

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOULOUD MAAMERI TIZI-OUZOU
DEPARTEMENT DE PHARMACIE

Mémoire de fin d'études

N° D'ORDRE :



En vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie

Thème :

**Intérêt du dosage de l'apoprotéine B
chez le sujet diabétique de type 2**

Réalisé par :

HACHOUR CELIA

HADDADI GHALIA

YBEGGAZENE WASSILA

Encadrées par :

Dr DAHMANI DALILA

Composition du jury

Dr BELKAID N	MAHU	Faculté de médecine	UMMTO	Présidente de jury
Dr DAHMANI D	MAHU	Faculté de médecine	UMMTO	Promotrice
Dr ACHAB D	MAHU	Faculté de médecine	UMMTO	Examinatrice

Année universitaire : 2020/2021

Remerciements

En tout premier lieu, nous remercions **le bon Dieu**, tout puissant, de nous avoir donné la force, le courage et la patience ainsi que l'audace pour dépasser toutes les difficultés et achever ce modeste travail.

A notre promotrice, **Dr DAHMANI D.** Maître Assistante Hospitalo-Universitaire en biochimie à l'UMMTO et chef de service du laboratoire de biochimie du CHU Nedir Mohamed.

Malgré vos multiples obligations et engagements, vous avez bien voulu accepter d'encadrer ce travail, nous en sommes profondément reconnaissantes. Nous apprécions votre patience et votre disponibilité. Vos orientations ont permis à ce travail de voir le jour. Vos remarques judicieuses ont permis de l'affiner. Votre sérieux, votre sympathie et votre modestie seront toujours pour nous un modèle et un exemple lors de l'exercice de notre profession.

A **Dr BELKAID N.** Maître Assistante Hospitalo-Universitaire en Biochimie.

Nous sommes très touchées par l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider notre jury de mémoire. Nous espérons être digne de la confiance que vous nous avez accordées. Nous vous prions, chère Maître, de trouver ici le témoignage de notre reconnaissance et notre profond respect.

A **DR ACHAB.D** Maître Assistante Hospitalo-Universitaire en Biochimie.

Nous sommes profondément reconnaissantes de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Nous vous remercions pour le temps que vous y avez consacré malgré vos engagements. Veuillez accepter, chère Maître, l'expression de notre estime et de notre profond respect.

A **Dr CHERRAD R.** Assistant en épidémiologie au CHU Nedir Mohamed.

Ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu voir le jour sans votre aide et votre encadrement exceptionnel. Nous vous prions, cher Maître, de trouver ici le témoignage de notre infinie reconnaissance.

A **Dr RAHEM.** Chef de service d'endocrinologie unité Belloua, pour nous avoir accueillies et autorisées à assister aux consultations spécialisées d'endocrinologie au niveau de la polyclinique nouvelle ville Tizi-Ouzou.

A toute **l'équipe et au personnel du laboratoire de biochimie** du CHU Nedir Mohamed, maîtres assistants, assistants, résidents, techniciens, surveillantes médicales Zahra et Atika.

Nous ne manquons pas de remercier **Pr YEBDRI et l'ensemble du personnel du service d'urologie** pour nous avoir accueillies et facilitées la réalisation de ce travail.

Nous tenons également à remercier le corps médical de la polyclinique nouvelle ville, le laboratoire d'hémodiagnostic, le corps de l'Association des Diabétiques de la wilaya de Tizi Ouzou, ainsi que tous les patients ayant accepté de faire part de notre étude.

Enfin, nous tenons à remercier toute personne ayant contribué de près ou de loin à l'accomplissement de ce mémoire de fin d'étude, on vous dit :

MERCI

Dédicaces

A celle qui a attendu avec patience les fruits de sa bonne éducation et de ses dévouements

A ma Maman Chérie OUIZA

A celui qui sais changer la nuit en jour pour m'assurer les meilleures conditions

A mon très cher PAPA SALAH

A ceux avec qui j'ai partagé mes rires ; ceux qui sont toujours près de moi à m'encourager et me motiver à faire ressortir le meilleur de moi même

Mon frère MOUMOUH mes sœurs CHABHA ET MELISSA

A celui qui a supporté tous mes caprices, mes colères et mes sauts d'humeurs

A mon cher époux AMINE

A celle qui m'as tendue l'oreille et m'a écoutée

A ma belle-mère DJOUHER

A celle avec qui j'ai pu accomplir ce travail, partager des émotions les plus intenses et les plus sincères. Amicalement

A ma binôme GHALIA

Avant de conclure je tiens à remercier toute personne ayant contribué de près ou de loin à finaliser ce cycle d'études, je pense notamment à tout le personnel de La faculté Médecine de L'UMMTO, le corps médical du CHU NADIR MOHAMED et ANNEXES

Je Tiens aussi à rendre hommage aux personnes du corps médical disparues ces derniers temps dans l'exercice de leurs professions

Madame Celia AOUAM Née HACHOUR

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail réalisé grâce à l'aide de Dieu Tout Puissant

A mon père, Rachid, merci d'avoir fait de moi ce que je suis aujourd'hui.

A ma chère maman Nadou, ma raison de réussite, ma meilleure amie, l'exemple du dévouement, de patience et de générosité, merci d'avoir tout sacrifié et tout donné et de m'avoir accompagnée durant toutes ces années d'études. Qu'Allah, tout puissant, te donne santé, bonheur afin que je puisse te combler à mon tour.

A ma grand-mère adorée, Hadja Yamina, ceci est ma profonde gratitude pour ton éternel amour, tes douaaas et tes encouragements.

A mon cher frère Arezki, mon deuxième papa, mon ange gardien, tu as toujours été présent à mes côtés, tu as cru en moi et soutenu depuis le début, merci d'être mon bras droit et mon exemple.

A mon cher frère Samir, merci pour ton soutien moral, ton humour, la complicité et le bonheur que tu m'apportais durant les moments difficiles. J'aurais aimé t'avoir à mes côtés pour partager cette joie. Vivement nos retrouvailles.

A mes chères et adorées belles sœurs : Ouahiba et Naima.

A ma nièce Meryam et mes neveux : Samy et Mohamed Amine

A toi Célia, en témoignage de l'amitié et des souvenirs que nous avons passés ensemble, je te souhaite une vie pleine de santé et de bonheur et de réussite.

A toi Islem , qui m'a toujours aidée et encouragée, qui était toujours à mes côtés, mon meilleur ami et mon confident.

Mlle Haddadi Ghalia

A ma très chère maman et à mon très cher papa,

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices consenties pour mon instruction et mon bien être. Sans vous je ne saurais arriver où je suis. Vos prières et vos bénédictions m'ont été d'un grand secours tout au long de ma vie. Quoique je puisse dire et écrire je ne pourrais exprimer ma grande affection et ma grande reconnaissance. A vous, je dédie ce travail en gage de mon amour et mon respect les plus profonds. En ce jour, votre fille espère réaliser l'un de vos plus grands rêves, et couronner vos années de sacrifice et d'espoir. Je vous dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain, j'espère de tout cœur qu'en ce jour vous êtes fiers de moi, et que vous le serez toujours. Puisse Dieu vous bénir, vous accorder une bonne santé, beaucoup de bonheur et vous donner une longue vie.

A toi ma très chère sœur Alicya,

Ma petite sœur adorée, quelle chance incroyable de t'avoir dans ma vie ! Toi qui a été toujours présente à mes côtés dans les moments les plus difficiles, merci de m'avoir soutenue et d'avoir supporté mes mauvaises humeurs, je t'aime.

A tous les résidents et assistants en biochimie et en chimie analytique, merci pour toute votre aide et vos encouragements. Merci à vous aussi Zahra et Atika pour votre aide et votre soutien.

Dédicace spéciale à tous mes enseignants de m'avoir transmise leur immense savoir et m'avoir toujours encouragée. De votre enseignement brillant et précieux, je garde les meilleurs souvenirs.

MOUNIR *Enfin, une dédicace spéciale à toi Mounir, ces quelques mots ne sauraient exprimer ce que tu représentes pour moi. Toi qui as toujours su rendre, les moments difficiles, plus joyeux. Tu as été là pour moi, pour me remonter le moral et me faire rire, même dans mes pires moments. Merci de m'avoir soutenue et d'avoir cru en moi. Mon estime pour ta personne est sans limite. Que mon travail soit témoignage de mon grand amour et respect.*

Wassila

Table des matières

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction..... 1

Objectifs..... 2

Partie théorique

Chapitre I : Diabète

1 Généralités 3

1.1 Définition..... 3

1.2 Epidémiologie..... 3

1.3 Critères diagnostic..... 3

1.4 Classification..... 4

2 Diabète de type 2 6

2.1 Rappel physiologique..... 6

2.2 Physiopathologie..... 6

2.3 Facteurs de risque du diabète de type 2..... 7

2.4 Diagnostic du diabète de type 2..... 9

2.5 Evolution et complications du diabète de type 2..... 10

2.6 Prise en charge des complications du DT2..... 14

2.7 La surveillance biologique..... 15

2.8 Prise en charge et traitement du diabète de type 2..... 16

Chapitre II : Lipides

1 Lipides..... 18

1.1 Définition des lipides..... 18

1.2 Classification 18

1.3 Rôle des lipides 18

2 Lipoprotéines et apolipoprotéines..... 19

2.1 Définition..... 19

2.2 Structure et composition..... 19

2.3 Classification des lipoprotéines..... 20

2.4 Les apoprotéines..... 21

2.5 Le métabolisme des lipoprotéines..... 23

2.6	La lipoprotéine (a)	29
3	Les dyslipidémies.....	31
3.1	Définition	31
3.2	Classification des dyslipidémies.....	31
3.3	Prise en charge des dyslipidémies.....	39
4	Bilan lipidique.....	40
4.1	Définition.....	40
4.2	Intérêt du bilan lipidique.....	40
4.3	Conditions de réalisation.....	41
4.4	Bilan lipidique systémique.....	41
4.5	Bilan lipidique orienté.....	48
4.6	Valeurs de référence et interprétation des résultats.....	50
Chapitre III : Dyslipidémie du diabétique de type 2		
1	rôle de l'insuline dans la régulation du métabolisme des lipoprotéines.....	52
1.1	Les chylomicrons.....	52
1.2	Les lipoprotéines VLDL et IDL.....	52
1.3	Les lipoprotéines LDL.....	53
1.4	Les lipoprotéines HDL.....	53
1.5	Protéines de transfert.....	53
2	Anomalies lipidiques observées au cours du diabète de type 2.....	53
2.1	TG et lipoprotéines riches en TG.....	54
2.2	LDL.....	55
2.3	HDL.....	56
2.4	Protéines de transfert et enzymes.....	57
2.5	Glycation non enzymatique.....	57
3	Physiopathologie de la dyslipidémie du DT2.....	58
3.1	Rôle de l'insulinorésistance.....	58
3.2	Rôle direct du tissu adipeux.....	58
3.3	L'hyperglycémie chronique.....	59
3.4	Anomalies de la composition en lipides complexes des lipoprotéines.....	59
3.5	Anomalies fonctionnelles des lipoprotéines.....	59

Partie pratique

Chapitre I : Matériels et méthodes

1 Type, contexte et durée de l'étude.....	60
2 Population étudiée.....	60
2.1 Les critères d'inclusion.....	60
2.2 Les critères d'exclusion.....	60
3 La phase pré-analytique.....	60
3.1 Modalités de recueil de données	60
3.2 Ordonnance.....	62
3.3 Ressources et matériels.....	62
3.4 Le déroulement de l'étude.....	64
4 La phase analytique.....	65
4.1 L'analyse biochimique.....	65
4.2 Description des automates.....	65
4.3 Contrôle qualité.....	67
4.4 Méthodes de dosage.....	67
5 La phase post-analytique.....	75
5.1 Conservation.....	75
5.2 Résultats.....	75
6 Analyse statistique.....	76
6.1 Exploitation statistique.....	76
6.2 Définition des variables utilisées.....	76
6.3 Tests statistiques	76
7 Considérations éthiques.....	76
Chapitre II : Résultats	
1 Volet descriptif.....	77
1.1 Données sociodémographiques.....	77
1.2 Histoire du diabète.....	82
1.3 Les données biologiques.....	90
2 Volet analytique.....	98
2.1 Etude de l'association entre le sexe et l'équilibre glycémique et les différents paramètres anthropométriques	98
2.2 Etude de l'association entre le sexe et l'équilibre glycémique et les différentes données concernant l'histoire du diabète	103
2.3 Etude de l'association entre le sexe et l'équilibre glycémique et les différents paramètres biologiques	105

2.4	Corrélation entre les différents paramètres.....	111
Chapitre III : Discussion		
1	Limites de l'étude.....	115
2	Discussion des résultats.....	115
2.1	Diabète de type 2 et sexe.....	115
2.2	Diabète de type 2 et âge	116
2.3	Diabète de type 2 et corpulence.....	117
2.4	Diabète de type 2 et durée d'évolution.....	117
2.5	Diabète de type 2 et équilibre glycémique.....	118
2.6	Durée d'évolution du diabète et équilibre glycémique.....	119
2.7	Activité physique et équilibre glycémique.....	119
2.8	Tabac et sexe.....	119
2.9	Tabac et équilibre glycémique.....	120
2.10	Type de traitement et équilibre glycémique.....	120
2.11	Type de traitement et sexe.....	121
2.12	Equilibre glycémique et risque cardiovasculaire.....	121
2.13	Diabète de type 2 et profil lipidique.....	122
Conclusion		130
Bibliographie.....		131
Annexes		

Liste des abréviations

ABCA1 : ATP-binding Cassette A1
ABL : Abêtalipoprotéinémie
ACAT : Acyl-coenzyme A Cholestérol Acyl Transférase
ADA : American Diabetes Association
ADO : Antidiabétiques Oraux
AG : Acide Gras
AGL : Acides Gras Libres
AMPK : AMP-activated protein kinase
AOMI : Artériopathie des membres inférieurs
Apo : Apolipoprotéine
Apo (a) : Apolipoprotéine (a)
Apo A : Apolipoprotéine A
Apo B : Apolipoprotéine B
Apo C : Apolipoprotéine C
Apo E : Apolipoprotéine E
ARF-1 : ADP- Ribosylation Factor 1
ARN m : Acide Ribonucléique Messenger
ASG : Auto Surveillance Glycémique
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
CE : Cholestérol Estérifié
CETP : Cholesteryl Ester Transfer Protein
CL : Cholestérol Libre
CM : Chylomicrons
CT : Cholestérol Total
DFG : Débit de Filtration Glomérulaire
DG : diabète gestationnel
DSBmT : N,N-bis (4-sulfobutyl)-m-toluidine-disodium
DT 1 : diabète de Type 1
DT 2 : diabète de Type 2
EAL : Exploration d'une Anomalie Lipidique
FID : Fédération Internationale du Diabète
FIGO : International Federation of Gynecology and Obstetrics
GAD : Glutamate décarboxylase
HAS : Haute Autorité de Santé
HbA1c : hémoglobine glyquée
HBLF : Hypobêtalipoprotéinémie Familiale
HDL : High Density Lipoprotein
HDL-c : High Density Lipoprotein cholesterol
HF : Hypercholestérolémie familiale
HGPO : hyperglycémie provoquée par voie orale
HMG CoA : Hydroxy Méthyl Glytaryl Coenzyme A
HTA : Hypertension Artérielle

HTG : Hypertriglycéridémie
IDL : Intermediate Density Lipoprotein
IDM : infarctus du myocarde
IMC : Indice de Masse Corporelle
Kcal : Kilo calories
LCAT : Lécithine-Cholestérol-Acyl-Transférase
LDL : Low Density Lipoprotein
LDL-c : Low Density Lipoprotein cholesterol
LDLR : Récepteur au LDL
LH : Lipase Hépatique
LHS : Lipase Hormono-Sensible
LP : Lipoprotéines
Lp (a) : Lipoprotéine (a)
LPL : Lipoprotéine Lipase
LRP : LDL-Receptor Related Protein
LRT : Lipoprotéines Riches en Triglycérides
MHD : Mesures Hygiéno-Diététiques
MTP : Protéine Microsomale de Transfert
MODY : maturity-onset diabetes of the young
NCEP ATP III : National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
NO : oxyde nitrique
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PEG : polyéthylène glycol
PCSK9 : Protéine Convertase Subtilisine/Kexine de type 9
PI 3-Kinase : Phosphoinositide 3-Kinase
PIP2 : Phospho-inositol biphosphate
PL : Phospholipides
PLTP : Protéine de Transfert des Phospholipides
POD : Peroxydase
Rbp4 : Retinol Binding Protein 4
RCV : Risque Cardiovasculaire
RE : Réticulum Endoplasmique
SCORE : Systematic Coronary Risk Estimation
SREBP-1c : Sterol Regulatory Element Binding Protein-1c
TG : Triglycérides
VLDL : Very Low Density Lipoprotein

Liste des tableaux

Tableau 1. Escalade thérapeutique dans le diabète de type 2.	17
Tableau 2. Caractéristiques physico-chimiques des lipoprotéines humaines.	21
Tableau 3. Classification des dyslipidémies selon Fredrickson et De Gennes.	32
Tableau 4. Classification des hypertriglycéridémies (Endocrine society 2012).	34
Tableau 5. causes de dyslipidémies secondaires.	37
Tableau 6. Modalité de prise en charge de l'hypercholestérolémie.	39
Tableau 7. Valeurs des lipides sériques selon les recommandations américaines.	50
Tableau 8. Principales anomalies des lipoprotéines au cours du diabète de type 2.	54
Tableau 9. Risque sur la santé basé sur le RTH.	79
Tableau 10. Répartition des patients selon l'âge et le sexe.	98
Tableau 11. Répartition des patients selon la tranche d'âge et l'équilibre glycémique.	99
Tableau 12. Répartition des patients selon l'IMC et le sexe.	99
Tableau 13. Répartition des patients selon l'IMC et l'équilibre glycémique.	99
Tableau 14. Répartition des patients selon l'IMC et l'équilibre glycémique.	100
Tableau 15. Répartition des patients selon le risque sur la santé, basé sur le RTH, et l'équilibre glycémique.	100
Tableau 16. Répartition des patients selon l'activité physique et le sexe.	100
Tableau 17. Répartition des patients selon l'activité physique et l'équilibre glycémique.	101
Tableau 18. Répartition des patients diabétiques selon le suivi du régime alimentaire et le sexe.	101
Tableau 19. Répartition des patients diabétiques selon le suivi du régime alimentaire et l'équilibre glycémique.	101
Tableau 20. Répartition des patients diabétiques selon le tabagisme et le sexe.	102
Tableau 21. Répartition des patients diabétiques selon le tabagisme et l'équilibre glycémique.	102
Tableau 22. Répartition des patients diabétiques selon l'éthylisme et le sexe.	102
Tableau 23. Répartition des patients selon l'éthylisme et l'équilibre glycémique.	103
Tableau 24. Répartition des patients selon la durée d'évolution et le sexe.	103
Tableau 25. Répartition des patients selon la durée d'évolution et l'équilibre glycémique.	103
Tableau 26. Répartition des patients selon le type de traitement et le sexe.	104
Tableau 27. Répartition des patients selon le type de traitement et l'équilibre glycémique.	104
Tableau 28. Répartition des patients selon le nombre d'antécédents personnels et le sexe.	104
Tableau 29. Répartition des patients selon le nombre d'antécédents personnels et l'équilibre glycémique.	105
Tableau 30. Répartition des patients diabétiques selon l'équilibre glycémique et le sexe.	105
Tableau 31. Répartition des patients selon le DFG et le sexe.	105
Tableau 32. Répartition des patients selon le DFG et l'équilibre glycémique.	106
Tableau 33. Répartition des patients selon le risque cardiovasculaire et le sexe.	106
Tableau 34. Répartition des patients selon le risque cardiovasculaire et l'équilibre glycémique.	106
Tableau 35. Répartition des patients selon la valeur du RAC et le sexe.	107
Tableau 36. Répartition des patients selon la valeur du RAC et l'équilibre glycémique.	107
Tableau 37. Répartition des patients selon le taux de CT et le sexe.	107
Tableau 38. Répartition des patients selon le taux de CT et l'équilibre glycémique.	108
Tableau 39. Répartition des patients selon le taux de TG et le sexe.	108
Tableau 40. Répartition des patients selon le taux de TG et l'équilibre glycémique.	108
Tableau 41. Répartition des patients selon le taux de HDL-c et le sexe.	108
Tableau 42. Répartition des patients selon le taux de HDL-c et l'équilibre glycémique.	109
Tableau 43. Répartition des patients selon le taux de LDL-c et l'objectif thérapeutique.	109

Tableau 44. Répartition des patients selon le taux de la Lp (a) et le sexe.	109
Tableau 45. Répartition des patients selon le taux de la Lp (a) et l'équilibre glycémique....	110
Tableau 46. Répartition des patients selon le taux sanguin d'apo A et le sexe.	110
Tableau 47. Répartition des patients selon le taux d'apo A et l'équilibre glycémique.	110
Tableau 48. Répartition des patients selon le taux d'apo B et le sexe.	110
Tableau 49. Répartition des patients selon le taux d'apo B et l'équilibre glycémique.	111
Tableau 50. Répartition des patients selon le sexe dans différentes études.....	115
Tableau 51. Répartition des patients selon l'âge dans différentes études.	116
Tableau 52. Répartition des patients selon l'IMC dans différentes études.	117
Tableau 53. Répartition des patients selon la durée d'évolution du DT2 selon diverses études.	118
Tableau 54. Répartition des patients selon l'équilibre glycémique dans différentes études.	118
Tableau 55. Répartition des patients selon l'activité physique et l'équilibre glycémique dans différentes études.....	119
Tableau 56. Répartition des patients selon la consommation de tabac et le sexe dans différentes études.....	120
Tableau 57. Répartition des patients selon la consommation de tabac et l'équilibre glycémique dans différentes études.....	120
Tableau 58. Répartition des patients selon le type de traitement et l'équilibre glycémique dans différentes études.....	120
Tableau 59. Répartition des patients selon le type de traitement et le sexe dans différentes études.	121
Tableau 60. Prévalence de l'hypoHDLémie chez les patients DT2 dans différentes études.	122
Tableau 61. Prévalence de l'hypertriglycéridémie chez les patients DT2 dans différentes études.	123
Tableau 62. Prévalence de l'hyper apo B chez les patients DT2 dans différentes études.	127

Liste des figures

Figure 1. Localisation des différentes complications associées au diabète de type 2.	14
Figure 2. Structure générale d'une lipoprotéine.	20
Figure 3. Mécanisme de formation des chylomicrons dans l'entérocyte.	24
Figure 4. Action de la LPL sur les lipoprotéines plasmatiques riches en TG.	25
Figure 5. Assemblage et sécrétion des lipoprotéines VLDL dans les hépatocytes.	26
Figure 6. Endocytose et dégradation des LDL.	28
Figure 7. Génération des particules HDL3 à partir des pré- β HDL.	29
Figure 8. Structure de la Lp (a).	30
Figure 9. Modes d'action pro-thrombogène (A) et pro-athérogène (B) de la Lp (a).	30
Figure 10. Xanthomes tendineux.	34
Figure 11. Arc cornéen.	34
Figure 12. Xanthélasma.	34
Figure 13. Xanthome éruptif.	35
Figure 14. Xanthome plan des plis palmaires.	36
Figure 15. Xanthomes tubéreux.	36
Figure 16. Métabolisme des lipoprotéines chez l'homme et sites d'action de l'insuline.	52
Figure 17. Automate Cobas integra® 400 plus (originale 2021).	66
Figure 18. Analyseur D-10® de Bio-Rad (originale 2021).	66
Figure 19. Analyseur AVL 9180 ® (originale 2021).	67
Figure 20. Résultat du dosage de l'HbA1c par HPLC (originale 2021).	75
Figure 21. Répartition de la population d'étude selon le sexe.	77
Figure 22. Répartition des patients diabétiques selon les tranches d'âge.	78
Figure 23. Répartition des patients diabétiques selon l'IMC.	78
Figure 24. Répartition des patients diabétiques selon le risque sur la santé basé sur le RTH.	79
Figure 25. Répartition des patients diabétiques selon l'activité physique.	80
Figure 26. Répartition des patients diabétiques selon le suivi du régime alimentaire.	80
Figure 27. Répartition des patients diabétiques en fumeur et non-fumeur.	81
Figure 28. Répartition des patients en consommateur et non consommateur d'alcool.	82
Figure 29. Répartition des patients diabétiques selon l'ancienneté du diabète.	83
Figure 30. Répartition des patients diabétiques selon le type de traitement.	84
Figure 31. Répartition des patients selon le type d'antécédents personnels.	85
Figure 32. Répartition des patients selon le type d'antécédents personnels.	85
Figure 33. Répartition des patients selon la présence ou absence de complications macroangiopathiques.	86
Figure 34. Répartition des patients diabétiques selon le type de complications macroangiopathiques.	87
Figure 35. Répartition des patients diabétiques selon la présence ou absence de complications microangiopathiques.	88
Figure 36. Répartition des patients diabétiques selon le type de microangiopathie.	88
Figure 37. Répartition des patients diabétiques selon la présence ou absence d'antécédents pathologiques familiaux.	89
Figure 38. Répartition des patients diabétiques selon le type d'antécédents pathologiques familiaux.	90
Figure 39. Répartition des patients diabétiques selon l'équilibre glycémique.	91
Figure 40. Répartition des patients selon le niveau de DFG.	92
Figure 41. Classification des patients diabétiques selon le RCV.	93
Figure 42. Répartition des patients selon le taux de microalbuminurie.	94

Figure 43. Répartition des patients diabétiques selon le taux de CT.....	94
Figure 44. Répartition des patients diabétiques selon le taux de TG.	95
Figure 45. Répartition des patients selon le taux sanguin de HDL-c.	96
Figure 46. Répartition des patients diabétiques selon les objectifs thérapeutiques du LDL-c.	96
Figure 47. Répartition des patients diabétiques selon le taux de la Lp (a).	97
Figure 48. Répartition des patients selon taux sanguin de l'apo A.	97
Figure 49. Répartition des patients selon taux sanguin de l'apo B.	98
Figure 50. Corrélation entre le taux d'apo B et le taux de LDL-c.	111
Figure 51. Corrélation entre le taux d'apo A et le taux de HDL-c.....	112
Figure 52. Corrélation entre le taux du non HDL-c et le taux d'apo B.	113
Figure 53. Corrélation entre les taux de LDL-c et le non HDL-c.	113
Figure 54. Corrélation entre les rapports $\frac{LDL-c}{HDL-c}$ et $\frac{apo B}{apo A}$	114

Introduction

Introduction

Le diabète de type deux (DT 2) est une maladie chronique, souvent sous-estimée voire négligée par les patients et la collectivité. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) prévoit qu'en 2030, le diabète sera la septième cause de décès dans le monde (1).

Les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de morbidité et de mortalité chez le sujet diabétique de type 2. Les dyslipidémies, fréquentes chez les sujets diabétiques, sont l'une des principales causes d'apparition et de progression des complications vasculaires pendant la durée de la maladie (2).

La dyslipidémie du diabétique de type 2 comprend non seulement des anomalies quantitatives des lipoprotéines (LP), mais également des anomalies qualitatives qui, ensemble, entraînent une évolution vers un profil lipidique plus athérogène.

Les principales anomalies quantitatives sont une augmentation des taux de triglycérides (TG) et une diminution des taux de cholestérol à lipoprotéines de haute densité (HDL). En revanche, les anomalies qualitatives comprennent une augmentation de la grande sous-fraction 1 des lipoprotéines de très basse densité (VLDL1) et des lipoprotéines de basse densité (LDL) petites et denses très athérogènes, ainsi qu'une teneur accrue en triglycérides des LDL et des HDL, mais aussi la glycation des apolipoprotéines (apo) et une sensibilité accrue des LDL à l'oxydation. De plus, les HDL des patients diabétiques sont dysfonctionnelles et ont perdu leurs propriétés antiathérogènes telles que leurs effets antioxydants ou vasodilatateurs endothélium-dépendants (3).

Le dosage du LDL-cholestérol (LDL-c) ne prend pas en charge les LDL petites et denses. Ainsi, en présence de particules LDL modifiées (enrichies ou appauvries en cholestérol), tout dosage de LDL-c, même direct, est une mesure incorrecte du nombre de particules LDL.

Par ailleurs, une caractéristique unique des lipoprotéines athérogènes est le fait que chaque particule contient une seule molécule d'apoprotéine B (une apoprotéine B-48 sur les chylomicrons et une apoprotéine B-100 sur les VLDL et les LDL). Par conséquent, un dosage d'apo B plasmatique permet une évaluation plus précise du nombre de particule de LDL (4).

Objectifs

Objectif principal :

Détermination de la place du dosage de l'apoprotéine B chez le sujet diabétique de type 2 en routine.

Objectifs secondaires :

- Etude de la corrélation entre le LDL-cholestérol et l'apoprotéine B ;
- Etude de la corrélation entre le non HDL-cholestérol et l'apoprotéine B ;
- Etude de la corrélation entre les rapports $\frac{apo\ B}{apo\ A}$ et $\frac{LDL-cholestérol}{HDL-cholestérol}$.

Partie théorique

Chapitre I : Diabète

1. Généralités

1.1. Définition

Le diabète est une maladie métabolique chronique lié à un défaut d'action et/ou de sécrétion d'insuline. Il en résulte une concentration accrue de glucose dans le sang (hyperglycémie) (5). L'hyperglycémie chronique liée au diabète est associée à des complications dégénératives à long terme, ainsi qu'à un risque accru de maladies cardiovasculaires (6).

1.2. Epidémiologie

1.2.1. Prévalence mondiale

D'après la Fédération internationale du diabète (FID) en 2019, 463 millions d'adultes âgés de 20 à 79 ans vivent avec le diabète dans le monde (9,3 % de tous les adultes dans cette tranche d'âge). La FID prévoit une augmentation du nombre total jusqu'à 578 millions (10,2 %) d'ici 2030 et jusqu'à 700 millions (10,9 %) d'ici 2045 (7). Le nombre d'enfants et d'adolescents (âgés de moins de 20 ans) vivant avec le diabète augmente chaque année (8). En 2019, les chiffres indiquent que 1,1 million d'enfants et d'adolescents vivent avec le diabète de type 1 (DT 1) (9). Le nombre de décès imputables au diabète et à ses complications est estimé en 2019 à 4,2 millions de personnes âgées de 20 à 79 ans (9).

1.2.2. Prévalence en Algérie

La prévalence du diabète continue d'augmenter en Algérie pour atteindre 14,4 % de la population entre 18 et 69 ans, soient environ 4 millions de personnes atteintes de diabète en Algérie en 2018 (10). Du 1^{er} janvier 1973 au 31 décembre 2017, 2358 nouveaux cas de diabète de type 1 âgés de moins de 15 ans ont été enregistrés (11).

1.3. Critères diagnostic

La dernière révision par l'OMS en 1998, après la publication de l'ADA (American Diabetes Association) en 1997, retient pour le diagnostic du diabète (seuil d'apparition de la rétinopathie) trois situations :

- 1- Des symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) et une glycémie sur plasma veineux ≥ 2 g/L (11,1 mmol/L) à n'importe quel moment de la journée.
- 2- Glycémie à jeun $\geq 1,26$ g/L (7 mmol/L) à 02 reprises, sur plasma veineux.
- 3- Glycémie 2 heures après 75 g de glucose (test d'hyperglycémie provoqué par voie orale « HGPO ») ≥ 2 g/L (11,1 mmol/L).

D'autre part, les critères diagnostiques définissant les anomalies modérées de la tolérance glucidique et qui présentent un risque d'évolution vers le diabète sucré :

➤ Intolérance au glucose :

Glycémie à jeun < 1,26 g/L.

Glycémie 2 heures après HGPO comprise entre 1,40 et 2 g/L.

➤ Hyperglycémie modérée à jeun :

Glycémie à jeun : 1,10 – 1,26 g/L.

Glycémie 2 heures après HGPO : < 1,40 g/L (12)

L'hémoglobine glyquée (HbA1c) a été retenu aussi comme un critère diagnostique de diabète à une valeur seuil d'environ 6,5 % (13) (14).

1.4. Classification

Le diabète sucré regroupe divers troubles métaboliques dont la caractéristique principale est une hyperglycémie. En 1997, l'ADA a proposé un nouveau schéma de classification pour le diabète (15). Cette classification actualise en fonction des données scientifiques récentes, celle élaborée en 1979 par le National Diabetes Data group et entérinée en 1980 par l'OMS (16).

1.4.1. Le diabète de type 1

Cette forme qui représente 10 à 15% des diabétiques, précédemment désignée par les termes diabète insulino-dépendant ou diabète juvénile, résulte d'une destruction auto-immune des cellules β du pancréas, aboutissant habituellement à une carence absolue en insuline (17). Les signes cliniques les plus répandus du DT1 sont les suivants : Polydipsie, polyphagie, polyurie, amaigrissement important, fatigue et manque d'énergie (18).

1.4.1.1. Le diabète de type 1 auto-immun

Au cours duquel la destruction des cellules β par un processus auto-immun est authentifiée par la présence d'anticorps anti cellules d'îlots, anti-insuline, anti-glutamate décarboxylase (GAD). Un et généralement plusieurs de ces auto-anticorps sont présents chez 85 à 90% des individus lors de la détection initiale d'une hyperglycémie à jeun. Survenant généralement chez le sujet jeune (enfants, adolescents), le diabète de type auto-immun peut apparaître à tous les âges, y compris après 70 ans (19).

1.4.1.2. Le diabète de type 1 idiopathique

Correspond à une minorité de sujets. Certains présentent une insulino-pénie permanente avec acidocétose d'origine inconnue. Cette forme à forte composante héréditaire est plus fréquente chez les sujets d'origine africaine ou asiatique (19).

1.4.2. Le diabète de type 2

Le diabète de Type 2 est la forme la plus courante et représente environ 90 % de tous les cas (31). Il correspond à l'ancienne terminologie de diabète non insulino-dépendant et associe : une insulino-résistance dominante avec insulino-pénie relative, ou une diminution prédominante de l'insulino-sécrétion associée ou non à une insulino-résistance (19).

1.4.3. Le diabète gestationnel (DG)

Il est défini par l'OMS comme un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiquée pour la première fois pendant la grossesse et ceci, quels que soient le traitement nécessaire et l'évolution après l'accouchement. Il peut s'agir soit d'un DG vrai, qui disparaîtra en postpartum soit d'un diabète non gestationnel, débutant pendant la grossesse ou préexistant à la grossesse mais méconnu (20).

Les seuils de glycémie établis par le collège national des gynécologues et obstétriciens français et la FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) après HGPO, pour diagnostiquer le diabète gestationnel sont les suivants (21) :

A jeun : 0,92g/L (5,1 mmol/L)

1h après ingestion : 1,80 g/l (10 mmol/L)

2h après ingestion : 1,53g/l (8,5 mmol/L)

La conséquence la plus courante du DG est d'induire une croissance fœtale excessive (macrosomie fœtale) qui peut être à l'origine des complications à l'accouchement soit pour la mère ou pour le nouveau-né (22).

1.4.4. Autres types

Le diabète MODY (maturity onset diabetes of the young) est une forme de diabète familial, à transmission autosomique dominante et à début précoce (23). Il résulte de la mutation d'un seul gène et non de multiples gènes (24). À ce jour, au moins sept gènes sont associés au MODY (25). D'autres types de diabète existent, bien qu'ils restent rares (15).

2. Diabète de type 2

2.1. Rappel physiologique

Le pancréas est une glande annexe au tube digestif, de type amphicrine. Ses principales fonctions sont d'une part la synthèse des enzymes digestives secrétées dans le duodénum qui participent à la digestion des aliments, et d'une autre part la régulation de la glycémie via des hormones déversées dans la circulation sanguine principalement insuline et glucagon (26).

2.1.1. L'insuline

L'insuline est la seule hormone peptidique hypoglycémisante sécrétée par les cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas. Elle permet le maintien de l'équilibre glycémique, en faisant consommer le glucose par les tissus et en diminuant sa production par le foie (27).

2.1.2. Le glucagon

Par ses propriétés opposées à celle de l'insuline, il provoque l'augmentation de la glycémie en libérant le glucose à partir des réserves glycogéniques du foie (glycogénolyse) (28).

2.2. Physiopathologie

L'homéostasie du glucose dépend de la balance entre la quantité d'insuline sécrétée et la sensibilité des tissus périphériques à son action. Le DT2 est une maladie métabolique caractérisée par une hyperglycémie chronique dont les éléments physiopathologiques comprennent une résistance accrue des tissus périphériques (foie, muscles) à l'action de l'insuline ainsi qu'une insuffisance de sécrétion d'insuline par les cellules β du pancréas (29).

2.2.1. L'insulinorésistance

Il s'agit d'une insulinorésistance essentiellement musculaire et hépatique portant principalement sur la synthèse du glycogène. Elle est secondaire à l'excès de graisses au niveau des muscles et du tissu adipeux viscéral. Ce dernier libère une grande quantité d'acides gras libres (AGL). Le flux portal des AGL favorise la synthèse hépatique des triglycérides et stimule la néoglucogenèse hépatique.

Au niveau musculaire, il existe une véritable compétition entre les AGL et le glucose pour être oxydé : les AGL sont oxydés en priorité, entraînant une production accrue d'acétyl Coenzyme A qui inhibe en retour les enzymes de la glycolyse. L'énergie musculaire est donc fournie en

priorité par l'oxydation des AGL et le stock de glycogène musculaire reste intact, ce qui réprime en retour la glycogène synthase.

En résumé, le stockage et l'utilisation du glucose sont diminués au niveau musculaire alors qu'au niveau hépatique, il y a une stimulation de la néoglucogenèse. Tout ceci concourt à augmenter la glycémie (30).

2.2.2. L'Insulinodéficience

L'insulinorésistance décrite précédemment entraîne pendant 10 à 20 ans un hyperinsulinisme permettant de maintenir la glycémie à jeun inférieure à 1,20 g/L. Puis l'insulinémie décroît progressivement en même temps que la glycémie à jeun dépasse 1,20 g/L. Cette insulinodéficience est d'abord relative puis devient absolue lorsque la glycémie à jeun dépasse 2 g/L. A ce stade, la carence insulinique et l'excès de sécrétion de glucagon sont responsables d'une augmentation du débit hépatique de glucose avec augmentation de la néoglucogenèse hépatique responsable de l'hyperglycémie à jeun (28).

2.3. Facteurs de risque du diabète de type 2

Il n'y a pas de cause unique au diabète de type 2, mais plutôt un regroupement de facteurs qui augmentent le risque de développer la maladie.

2.3.1. Age

Le risque de développer un DT2 augmente avec l'âge, et se produit généralement chez les adultes d'âge moyen de 45 ans (31).

2.3.2. Obésité

L'obésité est de plus en plus considérée comme une maladie épidémique, associée à de nombreux facteurs de risque cardio-vasculaire dont le diabète de type 2. L'obésité, en particulier abdominale, est le facteur de risque le plus important responsable d'une insulinorésistance et par conséquent le développement du DT2. Selon l'OMS, l'obésité se définit comme étant une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle qui peut nuire à la santé. Elle est mesurée par le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC), selon la formule bien connue «poids/taille² », exprimé en kg/m² (32).

2.3.3. Sédentarité

Elle est impliquée indirectement dans le risque de survenue du diabète de type 2 via son effet négatif sur la balance énergétique, à l'origine du gain de poids (33).

2.3.4. Alimentation

L'alimentation est considérée comme un facteur crucial dans le développement ou non du DT2. L'alimentation moderne a privilégié la nourriture sucrée et grasse. Outre les effets bien connus sur la survenue d'une obésité, le type d'alimentation peut exercer, par lui-même, une action diabétogène, en entravant la fonction de la cellule β et/ou en aggravant l'insulinorésistance (34).

2.3.5. Tabac

Le tabagisme constitue un facteur de risque de développement du DT2 chez les deux sexes (35). En effet, ce risque est de deux à trois fois plus élevé que chez les non-fumeurs et est proportionnel au nombre de cigarettes consommées par jour (36).

2.3.6. Antécédents personnels

2.3.6.1. Pré-diabète

Un état de pré-diabète, qu'il soit caractérisé par une hyperglycémie à jeun modérée ou par une intolérance au glucose, permet d'identifier les sujets à risque de développer un DT2 au long cours (37).

2.3.6.2. Antécédents de diabète gestationnel

Les femmes atteintes de DG pendant leur grossesse, ont un risque 7 fois plus élevé de développer un DT2 dans le futur (38).

2.3.6.3. Antécédents de macrosomie fœtale

Les femmes ayant donné naissance à un enfant avec un poids de naissance supérieur à 4 kg sont identifiées comme possédant des prédispositions à développer un diabète par la suite (39).

2.3.6.4. Antécédents familiaux

Les antécédents familiaux sont un indicateur bien connu de la prévalence du diabète chez l'adulte. Le risque de développer un DT2 est plus élevé si un membre de la famille est atteint (père, frère, mère, sœur) (40). Il est de 40% si l'un des deux parents est diabétique, ce dernier augmente jusqu'à 70% si les deux parents sont atteints (41). La réduction du risque du pré-

diabète par une activité physique régulière et une réduction des apports caloriques alimentaires permet de prévenir ou de différer l'apparition du DT2 (37).

2.3.7. Syndrome métabolique

Anciennement appelé syndrome X, dont le concept a été proposé par Reaven dans les années 1980, compose indéniablement un puissant facteur de risque de diabète et de pathologies cardiovasculaires (42). Plusieurs définitions ont été proposées tandis que la plus retenue est celle de 2001 du *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III)*, qui inclut au moins 3 des facteurs parmi l'obésité androïde, une hypertension artérielle (HTA), une hypertriglycéridémie, un taux faible du HDL-cholestérol (HDL-c) et une glycémie à jeun élevée (43).

Selon la FID, une personne est atteinte du syndrome métabolique lorsqu'elle présente une obésité abdominale (un tour de taille supérieure à 94 cm chez l'homme et supérieure à 80 cm chez la femme) en plus deux des facteurs suivants : un taux de TG supérieur à 1.7 mmol/L, un taux de HDL-c < 1.03 mmol/L chez l'homme et < 1.29 mmol/L chez la femme, une HTA, une glycémie veineuse à jeun > 5.6 mmol/L. Dans la majorité des cas, le syndrome métabolique engendre une résistance à l'insuline (44).

2.4. Diagnostic du diabète de type 2

2.4.1. Dépistage du DT2

Le DT2 présente toutes les caractéristiques d'une maladie qui nécessite un dépistage, d'autant plus que celui-ci peut être facilement ciblé sur les personnes à risque (45). Selon l'haute autorité de santé (HAS), les sujets à risque du diabète répondent à un ou plusieurs des critères suivants: L'âge > 45ans, surpoids (IMC > 25 kg/m²), sédentarité, origine géographique (non caucasienne, migrante ou pas), diabète gestationnel, macrosomie fœtal, diabète chez un apparenté de premier degré, pré diabète, HTA, dyslipidémie, la précarité (43).

2.4.1.1. Fréquence du dépistage

Si le dépistage du DT2 est négatif, il devrait être répété tous les 3 ans. Dans le cas contraire, il doit être confirmé par une seconde analyse avant de poser le diagnostic (29).

2.4.1.2. Comment s'effectue le dépistage

- Réaliser une glycémie à jeun, car c'est la plus reproductible et la plus facile à interpréter.
- Une mesure de la glycémie (postprandiale) est moins utile car d'interprétation difficile.
- L'hyperglycémie provoquée par voie orale (diabète si glycémie supérieur ou égale à 2 g/L), n'est plus considérée comme un test dépistage, sauf en cas de diabète gestationnel.
- La mesure du taux d'HbA1c a été récemment proposée pour le dépistage du DT2 et reconnue par l'OMS. Elle offre l'avantage de ne pas devoir être réalisée à jeun (30).

2.4.2. Le diagnostic du DT2

(Voir généralités)

2.5. Evolution et complications du diabète de type 2

On peut différencier 3 phases dans l'évolution du DT2 :

- Une phase de troubles de la glycorégulation ou état de pré diabète, pendant laquelle la glycémie est au-dessus des valeurs considérées comme normales ($> 1,10$ g/L ou $6,0$ mmol/L) mais n'atteignant pas le seuil défini pour le diabète de type 2 ($1,26$ g/L ou $7,0$ mmol/L).
- Une phase infraclinique avec une glycémie élevée mais asymptomatique, elle évolue sur une période relativement longue (une dizaine d'années).
- Une phase symptomatique, caractérisée par des complications chroniques et parfois aiguës (31).

Le DT2 expose à de nombreuses complications, qui tirent leur origine de mécanismes complexes, associant : l'hyperglycémie, l'insulinorésistance, l'inflammation et l'athérogénèse accélérée. La plupart des complications du DT2 peuvent être prévenues par une prise en charge optimale précoce comportant une stratégie de dépistage et des interventions thérapeutiques multiples et concertées (46).

2.5.1. Complications métaboliques aiguës

L'évolution du diabète sucré peut être émaillée par la survenue à tout moment de complications métaboliques aiguës, qui sont des urgences diagnostiques et thérapeutiques engageant le pronostic vital si elles ne sont pas prises en charges précocement. Certaines sont directement en rapport avec la maladie (acidocétose, accident hyperosmolaire) et d'autres avec son traitement (accident hypoglycémique, acidose lactique) (47). Les complications aiguës du diabète sont un motif fréquent d'admission aux urgences et en réanimation (45). La physiopathologie des complications hyperglycémiques est très proche. Leur traitement repose

sur les mêmes principes : réhydratation, insulinothérapie et correction des troubles électrolytiques (49).

2.5.1.1. Accident hypoglycémique

L'hypoglycémie est liée à l'obtention d'objectifs glycémiques stricts. C'est la plus fréquente des complications mais la moins grave (50). Elle est iatrogène et due à des erreurs thérapeutiques chez des patients traités par insuline ou sulfamides hypoglycémisants (51).

2.5.1.2. Acidose lactique

L'acidose lactique est un état d'acidose métabolique lié à la libération d'ions H^+ par l'acide lactique. Il s'agit d'un accident rare, mais redoutable et mortel dans la moitié des cas, et dû le plus souvent à la prescription inappropriée de biguanides qui est la première cause d'hyperlactacidémie (52). Sa sous Metformine résulte avant tout du non-respect de ses contre-indications : hypoxies chroniques, insuffisances rénale et hépatique (53). D'autres causes d'acidose lactique existent, et sont donc possibles chez le diabétique : hypoxies sévères, alcool, insuffisance hépatique, insuffisance respiratoire, insuffisance cardiaque, anémie, exercice musculaire intense, choc septique, tumeur maligne (54).

2.5.1.3. Accident hyperosmolaire

Il s'agit d'une complication grave du DT2, mortelle dans la moitié des cas, d'autant plus qu'elle atteint surtout les sujets âgés diabétiques, qui n'ont pas conscience de leur diabète ou dont le traitement est négligé, peu autonomes, et incapables d'une réhydratation hydrique spontanée dès le début des troubles (55). Le coma hyperosmolaire se définit par une profonde déshydratation avec hyperosmolarité plasmatique > 350 mmol/L, une hyperglycémie ≥ 6 g/L et l'absence d'acidose et de cétonémie (56). Il est constamment accompagné d'une insuffisance rénale fonctionnelle (57).

2.5.1.4. Acidocétose

L'acidocétose est la conséquence d'une carence en insuline. Sa survenue est favorisée par des facteurs intercurrents : stress, infections, infarctus du myocarde, inobservance, etc... En plus d'entraîner une hyperglycémie, l'insulinopénie entraîne une augmentation de la lipolyse qui entraîne la formation de corps cétoniques et la survenue d'une acidose métabolique (58). L'acidocétose diabétique est exceptionnellement brutale. Elle est précédée d'une phase plus ou moins longue de cétose sans acidose (quelques heures) durant laquelle il faut intervenir (59).

C'est une urgence médicale. L'amaigrissement important, l'haleine caractéristique de pomme verte, la déshydratation, les vomissements et les douleurs abdominales en sont les premiers signes (60). Son incidence est devenue plus rare depuis que les diabétiques sont mieux éduqués et que la médicalisation des populations s'améliore (61).

2.5.2. Complications chroniques

Les complications chroniques du DT2 comprennent une variété de tableaux cliniques, principalement liés à l'atteinte de la paroi artérielle, à la fois des gros vaisseaux (macroangiopathie) et des petits vaisseaux (microangiopathie), et du système nerveux périphérique (neuropathie). Leur survenue est en fonction du degré d'hyperglycémie et de la durée d'exposition à cette dernière (durée d'évolution du diabète) (62).

2.5.2.1. Les complications microangiopathiques

La maladie micro vasculaire correspond à l'atteinte des artérioles et des capillaires avec pour lésion fondamentale l'épaississement de la membrane basale. Elle siège particulièrement au niveau de trois tissus : la rétine, le glomérule rénal et le nerf périphérique (63).

2.5.2.1.1. La rétinopathie diabétique

La plus fréquente et la plus spécifique. Elle concerne la majorité des diabétiques. Si elle ne l'est pas toujours, cette maladie peut être grave lorsqu'elle est négligée. Elle fait aujourd'hui partie des trois principales causes de cécité et de malvoyance dans le monde et en représente la première cause chez les personnes actives de moins de 65 ans (64). La rétinopathie diabétique est totalement asymptomatique tout au long de son évolution, jusqu'à l'apparition des complications. La baisse visuelle, qui peut être brutale, n'apparaît qu'à ce dernier stade. Ses principaux facteurs de risque sont la durée du diabète et l'importance du déséquilibre glycémique, d'où l'importance d'un diagnostic précoce qui ne peut être effectué avec certitude que par un examen ophtalmologique annuel comportant un examen du fond de l'œil (65).

2.5.2.1.2. La néphropathie diabétique

La glomérulopathie diabétique fait partie des complications graves du DT2 et dont la première manifestation clinique est l'augmentation de l'albuminurie (66). Le déséquilibre chronique de la glycémie est le facteur de risque principal de cette néphropathie. Le risque est d'autant plus élevé que le sujet diabétique est âgé ou qu'il a une HTA (responsable d'une

néphroangiosclérose). L'HTA est un facteur aggravant mais non causal (67). Le niveau de la protéinurie est aussi un facteur pronostique et un objectif thérapeutique (68). La néphropathie diabétique évolue progressivement d'une phase précoce caractérisée par des anomalies fonctionnelles de la fonction rénale (hyperfiltration glomérulaire, excrétion augmentée de l'albumine ou microalbuminurie) à une phase de néphropathie lésionnelle, avec protéinurie persistante puis insuffisance rénale (69).

2.5.2.1.3. La neuropathie diabétique

Elle représente actuellement la cause de neuropathie la plus fréquente dans le monde, c'est une complication invalidante et potentiellement grave du DT2. Cliniquement, elle est plutôt tardive, il est rare qu'elle précède la rétinopathie. Elle peut être isolée ou associée à la rétinopathie et la glomérulopathie (triopathie œil - pied - rein) (70). C'est la conséquence d'une ischémie du nerf, secondaire à des effets directs de l'hyperglycémie et des modifications des métabolismes intracellulaires altérant la fonction nerveuse (71). Le mauvais contrôle et la durée du diabète en représentent les principaux facteurs de risque (72).

2.5.2.1.4. Le pied diabétique

Le diabète peut favoriser le risque du pied diabétique par son ancienneté, son mauvais équilibre et son retentissement visuel et rénal (73). Trois complications du diabète sont principalement en cause : La neuropathie périphérique, l'artériopathie, et l'infection qui peut conduire à l'amputation (74).

2.5.2.2. Les complications macroangiopathiques

Par opposition à la microangiopathie, les complications macroangiopathiques touchent les artères d'un diamètre supérieur à 200 microns. Elle est précoce chez le diabétique (athérosclérose accélérée), fréquente et sévère (les infarctus du myocarde (IDM) sont plus souvent mortels) (75). Elle associe deux maladies artérielles distinctes : l'athérosclérose et l'artériosclérose (76). En fonction de l'artère atteinte, on distingue les accidents vasculaires cérébraux (AVC) au niveau des artères du cou, l'ischémie myocardique au niveau du cœur et l'artériopathie des membres inférieurs (AOMI) au niveau des artères des jambes (77).

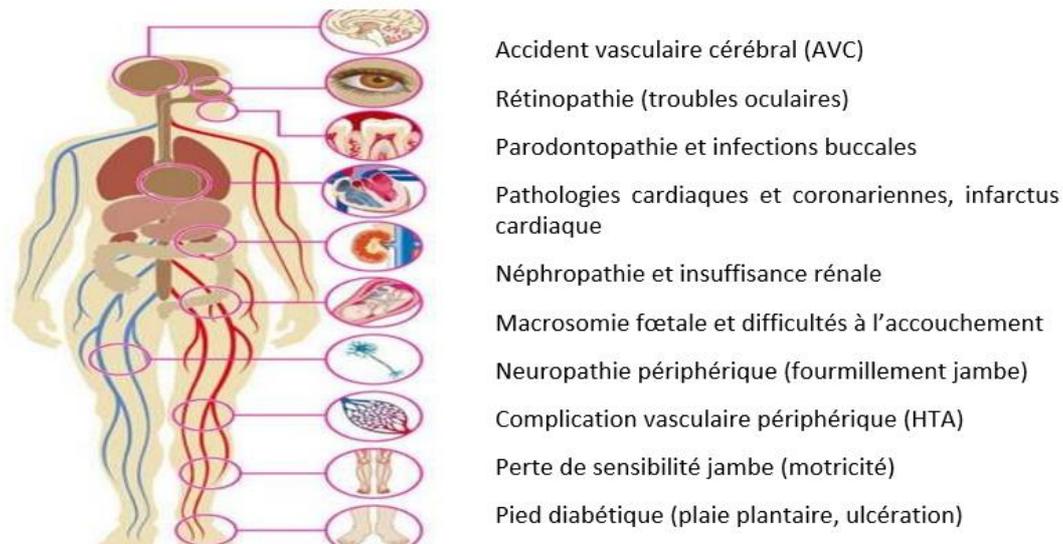


Figure 1. Localisation des différentes complications associées au diabète de type 2 (78).

2.6. Prise en charge des complications du DT2

Le traitement de référence nécessite à contrôler au mieux l'équilibre glycémique, à optimiser le contrôle de la pression artérielle et à corriger les facteurs associés. L'adhérence du patient au dépistage couplé à son observance thérapeutique, contribue à limiter la progression de ces complications (79).

2.6.1. Prise en charge des complications ophtalmologiques

Un fond d'œil annuel constitue la principale prise en charge de la rétinopathie diabétique (80).

