

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

Université Mouloud MAMMERRI de Tizi-Ouzou

Faculté des Sciences Biologiques et des Sciences Agronomiques

Département Biochimie-Microbiologie



# Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme de Master en Science de la Nature et de la Vie  
Spécialité : Biochimie Appliquée

*Thème :*

**Place du Non HDL cholestérol dans l'évaluation  
du bilan lipidique chez les diabétiques**

**Présenté par:** - Melle TARABET Assia

- Melle MAMMERRI Fatima

**Soutenu le 13/07/2016 devant le jury composé de :**

Président:	- Dr. TAZDAÏT D.	Maître de conférences	UMMTO
Promotrice:	- Dr. DAHMANI D.	Maître-assistante Hospitalo- Universitaire en Biochimie	CHU- TO/ UMMTO
Co-promotrice:	- Dr. TAZDAÏT R.	Maître de conférences	UMMTO
Examineurs:	- Dr. MEHNI M EH.	Maître-assistant Hospitalo- Universitaire en Biochimie	CHU- TO/ UMMTO
	- Mme. SENOUSSI C.	Maître-assistante	UMMTO

Année universitaire : 2015-2016

# Remerciements

*Nous remercions le bon DIEU tout puissant de nous avoir donné le courage et la volonté suffisante pour accomplir ce modeste travail.*

*Un mémoire de fin d'études pour le grade de master II en biologie spécialité biochimie appliquée n'est jamais le résultat d'une seule personne, nous tenons alors à exprimer nos vives reconnaissances à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce mémoire soit achevé.*

*Qu'il nous soit permis tout d'abord, d'adresser nos vifs remerciements au Docteur TAZDAÏT D. d'avoir accepté de présider le jury de notre soutenance, ainsi qu'au Docteur MEHNI M EH. et à Mme SENOUSSE C. d'avoir accepté d'examiner notre mémoire. Nous les remercions d'avoir consacré leur précieux temps à la valorisation de ce travail.*

*Nous tenons à remercier notre encadreur, Docteur DAHMANI D., Maître-assistante Hospitalo-Universitaire en Biochimie au niveau du CHU de Tizi-Ouzou/ UMMTO, de nous avoir ouvert les portes de son laboratoire, de nous avoir proposé le thème de notre étude et d'avoir accepté de nous accompagner tout au long de cette année.*

*Nous exprimons nos profonds remerciements à notre Co-promotrice, Docteur TAZDAÏT R., Maître de Conférences à l'UMMTO, d'avoir accepté de diriger ce mémoire et d'en permettre l'aboutissement.*

*Nos remerciements vont également au Docteur HAMMAD M.C., médecin au niveau du foyer des personnes âgées de Boukhalfa, à tout le personnel de l'association des diabétiques de Tizi-Ouzou, ainsi qu'à toutes les personnes qui ont contribué à la réalisation des différents bilans, exploration et examens dans le cadre de ce mémoire.*

*Assia et Fatima*

# Dédicace

*Je dédie ce modeste travail comme fruit de toutes mes études :*

*A mon très chère père et ma très chère mère; la plus grande grâce divine ; jamais je ne pourrai les remercier suffisamment pour tout ce qu'ils ont fait pour moi,*

*En signe de reconnaissance pour leur dévouement, qu'ils retrouvent ici le témoignage de ma gratitude et de mon profond amour.*

*Que DIEU le tout puissant vous préserve, vous donne la santé, la paix et une longue vie.*

*A mes grandes sœurs Wassila et Naoual, qui m'ont soutenu tout au long de mon cursus, et qui ont été toujours là pour moi.*

*A mon grand frère Tarik, avec qui je partage chaque jour des moments de joie et de folie, je lui souhaite beaucoup de réussite.*

*A mes beaux-frères : Hacene et Redouane, qui se sont toujours inquiété pour mes études, merci pour le soutien que vous m'avez apporté.*

*A mes deux petites nièces adorées Lina et Sarah, qui remplissent mes journées de rire avec leurs nombreuses bêtises, je vous souhaite de la réussite et que DIEU vous protège et vous garde pour nous.*

*A ma chère binôme Fatima; avec qui j'ai partagé ce travail et des moments inoubliables ainsi qu'à toute sa famille.*

*A toutes les personnes, qui ont de près ou de loin, contribué à la réussite de ce travail, je vous remercie infiniment.*

*M<sup>lle</sup> TARABET Assia*

# *Dédicace*

*Je dédie ce mémoire*

*A mon père et ma mère,*

*Pour leur patience, amour, leur soutien et leur encouragement*

*A ma sœur Nacera et son mari Abdenour*

*A mes frères Nacer et Youcef*

*A ma chère binôme Assia avec qui j'ai partagé des moments inoubliables ainsi  
qu'à toute sa famille.*

*A toutes les personnes, qui ont de près ou de loin, contribué à la réussite de ce  
travail, je vous remercie infiniment.*

*M<sup>elle</sup> MAMMERI Fatima*

## Liste des abréviations

<b>AAP</b>	Aminoantipyrine
<b>ACAT</b>	Acyl cholesterol-acyl transfer protein (acyl de protéine de transfert de cholestéol)
<b>ACD</b>	Acidocétose diabétique
<b>ADP</b>	Adénosine di-phosphate
<b>AGNE</b>	Acide gras non estérifié
<b>AOMI</b>	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
<b>Apo</b>	Apo lipoprotéine
<b>ATP</b>	Adénosine triphosphate
<b>AVC</b>	Accident vasculaire cérébral
<b>CETP</b>	Cholesterol ester transfer protein (protéine de transfert d'ester de cholestérol)
<b>CHOD</b>	Cholestérol oxydase
<b>CM</b>	Chylomicrons
<b>DG</b>	Diabète gestationnel
<b>EC</b>	Ester de cholestérol
<b>EID</b>	Electroimmunodiffusion
<b>ELISA</b>	Enzyme-linked immunosorbent assay (analyse d'enzyme-liée d'immunosorbant)
<b>FDR</b>	Facteur de risque
<b>GK</b>	Glycérol kinase
<b>GPO</b>	Glycérol phosphate oxydase
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	Peroxyde d'hydrogène
<b>HbA1c</b>	Hémoglobine glyquée
<b>HDL</b>	High density lipoprotein
<b>HGPO</b>	Hyper Glycémie Provoquée par voie Orale
<b>HTA</b>	Hypertension artérielle
<b>IDL</b>	Intermediate density lipoprotein (lipoprotéine de densité intermédiaire)
<b>IDM</b>	Infarctus du myocarde
<b>IDR</b>	Immunodiffusion radiale
<b>IE</b>	Immunoenzymologie
<b>IMC</b>	Indice de masse corporel
<b>IN</b>	Immunonéphélométrie
<b>IT</b>	Immunturbidimétrie
<b>LCAT</b>	Lécithine cholestérol acyl transférase
<b>LDL</b>	Low density lipoprotein (lipoprotéine de faible densité)
<b>LH</b>	Lipase hépatique

<b>Lp</b>	Lipoprotéine
<b>LPL</b>	Lipoprotéine lipase
<b>LRP</b>	Lipoprotein related protein (protéine relative de lipoprotéine)
<b>MCV</b>	Maladie cardiovasculaire
<b>POD</b>	Peroxydase
<b>TG</b>	Triglycéride
<b>VLDL</b>	Very low density lipoprotein (lipoprotéine de densité très faible)

