobe, Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, , and the metabolic syndrome: *J Clin Invest*.2000;**116**:1784-92.
 - Cohn T., T. Yamauchi., N. Kubota., K. Hara., K. Ueki., and K. Tobe Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome: *J Clin Invest*.2000;116:1784-92.
 - Crandall J. F., Pinheiro D. F., Da Silva R. F., Quirico-Santos T., Lagrota-Candido, J. The omentum harbors unique conditions in the peritoneal cavity to promote healing and regeneration for diaphragm muscle repair in mdx mice. *Cell and Tissue Research*.1984;**34**: 1-9

- Cuskelly G., Stacpoole P., Jerry , Baumgartner T., Gregory J. Deficiencies of folate and vitamin B exert distinct effects on homocysteine, serine, and methionine kinetics. *Am J Physiol Endocrinol Metab.*, 2001 ; **281** :1182–1190.
- Daviaud D., Boucher J., Gesta S., Dray C., Guigne C., Quilliot D., Castan-Laurell, I. TNF α up-regulates apelin expression in human and mouse omental adipose tissue. *The FASEB Journal*. 2002; **20**(9):1528-1530.
- De Bree A., Verschuren M., Kromhout D., Kromhout D., Kluijtmans L., Blom A. Homocysteine determinants and the evidence to what extent homocysteine determines the risk of coronary heart disease. *Pharmacol.*, 2002 ; **54**(4) : 599-618.
- Dominguez-Salas P., Cox S. E., Prentice A. M., Hennig B. J., Moore S. E. Maternal nutritional status, C1 metabolism and offspring DNA methylation: a review of current evidence in human subjects. *Proceedings of the Nutrition Society*, 2012; **71**(1): 154–165.
- Ek I., Arner P., Rydén M., Holm C., Thörne A., Hoffstedt J., & Wahrenberg H. A unique defect in the regulation of visceral fat cell lipolysis in the polycystic ovary syndrome as an early link to insulin resistance. *Diabetes*. 2002; **51**(2):484-492.
- Fang K., Chen Z., Liu M., Peng J., Wu P. Apoptosis and calcification of vascular endothelial cell under hyperhomocysteinemia. *Med. Oncol.*, 2015; **32**: 403.
- Field M.S., Shields S. K., Abarinov E. V., Malysheva O. V., Allen H. R., Stabler S. P., Ash J. A., Strupp B. J., Stover P. J., Caudill M. A. Reduced MTHFD1 activity in male mice perturbs folate- and choline dependent onecarbon metabolism as well as transsulfuration. *The Journal of nutrition*, 2013; **143**(1): 41–45.
- Fraoucene, N., Voronska, E., & Cherin, P. Rôle de l'homocystéine en pathologie. *Médecine & Longévité*, 2010; **34**(2):73-86.
- G and Vollset S E. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with
Gabrielsson B. G., Johansson J. M., Lönn M., Jernås M., Olbers T., Peltonen M., Carlsson L. M. High expression of complement components in omental adipose tissue in obese men. *Obesity research*. 2003; **11**(6):699-708.
- Gabrielsson M., L., Perrini, S., Cignarelli, A., Natalicchio, A., Leonardini, A., De Stefano, F., Giorgino, F. Insulin signaling in human visceral and omental adipose tissue . 2003; **55**(4):952-961.

- Gabrielsson N. O., Gudehithlu, K. P., Sethupathi, P., Arruda, J. A., Dunea, G., & Singh, A. K. (2007). Activated omentum becomes rich in factors that promote healing and tissue regeneration. *Cell and tissue research*.2012;**328**(3):487-497.
- Garruti G., Giusti V., Nussberger J., Darimont C., Verdumo,C., Amstutz, C., Cotecchia S. Expression and secretion of the adonectin in human omental adipose tissue and preadipocytes. *Obesity*.2007 ;**15**(9):2181-2189.
- Gillery P. Métabolisme de l'homocystéine. *Le Corrierdel'Arcol.*, 1999 ; **2** : 57-59.
- Giordano A., Frontini A., Murano I., Tonello C., Marino M. A., Carruba, M. O., Cinti, S. Regional-dependent increase of sympathetic innervation in rat white adipose tissue during prolonged fasting. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*.2005;**53**(6):679-687.
- Gori A. M., Corsi A. M., Fedi S., Gazzini A., Sofi F., Bartali B., Ferrucci L. A proinflammatory state is associated with hyperhomocysteinemia in the elderly-. *The American journal of clinical nutrition*,2005 ; **82**(2) : 335-341.
- Guillard J-C Favier A., Potier de Courcy G., Galan P., Hercberet S. L'hyperhomocystéinémie : facteur de risque ou simple marqueur ? *Pathologie & Biologie*,2003 ; **51**: 101-110.
- Hankey G. J., Eikelboom J. W., Ho W. K. and Bockxmeer F. M. V. Clinical usefulness of plasma homocysteine in vascular disease. *Med. J. Aust.*, 2004;**181**(6): 314–318.
- Hankey GJ., Eikelboom JW. Homocysteine and vascular disease. *Lancet*, 1999; **354**: 407–13.
- Hussein W. I., Green R., Jacobsen D. W., & Faiman,C. (1999). Normalization of hyperhomocysteinemia with L-thyroxine in hypothyroidism. *Annals of internal medicine*,1999; **131**(5):348-351.
- Jacques P., Bostom A., Williams R., Ellison R., Eckfeldt J., Rosenberg L., Selhub J., Rozen R.Relation between folate status, a common in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. *Circulation*, 1996; **93**:7-9.
- Jacques PF., Bostom AG., Wilson PW., Rich S., Rosenberg IH., Selhub J. Determinants of plasma total homocysteine concentration in the Framingham Offspring cohort. *Am J Clin Nutr.*, 2001 ; **73**: 613-21.

- Jakhlal N., Elghazoui A., Jabbour Y., Karmouni T., Elkhader K., Koutani A., & Ibenattya, A. Fibrose rétropéritonéale. 2017;**11**(26) :1-2.
- Jernås M., Palming J., Sjöholm K., Jennische E., Svensson P.-A., Gabrielsson B.G., Levin M., Sjögren A., Rudemo M., Lystig T.C., Carlsson B., Carlsson L.M. S. and Lonn M. Separation of human adipocytes by size: hypertrophic fat cells display distinct gene expression. *FASEB. J. Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp.Biol.*, 2006; **20**:1540–1542.
- Jerzy B., Danuta T. Adipose tissue and homocysteinemetabolisme. *Pathoph*, 2009; **20**: 7-15.
- Jespersen N. Z., Feizi A., Andersen E. S., Heywood S., Hattel H. B., Daugaard S., Peijs L., Bagi P., Feldt-Rasmussen B., Schultz H. S., Hansen N. H., KroghMadsen R., Pedersen B. K., Petrovic N., Nielsen S. and Scheele C.Heterogeneity in the perirenal region of humans suggests presence of dormant brown adipose tissue that contains brown fat precursor cells. *Molecular Metabolism*, 2019; **24**:30-43.
- Joseph J, and Loscalzo J. Methoxistasis: Integrating the roles of homocysteine and folic acid in cardiovascular pathobiology. *Nutrients*, 2013; **5**(8): 3235–3256.
- Kahn S E. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia*.2003;**46**(1):3-19.
- Kang S. S., Zhou J., Wong P. W., Kowalisyn J., Strokosch G. Intermediate homocysteinemia: a thermolabile variant of methylenetetrahydrofolate reductase. *American journal of human genetics*, 1988;**43**(4):414.
- Kang S. S., Wong P. W., & Malinow M. R. Hyperhomocyst (e) inemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Annual review of nutrition*,1992 ;**12**(1) :279-298.
- Kang S.S., Zhou J., Wong P.W. K., Kowalisyn J., Strokosch G. Intermediate Homocysteinemia: A Thermolabile Variant of Methylenetetrahydrofolate Reductase. *Am. J.Hum. Genet.*, 1988; **43**: 414-421
- Kang S-S., Wong P W K., Malinow M R. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for cardiovascular disease. *Ann*. 2011; **12**: 279-298.