2.6.2. La prise en charge de la néphropathie diabétique

La microalbuminurie est un marqueur corrélée à un déclin progressif de la fonction rénale (81). Le suivi du patient nécessite un dosage annuel de l'albuminurie. De plus, un dosage systématique au moins annuel de la créatinémie est indiqué, permettant d'approcher le débit de filtration glomérulaire (DFG), et l'intervalle est ramené à tous les trois mois si le DFG est < 45 ml/min/1,73 m². En cas d'albuminurie positive, il est intéressant de rapprocher les dosages successifs (82).

2.6.3. La prise en charge des complications cardiovasculaires

2.6.3.1. Contrôle de la tension artérielle

Le contrôle optimal des chiffres tensionnels permet d'en limiter l'évolution. Il est nécessaire de lutter contre tous les facteurs de risque cardiovasculaires (RCV) (sédentarité, obésité,

tabagisme, dyslipidémie). Il est recommandé chez le DT2 une pression artérielle $\leq 140/80$ mmHg (83).

2.6.3.2. Contrôle de la dyslipidémie

C'est la cause majeure de complications macrovasculaires chez les DT2. On recommande les statines comme traitement de première ligne combinées à l'ézétimibe pour réduire le LDL-c et/ou un fibrate en présence de dyslipidémie athérogène (84).

2.6.3.3. Agents antiplaquettaire en prévention primaire

En prévention primaire, une faible dose d'aspirine est envisageable chez les sujets diabétiques à haut risque cardio-vasculaire (85).

2.6.3.4. La prise en charge de la neuropathie diabétique

Elle repose sur le contrôle glycémique, la prise en charge des douleurs et de la dysautonomie. Les antiépileptiques, les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs mixtes de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline et les opiacés sont les classes thérapeutiques les plus efficaces et les plus couramment utilisées (86).

2.6.3.5. La prise en charge du pied diabétique

Une prise en charge pluridisciplinaire est indispensable. En effet, en plus de traiter l'infection, il s'agit de corriger les facteurs ayant favorisé la survenue de celle-ci. Les hyper-appuis doivent être déchargés et la vascularisation du membre rétablie quand cela est possible (87).

2.7. La surveillance biologique

2.7.1. L'auto-surveillance glycémique

Depuis 2011, la HAS recommande l'usage de l'auto-surveillance glycémique (ASG) chez les patients traités par insuline ou par insulinosécréteurs et chez les patients pour lesquels l'objectif thérapeutique n'est pas atteint (88).

2.7.2. L'hémoglobine glyquée

L'HbA1c est un indicateur important du contrôle glycémique à long terme avec la capacité de refléter l'historique glycémique cumulatif des deux à trois mois précédents. Elle fournit non seulement une mesure fiable de l'hyperglycémie chronique, mais est également bien corrélée au risque de complications du diabète à long terme (89). Un traitement intensif, fondé sur des objectifs ambitieux d'HbA1c, permet de réduire les complications du diabète (90). Néanmoins,

elle ne peut pas être dosée chez les présentant une anémie, une drépanocytose, une splénectomie ou une insuffisance rénale (91).

2.7.3. Les fructosamines

Les fructosamines sont l'ensemble des protéines glyquées présentes dans le plasma. Elles sont utiles pour l'évaluation de l'équilibre glycémique à plus court terme que l'HbA1c (1 à 3 semaines au lieu de 4 à 8 semaines), et dans les situations où le dosage de l'HbA1c est pris en défaut (hémoglobinopathies, anomalies du métabolisme érythrocytaire, hémolyse) (92).

2.8. Prise en charge et traitement du diabète de type 2

Le traitement du DT2 doit être précoce, comportant des mesures hygiéno-diététiques (MHD) indispensables mais insuffisantes pour contrôler seules la dérive glycémique. Les antidiabétiques oraux (ADO) et l'insuline ont fait la preuve d'une efficacité métabolique et de prévention des complications (93).

2.8.1. Mesures hygiéno-diététiques

La diététique et l'activité physique sont des traitements à part entière du DT2, qui agissent sur les principaux mécanismes physiopathologiques. Prescrits à la phase initiale du diabète sous couvert d'une éducation thérapeutique du patient, ces traitements ont une efficacité prouvée, sur la réduction de l'HbA1c de l'ordre de -0,6%, ainsi que sur la morbi-mortalité cardiovasculaire et globale, et permettent souvent de différer la mise en route d'un traitement pharmacologique. Ils sont à poursuivre tout au long de l'histoire du diabète, quels que soient les traitements médicamenteux ou les complications (94).

2.8.2. Les antidiabétiques oraux

Si les MHD n'ont pas suffi à contrôler la glycémie chez le sujet DT2, plusieurs classes de médicaments peuvent être utilisées. Selon leurs mécanismes d'action on distingue (95) :

- Les insulino-sensibilisateurs (biguanides et glitazones) ;
- Les insulino-sécrétagogues (sulfamides hypoglycémiants et glinides) ;
- Les inhibiteurs de l'absorption intestinale des sucres ou inhibiteurs de l'alpha glucosidases (IAG) ;
- Les analogues du GLP1 (incrétinomimétiques) ;
- Les inhibiteurs de la DDP4 Ou les gliptines ;
- Les inhibiteurs du SGLT2.

2.8.3. L'insuline

Suite à l'échec d'un traitement par les ADO, l'insuline est prescrite. Cela commence en associant des ADO à une injection quotidienne d'insuline retard avant le coucher. Selon le profil glycémique du patient, un schéma d'insuline peut être adapté comme suit :

- une insuline lente, si la glycémie est élevée le matin et baisse dans la journée ;
- une insuline rapide, si la glycémie augmente après les repas ;
- une association d'insuline lente et rapide, si la glycémie est haute à plusieurs moments de la journée (96).

2.8.4. Stratégie thérapeutique

La stratégie thérapeutique de première intention repose sur l'instauration des MHD et élimination des facteurs de risque modifiables, pour avoir un taux d'HbA1c < 6%. En cas d'échec des MHD un traitement médicamenteux est instauré. Le choix dépendra de la tolérance, des contre-indications et de la valeur de l'HbA1c (97).

Tableau 1. Escalade thérapeutique dans le diabète de type 2 (97).

Valeur de l'HbA1c	Traitement	Objectif de l'HbA1c
6 - 6.5%	Monothérapie : metformine (1ère intension) ou IAG	< 6%
> 6.5 %	Monothérapie : metformine ou sulfamide hypoglycémiant (ou glinides) ou IAG	< 6.5%
> 6.5% avec MHD et monothérapie pendant 6 mois	Bithérapie : Metformine + sulfamide (ou glinides) : 1ère intension Metformine + IAG ou metformine + gliptines ou Metformine+ incrétinomimétique (les sulfamides sont une alternative à la metformine)	< 6.5%
> 7% avec bithérapie + MHD	Trithérapie : Metformine + sulfamide (ou glinides) + incrétine ou gliptines IAG Ou Metformine + insulinothérapie (NPH ou lente au coucher)	< 7%
> 8% avec MHD et trithérapie	Metformine + insulinothérapie (bolus basal) Incrétine + insuline basale	< 8%

Chapitre II :

Lipides

1. Lipides

1.1. Définition des lipides

Les lipides recouvrent un ensemble de composés naturels qui ont la propriété d'être insolubles dans l'eau et solubles dans la plupart des solvants organiques (98). Ils peuvent être hydrophobes ou amphiphiles (99).

1.2. Classification

Il existe différents lipides en fonction de leur structure moléculaire (100).

1.2.1. Acides gras (AG)

Ce sont des acides carboxyliques saturés ou insaturés, à chaîne linéaire dont les plus importants contiennent de 12 à 22 atomes de carbone. La position de la double liaison terminale détermine la classification des AG insaturés (classification dite oméga ω) : ω -9, ω -6 et ω -3 (101).

1.2.2. Triglycérides

Les triglycérides sont des esters d'acides gras et de glycérol, ils représentent la forme de stockage des AG dans l'organisme. Leur augmentation anormale, appelée hypertriglycéridémie (HTG), accroît le risque athérogène (102).

1.2.3. Cholestérol

Le cholestérol est un dérivé du noyau cyclopentanoperhydrophénantrène, caractéristique des stéroïdes (103). Il est très répandu dans le règne animal, mais absent des végétaux et des micro-organismes (104). Il est indispensable à la construction et à l'entretien des membranes cellulaires, dont celles des neurones, ainsi qu'à la synthèse de la vitamine D dans la peau. Il contribue aussi à la synthèse des hormones sexuelles, des hormones surrénaliennes, et du cortisol (105). Il est également le précurseur des acides biliaires qui favorisent la digestion et l'absorption intestinale des lipides alimentaires (104).

1.2.4. Phospholipides

Les phospholipides (PL) sont des esters de phosphoglycérol et d'acides gras. Ce sont des lipides amphiphiles qui forment dans l'eau une bicouche lipidique. Ils représentent les principaux constituants des membranes cellulaires (106).

1.3. Rôles des lipides

1.3.1. Energétique

Contrairement aux protéines et aux glucides qui fournissent 4 kcal par gramme, les lipides fournissent 9 kcal par gramme. Ils participent donc à la couverture des besoins en énergie (107). Dans l'organisme, les lipides qui assurent le stockage de l'énergie se trouvent sous forme de triglycérides dans le tissu adipeux (108).

1.3.2. Rôle structural

Les phospholipides et les acides gras insaturés sont les constituants majeurs des membranes cellulaires, assurant ainsi leur fluidité (107) (108).

1.3.3. Absorption de vitamines liposolubles

L'absorption des vitamines liposolubles (A, D, E, K) est très liée à celle des lipides dont elle suit les différentes étapes. Elle est diminuée en cas de malabsorption des lipides et est sensible aux modifications des lipides ingérés (109).

1.3.4. Synthèse d'hormones

Les acides gras permettent la synthèse de certaines hormones stéroïdes, directement dérivées du cholestérol : œstrogènes, testostérone et cortisol (107).

2. Lipoprotéines et apolipoprotéines

2.1. Définition

Du fait de leur caractère hydrophobe, les lipides (cholestérol, triglycérides et phospholipides) doivent être intégrés au sein de véhicules complexes, les lipoprotéines, qui assurent leurs transports à travers les milieux biologiques aqueux (plasma, lymphe et liquide interstitiel) (110).

2.2. Structure et composition

Décrites pour la première fois en 1928 par le physicien français Michel Macheboeuf, les lipoprotéines comportent un cœur hydrophobe constitué de lipides neutres (esters de cholestérol et triglycérides) recouvert d'une enveloppe amphiphile dont les constituants principaux sont des lipides polaires (cholestérol non estérifié et phospholipides) et des protéines (apolipoprotéines) (figure 2). Les phospholipides des lipoprotéines sont majoritairement représentés par la phosphatidylcholine et la sphingomyéline (110).

Si le cœur hydrophobe représente le principal réservoir lipidique des lipoprotéines, ce sont les apolipoprotéines, qui confèrent à chaque édifice lipoprotéique son identité, ses propriétés fonctionnelles et son devenir métabolique (111).

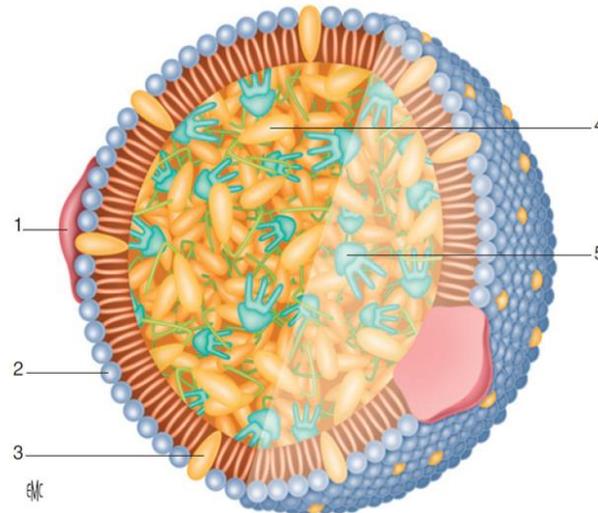


Figure 2. Structure générale d'une lipoprotéine (110).

[1] apolipoprotéine, [2] phospholipides, [3] cholestérol non estérifié, [4] esters de cholestérol, [5] triglycérides

2.3. Classification des lipoprotéines

Les lipoprotéines forment une population hétérogène de particules qui diffèrent dans leur composition relative en lipides et en protéines. La différence de taille, de charge électrique et de densité permet leur séparation par différentes techniques dont les plus courantes sont l'ultracentrifugation (méthode de référence) et l'électrophorèse sur gel d'agarose.

Plusieurs populations peuvent être distinguées dans le plasma (Tableau 2) :

- Les chylomicrons : d'origine intestinale, sont les lipoprotéines les plus volumineuses et les moins denses.
- Les VLDL : lipoprotéine pré- β à l'électrophorèse, elles sont plus petites que les chylomicrons et de densité intermédiaire.
- Les IDL (intermediary density lipoprotein) : pré- β à l'électrophorèse.
- Les LDL : lipoprotéine β à l'électrophorèse, elles sont plus petites et plus dense que les VLDL.
- Les HDL : ce sont les plus petites et les plus denses. Elles constituent une famille hétérogène de lipoprotéines, différentes en composition, en taille, en conformation, en densité et en charge (pré β et α) (112) (113).

Tableau 2. Caractéristiques physico-chimiques des lipoprotéines humaines (110).

Lipoprotéine	Taille (nm)	Densité (g/mL)	Mobilité électrophorétique	Proportion CE/TG	Principales apoprotéines
chylomicrons	75-1200	0,93	Pas de migration	1/19	B-48, E, A, C
VLDL	30-80	0,93-1,006	Pré- β	1/3,3	B-100, C, E
IDL	27-50	1,006-1,019	Pré- β	1/3,5	B-100, E
LDL	18-27	1,019-1,063	β	1/0,23	B-100
HDL 2	9-12	1,063-1,125	α	1/0,22	A-I, A-II
HDL 3	7-9	1,125-1,210	α	1/0,19	A-I, A-II
Pré β HDL	<7 (disques)	1,21-1,25	Pré- β	Nd	A-I
Lp (a)	25	1,040-1,115			B-100, (a)

CE : cholestérol estérifié ; TG : triglycérides ; Nd : non détectable ; Lp (a) : lipoprotéine a

2.4. Les apoprotéines

Les apolipoprotéines sont les constituants protéiques des lipoprotéines. Elles assurent le maintien de leurs structure et jouent un rôle métabolique majeur en tant qu'intermédiaires des liaisons lipoprotéines-récepteurs, ou qu'effecteurs d'enzymes-clefs du métabolisme lipidique (113). Initialement, les apolipoprotéines ont été classées en trois sous types : A, B et C. L'apolipoprotéine A (apo A) étant associée principalement aux HDL, l'apolipoprotéine B (apo B) aux LDL et l'apolipoprotéine C (apo C) aux VLDL et aux HDL. Cependant, avec le progrès de la biologie moléculaire, de nouvelles apolipoprotéines ont été décrites, chacune avec une structure particulière et un rôle différent (110). On distingue essentiellement :

2.4.1. L'Apo A-I

Apoprotéine majeure des lipoprotéines HDL, a une masse moléculaire de 28331 daltons, synthétisée et sécrétée par le foie, mais provient aussi de l'intestin où elle est incorporée dans les chylomicrons. L'Apo A-I est un activateur physiologique de la lécithine cholestérol acyltransférase (LCAT) (115).

2.4.2. L'Apo A-II

Protéine de structure des HDL, synthétisée par l'intestin et le foie. L'Apo A-II est un activateur de la triglycéride lipase hépatique (LH) (115).

2.4.3. L'Apo A-IV

De masse moléculaire de 46000 daltons, synthétisée par le foie et l'intestin. Elle peut être retrouvée sur les VLDL et les chylomicrons (115).

2.4.4. L'Apo B

Indispensable à la sécrétion des lipoprotéines riches en TG, elle circule sous deux formes :

- L'Apo B-100 : volumineuse glycoprotéine de 550 000 daltons, synthétisée au niveau du foie et liée aux VLDL, IDL et LDL ainsi qu'à la lipoprotéine (a) (Lp (a)). Elle joue un rôle essentiel dans le transport des lipides et dans la reconnaissance des LDL par les récepteurs tissulaires B/E. Le domaine de fixation aux récepteurs B/E, est constitué par la séquence 3345-3381, riche en acides aminés basiques. La demi-vie de l'Apo B-100 est de 3 jours.
- L'Apo B-48 : est le fragment amino-terminal de l'Apo B-100 représentant 48 % de cette dernière. Sa séquence est donc dépourvue du domaine 3345-3381 ce qui fait que l'Apo B-48 ne peut être reconnue et fixée par les récepteurs B/E. Un même gène encode les Apo B-100 et B-48. Elle est essentiellement d'origine intestinale et joue un rôle dans la synthèse et la sécrétion des chylomicrons. Sa demi-vie est très courte, de l'ordre de 15 minutes (114).

2.4.5. Les apolipoprotéines C-I, C-II, C-III

Sont des peptides de faible masse moléculaire, synthétisés principalement dans le foie et l'intestin et retrouvés essentiellement dans les chylomicrons, les VLDL et les HDL.

- L'Apo C-I : a une masse moléculaire de 6550 daltons. C'est un inhibiteur physiologique de la CETP (Cholesteryl Ester Transfer Protein) et joue aussi un rôle dans l'activation de la LCAT, mais la signification physiologique de cette activation comparativement à celle de l'Apo A-I n'est pas connue.
- L'Apo C-II : a une masse moléculaire de 8900 daltons. C'est un activateur physiologique de la lipoprotéine lipase (LPL).
- L'Apo C-III : de masse moléculaire de 9000 daltons. À l'inverse de l'apo C-II, l'apo C-III exerce un effet inhibiteur sur la LPL (115).

2.4.6. Les apoprotéines E (Apo E)

Représentent 10 à 20% de la partie protéique des VLDL et des chylomicrons, mais sont présentes aussi à un degré moindre dans toutes les autres lipoprotéines (en particulier dans les HDL). Elles ont une masse moléculaire de 34145 daltons et sont d'origine essentiellement hépatique (115).

2.4.7. L'apoprotéine (a)

C'est une glycoprotéine de masse moléculaire entre 250 et 800 KDa, synthétisée par le foie et retrouvée sur la Lp (a) (116).

2.5. Le métabolisme des lipoprotéines

Les trois principales voies du métabolisme des lipides sont :

- La voie exogène : transport et distribution des lipides absorbés par l'intestin (chylomicrons) vers le foie et les tissus périphériques ;
- La voie endogène : transport et distribution des lipides du foie vers les tissus périphériques (VLDL, IDL, LDL) ;
- La voie de retour : transport inverse du cholestérol des tissus périphériques vers le foie (HDL) (110).

2.5.1. Métabolisme des chylomicrons : voie exogène

Les chylomicrons (CM) sont riches en triglycérides et ne sont retrouvés qu'en période postprandiale. Leur synthèse a lieu dans l'entérocyte et l'Apo B-48 représente l'apolipoprotéine majoritaire (111) (117). Leur métabolisme peut être ainsi résumé :

2.5.1.1. Absorption intestinale des lipides d'origine alimentaire

Après l'ingestion d'un repas contenant des lipides, ceux-ci sont digérés sous l'action de sels biliaires et d'enzymes pancréatiques conduisant à la formation de micelles riches en TG, en AG, et en cholestérol libre. Les acides gras libres et le cholestérol, alimentaires, sont absorbés par les entérocytes et transportés jusqu'au réticulum endoplasmique (RE) où a lieu la synthèse des chylomicrons (figure 3).

Au sein du réticulum endoplasmique, les AGL provenant de l'alimentation, ainsi que ceux issus de la lipogenèse *de novo* sont utilisés pour la synthèse de TG, tandis que le cholestérol libre est estérifié par l'enzyme ACAT (Acyl-coenzyme A cholestérol acyl transférase). Les triglycérides et le cholestérol estérifié ainsi formés sont ensuite associés à l'Apo B-48 et aux phospholipides

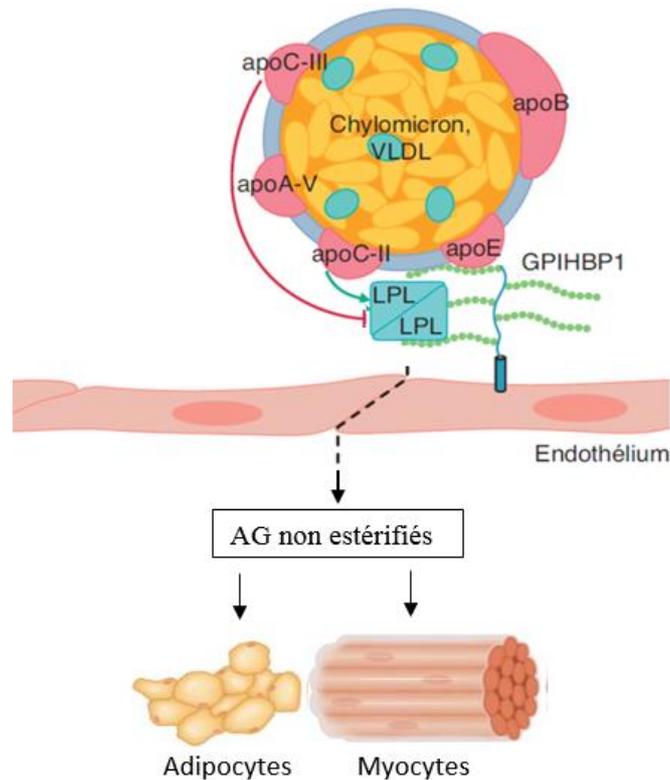


Figure 4. Action de la LPL sur les lipoprotéines plasmatiques riches en TG (111) (110).

L'hydrolyse des triglycérides des chylomicrons conduit à leurs appauvrissements en lipides, les rendant ainsi particulièrement instables, et conduisant à la libération d'apo A-I et des apos C qui contribuent à la formation de particules HDL naissantes qui vont jouer un rôle dans la voie de retour du cholestérol. Les phospholipides sont aussi transférés sur d'autres lipoprotéines, notamment les HDL, sous l'action de la PLTP (protéine de transfert des phospholipides). La diminution de la taille des chylomicrons après hydrolyse conduit à la formation des chylomicrons dits *remnants* qui seront captés par le foie (112).

2.5.1.3. Captage des remnants

Les particules résiduelles ou remnants de chylomicrons acquièrent en provenance des HDL les esters de cholestérol et l'apo E. Cette dernière permet la fixation des remnants à des récepteurs hépatiques spécifiques : LDLR (récepteur au LDL), conduisant à leur internalisation par endocytose et leur dégradation par les lysosomes produisant une lipolyse et une protéolyse quasi complète (117) (118). À la suite de cette hydrolyse, le cholestérol libéré peut alors connaître deux destinées :

- soit être excrété dans les canalicules biliaires, directement sous forme de cholestérol libre ou après conversion en acides biliaires ;

- soit être intégré dans la formation des VLDL (111).

Ainsi les chylomicrons permettent l'utilisation ou le stockage des acides gras alimentaires, apportent du cholestérol au foie et participent au métabolisme des autres lipoprotéines, en particulier celui des HDL (117).

2.5.2. Métabolisme des VLDL : voie endogène

Les VLDL sont composées majoritairement de triglycérides (55 à 65 %) et sont synthétisées et sécrétées par le foie (3). Leur métabolisme peut être ainsi résumé :

2.5.2.1. Assemblage et sécrétion des VLDL

Les différentes étapes conduisant à la production hépatique des VLDL sont assez similaires à celles des chylomicrons, notamment l'assemblage des lipides (triglycérides et cholestérol estérifié) dans le RE avec l'Apo B-100 par la MTP (112). La disponibilité des TG est le premier déterminant de la synthèse des VLDL. Si les TG des chylomicrons sont d'origine alimentaire, les TG hépatiques des VLDL sont synthétisés pour une large part à partir des acides gras non estérifiés provenant essentiellement du tissu adipeux. Quant aux esters de cholestérol, eux-mêmes sont produits par l'ACAT hépatique (111).

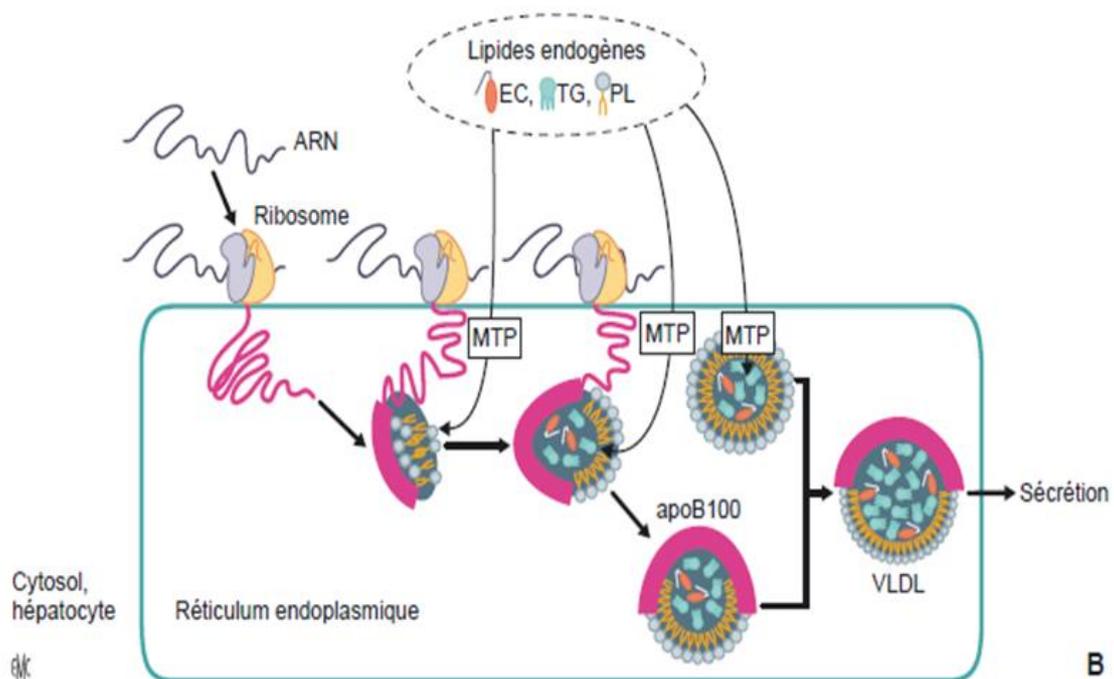


Figure 5. Assemblage et sécrétion des lipoprotéines VLDL dans les hépatocytes (111).

2.5.2.2. Métabolisme intravasculaire des VLDL

Le métabolisme plasmatique des VLDL est comparable à celui des chylomicrons. Dès leur sécrétion dans le plasma, elles captent des Apos C et E provenant des HDL et sont hydrolysées par la LPL libérant des acides gras dans les tissus périphériques, et générant des remnants de VLDL, appelés IDL, de plus petite taille appauvris en TG et enrichis en cholestérol estérifié. Cette étape d'hydrolyse s'accompagne d'une libération des apos C et de l'apo E qui sont pris en charge par les HDL.

Les IDL ainsi formées peuvent suivre deux voies métaboliques :

- Une partie des IDL sont captées par le foie via l'interaction de leurs apo E avec les récepteurs hépatiques LDLR, puis dégradées.
- L'autre partie subit l'hydrolyse de ses TG par la lipase hépatique avec la poursuite du transfert de ses apoprotéines vers d'autres lipoprotéines aboutissant à la formation de plus petites lipoprotéines fortement enrichies en cholestérol et pauvres en TG, les LDL. La transformation des IDL en LDL est très rapide, ce qui explique la très faible concentration des IDL dans le plasma du sujet sain (3) (110) (112) (117).

2.5.3. Métabolisme des LDL

Les LDL représentent le produit final de la cascade métabolique VLDL-IDL-LDL. Elles permettent surtout d'approvisionner les tissus extra-hépatiques en cholestérol. La captation cellulaire des LDL est réalisée grâce aux récepteurs membranaires B/E qui reconnaissent l'apo B-100. Après leur fixation aux récepteurs, les LDL sont internalisées dans des vésicules d'endocytose. Les complexes LDL-récepteur se dissocient et les récepteurs sont recyclés au niveau de la membrane. L'apo B est hydrolysée en acides aminés et le cholestérol non estérifié est libéré. L'augmentation de la concentration intracellulaire en cholestérol libre inhibe la synthèse du récepteur des LDL et la synthèse du cholestérol au niveau de l'hydroxyméthyl glutaryl coenzyme A réductase (HMG CoA réductase).

Le cholestérol est soit incorporé dans les membranes, soit réestérifié par l'ACAT, activée par le cholestérol libre, en oléate de cholestérol et mis en réserve. Dans le foie, le cholestérol est éliminé dans la bile sous forme de sels biliaires. Cependant, en cas de surcharge alimentaire en cholestérol, le nombre de récepteurs diminue et le séjour plasmatique des LDL est prolongé. Les LDL subissent alors des modifications chimiques (LDL oxydées) et sont captées par les

macrophages via les récepteurs scavengers donnant naissance aux cellules spumeuses à l'origine de la plaque d'athérome (3) (112) (117).

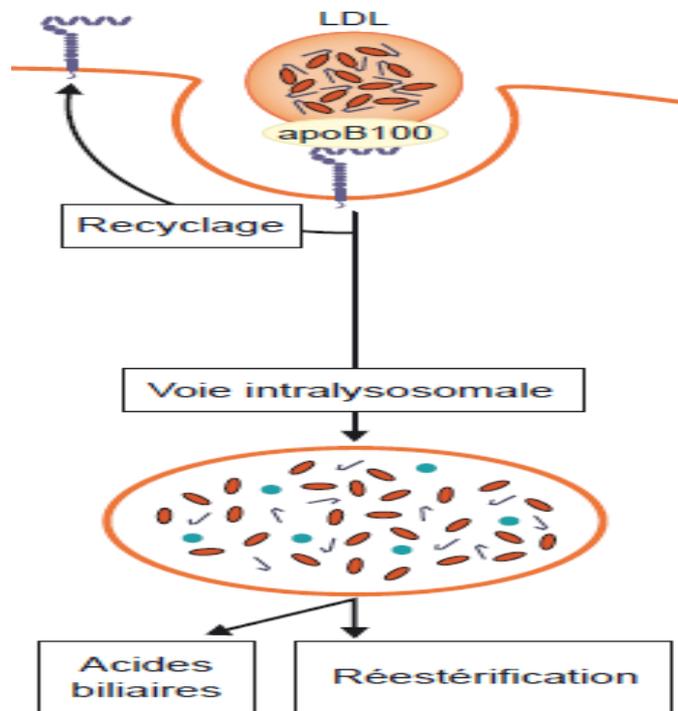


Figure 6. Endocytose et dégradation des LDL (111).

2.5.4. Métabolisme des HDL : voie de retour

Les tissus extra-hépatiques n'étant pas capables de dégrader le cholestérol intracellulaire en excès, un mécanisme de retour du cholestérol au foie existe afin de limiter l'accumulation de ce lipide au sein de la cellule. Ce mécanisme, appelé transport inverse du cholestérol, fait intervenir les lipoprotéines HDL (112).

2.5.4.1. Génération des molécules HDL

C'est la première étape du transport inverse du cholestérol. Elle est initiée par la production d'apo A-I. Cette dernière est rapidement associée au cholestérol non estérifié et aux phospholipides, permettant ainsi la génération des pré- β -HDL qui représentent la forme primitive des HDL. Ces particules naissantes ont la forme d'un disque. Dès leur arrivée dans la circulation sanguine, la LCAT estérifie les molécules de cholestérol libre contenues à la surface des pré- β HDL. Le cholestérol estérifié devenu très hydrophobe migrent au cœur des particules HDL qui passeront d'une forme discoïdale à une forme sphérique. On obtient ainsi des molécules HDL matures dites : les HDL 3 (110).

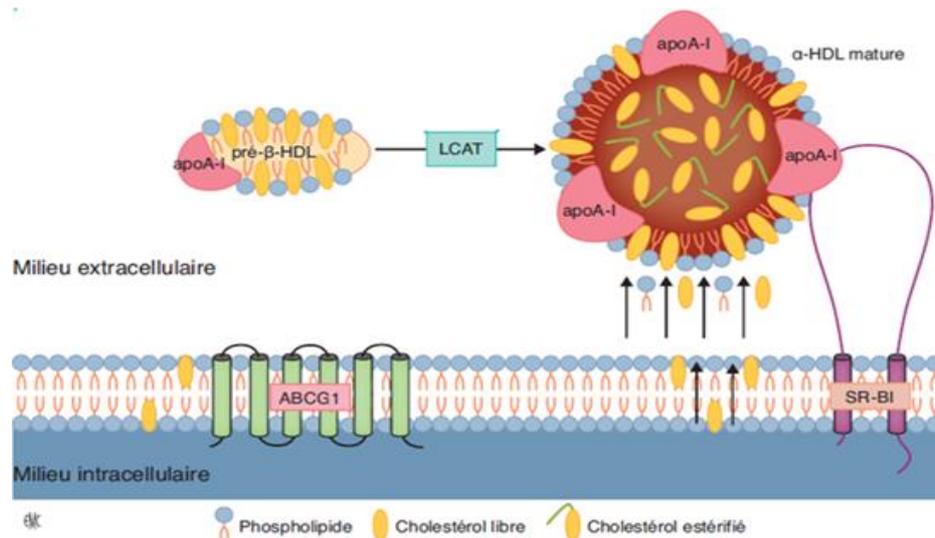


Figure 7. Génération des particules HDL3 à partir des pré-β HDL (110).

2.5.4.2. Efflux de cholestérol des tissus périphériques vers les HDL

La LCAT, en provoquant un appauvrissement en cholestérol libre à la surface des HDL, stimule l'efflux de cholestérol libre des cellules vers les HDL et son estérification. Le cholestérol ainsi estérifié migre au cœur de la particule. Le transfert du cholestérol des tissus périphériques vers les HDL se fait via des transporteurs membranaires principalement ABCA1 (ATP-binding cassette A1) et, dans une moindre mesure, ABCG1 et SR-B1 (110).

2.5.4.3. Clairance des HDL

Le captage hépatique du cholestérol estérifié des particules HDL et son élimination via la bile sont une voie majeure d'élimination du cholestérol. Par ailleurs les HDL peuvent échanger leur cholestérol estérifié contre des TG avec les VLDL et les chylomicrons sous l'action de la CETP (110).

Les HDL participent au métabolisme des autres lipoprotéines et permettent le retour vers le foie du cholestérol apporté aux tissus par les LDL. Elles ont donc un pouvoir antiathérogène actuellement apprécié par le dosage de l'apo A-I dans le sérum (117).

2.6. La lipoprotéine (a)

2.6.1. Structure

Initialement décrite en 1963 par K. Berg, la lipoprotéine (a) est une lipoprotéine complexe composée de deux éléments distincts : une particule LDL contenant une apo B-100 liée par un pont disulfure à une glycoprotéine spécifique dite apoprotéine (a) (figure 8) (116) (119).

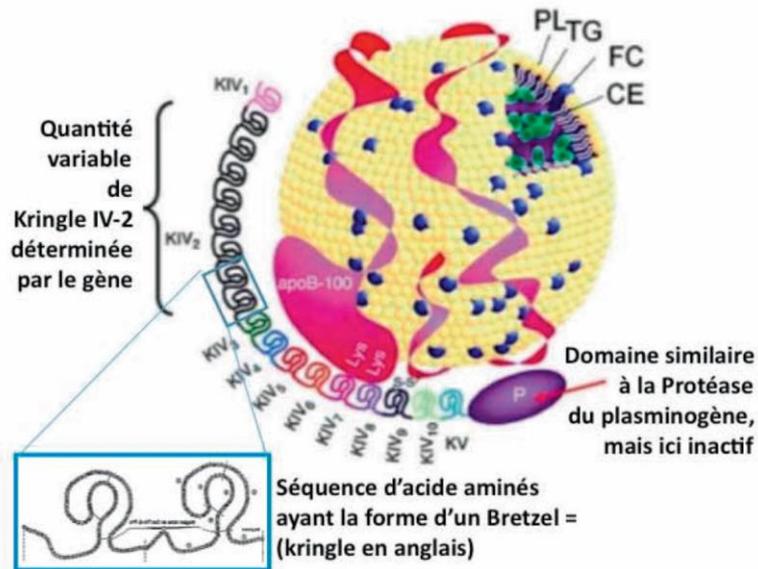


Figure 8. Structure de la Lp (a) (116).

Cette structure très particulière de la Lp (a) lui confère deux types de propriétés (figure 9) :

- **athérogène** : en plus de l'effet athérogène de la particule LDL, des travaux récents soulignent l'importance des phospholipides oxydés contenus dans la Lp (a) et leurs capacités à stimuler plusieurs voies inflammatoires impliquées dans l'athérogénèse.
- **thrombogène** : du fait de son homologie structurale avec le plasminogène, l'apo (a) rentre en compétition avec ce dernier, inhibant son activation en plasmine et favorisant ainsi la thrombose. Ce phénomène est d'autant plus marqué que la concentration de la Lp (a) est élevée (116).

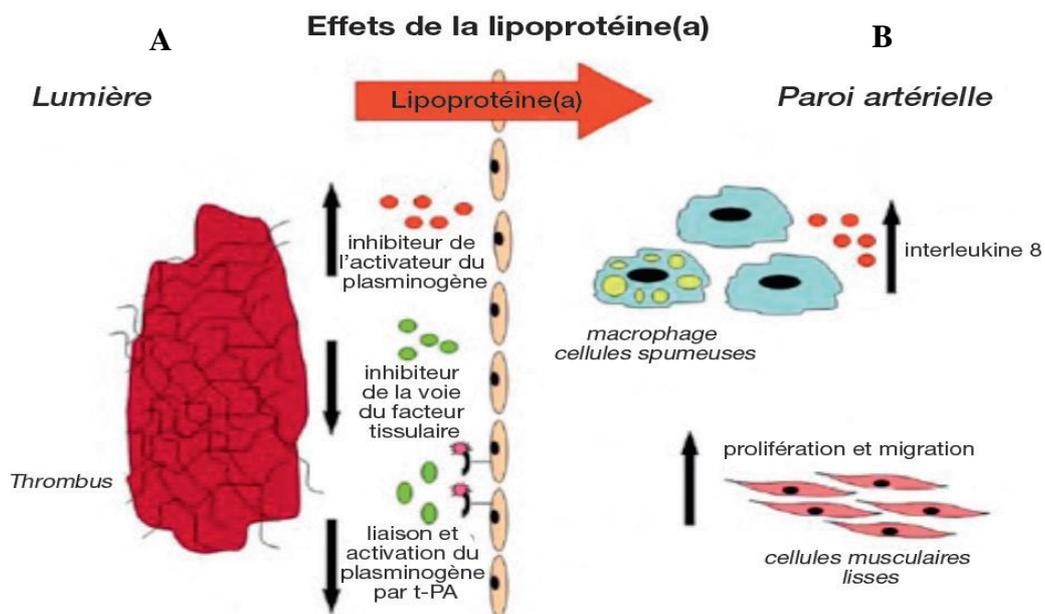


Figure 9. Modes d'action pro-thrombogène (A) et pro-athérogène (B) de la Lp (a) (116).

2.6.2. Rôle physiologique

Le rôle de la lipoprotéine (a) est inconnu. Elle est présente dans le sang de tous les individus, à l'exception des rarissimes individus au phénotype « null ». Sa concentration plasmatique est déterminée génétiquement sur un mode autosomique dominant. Elle très constante pour un individu donné et extrêmement variable entre individus différents, allant de 10 à 1 200 mg/L. Une concentration supérieure à 300 mg/L est associée à une augmentation du risque cardiovasculaire (116) (119).

2.6.3. Dosage et recommandations

Son dosage, bien qu'actuellement insuffisamment standardisé, présente un intérêt dans la stratification du risque cardiovasculaire en prévention primaire, et l'explication d'un surcroît de risque en prévention secondaire. En effet, une réduction de 1 g/L de la Lp (a) pourrait produire un effet équivalent à celui d'une diminution de 0,38 g/L de LDL-c.

Selon la Société Européenne d'Athérosclérose, la détermination de la Lp (a) doit être recommandée dans des cas à haut risque sélectionnés et chez les sujets présentant des antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire prématurée (120).

3. Les dyslipidémies

3.1. Définition

Les dyslipidémies sont des pathologies liées à un désordre du métabolisme des lipoprotéines, notamment une surproduction ou une carence en lipoprotéines. Ces troubles peuvent se manifester par une élévation du cholestérol total (CT), du LDL-c, des triglycérides, et/ou une diminution de la concentration de HDL-c (121).

Les dyslipidémies sont des facteurs de risque majeur des maladies athéromateuses d'où l'intérêt d'une prise en charge précoce (122) (123).

3.2. Classification des dyslipidémies

3.2.1. Les hyperlipoprotéïnémies

Sont des pathologies caractérisées par une augmentation de la concentration sanguine d'une ou de plusieurs classes de lipoprotéines, accompagnée souvent d'une modification qualitative.

Elles constituent l'un des principaux facteurs de risque de maladies cardiovasculaires. La fréquence de ces affections est très importante dans les pays industrialisés (124).

3.2.1.1. Hyperlipoprotéinémies Primaires

Sont regroupées en 6 catégories selon la classification internationale de Fredrickson fondée sur les propriétés électrophorétiques des lipoprotéines plasmatiques. Une classification simplifiée permet de regrouper ces 6 items en 3 catégories selon De Gennes : les hypertriglycémies, les hypercholestérolémies et les hyperlipidémies mixtes (125). Ces deux classifications sont regroupées dans le tableau suivant :

Tableau 3. Classification des dyslipidémies selon Fredrickson et De Gennes (126).

	Aspect du sérum à jeun	Chol	TG	Lp augmentée	Athérogénicité	Fréquence	Classification de De Gennes
I	Lact	↑	↑↑↑	CM	-	<1%	HyperTGemie majeur
IIa	Clair	> 2.5 g/L	N	LDL	+++	10%	HyperCholémie Majeur
IIb	Opal	↑	↑	LDL+VLDL	+++	40%	Dyslipidémies mixtes
III	Opal	↑	↑↑↑	IDL	+++	<1%	Dyslipidémies mixtes
IV	Trouble	N	↑↑↑	VLDL	+	45%	HyperTGemie majeur
V	Opal	↑	↑↑↑	VLDL+CM	+	5%	HyperTGemie majeur

Chol : cholestérol ; TG : triglycérides ; Lp : Lipoprotéine ; Opal : opalescent ; Lact : lactescent ; N : concentration sérique normal.

3.2.1.1.1. Les hypercholestérolémies familiale (HF) (Dyslipoprotéinémies de type IIa)

Il s'agit d'une hypercholestérolémie primitive essentielle type IIa à transmission autosomique dominante. Elle engendre une élévation sélective du LDL-c et constitue un sérieux problème de santé publique. En effet, elle affecte dans ces différentes formes (mono génique et multifactorielle) 1 sujet sur 20 dans la population générale (127). On distingue :

➤ Hypercholestérolémie familiale mono géniques

Elle est due à des mutations portant essentiellement (80%) sur la voie du récepteur des LDL entraînent une diminution de la clairance du LDL-c et, en conséquence, une augmentation de son taux

plasmatique ainsi que celui du cholestérol total. D'autres mutations ont été décrites notamment les gènes codant pour l'apo B (<10%) et la protéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9) (2%) (128) (129). L'hypercholestérolémie par mutation du gène codant le LDL-R regroupe :

- **Hypercholestérolémie familiale homozygote**

C'est une forme exceptionnelle des HF mono géniques (une personne/300000). Elle correspond à une absence totale de l'expression du gène avec une incapacité cellulaire totale à fixer les LDL. Caractérisée par une concentration plasmatique de cholestérol total supérieure à 6 g/L, elle entraîne un risque cardiovasculaire majeur faisant courir le risque vital dès l'enfance en l'absence d'une prise en charge thérapeutique précoce et adaptée (127). Elle se reconnaît précocement par la présence de xanthomes et de manifestations athéromateuses avant l'âge de 10 ans (130).

- **Hypercholestérolémie familiale hétérozygote**

Elle est moins sévère, plus fréquente (une personne sur 200 à 300) et caractérisée par une élévation du CT entre 3.10 et 5.80 g/l. Dans cette forme, seuls 50 % des récepteurs aux LDL sont touchés. En absence de traitement, le RCV est élevé et apparaît avant 50 ans chez l'homme et avant 60 ans chez la femme (132).

➤ **Hypercholestérolémies polygéniques**

Représentent la majorité des hypercholestérolémies, elles sont la conséquence de l'interaction de prédispositions génétiques et de facteurs environnementaux comme l'excès d'apport alimentaire de cholestérol et la surcharge pondérale (132).

La manifestation clinique des hypercholestérolémies familiales est souvent inexistante avant le premier événement cardiovasculaire. Des dépôts extravasculaires de cholestérol sont parfois visibles, mais leur absence n'exclut pas le diagnostic.

- Xanthomes tendineux, résultats de dépôts graisseux au niveau des tendons et surtout les tendons d'Achilles, des tendons extenseurs des doigts ;
- Xanthélasmas correspondant au dépôt de cholestérol au niveau des paupières ;
- Les arcs cornéens correspondent à des dépôts intra cornéens de cholestérol et sont typiques de l'HF s'ils surviennent avant l'âge de 45 ans. Ils sont peu spécifiques chez la personne âgée (133).

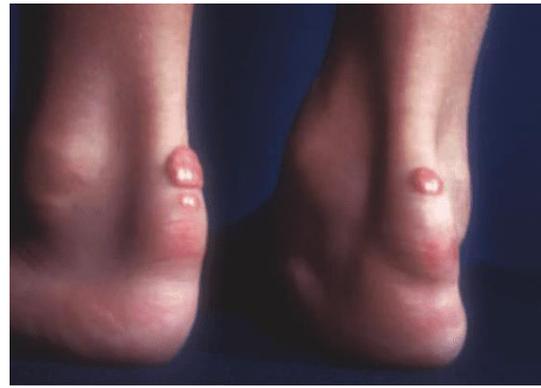


Figure 10. Xanthomes tendineux (134).



Figure 11. Arc cornéen (135).



Figure 12. Xanthélasma (136).

3.2.1.1.2. Les hypertriglycéridémies

Les hypertriglycéridémies représentent un ensemble très hétérogène de dyslipidémies, on distingue :

- Les HTG pures si l'augmentation des TG est prédominante ;
- Les HTG mixte en cas d'augmentation associée du LDL-c ou lors de la présence concomitante des IDL (137).

l'Endocrine society définit un seuil d'HTG à jeun de 1,50g/L, à partir de ce dernier les hypertriglycéridémies peuvent être mineures, modérées, sévères ou très sévères (138).

Tableau 4. Classification des hypertriglycéridémies (Endocrine society 2012) (137).

Classification des troubles	Taux de triglycérides (g/L)	Risque
Normal	< 1,50	/
Mineur	1,50 à 1,99	Cardiovasculaire variable
Modérée	2 à 9,99	Cardiovasculaire variable
Sévère	10 à 19,99	Pancréatite aigue
Très sévères	Supérieur à 20	Pancréatite aigue

3.2.1.1.2.1. Hypertriglycéridémies pures

Se définissent par une augmentation du taux de TG plasmatiques on distingue :

- **Hypertriglycémie majeur exogène (dyslipoprotéinémie de type I)**

Il s'agit d'une dyslipidémie familiale exceptionnelle caractérisée par une augmentation marquée de triglycérides dont l'origine est une élévation majeure de chylomicrons (125). C'est une affection héréditaire à transmission autosomique récessive. Elle est due à une mutation du gène de la LPL ou de son activateur apo C-II d'où une accumulation de chylomicrons. Cette pathologie se manifeste cliniquement par un amaigrissement et une absence de surcharge adipeuse. Elle est non athérogène mais présente un risque élevé de pancréatite aiguë (139).

- **Hypertriglycémie endogène (dyslipoprotéinémie de type IV)**

Elle est relativement fréquente (10 % de la population) et s'accompagne d'une augmentation de la lipogenèse hépatique avec un excès en VLDL. Elle est fréquemment associée à un syndrome métabolique (140) (141). La consommation excessive de sucres et de boissons alcoolisées est l'une des principales causes de cette dyslipidémie. De ce fait, elle représente la dyslipidémie la plus diéto-sensible (122). Est le plus souvent asymptomatique. La xanthomatose éruptive, certes caractéristique, n'est observée que dans moins de 1 % des cas. La principale complication est un risque de pancréatite aiguë (127) .



Figure 13. Xanthome éruptif (127).

3.2.1.1.2.2. Hypertriglycémie mixte (dyslipoprotéinémie de type V)

C'est une hypertriglycémie endogène et exogène associant les aspects de type I et de type IV. C'est une affection rare caractérisée par une élévation simultanée des CM et des VLDL. Elle peut avoir plusieurs origines entre autre un défaut d'épuration de chylomicrons du a un déficit en LPL ou de son cofacteur apo C-II. Cette pathologie est caractérisée par la présence de xanthomatose éruptive souvent associée à une maladie nutritionnelle comme le diabète et l'obésité (137).

3.2.1.1.3. Hyperlipoprotéinémies mixtes

➤ **Hyperlipoprotéïnémie combinée type IIb**

Pathologie héréditaire transmise par un mode autosomique dominant, caractérisée par une augmentation parallèle de cholestérol total et de triglycérides. Cette anomalie biologique est hautement athérogène et rarement décelée avant l'âge de 20 ans.

Le mécanisme physiopathologique est mal connu. Il est probablement lié à une augmentation de la synthèse hépatique de l'apo B-100 et s'accompagne souvent d'autres désordres métaboliques (hyperuricémie, diabète...). Cette hyperlipidémie est appelée hyperlipidémie à phénotype multiple car elle peut évoluer d'un type IIb vers un type IIa ou un type IV. Les signes cliniques sont inconstants : troubles digestifs, dépôt extravasculaire de cholestérol : arc cornéen grisâtre d'apparition plus tardif que dans l'hypercholestérolémie pure, un xanthélasma assez fréquent. Les complications d'ordre cardiovasculaires sont les plus fréquentes (142).

➤ **Hyperlipoprotéïnémies type III ou dysbêtalipoprotéïnémie**

La dysbêtalipoprotéïnémie est une variété rare d'hyperlipidémie mixte, caractérisée par une augmentation importante et presque homogène du CT et des TG à raison de 4-6 g/L et 4-8 g/L respectivement. Elle est athérogène et survient majoritairement chez des sujets présentant un haplotype E2/E2 de l'apo E. cliniquement, elle se manifeste par des :

- Xanthomes plans des plis palmaires qui sont pathognomonique des dysbêtalipoprotéïnémies ;
- Xanthomes tubéreux : sont rare et moins spécifique (143).



Figure 14. Xanthome plan des plis palmaires (144).



Figure 15. Xanthomes tubéreux (145).

3.2.1.2. Secondaires

Représentent la cause la plus fréquente des troubles du métabolisme lipidique chez le sujet adulte. Elles peuvent être d'origine iatrogène ou secondaire à une pathologie. Elles sont caractérisées par le fait qu'elles ne s'accompagnent pas de dépôts extravasculaires de

cholestérol. La régression de ces dyslipidémies revient le plus souvent au traitement des affections causales ainsi que l'arrêt des médicaments incriminés (125) (146).

Tableau 5. causes de dyslipidémies secondaires (146).

Endocrinopathies	Diabète Hypothyroïdie Syndrome de cushing Acromégalie
Troubles nutritionnels	Anorexie mentale Alcoolisme
Affections hépatobiliaires	Cholestase Insuffisance hépatocellulaire
Affections rénales	Syndrome néphrotique Insuffisance rénale chronique
Divers	Porphyrie Myélome Glycogénoses
Grossesse	
Médicaments	Dérivés vitamine A Bétabloquants Corticoïdes Diurétiques thiazidiques Hormones sexuelles Trithérapie du VIH Immunosuppresseurs

3.2.2. Les hypolipoprotéïnémies

On distingue deux formes : les hypoalphalipoprotéïnémies et les hypobétoprotéïnémies

3.2.2.1. Hypoalphalipoprotéïnémies

Elles représentent une des anomalies mono géniques du métabolisme du HDL-c. Selon les recommandations de l'AFSSAPS, une concentration de HDL-c inférieur à 0,35 g/L représente un facteur de risque important de l'athérosclérose. Ces formes d'hypolipoprotéïnémies sont liées à une mutation de l'un de ces trois gènes : Apo A-I, LCAT, ABCA1 (127). On distingue :

- HypoHDLcholestérolémie isolée : résulte soit d'un déficit bi allélique en ABCA1 ou d'une mutation hétérozygote de l'apo A-I. Elle n'est associée à aucune symptomatologie clinique à l'exception d'événements cardiovasculaires, elle peut être sévère (147).

- Maladie de Tangier : maladie autosomique récessive, elle résulte d'une mutation du gène ABCA1 à l'origine d'une diminution marquée du HDL-c au-dessous de 0,1 g/L. Elle est rare, Cliniquement elle est caractérisée par : la présence de volumineuses amygdales orangées, neuropathies périphériques, risque cardiovasculaire élevé. L'hépatomégalie ainsi que la splénomégalie peuvent être observées (148) (149).
- Déficit partiel ou complet en LCAT : le déficit en LCAT est une pathologie transmise par un mode autosomique récessif. L'activité catalytique de l'enzyme sur les HDL est systématiquement touchée. Lorsque le déficit est complet il en résulte une absence de l'activité enzymatique sur le HDL, les VLDL et les IDL, dans le cas contraire l'altération de l'activité LCAT est limitée au HDL.

Cliniquement le déficit complet se traduit par des opacités cornéennes signe des « yeux de poissons » associées à une hypertriglycéridémie, anémie et une protéinurie, alors que le déficit partiel se traduit uniquement par des opacités cornéennes sans autres symptômes (150).

3.2.2.2. Hypoβlipoprotéïnémies

Sont définies par une diminution des concentrations plasmatique du cholestérol, liée à une diminution voire une absence totale des lipoprotéines contenant l' apo B (CM, VLDL et LDL). Il est important de distinguer les formes acquises des formes familiales. On distingue trois pathologies avec des mutations génétiques isolées ou multiples entraînant une sous production ou une augmentation de l'élimination du LDL-c :

- L'abêtalipoprotéïnémie (ABL) (syndrome de Bassen-Kornzweig) : maladie autosomique récessive très rare liée à des mutations du gène MTP.
- Hypobêtalipoprotéïnémie familiale (HBLF) : maladie autosomique co-dominante liée à une mutation du gène qui code pour l'apo B, deux formes ont été identifiées homozygote très rare et hétérozygote moins sévère.
- Maladie d'Anderson (maladie de rétention des chylomicrons) transmise selon un mode autosomique récessif causée par une insuffisance de sécrétion de l'apo B par les entérocytes. Elle est caractérisée par un défaut de sécrétion intestinale des lipides alimentaires sous forme de chylomicrons.