## Liste des figures

<b>Figure 1 :</b> Structure du cholestérol.....	3
<b>Figure 2:</b> Structure d'un TG.....	3
<b>Figure 3:</b> Structure d'un phospholipide.....	4
<b>Figure 4 :</b> Structure d'une lipoprotéine .....	6
<b>Figure 5:</b> Métabolisme des CM .....	7
<b>Figure 6 :</b> Métabolisme des VLDL .....	8
<b>Figure 7 :</b> Métabolisme des LDL .....	10
<b>Figure 8 :</b> Métabolisme des HDL.....	11
<b>Figure 9 :</b> Composition générale des lipoprotéines .....	15
<b>Figure 10:</b> Les différents aspects du sérum .....	23
<b>Figure 11 :</b> Electrophorèse des lipoprotéines.....	28
<b>Figure 12:</b> Aspect du xanthélasma sur les paupières d'un patient adulte atteint d'hypercholestérolémie familiale.....	37
<b>Figure 13:</b> Aspect de l'arc cornéen chez un patient atteint d'hypercholestérolémie familiale	37
<b>Figure 14:</b> Structure de l'artère.....	38
<b>Figure 15 :</b> Evolution naturelle de la plaque d'athérome.....	40
<b>Figure 16:</b> Aggravation de la plaque d'athérome.....	41
<b>Figure 17 :</b> Anatomie d'un muscle cardiaque .....	42
<b>Figure 18 :</b> Anatomie d'un infarctus du myocarde .....	43
<b>Figure 19 :</b> Accident vasculaire cérébral ischémique.....	44
<b>Figure 20 :</b> Accidents vasculaires cérébraux hémorragiques .....	45
<b>Figure 21:</b> Répartition des sujets diabétiques avec un taux de TG élevé selon le sexe.....	54
<b>Figure 22:</b> Répartition des sujets diabétiques avec un taux de TG normal selon le sexe.....	54
<b>Figure23:</b> Répartition des sujets diabétiques et non diabétiques selon les tranches d'âge.....	55
<b>Figure 24:</b> Répartition selon la tranche d'âge des sujets diabétique avec et sans hypertriglycémie .....	55
<b>Figure 25:</b> Répartition des facteurs de risques chez les sujets diabétiques et non diabétiques.....	56
<b>Figure 26:</b> Répartition facteurs de risques chez les sujets diabétiques avec et sans hypertriglycémie.....	57
<b>Figure 27:</b> Répartition des sujets diabétiques et non diabétiques selon le nombre de facteurs de risques.....	58

<b>Figure 28:</b> Répartition des facteurs de risque chez les sujets diabétiques avec et sans hypertriglycémie. ....	58
<b>Figure 29:</b> Répartition des sujets diabétiques selon l'ancienneté du diabète. ....	59
<b>Figure 30:</b> Répartition des sujets diabétiques avec et sans hypertriglycémie selon l'ancienneté du diabète. ....	59
<b>Figure 31:</b> Répartition des sujets diabétiques selon le taux de l'Hb1Ac. ....	60
<b>Figure 32:</b> Répartition des sujets diabétiques avec hypertriglycémie selon le taux d'Hb1Ac. ....	60
<b>Figure 33:</b> Répartition des sujets diabétiques avec un taux de TG normal selon le taux d'Hb1Ac. ....	61
<b>Figure 34:</b> Répartition des sujets diabétiques et non diabétiques selon le taux du cholestérol total. ....	61
<b>Figure 35:</b> Répartition des sujets diabétiques avec et sans hypertriglycémie selon le taux du cholestérol total. ....	62
<b>Figure 36:</b> Répartition des sujets diabétiques avec hypertriglycémie selon le taux du LDL cholestérol. ....	63
<b>Figure 37:</b> Répartition des sujets diabétiques avec un taux de TG normal selon le taux du LDL cholestérol. ....	63
<b>Figure 38:</b> Répartition des sujets diabétiques et non diabétiques selon le taux du Non HDL cholestérol. ....	64
<b>Figure 39:</b> Répartition des sujets diabétiques avec hypertriglycémie selon le taux du Non HDL cholestérol. ....	64
<b>Figure 40:</b> Répartition des sujets diabétiques avec un taux de TG normal selon le taux du Non HDL cholestérol. ....	65
<b>Figure 41:</b> La courbe de corrélation entre le LDL cholestérol et le Non HDL cholestérol chez les sujets diabétiques et non diabétiques. ....	66
<b>Figure 42:</b> La courbe de corrélation entre le LDL cholestérol et le Non HDL cholestérol chez les sujets diabétiques de plus de 55 ans et non diabétiques. ....	67
<b>Figure 43:</b> La courbe de corrélation entre le LDL cholestérol et le Non HDL cholestérol chez les sujets de moins de 55 ans. ....	68
<b>Figure 44:</b> La courbe de corrélation entre le LDL cholestérol et le Non HDL cholestérol chez les sujets diabétiques dont l'ancienneté du diabète à 10 ans et plus. ....	69
<b>Figure 45:</b> La corrélation entre le LDL cholestérol et le Non HDL cholestérol chez les sujets diabétiques dont l'ancienneté du diabète remonte à moins de 10 ans. ....	70
<b>Figure 46:</b> La courbe de corrélation entre le LDL cholestérol et le Non HDL cholestérol chez les hommes diabétiques. ....	71
<b>Figure 47:</b> La courbe de corrélation entre le LDL cholestérol et le Non HDL cholestérol chez les femmes diabétiques. ....	72
<b>Figure 48:</b> La courbe de corrélation entre le LDL cholestérol et le Non HDL cholestérol chez les sujets diabétiques avec un taux d'Hb1Ac inférieur ou égale à 7%. ....	73

**Figure 49:** La courbe de corrélation entre le LDL cholestérol et le Non HDL cholestérol chez les sujets diabétiques avec un taux d'Hb1Ac supérieure à 7%. ..... 74

## Liste des tableaux

<b>Tableau I :</b> Les principales classes des lipoprotéines .....	6
<b>Tableau II:</b> Caractéristiques essentielles des apoprotéines .....	16
<b>Tableau III:</b> Répartition des apoprotéines au sein de chaque lipoprotéine .....	17
<b>Tableau IV:</b> Classification des dyslipoprotéinémies .....	19
<b>Tableau V:</b> Les hyperlipidémies secondaires .....	21
<b>Tableau VI :</b> Méthodes de dosage immunologiques des Apo lipoprotéines. ....	29
<b>Tableau VII :</b> Normes lipidiques actuellement en vigueur .....	31
<b>Tableau VIII:</b> Répartition de la population recrutée selon la maladie chez les deux sexes. .....	91
<b>Tableau IX:</b> Répartition de la population recrutée selon la maladie chez les sujets de sexe féminin .....	91
<b>Tableau X:</b> Répartition de la population recrutée selon la maladie chez les sujets de sexe masculin. ....	91
<b>Tableau XI:</b> Répartition des sujets selon les tranches d'âge.....	92
<b>Tableau XII:</b> Répartition des sujets diabétiques selon les tranches d'âge et le taux de TG. .....	92
<b>Tableau XIII:</b> Répartition des facteurs de risques chez la population étudiée. ....	92
<b>Tableau XIV:</b> Répartition facteurs de risques chez les sujets diabétiques avec et sans hypertriglycémie. ....	92
<b>Tableau XV :</b> Répartition de la population étudiée selon le nombre de facteurs de risques. .....	93
<b>Tableau XVI:</b> Répartition des sujets diabétiques selon le nombre des facteurs de risque et le taux de TG.....	93
<b>Tableau XVII:</b> Répartitions des sujets diabétiques selon l'ancienneté du diabète.....	93
<b>Tableau XVIII:</b> Répartition des sous-groupes diabétiques selon l'ancienneté du diabète. ....	94
<b>Tableau XIX:</b> Répartition des sujets diabétiques selon le taux de l'Hb1Ac.....	94
<b>Tableau XX:</b> Répartition des sous-groupes diabétiques selon le taux d'Hb1Ac. ....	94
<b>Tableau XXI:</b> Répartition des sujets selon le taux de cholestérol total. ....	95
<b>Tableau XXII:</b> Répartition des sous-groupes diabétiques selon le taux du cholestérol total. .....	95
<b>Tableau XXIII:</b> Répartition des sujets selon le taux de HDL cholestérol.....	95
<b>Tableau XXIV:</b> Répartition des sujets selon le taux du LDL cholestérol. ....	95
<b>Tableau XXV:</b> Répartition des sous-groupes diabétiques selon le taux du LDL cholestérol. .....	96
<b>Tableau XXVI:</b> Répartition des sujets selon le taux du Non HDL cholestérol. ....	96

<b>Tableau XXVII:</b> Répartition des sous-groupes diabétiques selon le taux du Non HDL cholestérol .....	96
--	----