- Karastergiou K., Fried S K., Xie H., Lee M J., Divoux A., Rosencrantz M A., Smith S R.. Distinct developmental signatures of human abdominal and gluteal subcutaneous adipose tissue depots..2013;98(1), 362-371.
- Khot U. P., Lang A. W., Murali K., & Parker M. C. (2002). Systematic review of the efficacy and safety of colorectal stents. *Journal of British Surgery*,2002;**89**(9):1096-1102.
- Klein M.,Yamauchi, T., J. Kamon, Y. Minokoshi, Y. Ito, H. Waki, S. Uchida, S. Yamashita, M. Noda, S. Kita, K. Ueki, K. Eto, Y. Akanuma, P. Froguel, F. Foufelle, P. Ferre, D. Carling, S. Kimura, R. Nagai, B. B. Kahn, and T. Kadowaki, Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase.2002;**20**:1288-95.
- Kothekar M. Homocysteine in cardiovascular disease : A culprit or an innocent bystander ?.*Indian J MedSci.*,2007 ; **61** : 361-371.
- Large V., Peroni O., Letexier D., Ray H., Beylot M. Metabolism of lipids in human white adipocyte. *Diabetes & metabolism*. 2004;**30**(4):294-309.
- Laviola L., Perrini, S., Cignarelli, A., Natalicchio, A., Leonardini, A., De Stefano, F., Giorgino F. Insulin signaling in human visceral and subcutaneous adipose tissue in vivo. *Diabetes*.2006;**55**(4): 952-961.
- Lentz S, Haynes W. Homocysteine : is it a clinically important cardiovascular risk factor ?.*Clin J of medecine.*, 2004; **71**: 729-734.
- Litbarg N O., Gudehithlu K P., Sethupathi P., Arruda, J A., Dunea G., Singh A K. Activated omentum becomes rich in factors that promote healing and tissue regeneration. *Cell and tissue research*.2007;**328**(3):487-497.
- Litbarg N. O., Gudehithlu K. P., Sethupathi P., Arruda, J. A., Dunea G., & Singh, A. K. (2007). Activated omentum becomes rich in factors that promote healing and tissue regeneration. *Cell and tissue research*.2007;**328**(3):487-497.
- Liu Y .,Weisberg S P., McCann D.,Desai M.,Rosenbaum M.,Leibel R L .,Ferrante AW., J.r.Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue .*J .Clin.Invest .*,2019 ;**112** :1796-1808.

- Mann N., Li D., Sinclair A., Dudman N., Guo X., Elsworth G., Wilson A. The effect of diet on plasma homocysteine concentrations in healthy male subjects. *J of Clin Nutrition*, 1999 ; **53** :895-899.

- Manolescu B. N., Oprea E., Farcasanu I. C., Berteanu M., & Cercasov C. Homocysteine and vitamin therapy in stroke prevention and treatment: a review. *Acta biochimica polonica*, 2010; **57**(4):25-30.

- McCully K. Homocysteine, vitamins, and vascular disease prevention. *Am J Clin Nutr.*, 2007 ; **89**: 1563-1568.

- McCully K. S. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of atherosclerosis. *Am. J. Pathol.*, 1983; **56**: 111-112.

- McLaughlin T. A., Sherman P., Tsao O., Gonzalez G., Yee C., Lamendola G., Reaven M., Cushma S.W. Enhanced proportion of small adipose cells in insulinresistant vs insulinsensitive obese individuals implicates impaired adipogenesis. *Diabetologia*, 2007; **50**: 1707–1715.

- Mehta N., McGillicuddy F., Anderson P., Hinkle C., Shah R., Pruscino L., Tabita-Martinez J., Sellers K., Rickels M., Reilly M. Experimental endotoxemia induces adipose inflammation and insulin resistance in humans. *Diab*, 2010; **59**: 172–181.

- Mellina E., Rasmussen J. B., & Mills E. L. Impact of zebra mussel (*Dreissena polymorpha*) on phosphorus cycling and chlorophyll in lakes. *Canadian journal of fisheries and aquatic sciences*, 1995; **52**(12):2553-2573.

- Mouchabac S. Homocystéine, Hyperhomocystéinémie et dépression Neuropsychiatrie : Mudd S. H., Cerone R., Schiaffino M. C., Fantasia A. R., Minniti G., Caruso U., Wagner C. Glycine N-methyltransferase deficiency: a novel inborn error causing persistent isolated hypermethioninaemia. *Journal of inherited metabolic disease*, 2001; **24**(4): 448-464.

- Mudd S. H., Finkelstein J. D., Refsum H., Ueland P. M., Malinow M. R., Lentz S. R., Rosenberg I. H. Homocysteine and its disulfide derivatives: a suggested consensus terminology. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2000; **20**(7):1704-1706.

- Namour F., Olivier J., Abdelmoultaleb I., Adjalla C., Debard R., Salvat C., Guéant J. Transcobalamin codon 259 polymorphism in HT-29 and -Caco-2 cells and in Caucasians :relation to transcobalamin and homocysteine concentration in blood. *Blood*, 2001 ;**97**(4):1092-1098.
- Nygard O., Nordrehaug J E., Refsum H., Ueland P M., Stensvold I., Kvale Park M., Lee., H Tsuchida, A., T Yamauchi., S Takekawa., Y Hada., Y Ito., T Maki., and T Kadowaki. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)alpha activation increases adiponectin receptors and reduces obesity-related inflammation in adipose tissue: comparison of activation of PPARalpha, PPARgamma, and their combination: *Diabetes*.2005;**54**:3358-70.
- Pérez-Pérez R., Ortega-Delgado FJ., García-Santos E., López JA., Camafeita E., Ricart W., Fernández-Real., JM Peral B. Differential proteomics of omental and subcutaneous adipose tissue reflects their unlike biochemical and metabolic properties. *J Proteome Res* 2009;**8**:1682-1693.
- Perry I. J., Morris R. W., Ebrahim S. B., Shaper A. G., Refsum H., & Ueland P. M. Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men. *The Lancet*,1995 ; **346**(8987) :1395-1398.
- Peterson J., Spence J. Vitamin and progression of atherosclerosis in hyper-homocysteinaemia. *The Lancet*,1998; 351:54-57.
- Pfeifer A., Hoffmann L S . Brown, beige, and white: the new color code of fat and its pharmacological implications. *Annual review of pharmacology and toxicology*.2015;**55**:207-227.
- Pouliot M C., Després J P., Nadeau A., Moorjani S., Prud'Homme D.,Lupien P J., Tremblay A. and Bouchard C. Visceral obesity in men. Associations with glucose tolerance, plasma insulin, and lipoprotein levels. *Diabetes*, 1992; **41**: 826-834.
- Rakatzi I., Mueller H., Ritzeler O., Tennagels N., Eckel J: Adiponectin counteracts cytokine- and fatty acid-induced apoptosis in omental adipose tissue .2004;**47**:249–258.
- Refsum H., Helland S., Ueland P.M. Radioenzymic determination of homocysteine in plasma and urine. *Clin. Chem.*, 1985; **31**: 624–628.
- Robellin J et Casteilla L . Différenciation, croissance et développement du tissu adipeux .*Inra Prod .Anim .*,1990 ; **3** (4) :243-252.