Ces hypolipidémies se manifestent cliniquement par une malabsorption des graisses alimentaires, des stéatorrhées et un retard de croissance (127) (151).

3.3. Prise en charge des dyslipidémies

3.3.1. Objectifs thérapeutiques

Varié en fonction du risque cardiovasculaire global du patient et de la concentration en LDL-c (152).

Tableau 6. Modalité de prise en charge de l'hypercholestérolémie (152).

Niveau de risque cardiovasculaire	Objectif de LDL cholestérol	Intervention de première intention	Intervention de deuxième intention
Risque faible	< 1,9 g/L (4,9 mmol/L)	Modification du mode de vie	Modification du mode de vie + traitement hypolipémiant
Risque modéré	<1,3 g/L (3,4 mmol/L)	Modification du mode de vie	Modification du mode de vie + traitement hypolipémiant
Risque élevé	<1 g/L (2,6 mmol/L)	Modification du mode de vie + traitement hypolipémiant	Modification du mode de vie + intensification du traitement hypolipémiant
Risque très élevé	<0,7 g/L (1,8 mmol/L)	Modification du mode de vie + traitement hypolipémiant	Modification du mode de vie + intensification du traitement hypolipémiant

3.3.2. Prescriptions hygiéno-diététiques

En dehors du contexte familial de dyslipidémies, l'activité physique et les MHD permettent le plus souvent d'atteindre les objectifs thérapeutiques chez les patients avec zéro ou un facteur de risque cardiovasculaire. Une prise en charge hygiéno-diététique doit être privilégiée chez tous les sujets présentant un taux de LDL-c supérieur à 1,60 g/L ainsi que chez les sujets ayant au moins un facteur de risque cardiovasculaire (153). Ces modifications du mode de vie comportent :

- Arrêt du tabac et de l'alcool ;
- Activité physique régulière à raison de 30 minutes par jour au moins ainsi que la réduction de la surcharge pondérale ;

- Limiter l'apport en acides gras trans et saturés au profit des acides gras mono- ou polyinsaturés notamment oméga 3 (poisson deux à trois fois par semaine) ;
- Réduction de la consommation du cholestérol alimentaire et favoriser les phytostérols ;
- Encourager la consommation des fibres et de micronutriments naturellement présents dans les fruits, les légumes et dans les produits céréaliers (153) (154).

3.3.3. Traitement médicamenteux

Le traitement hypolipémiant peut être administré soit :

- En prévention primaire si le taux de LDL-c demeure élevé après 3 à 6 mois de diététique bien conduite ;
- En prévention secondaire en association avec d'autres médicaments suite à la survenue d'un évènement ischémique ou en cas de risque équivalent (155).

L'agent pharmacologique est choisi en fonction de la cause de l'hyperlipidémie qu'elle soit primaire, secondaire ou multifactorielle et de la présence ou non de l'hypertriglycéridémie.

- Les statines (inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase) représentent le traitement de premier choix des dyslipidémies car ils entraînent une diminution significative du risque de survenue des évènements cardiovasculaires.
- En raison de leur effet hypotriglycéridémiant important, les fibrates, sont indiquées dans le traitement d'une hypertriglycéridémie pure.
- Pour les dyslipidémies mixtes ce sont les statines qui sont indiquées (156).
- Les inhibiteurs des PCSK9 permettent de diminuer, chez des patients à haut risque, le taux de LDL et donc la réduction de 15% des évènements cardiovasculaires majeurs à 2,2 ans (157).

4. Bilan lipidique

4.1. Définition

Le bilan lipidique correspond à un ensemble d'analyses permettant de mettre en évidence des anomalies du métabolisme des lipides et d'optimiser la prise en charge, le suivi, la surveillance et l'évaluation du risque athérogène. Ce bilan regroupe le dosage du cholestérol total, du HDL-c, du LDL-c, des triglycérides et des apolipoprotéines (158).

4.2. Intérêt du bilan lipidique

Le bilan lipidique permet d'affiner le diagnostic de dyslipidémie et donc de déterminer le risque de maladies cardiovasculaires. Il est utilisé comme moyen de dépistage, mais aussi comme outil de suivi afin de vérifier l'efficacité des traitements prescrits (159). Il permet de s'assurer de l'observance et de la motivation des patients (160). Un bilan lipidique est recommandé au moins une fois par an pour les patients diabétiques, car ces anomalies peuvent passer longtemps inaperçues. Cet examen n'est pas motivé par l'apparition d'un symptôme, mais il fait partie d'une surveillance régulière. La réalisation d'un bilan lipidique est obligatoire en cas de pancréatite (161).

4.3. Conditions de réalisation

L'exploration des anomalies lipidiques consiste à collecter du sang veineux (généralement au pli du coude) avec un garrot rapidement retiré. Le tube peut éventuellement contenir un anticoagulant (162). Il est impératif d'effectuer le prélèvement après un jeûne de 12 heures au minimum. Il est également important d'éviter la prise d'alcool pendant les 3 jours qui précèdent l'examen. En revanche, la prise d'eau minérale est permise en tout temps. Les mesures doivent être effectuées à distance d'une grossesse, d'une maladie aiguë (notamment une infection ou un accident cardiaque) (163).

4.4. Bilan lipidique systémique

Le bilan initial d'une exploration d'une anomalie lipidique (EAL) comprend : l'aspect du sérum, le dosage des TG, le dosage du CT, le dosage du HDL-c et le dosage ou le calcul du LDL-c (164).

4.4.1. L'aspect du sérum

Il correspond au premier élément de l'exploration d'une anomalie lipidique, systématiquement caractérisé après centrifugation de l'échantillon, et devra être interprété de façon cohérente avec l'ensemble des autres paramètres de l'EAL. Il est directement lié à l'aspect des lipoprotéines en solution, le sérum est clair et limpide, dans les conditions physiologiques, ou lorsqu'on a une augmentation des HDL et/ou LDL dans le cas d'une hyperlipoprotéïnémie. En effet, du fait de leurs petites tailles, les HDL et LDL sont limpides.

Par ailleurs un sérum opalescent ou lactescent correspond à une augmentation des VLDL ou à un défaut d'épuration des CM. Dans ce cas un test de crémage est recommandé. Il consiste à laisser le sérum à +4°C pendant 12h ou à le centrifuger à +4°C.

- Si le sérum reste lactescent, cela signe la présence de VLDL,

- S'il redevient limpide et qu'une couche de crème se forme en surface (crémage du sérum), cela est dû à la présence de chylomicrons qui remontent à la surface par leur très faible densité, -Si la couche crémeuse est associée à un sous-nageant opalescent témoigne d'une augmentation concomitante des VLDL circulants (165).

4.4.2. Le cholestérol total

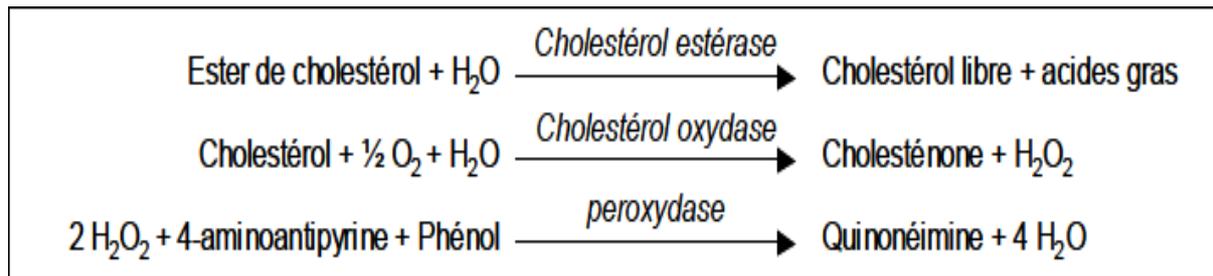
Le cholestérol libre (CL) est le marqueur d'athérosclérose le moins demandé, bien qu'il soit présent dans la plaque d'athérome et dans les vaisseaux des sujets coronariens. Le cholestérol est généralement dosé par de très nombreuses méthodes. La plus utilisée est la méthode enzymatique (166).

4.4.2.1. Méthodes enzymatiques

Les techniques enzymatiques colorimétriques sont pratiquées en routine quotidienne pour le dosage du CL. Elles sont précises, exactes et rapides. Les méthodes enzymatiques peuvent cependant être divisées en deux groupes. On trouve celles utilisant un chromogène phénolique mais aussi celles utilisant un chromogène non phénolique. Le plus souvent, la technique utilisée est la spectrophotométrie avec réaction indicatrice utilisant une peroxydase (POD) et un chromogène phénolique. Le produit réactionnel peut être dosé par colorimétrie en fonction du temps de la réaction (cinétique) ou au terme de celle-ci (point final) : c'est cette dernière approche qui est généralement choisie car elle est plus précise et moins coûteuse en réactifs (166) (167).

4.4.2.2. Méthodes utilisant un chromogène phénolique

Ces méthodes associent une réaction principale faisant intervenir deux enzymes : la cholestérol estérase et la cholestérol oxydase, à une réaction indicatrice de Trinder utilisant la peroxydase. Le cholestérol est oxydé, en présence de cholestérol oxydase, en cholesténone avec libération de peroxyde d'hydrogène ; ce dernier oxyde l' amino-4-antipyrine, en présence de phénol et de peroxydase en une quinone imine colorée dont l'intensité de la coloration évaluée à 510 nm est proportionnelle à la quantité de cholestérol (168).

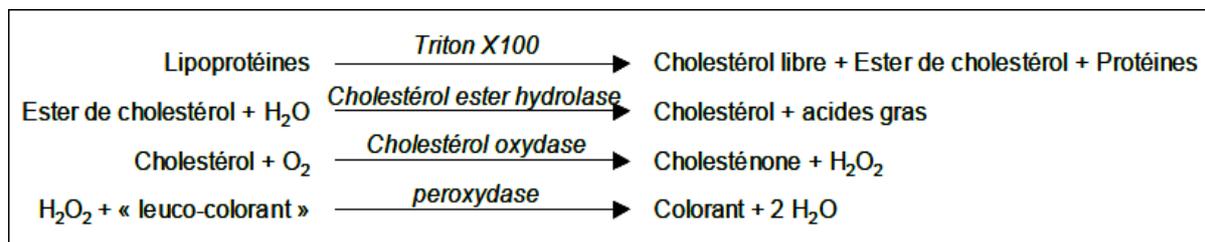


4.4.2.3. Méthodes utilisant un chromogène non phénolique

On distingue deux types de méthodes utilisant un chromogène non phénolique :

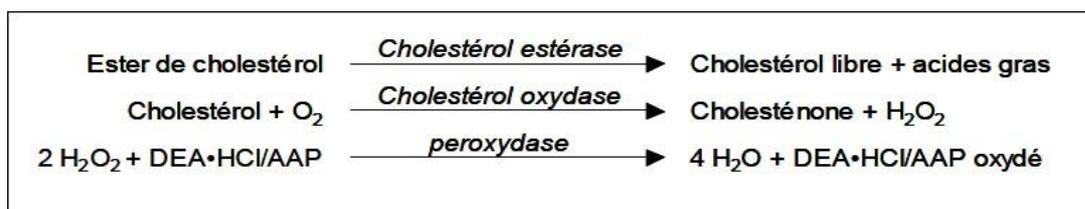
4.4.2.3.1. Spectrorélectrométrie utilisant un chromogène non phénolique

Cette méthode est basée sur un principe proche de celui de la méthode utilisant un chromogène phénolique. Un leuco-colorant est oxydé par le peroxyde d'hydrogène en présence de POD, donnant naissance à une solution colorée dont l'intensité, est proportionnelle à la concentration en cholestérol présent dans l'échantillon. Ce dernier sera détecté en mesurant la quantité de lumière réfléchiée par la spectrorélectrométrie, à 540 nm. La réflectance est inversement proportionnelle à la concentration en chromogène oxydé (169).



4.4.2.3.2. Spectrophotométrie utilisant un chromogène non phénolique

Cette méthode de spectrophotométrie n'est implémentée que par le système Dimension/Vista (Siemens). Le DEA-HCl/AAP est le réactif non phénolique utilisé. Le peroxyde d'hydrogène issu de l'oxydation du cholestérol, oxyde ce dernier. Ainsi un chromogène ayant une absorbance à 540 nm est produit en présence d'une POD. L'absorbance mesurée par spectrophotométrie est directement proportionnelle à la concentration en CT (170).



➤ Interférences

Ces différentes méthodes reposent toutes sur une réaction catalysée par la peroxydase. Par manque de spécificité de cette enzyme, un grand nombre de substances interférentes ont été identifiées. Il s'agit principalement de l'acide ascorbique, de la bilirubine, des TG et de l'hémoglobine (168) (169) (170).

4.4.2.4. Méthodes chromatographiques

Ce sont des techniques de référence nécessitant un matériel très spécialisé. Elles reposent sur le principe d'une méthode de séparation chromatographique gaz liquide utilisant une colonne capillaire. Après dilution isotopique, l'échantillon sérique est passé sur chromatographie en phase gazeuse suivie d'une mesure par spectrométrie de masse (164).

4.4.3. Les triglycérides

La mesure de la concentration sérique des triglycérides est un paramètre important pour la détermination de la concentration en LDL-c par l'équation de Friedewald et l'évaluation du risque cardiovasculaire. En effet, les triglycérides sont un facteur de risque indépendant dans le développement de l'athérosclérose, ils sont également une cible thérapeutique pour les patients atteints d'hypertriglycéridémie.

Le dosage des TG est fondé sur la mesure du glycérol, libéré après action d'une lipase, mais aussi celui présent sous forme libre dans le sérum. Il faut donc se méfier de fausses hypertriglycéridémies liées à une hyperglycérolémie et les détecter, notamment par l'aspect limpide du sérum (car l'excès de glycérol ne modifie pas celui-ci), et également par l'absence d'augmentation des VLDL (171). Le dosage des TG est un dosage enzymatique, utilisant le couple oxydase-peroxydase, après une phosphorylation par une glycérol kinase et une oxydation par la glycérol-3-phosphate oxydase. On quantifie le peroxyde d'hydrogène formé par la réaction de Trinder modifiée (172).

4.4.4. Le HDL-cholestérol

Le HDL-c représente un marqueur puissant pour l'évaluation du RCV. Il permet également le calcul du LDL-c. Les méthodes utilisées pour mesurer le HDL-c peuvent être subdivisées en deux groupes :

- ❖ Les techniques par précipitation sélective ;
- ❖ Les techniques dites homogènes.

4.4.4.1. Les techniques de précipitation sélective des lipoprotéines

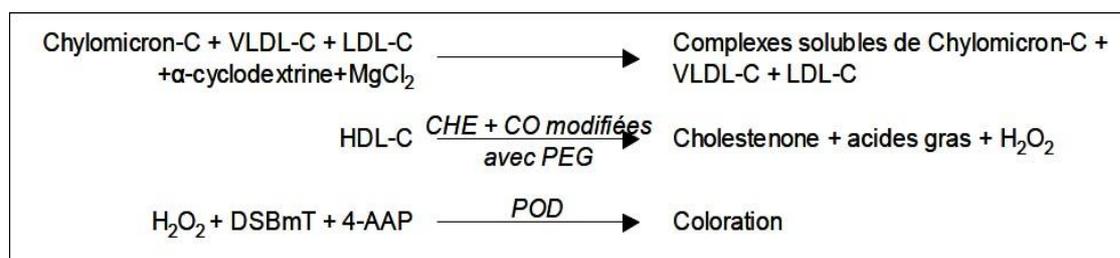
Le dosage du HDL-c s'effectue après précipitation sélective des LDL et des VLDL avec un complexe polyanion-cations ou l'acide phosphotungstique en présence d'ions Mg^{2+} . Ce mélange va agréger sélectivement les lipoprotéines contenant une apo B et les rendre insolubles. Le cholestérol HDL est dosé sur le surnageant, après centrifugation, par une technique enzymatique (173).

4.4.4.2. Méthodes homogènes

Actuellement, les méthodes recommandées et les plus couramment utilisées sont des méthodes enzymatiques directes de dosage du HDL-c, dites techniques homogènes, qui sont entièrement automatisées. Ces méthodes peuvent être divisées en 5 sous-groupes selon leur principe dans un ordre décroissant de leur utilisation par les laboratoires médicaux.

4.4.4.2.1. Méthode utilisant les enzymes modifiées avec du polyéthylène glycol

C'est une méthode qui utilise des enzymes modifiées avec du polyéthylène glycol (PEG). Cette méthode repose sur une association d' α -cyclodextrines et d'ions magnésium Mg^{2+} , qui va bloquer sélectivement les chylomicrons, VLDL et LDL sans les précipiter. La liaison covalente du PEG sur la Cholestérol Oxydase et la Cholestérol Esterase renforce leur spécificité pour le HDL-c, empêchant l'accès au cholestérol présent au sein des lipoprotéines contenant une apo B. Le peroxyde d'hydrogène formé réagit ensuite avec la 4- aminoantipyrine et le N,N-bis (4-sulfobutyl)-m-toluidine-disodium (DSBmT) en présence de POD et entraîne une coloration.



4.4.4.2.2. Méthode utilisant un mélange d'accélérateur et de détergent spécifique

Dans un premier temps, le mélange accélérateur/cholestérol oxydase, réagit avec le cholestérol associé aux chylomicrons, VLDL et LDL. Le peroxyde d'hydrogène formé réagit avec la peroxydase et le DSBmT pour donner une solution incolore. Dans un deuxième temps, les HDL sont solubilisées par un détergent spécifique leur permettant de réagir avec la cholestérol

estérase et la cholestérol oxydase. La présence de peroxydase entraîne la coloration de la solution.

4.4.4.2.3. Méthode d'immuno-inhibition

Le principe de cette méthode repose sur une immuno-inhibition des lipoprotéines contenant une apolipoprotéine B. De ce fait, le réactif utilisé contient des anticorps dirigés contre les apolipoprotéines B humaines contenues dans les chylomicrons, VLDL, IDL et LDL. Seul le HDL-c est accessible aux enzymes cholestérol estérase et cholestérol oxydase et POD, car les complexes antigène-anticorps formés ne réagiront pas avec ces dernières. Ainsi le peroxyde d'hydrogène formé entraînera une coloration de la solution proportionnelle à la quantité de HDL-cholestérol, après avoir réagi avec la POD et le chromogène.

4.4.4.2.4. Méthode utilisant un mélange de poly-anions et de détergents

Le mélange de détergent et poly-anions forme des complexes stables avec les chylomicrons, VLDL, IDL et LDL et inhibe leur réactivité avec les enzymes. Seul le HDL-c solubilisé par des détergents spécifiques, réagit avec la cholestérol estérase, la cholestérol oxydase et la POD afin de donner une coloration dont l'intensité est proportionnelle à la quantité de HDL-c.

4.4.4.2.5. Méthode utilisant une catalase

Pour finir, la dernière méthode homogène utilise un réactif contenant une catalase. Le premier réactif permet aux enzymes de réagir spécifiquement avec les chylomicrons, VLDL et LDL. La catalase va dégrader le peroxyde d'hydrogène formé. Le deuxième réactif contenant un inhibiteur de catalase ainsi que la cholestérol estérase et la cholestérol oxydase réagit spécifiquement avec le HDL-c entraînant une coloration (174).

4.4.4.3. Méthode de référence

Il existe une méthode de référence unique utilisée à la fois pour le dosage du HDL-c et du LDL-c. Elle correspond à la β -quantification. Cette méthode combine une étape d'ultracentrifugation et de précipitation sélective des lipoprotéines contenant des apolipoprotéines B grâce à un mélange d'héparine et de chlorure de manganèse. Après l'étape de précipitation, le HDL-c est dosé dans le surnageant (175).

4.4.5. Le LDL-cholestérol

Dans le sang, la grande majorité du cholestérol total est composée de cholestérol LDL. Egalement appelé mauvais cholestérol, il est considéré comme le marqueur lipoprotéique essentiel dans l'évaluation du risque d'athérosclérose. C'est un élément essentiel dans la détermination des objectifs à atteindre et le suivi thérapeutique des patients (176).

4.4.5.1. Calcul du LDL-c par la formule de Friedewald

La formule de Friedewald est utilisée en supposant que le cholestérol total est distribué en trois classes majeures de lipoprotéines : les VLDL, les HDL et les LDL. Le calcul du LDL-c repose donc sur les mesures de concentrations sériques de cholestérol total, triglycérides et HDL-c. La formule de Friedewald :

$$\text{LDL-c (mmol/L)} = \text{CT} - (\text{HDL-c} + \text{TG}/2,2)$$

$$\text{LDL-c (g/L)} = \text{CT} - (\text{HDL-c} + \text{TG}/5)$$

La concentration en VLDL-c est estimée par le rapport TG/5 ou TG/2,2 lorsque la concentration est exprimée respectivement en g/L ou en mmol/L respectivement. L'utilisation de cette équation possède cependant un certain nombre de limitations :

Premièrement, elle cumule les incertitudes de mesure du cholestérol total, des triglycérides et du HDL-c.

Secondairement, lorsque les TG sont supérieurs à 3,4 g/L (3,9 mmol/L) ou lorsqu'il y a présence de chylomicrons, ou encore dans les rares cas de dysbêtalipoprotéïnémie (hyperlipémies de type III de la classification de Fredrickson), la formule de Friedewald ne doit plus être utilisée. Il a alors été proposé soit :

- le calcul par la formule de planella
- le dosage de LDL-c par une méthode directe enzymatique automatisable, néanmoins, cette dernière ne présente pas toujours les qualités analytiques attendues et le risque de sous-évaluation ou de sur-évaluation du LDL-c est réel.

4.4.5.2. Calcul du LDL-c par la formule de Planella

Le taux de LDL-c peut être déterminé selon la formule de Planella

$$\text{LDL-c (mmol/L)} = 0,41 \text{ CT (mmol/L)} - 0,32 \text{ TG (mmol/L)} + 1,7 \text{ apo B (g/L)} - 0,27$$

Le dosage de l'apo B ne figure pas dans le bilan lipidique de première intention ce qui représente une limite d'utilisation de cette formule (177).

4.4.5.3. Dosage direct du LDL-c

S'effectue par des méthodes dites homogènes permettant une automatisation du dosage, limitant ainsi les erreurs. Elles reposent sur un dosage enzymatique du cholestérol en présence d'un additif qui va masquer les lipoprotéines de basse et de très basse densité (178). Globalement on peut répartir ces méthodes en deux groupes :

- Celles dont le principe est de bloquer les LP autres que les LDL, ainsi seul le cholestérol porté par les LDL sera dosé par une réaction enzymatique ;
- celles dont le principe est d'oxyder le cholestérol associé aux LP autres que les LDL, une catalase est utilisée pour dégrader le peroxyde d'hydrogène formé lors de cette réaction, puis seul le cholestérol des LDL subit les réactions enzymatiques, permettant son dosage spécifique (179) (180).

4.4.5.4. Méthode de référence

La méthode de référence est une méthode de β -quantification, non réalisée en routine ; elle se déroule en trois étapes (175) (Voir méthode de référence pour le dosage du HDL-c).

4.4.6. Le non HDL-cholestérol

Le non HDL-c représente actuellement une nouvelle entité biologique d'appréciation du risque cardiovasculaire. Il évalue de façon plus complète que le LDL-c le RCV chez les patients hypertriglycéridémiques puisqu'il inclut toutes les fractions pouvant contribuer à la formation de la plaque de cholestérol dans les vaisseaux sanguins (LDL-c, VLDL, etc.). De plus, la mesure de non HDL-c n'est pas affectée par la prise d'aliments (181).

$$\text{Non HDL-c} = \text{CT} - \text{HDL-c}$$

Une relation forte a été montrée entre l'amplitude de la baisse du non HDL-c et la réduction du risque de maladie coronarienne (182).

4.5. Bilan lipidique orienté

4.5.1. Les apolipoprotéines A et B

Les apolipoprotéines sont liées au déterminisme de la maladie coronarienne. Un grand nombre d'études ont montré que l'apolipoprotéine plasmatique est le principal facteur de risque de maladie coronarienne (183). Le dosage de ces deux apolipoprotéines est plus spécifiquement indiqué sur prescription médicale en cas de maladies génétiques rares (maladie de Tangier, dyslipidémie héréditaire, etc.) ou des formes extrêmes de dyslipidémie complexe. En outre, le dosage de l'apo A peut être utilisé pour surveiller les faibles valeurs de HDL-c ($< 0,30$ g/L ou

0,77 mmol/L), ou si une interférence d'analyse est suspectée (immunoglobulines monoclonales ou hyperbilirubinémie). De même, le dosage d'apo B est recommandée en cas d'hypertriglycéridémie (calcul de la formule de planella) (184).

Le rapport de la HAS rédigé en 2008 a souligné l'intérêt d'utiliser le dosage de l'apo B et du rapport apo B/apo A dans le cas du diabète, du syndrome métabolique, de l'insulinorésistance et des dyslipidémies héréditaires. En effet, plusieurs études ont démontré que l'apo B pourrait être un meilleur marqueur de risque cardiovasculaire que le LDL-c. Différentes techniques immunologiques sont utilisées pour le dosage de ces deux principales apoprotéines avec antisérums spécifiques et étalons purifiés (immunonéphélométrie, immunoturbidimétrie, électroimmunodiffusion...) (185) (186).

4.5.2. La lipoprotéine (a)

Dosée par des méthodes immunologiques (immunonéphélométrie, immunoturbidimétrie) recourant à un anticorps anti-apo (a) spécifique (187). Le dosage de la Lp (a) ne doit pas être effectuée systématiquement, et les indications sont limitées, à savoir: les patients à haut risque cardiovasculaire, les patients atteints de maladie coronarienne ou d'événements précoces, les patients ayant de forts antécédents familiaux et les patients réfractaires au traitement par les statines (188).

4.5.3. Lipoprotéinogramme (ou lipidogramme)

Le lipoprotéinogramme est une méthode d'électrophorèse permettant de séparer les principales classes de lipoprotéines sériques. Il peut comprendre la proportion relative des composants lipoprotéiques beaucoup plus facilement que la méthode de référence (ultracentrifugation), par rapport à un sérum lipidique normal. Les lipoprotéines sont séparées selon leur charge (dépendante de la proportion de protéines) et sont révélées par des colorants lipidiques spécifiques. Il s'agit d'une analyse qualitative des lipoprotéines. La migration des fractions dans le gel d'agarose permet de mettre en évidence : les éventuels chylomicrons retenus dans les puits de dépôt (généralement non présents dans le sérum des sujets à jeun), la β -lipoprotéine, la pré- β -Lipoprotéine (si sa concentration est suffisamment élevée, il peut s'agir de Lp (a)), et l' α -lipoprotéine (189). Cette analyse permet devant une augmentation concomitante de CT et de TG de distinguer le type IIb (fréquent) et le type III (rare), ce dernier se caractérise par la présence d'une bande dite broad b (b large), qui correspond aux IDL, lipoprotéines dont la densité est intermédiaire entre celle des VLDL et celle des LDL (190).

4.6. Valeurs de référence et interprétation des résultats :

4.6.1. Valeurs de référence

Tableau 7. Valeurs des lipides sériques selon les recommandations américaines (164).

Lipide sérique	Valeurs g/L (mmol/L)	Niveau de risque
Cholestérol total	< 2 (< 5,2)	Normal
	2-2,39 (5,2-6,1)	Limite
	≥ 2,4 (≥ 6,2)	Élevé
Triglycérides	< 1,5 (< 1,7)	Normal
	1,55-1,99 (1,7-2,2)	Limite
	2-4,99 (2,3-5,6)	Élevé
	≥ 5 (≥ 5,7)	Très élevé
Cholestérol-HDL	< 0,4 (< 1,0)	Élevé
	> 0,6 (> 1,5)	Bas
Cholestérol-LDL	< 1 (< 2,6)	Normal
	1-1,29 (2,6-3,3)	Légèrement augmenté
	1,3-1,59 (3,4-4,0)	Limite
	1,6-1,89 (4,1-4,8)	Élevé
	≥ 1,9 (≥ 4,9)	Très élevé
Non HDL-cholestérol	< 1,3	Normal
	1,3-1,59	Légèrement augmenté
	1,6-1,89	Limite
	1,9-2,19	Élevé
	≥ 2,2	Très élevé

4.6.2. Interprétations

4.6.2.1. Cholestérol

Sauf en cas d'hypercholestérolémie familiale (à mentionner lorsque le taux de LDL-c est $\geq 1,9$ g/L (4,9 mmol/L)) où la concentration CT est très élevée et celle des TG est normale, il n'est pas recommandé d'interpréter le résultat du CT qui ne doit être qu'un moyen de calculer le LDL-c. Cependant, dans le cadre de l'évaluation du RCV à l'aide de la table SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation), le CT est un des éléments d'appréciation du niveau de risque et sa concentration sera interprétée en fonction des autres éléments de la table SCORE (âge, sexe, pression artérielle systolique, fumeur) (191).

4.6.2.2. Triglycérides

L'hypertriglycéridémie pure, lorsque la concentration de TG est accrue, est souvent la conséquence d'une consommation excessive de boissons alcoolisées et/ou de sucres rapides ou à index glycémique élevé. Une hypertriglycéridémie sévère entraîne un risque de pancréatite

aiguë, liée à la présence de chylomicrons. Le RCV en rapport avec une hypertriglycéridémie est plutôt en lien avec la présence de lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL) (192).

4.6.2.3.HDL-c

Le pronostic des maladies cardiovasculaires est très différent, selon le rapport de cholestérol transporté par les deux principaux composants lipoprotéiques HDL (anti-athérogènes) et LDL (athérogènes) dans le sérum. La concentration basse de HDL-c a été reconnue comme un facteur de risque cardiovasculaire indépendant de la concentration de LDL-c. Un taux élevé de HDL-c est considéré comme favorisant la protection contre des complications cardiovasculaires, notamment coronariennes. Une augmentation de 1 % du cholestérol HDL diminue de 2 à 3 % le risque coronarien (193). Le taux de HDL-c est inversement proportionnel au risque d'athérosclérose (194).

4.6.2.4.LDL-c

Le taux de LDL-c s'interprète en fonction du niveau de RCV, calculé avec le modèle européen SCORE qui définit 4 niveaux de risque : faible, intermédiaire, élevé et très élevé. Ce dernier est proportionnel aux risques d'athérosclérose. Un taux élevé, doit être considéré comme un signal d'alerte. Il s'agit d'une hypercholestérolémie dont l'organisme ne parvient plus à réguler les taux de LDL. Et par conséquent une accumulation des lipides au niveau des artères. Un taux bas est à l'origine d'une hypocholestérolémie (rare) et qui peut être lié à une anomalie génétique, une dénutrition, et une malabsorption du cholestérol (195).

Chapitre III :

Dyslipidémie du

diabétique de type

2

1. Rôle de l'insuline dans la régulation du métabolisme des lipoprotéines

Outre le rôle hormonal de l'insuline, cette dernière joue un rôle crucial dans la régulation du métabolisme des lipides (196). En fonction de sa concentration, l'insuline exerce sur l'organisme différents effets :

- Anti-cataboliques à de faibles concentrations (inhibition de la protéolyse, de la lipolyse et de la production hépatique de glucose) ;
- anaboliques à des concentrations plus élevées (synthèse protéique, lipogénèse, captage et métabolisme du glucose par les muscles) (197).

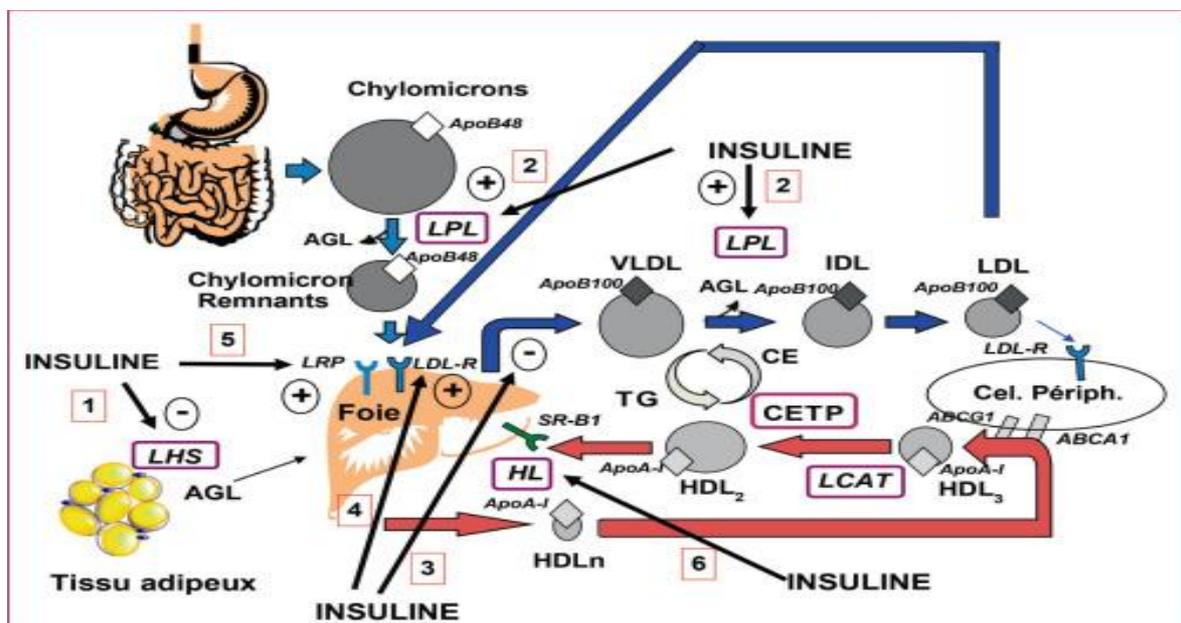


Figure 16. Métabolisme des lipoprotéines chez l'homme et sites d'action de l'insuline (198).

1.1. Les chylomicrons

Sous l'effet de l'insuline, l'expression de la MTP au niveau de l'entérocyte est diminuée, ce qui entraîne une inhibition de la production des chylomicrons (198). Par ailleurs, l'insuline provoque une augmentation de la synthèse de l'acide ribonucléique messager (ARN m) de la LPL, induisant un effet positif direct sur sa synthèse. Cette dernière ainsi que l'augmentation de l'expression du récepteur LRP, induisent l'accélération du catabolisme des chylomicrons (199).

1.2. Les lipoprotéines VLDL et IDL

L'insuline diminue de manière significative la synthèse des VLDL. D'une part, en inhibant la lipase hormono-sensible (LHS) du tissu adipeux, à l'origine d'une diminution des AGL

nécessaires à la formation des VLDL. Et d'autre part, par un effet inhibiteur direct sur la production hépatique des VLDL, en diminuant le taux de traduction de l'ARN m de l'apo B.

L'insuline inhibe également via l'activation de la phosphoinositide 3-kinase (PI 3-kinase) la sécrétion de l'apo B et induit une diminution du PIP2 (Phospho-inositol biphosphate) qui a pour conséquence une diminution d'activité d'ARF-1 (ADP- ribosylation factor 1) et de la phospholipase D, impliqués dans la transformation des pré-VLDL en VLDL. l'insuline accélère également le catabolisme des VLDL en augmentant l'expression et l'activité de la LPL (200).

1.3. Les lipoprotéines LDL

L'insuline est un facteur induisant l'expression des récepteurs aux LDL facilitant ainsi le catabolisme des LDL (201).

1.4. Les lipoprotéines HDL

Dans le métabolisme des HDL, l'insuline intervient en activant la LCAT responsable de la transformation des HDL 3 et des HDL 2. De plus, elle modifie l'activité de la LH (201).

1.5. Protéines de transfert

L'insuline intervient en inhibant la PLTP (202) et en réduisant l'activité plasmatique de la CETP, mais cette action passerait essentiellement par la réduction des AGL plutôt que par un effet direct de l'insuline sur la CETP (203).

2. Anomalies lipidiques observées au cours du diabète de type 2

La présence d'une dyslipidémie est fréquente chez les patients DT2, elle touche près de 70 % de ces patients et aggrave le risque de pathologies cardiovasculaires chez ces patients déjà à haut risque cardiovasculaire. La perturbation du métabolisme lipidique semble être un événement précoce dans le développement du DT2, et pourrait précéder la maladie de plusieurs années. Les désordres de l'insuline (insulinorésistance et déficit "relatif" en insuline) semblent jouer un rôle majeur dans les modifications du métabolisme lipidique (204).

Les anomalies observées sont à la fois quantitatives et qualitatives. Les anomalies quantitatives des lipoprotéines sont retrouvées chez 65 à 80 % des patients. La fréquence des anomalies qualitatives des lipoprotéines apparaît encore plus élevée (205). Toutes ces anomalies (quantitatives et qualitatives) sont athérogènes (206). Les principales anomalies lipidiques observées au cours du DT2 sont reportées dans le Tableau 8.

Tableau 8. Principales anomalies des lipoprotéines au cours du diabète de type 2 (206).

Lipoprotéine	Taux plasmatiques	Anomalies cinétiques	Anomalies qualitatives
VLDL	↗	↗ Production ↘ catabolisme	↗ VLDL1 (grande taille) Glycation apolipoprotéines
LDL	Normal (ou légèrement ↗)	↘ catabolisme ↘ turn over	LDL petites et denses Riches en TG ↗ Oxydation Glycation apolipoprotéines
HDL	↘	↗ catabolisme	Riches en TG Glycation apolipoprotéines

2.1. TG et lipoprotéines riches en TG

2.1.1. Anomalies quantitatives

Une augmentation du taux plasmatique des TG est très fréquente au cours du DT 2. Celle-ci est due essentiellement à une augmentation du taux des VLDL et, à moindre degré, des IDL (207).

2.1.1.1. A jeun

L'augmentation du pool des VLDL est due à une augmentation de leur production hépatique et à une réduction de leur catabolisme.

L'augmentation de production porte essentiellement sur les VLDL1, riches en TG et potentiellement athérogènes. Une telle augmentation est aussi observée chez les sujets obèses insulino-résistants non-diabétiques, suggérant un rôle important de l'insulino-résistance dans la physiopathologie de la production accrue de VLDL (198). Cette augmentation de production apparaît liée à plusieurs facteurs dont :

- L'insulino-résistance associée à une diminution de l'inhibition de la LHS au niveau du tissu adipeux avec, pour conséquence, une augmentation de la lipolyse et, ainsi, une augmentation du taux d'AGL déversés en grande quantité.
- La résistance à l'effet inhibiteur de l'insuline sur la production hépatique des VLDL. Ce mécanisme semble intervenir relativement précocement chez le patient obèse non diabétique.
- une augmentation de la lipogénèse de novo dans l'hépatocyte, liée à une augmentation de l'expression de la SREBP-1c (Sterol Regulatory Element Binding Protein-1c), qui active les enzymes de la lipogénèse (198) (205) (206).

La diminution du catabolisme est le reflet de la diminution de l'activité de la LPL liée à la baisse de l'effet activateur de l'insuline, secondaire à l'insulinorésistance. La diminution de catabolisme est aussi observé pour les IDL et les chylomicrons (205). Par ailleurs, l'augmentation des taux plasmatiques d'apo C-III, pourrait également être impliquée (198).

2.1.1.2. En postprandial

L'hypertriglycéridémie postprandiale est liée à une concentration accrue des résidus des chylomicrons et des VLDL (208). La diminution de l'effet inhibiteur de l'insuline sur la production intestinale des chylomicrons et la réduction du catabolisme des chylomicrons (secondaire à une baisse de l'activité de la LPL, ainsi que la diminution de l'expression du récepteur LRP (LDL-Receptor Related Protein) responsable de la captation des chylomicron-remnants), induisent une augmentation nette du pool des chylomicrons et des chylomicron-remnants (198).

2.1.2. Anomalies qualitatives

Représentées par une production accrue par le foie de VLDL1 de grande taille, enrichies en cholestérol estérifié et en PL. Ces dernières ont un caractère athérogène, car elles sont facilement captées par les macrophages favorisant la formation de cellules spumeuses (198). La glycation non enzymatique des apoprotéines (apo B, apo C, apo E) au sein des VLDL apparait responsable d'un ralentissement de leur catabolisme (207). la glycation de l'apo B est susceptible de réduire la liaison des lipoprotéines au récepteur aux LDL, et celle de l'apo C-II, pourrait aussi être en cause dans la réduction de l'activité de la LPL (198).

2.2. LDL

2.2.1. Anomalies quantitatives

En dehors d'un déséquilibre glycémique important, le taux du LDL-c est le plus souvent normal (207). La normalité des taux plasmatiques des LDL s'explique par un ralentissement de leur catabolisme compensé par une réduction de leur production. Néanmoins, ceci favorise l'augmentation de leur temps de résidence plasmatique, susceptible de les rendre plus athérogènes, en particulier en augmentant leur chance de pénétrer dans la paroi artérielle (198). Ce ralentissement du catabolisme est lié à une réduction du nombre des LDLR secondaire à la carence « relative » en insuline. Un traitement par insuline, restaure un nombre normal de récepteurs aux LDL (206).

2.2.2. Anomalies qualitatives

Il est retrouvé une prédominance de particules LDL de petite taille, denses et enrichies en TG (LDL de classe B), dont le taux apparaît relié à l'augmentation des VLDL1. En effet, l'augmentation du pool des lipoprotéines riches en triglycérides (LRT) stimule l'activité de la CETP, favorisant le transfert des TG des LRT vers les LDL. Ces changements de composition ainsi que la glycation de l'apo B s'accompagnent de changements conformationnels de cette dernière, entraînant une diminution du catabolisme des LDL (moins bonne liaison au récepteur aux LDL). Les LDL glyquées seraient oxydées plus facilement, faisant parler de gluco-oxydation. L'augmentation de leur séjour plasmatique les rend athérogènes en favorisant leur captation par les récepteurs scavenger des macrophages donnant ainsi naissance aux cellules spumeuses (198) (207) (208).

2.3. HDL

2.3.1. Anomalies quantitatives

Le DT2 est associé à une diminution du taux plasmatique de HDL-c, qui semble essentiellement liée à l'augmentation de son catabolisme favorisé par une augmentation de l'activité de la LH. L'hypertriglycéridémie est un facteur important impliqué dans l'accélération du catabolisme des HDL. En effet, l'augmentation du pool des LRT (principalement VLDL1), favorise, via la CETP, le transfert des TG vers les HDL. Les particules HDL, ainsi enrichies en TG, deviennent d'excellents substrats pour la LH avec, pour conséquence, un accroissement de leur catabolisme (198) (207). La baisse du rapport de l'activité de la LPL/LH est impliquée à la fois dans le mécanisme de la baisse du HDL-c et dans celui de l'hypertriglycéridémie, ce qui explique la relation inverse triglycérides/HDL (208). Par ailleurs, une diminution du transfert du cholestérol estérifié des HDL vers les VLDL et les LDL a été observée. Cette altération du transfert du cholestérol est susceptible de perturber la voie de retour du cholestérol vers le foie (207).

À côté de l'enrichissement en TG, la diminution du taux plasmatique d'adiponectine pourrait aussi intervenir directement dans l'accélération du catabolisme des HDL. En effet, une corrélation négative très forte entre le catabolisme de l'apo A-I des HDL et le taux plasmatique d'adiponectine, a récemment été rapporté, indépendamment de l'obésité abdominale, de la sensibilité à l'insuline, de l'âge, du sexe et des lipides plasmatiques (206).

2.3.2. Anomalies qualitatives

La glycation accrue des apolipoprotéines (apo A-I en particulier) a pour conséquence une diminution de la liaison des HDL à leur récepteur cellulaire, qui est susceptible de réduire l'efficacité de la voie de retour du cholestérol. Les patients DT2 présentent une diminution de l'apo E au sein des HDL, qui apparaît potentiellement athérogène puisque l'apo E protège les HDL de leur fixation aux protéoglycanes (198) (206) (207).

2.4. Protéines de transfert et enzymes

2.4.1. CETP

Le principal facteur en cause dans l'augmentation de son activité est l'augmentation du pool des LRT (VLDL1 principalement) qui active directement la CETP. L'hyperglycémie pourrait aussi directement stimuler son activité. En outre, la glycation de l'apo C-I diminue son effet inhibiteur sur la CETP (198).

2.4.2. PLTP

Elle exerce des effets inverses de ceux de la CETP sur la taille des HDL et sur le risque athérogène (208). Les données sur la PLTP, au cours du diabète, sont encore peu nombreuses, mais une hausse de son activité et de sa masse a été rapportée chez les patients DT2. Les conséquences de cette augmentation restent encore non connues (205).

2.4.3. Lipoprotéine lipase

L'activité de cette enzyme insulinosensible est réduite du fait de l'insulinorésistance, ce qui conduit à favoriser l'accumulation des LRT (208).

2.4.4. Lipase hépatique

Son activité est accrue dans le DT2, ce qui, à la suite de l'action de la CETP ayant enrichi les HDL et les LDL en triglycérides, va conduire à une réduction des TG du centre et des PL de la surface, et donc à des HDL et des LDL petites et denses (208).

2.5. Glycation non enzymatique

La glycation intervient à de nombreux niveaux, mais notamment au niveau des apo A-I, B, E conduisant à une altération de leur effet comme effecteurs ou ligands (208).

3. Physiopathologie de la dyslipidémie du DT2

La physiopathologie des anomalies lipidiques observées au cours du DT2 n'est pas encore complètement connue. Cependant, certains facteurs tels que l'insulinorésistance et la carence « relative » en insuline jouent un rôle majeur. À côté des désordres de l'insuline, certaines protéines d'origine adipocytaire (adiponectine) pourraient aussi être impliquées. À un moindre niveau, l'hyperglycémie chronique semble aussi intervenir dans la dyslipidémie du DT2 (205) (206).

3.1.Rôle de l'insulinorésistance

L'insulinorésistance joue un rôle important (198). Cela explique qu'une partie des anomalies lipidiques est déjà présente chez les patients obèses insulinorésistants avant même l'existence d'un diabète (205).

3.2.Rôle direct du tissu adipeux

Plusieurs données récentes indiquent que certaines adipokines, en particulier l'adiponectine et le retinol binding protein 4 (rbp 4), pourraient jouer un rôle direct dans la physiopathologie de la dyslipidémie du DT2 (198).

3.2.1. L'adiponectine

Une diminution significative du taux plasmatique de l'adiponectine est observée au cours du DT2. En effet, le taux plasmatique d'adiponectine est fortement corrélé positivement au HDL-c, et négativement aux TG, indépendamment du statut d'insulinorésistance (206) (198). Une corrélation positive a été mise en évidence entre le taux plasmatique d'adiponectine et le catabolisme de l'apo B des VLDL et une corrélation négative entre l'adiponectinémie et le catabolisme de l'apo A-I des HDL (198).

Il a été suggéré que les taux abaissés d'adiponectine pourraient favoriser la production hépatique des VLDL via une augmentation du taux des AGL, d'une part, et via une diminution d'activation de l'AMP activated protein kinase (AMPK) dans le foie, d'autre part. Par ailleurs, la diminution du taux plasmatique d'adiponectine pourrait aussi intervenir directement dans l'accélération du catabolisme des HDL indépendamment de l'obésité abdominale, de la sensibilité à l'insuline, de l'âge, du sexe, et des lipides plasmatiques, suggérant un rôle direct de l'adiponectine sur le catabolisme des HDL (198).

3.2.2. Le retinol binding protein 4

Le rbp 4 est une adipocytokine synthétisée principalement par le tissu adipeux et le foie, et dont le taux plasmatique est augmenté dans le DT2. Une association indépendante entre le taux plasmatique de rbp 4 et la triglycéridémie est retrouvée. Il a été montré que rbp 4 était associée négativement, et de façon indépendante, au catabolisme des VLDL, ce qui suggère un possible rôle direct de rbp4 dans la dyslipidémie du DT2 (198).

3.3.L'hyperglycémie chronique

L'hyperglycémie chronique est un facteur potentiel d'aggravation des anomalies lipidiques, en favorisant la glycation des apolipoprotéines et l'oxydation des lipoprotéines (205) (206).

3.4.Anomalies de la composition en lipides complexes des lipoprotéines

Au niveau des VLDL et des HDL, il est retrouvée une augmentation du diacylglycérol et des AG dérivés de l'acide palmitique, ainsi qu'une diminution de la sphingomyéline. Les études lipidomiques ont objectivé, au niveau des HDL, une diminution des céramides, de la phosphatidylcholine, de la sphingomyéline, et une augmentation de la lysophosphatidylcholine, du diacylglycérol, et de lipides dérivés de l'acide palmitique. Les conséquences précises de ces anomalies de composition ne sont pas encore connues, mais il est probable qu'elles altèrent la fonctionnalité des lipoprotéines (198).

3.5.Anomalies fonctionnelles des lipoprotéines

Celles-ci ont été surtout décrites pour les HDL. En effet, les lipoprotéines HDL ont aussi un rôle antioxydant et promeuvent la vasodilatation artérielle endothélium-dépendante en stimulant la production d'oxyde nitrique (NO) par la cellule endothéliale.

- La capacité des HDL à promouvoir l'efflux du cholestérol hors des cellules est réduite. Ceci pourrait être secondaire à une diminution d'expression d'ABCA1, possiblement, à une glycation d'ABCA1 qui diminuerait son activité.
- Les propriétés anti-oxydantes des HDL, sont réduites. Ceci semble être la conséquence de l'hyperglycémie et de l'enrichissement en triglycérides des HDL. Par ailleurs, les HDL ont perdu leur effet vasodilatateur endothélium-dépendant parallèlement à leur effet activateur de la NO synthase dans l'endothélium (198).

Partie pratique

Chapitre I :

Matériels et

méthodes

1. Type, contexte et durée de l'étude

Il s'agit d'une étude transversale de type descriptive, qui s'est déroulée au sein du laboratoire de biochimie du CHU NEDIR Mohamed de Tizi-Ouzou en collaboration avec les diabétologues de la polyclinique nouvelle ville et l'association des diabétiques de la wilaya de Tizi-Ouzou. Elle s'est étalée sur une période de 3 mois (du 1 mars au 1 juin 2021).

2. Population étudiée

Notre étude a porté sur un échantillon de 165 patients diabétiques de type 2, dont 103 femmes et 62 hommes, d'âge compris entre 23 et 89 ans et provenant tous de la wilaya de Tizi-Ouzou.

Tous les sujets ont participé volontairement à l'étude et ont fourni un échantillon de sang et d'urines au moment de leur recrutement.

2.1. Les critères d'inclusion

- Diabète de type 2 ;
- Adultes (âge >18 ans) ;
- Tous sexes confondus ;
- Femmes non enceintes ;
- La disponibilité des prélèvements sanguins réalisés à la fois sur les trois tubes (tube sec, tube hépariné et tube EDTA) ;
- Résident dans la wilaya de Tizi-Ouzou ;
- Consentement libre de tous les patients.

2.2. Les critères d'exclusion :

- Les questionnaires rendus vides sans réponses ou incomplètement remplis ;
- Le non-respect des conditions de prélèvement ;
- Anémie, hémoglobinopathies ou IR.

3. La phase pré-analytique

Cette étape est nécessaire pour un bon déroulement de la phase analytique, elle consiste en tout premier lieu à recueillir les renseignements cliniques des patients. En deuxième lieu, il faut s'assurer du bon déroulement du prélèvement sanguin, en respectant la procédure de réalisation ainsi que les recommandations pour le choix des tubes de prélèvement.

3.1. Modalités de recueil des données

Les données étudiées ont été recueillies à l'aide d'une fiche d'exploitation préétablie et bien détaillée (voir fiche de renseignement en annexe I), relevant pour chaque patient les éléments suivants :

➤ **Les données sociodémographiques du patient :**

- Nom ;
- Prénom ;
- Age ;
- Sexe ;
- Lieu de résidence ;
- Régime alimentaire ;
- Activité sportive ;
- Tabac, alcool.

➤ **Les données anthropométriques :**

- Poids ;
- Taille ;
- IMC ;
- Tour de taille ;
- Tour de hanche ;
- Rapport TT/TH ;
- Tension artérielle.

➤ **Antécédents personnels :**

- Durée d'évolution du diabète ;
- Equilibre glycémique ;
- Type du traitement antidiabétique ;
- Maladies associées : HTA, dyslipidémies, cardiopathies, IR ;
- Complications macroangiopathiques (coronaropathies, artériopathies des membres inférieurs, AVC) ;

- Complications microangiopathiques (rétinopathie, néphropathie, neuropathie, pied diabétique).

➤ **Les antécédents pathologiques familiaux :**

- Diabète ;
- Dyslipidémie ;
- HTA ;
- IDM ;
- AVC ;
- IR ;
- Mort subite.

3.2. Ordonnance

C'est une fiche sur laquelle nous avons cité tous les paramètres d'analyse à effectuer, en mentionnant le nom et prénom du patient, dans le but de faciliter le travail pendant la phase pré-analytique, notamment à l'étape de prélèvement (Annexe II).

3.3. Ressources et matériels

3.3.1. Ressources humaines

- Trois internes en pharmacie ;
- Médecins diabétologues de la polyclinique nouvelle ville Tizi-Ouzou ;
- Infirmiers du service d'urologie du CHU NEDIR Mohamed ;
- Personnel du laboratoire de biochimie du CHU NEDIR Mohamed.

3.3.2. Matériel de prélèvement

Nous avons utilisé pour le prélèvement :

- Epicrânienne taille G20 ;
- Gants non stériles ;
- Garrot ;
- Coton et alcool chirurgical à 90° pour la désinfection ;
- Sparadrap ;
- 1 tube en plastique sec par patient ;

- 1 tube hépariné (héparinate de lithiumm) par patient ;
- 1 tube EDTA tripotassique par patient ;
- Pot à urine par patient ;
- Portoir ;
- Etiquette au nom du patient pour chaque tube.

3.3.3. Matériels d'analyse

- Centrifugeuse ;
- Micropipette de 500 μ L et des embouts ;
- Des eppendorfs ;
- Réfrigérateur de la marque CONDOR ;
- Des réactifs chimiques conservés dans le réfrigérateur entre 2 et 8° C ;
- Congélateur -8° C ;
- Automate de la marque Cobas Integra® 400+ de Roche ;
- Automate de la marque D-10® de Bio-Rad ;
- Automate de la marque AVL 9180® de Roche.

3.3.4. Matériels biologiques

- Plasma récupéré après centrifugation de sang total veineux sur un tube sec ;
- Plasma récupéré après centrifugation de sang total veineux sur un tube hépariné ;
- Sang total veineux sur tube EDTA ;
- Urines fraîches du matin.

3.3.5. Autres

- Logiciel Ikolab ;
- Logiciel IBM Spss version 26 ;
- Office word 2016 ;
- Office excel 2016 ;
- Micro-ordinateur ;
- Imprimante ;
- Papier blanc A4 et A5.