# Sommaire

## **Partie Bibliographique**

Introduction.....	1
<b>Chapitre I : Les lipides et les lipoprotéines</b>	
1. Les lipides.....	2
1.1. Description des lipides simples .....	2
1.1.1. Le cholestérol .....	2
1.1.2. Les TG.....	3
1.1.3. Les phospholipides .....	3
1.1.4. Les acides gras non-estérifiés.....	4
1.2 .Rôle des lipides .....	4
1.2.1. Rôle nutritionnel.....	4
1.2.2. Rôle physiologique.....	5
1.2.2.1. Lipides de réserve.....	5
1.2.2.2. Lipides de structure .....	5
1.2.2.3. Lipides à activité métabolique.....	5
2. Les lipoprotéines et les Apo lipoprotéines .....	5
2.1. Structure des lipoprotéines .....	5
2.2. Métabolisme des lipoprotéines.....	7
2.2.1. Métabolisme des CM .....	7
2.2.2. Métabolisme des VLDL .....	8
2.2.3. Métabolisme des LDL.....	9
2.2.4. Métabolisme des HDL .....	10
2.3. Non HDL cholestérol .....	12
2.3.1. Les avantages du Non HDL cholestérol.....	12
2.3.2. Rôle du Non HDL cholestérol dans le développement des complications vasculaires chez le diabétique.....	13
2.3.3. Les niveaux souhaitables du Non HDL cholestérol .....	13
2.3.4. Comment réduire le Non HDL cholestérol .....	14
2.4. Les Apo lipoprotéines .....	14
2.4.1. Les Apo lipoprotéines A .....	17
2.4.1.1. L'Apo lipoprotéine AI.....	17
2.4.1.2. L'Apo lipoprotéine A II .....	17

2.4.1.3. L'Apo lipoprotéine A IV .....	18
2.4.2. Les Apo lipoprotéines B.....	18
2.4.2.1. L'Apo lipoprotéine B48 .....	18
2.4.2.2. L'Apo lipoprotéine B100 .....	19
3. Les dyslipoprotéinémies.....	19
3.1. Les hyperlipidémies primitives .....	19
3.1.1. Dyslipoprotéinémies non répertoriées dans la classification internationale .....	20
3.1.1.1. L'hyper-Apo-bêta-lipoprotéinémie .....	20
3.1.1.2. Les hypo-alpha-lipoprotéinémies familiales .....	20
3.1.1.3. La lipémie postprandiale .....	20
3.1.1.4. L'hyper-alpha-lipoprotéinémie .....	20
3.2. Les hyperlipidémies secondaires.....	20

## **Chapitre II: Le bilan lipidique**

1. Définition .....	22
2. Intérêt et modalité de réalisation d'un bilan lipidique.....	22
2.1. L'intérêt du bilan lipidique.....	22
2.2. Modalité de réalisation d'un bilan lipidique .....	22
3. Le bilan lipidique .....	22
3.1. Bilan systématique .....	22
3.2. Bilan lipidique orienté.....	23
4. Les paramètres lipidiques.....	23
4.1. L'aspect du sérum .....	23
4.2. Dosage des TG .....	24
4.3. Dosage du cholestérol total .....	24
4.3.1. Techniques enzymatiques colorimétriques .....	24
4.3.1.1. Méthode à la cholestérol oxydase et la cholestérol estérase .....	25
4.3.1.2. Méthode à la peroxydase et chromogène non phénolique .....	25
4.3.1.3. Méthode à la catalase et chromogène.....	25
4.3.1.4. Méthodes par spectrophotométrie avec chromogène phénolique .....	25
4.3.2. Technique chromatographique : GCMS .....	26
4.4. Dosage du cholestérol HDL .....	26
4.4.1. Techniques de précipitation sélective .....	26
4.4.2. Technique immunologique.....	27
4.5. Evaluation et dosage des LDL .....	27

4.5.1. Evaluation du LDL cholestérol .....	27
4.5.1.1. Formule de Friedewald.....	27
4.5.1.2. Formule de Planella.....	27
4.5.2. Dosage direct des LDL.....	27
4.6. Electrophorèse des lipoprotéines.....	28
4.7. Dosage des Apo lipoprotéines.....	29
4.7.1. L'Apo lipoprotéines A1 (Apo A1).....	29
4.7.2. L'Apo lipoprotéine B (Apo B).....	29
4.8. Dosage de la Lp (a).....	30
4.9. Calcul du Non HDL cholestérol.....	30
5. Variabilité des paramètres du bilan lipidique.....	30
6. Normes lipidiques actuellement en vigueur.....	31

### **Chapitre III: Le diabète et les maladies cardiovasculaires**

1. Le diabète .....	32
1.1. Classification.....	32
1.1.1. Diabète de type 1.....	32
1.1.2. Diabète de type 2.....	32
1.1.3. Diabètes MODY (Maturity Onset Diabetes of the Youth) .....	32
1.1.4. Diabètes secondaires .....	32
1.1.5. Diabète DG.....	33
1.2. Complications.....	33
1.2.1. Les complications métaboliques .....	33
1.2.1.1. Coma acido-cétosique .....	33
1.2.1.2. Coma hyperosmolaire .....	33
1.2.1.3. Acidose lactique .....	33
1.2.2. Macro-angiopathies du diabétique .....	34
1.2.3. Micro-angiopathie du diabétique .....	34
1.3. Surveillance biologique du diabète .....	34
1.3.1. Surveillance de l'équilibre glycémique par l'Hb1Ac.....	34
1.3.2 Dosage de la fructosamine .....	35
1.3.3. Auto-surveillance du diabète.....	35
1.3.4. Dépistage des complications .....	35
1.3.4.1. Bilan lipidique .....	35
1.3.4.2. Dosage de la micro albuminurie.....	35

1.5. Le diabète et les maladies cardiovasculaires .....	35
2. Les pathologies lipidiques .....	36
2.1. Dépôt lipidique extravasculaire .....	36
2.1.1. Les xanthomes .....	36
2.1.1.1. Xanthélasma .....	36
2.1.1.2. Arc cornéen .....	37
2.2. Dépôt lipidique intravasculaire .....	38
2.2.1. L'athérosclérose .....	38
2.2.1.1. Définition .....	38
2.2.1.2. Physiopathologie .....	38
2.2.1.3. Structure normale de l'artère .....	38
2.2.1.3.1. L'intima.....	39
2.2.1.3.2. La média .....	39
2.2.1.3.3. L'adventice .....	39
2.2.1.4. Fonctions de la paroi artérielle .....	39
2.2.1.4.1. Les fonctions de l'endothélium.....	39
2.2.1.4.2. Les fonctions des cellules musculaires lisses .....	39
2.2.1.5. Le vieillissement artériel .....	40
2.2.1.5.1. Altérations des fonctions endothéliales .....	40
2.2.1.5.2. Altérations des cellules musculaires lisses .....	40
2.2.1.6. Evolution naturelle de la plaque d'athérome.....	40
2.2.1.6.1. Formation de plaques d'athérome .....	40
2.2.1.6.2. Sténose .....	41
2.2.1.6.3. Thrombose.....	41
2.2.2. Les maladies cardio-vasculaires .....	41
2.2.2.1. La maladie coronarienne .....	42
2.2.2.1.1. L'angine .....	42
2.2.2.1.2. L'infarctus du myocarde .....	43
2.2.2.1.3. L'accident vasculaire cérébral.....	43
2.2.2.1.3.1. AVC ischémique .....	44
2.2.2.1.3.2. AVC hémorragique .....	44
2.2.2.1.4. Artériopathie oblitérante des membres inférieurs .....	45
3. Les facteurs de risque des maladies cardio-vasculaires .....	45
3.1. Les facteurs de risques non modifiables.....	45
3.1.1. Le sexe.....	45

3.1.2. L'âge.....	46
3.1.3. Antécédents familiaux.....	46
3.2. Les facteurs de risques modifiables.....	46
3.2.1. Les dyslipidémie .....	46
3.2.2. L'obésité.....	46
3.2.3. L'hypertension artérielle .....	46
3.2.4. Le tabagisme .....	47
3.2.5. La sédentarité .....	47
3.2.6. Les mauvaises habitudes alimentaires.....	47
3.2.7. Alcool .....	47