- Roblin X., Pofelski J., Zarski J. P. (2007). Rôle de l'homocystéine . *Gastroentérologie clinique et biologique*,2007 ; **31**(4) :415-420.
- Rodríguez A., Catalán V., Gómez-Ambrosi J., & Frühbeck G. Visceral and subcutaneous adiposity: are both potential therapeutic targets for tackling the metabolic syndrome?. *Current pharmaceutical design*.2007;**13**(21):2169-2175.
- Rosemberger D., Gargouma R., Tyagia N., Metrevelia N., Sena U.,Maldonadoa C., Tyagia S. Homocysteine enriched diet leads to prolonged QT interval and reduced left ventricular performance in telemetric monitored mice. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 2009; **21**: 492–498.
- Roubenouff R., Dellaripa P., Nadeau M., Abad L., Muldoon B., Selhub J., Rosenberg. Abnormal homocysteine metabolism in rhumatoid arthritis.1997 ; **40**(4):718-722.
- Rudeman M A., J L Smart M., Rubinstein M. G., Cerdán S. Diano T. L. Horvath R., D. Cone, and M. J. Low. Leptin and obesity resistance: *Nature*.1981; **411**: 480-4.
- Sacks H S., & Fain J N. Human retroperitoneal adipose tissue: a review. *American heart journal*.2007 ;**153**(6):907-917.
- Sandrine A., Virbasius J V., Puri V., Czech MP., Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2013;**9**:367-377.
- Seshadri S., Beiser A., Selhub J., Jacques P. F., Rosenberg I. H., D'Agostino R. B., Wilson P. W. F. and Wolf P. A. Plasma Homocysteine as a Risk Factor for Dementia and Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*,2002; **346**(7): 476–483.
- Skurk T., Alberti-Huber C., Herder C., & Hauner H. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*.2007;**92**(3):1023-1033.
- Smith SC. Current and future directions of cardiovascular risk prediction.*Am. J. Cardio*,2006;**97**:28-32.
- Snel M. J., Jonker J., SchoonesH., LambA., PijlH. Smit A. E., Meinders., JazeI. Ectopic Fat and Insulin Resistance: Pathophysiology and Effect of Diet and Life style Interventions.*J.Endoc*,2012; **18**: 983-814.

- Sopasakis V. R., Sandqvist M., Gustafson B., Hammarstedt A., Schmelz M., Yang, X., Smith U. High local concentrations and effects on differentiation implicate interleukin-6 as a paracrine regulator. *Obesity research*.2004;**12**(3):454-460.
- Stampfer M J., Malinow M R., Willet W C., Newcomer L M., Upson B., Ullmann D., Tishler P V and Hennekens C H A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA*.1992; **7**: 877-881.
- Sterodimas A., Kalodimou V. E., & Nicaretta B. Adipose derived stem cells characterization from human lipoaspirate: a comparative study. In *Journal of Biomimetics, Biomaterials and Tissue Engineering*.2013;**18**:73-83.
- Sun K., Tordjman J., Clément K., & Scherer P. E. Fibrosis and retroperitoneal adipose tissue dysfunction. *Cell metabolism*.2013;**18**(4):470-477.
- Sun Kai, and Philipp E. Scherer. "Adipose tissue dysfunction: A multistep process." *Novel Insights into Adipose Cell Functions*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2010. 67-75.
- Svensson K.M and Wajchenberg B.L. Subcutaneous and visceral adipose tissue: Their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* .2014;**21**:697–738.
- Tanuma Y., Tamamoto M., Ito T., Yokochi C. The occurrence of omental adipose tissue in Japanese. *Arch. Histol. Jpn.*, 1975;**34**: 43-70.
- Tchernof A., Deprés J P. Pathophysiology of human visceral obesity: *an update*. *Physiol Rev*. 2013;**93**:359-404.
- Tendances L et Débats M. Neuropsychiatrie : *Tendances et Débats*, 2008 ;**23** : 9-18.
- Thorne K., Weisberg S P., McCann D., Desai M., Rosenbaum M., Leibel R L ., Ferrante AW., J.r. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue .*J Clin. Invest* .,2002 ;**112** :1796-1808.
- Tsai JC., Perrella MA., Yoshizumi M., Hsieh CM., Haber E., Schlegel R ., Lee ME. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: *a link to atherosclerosis*.*Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 1994; **91**; 6369-6373.

- Ueland P., Refsum H., Brattstrom L. Plasma Homocysteine and Cardiovascular Diseases. 1992 ;**34**:183-236.
- Van Beynum IM., den Heijer M., Thomas CM., Afman L., Oppenraay-van Emmerzaal D., Blom HJ. Total homocysteine and its predictors in Dutch children. *Am J Clin Nutr.*, 2005, **81**:1110-6.
- Van Pelt R E., Jankowski C M., Gozansky W S., Schwartz R S. and Koht W M. Lower-body adiposity and metabolic protection in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; **90**: 4573- 4578.
- Veilleux A., Caron-Jobin M., Noel S., Laberge P.Y., Tchernof A. Visceral adipocyte hypertrophy is associated with dyslipidemia independent of body composition and fat distribution in women. *Diabetes.* 2011;**60**(5):1504-11.
- Vesin C., Horellou M. H., Mairesse S., Conard J., Safar M., & Blacher J. Homocystéine et risque cardiovasculaire. *Sang thrombose vaisseaux*, 2007; **19**(3):143-149.
- Vesin C., Horellou M. H., Mairesse S., Conard J., Safar M., & Blacher, J. Homocystéine et risque cardiovasculaire. *Sang thrombose vaisseaux*, 2007; **19**(3):143-149.
- Virtanen K. A., Lönnroth P., Parkkola, R., Peltoniemi P., Asola M., Viljanen, T. Nuutila P. Glucose uptake and perfusion in subcutaneous and visceral adipose tissue during insulin stimulation in nonobese and obese humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2002; **87**(8):3902-3910.
- Wajchenberg B L., Giannella-Neto D., Da Silva M E R., Santos R F. Depot-specific hormonal characteristics of subcutaneous and visceral adipose tissue and their relation to the metabolic syndrome. *Hormone and metabolic research.* 2002; **34**(11/12):616-621.
- Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: *Their relation to the metabolic syndrome.* 2000; **21**:697–738.
- Welch J., Fox C.S., Hickson D.A., May W.D., Hairston K.G., Carr J.J., Taylor H.A. Impact of abdominal visceral and Subcutaneous Adipose Tissue on Cardiometabolic Risk Factors : *The Jackson Heart Study.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.* , 1998 ; **95** :5419-5426.