3.4. Le déroulement de l'étude

3.4.1. Recrutement des patients

Les sujets diabétiques ont été recrutés à la consultation de diabétologie de la polyclinique nouvelle ville Tizi-Ouzou, où nous avons pu remplir soigneusement les fiches de renseignement. Les données ont été recueillies par entretien direct avec les patients, complétées par une consultation de leurs dossiers médicaux en collaboration avec les médecins diabétologues. Pour avoir plus de cas, nous avons étudié aussi les dossiers médicaux des patients diabétiques adhérents à l'association des diabétiques de la wilaya de Tizi-Ouzou et qui ont accepté volontairement de participer à l'étude.

3.4.2. Prélèvement et préparation des échantillons

3.4.2.1. Sanguins

Les prélèvements sanguins ont été effectués après 12 heures de jeûne au minimum, entre 8h et 10h, au niveau du service d'urologie du CHU NEDIR Mohamed. Avant la réalisation du prélèvement, nous nous sommes assurées que les patients n'ont pas fait d'efforts physiques intenses et qu'ils se sont bien reposés. Les prélèvements ont été effectués en position assise par des infirmiers habilités, par ponction du sang veineux au niveau du pli du coude et avec une pose de garrot moins d'une minute.

Afin d'éviter toute interférence ou contamination entre les tubes, nous avons respecté l'ordre des tubes suivant : en première position le tube sec (pour l'ensemble du bilan lipidique), puis le tube hépariné, réalisé sans garrot (pour le reste des examens de routine) et en dernière position le tube EDTA (pour la réalisation de l'HbA1c et la NFS au sang total). Les tubes héparinés et EDTA ont été mélangés soigneusement après le remplissage. Le nom et prénom des patients sont portés directement sur le tube après vérification de leur identité.

3.4.2.2. Urinaires

Les urines fraîches du matin ont été recueillies sur un pot à urine qui porte l'identité du patient, pour dépister une éventuelle néphropathie après le dosage de la microalbuminurie et la détermination du RAC.

3.4.3. Transport

Les échantillons ont été immédiatement acheminés au laboratoire de biochimie pour analyse. Les échantillons sanguins ont été transportés sur des portoirs afin de maintenir la position verticale des tubes et éviter toute altération possible du spécimen.

3.4.4. Réception et programmation

Une fois les prélèvements réceptionnés au laboratoire, le nom et prénom du patient ainsi que tous les paramètres à analyser sont programmés sur le logiciel Ikolab et affectés sur l'automate pour un bilan sanguin complet qui comprend les paramètres détaillés dans l'étape analytique. Un numéro d'enregistrement est donné pour chaque patient, et qui figure sur les étiquettes qui ont été étiquetées soigneusement sur chaque tube.

3.4.5. Centrifugation

La centrifugation des tubes secs et héparinés a été immédiatement faite pour séparer le plasma des éléments figurés à raison de 4000 tours par minute pendant 5 minutes. Les tubes secs ont été centrifugés après avoir cassé le caillot, et les spécimens hémolysés ont été systématiquement éliminés.

4. La phase analytique

4.1. L'analyse biochimique

Sur chaque tube ont été dosés les paramètres suivants :

- Sur le tube sec : bilan lipidique complet (Cholestérol total, cholestérol HDL, triglycérides, Lp (a), Apo A, Apo B)
- Sur le tube hépariné : bilan biochimique complet (glycémie, urée, créatinine, acide urique, ionogramme sanguin, protéines totales, albumine, calcium, phosphore, bilirubine totale et directe, ASAT, ALAT, PAL, GGT)
- Sur le tube EDTA : HbA1c et NFS (afin d'exclure toute anémie et valider l'hémoglobine glyquée)

Tous les paramètres ont été dosés sur Cobas Integra® 400+, à l'exception de l'ionogramme qui a été analysé sur AVL 9180®, et l'HbA1c sur D-10® de Bio-Rad.

4.2. Description des automates

➤ Cobas Integra® 400+

Le Cobas integra® 400 plus, est un analyseur de chimie clinique, sélectif patient par patient et entièrement automatisé. Grâce aux performances éprouvées des systèmes Cobas integra®, plus de 140 paramètres peuvent être mesurés à partir des matériaux d'échantillons les plus divers. Ceci est possible grâce à l'association de 4 technologies de mesure dans le système : photométrie, turbidimétrie, polarisation de fluorescence et potentiométrie à ions sélectifs.



Figure 17. Automate Cobas integra® 400 plus (originale 2021).

➤ D-10®

Le D-10® Hemoglobin Testing System de Bio-Rad est un analyseur entièrement automatisé, constitué d'un seul module qui fournit une méthode intégrée pour la préparation des échantillons, la séparation et la détermination du pourcentage relatif des hémoglobines spécifiques (A_2 , F, A_{1c}) dans le sang total. La séparation est basée sur les principes de la chromatographie liquide à haute performance (HPLC).

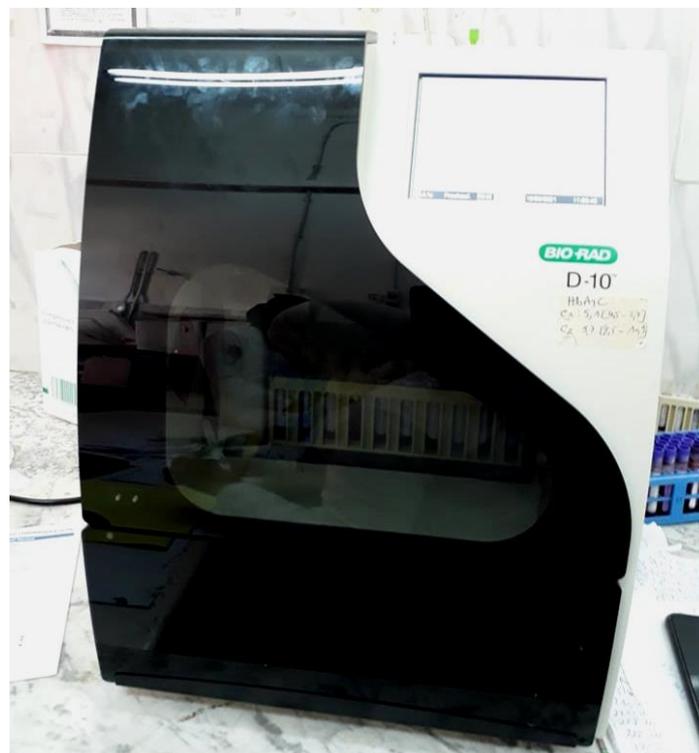


Figure 18. Analyseur D-10® de Bio-Rad (originale 2021).

➤ **AVL 9180® de Roche**

Il permet la mesure des électrolytes (Na^+ , K^+ et Cl^-) dans différents milieux biologiques (plasma et urines) par potentiométrie directe. Les résultats sont affichés au bout de 45 secondes.

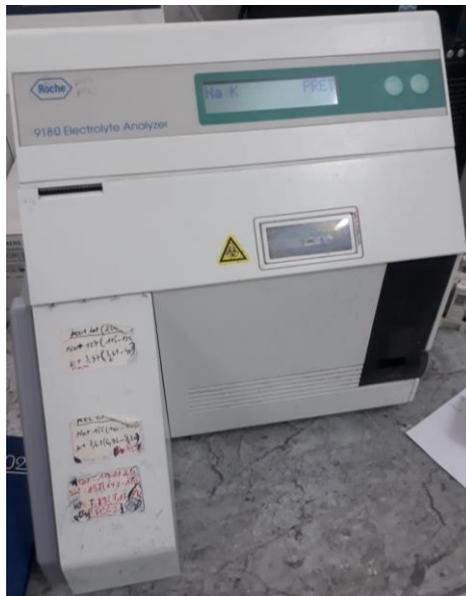


Figure 19. Analyseur AVL 9180 ® (originale 2021).

4.3. Contrôle qualité

Le contrôle interne de qualité fait partie intégrante de la phase analytique. Il permet de vérifier en permanence les performances de l'automate avant son utilisation en routine pour évaluer le processus analytique et garantir ainsi la fiabilité des résultats.

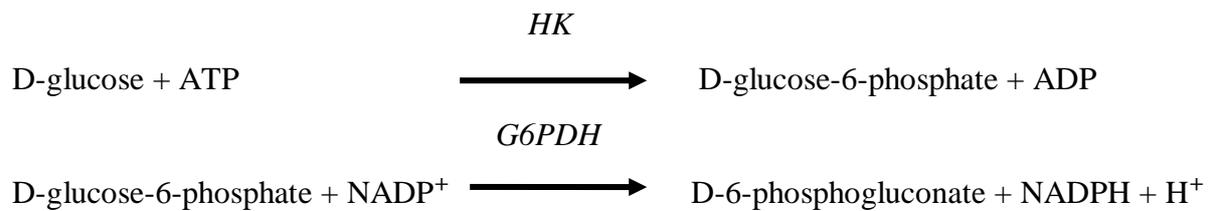
Les bonnes pratiques de laboratoire exigent quotidiennement 2 contrôles : normal et pathologique pour chaque test afin de surveiller le processus analytique. Si le test est stable moins de 24 heures ou suite à une modification capable d'affecter potentiellement la stabilité du test, des contrôles doivent être passés plus fréquemment.

4.4. Méthodes de dosage

4.4.1. Glycémie

Méthode de référence enzymatique à l'hexokinase.

Le glucose est phosphorylé en glucose-6-phosphate par l'action de l'ATP et de l'hexokinase (HK). Ensuite, une seconde enzyme, la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PDH) catalyse l'oxydation du glucose-6-phosphate par le NADP^+ pour former du NADPH.



La concentration de NADPH formé est directement proportionnelle à la concentration de glucose. Elle est déterminée par l'augmentation de l'absorbance à 340 nm.

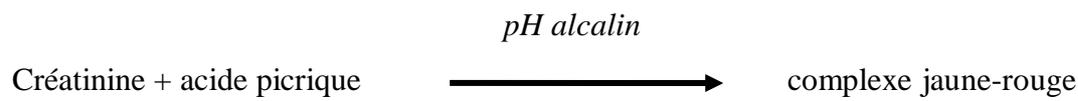
Valeurs de référence :

A jeun	0,74 - 1,09 g/L	4,11 - 6,05 mmol/L
--------	-----------------	--------------------

4.4.2. Créatininémie

Réaction de Jaffé cinétique tamponnée sans déprotéinisation.

Dans une solution alcaline, la créatinine réagit avec le picrate pour former un produit jaune-rouge.



La vitesse de formation de colorant (intensité de la couleur) est directement proportionnelle à la concentration de créatinine de l'échantillon. Elle est déterminée par l'augmentation de l'absorbance à 512 nm.

Valeurs de référence :

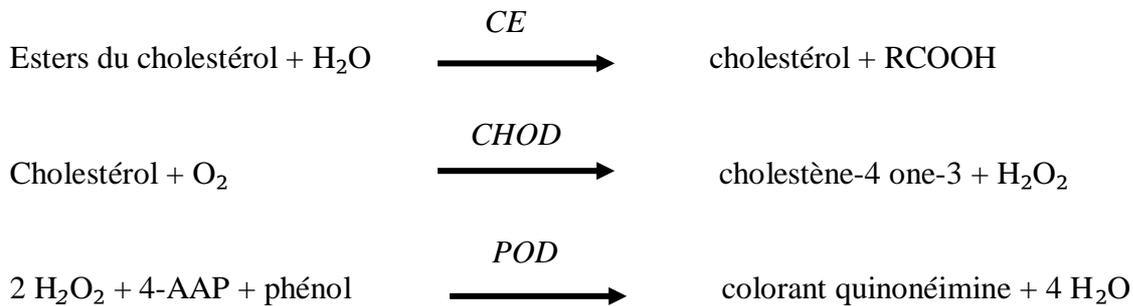
Femmes	5,1-9,5 g/L	45 - 84 $\mu\text{mol/L}$
Hommes	6,7-11,7 g/L	59 - 104 $\mu\text{mol/L}$

4.4.3. Dosage du cholestérol total

Méthode enzymatique colorimétrique

La cholestérol-estérase (CE) hydrolyse les esters du cholestérol pour former du cholestérol libre et des acides gras. Dans une réaction ultérieure catalysée par la cholestérol-oxydase le cholestérol est transformé, en présence d'oxygène, en cholestène-4one-3 avec formation d'eau oxygénée. En présence de peroxydase, l'eau oxygénée formée réagit avec l'amino-4 phénazone et le phénol avec formation d'un dérivé coloré rouge. L'intensité de la coloration développée

est directement proportionnelle à la concentration en cholestérol. Elle est déterminée par l'augmentation de l'absorbance à 512 nm.



Valeurs de référence : 1,5 - 2 g/L

4.4.4. Dosage du cholestérol HDL

Test colorimétrique enzymatique en phase homogène.

En présence d'ions magnésium et de sulfate de dextran, il se forme des complexes hydrosolubles avec les LDL, les VLDL et les chylomicrons ; ces complexes sont résistants vis-à-vis d'enzymes modifiées par du PEG. La concentration en cholestérol HDL est déterminée par voie enzymatique à l'aide de cholestérol-estérase et de cholestérol-oxydase modifiées par du PEG (env. 40% des groupes aminés de ces enzymes sont couplés à du PEG). Sous l'action de la cholestérol-estérase, les esters du cholestérol sont scindés en cholestérol libre et en acides gras. Dans une réaction ultérieure catalysée par la cholestérol-oxydase modifiée par le PEG, le cholestérol est transformé, en présence d'oxygène, en Δ 4-cholesténone avec formation d'eau oxygénée.

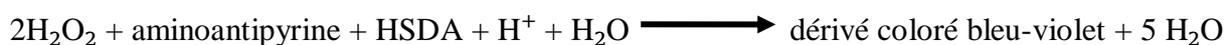
Cholestérol-estérase modifiée par le PEG



Cholestérol-oxydase modifiée par le PEG



Peroxydase



HSDA : Sodium N-(hydroxy-2 sulfo-3 propyl) diméthoxy-3,5 aniline

L'intensité de la coloration développée est directement proportionnelle à la concentration en cholestérol HDL. Elle est déterminée par l'augmentation de l'absorbance à 583 nm.

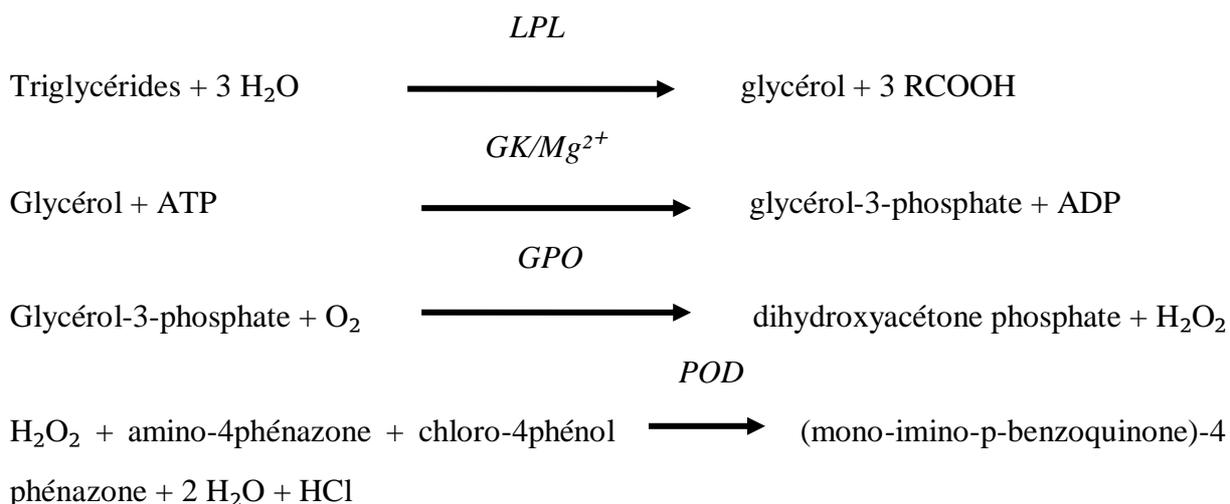
Valeurs de référence :

	Pas de risque	Risque modéré	Risque élevé
Hommes			
g/L	> 0,55	0,35 - 0,55	< 0,35
mmol/L	>1,45	0,90 - 1,45	< 0,90
Femmes			
g/L	>0,65	0,45 - 0,65	< 0,45
mmol/L	>1,68	1,15 - 1,68	< 1,15

4.4.5. Dosage des triglycérides

Test colorimétrique enzymatique.

La méthode de dosage décrite ci-après repose sur les travaux de Wahlefeld qui fait appel, pour l'hydrolyse rapide et complète des triglycérides en glycérol et acides gras, à une lipoprotéine-lipase de micro-organismes; le glycérol formé est ensuite transformé en glycérol-3-phosphate, puis oxydé en dihydroxyacétone-phosphate avec formation d'eau oxygénée; en présence de peroxydase l'eau oxygénée formée réagit, dans une réaction selon Trinder, avec l' amino-4 phénazone et le chloro-4 phénol avec formation d'un dérivé coloré rouge (méthode en point final). L'intensité de la coloration rouge développée est directement proportionnelle à la concentration en triglycérides et est mesurée par photométrie.



Valeurs de référence : 0,35 - 1,5 g/L.

4.4.6. LDL cholestérol

4.4.6.1. Calcul du LDL

La concentration du LDL-c est calculée par la formule de Friedewald :

$$C\text{-LDL} = CT - [C\text{-HDL} + TG/5] \text{ en g/L (TG/5 =VLDL)}$$

$$C\text{-LDL} = CT - [C\text{-HDL} + TG/2,2] \text{ en mmol/L}$$

Limites du calcul :

- Patient non à jeun notamment
- TG supérieure 3,4 g/L : sous-estimation d'autant plus forte que les TG sont plus élevés.

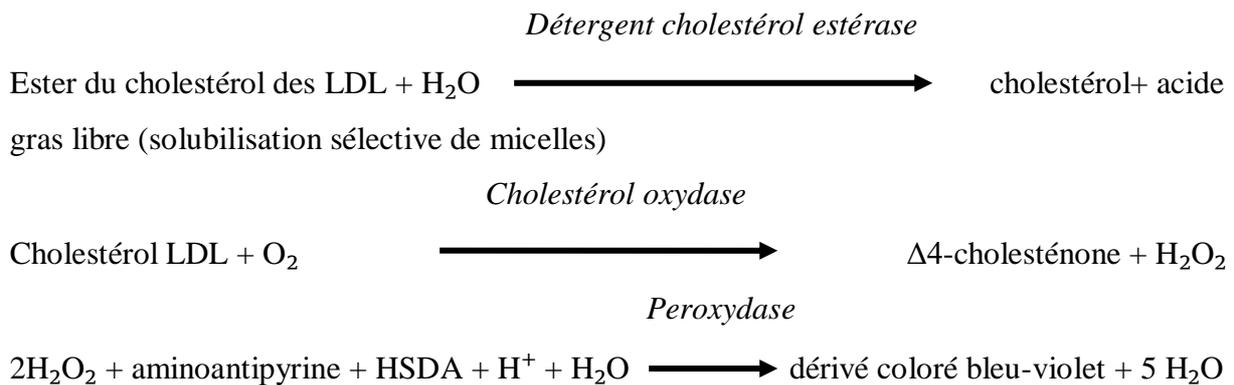
Alternative : dosage direct du LDL-c.

4.4.6.2. Dosage du LDL

Test colorimétrique enzymatique en phase homogène.

La méthode directe de dosage du cholestérol LDL décrite ci-après fait appel à la solubilisation micellaire sélective du cholestérol LDL à l'aide d'un détergent non ionique et à l'interaction d'un dérivé glucidique et de lipoprotéines (VLDL et chylomicrons). Si l'on intègre un détergent dans le dosage enzymatique du cholestérol effectué à l'aide de cholestérol-estérase et de cholestérol-oxydase, le cholestérol des différentes fractions lipoprotéiques présente une réactivité croissante dans l'ordre suivant : HDL < chylomicrons < VLDL < LDL.

En présence de Mg^{2+} , la réaction enzymatique du cholestérol des VLDL et des chylomicrons est considérablement diminuée par un dérivé glucidique. L'utilisation conjointe d'un dérivé glucidique et d'un détergent rend possible le dosage sélectif du cholestérol LDL dans le sérum. Dans une réaction ultérieure catalysée par la cholestérol-oxydase modifiée par le PEG, le cholestérol est transformé, en présence d'oxygène, en Δ^4 -cholesténone avec formation d'eau oxygénée. Cette méthode directe de dosage du cholestérol LDL répond aux objectifs de performance du N.C.E.P. (National Cholesterol Education Program, 1995) avec un CV global < 4%, une erreur systématique $\leq 4\%$ par rapport à la méthode de référence et une erreur analytique globale $\leq 12\%$.



L'intensité de la coloration développée est directement proportionnelle à la concentration en cholestérol LDL. Elle est déterminée par l'augmentation de l'absorbance à 583 nm.

Valeurs de référence :

Valeurs guides pour l'estimation du risque de maladie coronarienne :

Optimal	< 1 g/L	< 2,59 mmol/L
Presque optimal / légèrement élevé	1 – 1,29 g/L	2,59 - 3,34 mmol/L
Limite supérieure	1,30 - 1,59 g/L	3,37 - 4,12 mmol/L
Elevé	1,60-1,89 g/L	4,14 - 4,89 mmol/L
Risque très élevé	≥ 1,90 g/L	≥ 4,92 mmol/L

4.4.7. Dosage de l'apo A

Test immunoturbidimétrique.

L'apolipoprotéine A-1 humaine forme un précipité en présence d'un antisérum spécifique ; ce précipité est mesuré par turbidimétrie à 340 nm.

Valeurs de référence :

Femmes	1,08 - 2,25 g/L	38,6 - 80,3 µmol/L
Hommes	1,04 - 2,02 g/L	37,1 - 72,1 µmol/L

4.4.8. Dosage de l'apo B

Test immunoturbidimétrique.

En présence d'un antisérum spécifique, l'apolipoprotéine B humaine forme un précipité ; ce précipité est mesuré par turbidimétrie à 340 nm.

Valeurs de référence :

Femmes	0,60 - 1,17 g/L	1,17 - 2,28 $\mu\text{mol/L}$
Hommes	0,66 - 1,33 g/L	1,29 - 2,59 $\mu\text{mol/L}$

4.4.9. Dosage de la Lp (a)

Test immunoturbidimétrique sur particules de latex.

La lipoprotéine (a) s'agglutine sur les particules de latex recouvertes d'anticorps anti-Lp(a).

Le précipité est mesuré par turbidimétrie à 552 nm.

Valeurs de référence :

Selon l'évaluation des données de Framingham, les valeurs situées au-dessus de 0,3 g/L (75 nmol/L) sont considérées comme la valeur seuil pour un risque élevé.

4.4.10. Créatinine urinaire

Réaction de Jaffé cinétique tamponnée sans déprotéinisation. (Même principe que la créatininémie, voir principe de dosage de la créatininémie)

Pour le dosage de la créatinurie, l'analyseur gère la prédilution des échantillons d'urine au 1/25 avec de l'eau.

Valeurs de référence :

1ère urine du matin		
Femmes	280-2170 mg/L	2,47-19,2 mmol/L
Hommes	390-2590 mg/L	3,45-22,9 mmol/L
Urine de 24h		
Femmes	740-1570 mg/24 h	7-14 mmol/24 h
Hommes	1040-2350 mg/24 h	9-21 mmol/24 h

4.4.11. Microalbuminurie

Test immunoturbidimétrique.

L'albumine humaine forme un précipité en présence d'un antisérum spécifique ; ce précipité est mesuré par turbidimétrie à 340 nm.

Valeurs de référence :

Première miction du matin : 0 - 20 mg/L

4.4.12. Recherche de la néphropathie diabétique

Calcul du rapport albumine/créatinine RAC :

$$\text{RAC} = \text{microalbuminurie (mg/L)} / \text{créatininurie (g/L)}$$

Valeurs de référence :

Un RAC ≥ 30 mg d'albumine/g de créatinine est retenu selon les recommandations HAS comme une microalbuminurie positive.

Lorsque le RAC > 300 mg d'albumine/g de créatinine, un dosage d'une protéinurie de 24h est recommandé.

4.4.13. Protéinurie

Le dosage des protéines dans l'urine repose sur une méthode turbidimétrique.

L'échantillon est préincubé en présence d'une solution alcaline contenant de l'EDTA qui dénature les protéines et élimine l'interférence des ions magnésium. Après addition de chlorure de benzéthonium, il se produit une turbidité qui est mesurée à 512 nm.

Valeurs de référence : < 140 mg/24 h

4.4.14. Estimation de la fonction rénale

La fonction rénale est estimée par le calcul du DFG (débit de filtration glomérulaire) qui représente le volume de liquide filtré par le rein par unité de temps.

La formule d'estimation du DFG utilisée est la formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) qui tient compte de l'âge, du sexe et de la créatininémie, et qui rend un DFG normalisé sur la surface corporelle en mL/min/1,73 m².

$$\text{DFGe MDRD} = 175 \times [\text{créatininémie (mg/dl)}]^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203} \times 0,742 \text{ (si sexe féminin)}$$

La fonction rénale est décrite en plusieurs niveaux selon le DFG :

- Niveau 1 : ≥ 90 mL/min/1.73m², DFG normal ou augmenté ;
- Niveau 2 : 60-89 mL/min/1.73m², DFG légèrement diminué ;
- Niveau 3 : 30-59 mL/min/1.73m², insuffisance rénale chronique modérée ;
- Niveau 4 : 15-29 mL/min/1.73m², insuffisance rénale chronique sévère ;
- Niveau 5 : < 15 mL/min/1.73m², insuffisance rénale chronique terminale.

4.4.15. Dosage de l'HbA1c

Le dosage de l'HbA1c a été réalisé en utilisant l'analyseur D-10 Hemoglobin Testing System figure de Bio-Rad. Le D-10 utilise les principes de chromatographie liquide à haute performance (HPLC) par échange d'ions. Les échantillons de sang total (récupérés sur tube EDTA) sont soumis à un processus automatique de dilution et d'hémolyse et sont introduits dans le circuit d'écoulement analytique. Un gradient programmé de tampon de force ionique croissante envoie l'échantillon dans la cartouche analytique où les molécules d'hémoglobine sont alors séparées en fonction de leurs interactions ioniques avec la substance contenue dans la cartouche. Les molécules d'hémoglobine séparées traversent ensuite la cuve à circulation du photomètre à filtre où sont mesurés les changements d'absorbance à 415 nm. Une fiche de résultat et un chromatogramme sont générés pour chaque échantillon au bout de 3 minutes (Figure 20).

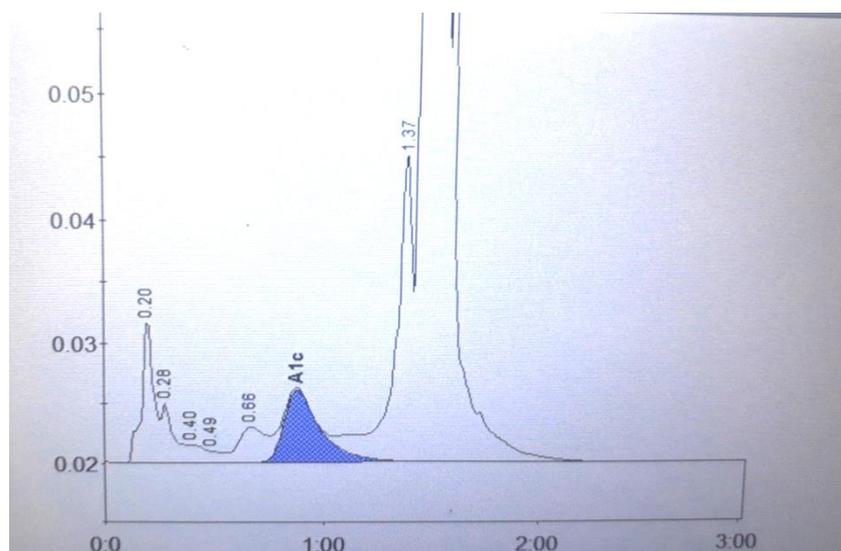


Figure 20. Résultat du dosage de l'HbA1c par HPLC (originale 2021).

Valeurs de référence : 4,2 – 6,2 %

5. La phase post analytique

5.1. Conservation

Après analyse, le sérum est aliquoté dans des eppendorfs et congelé à -8°C .

5.2. Résultats

Les résultats de chaque patient sont obtenus sous forme d'un compte rendu d'analyse médicale, validé et imprimé par les médecins biologistes.

6. Analyse statistique

6.1. Exploitation statistique

A partir des fiches de renseignement de chaque patient, une base de données informatique a été constituée et saisie sur le logiciel « Excel de Microsoft Office 2016 ».

L'analyse statistique et la réalisation des graphiques ont été faites en utilisant les logiciels « IBM SPSS Statistics version 26 » et « Office Excel 2016 ». La présentation des données a été faite sur le logiciel « Office Word 2016 ».

6.2. Définition des variables utilisées

Les variables utilisées sont :

6.2.1. **Variables qualitatives** : le sexe, l'activité physique, le suivi du régime alimentaire, le type de traitement, les antécédents personnels, le tabac, l'alcool, les complications du diabète, les antécédents pathologiques familiaux, le risque cardiovasculaire.

6.2.2. **Variables quantitatives** : l'âge, l'ancienneté du diabète, l'IMC, le RTH, le taux d'apo A, le taux d'apo B, le taux de la Lp (a), le taux des lipides (CT, TG, LDL, HDL), le taux de la glycémie à jeun, le taux de l'HbA1c, le taux de la microalbuminurie.

6.3. Tests statistiques

Pour la partie descriptive, les variables quantitatives ont été exprimées par leurs moyennes suivies de leurs écarts type (moy \pm ec). Les variables qualitatives ont été exprimées par leurs effectifs et fréquences (%).

Pour la partie analytique, les corrélations sont obtenues par le calcul du coefficient de corrélation de Bravais-Pearson, qui permet de détecter la présence ou l'absence d'une relation linéaire entre deux variables quantitatives (Annexe V). La comparaison des pourcentages s'est appuyée sur le test du khi- deux et le test exact de Fisher. La comparaison de deux moyennes statistiques a été faite par le test t de Student. Les résultats sont reconnus statistiquement significatifs si le coefficient **p est inférieur à 0,05**.

7. Considérations éthiques

Notre étude a bien veillée sur l'anonymat des participants ainsi que la confidentialité des données collectées.

Chapitre II :

Résultats

1. Volet descriptif

1.1. Données sociodémographiques

1.1.1. Répartition selon le sexe

L'analyse de l'échantillon sélectionné a noté une prédominance féminine, avec un sex-ratio (H/F) = 0,60. La répartition des patients selon le sexe est représentée sur la figure 21.

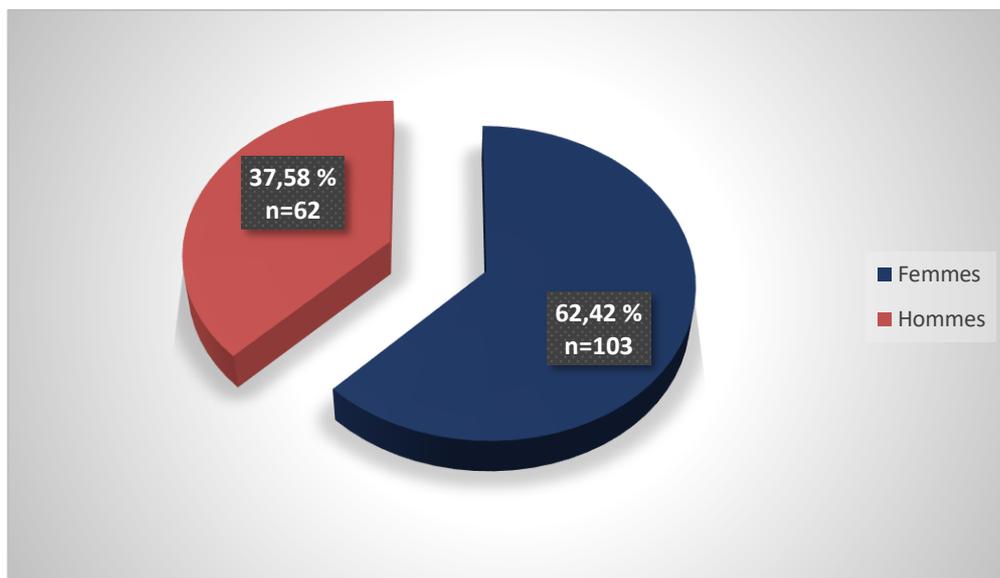


Figure 21. Répartition de la population d'étude selon le sexe.

1.1.2. Répartition selon l'âge

L'âge moyen des patients ayant participé à l'étude est de $56,6 \pm 10,87$ ans avec des extrêmes allant de 23 à 89 ans.

La prévalence du diabète de type 2 augmente avec l'âge. En effet, la majeure partie de notre population ont un âge supérieur à 50 ans. Les tranches d'âge les plus touchées sont de [50 - 60ans[et de [60 -70ans[avec un pourcentage de 40,6 % et 28,5 % respectivement, suivies par ordre décroissant, par les tranches d'âge [40-50 ans[, ≥ 70 ans, [30-40ans[et [20-30ans[avec des taux de 12,7 % ; 12,7% ; 4,3% respectivement et enfin 1,2%. La répartition des patients selon la tranche d'âge est représentée sur la figure 22.

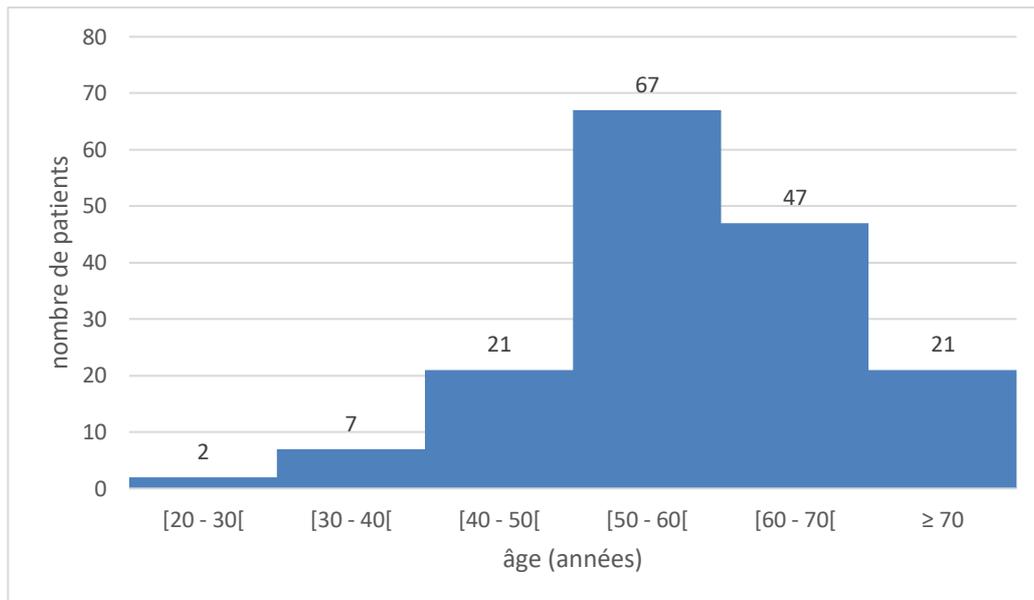


Figure 22. Répartition des patients diabétiques selon les tranches d'âge.

1.1.3. Répartition selon l'IMC

La moyenne de l'indice de masse corporelle est de $28,95 \pm 5,25$ kg/m² avec des extrêmes allant de 16,9 à 51,6 kg/m². La majorité de nos patients (83 %) avaient un IMC > 25 kg/m² dont 48,5 % étaient en surpoids et 34,5% présentaient une obésité. La répartition des patients diabétiques selon l'IMC est représentée sur la figure 23.

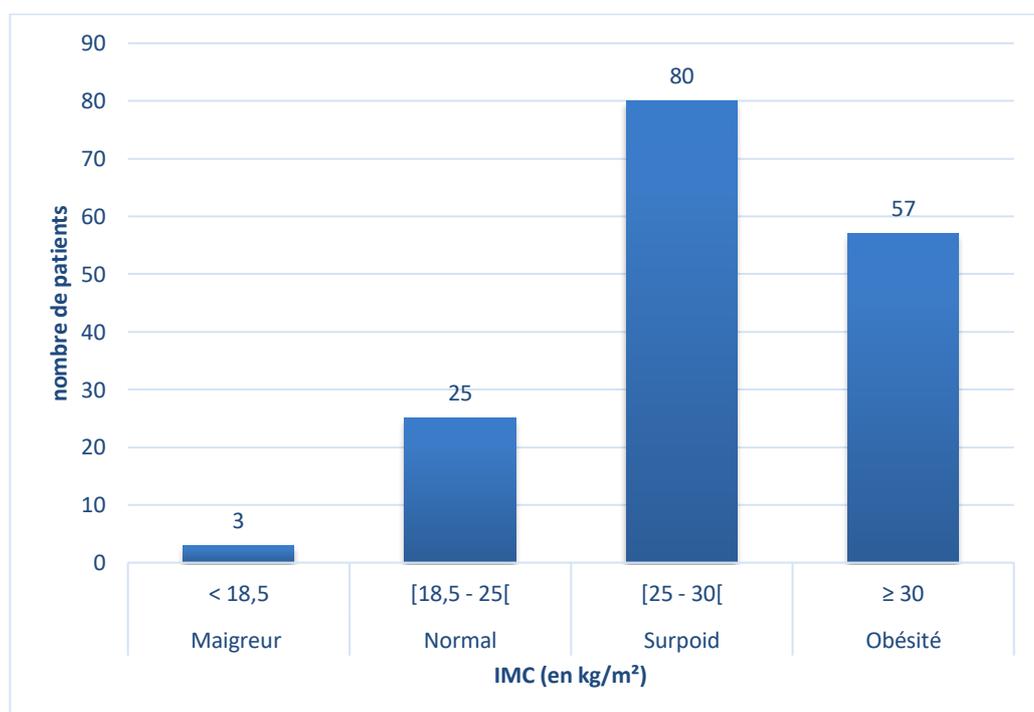


Figure 23. Répartition des patients diabétiques selon l'IMC.

1.1.4. Répartition selon le RTH

Le rapport taille/hanches ou ratio taille/hanches est le rapport entre la circonférence de la taille et celle des hanches. En fonction du RTH obtenu, on peut déterminer le type de silhouette qui peut être soit androïde ($RTH > 1$ chez l'homme, et > 0.8 chez la femme), ou gynoïde ($RTH < 1$ chez l'homme et < 0.8 chez la femme).

L'OMS rapporte qu'un ratio supérieur à 0.85 pour les femmes et supérieur à 1 pour les hommes a longtemps été considéré comme un marqueur des risques des maladies liées à l'obésité.

Tableau 9. Risque sur la santé basé sur le RTH

Risque sur la santé basé sur le RTH	Homme	Femme
Faible risque	$< 0,95$	$< 0,8$
Risque modéré	$[0,95-1]$	$[0,80-0,85]$
Risque élevé	>1	$>0,85$

Sur l'ensemble des patients de notre série, le RTH moyen est de $0,95 \pm 0,13$ avec des extrêmes allant de 0,33 à 1,55 classant ainsi la population, tout sexe confondus, en obésité androïde. La répartition des patients selon le risque sur la santé basé sur le RTH est représentée sur la figure 24.

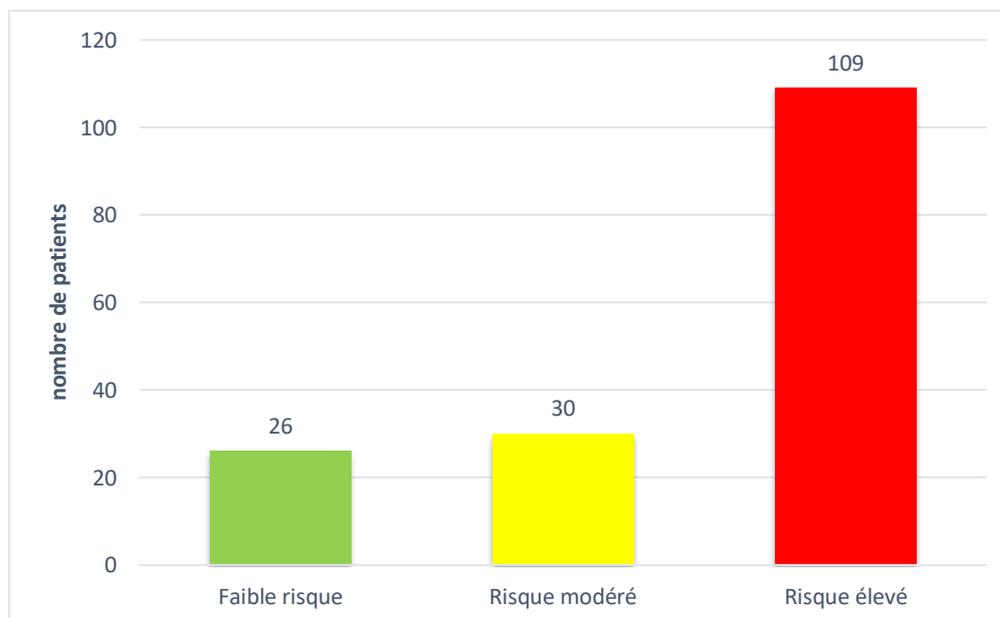


Figure 24. Répartition des patients diabétiques selon le risque sur la santé basé sur le RTH.

1.1.5. Répartition selon l'activité physique

Dans notre population d'étude, 43% n'exercent aucune activité physique. La répartition des patients selon l'activité physique est représentée sur la figure 25.

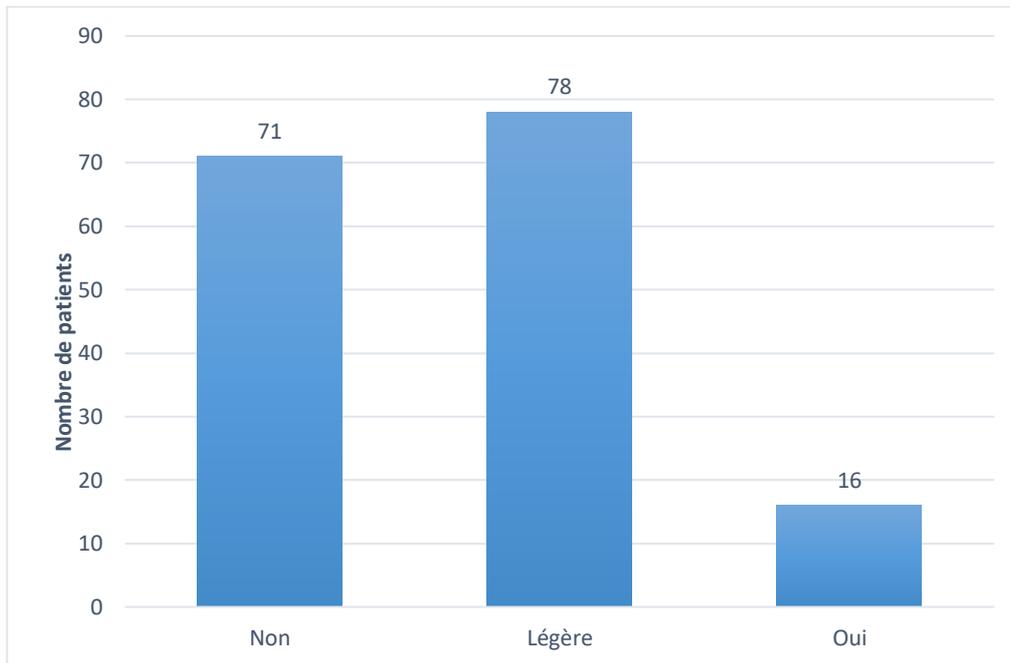


Figure 25. Répartition des patients diabétiques selon l'activité physique.

1.1.6. Répartition selon le suivi du régime alimentaire

Sur l'ensemble des patients inclus, 28,5 % ne respectaient absolument pas leurs régimes alimentaires. La répartition des patients selon le suivi du régime alimentaire est représentée sur la figure 26.

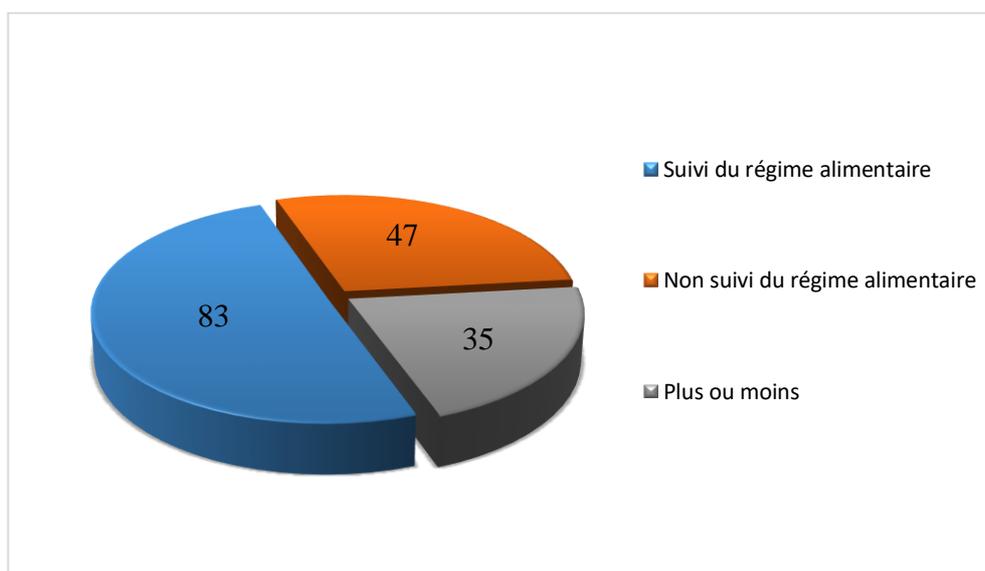


Figure 26. Répartition des patients diabétiques selon le suivi du régime alimentaire.

1.1.7. Répartition selon les habitudes toxiques

➤ Tabagisme

Les patients tabagiques (activement tabagiques ou sevrés depuis moins de 3 ans lors de l'enquête) représentaient 11 % de la population soit 18 patients, tous de sexe masculin. La répartition des patients en fumeur et non-fumeur est représentée sur la figure 27.

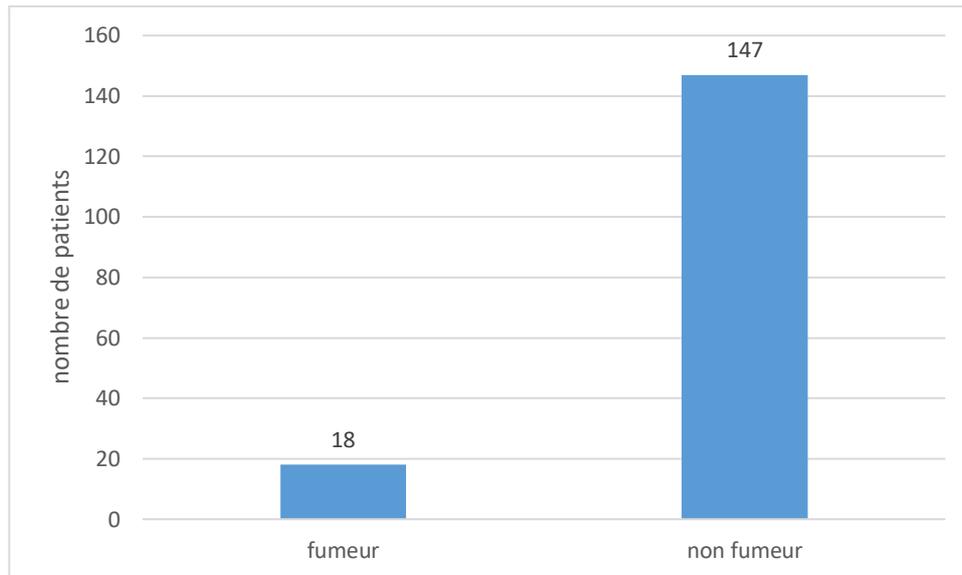


Figure 27. Répartition des patients diabétiques en fumeur et non-fumeur.

➤ Ethylisme

La consommation d'alcool a été observée uniquement chez 9 patients, de sexe masculin, soit un pourcentage de 5,5 %. La répartition des patients selon la consommation d'alcool est représentée sur la figure 28.

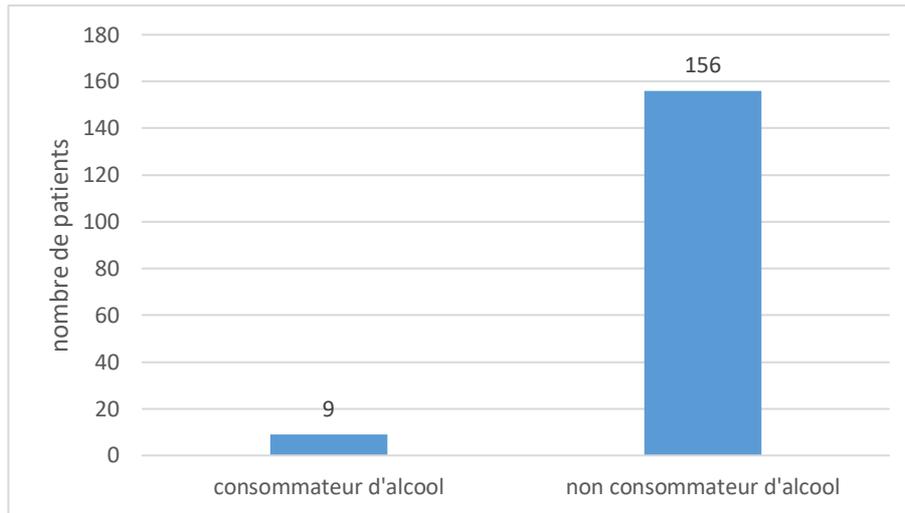


Figure 28. Répartition des patients en consommateur et non consommateur d'alcool.

1.2. Histoire du diabète

1.2.1. Selon l'ancienneté du diabète

La durée moyenne de l'évolution du diabète de type 2 est de $8,09 \pm 6,75$ ans, avec une durée minimale de 3 mois et une durée maximale de 32 ans. 37 % de la population ont un diabète de durée d'évolution de moins de 5 ans, et 10,3 % ont un diabète de durée d'évolution supérieure ou égal à 20 ans. La répartition des patients selon l'ancienneté du diabète est représentée sur la figure 29.

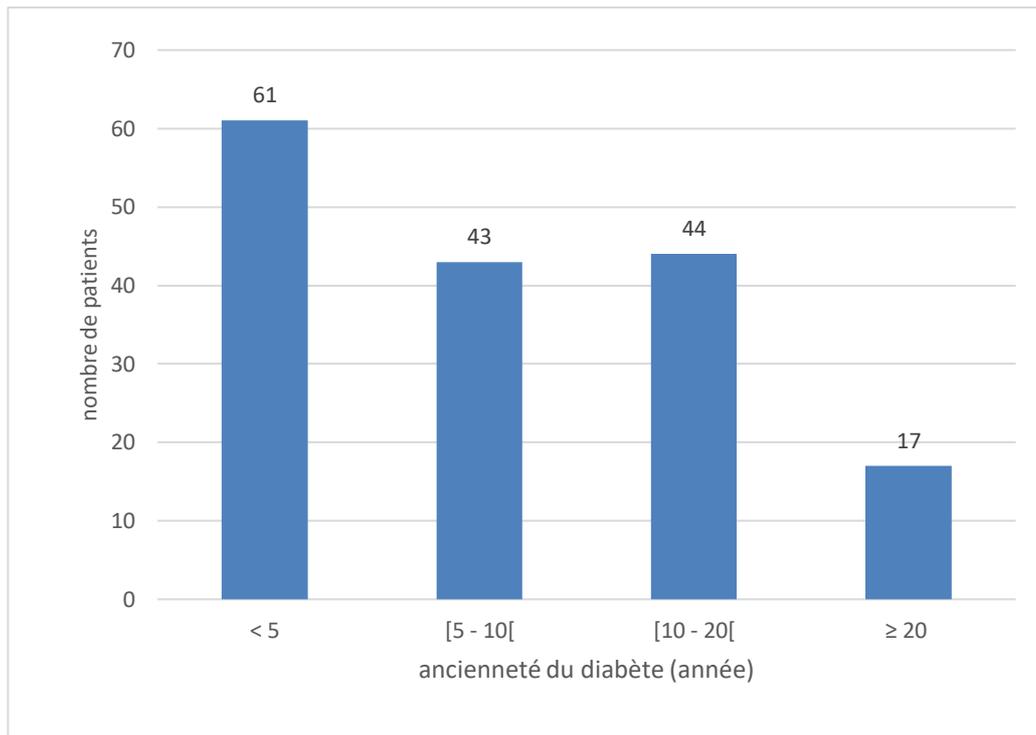


Figure 29. Répartition des patients diabétiques selon l'ancienneté du diabète.

1.2.2. Selon le type de traitement

Parmi les 165 patients de notre étude, 78,2 % étaient sous anti diabétiques oraux et 15,8 % étaient mis sous ADO en association avec l'insuline. L'insulinothérapie n'a concerné que 6 %. La répartition des patients selon le type de traitement est représentée sur la figure 30.

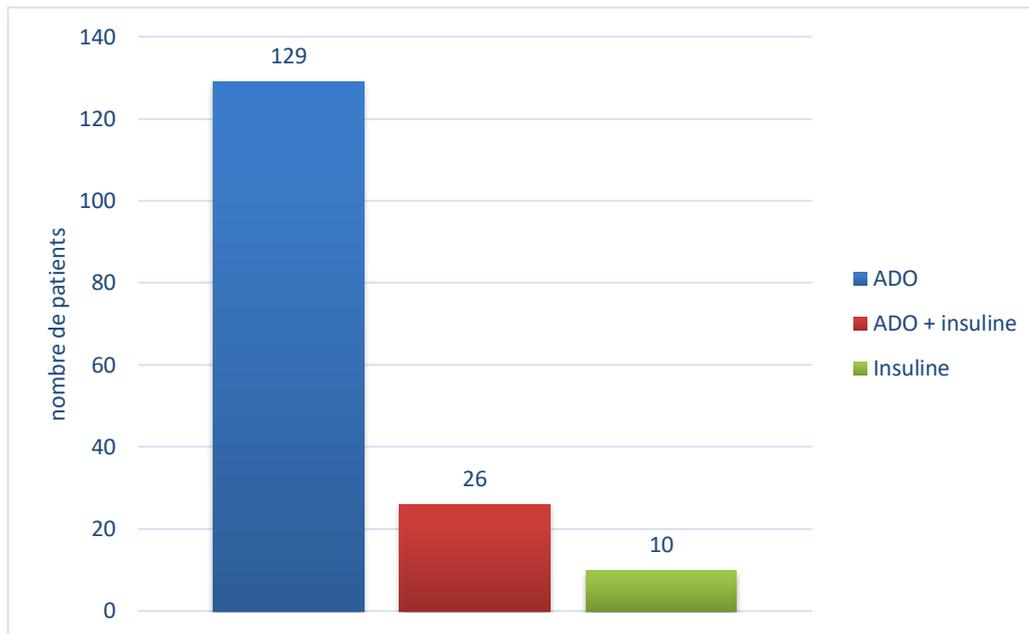


Figure 30. Répartition des patients diabétiques selon le type de traitement.