## **Partie expérimentale**

### **Chapitre I: Matériel et méthodes**

Objectif .....	49
1. Matériel .....	50
1.1. La population.....	50
1.2. Les prélèvements.....	50
1.3. Les méthodes de dosage .....	50
1.3.1. Le dosage du cholestérol total .....	50
1.3.2. Le dosage des TG .....	51
1.3.3. Le dosage du HDL cholestérol.....	52
1.3.4. Evaluation du LDL cholestérol .....	53
1.3.5. Evaluation du Non HDL cholestérol .....	53
1.3.6 Dosage de l'Hb1Ac .....	53
1.4. Méthodes statistiques .....	53

### **Chapitre II: Résultats et discussion**

1. Les données épidémiologiques.....	54
1.1. Répartition de la population recrutée selon la maladie et le sexe .....	54
1.2. Répartition des sujets selon la tranche d'âge .....	55
1.3. Répartition des sujets selon les facteurs de risque .....	56
1.4. Répartition des sujets selon le nombre de facteurs de risques .....	57
1.5. Répartition des sujets diabétiques selon l'ancienneté du diabète.....	59
1.6. Répartition des sujets diabétiques selon le taux d'Hb1Ac .....	60

2. Analyse des données biologiques.....	61
2.1. Répartition des sujets selon le taux du cholestérol total.....	61
2.2. Répartition des sujets selon le taux du HDL cholestérol.....	62
2.3. Répartition des sujets selon le taux du LDL cholestérol.....	62
2.4. Répartition des sujets selon le taux du Non HDL cholestérol.....	63
3. Etude de corrélation .....	66
3.1. La corrélation entre le LDL cholestérol et le Non HDL cholestérol chez les sujets diabétiques et non diabétiques.....	66
3.2. La corrélation entre LDL cholestérol et Non HDL cholestérol chez les sujets selon l'âge .....	67
3.3. La corrélation entre le LDL cholestérol et le Non HDL cholestérol chez les sujets diabétiques selon l'ancienneté du diabète .....	69
3.4. La corrélation entre le LDL cholestérol et le Non HDL cholestérol chez les sujets selon le sexe.....	71
3.5. La corrélation entre le LDL cholestérol et le Non HDL cholestérol chez les sujets selon le taux de l'Hb1Ac .....	72
<b>Conclusion</b> .....	80
<b>Références bibliographiques</b> .....	81
<b>Annexes</b> .....	91

## **Partie théorique**

### **Introduction**

L'incidence du diabète est en augmentation constante et inquiétante : l'OMS estime qu'il faut s'attendre à un doublement du nombre de diabétiques d'ici 2025. En outre, les maladies cardiovasculaires sont responsables d'environ 75% de la mortalité chez les patients diabétiques.

Selon la troisième étude nationale des indications multiples, le diabète vient en deuxième position au classement des maladies chroniques, derrière l'hypertension en Algérie. Le nombre de personnes atteintes de diabète est en progression, passant de 0,3% chez les sujets âgés de moins de 35 ans à 4,1% chez les 35-59 ans et 12,5% chez les plus de 60 ans, selon cette étude menée par le ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme hospitalière, en collaboration avec l'Office national des statistiques et des représentations des Nations unies à Alger.

Le diabète est un facteur de risque vasculaire indépendant et majeur. Il a ainsi été montré qu'un diabète de type 2 sans antécédent cardiovasculaire avait autant de risques de présenter un infarctus qu'un sujet non diabétique ayant déjà présenté un infarctus.

Le diabète est une maladie chronique évolutive avec perturbation des différents métabolismes notamment le métabolisme lipidique qui représente une anomalie primordiale dans la genèse du risque vasculaire. Cette dyslipidémie se caractérise par des anomalies quantitatives à type d'hypertriglycéridémie très fréquentes et souvent associées à une baisse de la fraction « antiathérogène » du cholestérol (HDL cholestérol), mais les anomalies des lipoprotéines sont aussi et surtout qualitatives avec des modifications en particulier des LDL, augmentant leur pouvoir athérogène, ce qui incite à envisager un bilan lipidique permettant de doser ces différents paramètres.

La prise en charge du risque vasculaire chez le diabétique constitue donc un enjeu majeur, aussi bien au niveau individuel qu'au niveau des décisions de santé publique.

Dans ce contexte, l'objectif de la présente étude est de mettre en évidence la place du Non HDL cholestérol dans les maladies cardiovasculaires afin de faire bénéficier, les patients diabétiques de ce nouveau paramètre lipidique et d'améliorer ainsi leur qualité de vie, sans aggraver d'avantage un profil lipidique déjà perturbé.

# **Chapitre I : Les lipides et les lipoprotéines**

## **1. Les lipides**

Les lipides, également appelés graisses, sont des substances organiques hétérogènes définies par leur insolubilité dans l'eau et leur solubilité dans les solvants organiques. Toutefois certains d'entre eux, les triglycérides constitués d'acides gras à chaînes courtes et moyennes (inférieur à 12 atomes de carbone), peuvent être hydrosolubles. Les lipides sont formés d'acide gras (élément structurel commun) unis à d'autres molécules telles que le glycérol, cholestérol, et certains alcools particuliers (MIGRENNE, 2013).

### **1.1. Description des lipides simples**

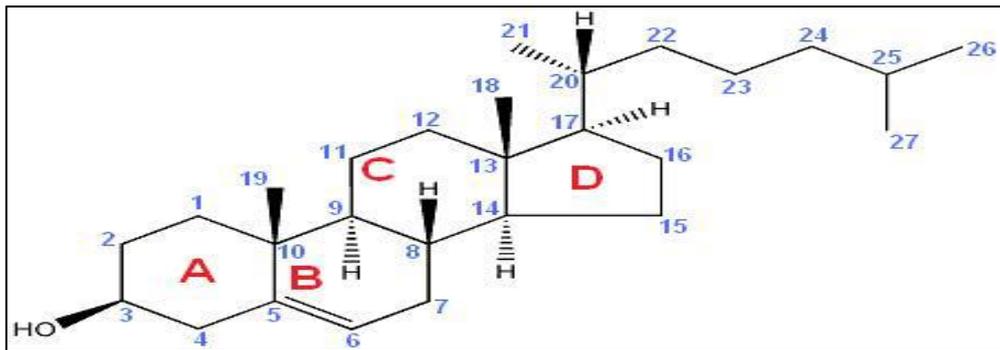
#### **1.1.1. Le cholestérol**

Le cholestérol (figure 1) est un stérol, constituant majeur des membranes cellulaires et précurseur métabolique des hormones stéroïdes, son groupement OH polaire lui confère un léger caractère hydrophile, présentant une tête polaire hydrophile et une queue apolaire hydrophobe, tandis que sa structure tétra-cyclique lui procure une rigidité supérieure aux autres lipides. Ceci lui permet de s'insérer entre les molécules de phospholipides dans la bicouche lipidique et ainsi réduire la fluidité d'une biomembrane (VANCE et VAN DEN BOSCH, 2000).

Chez l'homme, le cholestérol circulant a une origine principalement endogène mais le taux de synthèse semble modulable par certains facteurs exogènes, tel que le régime alimentaire (en particulier la composition en acides gras des divers aliments).

La synthèse du cholestérol est possible dans toutes les cellules surtout les hépatocytes et les entérocytes. Il est transporté par les lipoprotéines majoritairement sous forme d'esters de cholestérol. Son estérification est réalisée soit par ACAT dans les tissus, soit par la LCAT sur les lipoprotéines.

Il circule pour deux tiers sous forme estérifiée par des acides gras et pour un tiers sous forme libre, seule forme facilement échangeable entre les lipoprotéines circulantes et les membranes cellulaires. Sa seule voie catabolique est la transformation en acides biliaires qui a lieu au niveau du foie. Le cholestérol a un rôle structural dans les membranes cellulaires au côté des phospholipides. Il possède également un rôle métabolique important, il est le précurseur de la synthèse des acides biliaires dans le foie (indispensables à la digestion des lipides) et de la synthèse de la vitamine D dans la peau.