- Welch J., Fox C.S., Hickson D.A., May W.D., Hairston K.G., Carr J.J., Taylor H.A. Impact of omental adipose tissue and Subcutaneous Adipose Tissue on Cardiometabolic Risk Factors :The Jackson Heart Study .*J.Clin .Endocrinol .Metab* .,1998 ;**95** :5419-5426.
- Widner B., Leblhuber F., Frick B., Laich A., Artner-Dworzak E., Fuchs D. Moderate hyperhomocysteinemia and immune activation in Parkinson's disease. *J neural transm.*,2002 ;**109** :1445-1452.
- Wildaman A., Virbasius JV., Puri V., Czech MP. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol* .2008;**9**:367-377.
- Woelnerhanssen B., Peterli R., Steinert RE., Peters T., Borbély Y., Beglinger C. Effects of postbariatric surgery weight loss on adipokines and metabolic parameters: comparison of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy a prospective randomized trial. *Surg Obes Relat Dis* 2011;**7**:561-568.
- Yang Li Heng., Zhang Changtao., Jiang Mingjiang., Xu Yanli. Pang, Juan. Feng, Xinxin Xiang., Wei. Kong., Guoheng.Xu, Yin.Li, and Xian Wang Hyperhomocysteinemia Promotes Insulin Resistance by Inducing Endoplasmic Reticulum Stress in Adipose Tissue.*Biol.Chim*,2013;**288**:9583–9592.
- Yang F., Tan HM ., Wang H. Hyperhomo-cysteinemia and atherosclerosis. *Sheng. Li.Xue.Bao*, 2005; **57**: 103-114.
- Yang J., Fang P., Yu D., Zhang L., Zhang D., Jiang X., Yang WY., Bottiglieri T., Kunapuli SP., Yu J., Choi ET., Ji Y., Yang X ., Wang H. Chronic kidney disease induces inflammatory CD40+ monocyte differentiation via homocysteine elevation and DNAhypomethylation. *Circ.Res*, 2016; **119**: 1226-1241.
- Yddoussalah O., Jakhlal N., Karmouni, T., Elkhader K., Koutani A., & Andaloussi A. I. A. (2017). Paragangliome non sécrétant rétro-péritonéal: à propos d'une observation. *The Pan African Medical Journal*.2017;**26**:24-30.
- Zhou J., Werstuck G. H., Shi Y., Tedesco V., Trigatti B., Dickhout J., Majors A., Bello P. D., Jacobsen D., Austin R. Hyperhomocysteinemia induced by methionine

supplementation does not independently cause atherosclerosis in C57BL/6J mice.
FASEB. J., 2008; **22**: 2569–2578.

Annexes

Annexe 1 :

I. Préparation des solutions d'éthanol pour la déshydratation et la réhydratation des coupes.

Ethanol à 50° \implies 50ml H₂O d 50ml éthanol absolu

Ethanol à 70° \implies 30ml H₂O d + 70ml éthanol absolu

Ethanol à 95° \implies 5ml H₂O d + 95ml éthanol absolu

II. Coloration a l'hématoxyline-éosine

1- Préparation de la solution stock d'éosine à 1%

- ✚ On prend le flacon d'éosine commercial.
- ✚ Avec une spatule on prend 0,125 g d'éosine on va le mettre sur le ver de montre pour le peser par une balance de précision (**OHARUS**®).
- ✚ Tarer la balance .
- ✚ Avec une pipette , on prend 2,5 ml de l'eau distillé .
- ✚ Mesurer 10 ml d'alcool .
- ✚ Mélanger l'eau distillé , l'alcool et l'éosine , on va les mettre dans un bicher .
- ✚ Agiter à une vitesse lente pour quelques minutes, jusqu'à la solution devient homogène.
- ✚ Mettre la solution dans le tube flacon (conique).
- ✚ On va le couvrir par l'Aluminium pour le protéger de la lumière .

2- Préparation de la solution d'éosine diluée

La solution d'éosine est diluée au $\frac{1}{4}$ dans de l'éthanol à 80°.

Préparation d'alcool 80° :

L'éthanol 80° a été obtenu par l'addition de 80ml d'alcool absolu(aa) à 20ml d'eau distillée(ed).

80ml aa+ 20ml ed=100ml éthanol 80°.

Préparation d'éosine diluée

$$80\text{ml} \text{ =====> } 100\text{ml}$$

$$X \text{ =====> } 15\text{ml}$$

$$X = 15 * 80 / 100$$

$$X = 12 \text{ ml} \text{ =====> } \mathbf{x = 3 \text{ ml}}$$

On va prendre :

- + 3ml de la solution d'éosine stock
- + 9 ml d'alcool à 80°

- Mélanger les deux solutions et les mettre dans un tube conique.
- Couvrir le tube par l'Aluminium pour le protéger de la lumière .
- Nommer le tube .

3- Etapes de la coloration à l'hématoxyline-éosine**a-Déparaffinage :**

On va chauffer légèrement la lame pendant quelques secondes sur une platine chauffante (Lab Tech) pour faire disparaître la paraffine .

b- Déshydratation :

- + Les lames sont déshydratés par passage successifs dans le bain de xylène , une disparition totale de la paraffine .
- + Puis dans les 4 bains d'alcool à degré croissant (**50%; 70%; 90%; et 100%**) pendant quelques secondes.
- + Ils sont immergés dans l'eau distillé une minute .

Coloration nucléaire :

- ✓ Mettre les lames sur une plaque et verser le colorant de l'hématoxyline de Mayer dilué sur elles , compter15min.
- ✓ Les lames sont colorées ,rincer à l'eau courante chaude pendant15 min .

Coloration cytosolique :

- ✓ Colorer dans une solution aqueuse d'éosine30 secondes.
- ✓ Laver rapidement à l'alcool 95°30 secondes.

c- Réhydratation :

- ✓ Immerger les lames dans l'alcool absolu 100% pendant quelques secondes.
- ✓ Puis dans le bain du xylène jusqu'à l'étape du montage des lames .

d- Montage des lames :

On utilise le milieu de montage pour faire adhérer la lamelle sur lame et pour la conserver.

- Mettre une goutte de milieu de montage baume de Canada sur la lame.
- Faire immerger la lamelle dans le bain de xylène rapidement .
- Mettre la lamelle sur la lame et appuyer sur la lamelle pour éliminer les bulles d'air.
- La coupe est prête pour l'observation microscopique

Annexe 2 :

Tableau I: Résultats des mesures de la surface des adipocytes du tissu adipeux omental :

	Rat T			Rat Hhcy	
T	Mesure	Surface (μm^2)	Hhcy	Mesure	Surface (μm^2)
T3	1	1323,3	M6	1	793,3
	2	142,2		2	173,2
	3	1114,2		3	287,2
	4	410,4		4	397,9
	5	1587,8		5	258,3
	6	1977,4		6	637,7
	7	1215		7	757,6
	8	829,3		8	132
	9	353,1		9	510,3
	10	344,6		10	233,3
	11	344,5		11	1332
	12	2012,2		12	1670,3
	13	607,2		13	487,3
	14	660		14	332
	15	175,2		15	374,3
	16	523,9		16	255,1
	17	1540,7		17	483,5
	18	1546,4		18	583,7
	19	190		19	1025,3
	20	530,5		20	737,9
	21	351,9		21	204,2
	22	2355,8		22	739,8
	23	2247,7		23	313,5
	24	1525,7		24	741,5
	25	1179,8		25	952,4
	26	591,1		26	630,5
	27	828		27	226
	28	208,5		28	598,5
	29	831,1		29	265,1
	30	917,2		30	270,3
	31	1143,5		31	1028,5
	32	274,2		32	197,2
	33	2482		33	46,7
	34	1139		34	291,3
	35	531		35	195,6
	36	201,2		36	609,4
	37	691,2		37	457,6