1.2.3. Selon les antécédents personnels de maladies associées

➤ Selon le type d'antécédents personnels

Dans notre série d'étude, 95 patients diabétiques présentent des antécédents personnels (57,57%). En effet, on retrouve une HTA chez 65 patients (39,39%), une dyslipidémie chez 48 patients (29,09%), une cardiopathie chez 16 patients (9,69%) et une insuffisance rénale chez 6 patients (3,63%). La répartition des patients selon le type d'antécédents personnels est représentée sur la figure 31.

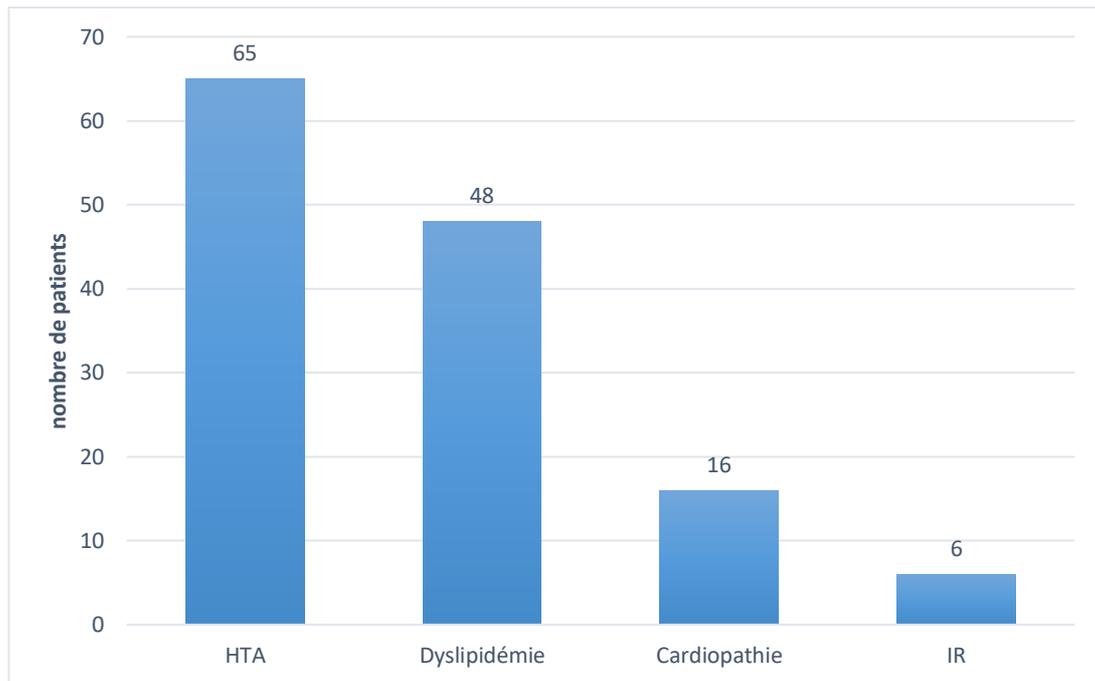


Figure 31. Répartition des patients selon le type d'antécédents personnels.

➤ **Selon le nombre d'antécédents personnels**

Chez 30 patients soit 18,18 % de notre série, une association de plusieurs antécédents personnels est retrouvée, dont 25 patients avaient 2 antécédents personnels et 5 patients avaient plus de 2 antécédents personnels. La répartition des patients selon le nombre d'antécédents personnels est représentée sur la figure 32.

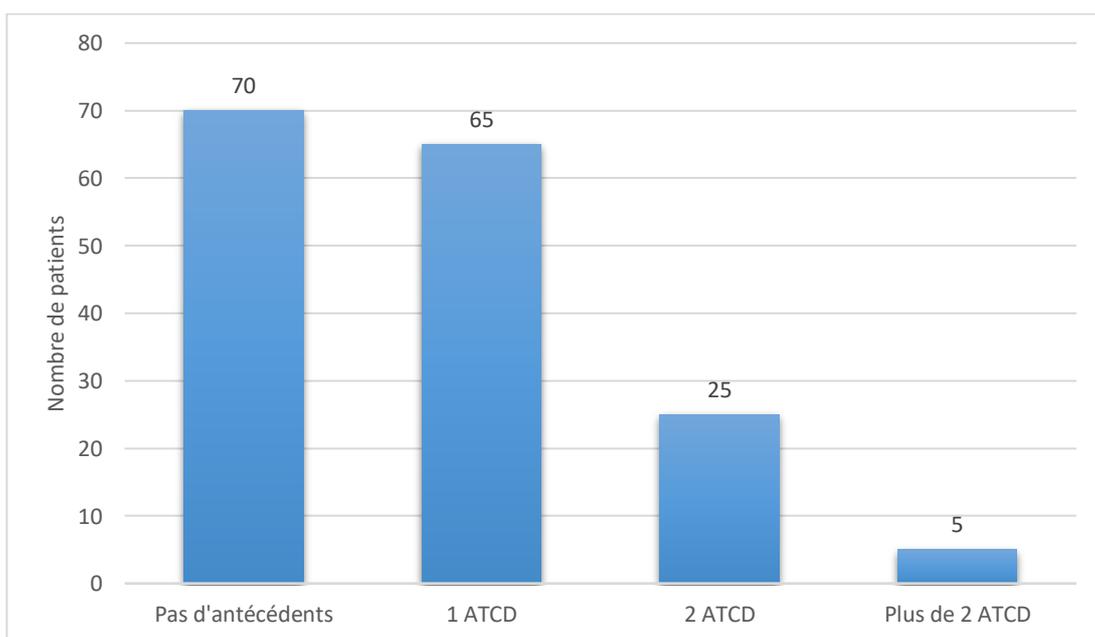


Figure 32. Répartition des patients selon le type d'antécédents personnels.

1.2.4. Les complications macroangiopathiques

L'analyse de notre série a retrouvé que 10 patients soit 6 % présentaient des complications macroangiopathiques. En effet, cinq (05) patients soit 3 % avaient un antécédent de coronaropathie diabétique, un patient soit 0.6 % avaient un antécédent d'AVC et cinq (5) patients soit 3 % avaient une AOMI. La répartition des patients selon la présence ou absence de complications macroangiopathiques est représentée sur la figure 33. Et la répartition des patients selon le type de complications macroangiopathiques est représentée sur la figure 34.

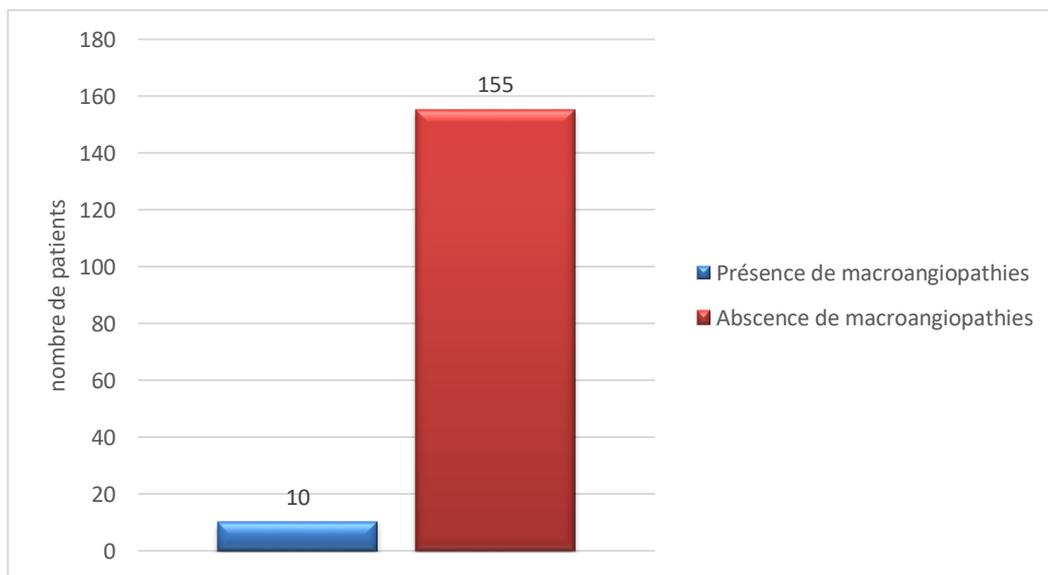


Figure 33. Répartition des patients selon la présence ou absence de complications macroangiopathiques.

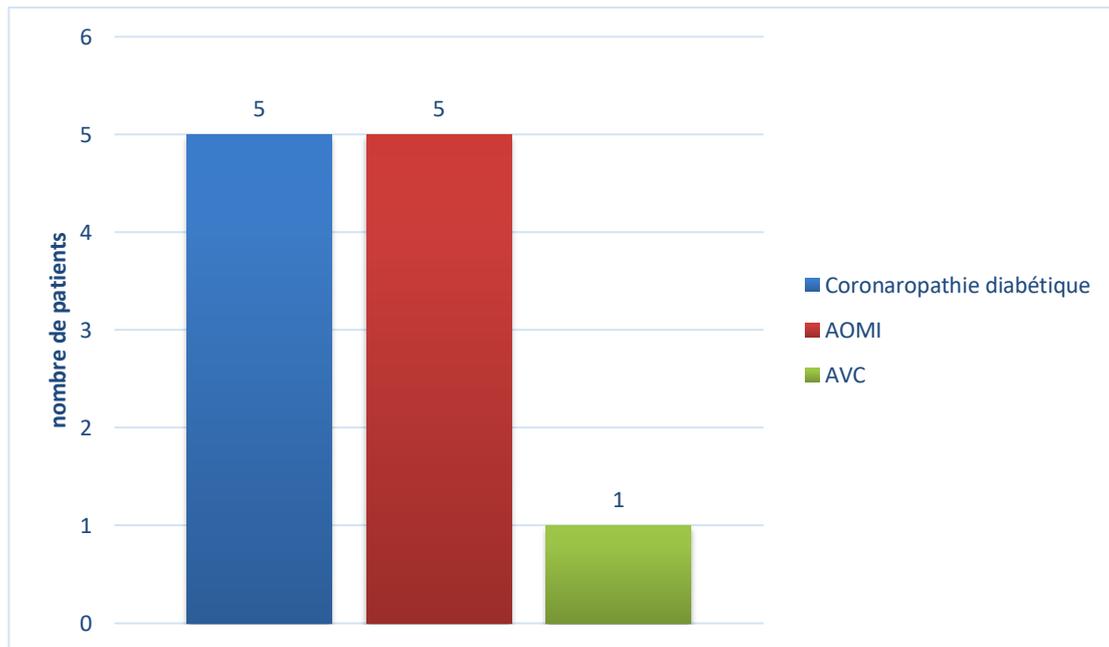


Figure 34. Répartition des patients diabétiques selon le type de complications macroangiopathiques.

1.2.5. Les complications microangiopathiques

L'analyse de notre série d'étude a noté la présence d'une ou de plusieurs complications microangiopathiques chez 17 patients soit 10,3 %.

La neuropathie diabétique était présente chez 4,2 % de l'échantillon étudié soit 7 patients. Six (6) patients ont développé une rétinopathie soit 3,6 %. Cinq (5) patients ont développé un pied diabétique soit 3 %. Une néphropathie diabétique a été retrouvée chez 2,4 % soit 4 patients.

La répartition des patients selon la présence ou absence de complications macroangiopathiques est représentée sur la figure 35. Et la répartition des patients selon le type de complications macroangiopathiques est représentée sur la figure 36.

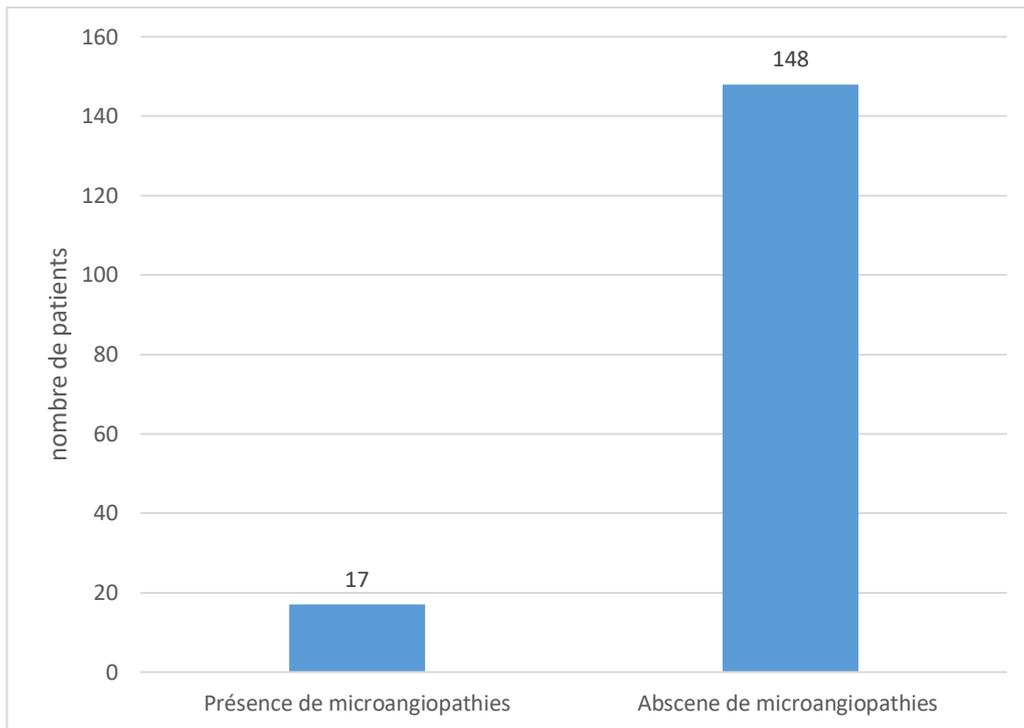


Figure 35. Répartition des patients diabétiques selon la présence ou absence de complications microangiopathiques.

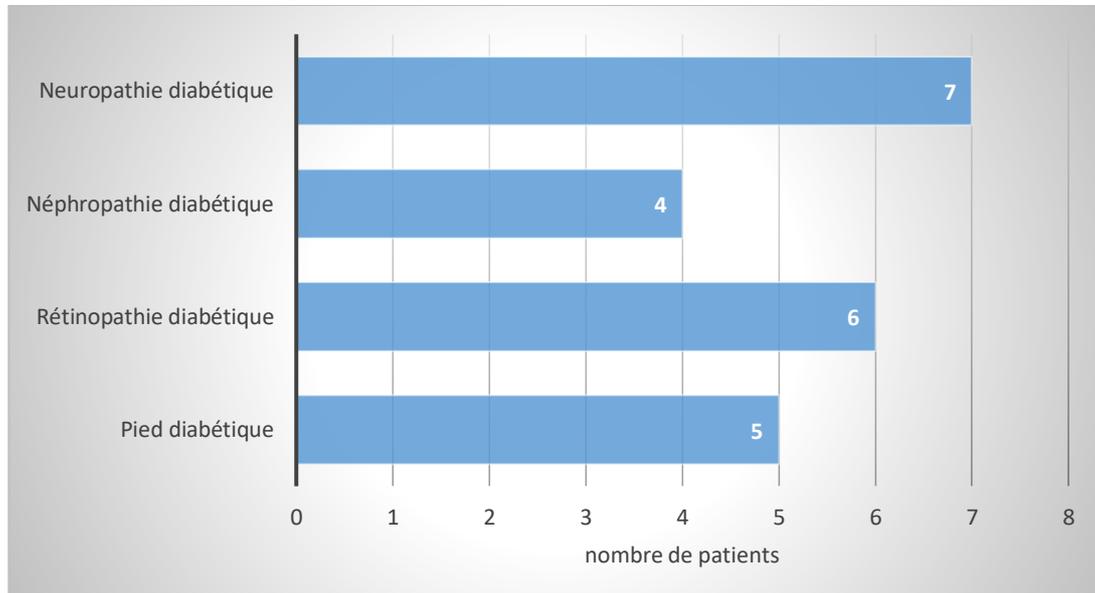


Figure 36. Répartition des patients diabétiques selon le type de microangiopathie.

1.2.6. Selon les antécédents pathologiques familiaux

- Selon la présence ou l'absence d'antécédents pathologiques familiaux

Sur l'ensemble des malades inclus, 95% avaient des antécédents pathologiques familiaux soit 157 patients. La répartition des patients selon la présence ou l'absence d'antécédents pathologiques familiaux est représentée sur la figure 37.

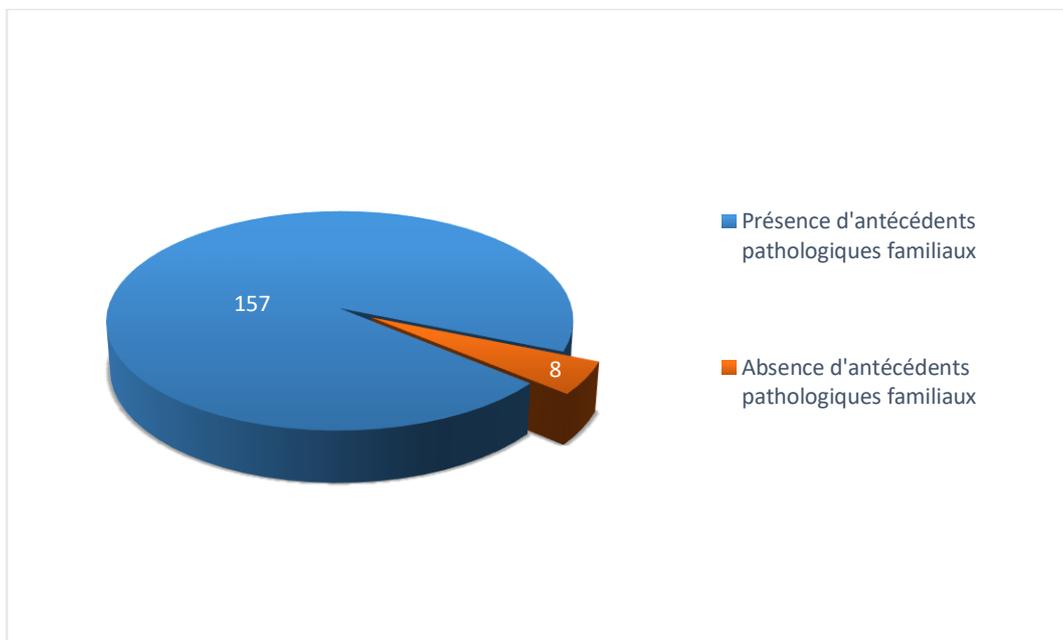


Figure 37. Répartition des patients diabétiques selon la présence ou absence d'antécédents pathologiques familiaux.

➤ **Selon le type d'antécédents pathologiques familiaux**

Parmi les 165 patients de notre étude, 81,2 % avaient des antécédents familiaux de diabète soit 134 patients et 107 avaient des antécédents familiaux d'HTA soit 64,84 %. La répartition des patients selon le type d'antécédents pathologiques familiaux est représentée sur la figure 38.

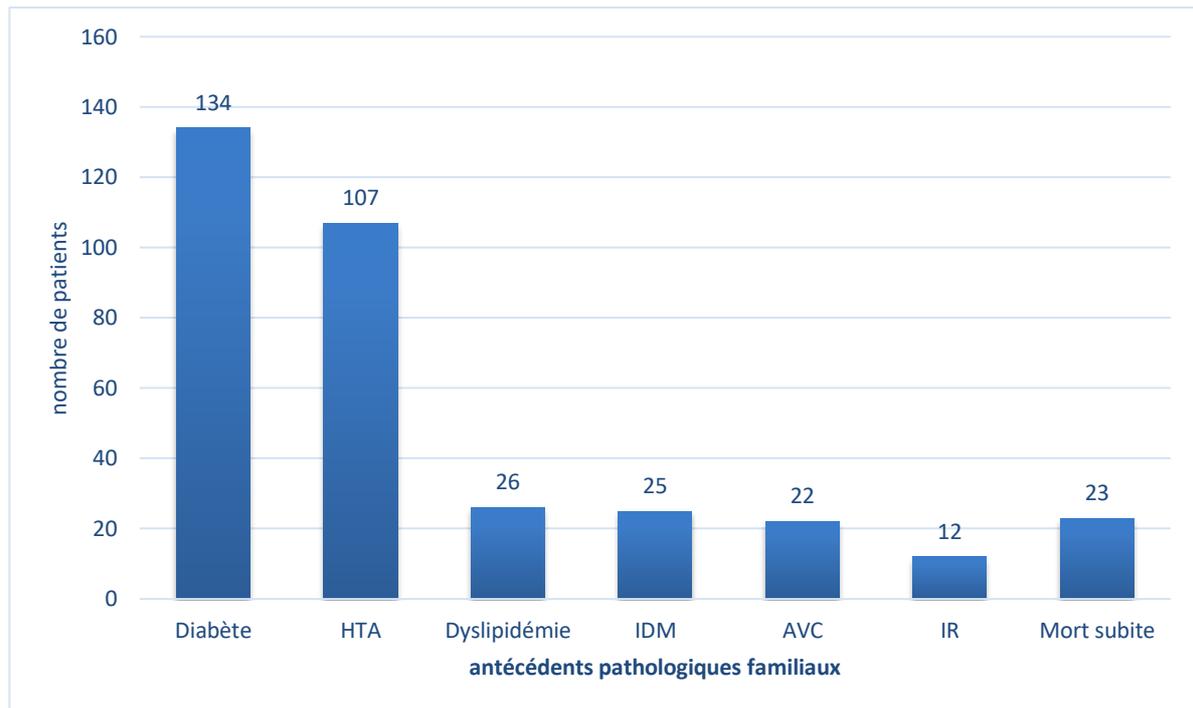


Figure 38. Répartition des patients diabétiques selon le type d'antécédents pathologiques familiaux.

1.3. Les données biologiques

1.3.1. L'équilibre glycémique

Les patients ont été classés en 2 groupes en fonction du taux d'HbA1c.

- Patients avec un diabète équilibré si le taux d'HbA1c est ≤ 7
- Patients avec un diabète non équilibré si le taux d'HbA1c est > 7

La moyenne de l'HbA1c de notre population d'étude est de $7,11 \pm 2,05$ % avec une valeur minimale de 4,33 % et une valeur maximale de 15,7 %. L'analyse de la série a montré que 60,6 % de la population soit 100 patients avaient un diabète équilibré, contre 39,4 % soit 65 patients qui avaient un diabète non équilibré. La répartition des patients selon l'équilibre glycémique est représentée sur la figure 39.

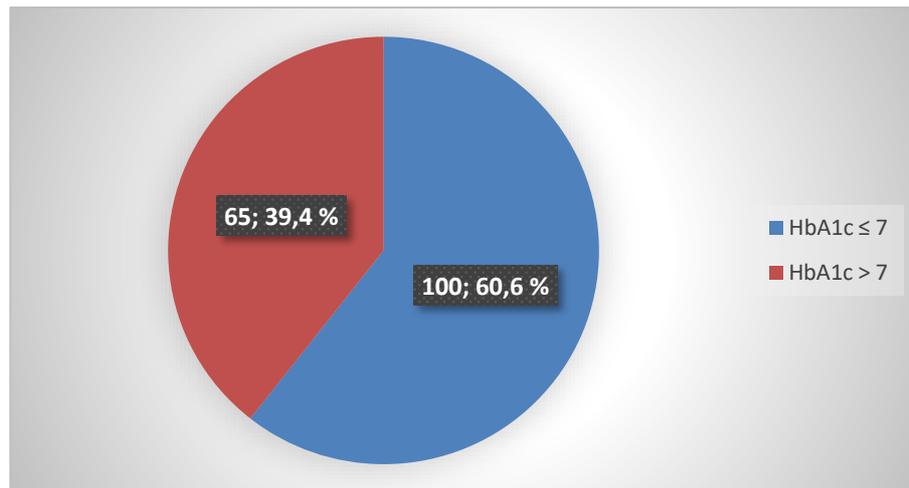


Figure 39. Répartition des patients diabétiques selon l'équilibre glycémique.

1.3.2. Le DFG

Dans notre population, la moyenne du DFG est de $123,09 \pm 37,00$ mL/min/1,73m², avec une valeur minimale de 25,91 mL/min/1,73m² et une valeur maximale de 246,39 mL/min/1,73m². L'insuffisance rénale a concerné 6 patients diabétique soit 3,63 % de la population, dont 5 patients souffraient d'une IRC modérée et un patient souffrait d'une IRC sévère. La répartition des patients selon la valeur du DFG est représentée sur la figure 40.

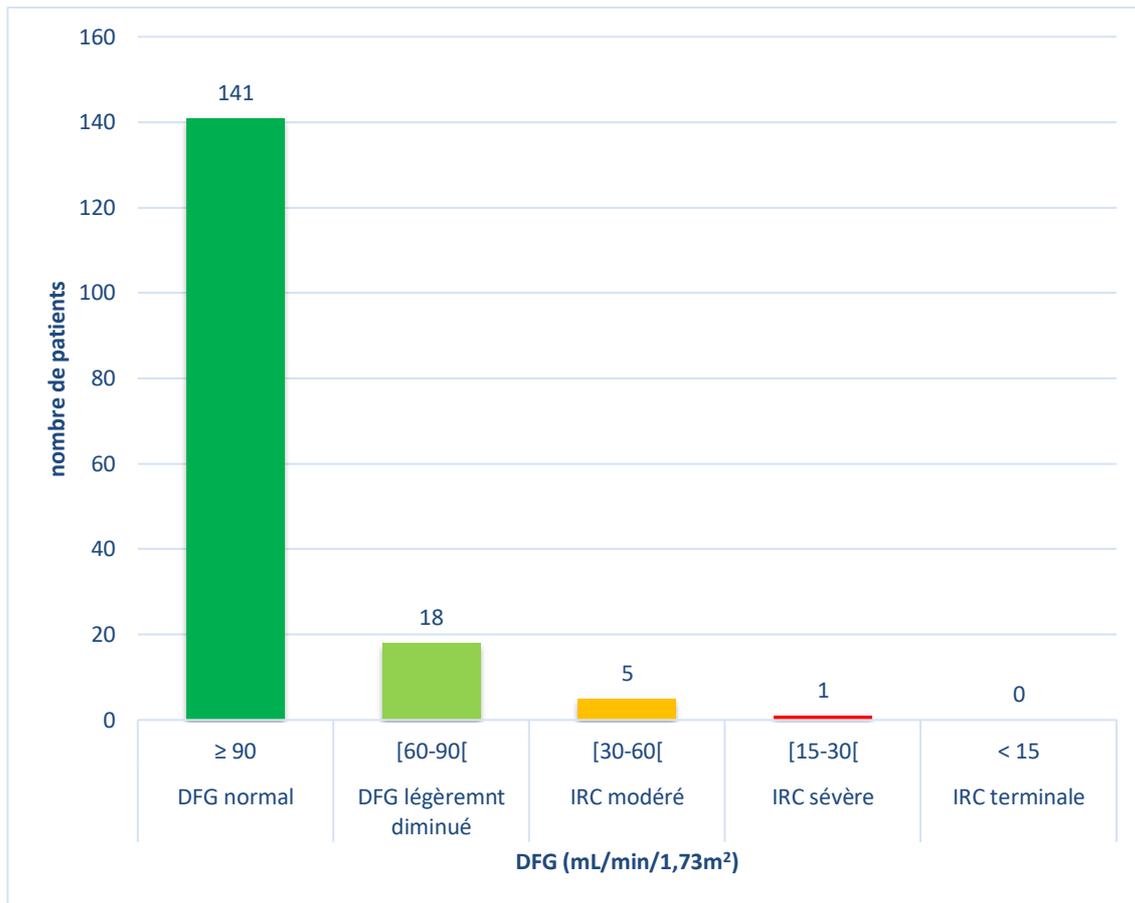


Figure 40. Répartition des patients selon le niveau de DFG.

1.3.4. Selon le risque cardiovasculaire

Nous avons adopté les critères des recommandations ESC 2019 afin d'estimer le risque cardiovasculaire dans notre population d'étude.

Dans notre série, nous avons retrouvé que 26 patients soit 15,75 % sont à très haut risque CV, 48 patients soit 29,09 % sont à haut risque CV, alors que 27 patients soit 16,36 % présentent un RCV modéré et 64 patients soit 38,78 % ont un RCV bas. La répartition des patients selon le risque cardiovasculaire est représentée sur la figure 41.

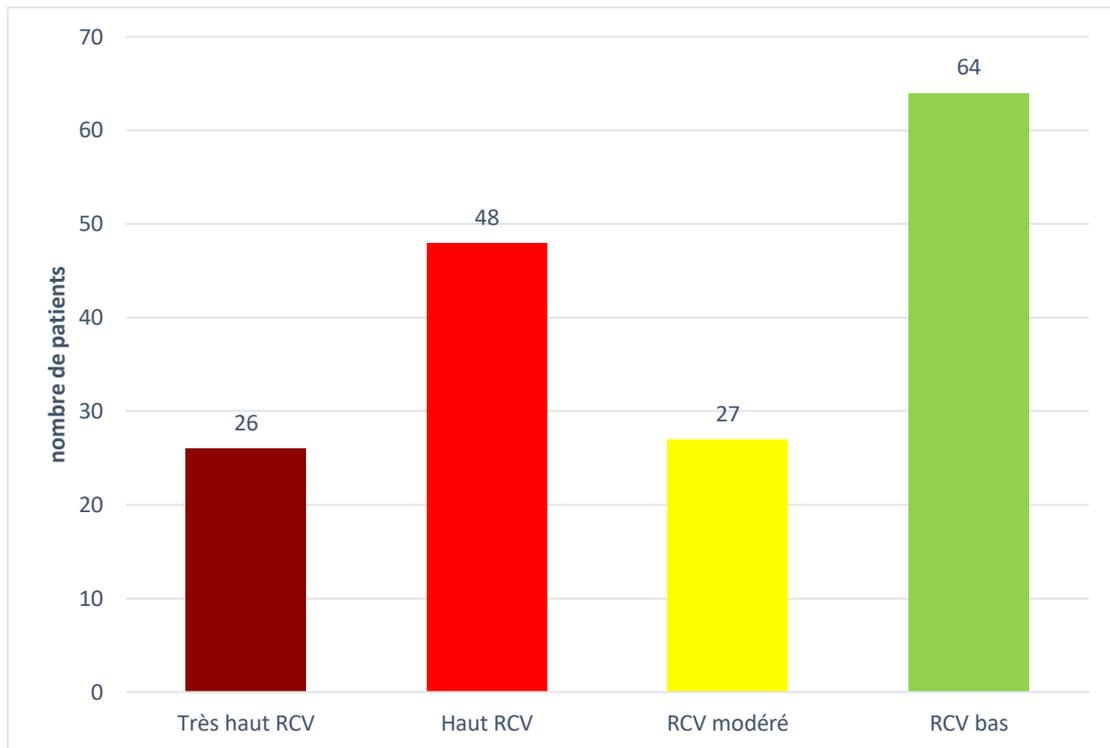


Figure 41. Classification des patients diabétiques selon le RCV.

1.3.5. Microalbuminurie

Le RAC moyen des patients pour lesquels la microalbuminurie a été dosée est de $52,21 \pm 127,14$ mg d'albumine/g de créatinine, allant de 0,032 mg d'albumine/g de créatinine jusqu'à 791 mg d'albumine/g de créatinine. Parmi les 117 patients diabétiques pour lesquels la microalbuminurie a été dosée, 22 patients soit 18,80 % avaient un RAC compris entre 30 et 300 mg d'albumine/ g de créatinine. Par ailleurs, 5 patients soit 4,27 % de l'échantillon avaient un RAC > 300 mg d'albumine/ g de créatinine. La répartition des patients selon le taux de la microalbuminurie est représentée sur la figure 42.

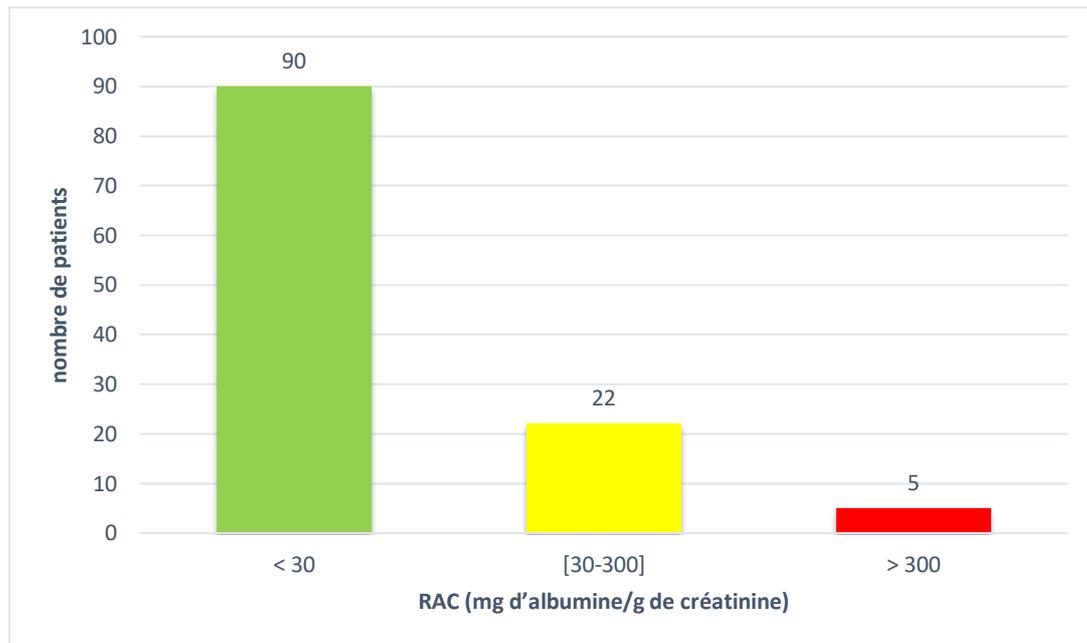


Figure 42. Répartition des patients selon le taux de microalbuminurie.

1.3.6. Selon le taux sanguin de cholestérol total

Notre population présente un taux de CT moyen de $1,81 \pm 0,38$ g/L, avec une valeur minimale de 0,85 g/L et une valeur maximale de 3,24 g/L. Nos résultats indiquent que 50,3 % des diabétiques ont des taux normaux de CT (entre 1,5 et 2 g/L), 20 % présentent des valeurs inférieures à la normale (CT < 1,5 g/L), et 29,7 % des diabétiques ont des valeurs supérieures à la normale (> 2 g/L). La répartition des patients selon le taux sanguin de CT est représentée sur la figure 43.

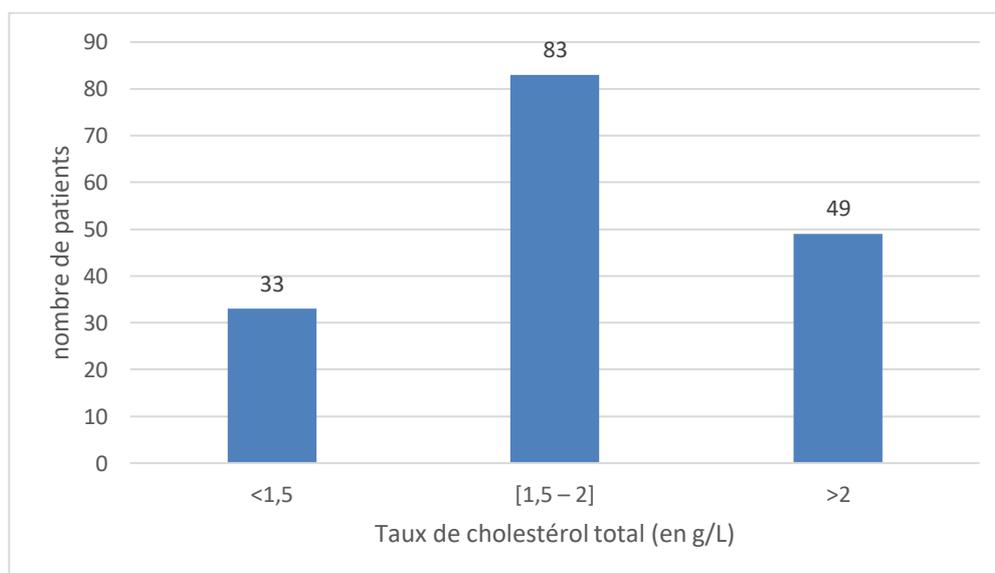


Figure 43. Répartition des patients diabétiques selon le taux de CT.

1.3.7. Selon le taux sanguin des triglycérides

Notre population présente un taux de TG moyen de $1,39 \pm 0,69$ g/L, avec une valeur minimale de 0,35 g/L et une valeur maximale de 3,95 g/L. Nos résultats indiquent que 34 % des patient présentaient une hypertriglycéridémie dont 26.78 % avaient un taux de TG $> 2,5$ g/L. La répartition des patients selon le taux sanguin des triglycérides est représentée sur la figure 44.

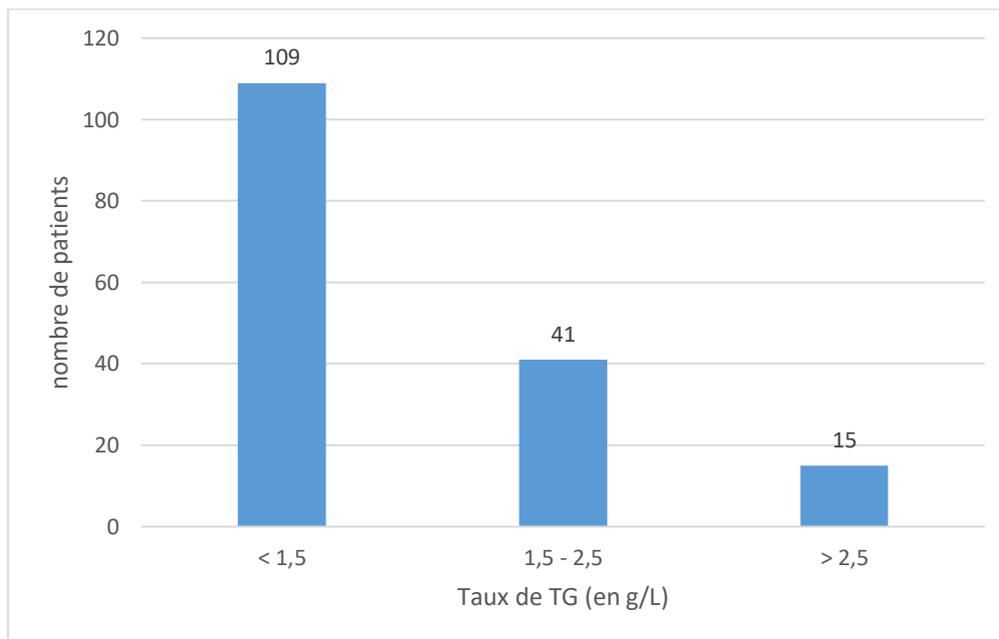


Figure 44. Répartition des patients diabétiques selon le taux de TG.

1.3.8. Selon le taux sanguin de HDL-c

Notre population présente un taux de CT moyen de $0,50 \pm 0,10$ g/L, avec une valeur minimale de 0,29 g/L et une valeur maximale de 0,85 g/L. Nos résultats indiquent que 139 patients soit 84,24 % avaient des taux de HDL-c inférieures à la norme. La répartition des patients selon le taux sanguin de HDL-c est représentée sur la figure 45.

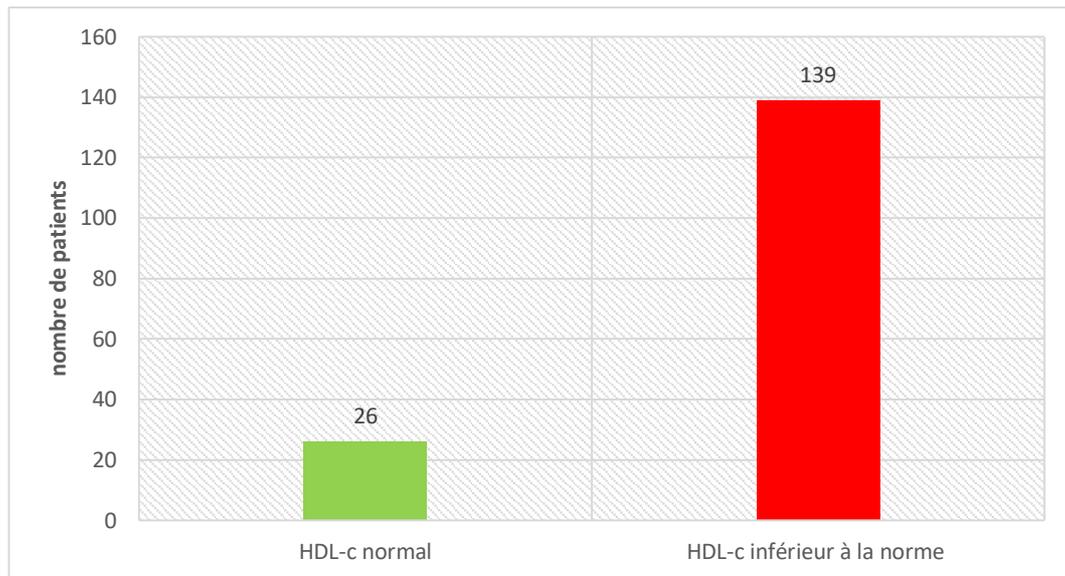


Figure 45. Répartition des patients selon le taux sanguin de HDL-c.

1.3.9. LDL-c

Parmi les 165 patients diabétiques, seul 75 patients soit 45,45 % ont atteint les objectifs thérapeutiques du LDL-c fixés par les recommandations ESC 2019. La répartition des patients selon l'objectif thérapeutique du LDL-c est représentée sur la figure 46.

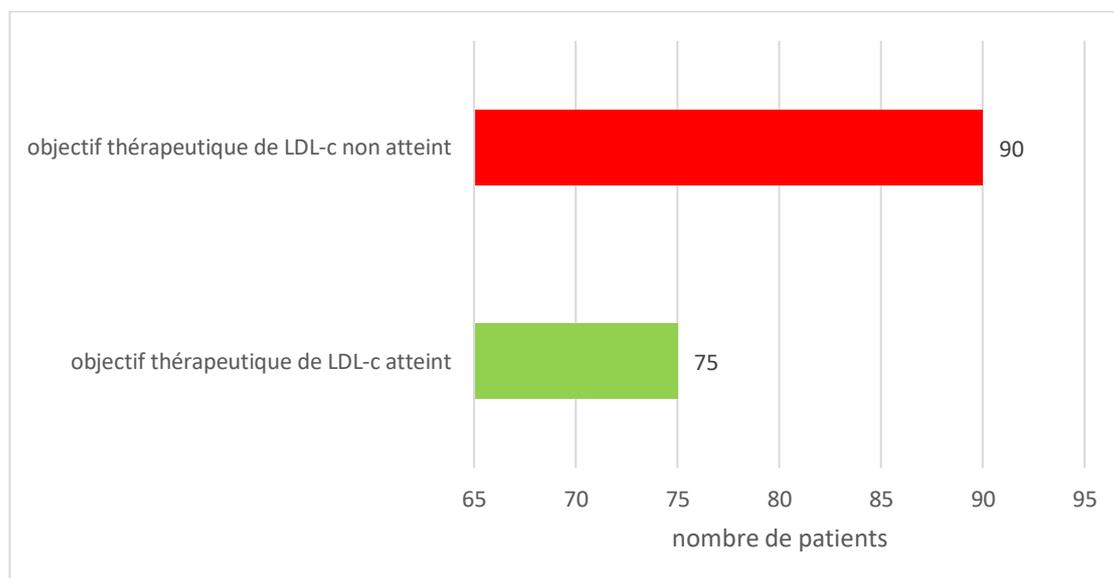


Figure 46. Répartition des patients diabétiques selon les objectifs thérapeutiques du LDL-c.

1.3.10. Selon le taux sanguin de la Lp (a)

Notre population présente un taux de Lp (a) moyen de $0,21 \pm 0,23$ g/L, avec une valeur minimale de 0,00 g/L et une valeur maximale de 1,04 g/L. Dans notre série, nous avons retrouvé une hyperlipoprotéïnémie (a) chez 20 % des diabétiques soit 33 patients. La répartition des patients selon le taux sanguin de la Lp (a) est représentée sur la figure 47.

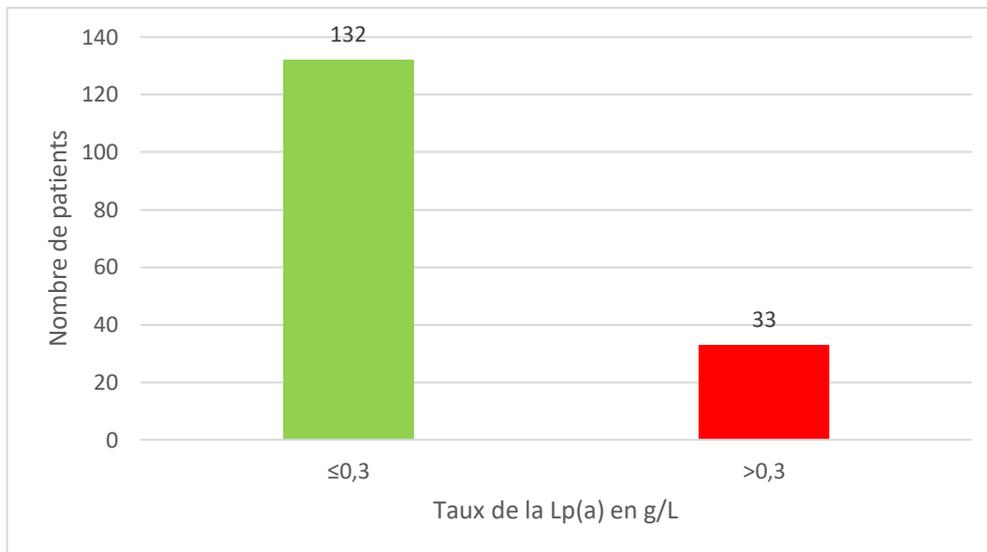


Figure 47. Répartition des patients diabétiques selon le taux de la Lp (a).

1.3.11. Selon le taux sanguin d'Apo A

Notre population présente un taux d'apo A moyen de $1,51 \pm 0,25$ g/L, avec une valeur minimale de 0,85 g/L et une valeur maximale de 2,26 g/L. Parmi l'ensemble des patients, seul 2 patients soit 1,21 % avaient une apo A basse. La répartition des patients selon le taux sanguin de l'apo A est représentée sur la figure 48.

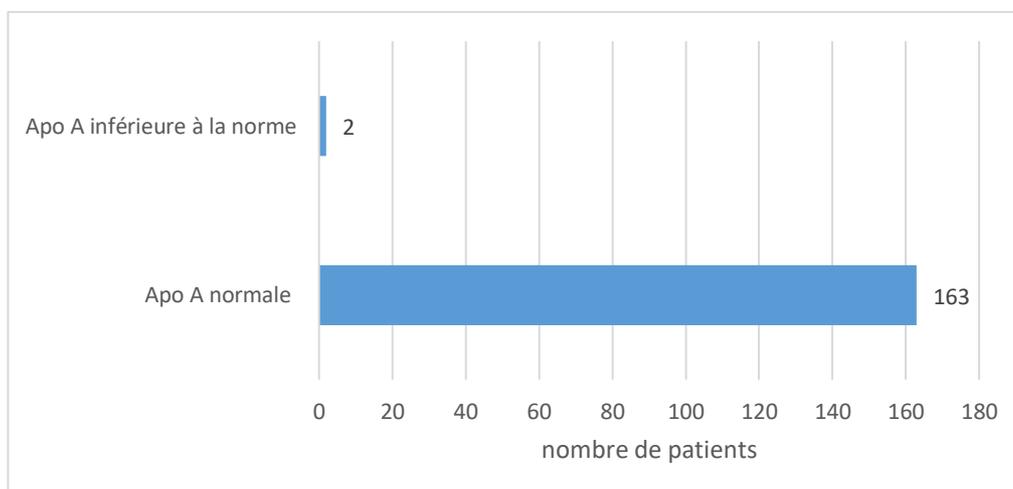


Figure 48. Répartition des patients selon taux sanguin de l'apo A.

1.3.12. Selon le taux sanguin d'Apo B

Notre population présente un taux d'apo B moyen de $0,91 \pm 0,24$ g/L, avec une valeur minimale de 0,31 g/L et une valeur maximale de 1,82 g/L. Parmi l'ensemble des patients, 18 patients soit 10,9 % avaient une apo B supérieure à la norme. La répartition des patients selon taux sanguin de l'apo B est représentée sur la figure 49.

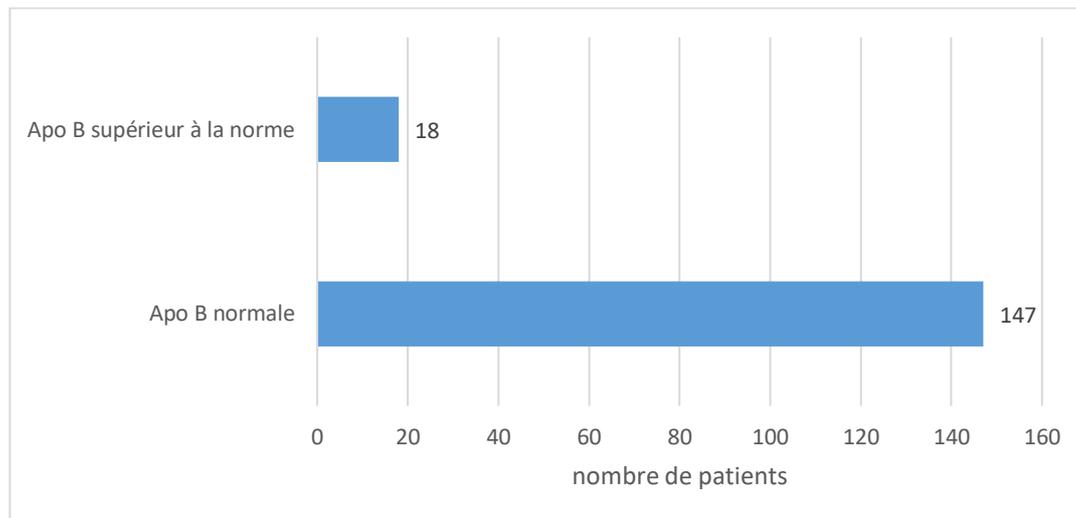


Figure 49. Répartition des patients selon taux sanguin de l'apo B.

2. Volet analytique

2.1. Etude de l'association entre le sexe et l'équilibre glycémique et les différents paramètres anthropométriques

2.1.1. L'âge

➤ Répartition selon l'âge et le sexe

La répartition des patients selon l'âge et le sexe ne montre pas de différence statistiquement significative ($p=0.714$) entre ces deux variables. La répartition des patients selon l'âge et le sexe figure dans le tableau 10.

Tableau 10. Répartition des patients selon l'âge et le sexe.

	sexe	effectif	moyenne	Ecart type	p valeur
Age	Homme	62	57,02	11,637	0,714
	Femme	103	57,66	10,432	

➤ Répartition selon l'âge et l'équilibre glycémique

On ne constate pas de différence significative ($p = 0,571$) entre l'équilibre glycémique et l'âge. La répartition des patients selon l'âge et l'équilibre glycémique figure dans le tableau 11.

Tableau 11. Répartition des patients selon la tranche d'âge et l'équilibre glycémique.

	équilibre glycémique	effectif	moyenne	Ecart type	p valeur
Age	Equilibrés	100	57,03	11,852	0,571
	Non équilibrés	65	58,02	9,214	

2.1.2. L'IMC

➤ Répartition selon l'IMC et le sexe

Il existe une différence statistiquement significative ($p=0.001$) entre l'IMC et le sexe, avec une prédominance de l'obésité chez les femmes que chez les hommes (Tableau 12).

Tableau 12. Répartition des patients selon l'IMC et le sexe.

	sexe	effectif	moyenne	Ecart type	p valeur
IMC	Hommes	62	27,168	3,589	0,001
	Femmes	103	30,021	5,800	

➤ Répartition selon l'IMC et l'équilibre glycémique

Les résultats du tableau 13 ne mettent pas en évidence une relation entre l'équilibre glycémique et l'IMC. Il n'existe pas de relation statistiquement significative entre ces deux paramètres.

Tableau 13. Répartition des patients selon l'IMC et l'équilibre glycémique.

	équilibre glycémique	effectif	moyenne	Ecart type	p valeur
IMC	Equilibrés	100	28,375	4,990	0,082
	Non équilibrés	65	29,831	5,567	

2.1.3. RTH

➤ Répartition selon le risque sur la santé, basé sur le RTH, et le sexe

L'étude de la relation entre le risque sur la santé, basé sur le RTH, et le sexe a révélé que le risque est plus élevé chez les femmes que chez les hommes. Par conséquent, il existe une relation statistiquement significative ($p=0,001$) entre ces deux paramètres (Tableau 14).

Tableau 14. Répartition des patients selon l'IMC et l'équilibre glycémique.

Risque sur la santé	Hommes	Femmes	p valeur
Faible risque	19	7	0,001
Risque modéré	18	12	
Risque élevé	25	84	

➤ **Répartition selon le risque sur la santé, basé sur le RTH, et l'équilibre glycémique**

On ne constate pas de différence significative ($p = 0,301$) entre les diabétiques équilibrés et non équilibrés et le risque sur la santé basé sur le RTH (Tableau 15).

Tableau 15. Répartition des patients selon le risque sur la santé, basé sur le RTH, et l'équilibre glycémique.

Risque sur la santé	Equilibrés	Non équilibrés	p valeur
Faible risque	19	7	0,301
Risque modéré	16	14	
Risque élevé	65	44	

2.1.4. Activité physique

➤ **Répartition selon l'activité physique et le sexe**

D'après les résultats du tableau, on constate que l'exercice d'une activité physique intense est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes, avec une différence statistiquement significative ($p=0,044$) (Tableau 16).

Tableau 16. Répartition des patients selon l'activité physique et le sexe.

Activité physique	Hommes	Femmes	p valeur
Non	19	52	0,044
Légère	36	42	
Oui	7	9	

➤ **Répartition selon l'activité physique et l'équilibre glycémique**

Les résultats du tableau 17 ne mettent pas en évidence l'existence d'une relation statistiquement significative entre l'exercice de l'activité physique et l'équilibre glycémique ($p=0,84$).