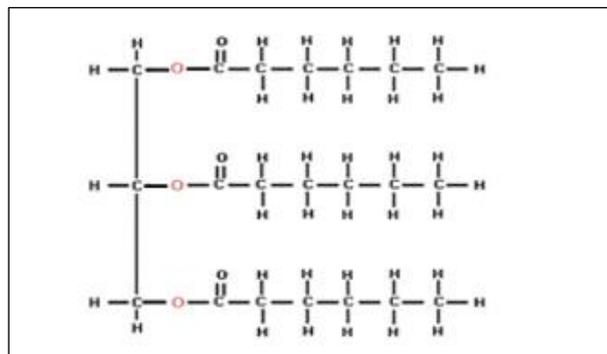


**Figure 1 :** Structure du cholestérol.

### 1.1.2. Les TG

Les TG (figure 2), aussi appelés tria-glycérols, triacylglycérol ou TAG, sont des glycérides dans lesquels les trois groupes hydroxyle du glycérol sont estérifiés par des acides gras. Ils sont les constituants principaux des graisses animales et de l'huile végétale (YAMAGUCHI *et al.*, 2007).

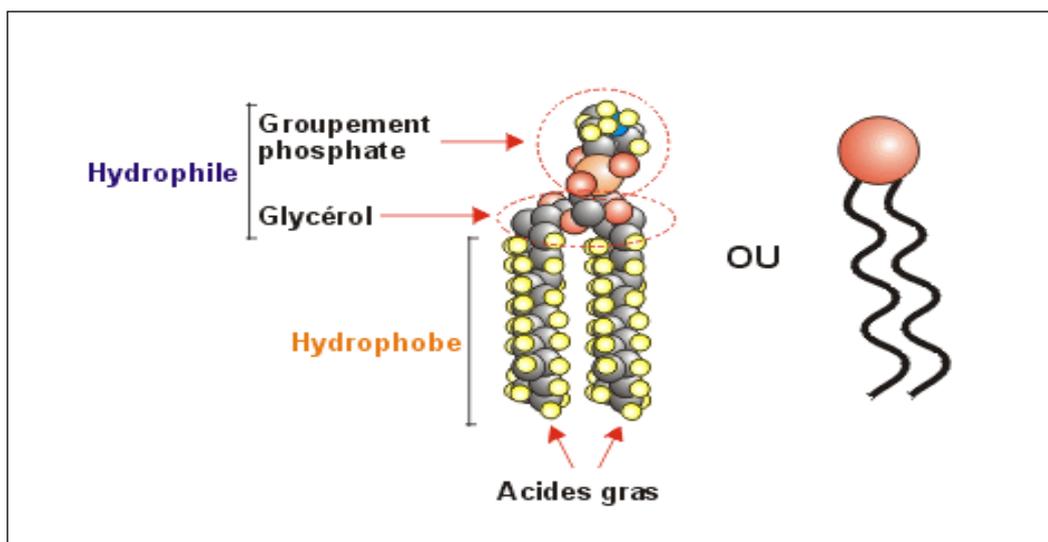
Les TG circulants proviennent de 2 sources : l'intestin qui absorbe les graisses alimentaires, surtout constituées de TG et le foie qui synthétise des TG à partir des nutriments absorbés en périodes post-prandiales et à partir des lipides de réserve en période de jeûne.



**Figure 2:** Structure d'un TG.

### 1.1.3. Les phospholipides

Les phospholipides (figure 3) interviennent dans les propriétés physico-chimiques des lipoprotéines et des membranes cellulaires. Ils sont également le précurseur de nombreux messagers intra- et inter- cellulaires, impliqués dans des phénomènes de la réponse aux stimulations hormonales, à l'inflammation et à l'agrégation plaquettaire. Leur métabolisme, très complexe et mal connu, se déroule dans le foie, l'intestin et le plasma (BEREZIAT *et al.*, 1988).



**Figure 3:** Structure d'un phospholipide.

#### 1.1.4. Les acides gras non-estérifiés

Présents dans le plasma en faible concentration (0,13-0,45 mmol/l), les acides gras non-estérifiés sont transportés par l'albumine et captés au niveau de nombreux tissus utilisateurs, tels que le foie, les muscles et le cœur. En dépit de leur faible concentration plasmatique, ils représentent une part importante du flux des lipides transportés dans le plasma car leur temps de renouvellement est de l'ordre de 2 minutes. Leur concentration plasmatique dépend de l'intensité des réactions métaboliques, lipidiques et glucidiques, du tissu adipeux qui est leur principal lieu de synthèse.

Les acides gras libérés par le tissu adipeux sous l'action des hormones lipolytiques (catécholamines, glucagon, hormones de croissance) fournissent une part importante de l'énergie consommée par l'organisme (DESIDERI-VAILLANT *et al.*, 2004).

### 1.2 .Rôle des lipides

#### 1.2.1. Rôle nutritionnel

Le premier rôle nutritionnel des lipides alimentaires est d'apporter des acides gras "indispensables", des molécules que l'organisme ne peut pas synthétiser. Il s'agit de l'acide linoléique (C18:2 n-6) et de l'acide  $\alpha$ -linoléique (C18:3 n-3). Ces deux acides gras polyinsaturés sont respectivement le chef de file des séries d'acides gras polyinsaturés dites n-6 ou w6 (oméga 6) et n-3 ou w3 (oméga 3). Ces acides gras précurseurs sont transformés par le métabolisme en dérivés actifs à longue chaîne (rôle immunostimulant).

Les lipides alimentaires ont un second rôle nutritionnel important, en véhiculant des vitamines liposolubles A, D, E et d'autres micronutriments (comme les caroténoïdes).

### **1.2.2. Rôle physiologique**

Du point de vue physiologique, les lipides ont des rôles métaboliques variés permettant de les classer en lipides de réserve, de structure, et à activité métabolique.

#### **1.2.2.1. Lipides de réserve**

Leur quantité dans l'organisme varie avec l'état nutritionnel. Ils sont présents en faible quantité dans presque toutes les cellules mais sont plus abondants dans les adipocytes. Constitués à plus de 95% par des triglycérides, les lipides de réserve représentant principalement une réserve d'acide gras mais aussi d'autres substances liposolubles, aussi bien chez les animaux que chez les végétaux.

#### **1.2.2.2. Lipides de structure**

Les lipides de structure représentent environ 10% du poids sec de l'organisme et ce taux est constant quel que soit l'état nutritionnel. Ces lipides font partie intégrante des structures cellulaires. Leur grande affinité pour les protéines explique leur localisation préférentielle dans les membranes cellulaires où ils assurent, outre un rôle structural, des fonctions physiologiques.

Leur composition chimique est très variable (phospholipides, esters de cholestérol). Ils sont qualifiés de « complexes » par opposition aux lipides de réserve dits « simples » (GRANNER *et al.*, 1989).

#### **1.2.2.3. Lipides à activité métabolique**

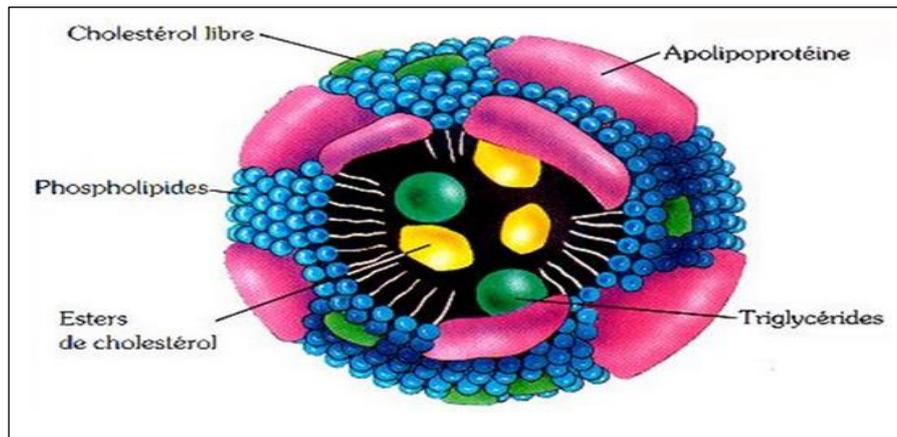
En plus de leur rôle énergétique et structurel, les lipides ont un rôle fonctionnel important: ils rentrent dans l'élaboration de nombreuses hormones, tel que les diacylglycérol et inositol-phosphate (messagers hormonaux) et des hormones stéroïdes.