Annexes

	38	2360		38	733,1
	39	846,4		39	417,6
	40	216		40	445,3
	41	89,3		41	722,3
	42	766,8		42	749,5
	43	2306,2		43	487,2
	44	245		44	330,4
	45	1976,3		45	398,5
	46	1575,7		46	348,7
	47	1406,6		47	322,3
	48	1101,5		48	170,2
	49	212,6		49	82,8
	50	923,8		50	350,6
	51	2304,6		51	281
	52	367,5		52	108,3
	53	212,5		53	1719,1
	54	304,7		54	816,6
	55	416,8		55	691,5
	56	1378,6		56	2963,8
	57	522,3		57	105,8
	58	163,4		58	61,6
	59	631,1		59	181,5
	60	1294,8		60	83,2
	61	1596,2		61	138,2
	62	1517,2		62	1231,2
	63	391		63	564,3
	64	363,7		64	893,7
	65	328,1		65	128,7
	66	352,5		66	1028,7
	67	1976		67	273,1
	68	772,4		68	401,7
	69	1947,7		69	744,6
	70	331,7		70	111,5
	71	2161,2		71	491,4
	72	1098,2		72	352,8
	73	743,5		73	21,1
	74	969		74	761,6
	75	774		75	942,4
	76	297,8		76	432,1
	77	45,8		77	316,7
	78	326,2		78	96,7
	79	297,4		79	1079,9
	80	63		80	465,1
	81	72,3		81	64,4
	82	107,8		82	66,1
	83	488,2		83	607,8
	84	677,6		84	305,2
	85	391		85	247,8

Annexes

	86	823,3		86	151,3
	87	738,7		87	318,2
	88	217		88	416,7
	89	292,6		89	1401,7
	90	192,6		90	50,7
	91	693,7		91	1267,7
	92	84,7		92	663,7
	93	198,8		93	289,3
	94	164,4		94	208,8
	95	317,5		95	131,6
	96	1168,7		96	379,8
	97	398,9		97	57,7
	98	299,7		98	86,3
	99	0,2		99	221,4
	100	1108		100	768,3
	101	336		101	638,5
	102	112		102	211
	103	868,5		103	515,4
	104	91,6		104	15,7
	105	646,8		105	21,1
	106	595,4		106	53,2
	107	293,8		107	1029,2
	108	1371,2		108	1387
	109	1259,8		109	354,3
	110	672,4		110	50,9
	111	2716,6		111	161,2
	112	1702,2		112	1423,4
	113	1671,2		113	34,3
	114	740,7		114	649,6
	115	315,1		115	78,9
	116	396,5		116	44,5
	117	2288,2		117	821
	118	1017,9		118	518
	119	1119,5		119	1387,2
	120	1539,2		120	70,2
	121	514,3		121	736,6
	122	635,2		122	1432,8
	123	164,7		123	2045,7
	124	1104,3		124	129,1
	125	188,9		125	145,5
	126	907,5		126	91,4
	127	188		127	137,9
	128	339		128	393,8
	129	145,1		129	921,1
	130	411,6		130	573,8
	131	513,2		131	81,1
	132	1093,2		132	122,1
	133	88,5		133	1860,8

Annexes

	134	106,2		134	263,1
	135	478,2		135	517,6
	136	687,8		136	1230,5
	137	1414,3		137	842,3
	138	111,4		138	934
	139	272,2		139	688,4
	140	416,8		140	79,7
	141	1195,2		141	431,2
	142	1060,5		142	220
	143	1107,8		143	38,2
	144	651,8		144	1013,1
	145	447,1		145	88,5
	146	1163,3		146	1735,5
	147	766		147	320,4
	148	44,3		148	118,7
	149	501		149	597,5
	150	1160,9		150	126,4
	151	219		151	495,3
	152	2388,3		152	1273
	153	567,2		153	174,9
	154	401		154	70,2
	155	507,6		155	1199,2
	156	446,8		156	69,8
	157	498,8		157	280,9
	158	3222,5		158	1050,8
	159	605,9		159	638,9
	160	614,4		160	2697,3
	161	799,3		161	195,9
	162	636,9		162	269,3
	163	1505,1		163	89,9
	164	1374		164	3215,2
	165	592,3		165	1478
	166	1621,6		166	567,9
	167	691,6		167	287,4
	168	1160,7		168	1564
	169	213,3		169	207,3
	170	1545,5		170	107,8
	171	716,6		171	1447,6
	172	224,8		172	940,1
	173	2059,1		173	710,7
	174	296,4		174	1773,5
	175	1531,5		175	515
	176	1568,8		176	1043,8
	177	635,3		177	1913,8
	178	537,5		178	296,7
	179	1011,3		179	853
	180	1011,3		180	87,9
	181	467,8		181	46,89

Annexes

	182	167,8		182	206,9
	183	585,9		183	777,2
	184	748,5		184	1183,1
	185	344,2		185	444,6
	186	716,2		186	843,7
	187	264,8		187	831,4
	188	884,5		188	1358,8
	189	730,7		189	319,1
	190	374,8		190	217,1
	191	166,4		191	577
	192	699,3		192	1192,3
	193	258,1		193	151,9
	194	1366		194	1204,3
	195	1007,1		195	474,6
	196	1733,5		196	1255,2
	197	104,1		197	100,5
	198	833,4		198	187,2
	199	700,2		199	1825,8
	200	528,6		200	429,6
	201	488,9		201	1156,8
	202	553,6		202	115,2
	203	630,8		203	263,5
	204	487,2		204	46,2
	205	970,9		205	365,7
	206	163		206	625,8
	207	757,2		207	1416,5
	208	910,1		208	298,9
	209	110,8		209	400,6
	210	543,1		210	347,2
	211	907,6		211	255,2
	212	992,4		212	100,8
	213	175,4		213	901,7
	214	362,1		214	1447,4
	215	124,5		215	401,6
	216	861,2		216	195,1
	217	573,9		217	99
	218	671,5		218	306,8
	219	616		219	465,6
	220	337,1		220	862,8
	221	1073,9		221	447,5
	222	972,4		222	853,7
	223	898,2		223	313,6
	224	293,8		224	878,6
	225	108		225	299,1
	226	749,6		226	1235,9
	227	887,5		227	161,1
	228	842,3		228	260,8
	229	407,1		229	512,5

Annexes

	230	1035,5		230	880,4
	231	240,8		231	903,5
	232	877,1		232	1160,5
	233	772		233	509,5
	234	1296,5		234	1108,5
	235	358,8		235	16546
	236	2313,1		236	501,7
	237	409,8		237	620,3
	238	163,7		238	498,5
	239	210,6		239	208,4
	240	511,9		240	58,2
	241	640,8		241	227,4
	242	895,3		242	194,6
	243	594,4		243	1037,5
	244	1244		244	828,3
	245	1176,3		245	989,5
	246	288,8		246	719,3
	247	230,3		247	1394
	248	441,6		248	492,3
	249	1157,3		249	979,9
	250	958,7		250	135,2
	251	656,5		251	1115,7
	252	397,5		252	600,7
	253	254		253	1002,1
	254	817,6		254	740,5
	255	1381,7		255	369,1
	256	1116,5		256	134,1
	257	913		257	516,4
	258	386,2		258	143,7
	259	594,7		259	804,6
	260	430,6		260	416,4
	261	360,2		261	402,4
	262	454,5		262	498,8
	263	1945,3		263	1137,3
	264	287		264	1622,4
	265	1006,3		265	902,6
	266	1268,6		266	805,5
	267	419,8		267	206,9
	268	274,2		268	469,2
	269	231,9		269	294,3
	270	3784,3		270	664,4
	271	1022,2		271	742,6
	272	334,5		272	740,2
	273	1079,9		273	309,6
	274	372,4		274	1055,3
	275	606,7		275	547,9
	276	1108,3		276	943,2
	277	561,4		277	1360,7