Tableau 17. Répartition des patients selon l'activité physique et l'équilibre glycémique.

Activité physique	Equilibrés	Non équilibrés	p valeur
Non	42	29	0,84
Légère	49	7	
Oui	9	29	

2.1.5. Suivi du régime alimentaire

➤ Répartition selon le suivi du régime alimentaire et le sexe

L'étude de la relation entre le suivi du régime alimentaire et le sexe ne montre pas une différence statistiquement significative ($p=0,901$) (Tableau 18).

Tableau 18. Répartition des patients diabétiques selon le suivi du régime alimentaire et le sexe.

Régime	Hommes	Femmes	p valeur
Suivi du régime	32	51	0,901
Non suivi du régime	18	29	
Plus ou moins	12	23	

➤ Répartition selon le suivi du régime alimentaire et l'équilibre glycémique

On ne constate pas de différence statistiquement significative entre le suivi du régime alimentaire et l'équilibre glycémique ($p=0,894$) (Tableau 19).

Tableau 19. Répartition des patients diabétiques selon le suivi du régime alimentaire et l'équilibre glycémique.

Régime	Equilibrés	Non équilibrés	p valeur
Suivi du régime	51	32	0,894
Non suivi du régime	29	18	
Plus ou moins	20	15	

2.1.6. Tabagisme

➤ Répartition selon le tabagisme et le sexe

La fréquence du tabagisme est plus importante chez les hommes que chez les femmes. L'analyse statistique par le test du Khi 2, montre une différence statistiquement significative ($p=0.0001$) entre le tabagisme et le sexe (Tableau 20).

Tableau 20. Répartition des patients diabétiques selon le tabagisme et le sexe.

Tabagisme	Hommes	Femmes	p valeur
Fumeur	18	0	0,0001
Non-fumeur		103	

➤ **Répartition selon le tabagisme et l'équilibre glycémique**

Il n'y pas de différence statistiquement significative ($p=0.644$) entre le tabagisme et l'équilibre glycémique (Tableau 21).

Tableau 21. Répartition des patients diabétiques selon le tabagisme et l'équilibre glycémique.

Tabagisme	Equilibrés	Non équilibrés	p valeur
Fumeur	10	8	0,644
Non-fumeur	90	57	

2.1.7. Ethylisme

➤ **Répartition selon l'éthylisme et le sexe**

La consommation d'alcool est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes. L'analyse statistique par le test du Khi 2, montre une différence statistiquement significative ($p=0.0001$) entre la consommation d'alcool et le sexe (Tableau 22).

Tableau 22. Répartition des patients diabétiques selon l'éthylisme et le sexe.

Ethylisme	Hommes	Femmes	p valeur
Consommateur d'alcool	9	0	0,0001
Non consommateur d'alcool	53	103	

➤ **Répartition selon l'éthylisme et l'équilibre glycémique**

Il n'y pas de différence statistiquement significative ($p=0.761$) entre la consommation d'alcool et l'équilibre glycémique (Tableau 23).

Tableau 23. Répartition des patients selon l'éthylisme et l'équilibre glycémique.

Ethylisme	Equilibrés	Non équilibrés	p valeur
Consommateur d'alcool	6	3	0,761
Non consommateur d'alcool	94	62	

2.2. Etude de l'association entre le sexe et l'équilibre glycémique et les différentes données concernant l'histoire du diabète

2.2.1. Durée d'évolution

➤ Répartition selon la durée d'évolution et le sexe

Les résultats du tableau 24 montrent qu'il n'existe pas de relation statistiquement significative ($p=0,173$) entre la durée d'évolution du diabète et le sexe.

Tableau 24. Répartition des patients selon la durée d'évolution et le sexe.

	sexe	Effectif	Moyenne	Ecart type	p valeur
Durée d'évolution	Hommes	62	9,02	8,083	0,173
	femmes	103	7,53	5,785	

➤ Répartition selon la durée d'évolution et l'équilibre glycémique

En croisant l'ancienneté du diabète avec l'équilibre glycémique, nous avons trouvé une relation statistiquement significative ($p=0,0001$) entre ces deux paramètres. Les patients diabétiques avec une durée moins longue sont plus équilibrés (Tableau 25).

Tableau 25. Répartition des patients selon la durée d'évolution et l'équilibre glycémique.

	Equilibre	Effectif	Moyenne	Ecart type	p valeur
Durée d'évolution	équilibrés	100	6,32	5,680	0,0001
	non équilibrés	65	10,82	7,389	

2.2.2. Type de traitement

➤ Répartition selon le type de traitement et le sexe

La prise d'insuline est plus fréquente chez les hommes par rapport aux femmes. Une différence significative existe entre le type de traitement et le sexe ($p=0,047$) (Tableau 26).

Tableau 26. Répartition des patients selon le type de traitement et le sexe.

Type de traitement	Hommes	Femmes	p valeur
ADO	43	86	0,047
ADO + insuline	12	14	
Insuline	7	3	

➤ **Répartition selon le type de traitement et l'équilibre glycémique**

Les résultats du tableau 27 montrent que l'équilibre glycémique est atteint plus fréquemment chez les patients mis sous ADO seul, que chez les patients mis sous insulinothérapie. Par conséquent, il existe une relation statistiquement significative entre le type de traitement et l'équilibre glycémique ($p=0,0001$).

Tableau 27. Répartition des patients selon le type de traitement et l'équilibre glycémique.

Type de traitement	Equilibrés	Non équilibrés	p valeur
ADO	87	42	0,0001
ADO + insuline	12	14	
Insuline	1	9	

2.2.3. Le nombre d'antécédents personnels

➤ **Répartition selon le nombre d'antécédents personnels et le sexe**

Il n'existe pas de différence statistiquement significative ($p=0,437$) entre le nombre d'antécédents personnels et le sexe (Tableau 28).

Tableau 28. Répartition des patients selon le nombre d'antécédents personnels et le sexe.

Le nombre d'ATCD	Hommes	Femmes	p valeur
Pas d'ATCD	31	39	0,437
1 ATCD	22	43	
2 ATCD	8	17	
+ de 2 ATCD	1	4	

➤ **Répartition selon le nombre d'antécédents personnels et l'équilibre glycémique**

Il n'existe pas de différence statistiquement significative ($p=0,272$) entre le nombre d'antécédents personnels et le sexe (Tableau 29).

Tableau 29. Répartition des patients selon le nombre d'antécédents personnels et l'équilibre glycémique.

Le nombre d'ATCD	Equilibrés	Non équilibrés	p valeur
Pas d'ATCD	42	28	0,272
1 ATCD	42	23	
2 ATCD	15	10	
+ de 2 ATCD	1	4	

2.3. Etude de l'association entre le sexe et l'équilibre glycémique et les différents paramètres biologiques

2.3.1. L'équilibre glycémique

➤ Répartition selon l'équilibre glycémique et le sexe

Nous n'avons pas trouvé de relation statistiquement significative entre l'équilibre glycémique et le sexe ($p=0,132$) (Tableau 30).

Tableau 30. Répartition des patients diabétiques selon l'équilibre glycémique et le sexe.

	Hommes	femmes	p valeur
Equilibrés	33	67	0,132
Non équilibrés	29	36	

2.3.2. DFG

➤ Répartition selon le DFG et le sexe

L'analyse statistique montre que le DFG est plus élevé chez les femmes que chez les hommes, mais il n'y a pas de différence statistiquement significative ($p=0,054$) entre les deux sexes (Tableau 31).

Tableau 31. Répartition des patients selon le DFG et le sexe.

	Sexe	Effectif	Moyenne	Ecart type	p valeur
DFG	Hommes	62	115,994	37,305	0,054
	Femmes	103	127,398	36,323	

➤ Répartition selon le DFG et l'équilibre glycémique

Il n'y pas de différence statistiquement significative ($p=0,919$) entre la valeur moyenne du DFG des patients équilibrés et la valeur moyenne des patients non équilibrés (Tableau 32).

Tableau 32. Répartition des patients selon le DFG et l'équilibre glycémique.

	Equilibre	Effectif	Moyenne	Ecart type	p valeur
DFG	Equilibrés	100	122,85	35,264	0,919
	Non équilibrés	65	123,46	39,807	

2.3.3. Risque cardiovasculaire

➤ Répartition selon le risque cardiovasculaire et le sexe

Comme le montre les résultats du tableau 33, il existe une relation statistiquement significative ($p=0,02$) entre le niveau de risque cardiovasculaire et le sexe. Dans notre série, les femmes présentent un risque cardiovasculaire plus bas par rapport aux hommes.

Tableau 33. Répartition des patients selon le risque cardiovasculaire et le sexe.

	Hommes	Femmes	p valeur
Très haut RCV	16	10	0,02
Haut RCV	20	28	
RCV modéré	8	19	
RCV bas	18	46	

➤ Selon l'équilibre glycémique

La comparaison entre le groupe des équilibrés et des non équilibrés et le risque cardiovasculaire montre une relation statistiquement significative ($p=0,004$). Les patients équilibrés ont un risque cardiovasculaire plus bas par rapport aux patients non équilibrés (Tableau 34).

Tableau 34. Répartition des patients selon le risque cardiovasculaire et l'équilibre glycémique.

	Equilibrés	Non équilibrés	p valeur
Très haut RCV	14	12	0,004
Haut RCV	20	28	
RCV modéré	20	7	
RCV bas	46	18	

2.3.4. Microalbuminurie

➤ Répartition selon le RAC et le sexe

Dans notre série, la moyenne des RAC chez les hommes est nettement plus élevée que chez les femmes, sans que cette différence ne soit statistiquement significative ($p=0,609$) (Tableau 35).

Tableau 35. Répartition des patients selon la valeur du RAC et le sexe.

	Sexe	Effectif	Moyenne	Ecart type	p valeur
RAC	Hommes	47	59,598	104,642	0,609
	Femmes	70	47,257	155,712	

➤ **Répartition selon le RAC et l'équilibre glycémique**

Les résultats du tableau montrent que la moyenne des RAC chez les patients non équilibrés est nettement plus élevée que chez les patients équilibrés, sans que cette différence ne soit statistiquement significative ($p=0,319$).

Tableau 36. Répartition des patients selon la valeur du RAC et l'équilibre glycémique.

	Equilibre	Effectif	Moyenne	Ecart type	p valeur
RAC	Équilibrés	70	42,571	108,304	0,319
	Non équilibrés	47	66,577	151,055	

2.3.5. Le taux de cholestérol total

➤ **Répartition selon le taux de cholestérol total et le sexe**

Les résultats du tableau 37 montrent que la moyenne de la cholestérolémie totale chez les femmes est plus élevée que chez les hommes. Il existe une relation statistiquement significative ($p=0,003$) entre le taux de cholestérol total et le sexe.

Tableau 37. Répartition des patients selon le taux de CT et le sexe.

	Sexe	Effectif	Moyenne	Ecart type	p valeur
Taux de CT	Hommes	62	1,700	0,389	0,003
	Femmes	103	1,885	0,366	

➤ **Répartition selon le taux de cholestérol total et l'équilibre glycémique**

Les résultats du tableau 38 montrent que la moyenne de la cholestérolémie totale chez les équilibrés est plus élevée que chez les non équilibrés, sans que la valeur ne soit significative ($p=0,466$).

Tableau 38. Répartition des patients selon le taux de CT et l'équilibre glycémique.

		Equilibre	Effectif	Moyenne	Ecart type	p valeur
Taux de CT	Equilibrés		100	1,833	0,369	0,466
	Non équilibrés		65	1,788	0,407	

2.3.6. Taux des triglycérides

➤ Répartition selon le taux des triglycérides et le sexe

La moyenne de la triglycéridémie est plus élevée chez les hommes que chez les femmes, avec une valeur p statistiquement non significative ($p=0,766$) (Tableau 39).

Tableau 39. Répartition des patients selon le taux de TG et le sexe.

		Sexe	Effectif	Moyenne	Ecart type	p valeur
Taux de TG	Hommes		62	1,413	0,726	0,766
	Femmes		103	1,380	0,683	

➤ Répartition selon le taux des triglycérides et l'équilibre glycémique

La moyenne de la triglycéridémie est plus élevée chez les patients non équilibrés que chez les patients équilibrés, avec une différence statistiquement non significative ($p=0,055$) (Tableau 40).

Tableau 40. Répartition des patients selon le taux de TG et l'équilibre glycémique.

		Equilibre	Effectif	Moyenne	Ecart type	p valeur
Taux de TG	Equilibrés		100	1,308	0,700	0,055
	Non équilibrés		65	1,522	0,679	

2.3.7. Le taux de HDL-c

➤ Répartition selon le taux de HDL-c et le sexe

Les résultats du tableau 41 ne montrent pas de différence statistiquement significative entre le taux de HDL-c et le sexe ($p=0,458$).

Tableau 41. Répartition des patients selon le taux de HDL-c et le sexe.

Taux de HDL-c	Hommes	femmes	p valeur
Normal	9	17	0,458
Inférieur à la norme	53	86	

➤ **Répartition selon le taux de HDL-c et l'équilibre glycémique**

Les résultats du tableau 42 montrent que 58,27 % des diabétiques avec une hypoHDLémie ont un diabète équilibré, sans que ces résultats soient statistiquement significatifs ($p=0,114$).

Tableau 42. Répartition des patients selon le taux de HDL-c et l'équilibre glycémique.

Taux de HDL-c	Equilibrés	Non équilibrés	p valeur
Normal	19	7	0,114
Inférieur à la norme	81	58	

2.3.8. LDL

Tableau 43. Répartition des patients selon le taux de LDL-c et l'objectif thérapeutique.

	Objectif thérapeutique de LDL-c atteint	Objectif thérapeutique de LDL-c non atteint	p valeur
Très haut RCV	2	24	< 0,0001
Haut RCV	14	34	
RCV modéré	12	15	
RCV bas	47	17	

2.3.9. Taux de la Lp (a)

➤ **Répartition selon le taux de la Lp (a) et le sexe**

On ne constate pas de différence statistiquement significative ($p=0,311$) entre le taux de la Lp (a) et le sexe (Tableau 44).

Tableau 44. Répartition des patients selon le taux de la Lp (a) et le sexe.

	Sexe	Effectif	Moyenne	Ecart type	p valeur
Taux de la Lp (a)	Hommes	62	0,1819	0,2290	0,311
	Femmes	103	0,2190	0,2256	

➤ **Répartition selon le taux de la Lp (a) et l'équilibre glycémique**

L'étude de la différence entre les taux de la Lp (a) chez les patients équilibrés et les patients non équilibrés ne montre pas de différence statistiquement significative ($p=0,640$) entre ces deux paramètres (Tableau 45).

Tableau 45. Répartition des patients selon le taux de la Lp (a) et l'équilibre glycémique.

	Equilibre	Effectif	Moyenne	Ecart type	p valeur
Taux de la Lp (a)	Equilibrés	100	0,1984	0,2180	0,640
	Non équilibrés	65	0,2154	0,2414	

2.3.10. Le taux de l'apo A

➤ Répartition selon le taux sanguin d'apo A et le sexe

L'analyse comparative par le test de khi 2 montre qu'un taux d'apo A inférieur à la norme est plus fréquent chez les hommes que chez les femmes, sans que cette différence ne soit statistiquement significative ($p=0,612$) (Tableau 46).

Tableau 46. Répartition des patients selon le taux sanguin d'apo A et le sexe.

Taux d'apo A	Hommes	femmes	p valeur
Normal	61	102	0,612
Inférieur à la norme	1	1	

➤ Répartition selon le taux d'apo A et l'équilibre glycémique

D'après les résultats du tableau, on ne constate pas de différence statistiquement significative ($p=0,634$) entre les taux d'apo A et l'équilibre glycémique (Tableau 47).

Tableau 47. Répartition des patients selon le taux d'apo A et l'équilibre glycémique.

Taux d'apo A	Equilibrés	Non équilibrés	p valeur
Normal	99	64	0,634
Inférieur à la norme	1	1	

2.3.11. Taux de l'apo B

➤ Répartition selon le taux d'apo B et le sexe

L'étude de la différence entre les taux d'apo B et le sexe montre que des taux d'apo B supérieurs à la norme sont plus fréquents chez les femmes que chez les hommes, avec une différence statistiquement significative ($p=0,002$) (Tableau 48).

Tableau 48. Répartition des patients selon le taux d'apo B et le sexe.

Taux d'apo B	Hommes	femmes	p valeur
Normal	61	86	0,002
Supérieur à la norme	1	17	

➤ Répartition selon le taux d'apo B et l'équilibre glycémique

Les résultats du tableau ne montrent pas de différence statistiquement significative ($p=0,412$) entre les taux d'apo B et l'équilibre glycémique (Tableau 49).

Tableau 49. Répartition des patients selon le taux d'apo B et l'équilibre glycémique.

Taux d'apo B	Equilibrés	Non équilibrés	p valeur
Normal	90	57	0,412
Supérieur à la norme	10	8	

2.4. Corrélations entre les différents paramètres

2.4.1. Corrélation entre le taux d'apo B et le taux de LDL-c

Il existe une corrélation linéaire positive statistiquement significative ($p < 0,0001$) entre les taux de LDL-c et l'apo B. Sur le total des valeurs de l'apo B, 70,62 % sont expliqués par les valeurs de LDL-c ($R^2 = 0,7062$). Nous pouvons estimer le taux d'apo B à partir du taux de LDL-c selon l'équation de régression linéaire suivante : $\text{Apo B (g/L)} = 0,6429 \text{ LDL (g/L)} + 0,2542$. La corrélation entre le taux d'apo B et le taux de LDL-c est représenté sur la figure 50.

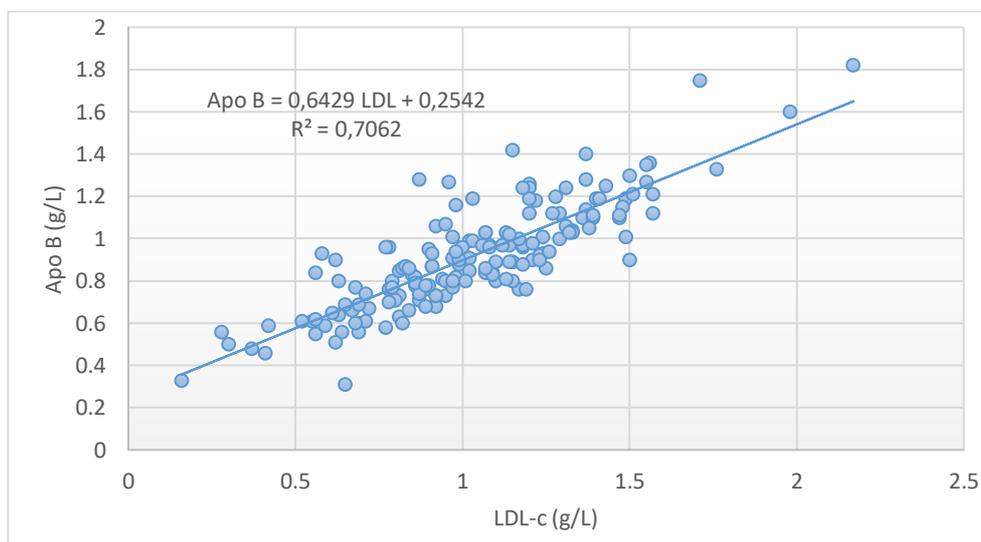


Figure 50. Corrélation entre le taux d'apo B et le taux de LDL-c.

2.4.2. Corrélation entre le taux d'apo A et le taux de HDL-c

Il existe une corrélation linéaire positive statistiquement significative ($p < 0,0001$) entre les taux de HDL-c et l'apo A. Sur le total des valeurs de l'apo A, 71,51 % sont expliqués par les valeurs

de HDL-c ($R^2 = 0,7151$). Nous pouvons estimer le taux d'apo A à partir du taux de HDL-c selon l'équation de régression linéaire suivante : $\text{Apo A (g/L)} = 2,0764 \text{ HDL (g/L)} + 0,4533$. La Corrélation entre le taux d'apo A et le taux de HDL-c est représentée sur la figure 51.

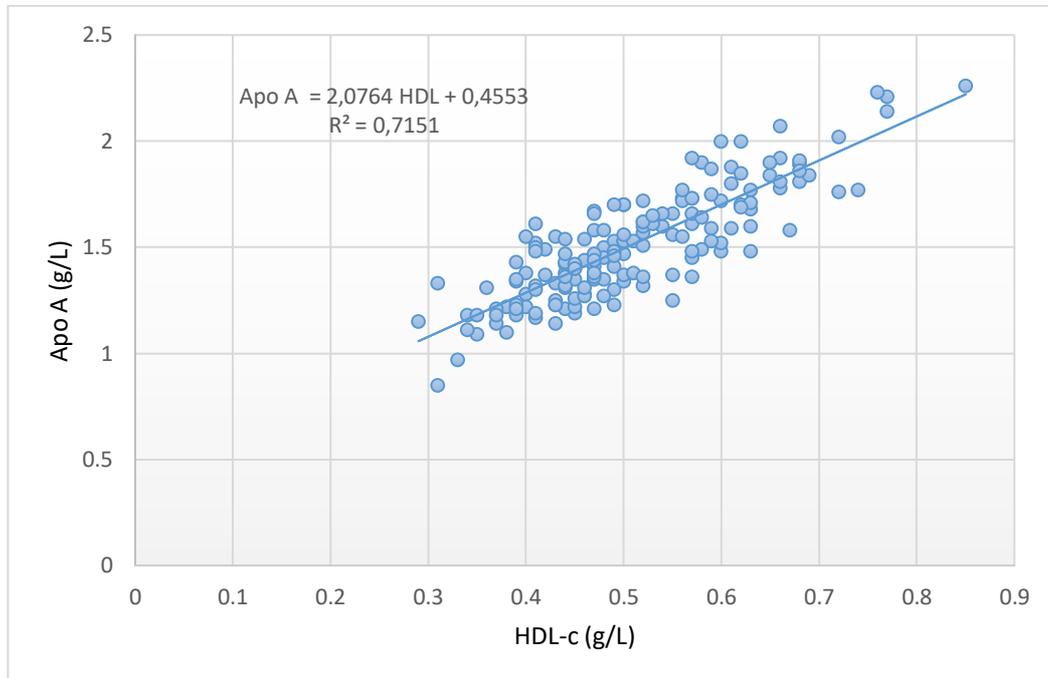


Figure 51. Corrélation entre le taux d'apo A et le taux de HDL-c.

2.4.3. Corrélation entre les taux de l'apo B et le non HDL-c

Il existe une corrélation linéaire positive statistiquement significative ($p < 0,0001$) entre les taux de l'apo B et le non HDL-c dans 85,93 % des cas. La corrélation entre les taux de l'apo B et le non HDL-c est représentée sur la figure 52.

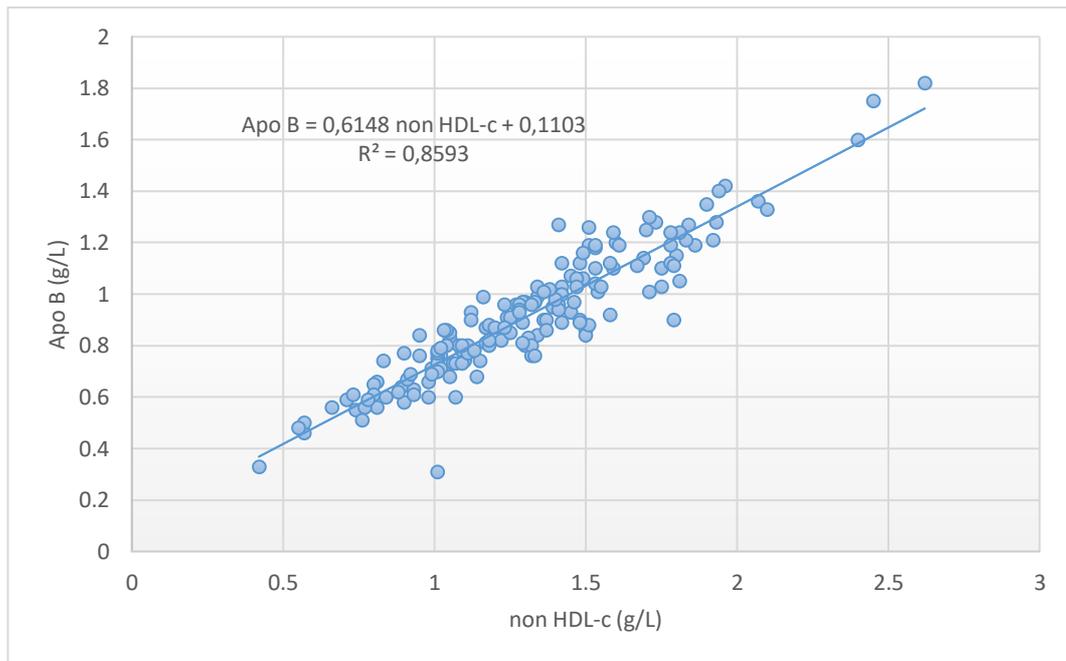


Figure 52. Corrélation entre le taux du non HDL-c et le taux d'apo B.

2.4.4. Corrélation entre les taux de LDL-c et le non HDL-c

Il existe une corrélation linéaire positive statistiquement significative ($p < 0,0001$) entre les taux du LDL-c et du non HDL-c dans 86,03 % des cas. La corrélation entre les taux de LDL-c et le non HDL-c est représentée sur la figure 53.

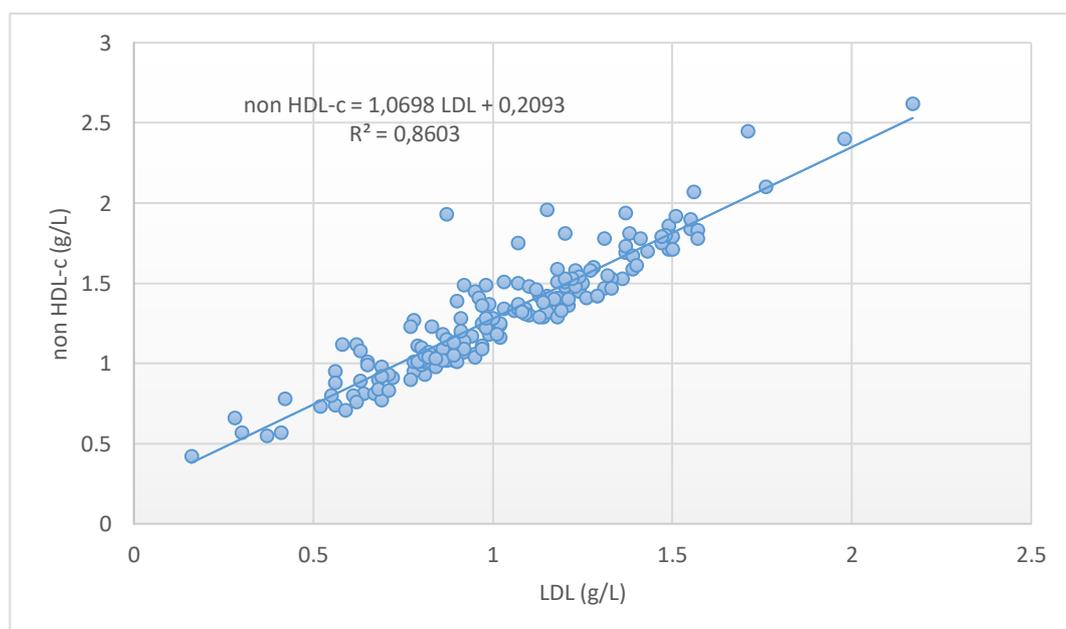


Figure 53. Corrélation entre les taux de LDL-c et le non HDL-c.

2.4.5. Corrélation entre les rapports $\frac{LDL-c}{HDL-c}$ et $\frac{Apo B}{Apo A}$

Il existe une corrélation linéaire positive statistiquement significative ($p < 0,0001$) entre les rapports $\frac{LDL-c}{HDL-c}$ et $\frac{Apo B}{Apo A}$ dans 80,87 % des cas. La corrélation entre les rapports $\frac{LDL-c}{HDL-c}$ et $\frac{Apo B}{Apo A}$ est représentée sur la figure 54.

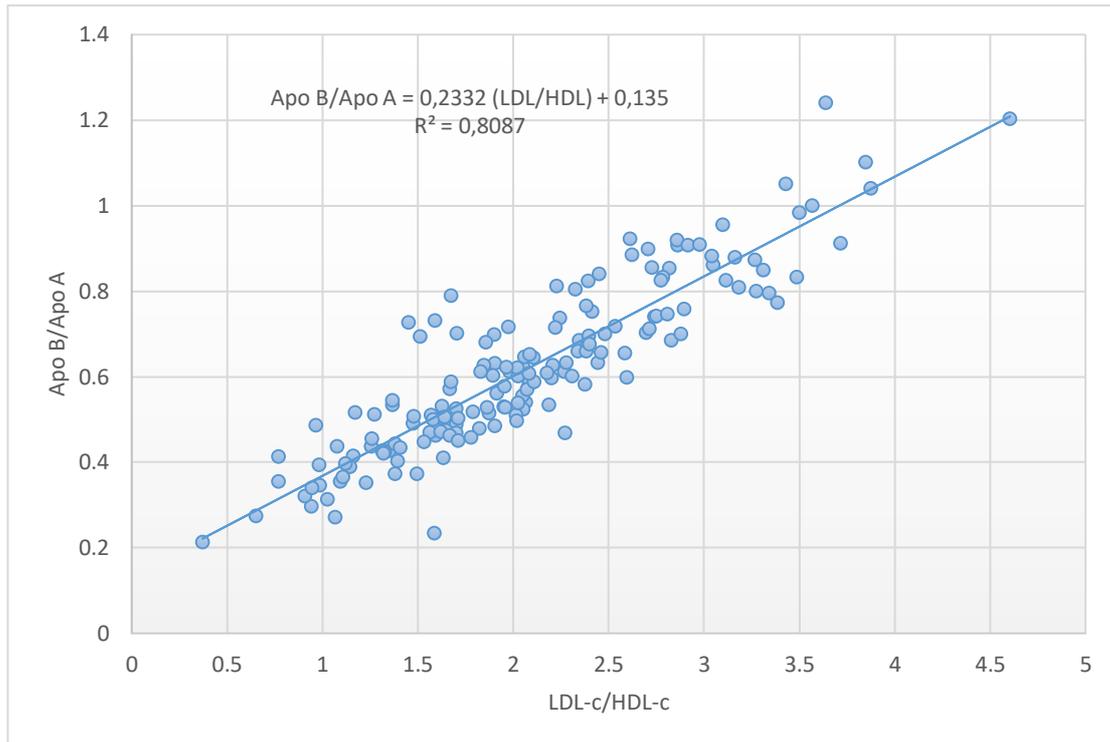


Figure 54. Corrélation entre les rapports $\frac{LDL-c}{HDL-c}$ et $\frac{Apo B}{Apo A}$.

Chapitre III :

Discussion

1. Limites de l'étude

Comme toute recherche, la présente étude s'est heurtée à plusieurs limites principalement :

- Le nombre réduit des patients explique que plusieurs résultats étaient non significatifs, une étude sur une série plus grande serait d'un grand intérêt.
- Biais de sélection : cet échantillon n'est pas représentatif de la population de la wilaya de Tizi-Ouzou et les résultats observés ne peuvent être extrapolés à l'ensemble de la population diabétique ;
- Biais de prévarication : mensonges et omissions volontaires quant au suivi du régime alimentaire, l'exercice de l'activité physique et la consommation du tabac et de l'alcool ;
- Biais de mémorisation : la date de découverte du diabète est probablement plus aléatoire lorsqu'elle est ancienne ;
- Le manque de réactif a fait que la microalbuminurie n'a pas pu être dosée pour tous les patients.

2. Discussion des résultats

2.1. Diabète de type 2 et sexe

Nos résultats montrent que le diabète touche les deux sexes avec une prédominance féminine (62,42 % de femmes et 37,57 % d'hommes). Ces résultats concordent avec les résultats de plusieurs études résumées dans le tableau. Toutefois, ces résultats ne permettent pas d'affirmer qu'il y a un lien particulier entre le DT2 et le sexe féminin, certaines explications trouvées dans la littérature impliquent la longévité du sexe féminin par rapport au sexe masculin. Cette prédominance féminine dans notre étude, pourrait être expliquée aussi par une fréquentation supérieure des femmes par rapport aux hommes des structures hospitalières.

Tableau 50. Répartition des patients selon le sexe dans différentes études.

Etude	Nbre de patients	Femmes	Hommes	Ref
Notre étude (Algérie, 2021)	165	103 (62,42 %)	62 (37,57 %)	
DiabCare (Algérie, 2018)	14 609	9 083 (62,17 %)	5 526 (37,83 %)	(10)
Sow et al. (Sénégal, 2016)	410	256 (62,4 %)	154 (37,6 %)	(209)

Ben Hadj Hassen et al. (Tunisie, 2016)	101	63 (62,38 %)	38 (37,62 %)	(210)
Purifine Ake-Tano et al. (Côte d’Ivoire, 2015)	377	234 (62,1 %)	143 (37,9 %)	(211)
Affangla et al. (Sénégal, 2016)	273	190 (69,6 %)	83 (30,4 %)	(212)

Par contre, l’étude de ZAOUI et al. rapporte que les hommes sont plus touchés que les femmes (54,2% vs 45,8%) expliquant ceci par le fait que les hommes sont quelquefois des fumeurs ou bien des anciens tabagiques ce qui pourrait favoriser une insulino-résistance impliquée dans la physiopathologie du DT2 (213).

2.2. Diabète de type 2 et âge

Le DT2 était souvent considéré, à tort, comme la maladie des personnes âgées. Cependant, une littérature bien documentée s’appuie sur les progrès de la recherche médicale de ces dernières années pour affirmer l’incidence du DT2 dans la population jeune (214). Toutefois, la prévalence du diabète de type 2 augmente fortement avec l’âge et présente un pic après la cinquantaine, du fait à la fois d’une augmentation de la résistance à l’insuline et d’une réduction de sa sécrétion. La distribution de notre série a révélé que l’âge moyen des patients au moment de l’étude était de $56,6 \pm 10,87$ ans. La tranche d’âge [50-60[était la plus représentée avec une fréquence de 40,6 %. Nos résultats sont cohérents avec les résultats des autres études faites objectivant un âge moyen des patients autour de 60 ans, et qui sont résumés dans le tableau.

Tableau 51. Répartition des patients selon l’âge dans différentes études.

Etude	Nbre de patients	Moyenne d’âge (années)	Tranche d’âge	Ref.
Notre étude (Algérie, 2021)	165	$56,6 \pm 10,87$	50-60	
Raharinavalona et al. (Madagascar, 2017)	219	$58,58 \pm 11,10$	55-65	(215)
Sow et al. (Sénégal, 2016)	410	$56,21 \pm 9,93$	50-60	(209)
Affangla et al. (Sénégal, 2016)	273	$59,27 \pm 11,26$	55-65	(212)
Ben Hadj Hassen et al. (Tunisie, 2016)	101	$58,7 \pm 10,29$	-	(210)
EpiDiaM (Maroc, 2015)	1196	$57,5 \pm 10,4$	50-60	(216)

Purifine Ake-Tano et al. (Cote d'ivoire, 2014)	384	56,2 ± 11,7	55-65	(217)
Abdesselem et al. (Tunisie, 2014)	100	56,4 ± 11,1	55-65	(218)

2.3. Diabète de type 2 et corpulence

Comme il a été souligné dans la partie des résultats, l'indice de masse corporelle moyen est de $28,95 \pm 5,25$ kg/m². Les patients étaient en surpoids dans 48,48 % et en obésité dans 34,54 % des cas. Plusieurs études réconfortent ce résultat mettant en évidence le surpoids chez le diabétique de type 2.

Tableau 52. Répartition des patients selon l'IMC dans différentes études.

Etude	Nbre de patients	IMC moyen (kg/m²)	Ref.
Notre étude (Algérie, 2021)	165	28,95 ± 5,25	
DiabCare (Algérie, 2018)	14 609	28,9 ± 4,9	(10)
Zeghari et al. (Maroc, 2016)	1960	29,15 ± 3,2	(219)
Ben Hadj Hassen et al. (Tunisie, 2016)	101	30,13 ± 5,39	(210)
Abdesselem et al. (Tunisie, 2014)	100	30,5 ± 5,7	(218)
Gautier et al (France)	499	29,9 ± 5,4	(220)
Chelbi et al. (Tunisie)	120	28,15 ± 6,17	(221)

Par ailleurs, nos résultats montrent aussi que le surpoids et l'obésité prédominent plus chez les femmes (53,93 %) que chez les hommes (29,09 %) avec une différence statistiquement significative (**p = 0,001**). Guira et al. (222) à Ouagadougou avaient retrouvé cette prédominance féminine à 87,62%. Affangla et al. (212) avaient retrouvé que l'obésité et le surpoids concernaient plus les femmes (n : 83 ; 30,53%) que les hommes (n : 36 ; 13,25%) avec une différence statistiquement significative (**p=0,0001**). Cette nette prédominance féminine de l'obésité et du surpoids pourrait être expliquée d'une part par des raisons génétiques et d'autre part par la sédentarité des femmes qui sont pour la plupart des femmes au foyer.

2.4. Diabète de type 2 et durée d'évolution

L'ancienneté moyenne du diabète de nos patients était $8,09 \pm 6,75$ ans. Les travaux avec lesquels nos résultats concordent sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 53. Répartition des patients selon la durée d'évolution du DT2 selon diverses études.

Etude	Nbre de patients	Durée d'évolution moyenne (années)	Ref.
Notre étude (Algérie, 2021)	165	$8,09 \pm 6,75$	
Sow et al. (Sénégal, 2016)	410	$8,86 \pm 2,3$	(209)
EpiDiaM (Maroc, 2015)	1196	$8 \pm 6,6$	(216)
Affangla et al. (Sénégal, 2016)	273	$7,31 \pm 5,91$	(212)
Purifine Ake-Tano et al. (Côte d'ivoire, 2014)	384	$8,6 \pm 5,9$	(217)
Abdesselem et al. (Tunisie, 2014)	100	$7 \pm 3,8$	(218)

2.5. Diabète de type 2 et équilibre glycémique

L'HbA1c constitue un outil essentiel pour la surveillance de l'équilibre glycémique des diabétiques. L'HbA1c moyenne de notre série est de $7,11 \pm 2,05$ %. Ces résultats concordent avec certaines études résumées dans le tableau ci-dessous. Néanmoins, nos résultats montrent que 60,60 % des patients sont équilibrés. Cet équilibre peut éventuellement s'expliquer par le fait que les patients respectent les prescriptions hygiéno-diététiques et suivent correctement leur traitement.

Tableau 54. Répartition des patients selon l'équilibre glycémique dans différentes études.

Etude	Nbre de patients	HbA1c moyenne (%)	Ref.
Notre étude (Algérie, 2021)	165	$7,11 \pm 2,05$	
Mbaye et al. (Sénégal, 2008)	318	$7,6 \pm 3,2$	(223)
Abdesselem et al. (Tunisie, 2014)	100	$7,6 \pm 1,4$	(218)
Raharinalona et al. (Madagascar, 2017)	219	$8,73 \pm 2,51$	(215)

2.6. Durée d'évolution du diabète et équilibre glycémique

La corrélation entre l'équilibre glycémique et l'ancienneté du diabète montre une différence statistiquement significative entre ces deux paramètres ($p=0,001$), en effet plus le diabète est ancien et plus c'est difficile de l'équilibrer à cause des comorbidités associées et des complications micro et macroangiopathiques installées. Ces résultats concordent avec le travail de Faraoun et al. (224) qui a trouvé que plus le diabète évolue dans le temps, plus l'HbA1c augmente.

2.7. Activité physique et équilibre glycémique

Une activité physique régulière permet au diabétique un équilibre métabolique optimal. Dans notre étude on n'a pas trouvé une corrélation significative entre l'exercice de l'activité physique et l'équilibre glycémique, comme l'a montré Brun et al. (225) dans son étude. Ceci peut être expliqué par les mensonges et les omissions volontaires des patients lors du questionnaire. Cependant, une corrélation positive et significative entre l'exercice de l'activité physique et l'équilibre glycémique a été trouvée dans l'étude de Gautier et al. (220), Zribi et al. (226) et Chelbi et al. (227) (**Tableau 55**).

Tableau 55. Répartition des patients selon l'activité physique et l'équilibre glycémique dans différentes études.

Etude	Nbre de patients	p valeur	Ref
Notre étude (Algérie, 2021)	165	0,84	
Brun et al. (France, 2008)	35	NS	(225)
Gautier et al. (France)	499	0,002	(220)
Zribi et al. (Tunisie)	60	0,002	(226)
Chelbi et al (Tunisie)	86	0,0002	(227)

2.8. Tabac et sexe

Dans notre étude, une relation significative a été mise en évidence entre le tabac et le sexe ($p = 0,0001$). Ce résultat rejoint celui de l'étude de Ben Naceur et al. (228) où il a trouvé une relation statistiquement significative ($p < 0,0001$) entre le sexe et le tabac, et que ce dernier est associé plus aux hommes qu'aux femmes.

Tableau 56. Répartition des patients selon la consommation de tabac et le sexe dans différentes études.

Etude	Nbre de patients	p valeur	Ref.
Notre étude (Algérie, 2021)	165	0,0001	
Ben Naceur et al. (Tunisie)	100	< 0,0001	(228)

2.9. Tabac et équilibre glycémique

Les résultats concernant la relation entre le tabac et l'équilibre glycémique n'ont pas trouvé de différence statistiquement significative ($p=0,644$). Ces résultats rejoignent ceux trouvés par Zribi et al. (229).

Tableau 57. Répartition des patients selon la consommation de tabac et l'équilibre glycémique dans différentes études.

Etude	Nbre de patients	p valeur	Ref.
Notre étude	165	0,644	
Zribi et al. (Tunisie)	130	NS	(229)

2.10. Type de traitement et équilibre glycémique

Les résultats de notre travail ont objectivé une relation statistiquement significative ($p=0,0001$) entre le type de traitement et l'équilibre glycémique. En effet, les patients traités par antidiabétiques oraux étaient mieux équilibrés que ceux sous insuline. Ceci concorde avec les résultats de l'étude de Mimita et al. (224) qui a trouvé que l'équilibre glycémique était plus fréquent chez les patients traités par ADO que chez les patients mis sous insuline ($p < 0,001$). Ceci peut être expliqué que l'instauration de l'insuline ne se fait qu'après échec des objectifs glycémiques par les ADO chez les patients indisciplinés voire inconscients.

Tableau 58. Répartition des patients selon le type de traitement et l'équilibre glycémique dans différentes études.

Etude	Nbre de patients	p valeur	Ref.
Notre étude (Algérie, 2021)	165	0,0001	
Mimita et al. (Tunisie, 2015)	300	< 0,001	(224)

2.11. Type de traitement et sexe

Contrairement à l'étude de Mimita et al. (224) qui a trouvé une différence non significative entre le type de traitement et le sexe, dans notre étude, il existe une différence statistiquement significative entre le type de traitement et le sexe. La prise d'insuline était plus fréquente chez les hommes que chez les femmes, ceci peut être expliqué par le fait que les femmes respectent mieux le régime par rapport aux hommes.

Tableau 59. Répartition des patients selon le type de traitement et le sexe dans différentes études.

Etude	Nbre de patients	p valeur	Ref.
Notre étude (Algérie, 2021)	165	0,047	
Mimita et al. (Tunisie, 2015)	300	NS	(224)

2.12. Equilibre glycémique et risque cardiovasculaire

Le DT2, du moins le DT2 mal équilibré, est une pathologie grave du fait de ses nombreuses complications potentielles. La morbidité cardiovasculaire est au cœur du pronostic du diabète de type 2 (plus de la moitié des diabétiques meurent d'une maladie cardiovasculaire). L'équilibre glycémique est essentiel pour prévenir l'apparition ou l'aggravation des complications cardiovasculaires du DT2.

L'étude qu'on a menée a trouvé une relation statistiquement significative entre l'équilibre glycémique et le risque cardiovasculaire ($p=0,004$), rejoignant ainsi les résultats de nombreuses études qui ont montré une forte corrélation entre le niveau d'HbA1c et le risque de survenue d'événements cardiovasculaires. En effet, plusieurs méta-analyses ont montré qu'en moyenne, le risque de morbidité cardiovasculaire est augmenté de 18 % par point d'HbA1c (230). 3 études essentielles ont démontré ceci, et dont les résultats peuvent être résumés ainsi :

- L'UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetis Study) : une différence d'HbA1c de 0,9 % pendant 10 ans entraîne une réduction du risque cardiovasculaire (infarctus du myocarde) de 16 %, à la limite négative de la significativité en fin d'étude et qui devient significative au-delà de 10 ans de suivi ;
- ACCORD : une différence d'HbA1c de 1,1 % entraîne une réduction significative du risque cardiovasculaire (le classique MACE : mort cardiovasculaire, infarctus du myocarde non mortel, AVC non mortel) à 3.5 ans ;

- VADT : une différence d'HbA1c de 1,5 % pendant cinq ans entraîne une réduction du risque cardiovasculaire de 17 %, non significative au terme de l'étude (peut-être par manque de puissance), mais qui devient significative durant le suivi à 10 ans (230).

Il ressort des études épidémiologiques et des études d'intervention qu'un contrôle strict de l'hyperglycémie chronique, avec une valeur cible HbA1c < 7 %, prévient vraisemblablement la survenue ou l'aggravation des complications cardiovasculaires du diabète de type 2, y compris chez les patients présentant des complications cardiovasculaires avérées, mais il faut un certain temps, au moins 5 ans, pour que ce bénéfice se manifeste (230).

2.13. Diabète de type 2 et profil lipidique

Les anomalies lipidiques sont fréquentes et particulières au cours du DT2, et s'accompagnent d'une incidence élevée d'anomalies qualitatives et quantitatives des lipoprotéines. Dans la littérature, la dyslipidémie du diabétique est caractérisée par la triade « hypoHDLémie – LDL normal ou légèrement élevé – hypertriglycéridémie ». La littérature poursuit en soulignant la qualité des particules LDL qui, bien que normal ou légèrement élevé, sont petites et denses et liées à haut risque athérogène. Dans le but de mieux comprendre ces anomalies, on a étudié la variation des lipides (CT, HDL, LDL, TG, apo A, apo B). Les résultats trouvés sont comme suit :

2.13.1. Diabète de type 2 et hypoHDLémie

Une hypoHDLémie est trouvée chez 84,24 % des diabétiques de notre étude. Nos résultats sont conformes avec ceux décrits par VERGES (201), TANGUY et al (204) suggérant la baisse du taux du HDL-c au cours du DT2, et concordent avec les résultats des études résumés dans le tableau. L'hypoHDLémie était plus rencontrée chez les femmes que chez les hommes mais la différence n'était pas statistiquement significative ($p = 0,458$), ceci peut être expliqué par le fait que 85,43% des femmes (n=88) ont un âge supérieur ou égal à 50 ans, évoquant le rôle protecteur des œstrogènes chez la femme avant la ménopause.

Tableau 60. Prévalence de l'hypoHDLémie chez les patients DT2 dans différentes études.

Etude	Nbre de patients	Prévalence de l'hypoHDLémie (%)	Ref
Notre étude (Algérie, 2021)	165	84,24	

Sow et al. (Sénégal, 2016)	410	33,22	(209)
Rezgani et al. (Tunisie, 2016)	201	31,34	(231)
Affangla et al. (Sénégal, 2016)	273	28,21	(212)
Sanogo et al. (Guinée, 2016)	100	25	(232)
Oulahiane et al. (Maroc, 2010)	120	45	(233)
Habra et al. (Maroc, 2010)	76	59	(234)
Sayad et al. (Maroc, 2007)	150	29,3	(235)

2.13.2. Diabète de type 2 et hypertriglycéridémie

La population de notre série d'étude compte 34 % de cas d'hypertriglycéridémie avec une prédominance du sexe féminin (35,92 %) sans différence statistiquement significative ($p=0,766$). Ceci concorde avec les données de la littérature, et avec les résultats des études figurants dans le tableau 61.

Tableau 61. Prévalence de l'hypertriglycéridémie chez les patients DT2 dans différentes études.

Etude	Nbre de patients	Prévalence de l'hypertriglycéridémie (%)	Ref
Notre étude (Algérie, 2021)	165	34	
Sanogo et al. (Guinée, 2016)	100	26	(232)
Sow et al. (Sénégal, 2016)	410	11,27	(209)
Tshikongo et al. (République démocratique du Congo, 2014)	45	60	(236)
Oulahiane et al. (Maroc, 2010)	120	42	(233)
Mbaye et al. (Sénégal, 2008)	318	47,4	(223)

2.13.3. Diabète de type 2 et LDL-c

Un LDL normal est retrouvé chez 161 patients de notre série (97,58 %). Un LDL élevé est retrouvé chez 4 patients (2,42 %). Ceci rejoint les données de la littérature qui soulignent la normalité des taux du LDL-c chez le diabétique. Cependant, 54,54 % des patients n'ont pas

atteint l'objectif thérapeutique du LDL-c fixé par les recommandations ESC 2019. Dans notre étude, une relation statistiquement significative a été trouvée entre le risque cardiovasculaire et les objectifs thérapeutiques du LDL-c ($p < 0,0001$) soulignant la corrélation positive existante entre les taux du LDL-c et le risque cardiovasculaire. L'adage « lower is better » n'arrête pas d'être à la mode, lorsqu'on parle d'objectifs de LDL-c. Plusieurs études ont mis en évidence la relation entre les taux de LDL-c et le risque cardiovasculaire, dont on cite essentiellement :

- La méta-analyse du Cholesterol Treatment Trialists (CTT) qui inclut les données de 18 686 diabétiques, a estimé qu'une baisse de 0,4 g/L de LDL-c est associée à une diminution d'environ 20 % des événements cardiovasculaires (-23 % d'évènements coronariens ; -17 % d'accidents vasculaires cérébraux ; - 20 % de mortalité cardiaque), ainsi qu'une diminution de 10 % de la mortalité totale (237) (238) ;
- L'étude CARDS (Collaborative AtoRvastatine Diabetes Study) menée chez 2838 patients diabétiques de type 2 normocholestérolémiques, a montré que les patients sous atorvastatine (10 mg/J) réduirait de 37 % le risque d'évènement coronarien majeur et de 48 % le risque de survenue d'un AVC. L'étude CARDS a été importante pour la prise en charge des diabétiques de type 2. Elle a en effet démontré que même si le LDL-c n'est pas élevé, un traitement par une posologie fixe d'atorvastatine permet de prévenir le risque d'évènements cardiovasculaires majeurs chez ces patients (238) (239) ;
- L'étude HPS (Heart Protection Study) qui a regroupé près de 4000 diabétiques, a montré que la simvastatine administrée à raison de 40 mg/jour pendant cinq ans avait réduit le risque d'AVC d'environ le quart lorsque les deux tiers des patients étaient fidèles au traitement et d'environ le tiers lorsque le taux d'observance était de 100 % (238) ;
- L'étude TNT (Treating New Targets) menée aux Etats-Unis, a démontré que les patients coronariens diabétiques traités par atorvastatine ont bénéficié d'une diminution statistiquement significative des infarctus du myocarde et des AVC (238).

2.13.4. LDL-c et Non HDL-c

Des analyses récentes ont montré que le non HDL-c et l'apo B sont plus performants que le LDL-c dans la prédiction du risque de maladies cardiovasculaires, et ont été suggérés comme étant des marqueurs plus précis. L'explication conventionnelle de la supériorité du non HDL-c sur le LDL-c est qu'il inclut le cholestérol dans les VLDL (240). Dans notre étude, nous avons trouvé une corrélation positive statistiquement significative entre les taux du non HDL-c et le LDL-c ($p < 0,0001$; $R^2 = 0,8603$), et une corrélation positive statistiquement significative entre

les taux de non HDL-c et l'apo B ($p < 0,0001$; $R^2 = 0,8593$). Plusieurs études ont démontré une relation significative entre ces paramètres dont on cite :

- L'étude menée par Fonseca et al. (241) chez des patients atteints de DT2, a trouvé que le non HDL-c était fortement corrélé avec le LDL-c ($R^2=0,7225$). De même, il y avait une forte corrélation entre le non HDL-c et l'apo B ($R^2=0,653$) ;
- La méta-analyse menée par Matthijs Boekholdt et al. (240) en 2014, qui a conclu que les niveaux d'apo B sont bien corrélés avec les niveaux de non HDL-c ($R^2 > 0,64$) ;
- L'étude menée par Farnier et al. (242) qui a trouvé que les taux du non HDL-c sont étroitement corrélés avec les taux d'apo B ;
- L'étude NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) qui a conclu que le non HDL-c et l'apo B sont très fortement corrélés, et qui sont équivalents en termes de prédication du RCV. Dans les dernières recommandations du NCEP ATP III, le taux de non HDL-c est utile en pratique et peut remplacer le LDL-c lorsque les TG sont élevés pour certaines catégories de patients (243) ;
- La méta-analyse menée par Matthijs Boekholdt et al. (244) en 2012, qui avait évalué la force relative des associations du LDL-c et du non HDL-c avec le risque cardiovasculaire, a trouvé que les taux de LDL-c et de non HDL-c étaient chacun associés au risque d'événements cardiovasculaires majeurs futurs, mais la force de cette association était significativement plus élevée pour le non HDL-c que pour le LDL-c ($p = 0,002$) ;
- L'étude japonaise menée Hirohito Sone et al. (245) sur 1771 patients atteints du DT2 qui a évalué les performances de huit variables lipidiques conventionnelles (CT, LDL-c, HDL-c, TG, non HDL-c, le rapport CT/HDL-c, le rapport LDL-c/HDL-c et le rapport TG/HDL-c), en tant que prédicteurs de l'incidence des maladies coronariennes. Bien que toutes les variables aient permis de prédire de manière significative les événements coronariens, le non HDL-c avait les meilleures performances prédictives, surtout par rapport au LDL-c ($p < 0,001$) ;
- D'après les résultats de la méta-analyse Sniderman (246), le non HDL-c semble être un indice de risque vasculaire plus précis que le LDL-c compte tenu de leur degré de corrélation très élevé. Les relations entre le non HDL-c et l'apo B et le risque ischémiques sont très similaires ;
- L'étude menée par Kacem-felfel et al. (247) sur 180 patients diabétiques de type 2, a trouvé qu'un taux élevé de non HDL-c est associé significativement avec la survenue de la maladie coronaire ($p = 0,05$) et des accidents vasculaires cérébraux ($p = 0,03$).