## **2. Les lipoprotéines et les Apo lipoprotéines**

Les lipoprotéines sont de grands complexes macromoléculaires formés par des lipides plasmatiques, insolubles en milieu aqueux et circulant dans le plasma, liés à des protéines spécifiques, les Apo lipoprotéines (ATTIA-SKHIRI *et al.*, 2009).

### **2.1. Structure des lipoprotéines**

Une lipoprotéine (figure 4) mature est une particule sphérique composée d'un cœur central de lipides, triglycérides et esters de cholestérol, recouvert d'une surface constituée d'une couche de phospholipides, de cholestérol non estérifié et de protéines appelés apoprotéines ou Apo lipoprotéines (WATTS *et al.*, 2002).



**Figure 4 :** Structure d'une lipoprotéine (WATTS *et al.*, 2003)

La cohésion interne de l'édifice lipoprotéinique est assurée par des liaisons hydrophobes entre les chaînes aliphatiques des acides gras et les chaînes aliphatiques des acides aminés apolaires des protéines, ainsi que par des liaisons ioniques entre les groupes polaires des régions hélicoïdales des apoprotéines et ceux des phospholipides adjacents.

Les principales lipoprotéines sont résumées dans le tableau I.

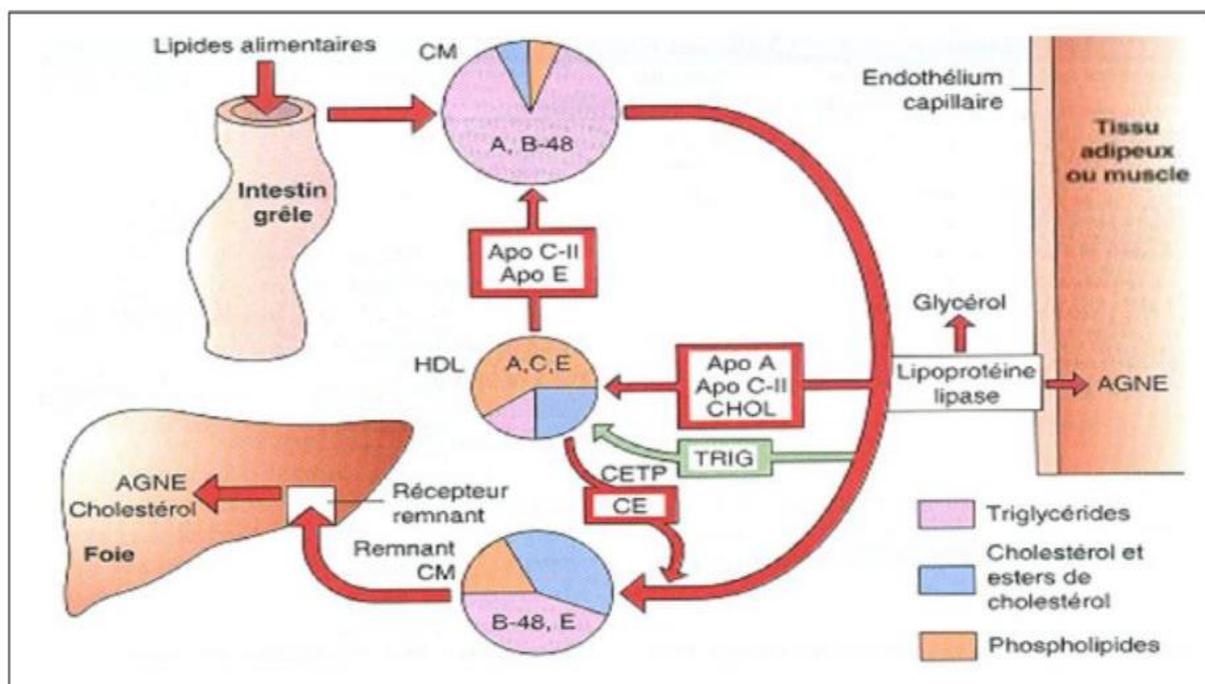
**Tableau I :** Les principales classes des lipoprotéines (TURPIN et BRCKERT, 1999).

Nom	Masse volumique (g/ml)	Diamètre (nm)	Pourcentage de protéine
<b>Chylomicrons</b>	< 0,95	100 - 1000	< 2
<b>Lipoprotéines de très basse densité (VLDL)</b>	0,95 - 1,006	30 - 80	10
<b>Lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL)</b>	1,006 - 1,019	25 - 50	18
<b>Lipoprotéines de basse densité (LDL)</b>	1,019 - 1,063	18 - 28	25
<b>Lipoprotéines de haute densité (HDL)</b>	> 1,063	5 - 15	33

## 2.2. Métabolisme des lipoprotéines

### 2.2.1. Métabolisme des CM

Les CM (figure 5) se forment à partir des lipides alimentaires (principalement les TG mais aussi le cholestérol) dans l'anthérocyte. Ils passent dans le chyle (la lymphe) avant de gagner la circulation sanguine au niveau du canal thoracique.



**Figure 5:** Métabolisme des CM (MARSHALL *et al.*, 2005).

Les CM s'enrichissent d'abord en Apo E (ligand du récepteur hépatique des remnants qui en sont issus) et en Apo C-II (nécessaire à l'activité de la LPL) en provenance des HDL (réservoir d'Apo C).

Ils adhèrent à l'endothélium des capillaires dans les muscles, le myocarde et le tissu adipeux.

Leurs TG sont hydrolysés par la LPL plasmatique, activée par l'Apo C-II :

- En glycérol, qui gagne le foie où il sera phosphorylé en glycérol-3 phosphate (accepteur de groupements acyles ou substrat de la néoglucogenèse).
- Et en acides gras qui sont soit captés par les cellules (utilisés comme source d'énergie ou, après ré-estérification en TG, comme réserve énergétique), soit liés à l'albumine et transportés vers le foie.

Les CM deviennent des remnants, particules résiduelles appauvries en TG et enrichies de façon relative en cholestérol. Ces remnants échangent avec les HDL :

- des lipides grâce à la CETP; ils s'enrichissent de façon absolue, en esters de cholestérol et s'appauvrissent en triglycérides, et
- des Apo lipoprotéines, ils restituent l'Apo C et donnent l'Apo A (l'Apo A-I active la LCAT au sein des HDL) (DEAN et CHIMINI, 2001).

Les remnants sont captés dans le foie par endocytose grâce à des récepteurs spécifiques se liant à l'Apo E (récepteurs LRP) (MARSHALL *et al.*, 2005).

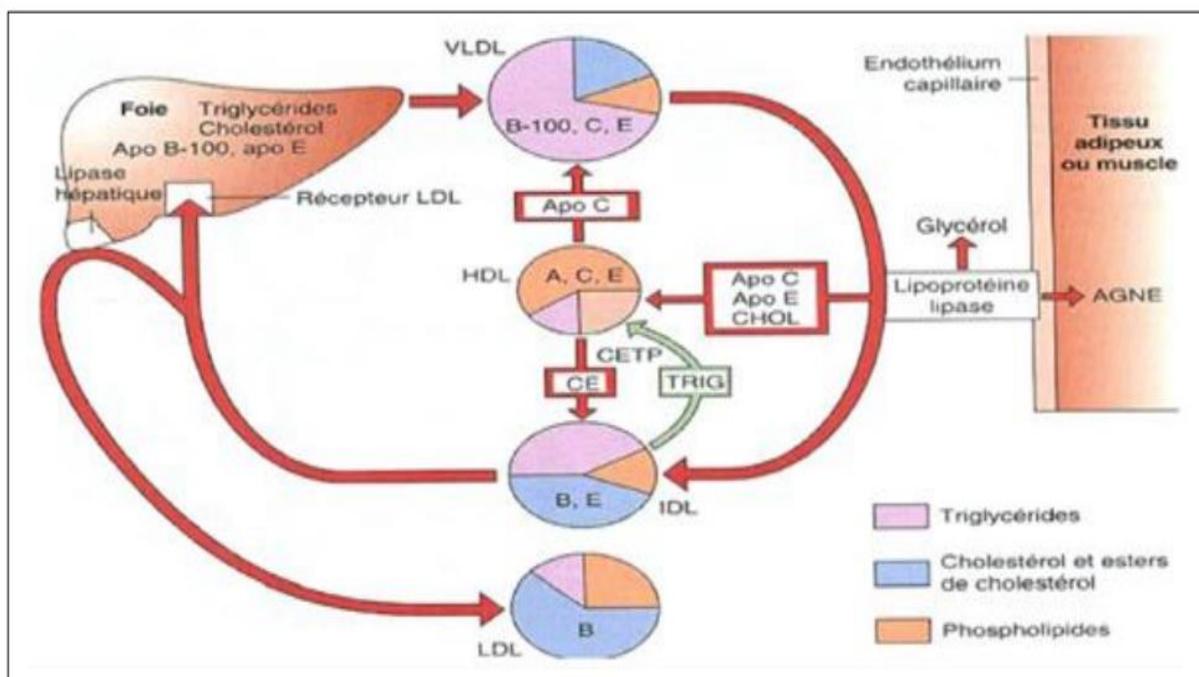
L'hydrolyse des TG est achevée par la triglycéride lipase cellulaire, les acides gras sont ré-estérifiés en TG qui sont incorporés dans les VLDL. Le cholestérol libéré est soit éliminé tel quel par la bile dans l'intestin, soit transformé en acides biliaires, soit incorporé dans les VLDL.