Annexes

	278	930,3		278	9134,3
	279	859,1		279	1029,2
	280	481,6		280	2850
	281	1357,4		281	362,3
	282	956,2		282	1546,9
	283	537,9		283	1026,4
	284	461,3		284	863,5
	285	898,8		285	523,2
	286	169		286	518,3
	287	551,7	M1	287	348,5
	288	1870,4		288	949,7
	289	992,8		289	697,2
	290	1696,5		290	2448,9
	291	2711,5		291	543,7
	292	2396		292	985,5
	293	2554		293	927,5
	294	2956,7		294	1006,1
	295	1325,7		295	504,5
	296	1012,9		296	774,3
	297	1390		297	1529,2
	298	1483,1		298	703,5
	299	1242,7		299	1150,8
	Moyenne± SEM	819,55± 28,14		300	2438,4
				301	169,2
				302	69,2
				303	2898,6
				304	806,5
				305	618
				306	462,9
				307	353,7
				308	268,3
				309	1047,4
				310	668,2
				311	472,9
				312	342,8
				313	717,2
				314	247,4
				315	356,9
				316	342,5
				317	1968,1
				318	724
				319	604,6
				320	190,9
				321	483,1
				322	507,6
				323	793,6
				324	513,6

Annexes

				325	484,8
				326	792,3
				327	1919,2
				328	228,4
				329	191
				330	658,3
				331	812,1
				332	237,4
				333	772,6
				334	343
				335	796,4
				336	1259,8
				337	444,8
				338	362,8
				339	257,1
				340	560,4
				341	367
				342	118
				343	790,6
				344	913,8
				345	564,9
				346	96,9
				347	1153,3
				348	124,9
				349	1126,5
				350	1050,9
				351	712,7
				352	806,8
				353	426,7
				354	328,7
				355	631,6
				356	672,6
				357	887,1
				358	168,3
				359	143,4
				360	658,1
				361	322,3
				362	126,1
				364	157,8
				365	1472,4
				366	165,9
				367	1051,3
				368	377,8
				369	279,4
				370	850
				371	2757,2
				372	1511,6
				373	388,4

Annexes

				374	600,5
				375	799,3
				376	172,8
				377	2988,2
				378	2317,6
				379	248,1
				380	235,3
				381	269,6
				382	504,8
				383	1428
				384	368,7
				385	191,6
				386	588,5
				387	766,6
				388	316,8
				389	585,6
				390	365,8
				391	125,4
				392	228,8
				393	95,2
				394	362,2
				395	669,5
				396	188,3
				397	500
				398	1283,5
				399	1756,7
				400	291,6
				401	416,1
				402	515,1
				403	2545,5
				404	270,1
				405	398,5
				406	606,5
				407	363,8
				408	67,1
				409	201,4
				410	1537,9
				411	1384,1
				412	944
				413	1503,2
				414	331,2
				415	403,6
				416	1382,7
				417	504
				418	224,92
				419	200
				420	393,6
				421	1153,9

Annexes

				422	2083,4
				423	1458,9
				424	1566,6
				425	282,8
				426	1584,5
				427	283,4
				428	205,2
				429	1340,4
				430	318
				431	882,6
				432	176,1
				433	619
				434	104,6
				435	1320,8
				436	1087,5
				437	409
				438	117,6
				439	308,3
				440	279,4
				441	465,7
				442	1482,6
				443	731,4
				444	181,6
				445	218,2
				446	1192,4
				447	1554
				448	1303,8
				449	270,6
				450	1141,6
				451	549,6
				452	619,1
				453	426,3
				454	302,4
				455	206,2
				456	995
				457	265,5
				458	750,7
				459	181,7
				460	398,3
				461	303,8
				462	444,8
				463	332,7
				464	721,3
				465	981,8
				466	164,5
				467	408,6
				468	157,9
				469	693,6

Annexes

				470	326
				471	259
				472	108,4
				473	295,4
				474	825,7
				475	920,6
			M3	476	355,6
				477	362,9
				478	1376,7
				479	1039,2
				480	538,7
				481	216,7
				482	1563,4
				483	643,9
				484	554,1
				485	859,4
				486	302,7
				487	444,2
				488	327,3
				489	803,9
				490	707
				491	677,1
				492	1341,4
				493	379,8
				494	1896,9
				495	983,8
				496	215
				497	1078,3
				498	2200
				499	208,7
				500	223,4
				501	1194,9
				502	306,8
				503	798,8
				504	1669,6
				506	375,7
				507	287,1
				508	206,9
				509	776,2
				510	418,7
				511	458
				512	238,4
				513	359,6
				514	1089,4
				515	458,7
				516	438,4
				517	791
				518	1075,2

Annexes

				519	990,6
				520	414,2
				521	122,2
				522	187,2
				523	370,1
				524	358,5
				525	1506
				526	1313,9
				527	984,6
				528	4101,9
				529	1097,9
				530	911
				531	2574,2
				532	602,2
				533	414,4
				534	484,9
				535	461,8
				536	229,7
				537	479,3
				538	283,6
				539	1296,2
				540	765,5
				541	157,5
				542	594,9
				543	489,8
				544	1246,9
				545	619,7
				546	1008,7
				547	527,6
				548	1618,6
				549	879,6
				550	288,9
				551	1158,8
				552	340,1
				553	1152,7
				554	933,7
				555	513
				556	393,6
				557	393,4
				558	211,6
				559	794,6
				560	415
				561	647
				562	586,7
				563	160,5
				564	369,2
				565	316,3
				566	1176,8

Annexes

				567	178,9
				568	574,6
				569	324,9
				570	851,6
				571	392,7
				572	895,4
				573	448,4
				574	615,5
				575	448,3
				576	617
				577	1368,6
				578	1280,6
				579	489,7
				580	287,5
				581	648,7
				582	187,5
				583	981,1
				584	461,2
				585	549,9
				586	133,8
				587	584,7
				588	346,2
				589	139,4
				590	9891,3
				591	973,9
				592	3040,3
				593	9209,5
				594	359,3
				595	666,8
				596	798,9
				597	1136,9
				598	923
				599	334,6
				600	907
				601	371
				602	338,2
				603	616,4
				604	299
				605	49,4
				606	496,3
				607	364,5
				608	181,4
				609	739,2
				610	972,8
				611	262,7
				612	560,5
				613	912,6
				614	705

Annexes

				615	263,4
				616	445,2
				617	592,5
				618	665,8
				619	739,2
				620	1460,7
				621	488,3
				622	807,1
				623	298,9
				624	1607,5
				625	481
				626	1254
				627	273,3
				628	1835,5
				629	628,7
				630	1020
				631	1116,1
				632	2065,2
				633	1142,1
				634	315,5
				635	240,3
				636	846,3
				637	730,6
				638	254,5
				639	2576,1
				640	1243,4
				641	1694,2
				642	279,7
				643	324,4
				644	635,6
				645	629,7
				646	1128,7
				647	617,7
				648	4826,1
				649	78
				650	151,6
				651	285,8
				652	322,5
				653	1280,8
				654	932,4
				655	348
				656	1349
				657	362,4
				658	82,8
				659	1395
				660	221,7
				661	115,4
				662	480