2.13.5. LDL-c et apo B

Plusieurs publications ont rapporté la supériorité de l'apo B en comparaison au LDL-c ou au non HDL-c pour l'estimation du risque cardiovasculaire. En 2011, l'*European Atherosclerosis Society* (EAS) et l'*European Society of Cardiology* (ESC) ont déclaré que le non HDL-c et l'apo B pourraient permettre une meilleure estimation de la concentration de particules athérogènes que le LDL-c, particulièrement chez les patients à haut risque de diabète ou de syndrome métabolique. L'étude qu'on a menée a démontré une corrélation positive statistiquement significative entre les taux du LDL-c et l'apo B ($p < 0,0001$; $R^2 = 0,7062$). Ceci est en accord avec les résultats de plusieurs études, dont on cite essentiellement :

- L'étude menée par Farnier et al. (242) qui a trouvé que les taux de LDL-c sont étroitement corrélés avec les taux d'apo B ;
- Fonseca et al. (241) Le LDL-c était fortement corrélé avec l'apo B ($r = 0,656$). D'après lui, cibler uniquement le LDL-c pourrait entraîner des occasions manquées de réduire le risque cardiovasculaire chez les patients atteints de DT2. Ces données suggèrent que les niveaux de non HDL-c, d'apo B et de LDL-c oxydé pourraient être considérés comme une partie importante de l'évaluation de ces patients, permettant une estimation plus précise du RCV ;
- la méta-analyse de Sniderman (246) qui a trouvé que l'apo B était le marqueur le plus puissant du risque cardiovasculaire (RRR 1,43), le LDL-c était le moins important (RRR 1,25) et le non HDL-c était intermédiaire (RRR 1,34). Les comparaisons globales des différences intra-études ont montré que le RRR de l'apo B était de 5,7 % > non HDL-c ($p < 0,001$) et de 12,0 % > LDL-c ($p < 0,0001$) et que le RRR du non HDL-c était de 5,0 % > LDL-c ($p=0,017$). Sur une période de 10 ans, une stratégie non HDL-c permettrait d'éviter 300 000 événements de plus qu'une stratégie avec LDL-c, tandis qu'une stratégie avec apo B permettrait d'éviter 500 000 événements de plus qu'une stratégie non HDL-c ;
- L'étude menée par Sierra-johnson et al. en 2009 (248) qui a conclu que la capacité prédictive de l'apo B seul à détecter la mort par maladie coronarienne était meilleure que n'importe laquelle des mesures cliniques de routine des lipides. D'après lui, l'inclusion des mesures des apolipoprotéines dans les futures directives cliniques ne doit pas être écartée ;
- L'étude menée par Walldius et al. (249) qui a conclu que l'apo B était un prédicteur de risque cardiovasculaire plus fort que le LDL-c chez les deux sexes ;
- Les résultats des deux études AMORIS (Apolipoprotéine-related MOrtality RiSk) et INTERHEART font définitivement basculer les processus décisionnels en faveur de l'apo B qui ont montré une plus grande différence entre patients et témoins sains avec des

- mesures d'apo B, par rapport à celles de LDL-c. L'étude AMORIS a montré que les taux élevés d'apo B sont fortement liés à l'augmentation du risque cardiovasculaire. Dans cette étude, l'apo B est un marqueur de risques cardiovasculaires beaucoup plus fort que le LDL-c, et ce quel que soit le niveau de cholestérol. Le lien potentiel apo B et particules LDL petites et denses est très grand surtout chez les patients diabétiques ou les sujets avec un syndrome métabolique qui ont des taux de LDL-c autour de la médiane mais un nombre de particules LDL petites et denses plus élevé démontré par les taux élevés d'apo B (250) ;
- Les recommandations ESC 2019 : Les dosages du cholestérol total, LDL, HDL, TG et du non HDL-c (utilisé plus particulièrement chez les patients obèses, diabétiques, avec hypertriglycéridémie ou taux très bas de LDL) sont recommandés en pratique courante (classe I, niveau C) pour l'estimation du risque, et la prise en charge de la dyslipidémie. Le dosage d'apolipoprotéine B est recommandé chez les patients obèses ou avec syndrome métabolique, diabétiques, avec hypertriglycéridémie ou taux très bas de LDL-c ; il peut aussi être utilisé comme une alternative au LDL (classe I, niveau B) (251).

Tableau 62. Prévalence de l'hyper apo B chez les patients DT2 dans différentes études.

Etude	Nbre de patients	Prévalence de l'hyper apo B (%)	Ref.
Notre étude	165	10,9	
Querton et al. (Belgique, 2011)	675	5,77	(252)

2.13.6. HDL et apo A

Le taux d'apo A-I évolue parallèlement à celui du HDL-c. Ces observations ont été confirmées par l'étude AMORIS qui a trouvé que l'apo A-I était fortement corrélée avec le HDL-c, et par l'étude INTERHEART qui relate des résultats pratiquement identiques (250). Dans notre étude, nous avons trouvé une corrélation positive statistiquement significative entre les taux d'apo A-I et le HDL-c rejoignant ainsi les résultats des études citées.

2.13.7. Rapport $\frac{\text{apo B}}{\text{apo A}}$ et $\frac{\text{LDL-c}}{\text{HDL-c}}$

Le rapport apolipoprotéine B/apolipoprotéine A-I représente l'équilibre des lipoprotéines proathérogènes et antiathérogènes. Dans notre étude nous avons trouvé une corrélation positive statistiquement significative entre les rapports $\frac{\text{apo B}}{\text{apo A}}$ et $\frac{\text{LDL-c}}{\text{HDL-c}}$ ($R^2 = 0,8087$; $p < 0,0001$). Des

études récentes ont suggéré que le rapport apo B/apo A prédit le risque cardiovasculaire mieux que n'importe quel indice de cholestérol (253). Les valeurs hautes de ce rapport indiquent que plus de cholestérol peut être déposé dans les tissus comme la paroi artérielle et de ce fait augmentent le risque d'athérogénèse (250).

L'étude menée par Zheng et al. (254) en Chine a montré que les ratios apo B/apo A-I ont été significativement augmentés chez les patients atteints du DT2. Les femmes ont montré des niveaux plus élevés d'apo B et de rapport apo B/apo A-I que les hommes. Le rapport Apo B/Apo A-I a montré des associations positives avec le risque de diabète et de pré-diabète chez les femmes chinoises.

Les résultats de l'étude menée par Eun Jun et al. (255) en République de Corée montrent qu'un rapport Apo B/Apo A-I élevé était significativement associé à l'athérosclérose chez les patients atteints de DT2.

L'étude menée par Walldius et al. (249) a trouvé que les valeurs de l'apo B et du rapport apo B/apo A-I étaient fortement et positivement liées à un risque accru d'infarctus du myocarde mortel chez les hommes et chez les femmes. L'apo A-I a été noté comme étant protecteur.

Walldius et al. (256) ont démontré dans leur étude que l'apo B, l'apo A-I et le rapport apo B/apo A-I ont été rapportés comme de meilleurs prédicteurs d'événements cardiovasculaires que le LDL-c et ils conservent même leur pouvoir prédictif chez les patients recevant un traitement hypolipémiant. La mesure de ces apolipoprotéines pourrait améliorer la prédiction du risque cardiovasculaire.

L'étude suédoise AMORIS est la plus importante de toutes les études dans lesquelles l'apo B et l'apo A-I ont été mesurées chez plus de 175 000 individus. Une apo B élevée et un rapport apo B/apo A-I élevé étaient fortement liés à un risque coronarien accru, tandis qu'une apo A-I élevée était inversement liée au risque. Le rapport apo B/apo A-I était supérieur à n'importe lequel des rapports de cholestérol pour prédire le risque. Cet avantage était le plus prononcé chez les sujets avec des taux de LDL-c < 3,6 mmol/l. L'ajout de lipides, de lipoprotéines ou de tout rapport de cholestérol à l'apo B/apo A-I dans les modèles de risque n'a pas amélioré davantage la forte valeur prédictive de l'apo B/apo A-I. Ces résultats indiquent que le rapport apo B/apo A-I est actuellement la meilleure variable unique liée aux lipoprotéines pour quantifier le risque coronarien. Compte tenu des avantages supplémentaires que possèdent les apolipoprotéines (257).

Les résultats de l'étude menée par A van der Steeg et al. (258) au Royaume-Uni indiquent que le rapport apo B/apo A-I était associé à des événements coronariens futurs, indépendamment des valeurs lipidiques traditionnelles.

En Inde, les résultats de l'étude menée par Goswami et al. (259) suggèrent que le rapport apo B/apo A-I est un meilleur discriminateur du risque de coronaropathie dans la population indienne sujette à l'athérosclérose, que n'importe lequel des rapports lipidiques conventionnels. La réduction de la valeur du rapport apo B/apo A-I peut diminuer considérablement le risque de coronaropathie. Par conséquent, le rapport apo B/apo A-I peut être suggéré comme alternative à d'autres rapports lipidiques pour l'évaluation du risque chez les patients atteints de coronaropathie. La valeur exponentielle du coefficient de régression bêta pour le ratio apo B/apo A-I était de 111,9 ; contre 4,4 pour le ratio LDL/HDL ; 3,5 pour le ratio TC/HDL et 2,2 pour le non HDL/HDL.

Conclusion

Conclusion

Le diabète apparaît aujourd'hui comme une pathologie grave et redoutable posant un véritable problème de santé publique, en raison des risques de morbidité cardiovasculaire élevés qu'il présente.

L'objectif principal de ce travail consiste à déterminer la place du dosage de l'apoprotéine B chez le sujet diabétique de type 2 en routine, et à établir dans un second lieu une corrélation entre le LDL-c et l'apo B, entre le non HDL-c et l'apo B et entre les rapports $\frac{\text{LDL-c}}{\text{HDL-c}}$ et $\frac{\text{Apo B}}{\text{Apo A}}$.

A la lumière de ce travail, nous avons constaté que le profil lipidique des patients diabétiques de la série étudiée était pro-athérogène, et présentait les principales anomalies quantitatives décrites dans la théorie avec des hypertriglycéridémies à 34 % et des hypoHDLémies à 84,24 %. Ces anomalies lipidiques étaient associées à une augmentation du niveau de risque cardiovasculaire, classant 26 patients (15,75 %) dans la catégorie du très haut risque cardiovasculaire et 48 patients (29,09 %) dans la catégorie du haut risque cardiovasculaire.

En ce qui concerne le bilan lipidique orienté, une apo B supérieure à la norme a été trouvée chez 18 patients. Une corrélation positive statistiquement significative a été trouvée entre le LDL-c et l'apo B ($p < 0,0001$; $R^2 = 0,7062$), entre le non HDL-c et l'apo B ($p < 0,0001$; $R^2 = 0,8593$), entre le HDL-c et l'apo A ($p < 0,0001$; $R^2 = 0,7151$) et entre le rapport $\frac{\text{LDL-c}}{\text{HDL-c}}$ et $\frac{\text{Apo B}}{\text{Apo A}}$ ($p < 0,0001$; $R^2 = 0,8087$).

Enfin, notre étude ouvre des perspectives en matière de dosage de l'apoprotéine B chez le sujet diabétique de type 2. Toutefois, des études plus randomisées de grande envergure et des méta-analyses restent à entreprendre pour démontrer avec certitude la place du dosage de l'apoprotéine B chez le sujet diabétique de type 2.

Références bibliographiques

Bibliographie

1. David C, Boinet T. Diabète de type 2 non équilibré et haut risque cardiovasculaire. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 févr 2018;57(573):14-7.
2. Monnier L, Schlienger J-L, Colette C. Recommandations récentes dans les dyslipidémies du diabétique : commentaire à partir de trois cas cliniques. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 1 mai 2021;15(3):329-39.
3. Vergès B. Physiopathologie de la dyslipidémie du diabète de type 2 : nouvelles perspectives. *Médecine des Maladies Métaboliques*. mars 2019;13(2):140-6.
4. Faraj M. Au-delà du risque cardiovasculaire : le rôle des lipoprotéines contenant l'apoB athérogènes dans l'étiologie du diabète de type 2. *Médecine des Maladies Métaboliques*. mars 2019;13(2):129-39.
5. Organization WH, Federation ID. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia : report of a WHO/IDF consultation [Internet]. World Health Organization; 2006 [cité 5 juill 2021]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43588>
6. Les complications liées au diabète [Internet]. Diabète Québec. [cité 5 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.diabete.qc.ca/fr/comprendre-le-diabete/tout-sur-le-diabete/complications/les-complications-liees-au-diabete/>
7. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. nov 2019;157:107843.
8. DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med*. août 2006;23(8):857-66.
9. Atlas du diabete de la FID 9ème édition 2019 [Internet]. [cité 5 juill 2021]. Disponible sur: <https://diabetesatlas.org/fr/>
10. Belhadj M, Arbouche Z, Brouri M, Malek R, Semrouni M, Zekri S, et al. BAROMÈTRE Algérie : enquête nationale sur la prise en charge des personnes diabétiques. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 1 mars 2019;13(2):188-94.
11. Touhami M, Zennaki A, Bouchetara A, Naceur M, Aoui A, Gharnouti M, et al. Évolution épidémiologique du diabète de type 1 chez l'enfant : données du registre du département d'Oran, Algérie, 1973–2017. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 1 nov 2019;67(6):369-74.
12. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus | Diabetes Care [Internet]. [cité 5 juill 2021]. Disponible sur: <https://care.diabetesjournals.org/content/20/7/1183>
13. Glycemic thresholds for diabetes-specific retinopathy: implications for diagnostic criteria for diabetes - PubMed [Internet]. [cité 5 juill 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20978099/>

14. International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes [Internet]. [cité 5 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2699715/>
15. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2018 | Diabetes Care [Internet]. [cité 5 juill 2021]. Disponible sur: https://care.diabetesjournals.org/content/41/Supplement_1/S13
16. Définition et classification du diabète | Semantic Scholar [Internet]. [cité 5 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.semanticscholar.org/paper/D%C3%A9finition-et-classification-du-diab%C3%A8te-Rodier/813cab6ad9e81c3998a44e6e8e8b678f838857f8>
17. Doctissimo. Diabète de type 1 - Définition, symptômes et traitements [Internet]. Doctissimo. [cité 2 mars 2021]. Disponible sur: https://www.doctissimo.fr/html/sante/encyclopedie/sa_1291_.htm
18. Diabète de type 1 : causes, symptômes, diagnostic, traitements [Internet]. Infos diabète. [cité 2 mars 2021]. Disponible sur: <https://infos-diabete.com/diabete/diabete-de-type-1/>
19. Drouin P, Blickle JF, Charbonnel B, Eschwege E, Guillausseau PJ, Plouin PF, et al. DIAGNOSTIC ET CLASSIFICATION DU DIABÈTE SUCRE LES NOUVEAUX CRITÈRES. 1999;25:12.
20. Benhalima K, Hanssens M, Devlieger R, Verhaeghe J, Mathieu C. Analysis of Pregnancy Outcomes Using the New IADPSG Recommendation Compared with the Carpenter and Coustan Criteria in an Area with a Low Prevalence of Gestational Diabetes. *International Journal of Endocrinology*. 2013;2013:1-6.
21. Diagnostic biologique d'un diabète gestationnel [Internet]. [cité 5 juill 2021]. Disponible sur: http://www.memobio.fr/html/bioc/bi_dig_di.html
22. Diabète gestationnel - Quels sont les risques du diabète gestationnel ? - Fiches santé et conseils médicaux [Internet]. [cité 2 mars 2021]. Disponible sur: <https://sante.lefigaro.fr/sante/femme-enceinte/diabete-gestationnel/quels-sont-risques-diabete-gestationnel>
23. Velho G, Bellanné-Chantelot C, Timsit J. Le MODY : modèle d'étude d'interactions génotype/phénotype dans le diabète de type 2. *Med Sci (Paris)*. 1 août 2003;19(8-9):854-9.
24. Les diabètes rares, caractéristique et symptômes [Internet]. Isis diabète. [cité 2 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.isisdiabete.fr/le-diabete/types-et-symptomes/diabete-rares>
25. Khelifa SB, Barboura I, Dandana A, Ferchichi S, Miled A. Le diabète de type MODY : revue générale et récentes découvertes. *Annales de Biologie Clinique*. 1 oct 2011;69(5):531-40.
26. Buscaïl L, Bournet B, Carrère N, Muscari F, Otal P. Chapitre 1 - Bases anatomiques et physiologiques. In: Buscaïl L, Bournet B, Carrère N, Muscari F, Otal P, éditeurs. *Traité de Pancréatologie* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2021 [cité 16 juin 2021]. p. 1-21.e3. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978229477623600018>
27. L'insuline [Internet]. Centre européen d'étude du Diabète. [cité 3 juill 2021]. Disponible sur: <http://ceed-diabete.org/fr/le-diabete/traitements/insuline/>

Références bibliographiques

28. Masson GK AD Cherrington †1 Department of Molecular Physiology and Biophysics, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, TN, États-Unis. Actions physiologiques du glucagon : Physiological action of glucagon [Internet]. EM-Consulte. [cité 16 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/907111/actions-physiologiques-du-glucagon-physiological-a>
29. diabete_type_2.2010df.pdf [Internet]. [cité 5 mars 2021]. Disponible sur: https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/medecine_de_premier_recours/documents/infos_soignants/diabete_type_2.2010df.pdf
30. FMPMC-PS - Diabétologie - Questions d'internat [Internet]. [cité 5 mars 2021]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/diabeto/POLY.Chp.3.html>
31. Haute autorité de santé [Internet]. [cité 3 mars 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-02/7v_referentiel_2clics_diabete_060215.pdf
32. OMS | Diabète [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 5 mars 2021]. Disponible sur: http://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/fr/
33. Duclos M. Épidémiologie et effets sur la morbi-mortalité de l'activité physique et de la sédentarité dans la population générale. *Revue du Rhumatisme Monographies*. 1 juin 2021;88(3):177-82.
34. on behalf of The InterAct Consortium, Buijsse B, Boeing H, Drogan D, Schulze MB, Feskens EJ, et al. Consumption of fatty foods and incident type 2 diabetes in populations from eight European countries. *Eur J Clin Nutr*. avr 2015;69(4):455-61.
35. Scheen A, Paquot N. Le diabete de type 2: voyage au coeur d'une maladie complexe. *Rev Med Liège*. :6.
36. Vergès B. Physiopathologie du diabète (type 1 et type 2) et interaction avec le tabagisme. 2018;31.
37. Le prédiabète | Fédération Française des Diabétiques [Internet]. [cité 16 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/recherche-innovations-diabete/actualites/le-prediabete>
38. Schlienger J-L. Compte rendu du congrès de la Société francophone du diabète (SFD): Lille, du 28 au 31 mars 2017. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 1 juin 2017;11(4, Supplement):S1-14.
39. Le diabète gestationnel | Fédération Française des Diabétiques [Internet]. [cité 3 juill 2021]. Disponible sur: https://www.federationdesdiabetiques.org/information/diabete-gestationnel?fbclid=IwAR3HYR0yZ2wEEMhTJIfUm3hB_6TOIgx3d6gH3roZbwnaALcMUIUosXkTgn8
40. Gautier J-F, Julla JB, Drareni K, Alzaid F, Venteclef N. Le déchiffrement de l'épigénome va-t-il révolutionner la compréhension et la prise en charge du diabète de type 2 ? *Médecine des Maladies Métaboliques*. 1 févr 2019;13(1):51-4.
41. Qu'est-ce que le diabète ? | Fédération Française des Diabétiques [Internet]. [cité 3 juill 2021]. Disponible sur:

<https://www.federationdesdiabetiques.org/information/diabete?fbclid=IwAR1Bj4WMqvvlMgLKOJLxtWsoTCBRrsUCIIZwQDP4lhHD-Nwy-5g0CrDk-Es>

42. Vialettes B, Gerald M, Reaven (1928–2018) : le père du « Syndrome X », alias « Syndrome métabolique ». *Médecine des Maladies Métaboliques*. 1 juin 2020;14(4):370-2.
43. Prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 2 mai 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2012494/fr/prevention-et-depistage-du-diabete-de-type-2-et-des-maladies-liees-au-diabete
44. FEDECARDIO | Zoom sur le syndrome métabolique [Internet]. <https://www.fedecardio.org>. 2016 [cité 1 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.fedecardio.org/Les-maladies-cardio-vasculaires/Les-pathologies-cardio-vasculaires/zoom-sur-le-syndrome-metabolique>
45. Le dépistage du diabète de type 2 : rentable, facile mais encore insuffisant ! | Société Francophone du Diabète [Internet]. [cité 2 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.sfdiabete.org/mediatheque/kiosque/articles-qdm/le-depistage-du-diabete-de-type-2-rentable-facile-mais-encore>
46. Schlienger J-L. Complications du diabète de type 2. *La Presse Médicale*. 1 mai 2013;42(5):839-48.
47. Abaira C, Duckworth W, McCarren M, Emanuele N, Arca D, Reda D, et al. Design of the cooperative study on glycemic control and complications in diabetes mellitus type 2: Veterans Affairs Diabetes Trial. *Journal of Diabetes and its Complications*. 1 nov 2003;17(6):314-22.
48. Radi L, El Aziz S, Chadli A, El Ghoumari H, Farouqi A. P267 Complications métaboliques aiguës du diabète. *Diabetes & Metabolism*. 1 mars 2010;36:A101-2.
49. Orban J-C, Ichai C. Complications métaboliques aiguës du diabète. *Réanimation*. 1 déc 2008;17(8):761-7.
50. Lachéradé J-C. Les conséquences de l'hypoglycémie. *Réanimation*. 1 juill 2008;17(5):437-41.
51. Cariou B. Hypoglycémie et diabète de type 2: mythe ou réalité? *Médecine des Maladies Métaboliques*. 1 mai 2015;9(3, Supplement 1):3S25-9.
52. Lalau J-D, Race J-M. Acidose lactique chez le sujet diabétique traité par biguanide. *Médecine thérapeutique*. 1 oct 1998;4(6):501-9.
53. Pertek JP, Vidal S, Mariot J, Galy-Floc'h M, Azoulay E. Acidose lactique toxique à la metformine provoquée par une insuffisance rénale aiguë. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 1 mai 2003;22(5):457-60.
54. Acidose lactique et METFORMINE — Centre Régional de Pharmacovigilance de Lorraine [Internet]. [cité 6 mars 2021]. Disponible sur: <http://crpv.chu-nancy.fr/actualites/acidose-lactique-et-metformine>

Références bibliographiques

55. MacIsaac RJ, Lee LY, McNeil KJ, Tsalamandris C, Jerums G. Influence of age on the presentation and outcome of acidotic and hyperosmolar diabetic emergencies. *Intern Med J*. août 2002;32(8):379-85.
56. Masson E. Coma hyperosmolaire du diabétique [Internet]. EM-Consulte. [cité 7 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/10554/coma-hyperosmolaire-du-diabetique>
57. Kitabchi AE, Nyenwe EA. Hyperglycemic crises in diabetes mellitus: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Endocrinol Metab Clin North Am*. déc 2006;35(4):725-51, viii.
58. Lapolla A, Amaro F, Bruttomesso D, Di Bartolo P, Grassi G, Maffei C, et al. Diabetic ketoacidosis: A consensus statement of the Italian Association of Medical Diabetologists (AMD), Italian Society of Diabetology (SID), Italian Society of Endocrinology and Pediatric Diabetology (SIEDP). *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 24 sept 2020;30(10):1633-44.
59. Kakoma PK, Kadiebwe DM, Kayembe AM, Makonga PK, Bugeme M, Mukuku O. Acidocétose diabétique chez l'adulte à l'Hôpital Sendwe de Lubumbashi: à propos de 51 cas. *Pan Afr Med J* [Internet]. 1 mai 2014 [cité 10 mars 2021];17. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4198266/>
60. Patel M. Emergencies in diabetes – diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycaemic state. *Medicine*. 1 févr 2021;49(2):106-9.
61. Long B, Lentz S, Koyfman A, Gottlieb M. Euglycemic diabetic ketoacidosis: Etiologies, evaluation, and management. *The American Journal of Emergency Medicine*. 1 juin 2021;44:157-60.
62. Squadrito G, Cucinotta D. The late complications of diabetes mellitus. *Ann Ital Med Int*. mars 1991;6(1 Pt 2):126-36.
63. Raccach D. Épidémiologie et physiopathologie des complications dégénératives du diabète sucré. *EMC - Endocrinologie*. 1 janv 2004;1(1):29-42.
64. Kernt M, Pinter F, Hadi I, Hirneiss C, Haritoglou C, Kampik A, et al. Diabetische Retinopathie. *Ophthalmologe*. 1 févr 2011;108(2):117-23.
65. Guyot-Argenton C. Les complications de la rétinopathie diabétique. *Sang Thrombose Vaisseaux*. 1 févr 2003;15(2):86-95.
66. Association AD. Nephropathy in Diabetes. *Diabetes Care*. 1 janv 2004;27(suppl 1):s79-83.
67. Parving HH, Tarnow L, Rossing P. Genetics of diabetic nephropathy. *JASN*. 1 déc 1996;7(12):2509-17.
68. Roussel R. Histoire naturelle de la néphropathie diabétique. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 1 mars 2011;5:S8-13.
69. Netgen. Néphropathie diabétique [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 13 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2012/RMS-330/Nephropathie-diabetique>

Références bibliographiques

70. Said G. Les neuropathies diabétiques. *Neurologie.com*. 1 avr 2009;1(2):40-4.
71. Lalau JD, Arlot S, Quichaud J. [Pathogenesis of diabetic neuropathies]. *Ann Med Interne (Paris)*. 1985;136(6):486-95.
72. Aouiche S, Ouerdane K, Frioui M, Ait Boudaoud A, Ragguem A, Boudiba A. Neuropathie diabétique douloureuse : fréquence, facteurs de risque et gravité dans une cohorte de 400 sujets diabétiques en Algérie. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 1 avr 2014;8(2):211-5.
73. Malgrange D. Physiopathologie du pied diabétique. *La Revue de Médecine Interne*. 1 sept 2008;29:S231-7.
74. Ha Van G. Le pied diabétique. *Revue du Rhumatisme Monographies*. 1 juin 2014;81(3):192-7.
75. Ibrahim H, Hbaili N, Ben hammouda A, Berriche O, Jenhani N, Jamoussi H, et al. La macroangiopathie chez le sujet age diabetique. *Diabetes & Metabolism*. 1 mars 2012;38:A123-4.
76. Chait A. Diabetes and cardiovascular disease. Introduction. *Atheroscler Suppl*. août 2006;7(4):1-4.
77. Jung K-H, Chu K, Lee S-T, Bahn J-J, Kim J-H, Kim M, et al. Risk of Macrovascular Complications in Type 2 Diabetes Mellitus: Endothelial Microparticle Profiles. *CED*. 2011;31(5):485-93.
78. Diabète [Internet]. [cité 3 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.topsantemedecine.com/blog/diabete.html>
79. Gueutin V, Gauthier M, Cazenave M, Izzedine H. Néphropathie diabétique : traitements émergents. *Néphrologie & Thérapeutique*. 1 juill 2014;10(4):210-5.
80. Feldman-Billard S. Prise en charge du diabète et de ses complications oculaires. *Revue Francophone d'Orthoptie*. 1 avr 2019;12(2):69-76.
81. Khalaf R, Hadj Ali Z, Htira Y, Ben Mami F. L'insuffisance rénale en l'absence de microalbuminurie chez le diabétique : à propos de 110 cas. *Annales d'Endocrinologie*. 1 sept 2020;81(4):449.
82. Krzesinski J-M, Scheen A. La maladie renale diabetique: prise en charge actuelle et perspectives d'avenir. *Revue Médicale Suisse*. 2015;11(483).
83. Louda F, Addi H, Hallab L, Chadli A, Elghomari H, Farouqi A. P60 Hypertension artérielle et diabète de type 2. *Diabetes & Metabolism*. 1 mars 2010;36:A53-4.
84. Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA*. 21 janv 2004;291(3):335-42.
85. Dillinger J-G, Sideris G, Henry P. Quelle place pour l'aspirine en prévention cardiovasculaire primaire chez le diabétique en 2010 ? Aspirin and primary cardiovascular prevention in diabetes mellitus: What do we know in 2010. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 1 sept 2010;4(4):456-66.

Références bibliographiques

86. Athimni S, Maha J, Hanene E, Khalbous S, Kolsi M, Friaa R, et al. Profil évolutif des neuropathies diabétiques douloureuses. *Revue Neurologique*. 1 avr 2021;177:S10.
87. Martini J. La prise en charge du pied diabétique dans un territoire de santé. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 1 oct 2016;10(6):537-41.
88. Guerci B, Benhamou P-Y, Durain D, Bahloul A, Jeanbat V, Detournay B. Pratique de l'auto-surveillance glycémique en France : données d'une enquête nationale. *Sante Publique*. 9 mai 2017;Vol. 29(2):229-40.
89. Sherwani SI, Khan HA, Ekhzaimy A, Masood A, Sakharkar MK. Significance of HbA1c Test in Diagnosis and Prognosis of Diabetic Patients. *Biomark Insights*. 1 janv 2016;11:BMIS38440.
90. Bauduceau B, Bordier L, Dupuy O, Garcia C, Mayaudon H. La prise en charge du diabète de type 2 : l'HbA1c reste-t-elle le seul objectif ? *Médecine Nucléaire*. 1 oct 2010;34(10):560-3.
91. Netgen. Hémoglobine glyquée : mise au point et nouveautés [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 3 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2006/RMS-68/31392>
92. Gillery P. Quelles perspectives pour le dosage des fructosamines en 2014 ? *Médecine des Maladies Métaboliques*. 1 juin 2014;8(3):306-10.
93. Halimi S, Debaty I, Villaret L, Muller M. Les nouveaux traitements du diabète de type 2 : quelle place pour les incrétines et le rimonabant par rapport aux précédents ? *La Revue de Médecine Interne*. 1 nov 2008;29(11):881-90.
94. Schlienger J-L. La prise en charge hygiéno-diététique du diabète de type 2 : première étape de l'itinéraire. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 1 mars 2016;10(2):101-6.
95. Monnier L, Colette Cl. Chapitre 9 - Diabète de type2: antidiabétiques oraux. In: Monnier L, Colette C, éditeurs. *Diabétologie : 55 Démarches Cliniques en Pratique Médicale Courante* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2017 [cité 4 mai 2021]. p. 117-34. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294746468000092>
96. Les médicaments du diabète de type 2 | Fédération Française des Diabétiques [Internet]. [cité 4 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/traitement-diabete/medicaments-type-2>
97. A. F. Diabète de type 2 : quelle escalade thérapeutique ? *Médecine des Maladies Métaboliques*. 1 nov 2015;9(7):692.
98. Universalis E. LIPIDES [Internet]. *Encyclopædia Universalis*. [cité 4 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/lipides/>
99. Classification des lipides - Définition et Explications [Internet]. *Techno-Science.net*. [cité 4 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.techno-science.net/glossaire-definition/Classification-des-lipides.html>
100. Lipides - Les différents lipides [Internet]. *Figaro Santé*. [cité 4 mars 2021]. Disponible sur: <https://sante.lefigaro.fr/mieux-etre/nutrition-nutriments/lipides/differents-lipides>

Références bibliographiques

101. ACIDES GRAS [Internet]. [cité 4 mars 2021]. Disponible sur: <https://tice.ac-montpellier.fr/ABCDORGA/Famille/Produit/ACIDES%20GRAS.html>
102. Futura. Triglycérides [Internet]. Futura. [cité 4 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-triglycerides-3532/>
103. Média : Molécule du cholestérol - Encyclopædia Universalis [Internet]. [cité 4 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/media/DE070765/>
104. Universalis E. CHOLESTÉROL [Internet]. Encyclopædia Universalis. [cité 4 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/cholesterol/>
105. Cholestérol : quel est son rôle dans l'organisme ? [Internet]. Femme Actuelle. [cité 4 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.femmeactuelle.fr/sante/sante-pratique/cholesterol-quel-est-son-role-dans-lorganisme-2075409>
106. Futura AR. Phospholipide [Internet]. Futura. [cité 4 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/biologie-phospholipide-14264/>
107. Lipides : tout sur le métabolisme lipidique [Internet]. <https://www.passeportsante.net/>. 2014 [cité 4 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.passeportsante.net/fr/Nutrition/PalmaresNutriments/Fiche.aspx?doc=lipides>
108. Les lipides | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 4 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-lipides>
109. Cours [Internet]. [cité 14 juill 2021]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/nutrition/enseignement/nutrition_10/site/html/3.html#3
110. Métabolisme des lipides et des lipoprotéines chez l'homme - EM consulte [Internet]. [cité 14 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1297616/metabolisme-des-lipides-et-des-lipoproteines-chez->
111. Gautier T, Masson D, Lagrost L. Métabolisme des lipides et des lipoprotéines chez l'homme. EMC - Endocrinologie - Nutrition. janv 2010;7(2):1-16.
112. Bruckert E, Le Goff W. Physiologie du métabolisme des lipoprotéines. Médecine des Maladies Métaboliques. févr 2018;12(1):50-61.
113. Jean Dallongeville. Le métabolisme des lipoprotéines. Cahiers de Nutrition et de Diététique. févr 2006;41(1):55-60.
114. Peynet J. Place des apolipoprotéines dans l'évaluation d'un état nutritionnel. Nutrition Clinique et Métabolisme. janv 1992;6(2):69-76.
115. Fruchart JC. Valeur sémiologique des apolipoprotéines. La Revue de Médecine Interne. janv 1985;6(1):41-8.
116. Durlach V. Lipoprotéine(a) : le retour ! Médecine des Maladies Métaboliques. mars 2019;13(2):115-22.
117. Couderc R, Dehoux SM, Tallet F. Apolipoprotéines et métabolisme plasmatique des lipoprotéines. Nutrition Clinique et Métabolisme. janv 1988;2(3):134-41.

118. Sultan F, Lagrange D, Griglio S. Métabolisme intravasculaire des chylomicrons et des remnants de chylomicrons. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. janv 1995;9(1):43-51.
119. Goussault Y. La lipoprotéine (A). *Revue Française des Laboratoires*. févr 2002;2002(340):27-9.
120. Burgess S, Ference BA, Staley JR, Freitag DF, Mason AM, Nielsen SF, et al. Association of LPA Variants With Risk of Coronary Disease and the Implications for Lipoprotein(a)-Lowering Therapies: A Mendelian Randomization Analysis. *JAMA Cardiol*. 1 juill 2018;3(7):619-27.
121. Juturu V. CHROMIUM/BIOTIN TREATMENT OF DYSLIPIDEMIA. [cité 4 juill 2021]; Disponible sur: https://www.academia.edu/21355633/CHROMIUM_BIOTIN_TREATMENT_OF_DYSLIPIDEMIA
122. Schlienger J-L. Chapitre 14 - Athérome et dyslipidémies. In: Schlienger J-L, éditeur. *Diététique en Pratique Médicale Courante (Deuxième Édition)* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2017 [cité 8 mai 2021]. p. 159-77. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294753848000144>
123. Masson E. Maladies cardiovasculaires, HTA, dyslipidémie [Internet]. EM-Consulte. [cité 4 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/283687/maladies-cardiovasculaires-hta-dyslipidemie>
124. Legrand A. Dyslipoprotéïnemies et maladies cardio-vasculaires. *Bio trib mag*. 1 sept 2004;11(1):34-6.
125. Wémeau J-L. Chapitre 40 - Athérome et dyslipidémies. In: Wémeau J-L, éditeur. *Endocrinologie, Diabète, Métabolisme et Nutrition pour le Praticien* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2014 [cité 16 mai 2021]. p. 417-22. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294715846000404>
126. Dyslipidémies [Internet]. [cité 4 juill 2021]. Disponible sur: https://www.memobio.fr/html/bioc/bi_dy_fr.html?fbclid=IwAR32WgRERyB-8ghrEnv9DfdP5aypbLq4ydpTB-c0SxMtZYdUw2Bsc6ra_kI
127. Couvert P, Giral P, Bonnefont-Rousselot D, Carrié A. Les dyslipidémies héréditaires. *Revue Francophone des Laboratoires*. 1 sept 2010;2010(425):73-85.
128. Béliard S, Rabès J-P, Cariou B, Farnier M, Krempf M, Ferrières J, et al. Hypercholestérolémie familiale peu diagnostiquée, insuffisamment traitée. Enquête auprès de 495 médecins. *La Presse Médicale*. 1 sept 2018;47(9):e159-67.
129. Bruckert É, Gallo A. L'hypercholestérolémie familiale. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*. 1 sept 2017;201(7):1323-34.
130. Girardet J-P, Luc G, Rieu D, Bruckert E, Darmaun D, Farnier M. Prise en charge des hypercholestérolémies de l'enfant : recommandations du Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie et de la Nouvelle société française d'athérosclérose. *Archives de Pédiatrie*. 1 févr 2011;18(2):217-29.

Références bibliographiques

131. Ropion-Michaux H, Cordebar A, Lecocq S, Blum A. Réponse du @-quid de mai. Xanthomes multiples révélant une hypercholestérolémie de type IIa. *Journal de Radiologie*. 1 juin 2010;91(6):735-8.
132. Mamann N, Dubern B, Tounian P. Hypercholestérolémie familiale : mise au point pratique. *Perfectionnement en Pédiatrie*. 1 juin 2018;1(2):113-8.
133. Émile C. Hypercholestérolémie familiale : pour une optimisation du dépistage et de la prise en charge des patients. *Option/Bio*. 1 mars 2020;31(611):28-9.
134. Gervilla Caño J, Soler González J. Xantelasmas. *FMC - Formación Médica Continuada en Atención Primaria*. 1 avr 2008;15(4):258.
135. Durlach V. L'hypercholestérolémie familiale : un diagnostic à ne pas manquer en cardiologie. *Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux - Pratique*. 1 oct 2017;2017(261):14-8.
136. Image: Xanthome éruptif [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 9 juin 2021]. Disponible sur: https://www.msdmanuals.com/fr/professional/multimedia/image/v27732326_fr
137. Cugnet C, Marcais C, Charrière S, Guitard-Moret M, Decaudain A, Sassolas A, et al. Génétique des hypertriglycéridémies. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 1 janv 2008;2(1):15-22.
138. Villard A, Charrière S, Di-Filippo M, Marçais C, Moulin P. Quand demander un bilan génétique devant une hypertriglycéridémie ? *Médecine des Maladies Métaboliques*. 1 sept 2016;10(5):415-20.
139. Charrière S. Hypertriglycéridémies majeures : diagnostic et prise en charge. *Nutrition Clinique et Métabolisme* [Internet]. 22 avr 2021 [cité 27 mai 2021]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0985056221000017>
140. Bec-Roche M, Fredenrich A. Hypertriglycéridémie : le risque de pancréatite aiguë. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 1 déc 2008;2(6):608-11.
141. Sabbah L, éditeur. 167 - Dyslipidémies. In: *Méga Guide STAGES IFSI* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2015 [cité 16 mai 2021]. p. 536-8. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294745294001671>
142. Turpin G, Bruckert É, Giral P. Les dyslipoprotéïnémies athérogènes. *Annales de l'Institut Pasteur / Actualités*. 1 janv 2000;11(1):41-61.
143. Nouvel M, Sassolas A, Moulin P. Prise en charge des hypertriglycéridémies sévères. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 1 oct 2013;7(5):421-9.
144. Royer M, Bulai Livideanu C, Periquet B, Maybon P, Lamant L, Mazereeuw-Hautier J, et al. Coloration orangée des téguments et des xanthomes au cours d'une lycopenémie associée à une dyslipoprotéïnémie de type III. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 1 janv 2009;136(1):42-5.
145. Raffas W, Hassam B. Xanthomes tendineux et tubéreux révélant une hypercholestérolémie familiale. *The Pan African Medical Journal* [Internet]. 9 juin 2013 [cité

Références bibliographiques

- 4 juill 2021];15(49). Disponible sur: <https://www.panafrican-med-journal.com/content/article/15/49/full>
146. Masson EAFS de diabétologie-endocrinologie Centre hospitalier universitaire, Hôpital Pasteur, BP 1069, 06002 Nice cedex 1, France. Dyslipidémies secondaires [Internet]. EM-Consulte. [cité 2 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/237378/dyslipidemies-secondaires>
147. HypoHDLcholestérolémie [Internet]. [cité 4 juin 2021]. Disponible sur: <http://www.cgmc-psl.fr/spip.php?article110>
148. Vergès B. Grosses amygdales orangées et HDL-cholestérol très bas. Médecine des Maladies Métaboliques. 1 juin 2007;1(2):55-6.
149. Pichit P, Guyant-Marechal L, Quillard M, Senant J, Hannequin D. M - 14 Maladie de tangier : étude de deux sœurs. Revue Neurologique. 1 avr 2007;163(4, Supplement 1):116.
150. Masson PC A Carrié * AP-HP, Groupe hospitalier Pitié Salpêtrière, Service de Biochimie endocrinienne et oncologique, UF d'Endocrinologie Moléculaire et Oncologique, F-75651 Paris 13, France INSERM U939, Dyslipidémies, Inflammation et Athérosclérose dans les maladies métaboliques, Paris, F-75013, France Université Pierre et Marie Curie-Paris 6, UMRS 939, Paris, F-75013, France. Génétique et HDL : anomalies rares héréditaires [Internet]. EM-Consulte. [cité 9 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/688207/genetique-et-hdl-anomalies-rares-hereditaires>
151. Michael H. Davidson , MD, FACC, FNLA, University of Chicago Medicine, Dernière révision totale déc. 2019. Hypolipidémie - Troubles endocriniens et métaboliques [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 3 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-endocriniens-et-m%C3%A9taboliques/dyslipid%C3%A9mies/hypolipid%C3%A9mie>
152. Pillon F. Prise en charge des dyslipidémies, nouvelles recommandations. Actualités Pharmaceutiques. 1 juin 2018;57(577):36-40.
153. M. Farnier Service de cardiologie, CHU Dijon Bourgogne, Équipe PEC2, EA 7460, Université de Bourgogne Franche-Comté, 14, rue Gaffarel, 21079 Dijon cedex, France Masson. Hyperlipoprotéïnémies : diagnostic et traitement [Internet]. EM-Consulte. [cité 11 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1413821/hyperlipoproteinemies-diagnostic-et-traitement>
154. Vergès B. Prise en charge des dyslipidémies : quelles nouvelles recommandations? Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux - Pratique. 1 oct 2017;2017(261):3-8.
155. Catapano AL, Reiner Ž, De Backer G, Graham I, Taskinen M-R, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Atherosclerosis. juill 2011;217(1):3-46.
156. Ottomani H, Moulin P, Malet L, Aulagner G. Chapitre 9 - Traitement des dyslipidémies. In: Pharmacie Clinique et Thérapeutique (Cinquième Édition) [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2018 [cité 8 mai 2021]. p. 123-139.e1. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294750779000098>

Références bibliographiques

157. Recommandations ESC 2019 : Dyslipidémies [Internet]. [cité 4 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.cardio-online.fr/Actualites/A-la-une/Recommandations-ESC-2019-Dyslipidemies>
158. Habak N, Bouaichi D, Abbache H, OuldBessi N, Chikouche A. Interest of fasting in the exploration of the lipid balance. *Batna Journal of Medical Sciences (BJMS)*. 9 nov 2020;7:102-4.
159. Mj M, Jp K. A risk factor for atherosclerosis: triglyceride-rich lipoproteins. *Adv Intern Med*. 1 janv 2001;47:111-36.
160. Brewer HB Jr. The Evolving Role of HDL in the Treatment of High-Risk Patients with Cardiovascular Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 mai 2011;96(5):1246-57.
161. Gargouri L, Maalej B, Safi F, Zribi R, Majdoub I, Ben Halima N, et al. SFP P-052 – Dyslipidémie révélée par une pancréatite : Etude de 2 cas. *Archives de Pédiatrie*. 1 mai 2014;21(5, Supplement 1):762.
162. Sassolas A, Cheillan D, Draï J, Bondon P-J, Cartier R. Peut-on prélever le bilan lipidique sur héparine ? *Annales de Biologie Clinique*. 1 sept 2004;62(5):583-6.
163. Berthélémy S. Le bilan lipidique. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 mars 2014;53(534):59-61.
164. Bonnefont-Rousselot D. Bonnefont-Rousselot D. Le bilan lipidique en 2016. *Feuillets de Biologie N° 330. feuillets de Biologie*. 2016;14.
165. Jean-Louis B. *Biochimie medicale : marqueurs actuels et perspectives (2e édition)*. :36.
166. Mehdioui F, Hellara I, Neffati F, Mezzour H, Fadhel Najjar M. Évaluation d'une technique enzymatique colorimétrique pour le dosage du cholestérol libre. *Revue Francophone des Laboratoires*. 1 mai 2009;2009(412):63-6.
167. Srisawasdi P, Kroll MH, Lolekha PH. Advantages and disadvantages of serum cholesterol determination by the kinetic vs the end point method. *Am J Clin Pathol*. juin 2007;127(6):906-18.
168. Heuillet M. Développement de méthodes de référence pour les biomarqueurs du bilan lipidique: application au contrôle qualité en biologie clinique. :230.
169. Ignazi G. Réflexométrie cutanée d'enfants mélano-africains et européens. *Bulletins et Mémoires de la Société d'Anthropologie de Paris*. 1966;9(2):123-35.
170. Abel LL, Levy BB, Brodie BB, Kendall FE. A simplified method for the estimation of total cholesterol in serum and demonstration of its specificity. *J Biol Chem*. mars 1952;195(1):357-66.
171. Backes JM, Dayspring T, Moriarty PM. Pseudohypertriglyceridemia--verifying the hypertriglyceridemic patient. *J Clin Lipidol*. avr 2013;7(2):182-3.
172. Fossati P, Prencipe L. Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide. *Clin Chem*. oct 1982;28(10):2077-80.

173. Miller WG, Myers GL, Sakurabayashi I, Bachmann LM, Caudill SP, Dziekonski A, et al. Seven Direct Methods for Measuring HDL and LDL Cholesterol Compared with Ultracentrifugation Reference Measurement Procedures. *Clinical Chemistry*. 1 juin 2010;56(6):977-86.
174. Warnick GR, Nauck M, Rifai N. Evolution of methods for measurement of HDL-cholesterol: from ultracentrifugation to homogeneous assays. *Clin Chem*. sept 2001;47(9):1579-96.
175. Nakamura M, Kayamori Y, Iso H, Kitamura A, Kiyama M, Koyama I, et al. LDL cholesterol performance of beta quantification reference measurement procedure. *Clinica Chimica Acta*. 20 avr 2014;431:288-93.
176. Zendjabil M, Abbou O. P182 Comparaison entre la détermination du cholestérol LDL par la formule de Friedwald et le dosage direct en phase homogène. *Diabetes & Metabolism*. 1 mars 2015;41:A78-9.
177. Panteghini M. Recent Advances in the Measurement of LDL Cholesterol in Serum. *Neue Fortschritte bei der Messung von LDL Cholesterin in Serum. LaboratoriumsMedizin / Journal of Laboratory Medicine*. 1 janv 2001;25(7-8):284-7.
178. Benlian P, Cansier C, Hennache G, Khallouf O, Bayer P, Duron F, et al. Comparison of a New Method for the Direct and Simultaneous Assessment of LDL- and HDL-Cholesterol with Ultracentrifugation and Established Methods. *Clinical Chemistry*. 1 avr 2000;46(4):493-505.
179. Sugiuchi H, Irie T, Uji Y, Ueno T, Chaen T, Uekama K, et al. Homogeneous assay for measuring low-density lipoprotein cholesterol in serum with triblock copolymer and alpha-cyclodextrin sulfate. *Clin Chem*. mars 1998;44(3):522-31.
180. Nauck M, Warnick GR, Rifai N. Methods for measurement of LDL-cholesterol: a critical assessment of direct measurement by homogeneous assays versus calculation. *Clin Chem*. févr 2002;48(2):236-54.
181. Lu W, Resnick HE, Jablonski KA, Jones KL, Jain AK, Howard WJ, et al. Non-HDL Cholesterol as a Predictor of Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes: The Strong Heart Study. *Diabetes Care*. 1 janv 2003;26(1):16-23.
182. Jiang R, Schulze MB, Li T, Rifai N, Stampfer MJ, Rimm EB, et al. Non-HDL Cholesterol and Apolipoprotein B Predict Cardiovascular Disease Events Among Men With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 1 août 2004;27(8):1991-7.
183. Sedlis SP, Schechtman KB, Ludbrook PA, Sobel BE, Schonfeld G. Plasma apoproteins and the severity of coronary artery disease. *Circulation*. mai 1986;73(5):978-86.
184. Planella T, Cortés M, Martínez-Brú C, González-Sastre F, Ordóñez-Llanos J. Calculation of LDL-cholesterol by using apolipoprotein B for classification of nonchylomicronemic dyslipemia. *Clin Chem*. mai 1997;43(5):808-15.
185. Haute Autorité de Santé. Rapport sur la place des dosages des apolipoprotéines A-I et B dans le bilan lipidique, septembre 2008, 106 pages. [Internet]. [cité 28 mai 2021]. Disponible sur: https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-12/rapport_apolipoa1b.pdf

186. Barter PJ, Ballantyne CM, Carmena R, Castro Cabezas M, Chapman MJ, Couture P, et al. Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: report of the thirty-person/ten-country panel. *J Intern Med.* mars 2006;259(3):247-58.
187. Lamon-Fava S, Diffenderfer MR, Marcovina SM. Lipoprotein(a) metabolism. *Curr Opin Lipidol.* juin 2014;25(3):189-93.
188. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J.* déc 2010;31(23):2844-53.
189. Bittar R, Pierrat G, Koujah N, Poignon C, Cherfils C, Fescl-Fouquier V, et al. Électrophorèse des lipoprotéines sériques (lipoprotéinogramme) par le kit Hydragel Lipo + Lp(a)[®] (Sebia) : évaluation de la coloration au Fat Red 7B. *Annales de Biologie Clinique.* 1 janv 2020;78(1):17-26.
190. Bassipahi M. [Lipidogram in clinical medicine]. *Turk Tip Cemiy Mecm.* nov 1957;23(11):585-600.
191. Couderc R, Antar M, Bonnefont-Rousselot D, Paul J-L, Therond P. Blood lipid tests in 2017. *Ann Biol Clin (Paris).* 1 déc 2017;75(6):646-52.
192. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *The Lancet.* 16 août 2014;384(9943):626-35.
193. Côté G, Agence de la santé et des services sociaux du Bas-Saint-Laurent (Québec). Les dyslipidémies: dépistage, diagnostic et traitement : document de référence. Rimouski, Québec: Agence de la santé et des services sociaux du Bas-Saint-Laurent; 2008.
194. Siest G, Henny J, Schiele F, éditeurs. Interprétation des examens de laboratoire: Valeurs de référence et variations biologiques. S. Karger AG; 1981.
195. Catapano L, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman J, Drexel H, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016 ; 37 : 2999-3058. [Internet]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/37/39/2999/2414995?login=true>
196. Masson E. Insulinosensibilité et lipides. EM-Consulte.
197. Cahill GF. The Banting Memorial Lecture 1971. Physiology of insulin in man. *Diabetes.* déc 1971;20(12):785-99.
198. Vergès B. Physiopathologie de la dyslipidémie du diabète de type 2 : nouvelles perspectives. *Médecine des Maladies Métaboliques.* mars 2019;13(2):140-6.
199. Fried SK, Russell CD, Grauso NL, Broolin RE. Lipoprotein lipase regulation by insulin and glucocorticoid in subcutaneous and omental adipose tissues of obese women and men. *J Clin Invest.* nov 1993;92(5):2191-8.
200. Lewis GF, Uffelman KD, Szeto LW, Steiner G. Effects of acute hyperinsulinemia on VLDL triglyceride and VLDL apoB production in normal weight and obese individuals. *Diabetes.* juin 1993;42(6):833-42.