Les CM transportent aussi les vitamines liposolubles au foie.

A l'état physiologique, on ne détecte pas de chylomicrons dans le plasma des sujets à jeun (après 12 heures de jeûne).

### 2.2.2. Métabolisme des VLDL

La synthèse des VLDL (figure 6) est réalisée de façon continue par les cellules hépatiques permettant la sécrétion permanente des TG de synthèse endogène (synthèse *de novo* ou par ré-estérification des acides gras libres). Naturellement, cette synthèse augmente considérablement après les repas.



**Figure 6 :** Métabolisme des VLDL (MARSHALL *et al.*, 2005)

La dégradation plasmatique des VLDL est identique à celle des CM. Elles s'enrichissent d'abord en Apo E (ligand du récepteur hépatique des LDL qui en sont issus) et en Apo C-II (nécessaire à l'activité de la lipoprotéine lipase LPL) en provenance des HDL.

Les VLDL adhèrent à l'endothélium des capillaires dans les muscles, le myocarde et le tissu adipeux. Leurs TG sont hydrolysés par la LPL plasmatique, activée par l'Apo C-II en glycérol qui gagne le foie et en acides gras qui sont captés par les cellules.

La LCAT plasmatique estérifie le cholestérol en ester de cholestérol. Les restes de VLDL, lipoprotéines plus denses, les IDL, sont des particules résiduelles appauvries en TG et enrichies de façon relative en cholestérol (MARSHALL *et al.*, 2005).

Les IDL échangent avec les HDL :

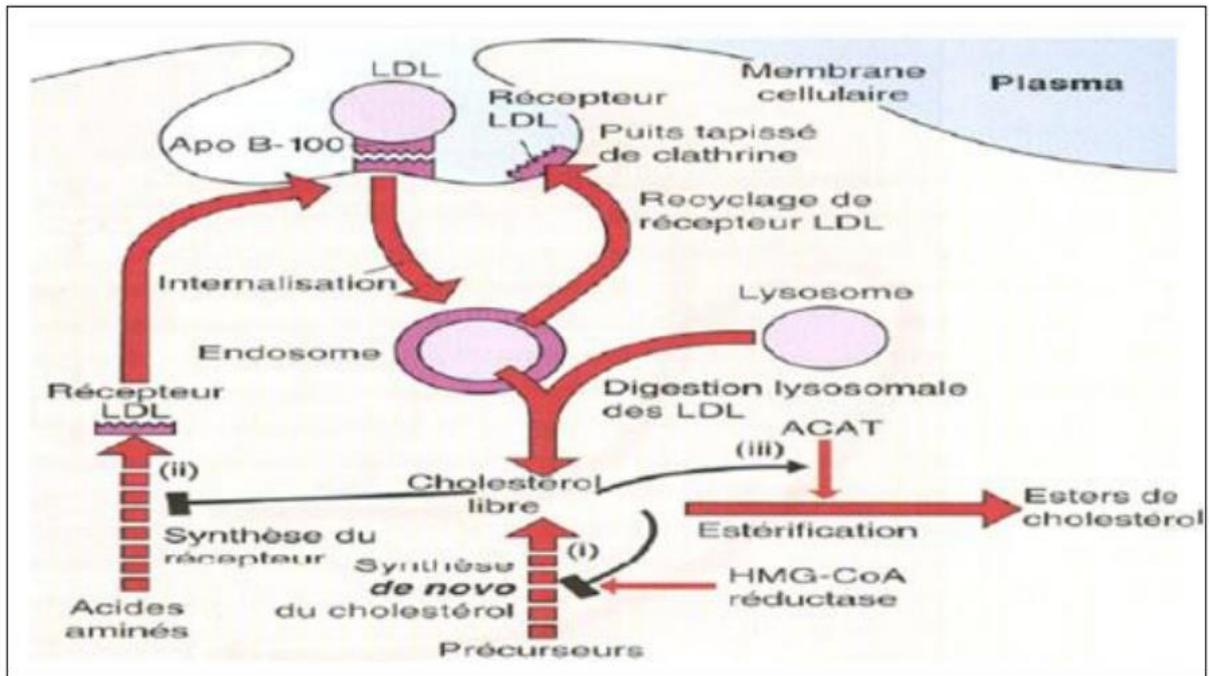
- des lipides grâce à la CETP, ils s'enrichissent de façon absolue, en esters de cholestérol et s'appauvrissent en triglycérides, et
- des Apo lipoprotéines, ils restituent l'Apo C et donnent l'Apo A.

Deux voies métaboliques peuvent transformer les IDL : la voie des récepteurs et la lipase hépatique. La voie des récepteurs permet l'internalisation et la dégradation d'une grande quantité des IDL formées dans le foie via les récepteurs B/E (récepteur LDL) assurant la reconnaissance des Apo E et Apo B-100. La voie de la lipase permet la dégradation, dans la circulation, d'une quantité plus faible de particules IDL par la lipase hépatique (LH ou triglycéride lipase hépatique) dont la structure est homologue de celle des LPL mais qui est exclusivement synthétisée par les cellules hépatiques. La LH permet la transformation des IDL en LDL (ANDREELLI et JACQUIER, 2006).

A l'état physiologique, il y a très peu d'IDL dans la circulation en raison de leur captation rapide ou de leur conversion en LDL.

### **2.2.3. Métabolisme des LDL**

Les LDL sont les principaux transporteurs de cholestérol, principalement sous sa forme estérifiée, du foie vers les cellules périphériques. Leur reconnaissance par leurs Apo B100 se fait au niveau des récepteurs LDL (ANDREELLI et JACQUIER, 2006). Cette captation bien que principalement hépatique, a lieu aussi dans toutes les cellules de l'organisme (figure 7). La reconnaissance est suivie par l'internalisation et la dégradation lysosomale, avec libération de cholestérol libre.