Annexes

				663	469,4
				664	604,6
				665	162,3
				666	1753,4
				667	115,4
				668	314,5
				669	376,2
				670	275,5
				671	530,9
				672	132,2
				673	1069,1
				674	1584,1
				675	185,6
				676	619,4
				677	790,3
				678	1350,2
				679	998,9
				680	937,7
				681	582
				682	960,5
				683	1175,7
				684	1088,1
				685	239,1
				686	779
				687	1054,2
				688	219,5
				689	968,2
				690	826,4
				691	1416
				692	2202,3
				693	204,1
				694	426,6
				695	270,7
				696	286,3
				697	757,6
				698	1055,2
				699	295,7
				700	524,4
				701	62,2
				702	944,3
				703	28,4
				704	1179,7
				705	297,3
				706	919,9
				707	1883,1
				708	778
				709	808,1
				710	206

Annexes

				711	161,6
				712	559,7
				713	437,3
				714	742,4
				715	1755,8
				716	780,9
				717	567,5
				718	1235
				719	1087,6
				720	858
				721	1235,6
				722	2201,8
				723	2559,3
				724	2252
				725	448,1
				726	1141,5
				727	419,8
				728	165,5
				729	4406,9
				730	150,3
				731	1576,2
				732	1558,9
				733	244,7
				734	276,6
				735	336
				736	456,9
				737	863,9
				738	1636,6
				739	689,3
				740	1397,3
				741	1275,6
				742	317,8
				743	920,7
				744	885,3
				745	2188,4
				746	306,5
				747	85,4
				748	454,4
				749	303,1
				750	810,8
				751	1178,6
				752	1135,2
				753	1539,1
				754	1236,3
				755	1561,3
				756	80
				757	1391,9
				758	746,5

Annexes

				759	282,9
				760	234,6
				761	463,1
				762	293,4
				763	720,8
				764	286,4
				765	3823,4
				766	311,8
				767	680,8
				768	808
				769	554
				770	3069,1
				771	720
				772	457,9
				773	1381,3
				774	279,9
				775	385,6
				776	118,4
				777	1105,4
				778	1328
			M9	779	1194,1
				780	614
				781	1328,7
				782	881,2
				783	823,9
				784	111,7
				785	507,9
				786	226,2
				787	117
				788	512,5
				789	1484,7
				790	593,9
				791	340,6
				792	2747,7
				793	370,4
				794	151,8
				795	576,4
				796	1330,2
				797	1689,2
				798	612,1
				799	742,3
				800	1983,8
				801	1806,5
				802	1992,7
				803	1366,9
				804	1326
				805	1409,1
				806	1543,7

Annexes

				807	758,5
				808	770,6
				809	485,2
				810	601,2
				811	2705,9
				812	1669,7
				813	467,3
				814	241,5
				815	4135,3
				816	971,7
				817	921,9
				818	1632,3
				819	687,1
				820	297,2
				821	592,4
				822	1151,6
				823	728,6
				824	504,4
				825	1466
				826	735,4
				827	1480,6
				828	597,4
				829	605,1
				830	842,9
				831	492
				832	757,5
				833	654
				834	1096,7
				835	1285,4
				836	1746,1
				837	1191,4
				838	701,7
				839	174,1
				840	1796
				841	229,4
				842	553,9
				843	514,6
				844	1653,2
				845	1885,4
				846	2403,9
				847	589,3
				848	806
				849	761,3
				850	1320,4
				851	548
				852	1337,2
				853	480,8
				854	2274,6

Annexes

				855	4440,5
				856	593,4
				857	183,9
				858	488
				859	689,9
				860	483,3
				861	252,6
				862	230,5
				863	640,5
				864	293,6
				865	789,1
				866	727,4
				867	590,3
				868	921,9
				869	1322,4
				870	3116,6
				871	1471,3
				872	1158,7
				873	1430,4
				874	675
				875	691,6
				876	1380,5
				877	533,9
				878	166,2
				879	1618,4
				880	1433,4
				881	1601,1
				882	407,7
				883	572,8
				884	2959,2
				885	761,2
				886	975,1
				887	1766,8
				889	370,2
				890	1129,2
				891	2268,5
				892	1380,1
				893	1315,5
				894	631,9
				895	306,3
				896	1562,9
				897	589,8
				898	247,7
				899	357,6
				900	426,1
				901	73,8
				902	2731,7
				903	792,1

Annexes

				904	553,4
				905	1210,9
				906	824,4
				907	645,7
				908	549
				909	1637,7
				910	817,8
				911	726,5
				912	1783,8
				913	263,8
				914	1681,4
				915	1567,1
				916	863,4
				917	859,9
				918	963
				919	333,4
				920	131,2
				921	176,1
				922	233,4
				923	579,1
				924	767,3
				925	901,2
				926	464,6
				927	2863,8
				928	752,9
				Moyenne± SEM	794,76± 17,13

Hhcy: rat hyperhomocystéinémiques, T: rat témoin

Tableau II: Résultats des mesures de la surface des adipocytes du tissu adipeux rétro-péritonéal

	Rat T			Rat Hhcy	
T	Mesure	Surface (µm ²)	Hhcy	Mesure	Surface (µm ²)
T3	1	1089,4	M5	1	1702,9
	2	1731,4		2	693,2
	3	132,5		3	6319,5
	4	265,1		4	3535,6
	5	546,6		5	1134,7
	6	2419,6		6	4283,2
	7	2175,2		7	3427,3
	8	202,4		8	2829,4
	9	195,8		9	289,8
	10	2538,3		10	750,3
	11	695,3		11	1610,6
	12	1737,4		12	1329,9
	13	1010,7		13	1678,6
	14	1354,7		14	816,8
	15	935		15	2065,3
	16	645,4		16	346
	17	547,1		17	211,4
	18	993,3		18	277,9
	19	4828,1		19	411,2
	20	580,8		20	203,5
	21	897,2		21	136,7
	22	245,7		22	1428,3
	23	1174,3		23	1827,5
	24	1946,5		24	1127,2
	25	916,8		25	590,6
	26	490,3		26	1839,9
	27	1079,2		27	1459,9
	28	617,9		28	507,62
	29	524,4		29	1638
	30	806,8		30	2585,2
	31	925,5		31	1120,5
	32	1668,1		32	2143
	33	2387,2		33	1953,9
	34	3927,9		34	801,2

Annexes

	35	970,3		35	1108,6
	36	932,7		36	1792,2
	37	100,4		37	2766,2
	38	184,1		38	1130,9
	39	7318,8		39	123
	40	3757,2		40	1499,7
	41	456,1		41	348,3
	42	2347,7		42	692,7
	43	950		43	2433,3
	44	93,6		44	1710,4
	45	2046,1		45	2776
	46	731,2		46	1122,3
	47	327,1		47	2186,4
	48	1009,2		48	1687,1
	49	1398,9		49	3326,3
	50	799,6		50	5574,2
	51	402,3		51	255,7
	52	2529,6		52	245
	53	356,8		53	3103,9
	54	394,9		54	3832,4
	55	1400,4		55	649,6
	56	2272,5		56	148,1
	57	1814,6		57	143,6
	58	2512,5		58	549,4
	59	722,6		59	1476,1
	60	1518,5		60	1760,4
	61	1619,6		61	624,8
	62	815,2		62	943,2
	63	4124,2		63	2298,7
	64	905,8		64	275,9
	65	1771,9		65	1008,3
	66	904,9		66	1741,8
	67	1298,2		67	158,8
	68	1261		68	616
	69	609,7		69	1421,3
	70	1059,1		70	583,7
	71	2067,7		71	523,1
	72	1360,4		72	3426
	73	1952,4		73	2689,8
	74	715,8		74	1188,7
	75	1339,8		75	1355,2