Références bibliographiques

201. Vergès B. Physiopathologie de la dyslipidémie du syndrome métabolique et du diabète de type 2. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. mars 2007;21(1):9-16.
202. Arai K, Suehiro T, Yamamoto M, Ito H, Hashimoto K. Suppression of plasma cholesteryl ester transfer protein activity in acute hyperinsulinemia and effect of plasma nonesterified fatty acid. *Metabolism*. oct 1997;46(10):1166-70.
203. Riemens SC, van Tol A, Sluiter WJ, Dullaart RP. Plasma phospholipid transfer protein activity is lowered by 24-h insulin and acipimox administration: blunted response to insulin in type 2 diabetic patients. *Diabetes*. août 1999;48(8):1631-7.
204. de LIMOGES C. → B. TANGUY, V. ABOYANS. :5.
205. Vergès B. Hyperlipidémie des diabétiques. *EMC - Endocrinologie*. avr 2004;1(2):106-16.
206. Vergès B. Physiopathologie de la dyslipidémie du syndrome métabolique et du diabète de type 2. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. mars 2007;21(1):9-16.
207. Vergès B. Anomalies du métabolisme lipidique au cours du diabète sucré. *La Revue de Médecine Interne*. juill 1991;12(4):277-81.
208. Lecerf JM. Lipides et diabète : comprendre, interpréter et traiter une dyslipidémie chez un diabétique. 2000;6.
209. Sow D, Diedhiou D, Diallo IM, Ndour MA, Ndiaye A, Cisse MK, et al. Etude des facteurs de risque cardiovasculaire chez les patients diabétiques de type 2 au Centre Marc Sankalé de Dakar. *Revue Africaine de Médecine Interne*. 17 déc 2018;5(2):43-9.
210. Ben Hadj Hassen H, Ben Brahim A, Mimita W, Mhala H, Hamdi S, Ounaissa K, et al. Diabète de type 2 et hypothyroïdie. *Annales d'Endocrinologie*. sept 2016;77(4):515-6.
211. Malan GL, Purifine PA-TSO. Prevalence de la macroangiopathie chez les diabétiques de type 2 suivis au centre antidiabétique d'Abidjan (Côte d'Ivoire) en 2014. [cité 28 juill 2021]; Disponible sur: <https://invenio1.uvci.edu.ci/record/8742>
212. Affangla DA, Pene S, Ba DM, Dione JMA, Wabo AS, Ka MM, et al. Profil du risque cardiovasculaire du diabétique de type 2 suivi en ambulatoire à l'Hôpital Saint Jean de Dieu, Thiès (Sénégal). *Revue Africaine de Médecine Interne*. 11 juin 2019;6(1-1):21-6.
213. Zaoui S, Biémont C, Meguenni K. Approche épidémiologique du diabète en milieu urbain et rural dans la région de Tlemcen (Ouest algérien). *Santé*. 1 janv 2007;17(1):15-21.
214. Le diabète : les clés pour le soigner [Internet]. [cité 28 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.pipsa.be/actualite/diabete-les-cles-pour-le-soigner.html#>
215. Raharinalalana SA, Razanamparany T, Raheison RE, Rakotomalala ADP. Prévalence du syndrome métabolique et des facteurs de risque cardiovasculaire chez les diabétiques de type 2 vu au service d'endocrinologie, Antananarivo. *The Pan African Medical Journal* [Internet]. 4 juin 2020 [cité 16 juill 2021];36(67). Disponible sur: <https://www.panafrican-med-journal.com/content/article/36/67/full>

Références bibliographiques

216. Selih Z, Berraho M, El Rhazi K, El Achhab Y, Lyoussi B, Nejari C. Fréquence, types et déterminants des complications dégénératives du diabète de type 2 au Maroc : données d'inclusion de la cohorte « EpiDiaM ». *Easter Mediterr Health J.* 1 juin 2015;21(6):448-50.
217. Ake-Tano SOP, Ekou FK, Konan YE, Tetchi EO, Kpebo DO, Sable SP, et al. Pratiques alimentaires des diabétiques de type 2 suivis au Centre Antidiabétique d'Abidjan. *Sante Publique.* 18 juill 2017;Vol. 29(3):423-30.
218. Abdesselem H, Sebai I, Jemal M, Ounaissa K, Kandara H, Kammoun I, et al. Étude de la corrélation entre la sensibilité à l'insuline et les paramètres anthropométriques et métaboliques dans le diabète de type 2. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie.* juin 2018;67(3):167-73.
219. Lotfi Z, Aboussaleh Y, Sbaïbi R, Achouri I, Benguedour R. Le surpoids, l'obésité et le contrôle glycémique chez les diabétiques du centre de référence provincial de diabète (CRD), Kénitra, Maroc. *Pan Afr Med J.* 11 juill 2017;27:189.
220. Gautier J-F, Boitard C, Chaumeil C, Vergez G, Méchin H, Michiels Y, et al. Étude observationnelle randomisée évaluant l'impact de SMS personnalisés, selon le «TransTheoretical Model», sur l'observance des patients diabétiques de type II. Étude INODIAB. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique.* 1 juin 2019;67:S183.
221. Chelbi S, Ben Naceur K, Oueslati I, Bendag N, Smida A, Sellami S, et al. Insulinorésistance: dose d'insuline et équilibre du diabète de type 2. *Annales d'Endocrinologie.* sept 2018;79(4):500.
222. Masson E. Profil clinique du syndrome métabolique et facteurs associés à sa présence au cours du diabète de type 2 à Ouagadougou (Burkina Faso) [Internet]. EM-Consulte. [cité 28 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1037074/profil-clinique-du-syndrome-metabolique-et-facteur>
223. tropicale AS. Etude de la micro-albuminurie et des autres facteurs de risque cardiovasculaire dans la population des diabétiques de type 2 sénégalais [Internet]. [cité 28 juill 2021]. Disponible sur: http://www.santetropicale.com/sites_pays/resume_oa.asp?id_article=2275&revue=man&rep=senegal
224. 33e Congrès de la Société Française d'Endocrinologie - du 5 au 8 octobre 2016, Bordeaux | [Internet]. [cité 28 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.congres-sfe.com/2016/getabstract!fr!!!!ab07debe-1088-11e6-8c81-059e095386a7>
225. Brun J-F, Bordenave S, Ghanassia E, Picot M-C, Jaussent A, Mercier J, et al. Le réentraînement à l'activité physique dans le diabète de type 2 réduit les dépenses de santé : résultats d'une étude prospective. *Science & Sports.* juin 2008;23(3-4):193-7.
226. Zribi S, Temessek A, Ben Naceur K, Mizouri R, Hatira Y, Ben Mami F. Impact du niveau d'activité physique chez les sujets âgés diabétiques de type 2. *Annales d'Endocrinologie.* sept 2020;81(4):443.
227. Chelbi S, Naceur KB, Bendag N, Oueslati I, Sellami S, Mami FB. Bienfaits de l'activité physique régulière sur l'équilibre métabolique chez les diabétiques. *Annales d'Endocrinologie.* sept 2018;79(4):481.

Références bibliographiques

228. Ben Naceur K, Abdesselem H, Zribi S, Zemni Z, Boukhatia F, Ounaissa K, et al. Tabac et hyperuricémie chez le diabétique de type 2 : quel lien ? *Annales d'Endocrinologie*. sept 2020;81(4):453.
229. Zribi S, Ounaissa K, Boukhatia F, Abdessalem H, Safi E, Bornaz E, et al. Quel impact a le tabagisme sur le diabète ? *Annales d'Endocrinologie*. sept 2020;81(4):426.
230. Masson E. Équilibre glycémique et morbidité cardiovasculaire : apport des études 2008 [Internet]. EM-Consulte. [cité 29 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/it/article/203274/figures/equilibre-glycemique-et-morbimortalite-cardiovascu>
231. Rezgani I, Mizouri R, Sebai I, Temessek A, Mami FB. Hypo-HDLc et diabète: prévalence et facteurs de risque associés. *Annales d'Endocrinologie*. sept 2018;79(4):493.
232. Sanogo SDS, Diallo M. Profil lipidique des patients diabétiques de type 2 au centre de référence de la commune III de Bamako, Mali. *Annales d'Endocrinologie*. sept 2016;77(4):530.
233. Oulahiane A, El Haddad N, El Mazouni Z, Iraqui H, Gharbi M-H, Chraïbi A. P185 - Dyslipidémie et risque cardio-vasculaire chez le diabétique de type 2. *Diabetes & Metabolism*. mars 2011;37(1):A78.
234. Habra B, Chegour H, El Mghari G, El Ansari N. Prévalence de l'hypoHDLémie isolée chez le diabétique de type 2. *Annales d'Endocrinologie*. sept 2015;76(4):558.
235. Sayad NO, Ridouane S, Essaadouni L. Comportement alimentaire chez les diabétiques de type 2 à Marrakech (Maroc). *Médecine des Maladies Métaboliques*. nov 2009;3(5):544-7.
236. La Revue Médicale de Madagascar | Profil des marqueurs lipidiques dans le diabète de type 2, cas de la ville de Lubumbashi en République Démocratique du Congo [Internet]. [cité 28 juill 2021]. Disponible sur: <https://rmm.mg/publication/148>
237. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 11 août 2012;380(9841):581-90.
238. Carter AA, Gomes T, Camacho X, Juurlink DN, Shah BR, Mamdani MM. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. *BMJ*. 23 mai 2013;346(may23 4):f2610-f2610.
239. Diabète [Internet]. *Revue Medicale Suisse*. [cité 29 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2005/revue-medicale-suisse-2/diabete>
240. Eckel RH, Cornier M-A. Update on the NCEP ATP-III emerging cardiometabolic risk factors. *BMC Medicine*. 26 août 2014;12(1):115.
241. Fonseca L, Paredes S, Ramos H, Oliveira JC, Palma I. Apolipoprotein B and non-high-density lipoprotein cholesterol reveal a high atherogenicity in individuals with type 2 diabetes and controlled low-density lipoprotein-cholesterol. *Lipids Health Dis*. 6 juin 2020;19(1):127.
242. Marqueurs lipidiques, LDL, cholestérol non-HDL, ApoB [Internet]. *Medscape*. [cité 29 juill 2021]. Disponible sur: <http://français.medscape.com/voirarticle/3012601>

Références bibliographiques

243. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 17 déc 2002;106(25):3143-421.
244. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA*. 28 mars 2012;307(12):1302-9.
245. Sone H, Tanaka S, Tanaka S, Imuro S, Ishibashi S, Oikawa S, et al. Comparison of Various Lipid Variables as Predictors of Coronary Heart Disease in Japanese Men and Women With Type 2 Diabetes: Subanalysis of the Japan Diabetes Complications Study. *Diabetes Care*. 1 mai 2012;35(5):1150-7.
246. Sniderman AD, Williams K, Contois JH, Monroe HM, McQueen MJ, de Graaf J, et al. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. mai 2011;4(3):337-45.
247. Kacem-Felfèl A, Kacem-Felfèl A, Ounaissa K, Jamoussi H, Sellami H, Amrouche CH, et al. P52 Le non- HDL cholestérol : facteur prédictif de maladies cardio-vasculaires. *Diabetes & Metabolism*. mars 2009;35:A41.
248. Sierra-Johnson J, Fisher RM, Romero-Corral A, Somers VK, Lopez-Jimenez F, Ohrvik J, et al. Concentration of apolipoprotein B is comparable with the apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio and better than routine clinical lipid measurements in predicting coronary heart disease mortality: findings from a multi-ethnic US population. *Eur Heart J*. mars 2009;30(6):710-7.
249. Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit AH, Kolar W, Steiner E. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet*. 15 déc 2001;358(9298):2026-33.
250. La supériorité de la mesure des apo B et apo A-I par rapport au cholestérol LDL ou HDL enfin démontrée [Internet]. Nouvelle Société Francophone d'Athérosclérose | La Santé au Coeur de nos Artères. [cité 29 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.nsfa.asso.fr/professionnels/la-superiorite-de-la-mesure-des-apo-b-et-apo-a-i-par-rapport-au-cholesterol-ldl-ou-hdl-enfin-demontree/>
251. Recommandations ESC 2019 : Dyslipidémies [Internet]. [cité 20 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.cardio-online.fr/Actualites/A-la-une/Recommandations-ESC-2019-Dyslipidemies>
252. Querton L, Buyschaert M, Hermans MP. P186 - Caractéristiques de diabétiques de type 2 avec LDL-C contrôlé atteignant ou non les objectifs pour le non-LDL-C et l'apolipoprotéine B. *Diabetes & Metabolism*. mars 2011;37(1):A78.

253. Walldius G, Jungner I. The apoB/apoA-I ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy--a review of the evidence. *J Intern Med.* mai 2006;259(5):493-519.
254. Zheng S, Han T, Xu H, Zhou H, Ren X, Wu P, et al. Associations of apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio with pre-diabetes and diabetes risks: a cross-sectional study in Chinese adults. *BMJ Open.* 20 janv 2017;7(1):e014038.
255. Jun JE, Choi YJ, Lee Y-H, Kim DJ, Park SW, Huh BW, et al. ApoB/ApoA-I ratio is independently associated with carotid atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus with well-controlled LDL cholesterol levels. *Korean J Intern Med.* janv 2018;33(1):138-47.
256. Walldius G, Jungner I. Apolipoprotein B and apolipoprotein A-I: risk indicators of coronary heart disease and targets for lipid-modifying therapy. *J Intern Med.* févr 2004;255(2):188-205.
257. Walldius G, Jungner I, Aastveit AH, Holme I, Furberg CD, Sniderman AD. The apoB/apoA-I ratio is better than the cholesterol ratios to estimate the balance between plasma proatherogenic and antiatherogenic lipoproteins and to predict coronary risk. *Clin Chem Lab Med.* 2004;42(12):1355-63.
258. van der Steeg WA, Boekholdt SM, Stein EA, El-Harchaoui K, Stroes ESG, Sandhu MS, et al. Role of the apolipoprotein B-apolipoprotein A-I ratio in cardiovascular risk assessment: a case-control analysis in EPIC-Norfolk. *Ann Intern Med.* 1 mai 2007;146(9):640-8.
259. Goswami B, Rajappa M, Mallika V, Kumar S, Shukla DK. Apo-B/apo-AI ratio: a better discriminator of coronary artery disease risk than other conventional lipid ratios in Indian patients with acute myocardial infarction. *Acta Cardiol.* déc 2008;63(6):749-55.

Annexes

Annexe I

**CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE DE TIZI-OUZOU UNITE NEDIR
MOHAMED**

LABORATOIRE DE BIOCHIMIE

FICHE DE RENSEIGNEMENTS



Nom : Prénom : Sexe :

Age : N° de téléphone :

Adresse :

Taille : Poids : IMC :

Tour de taille : Tour de hanches : Rapport TT/ TH :

Tension artérielle :

Activité physique : Oui Non Légère Normale Intense

Régime alimentaire :

Fruits et légumes : Oui Non

Produits malsains (boissons gazeuses, restauration rapide..) : Oui Non

Suivi d'un régime alimentaire ou des conseils donnés à cause du diabète : Oui Non

Tabac : Oui Non

Alcool : Oui Non

Les antécédents personnels :

Durée d'évolution :

Equilibre glycémique : Oui Non

Traitement antidiabétique : ADO Insuline ADO + insuline

HTA : Oui Non

Dyslipidémies : Oui Non

Cardiopathies : Oui Non

Insuffisance rénale : Oui Non

Macroangiopathies : Oui Non

Coronaropathies	
Artériopathies des membres inférieurs	
Accident vasculaire cérébral (AVC)	

Microangiopathies : Oui Non

Rétinopathie diabétique	
Néphropathie diabétique	
Neuropathie diabétique	
Pied diabétique	

Antécédents familiaux :

Diabète	
Dyslipidémie	
HTA	
IDM	
AVC	
Insuffisance rénale	
Mort subite	

Tizi-ouzou le.....

Annexe II

CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE DE TIZI-OUZOU

LABORATOIRE DE BIOCHIMIE



Nom :

Prénom :

- Glycémie
- Urée
- Créatinine
- Acide urique
- **Bilan lipidique complet**
- Bilan hépatique
- Bilan phosphocalcique
- Ionogramme
- TP/Alb
- **HbA1c**
- **Microalbuminurie (RAC)**
- NFS

NB : Prière de prélever un tube hépariné, un tube sec et un tube EDTA

Dr DAHMANI

Annexe III

COBAS

INTEGRA 400/700/800



Tina-quant Apolipoprotein A-1 ver.2

Tina-quant Apolipoprotéine A-1 version 2

Références des réactifs

COBAS INTEGRA	100 tests	Réf. 03032566
analyseurs suivants : Tina-quant Apolipoprotein A-1 ver.2		
Calibrator f.a.s. Lipids	3 × 1 mL	Réf. 12172623
		122
Calibrator f.a.s. Lipids (pour les USA)	3 × 1 mL	Réf. 12172623
		160
		System-ID 07 6570 8
Precinorm L	4 × 3 mL	Réf. 10781827
		122

● **cobas c** pack utilisable sur les System-ID 07 6568 6

COBAS INTEGR A 400/400 plus	COBAS INTEGR A 700	COBAS INTEGR A 800
●	●	●

Informations techniques

COBAS INTEGRA Tina-quant Apolipoprotein A-1 ver.2 (APOAT)

Test APOAT, test-ID 0-568

Domaine d'utilisation

Test *in vitro* pour la détermination quantitative immunologique de l'immunoglobuline A-1 dans le sérum et le plasma humains sur les analyseurs COBAS INTEGRA.

Caractéristiques^{1,2}

Les apolipoprotéines constituent la partie protéique des lipoprotéines. Les lipoprotéines sont classées en fonction de leur densité en ultracentrifugation de flottation. L'apolipoprotéine A-1 est le constituant protéique majeur des HDL (High Density Lipoproteins). Les HDL sont synthétisées dans l'intestin et le foie. Elles transportent le cholestérol excédentaire des cellules des tissus extra-hépatiques et des cellules périphériques vers le foie. En outre, l'apolipoprotéine A-1 active la lécithine-cholestérol-acyl-transférase (LCAT) qui catalyse l'estérification du cholestérol, ce qui entraîne une augmentation de la capacité de transport des lipides des lipoprotéines. Les taux d'apolipoprotéine A-1 augmentent en cas de maladie hépatique, lors de la grossesse, et à la suite d'une administration d'oestrogènes (contraceptifs oraux, par ex.). Les taux d'apolipoprotéine A-1 diminuent en cas d'hypoalphalipoprotéinémie héréditaire (maladie de Tangier, par ex.), de cholestase, de septicémie et d'athérosclérose. Le foie synthétise également les VLDL (Very Low Density Lipoproteins) qui contiennent principalement des triglycérides et du cholestérol. En présence de lipoprotéine-lipase, les triglycérides sont hydrolysés et les LDL (Low Density Lipoproteins) comportant une proportion élevée de cholestérol sont formées. L'apolipoprotéine B est le constituant majeur des LDL.

Le dosage simultané de l'apolipoprotéine A-1 et de l'apolipoprotéine B et le calcul du rapport apolipoprotéine B / apolipoprotéine A-1 reflètent particulièrement bien un trouble du métabolisme des lipides et le risque d'athérosclérose ou de maladie coronarienne, et constituent de ce fait un excellent complément aux dosages classiques de cholestérol HDL et LDL. Un taux élevé d'apolipoprotéine A-1 (HDL) et un faible taux d'apolipoprotéine B (LDL) sont en étroite corrélation avec un faible risque de développer de telles maladies.

Principe^{3,4,5,6}

Test immunoturbidimétrique

L'apolipoprotéine A-1 humaine forme un précipité en présence d'un antisérum spécifique ; ce précipité est mesuré par turbidimétrie à 340 nm.

Réactifs - composition et concentrations

- R1** Tampon TRIS : 50 mmol/L, pH 8,0 ; PEG : 3,8% ; détergent ; conservateur (liquide)
- SR** Anticorps (de mouton) anti-apolipoprotéine A-1 humaine : dépend du titre de l'antisérum ; tampon TRIS : 100 mmol/L, pH 8,0 ; conservateur (liquide)

Précautions d'emploi et mises en garde

Il est impératif d'observer toutes les précautions d'emploi et mises en garde figurant dans le Recueil de méthodologies, Chapitre 1, Introduction.

Préparation des réactifs

Prêt à l'emploi.

Conservation et stabilité

Conservation entre 2 et 8°C : voir date de péremption sur l'étiquette du **cobas c** pack.

Analyseurs COBAS INTEGRA 400/400 plus

Sur l'analyseur, entre 10 et 15°C : 12 semaines

Analyseurs COBAS INTEGRA 700/800

Sur l'analyseur, à 8°C : 12 semaines

Prélèvement et préparation des échantillons

Pour le prélèvement et la préparation des échantillons, utiliser uniquement des tubes ou récipients de recueil appropriés.

Seuls les types d'échantillons suivants ont été testés et peuvent être utilisés :

Sérum

Plasma recueilli sur héparinate de lithium, de sodium, d'ammonium ou EDTA disodique, dipotassique ou tripotassique.

Les différents types d'échantillons indiqués ci-dessus ont été testés à l'aide d'une sélection de tubes de prélèvement disponibles dans le commerce au moment du test : les tubes de prélèvement des différents fabricants n'ont pas tous été testés. Les systèmes de prélèvement du sang de divers fabricants peuvent contenir différents matériaux pouvant, dans certains cas, influencer le résultat du test. En cas d'utilisation de

tubes primaires (systèmes de prélèvement du sang), suivre les instructions données par le fabricant.

Les échantillons et les contrôles sont automatiquement pré-dilués

au 1/21 (rapport 1+20) à l'aide de solution de NaCl.

Stabilité : 1 jour entre 15 et 25°C⁷
8 jours entre 2 et 8°C⁷
2 mois entre -15 et -20°C (une seule congélation possible)⁸

Centrifuger les échantillons contenant un précipité avant l'analyse.

Matériel fourni

Voir paragraphe « Réactifs - composition et concentrations ».

Matériel auxiliaire nécessaire

NaCl 9% (solution saline isotonique 10 fois plus concentrée) pour la post-dilution automatique. Utiliser la solution NaCl Diluent 9%, Réf. 20756350, System-ID 07 5635 0, ou préparer une solution de NaCl 9% à partir de comprimés de chlorure de sodium ou de solutions de sérum physiologique concentrées du commerce. La solution de NaCl est placée sur le rack dans sa position prédéfinie. Elle est stable 28 jours sur les analyseurs COBAS INTEGRA 400/400 plus/700/800.

Réalisation du test

Pour garantir le bon fonctionnement du test, se conformer aux instructions relatives à l'analyseur utilisé indiquées dans la présente notice. Pour les instructions spécifiques de l'analyseur, se référer au manuel d'utilisation approprié.

Application pour le sérum et le plasma

Analyseurs COBAS INTEGRA 400/400 plus Définition du test

Mode de mesure	Absorbance
Mode de calcul	Point final
Mode réactionnel	D-R1-S-SR
Sens de la réaction	Croissant
Longueur d'onde A/B	340/659 nm
Calc. premier/dernier	33/68
Effet prozone typique	> 6 g/L (> 214 µmol/L ou > 600 mg/dL)
Vérification excès antigène	Non
Facteur de prédilution	21
Unité	g/L

Paramètres de pipetage

		Diluant (H ₂ O)
R1	100 µL	
Echantillon	3 µL	20 µL
SR	25 µL	10 µL
Volume total	158 µL	

Analyseurs COBAS INTEGRA 700/800 Définition du test

Mode de mesure	Absorbance
Mode de calcul	Point final
Mode réactionnel	D-R1-S-SR
Sens de la réaction	Croissant
Longueur d'onde A/B	340/659 nm
Calc. premier/dernier	44/96
Effet prozone typique	> 6 g/L (> 214 µmol/L ou > 600 mg/dL)
Vérification excès antigène	Non
Facteur de prédilution	21
Unité	g/L

Paramètres de pipetage

		Diluant (H ₂ O)
R1	100 µL	
Echantillon	3 µL	20 µL
SR	25 µL	10 µL
Volume total	158 µL	

Calibration

Calibrateur	Calibrator f.a.s. Lipids
Rapports de dilution du calibrateur	1/10,5 ; 1/16 ; 1/21 ; 1/51 ; 1/101 Dilution automatique avec une solution de NaCl à 0,9% comme calibrateur zéro

Type calibration	Logit/log 4
Nombre de répliques	Duplication recommandée
Fréquence des calibrations	A chaque lot et si le contrôle de qualité l'exige

Entrer la valeur théorique de l'apolipoprotéine A-1 spécifique du lot du calibrateur non dilué indiquée sur la notice du calibrateur C.f.a.s. Lipids.

Traçabilité : la méthode a été standardisée par rapport à la préparation de référence de l'IFCC SP1-01 (WHO-IRP, octobre 1992) pour l'apolipoprotéine A-1 et par rapport à la préparation de référence de l'IFCC SP3-07 pour l'apolipoprotéine B.^{9,10,11,12}

Contrôle de qualité

Valeurs de référence	Precinorm L
Limites pathologiques	Precipath L
Fréquence des contrôles	24 h recommandé
Séquence de contrôle	Au choix de l'utilisateur
Contrôle après calibration	Recommandé

Pour le contrôle de qualité, utiliser les matériaux de contrôle indiqués dans la section « Référence des réactifs ». D'autres contrôles appropriés peuvent également être utilisés.

La fréquence des contrôles et les limites de confiance doivent être adaptées aux exigences du laboratoire. Les résultats doivent se situer dans les limites de confiance définies.

Chaque laboratoire devra établir la procédure à suivre si les résultats se situent en dehors de ces limites.

Calcul des résultats

Les analyseurs COBAS INTEGRA calculent automatiquement la concentration en analyte de chaque échantillon. Pour plus de détails, se référer au Chapitre 7, Données analytiques, Manuel d'utilisation (pour l'analyseur COBAS INTEGRA 700), ou à la partie Données analytiques de l'Aide en ligne (pour les analyseurs COBAS INTEGRA 400/400 plus/800).

Facteurs de conversion ¹³ :	g/L x 35,7 = µmol/L
	g/L x 100 = mg/dL
	mg/dL x 0,357 = µmol/L

Limites d'utilisation - interférences¹⁴

Critère d'acceptabilité : recouvrement ± 10% par rapport à la valeur initiale.

Sérum, plasma

Ictère	Pas d'interférence significative.
Hémolyse	Pas d'interférence significative.
Lipémie (Intralipid)	Pas d'interférence significative jusqu'à un indice L de 1000. Il n'y a pas de concordance satisfaisante entre la turbidité et la concentration en triglycérides.

Facteurs rhumatoïdes Pas d'interférence significative.

Analyseur

Analyseur

Autres Dans de très rares cas, la gammopathie, en particulier de type IgM (macroglobulinémie de Waldenström), peut conduire à des résultats erronés.

COBAS INTEGRA 400 Roche/Hitachi 917

n	(n)	78	104
Coeff. de corrélation(r)		0,940	0,999
Régr. linéaire		$y = 0,82x + 0,32$ g/L	$y = 0,97x + 0,05$ g/L
Passing/Bablok ¹⁶		$y = 0,87x + 0,25$ g/L	$y = 0,96x + 0,05$ g/L

Lavages spéciaux

Sur les systèmes COBAS INTEGRA, certaines combinaisons de tests nécessitent la programmation d'étapes de lavage spéciales. Pour plus d'informations sur les combinaisons de tests nécessitant des cycles de lavage supplémentaires, voir dans le présent Recueil de Méthodologies, Introduction, Cycles de lavage supplémentaires. Pour le diagnostic, les résultats doivent toujours être confrontés aux données de l'anamnèse du patient, au tableau clinique et aux résultats d'autres examens.

Les concentrations obtenues étaient situées entre 0,10 et 3,05 g/L (3,57 et 109 µmol/L ou 10 et 305 mg/dL).

Bibliographie

1. Riesen WF. Apolipoproteine. Dans: Thomas L, éd. Labor und Diagnose. 5^e édition. Francfort 1998:171-190
2. Brewer HB, Gregg RE, Hoeg JM, Fojo SS. Apolipoproteins and lipoproteins in human plasma: an overview. Clin Chem. 1988;34:B4-B8.
3. Becker W, Rapp W, Schwick HG, Störko K. Methoden zur quantitativen Bestimmung von Plasmaproteinen durch Immunpräzipitation. Z Klin Chem Klin Biochem 1968;6:113-122.
4. Siedel J, Schiefer S, Rosseneu M, Bergeaud R, De Keersgieter W, Pautz B, Vinaimont N, Ziegenhorn J. Immunoturbidimetric method for routine determinations of apolipoproteins A-I, A-II, and B in normo- and hyperlipemic sera compared with immunonephelometry. Clin Chem 1988;34:1821-1825.
5. Rifai N, King ME. Immunoturbidimetric assays of apolipoproteins A, AI, AII, and B in serum. Clin Chem 1986;32:957-961.
6. Naito HK. Reliability of lipid, lipoprotein, and apolipoprotein measurements. Clin Chem 1988;34:B84-B94.
7. Use of Anticoagulants in Diagnostic Laboratory Investigations. WHO publication WHO/DIL/LAB/99.1 Rev. 2. 2002. .
8. Evans K, Mitcheson J, Laker M. Effect of Storage at 4°C and -20°C on Lipid, Lipoprotein, and Apolipoprotein Concentrations. Clin Chem 1995;41:392-396.
9. Marcovina SM, Albers JJ, Dati F, Ledue TB, Ritchie RF. International federation of clinical chemistry standardization project for measurements of apolipoproteins A-I and B. Clin Chem 1991;37:1676-1682.

Domaine de mesure

0,20-4,0 g/L (7,14-143 µmol/L ou 20-400 mg/dL)

Domaine de mesure plus étendu

Réanalyser les échantillons dont les concentrations sont inférieures via la fonction réanalyse. La concentration des échantillons déterminés par la fonction réanalyse est de 1/2. Les résultats des échantillons concentrés via la fonction Réanalyse sont automatiquement divisés par 2.

Limite inférieure de détection

0,2 g/L (7,14 µmol/L ou 20 mg/dL)

La limite de détection correspond au plus faible taux d'analyte mesurable pouvant être distingué de zéro. Elle est obtenue par le calcul et correspond au triple de l'écart-type du standard zéro (standard 0 + 3DS, précision intra-série : n = 21).

Valeurs de référence¹⁵

Les valeurs suivantes ont été déterminées sur des échantillons de sérum d'adultes sains :

Apolipoprotéine A-1

Femmes	1,08-2,25 g/L
n = 150	(38,6-80,3 µmol/L ou 108-225 mg/dL)
Hommes	1,04-2,02 g/L
n = 150	(37,1-72,1 µmol/L ou 104-202 mg/dL)

Chaque laboratoire devra vérifier la validité de ces valeurs et établir au besoin ses propres domaines de référence selon la population examinée.

Performances analytiques

Les résultats indiqués ci-dessous ont été obtenus avec des analyseurs COBAS INTEGRA. Les résultats obtenus au laboratoire peuvent différer de ceux-ci.

Précision

La reproductibilité a été déterminée à l'aide d'échantillons humains et de contrôles selon un protocole interne (précision intra-série n = 21, précision inter-série n = 21). Les résultats suivants ont été obtenus :

	Niveau 1	Niveau 2
Moyenne	0,88 g/L	1,64 g/L
	(31,4 µmol/L ou 88 mg/dL)	(58,5 µmol/L ou 164 mg/dL)

CV intra-série	1,0%	0,8%
CV inter-séries	2,4%	1,7%

Comparaison de méthodes

Les taux d'apolipoprotéine A-1 dans le sérum humain obtenus avec le réactif COBAS INTEGRA Apolipoprotein A-1 ver.2 (APOAT) sur un analyseur COBAS INTEGRA 400 ont été comparés avec ceux obtenus avec le test COBAS INTEGRA Apolipoprotein A-1 (APOA) précédent sur un analyseur COBAS INTEGRA 400 et avec le même réactif sur un analyseur Roche/Hitachi 917.

10. Albers JJ, Marcovina SM, Kennedy H. International federation of clinical chemistry standardization project for measurements of apolipoproteins A-I and B. II. Evaluation and selection of candidate reference materials. Clin Chem 1992;38:658-662.
11. Marcovina SM, Albers JJ, Henderson LO, Hannon WH. International federation of clinical chemistry standardization project for measurements of apolipoproteins A-I and B. III. Comparability of apolipoprotein A-I values by use of international reference material. Clin Chem 1993;39:773-781.
12. Marcovina SM, Albers JJ, Kennedy H, Mei JV, Henderson LO, Hannon WH. International federation of clinical chemistry standardization project for measurements of apolipoproteins A-I and B. IV. Comparability of apolipoprotein B values by use of international reference material. Clin Chem. 1994;40:586-592.
13. Young DS, Huth EJ. SI Units For Clinical Measurement. American College of Physicians, 1998.
14. Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons
15. Documentation de Roche Diagnostics of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation.
16. Bablok W et al. A General Regression Procedure for Method Transformation. J Clin Chem Clin Biochem 1988;26:783-790 Clin Chem 1986;32:470-474.

Les modifications importantes par rapport à la version précédente sont signalées par une barre verticale dans la marge.

©2007 Roche Diagnostics.



Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim



COBAS*INTEGRA 400/800***Tina-quant Apolipoprotein B ver.2****Tina-quant  Apolipoprotéine B, version 2****Références des réactifs**

COBAS INTEGRA	100 tests	Réf. 03032574 122
Tina-quant  Apolipoprotein B ver.2		System-ID 07 6569 4
Calibrator f.a.s. Lipids	3 × 1 mL	Réf. 12172623 122
Calibrator f.a.s. Lipids (pour les USA)	3 × 1 mL	Réf. 12172623 160
		System-ID 07 6570 8
Precinorm L	4 × 3 mL	Réf. 10781827 122
		System-ID 07 9026 5
Precipath L	4 × 3 mL	Réf. 11285874 122
		System-ID 07 9500 3
NaCl Diluent 9%	6 × 22 mL	Réf. 20756350 322
		System-ID 07 5635 0

 **cobas c** pack utilisable sur les analyseurs suivants :

COBAS INTEGRA 400/400 plus	COBAS INTEGRA 800
	

Informations techniques COBAS INTEGRA Tina-quant Apolipoprotein B ver.2 (APOBT) Test APOBT, test ID 0-569

Domaine d'utilisation Test in vitro pour la détermination quantitative immunologique de l'apolipoprotéine B humaine dans le sérum et le plasma humains sur les analyseurs COBAS INTEGRA.

Caractéristiques^{1,2} Les apolipoprotéines constituent la partie protéique des lipoprotéines. Les lipoprotéines sont classées en fonction de leur densité en ultracentrifugation de flottation. Le foie synthétise les VLDL (Very Low Density Lipoproteins) qui contiennent principalement des triglycérides et du cholestérol. En présence de lipoprotéine-lipase, les triglycérides sont hydrolysés et les LDL (Low Density Lipoproteins) comportant une proportion élevée de cholestérol sont formées. L'apolipoprotéine B est le constituant majeur des LDL. Environ un tiers de ces particules de LDL apporte le cholestérol aux cellules périphériques. Les deux autres tiers sont métabolisés par le foie. La fixation de LDL dans ces tissus se fait par l'intermédiaire de récepteurs LDL. Les concentrations en apolipoprotéine B augmentent au cours de la grossesse, lors d'hypercholestérolémie, de dysfonctionnement des récepteurs LDL, d'obstruction biliaire, d'hyperlipémie de type II et de syndrome néphrotique. Les concentrations en apolipoprotéine B diminuent lors de maladies hépatiques, de l' α - β -lipoprotéinémie, des septicémies et en cas d'administration d'oestrogènes. Le dosage simultané de l'apolipoprotéine A-1 et de l'apolipoprotéine B et le calcul du rapport apolipoprotéine B / apolipoprotéine A-1 reflètent particulièrement bien un trouble du métabolisme des lipides et le risque d'athérosclérose ou de maladie coronarienne, et constituent de ce fait un excellent complément aux dosages classiques de cholestérol HDL et LDL. Un taux élevé d'apolipoprotéine A-1 (HDL) et un faible taux d'apolipoprotéine B (LDL) sont en étroite corrélation avec un faible risque de développer de telles maladies.

Principe^{3,4,5,6}

Test immunoturbidimétrique En présence d'un antisérum spécifique, l'apolipoprotéine B humaine forme un précipité ; ce précipité est mesuré par turbidimétrie à 340 nm.

Réactifs - composition et concentrations

R1 Tampon TRIS : 50 mmol/L, pH 8,0 ; PEG : 4,2% ; détergent ; conservateur (liquide)

R2=SR Anticorps (de mouton) anti-apolipoprotéine B humaine : dépend du titre de l'antisérum ; tampon TRIS : 100 mmol/L, pH 8,0 ; conservateur (liquide)

Précautions d'emploi et mises en garde

Il est impératif d'observer toutes les précautions d'emploi et mises en garde figurant dans le Recueil de Méthodologies, Chapitre 1, Introduction.

Préparation des réactifs

Les réactifs sont prêts à l'emploi.

Conservation et stabilité

Conservation entre 2 et 8°C : voir date de péremption sur l'étiquette du **cobas c** pack.

Analyseurs COBAS INTEGRA 400/400 plus Sur l'analyseur, entre 10 et 15°C : 12 semaines

Analyseur COBAS INTEGRA 800

Sur l'analyseur, à 8°C : 12 semaines

Prélèvement et préparation des échantillons

Pour le prélèvement et la préparation des échantillons, utiliser uniquement des tubes ou récipients de recueil appropriés.

Seuls les types d'échantillons suivants ont été testés et peuvent être utilisés :

Sérum

Plasma recueilli sur héparinate de lithium, de sodium, d'ammonium ou EDTA disodique, dipotassique ou tripotassique.

Les échantillons qui contiennent un précipité doivent être centrifugés avant l'analyse.

Les différents types d'échantillons indiqués ci-dessus ont été testés à l'aide d'une sélection de tubes de prélèvement disponibles dans le commerce au moment du test : les tubes de prélèvement des différents fabricants n'ont pas tous été testés. Les systèmes de prélèvement du sang de divers fabricants peuvent contenir différents matériaux pouvant, dans certains cas, influencer le résultat du test. En cas d'utilisation de tubes primaires (systèmes de prélèvement du sang), suivre les instructions données par le fabricant. Les échantillons et les contrôles sont automatiquement prédilués au 1/21 (rapport 1+20) à l'aide de solution de NaCl.

Stabilité :^{7,8} 1 jour entre 15 et 25°C
8 jours entre 2 et 8°C
2 mois entre -15 et -20°C (une seule congélation possible)

Matériel fourni

Voir paragraphe « Réactifs - composition et concentrations ».

Matériel auxiliaire nécessaire

NaCl à 9% (solution saline isotonique 10 fois plus concentrée) pour la dilution automatique des échantillons et les séries de dilutions pour standards.
Utiliser la solution NaCl Diluent 9%, Réf. 20756350,

System-ID 07 5635 0, ou préparer une solution de NaCl 9% à partir de comprimés de chlorure de sodium ou de solutions de sérum physiologique concentrées du commerce. La solution de NaCl 9% est placée sur le rack dans sa

position prédéfinie. Elle est stable 28 jours sur les analyseurs COBAS INTEGRA 400/400 plus/800.

Réalisation du test

Pour garantir le bon fonctionnement du test, se conformer aux instructions relatives à l'analyseur utilisé indiquées dans la présente notice. Pour les instructions spécifiques de l'analyseur, se référer au manuel d'utilisation approprié.

Application pour le sérum et le plasma

Analyseurs COBAS INTEGRA 400/400 plus Définition du test

Mode de mesure	Absorbance
Mode de calcul	Point final
Mode réactionnel	D-R1-S-SR
Sens de la réaction	Croissant
Longueur d'onde A/B	340/659 nm
Calc. premier/dernier	33/68
Effet prozone typique	> 6 g/L (> 600 mg/dL ou > 11,7 µmol/L)
Vérification excès antigène	Non
Facteur de prédilution	21
Unité	g/L

Paramètres de pipetage

	Diluant (H ₂ O)	
R1	100 µL	
Echantillon	6 µL	20 µL
SR	25 µL	10 µL
Volume total	161 µL	

COBAS INTEGRA 800 Définition du test

Mode de mesure	Absorbance
Mode de calcul	Point final
Mode réactionnel	D-R1-S-SR
Sens de la réaction	Croissant
Longueur d'onde A/B	340/659 nm
Calc. premier/dernier	44/96
Effet prozone typique	> 6 g/L (> 600 mg/dL ou > 11,7 µmol/L)
Vérification excès antigène	Non
Facteur de prédilution	21
Unité	g/L

Paramètres de pipetage

	Diluant (H ₂ O)	
R1	100 µL	
Echantillon	6 µL	20 µL
SR	25 µL	10 µL
Volume total	161 µL	

Calibration

Calibrateur	Calibrator f.a.s. Lipids
Rapports de dilution du calibrateur	1/6 ; 1/10 ; 1/13 ; 1/35 ; 1/65 Dilution automatique avec une solution de NaCl à 0,9% comme calibrateur zéro

Type calibration Logit/log 4
Nombre de répliques Duplication recommandée
Fréquence des calibrations A chaque lot et si le contrôle de qualité l'exige. Entrer la valeur théorique de l'apolipoprotéine B spécifique du lot du calibrateur non dilué indiquée sur la notice du calibrateur C.f.a.s. Lipids.

Traçabilité : la méthode a été standardisée par rapport à la préparation de référence de l'IFCC SP1-01 (WHO-IRP, octobre 1992) pour l'apolipoprotéine A-1 et par rapport à la préparation de référence de l'IFCC SP3-07 pour l'apolipoprotéine B.^{9,10,11,12}

Contrôle de qualité

Valeurs de référence	Precinorm L
Limites pathologiques	Precipath L
Fréquence des contrôles	24 h recommandé
Séquence de contrôle	Au choix de l'utilisateur
Contrôle après calibration	Recommandé

Pour le contrôle de qualité, utiliser les matériaux de contrôle indiqués dans la section « Référence des réactifs ». D'autres contrôles appropriés peuvent également être utilisés.

La fréquence des contrôles et les limites de confiance doivent être adaptées aux exigences du laboratoire. Les résultats doivent se situer dans les limites de confiance définies.

Chaque laboratoire devra établir la procédure à suivre si les résultats se situent en dehors de ces limites.

Se conformer à la réglementation gouvernementale et aux directives locales en vigueur relatives au contrôle de qualité.

Calcul des résultats

Les analyseurs COBAS INTEGRA calculent automatiquement la concentration en analyte de chaque échantillon. Pour plus de détails, se référer à la partie Données analytiques de l'Aide en ligne (pour les analyseurs COBAS INTEGRA 400/400 plus/800)

Facteurs de conversion¹³: g/L x 1,95^a = µmol/L
g/L x 100 = mg/dL
mg/dL x 0,0195^a = µmol/L

Limites d'utilisation - interférences¹⁴

Critère d'acceptabilité : recouvrement \pm 10% par rapport à la valeur initiale

Sérum, plasma

Ictère	Pas d'interférence significative.
Hémolyse	Pas d'interférence significative.
Lipémie (Intralipid)	Pas d'interférence significative jusqu'à un indice L de 1000. Il n'y a pas de concordance satisfaisante entre la turbidité et la concentration en triglycérides.
Médicaments	Dans un panel de médicaments fréquemment administrés, aucune interférence n'a été trouvée aux concentrations thérapeutiques. ^{15,16}

Facteurs rhumatoïdes	Pas d'interférence significative.
Autres	Dans de très rares cas, la gammapathie, en particulier de type IgM (macroglobulinémie de Waldenström), peut conduire à des résultats erronés.

Lavages spéciaux

Sur les systèmes COBAS INTEGRA, certaines combinaisons de tests nécessitent la programmation d'étapes de lavage spéciales. Pour plus d'informations sur les combinaisons de tests nécessitant des cycles de lavage supplémentaires, voir dans le présent Recueil de Méthodologies, Introduction, Cycles de lavage supplémentaires.

Pour le diagnostic, les résultats doivent toujours être confrontés aux données de l'anamnèse du patient, au tableau clinique et aux résultats d'autres examens.

Domaine de mesure

0,20-4,0 g/L (0,39-7,8 μ mol/L ou 20-400 mg/dL)

Réanalyser les échantillons dont les concentrations sont inférieures via la fonction Réanalyse. Pour les échantillons présentant des concentrations inférieures, la fonction Réanalyse réduit le facteur de prédilution de l'échantillon à 11,5. Les résultats sont automatiquement multipliés par le facteur de prédilution réduit.

Limite inférieure de détection

0,20 g/L (0,39 μ mol/L ou 20 mg/dL)

La limite de détection correspond au plus faible taux d'analyte mesurable pouvant être distingué de zéro. Elle est obtenue par le calcul et correspond au triple de l'écart-type du standard zéro (standard 0 + 3SD, précision intra-série : n = 21).

Valeurs de référence¹⁷

Les valeurs suivantes ont été déterminées sur des échantillons de sérum d'adultes sains :

Apolipoprotéine B

Femmes n = 150	0,60-1,17 g/L (1,17-2,28 μ mol/L ou 60-117 mg/dL)
Hommes n = 150	0,66-1,33 g/L (1,29-2,59 μ mol/L ou 66-133 mg/dL)

	Niveau 1	Niveau 2
Moyenne	0,8 g/L (1,56 μ mol/L ou 80 mg/dL)	1,5 g/L (2,93 μ mol/L ou 150 mg/dL)
CV intra-série	1,2%	1,1%
CV inter-séries	2,9%	3,2%

Comparaison de méthodes

Les taux d'apolipoprotéine B dans le sérum humain obtenus avec le réactif COBAS INTEGRA Tina-quant Apolipoprotein B ver.2 (APOBT) sur l'analyseur COBAS INTEGRA 400 ont été comparés avec ceux obtenus avec le réactif COBAS INTEGRA Apolipoprotein B (APOB) précédent sur les analyseurs COBAS INTEGRA 400 et Roche/Hitachi 917. Les concentrations obtenues étaient situées entre 0,04 et 2,3 g/L (0,08 et 4,49 μ mol/L ou 4 et 230 mg/dL).

	Analyseur COBAS INTEGRA 400	Analyseur Roche/Hitachi 917
n	(n) 93	105
Coeff. de corrél.	(r) 0,954	0,999
Régr. linéaire	$y = 1,00x + 0,08$ g/L	$y = 1,02x - 0,01$ g/L
Passing/Bablok ¹⁸	$y = 1,02x + 0,03$ g/L	$y = 1,03x - 0,01$ g/L

Bibliographie

1. Riesen WF. Apolipoproteine. Dans: Thomas L, éd. Labor und Diagnose. 5^e édition. Francfort 1998:171-190
2. Brewer HB, Gregg RE, Hoeg JM, Fojo SS. Apolipoproteins and lipoproteins in human plasma: an overview. Clin Chem 1988;34:B4-B8.
3. Becker W, Rapp W, Schwick HG, Störiko K. Methoden zur quantitativen Bestimmung von Plasmaproteinen durch Immunpräzipitation. Z Klin Chem Klin Biochem 1968;6:113-122.
4. Siedel J, Schiefer S, Rosseneu M, Bergeaud R, De Keersgieter W, Pautz B, Vinaimont N, Ziegenhorn J. Immunoturbidimetric method for routine determinations of apolipoproteins A-I, A-II, and B in normo- and hyperlipemic sera compared with immunonephelometry. Clin Chem 1988;34:1821-1825.
5. Rifai N, King ME. Immunoturbidimetric assays of apolipoproteins A, AI, AII, and B in serum. Clin Chem 1986;32:957-961.
6. Naito HK. Reliability of lipid, lipoprotein, and apolipoprotein measurements. Clin Chem 1988;34:B84-B94.
7. Use of Anticoagulants in Diagnostic Laboratory Investigations. WHO publication WHO/DIL/LAB/99.1 Rev. 2. 2002.
8. Evans K, Mitcheson J, Laker M. Effect of Storage at 4°C and -20°C on Lipid, Lipoprotein, and Apolipoprotein Concentrations. Clin Chem 1995;41:392-396.
9. Marcovina SM, Albers JJ, Dati F, Ledue TB, Ritchie RF. International federation of clinical chemistry standardization project for measurements of apolipoproteins A-I and B. Clin Chem 1991;37:1676-1682.
10. Albers JJ, Marcovina SM, Kennedy H. International federation

Chaque laboratoire devra vérifier la validité de ces valeurs et établir au besoin ses propres domaines de référence selon la population examinée.

Performances analytiques

Les performances analytiques indiquées ci-dessous sont représentatives. Les résultats obtenus au laboratoire peuvent différer de ceux-ci.

Précision

La reproductibilité a été déterminée à l'aide d'échantillons humains et de contrôles selon un protocole interne (précision intra-série n = 21, précision inter-série n = 21). Les résultats suivants ont été obtenus :

- of clinical chemistry standardization project for measurements of apolipoproteins A-I and B. II. Evaluation and selection of candidate reference materials. Clin Chem. 1992;38:658-662.
11. Marcovina SM, Albers JJ, Henderson LO, Hannon WH. International federation of clinical chemistry standardization project for measurements of apolipoproteins A-I and B. III. Comparability of apolipoprotein A-I values by use of international reference material. Clin Chem 1993;39:773-781.
 12. Marcovina SM, Albers JJ, Kennedy H, Mei JV, Henderson LO, Hannon WH. International federation of clinical chemistry standardization project for measurements of apolipoproteins A-I and B. IV. Comparability of apolipoprotein B values by use of international reference material. Clin Chem 1994;40:586-592.
 13. Albers JJ, Marcovina SM. Standardization of Apolipoprotein B and A-I Measurements. Clin Chem 1989;35/7:1357-1361
 14. Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. Clin Chem 1986;32:470-474.
 15. Report on the Symposium "Drug effects in clinical chemistry methods", Breuer J, Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996;34:385-386.
 16. Sonntag O, Scholer A. Drug interferences in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies. Ann Clin Biochem 2001;38:376-385.
 17. Documentation de Roche Diagnostics
 18. Bablok W et al. A General Regression Procedure for Method Transformation. J Clin Chem Clin Biochem 1988;26:783-790.

Annexe V

Le coefficient de corrélation linéaire de Bravais-Pearson

Ce coefficient permet de détecter la présence ou l'absence d'une relation linéaire entre deux caractères quantitatifs continus. Pour calculer ce coefficient il faut tout d'abord calculer la covariance. La covariance est la moyenne du produit des écarts à la moyenne.

$$Cov(X, Y) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (X_i - \bar{X}) \cdot (Y_i - \bar{Y})$$

ou

$$Cov(X, Y) = \left(\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N X_i \cdot Y_i \right) - (\bar{X} \cdot \bar{Y})$$

Le coefficient de corrélation linéaire de deux caractères X et Y est égal à la covariance de X et Y divisée par le produit des écarts-types de X et Y.

$$r(X, Y) = \frac{Cov(X, Y)}{\sigma_X \cdot \sigma_Y}$$

Remarque : lorsque deux caractères sont standardisés, leur coefficient de corrélation est égal à leur covariance puisque leurs écarts-types sont égaux à 1.

Propriétés et interprétation de r(XY)

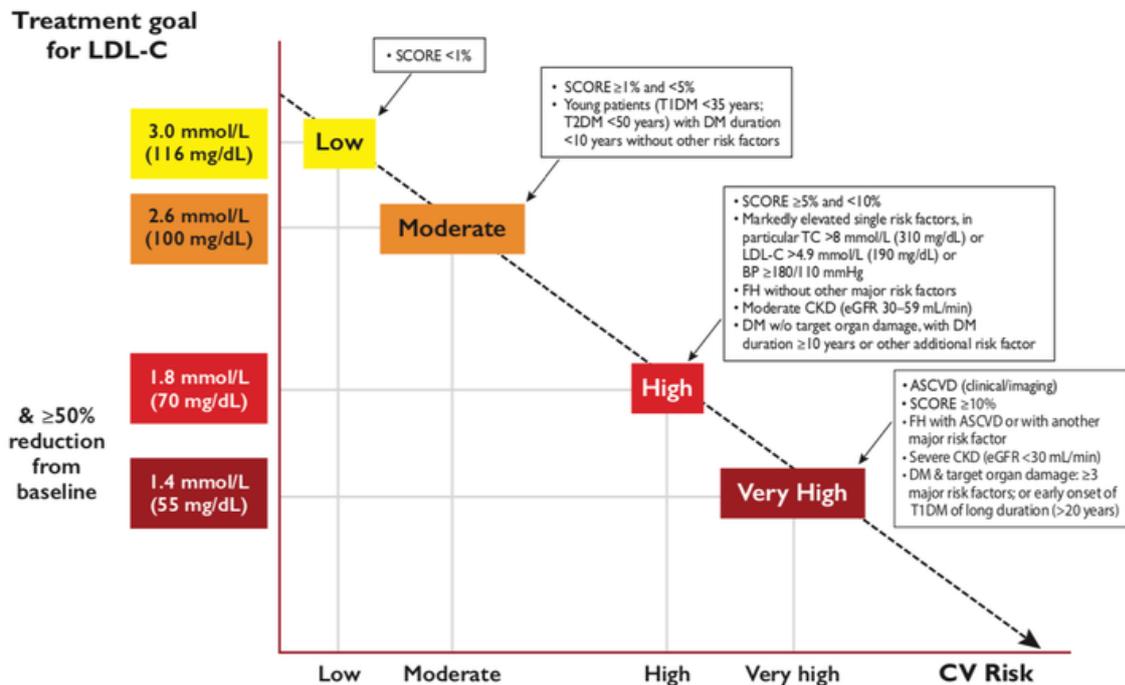
On peut démontrer que ce coefficient varie entre -1 et +1. Son interprétation est la suivante :

- si r est proche de 0, il n'y a pas de relation linéaire entre X et Y
- si r est proche de -1, il existe une forte relation linéaire négative entre X et Y
- si r est proche de 1, il existe une forte relation linéaire positive entre X et Y

Le signe de r indique donc le sens de la relation tandis que la valeur absolue de r indique l'intensité de la relation c'est-à-dire la capacité à prédire les valeurs de Y en fonctions de celles de X.

Annexe VI

Très haut risque CV	<p>Prévention secondaire</p> <p>Diabète avec atteinte d'organe ou >3 FDRCV ou diabète de type 1 (DT1) >20 ans</p> <p>Insuffisance rénale sévère DFG<30mL/min</p> <p>SCORE> 10%</p> <p>Hypercholestérolémie familiale avec maladie cardiovasculaire ou un autre FDRCV</p>
Haut risque CV	<p>Un FDRCV majeur : PA>180/110 ; TG>3.1g/L ou LDLc >1.9g/l</p> <p>Hypercholestérolémie familiale sans autre FDRCV</p> <p>Diabète sans atteinte d'organe, avec durée >10 ans ou avec autres FDRCV</p> <p>Insuffisance rénale modérée avec 30<DFG<59mL/min</p> <p>5%<SCORE<10%</p>
Risque CV modéré	<p>Patients jeunes (DT1<35 ans ; DT2<50 ans avec durée du diabète<10 ans sans autre FDRCV</p> <p>1%<SCORE< 5%</p>
Bas risque CV	SCORE<1%



Résumé

Le diabète de type 2 est une maladie grave de par ses complications notamment les complications cardiovasculaires. Les dyslipidémies, fréquentes chez les sujets diabétiques, sont l'une des principales causes d'apparition et de progression des complications cardiovasculaires. Le présent travail se propose de déterminer la place du dosage de l'apoprotéine B chez le sujet diabétique de type 2 en routine. Nous avons mené une étude transversale auprès de 165 patients diabétiques de type 2 qui s'est étalée sur une période de 3 mois (du 1 mars au 1 juin 2021). Le profil de nos patients était classique du diabétique de type 2 avec une prédominance féminine (62,42 %) soit un sex-ratio de 0,60 et un âge moyen de $56,6 \pm 10,87$ ans. L'IMC moyen est de $28,95 \pm 5,25$ kg/m². Sur le plan biologique, la moyenne de l'HbA1c est de $7,11 \pm 2,05$ % et celle de l'apo B est de $0,91 \pm 0,24$ g/L. Une apo B supérieure à la norme a été trouvée chez 18 patients. Une corrélation positive statistiquement significative a été trouvée entre le LDL-c et l'apo B ($p < 0,0001$; $R^2 = 0,7062$), entre le non HDL-c et l'apo B ($p < 0,0001$; $R^2 = 0,8593$) et entre le rapport $\frac{LDL-c}{HDL-c}$ et $\frac{Apo B}{Apo A}$ ($p < 0,0001$; $R^2 = 0,8087$).

Mots clés : Diabète de type 2, Apoprotéine B, Dyslipidémie, Risque cardiovasculaire.

Abstract

Type 2 diabetes is a serious disease because of its complications, particularly cardiovascular complications. Dyslipidemia, which is frequent in diabetic subjects, is one of the main causes of the appearance and progression of cardiovascular complications. The present work aims to determine the place of apoprotein B assay in type 2 diabetic subjects in routine. We conducted a cross-sectional study of 165 type 2 diabetic patients over a 3-month period (March 1 to June 1, 2021). The profile of our patients was classic of type 2 diabetics with a female predominance (62.42 %), a sex ratio of 0.60 and a mean age of 56.6 ± 10.87 years. The mean BMI was 28.95 ± 5.25 kg/m². Biologically, the mean HbA1c was 7.11 ± 2.05 % and the mean apo B was 0.91 ± 0.24 g/L. Apo B above the norm was found in 18 patients. A statistically significant positive correlation was found between LDL-c and apo B ($p < 0.0001$; $R^2 = 0.7062$), between non-HDL-c and apo B ($p < 0.0001$; $R^2 = 0.8593$), and between the ratio $\frac{LDL-c}{HDL-c}$ and $\frac{Apo B}{Apo A}$ ($p < 0.0001$; $R^2 = 0.8087$).

Key words : type 2 diabetes, Apoprotein B, Dyslipidemia, Cardiovascular risk.