Annexes

	76	2179,8		76	120,8
	77	1632,7		77	1234,2
	78	1459,1		78	242,6
	79	3240,6		79	391,11
	80	1902,7		80	1533,4
	81	586,2		81	712,4
	82	2806,5		82	1006,8
	83	913		83	543,3
	84	1417,1		84	2656
	85	2020,5		85	2744,2
	86	2741,5		86	1592,4
	87	2356,3		87	2038
	88	2033		88	1343,9
	89	2463		89	1485,6
	90	296,4		90	547,8
	91	722,2		91	9003,3
	92	471		92	1037,2
	93	3515		93	578
	94	1875,7		94	782,8
	95	5632,8		95	1333,8
	96	5180,1		96	715,3
	97	3663,9		97	399
	98	1332,9		98	304,6
	99	532,1		Moyenne± SEM	1497,14±95,82
	100	1835			
	101	3756,6			
	102	611			
	103	711,9			
	104	146,3			
	105	1581,2			
	106	703,3			
	107	1243,6			
	108	4390,1			
	109	1543,9			
	110	2406,9			
	111	285,9			
	112	1433,1			
	113	4225			
	114	1868,2			
	115	624,8			

	116	844,1			
	117	2093,3			
	118	1933,7			
	119	3593,3			
	120	1803,8			
	121	478,8			
	122	3040,8			
	123	4445,1			
	124	4692,5			
	125	732			
	126	1036,6			
	127	325,9			
	128	452,8			
	129	3663,5			
	130	2239,2			
	131	1669,2			
	132	724			
	133	1168,2			
	134	5715,9			
	135	434,5			
	136	700,5			
	137	903			
	138	216,6			
	139	58			
	140	332,9			
	141	1995,7			
	142	2207,9			
	143	699,1			
	144	2610			
	145	1401,3			
	146	905			
	147	3294,1			
	148	566,3			
	149	2538,1			
	150	1445,4			
	151	723			
	152	2902,6			
	153	2970,5			
	154	2526,5			
	155	2454,4			
	156	498,7			

	157	3009,6			
	158	1179,7			
	159	1747			
	160	716,7			
	161	310,4			
	162	334,4			
	163	1324,4			
	164	409,4			
	165	604,4			
	166	1022,5			
	167	269,4			
	168	1103,3			
	169	1443,4			
	170	674,3			
	171	637,4			
	172	649,4			
	173	740,6			
	174	728,8			
	175	1246,1			
	176	1287,8			
	177	1169,8			
	178	1189,5			
	179	397,8			
	180	339,5			
	181	354			
	182	111,8			
	183	123			
T6	184	343,2			
	185	396,8			
	186	495,5			
	187	337,4			
	188	852			
	189	796,5			
	190	1109,9			
	191	639,3			
	192	1204,7			
	193	1203,3			
	194	798,4			
	195	773,9			
	196	1033,2			
	197	376,4			

	198	755,2			
	199	86,4			
	200	845,5			
	201	1300,1			
	202	713,2			
	203	745			
	204	362,8			
	205	1368,2			
	206	1104,3			
	207	185,3			
	208	529,2			
	209	849,9			
	210	1954			
	211	348,7			
	212	1614,7			
	213	324,6			
	214	538,8			
	215	567			
	216	317,2			
	217	864,6			
	218	855,8			
	219	519,3			
	220	58,4			
	221	770,4			
	222	2029,8			
	223	870,2			
	224	1466,7			
	225	535,8			
	226	534			
	227	1434,1			
	228	173			
	229	174,5			
	230	1164,8			
	231	854,7			
	232	645,4			
	233	702,7			
	234	393,4			
	235	482,2			
	236	1519			
	237	674,1			
	238	724,6			

	239	1165,5			
	240	1325,3			
	241	1636,3			
	242	255,5			
	243	354			
	244	279,8			
	245	978,2			
	246	748,3			
	247	1240,4			
	248	885,7			
	249	157,2			
	250	273			
	251	1745,5			
	252	908,4			
	253	1234,9			
	254	2161,8			
	255	308,4			
	256	553			
	257	454,3			
	258	1222,5			
	259	3170,6			
	260	1258,8			
	261	1496,2			
	262	2335			
	263	645,9			
	264	1631,1			
	265	1026,9			
	266	544,9			
	267	1198,5			
	268	1882,3			
	269	757,7			
	270	1815,2			
	271	1772,1			
	272	521			
	273	593,3			
	274	272,9			
	275	373			
	276	389,6			
	277	1053			
	278	1318,1			
	279	683			

	280	2373			
	281	675,8			
	282	3172,1			
	283	990,6			
	284	1924,2			
	285	1988,9			
	286	389,8			
	287	739,5			
	288	2046,3			
	289	1469,4			
	290	1849,7			
	291	1963,9			
	292	1643,6			
	293	428,3			
	294	586			
	295	801			
	296	456,6			
	297	570,2			
	Moyenne±SEM	1129,70±42,6			

Hhcy: rat hyperhomocystéinémique, T: rat témoin

Résumé

Résumé

L'hyperhomocystéinémie est un facteur de risque indépendant des maladies cardiovasculaires. Un état d'hyperhomocystéinémie modérée (24 $\mu\text{mol/l}$) a été provoqué chez le rat de laboratoire *Rattus norvegicus* par l'administration chronique de la méthionine à raison de 1g/kg de poids corporel/jour pendant 5 mois.

Ce travail a porté sur l'étude de l'effet de l'hyperhomocystéinémie sur l'altération tissulaire des tissus adipeux omental et rétro-péritonéal. L'expansion du tissu adipeux étant associé au développement des maladies cardiovasculaires.

Nos résultats d'histomorphométrie ont montré une hypertrophie du tissu adipeux rétro-péritonéal et l'absence de modification de la taille des adipocytes omentaux..

Mots clés: Hyperhomocystéinémie, histomorphométrie, hypertrophie adipocytaire.

ملخص

فرط الهوموسستين في الدم هو عامل خطر مستقل لأمراض القلب والأوعية الدموية. تم تحفيز فرط الهوموسستين عن طريق إعطاء ميثيونين بشكل مزمن المعتدل (24 ميكرو مول / لتر) في الفئران المختبرية راتوس نيرفاجيكوس بجرعة 1 جم / كجم من وزن الجسم / يوم لمدة 5 أشهر

ركز هذا العمل على دراسة تأثير فرط الهوموسستين في الدم على تلف الأنسجة في النسيج الدهني الثربي وخلف الصفاق. يرتبط توسع الأنسجة الدهنية بتطور أمراض القلب والأوعية الدموية

أظهرت نتائج القياس النسيجي لدينا تضخم الأنسجة الدهنية خلف الصفاق وعدم وجود تغيير في حجم الخلايا الشحمية السامة

الكلمات المفتاحية: فرط الهوموسستين في الدم ، قياس الأنسجة ، تضخم الخلايا الشحمية

Abstract :

Hyperhomocysteinemia is an independent risk factor for cardiovascular disease. A state of hyperhomocysteinemia (24 $\mu\text{mol/l}$) was induced in laboratory rat *rattus norvegicus* by chronic administration of methionine at dose of 1 g/kg body weigh /day for 5 months.

This work focused on study of the effect of hyperhomocysteinemia on tissue damage in farewell omental and retroperitoneal tissue. The expansion of adipose tissue is associated with the development of cardiovascular disease.

Our histomorphometry results showed hypertrophy of the retroperitoneal adipose tissue and no change in the size of the omental adipocytes.

Keywords: Hyperhomocysteinemia, histomorphometry, adipocyte hypertrophy.