**Figure 7 :** Métabolisme des LDL (MARSHALL *et al.*, 2005).

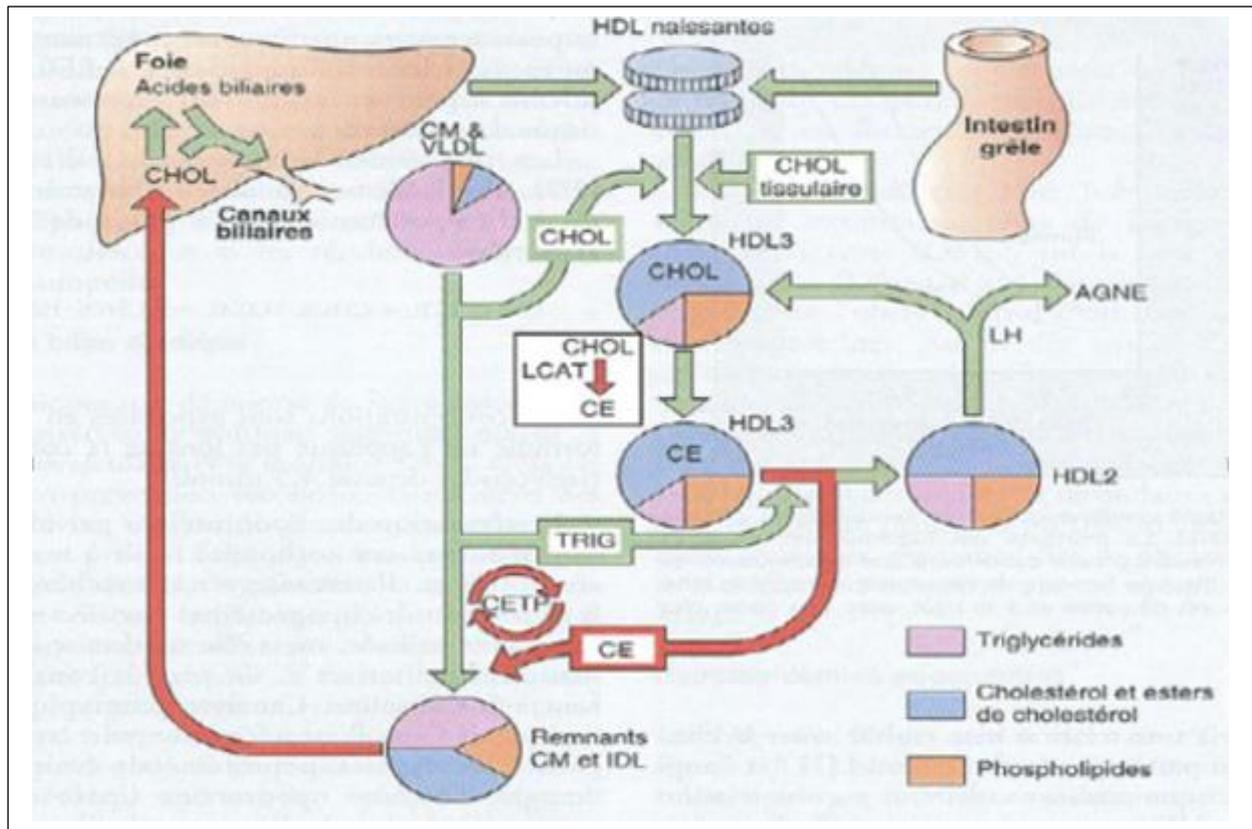
Les récepteurs LDL sont saturables et soumis à un contrôle négatif sous l'effet de l'augmentation du cholestérol intracellulaire.

Lorsque les LDL sont oxydées au cours de leur transport plasmatique, elles ne peuvent plus être reconnues par les récepteurs B/E. Elles sont alors captées par des macrophages par l'intermédiaire de récepteurs *scavengers* (éboueurs).

La captation des LDL oxydées par les macrophages au niveau de la paroi artérielle est un événement important dans la pathogenèse de l'athérosclérose. Quand les macrophages sont surchargés en esters de cholestérol, ils se transforment en cellules spumeuses, constituants des plaques d'athérome.

#### 2.2.4. Métabolisme des HDL

Les HDL assurent le transport reverse du cholestérol des tissus périphériques vers le foie (figure 8). Elles sont synthétisées, dans le foie et à moindre degré dans l'intestin, sous forme de précurseurs « HDL naissantes » comprenant des phospholipides, du cholestérol, de l'Apo A (Apo A-I, en particulier), de l'Apo E et de l'Apo C (Apo C-II, en particulier). En outre, elles sont pourvues, de façon constitutive, de la LCAT.



**Figure 8 :** Métabolisme des HDL (MARSHALL *et al.*, 2005).

Les HDL naissantes sont de forme discoïdale ; dans la circulation elles échangent avec les chylomicrons et les VLDL des Apo lipoprotéines : elles donnent à ces lipoprotéines des Apo C et Apo E et reçoivent des Apo A (MARSHALL *et al.*, 2005). Elles s'enrichissent en molécules de cholestérol qu'elles soustraient aux cellules périphériques et aux lipoprotéines chylomicrons et les VLDL. La LCAT estérifie le cholestérol qui migre au centre des HDL discoïdales les transformant en HDL3 sphériques. Les HDL3 à leur tour sont capables de capter des molécules de cholestérol membranaire et après nouvelle action de la LCAT se transforment en édifices de plus en plus riches en esters de cholestérol. Les HDL2 ainsi obtenues ont une densité plus légère et un diamètre plus grand que les HDL3.

Les EC sont transférés des HDL2 aux différentes particules résiduelles, en échange de TG, par action de la CETP. Les HDL2 enrichies en TG, sont reconverties en HDL3 sous l'action hydrolysante de la triglycéride lipase hépatique, localisée au niveau de l'endothélium des capillaires hépatiques. Quelques particules HDL2 sont captées par le foie, par l'intermédiaire de récepteurs qui reconnaissent l'Apo A-I présente dans la structure des HDL. Le cholestérol ainsi retourné au foie est éliminé dans la bile ou dégradé en acides biliaires (BASDEVANT *et al.*, 2001).

### **2.3. Non HDL cholestérol**

Le LDL cholestérol est une mesure de la teneur en cholestérol dans des particules de LDL. Pour des raisons historiques, le LDLc est devenu un objectif principal du traitement dans la prévention cardiovasculaire. Cependant, le LDL n'est pas la seule lipoprotéine impliquée dans l'athérosclérose coronarienne. Les lipoprotéines de très faible densité riches en triglycérides (VLDL) et les lipoprotéines dites résiduelles sont aussi athérogènes.

Il existe donc un besoin de paramètre lipidique qui reflète mieux la quantité de cholestérol dans toutes les particules athérogènes. Cela revêt une importance particulière lorsque les taux de TG sont élevés ce qui est assez courant, par exemple chez les personnes souffrant d'obésité abdominale et / ou de syndrome métabolique. Ce paramètre n'est autre que le Non HDL cholestérol (DESCAMPS, 2007).

#### **2.3.1. Les avantages du Non HDL cholestérol**

Le Non HDL cholestérol a montré être un meilleur marqueur de risque dans des études de prévention tant principales (primaires) que secondaires.

Dans une analyse récente de données combinées de 68 études, le Non HDL cholestérol était le meilleur paramètre parmi toutes les mesures de cholestérol, tant pour des événements de CAO que pour des attaques, pour cause:

- Le Non HDL cholestérol mesure la teneur en cholestérol des lipoprotéines athérogènes, y compris LDL ;
- Le Non HDL cholestérol peut être mesuré à partir d'un échantillon chez un patient non à jeun, contrairement à la mesure du LDL cholestérol, qui exige le jeun. Ceci est particulièrement important chez les patients hospitalisés, qui ne sont pas toujours à jeun ;
- Le Non HDL cholestérol est facilement calculé à partir d'un profil lipidique (Non HDL cholestérol = cholestérol total – HDLc), et donc il n'encourt pas de coût supplémentaire pour le système de santé ;
- On a constaté que des niveaux élevés de Non HDL cholestérol en combinaison avec des niveaux normaux de LDLc identifient un sous-ensemble de patients avec des niveaux élevés de particules de LDL petites et denses et également une élévation de la concentration en Apo B ;

- L'augmentation de l'incidence du syndrome métabolique diminue la précision de la prédiction du risque de survenue d'événements coronariens lorsque le LDLc est utilisé à cet effet, tandis que les concentrations de Non HDL cholestérol est utilisé à cet effet, tandis que les concentrations de Non HDL cholestérol, le total des Apo B et des particules LDL conservent cette capacité prédictive dans cette population de patients ;
- Des niveaux élevés de Non HDL cholestérol peuvent être traitées par la modification du mode de vie (VIRANI, 2011).

### **2.3.2. Rôle du Non HDL cholestérol dans le développement des complications vasculaires chez le diabétique**

Le Non HDL cholestérol représente actuellement une nouvelle entité biologique d'appréciation du risque cardiovasculaire, et par conséquent une atteinte de son objectif chez le diabétique (< 130 mg/dl) est indispensable afin de le protéger contre les complications vasculaires coronariennes et cérébrales.

La Strong Heart Study est une étude de cohorte américaine sur les sujets qui représentent un risque élevé de diabète et de maladies cardiovasculaires chez les hommes et les femmes atteints de diabète et un indice utile pour une large gamme de concentration de TG (VIRANI, 2011).

### **2.3.3. Les niveaux souhaitables du Non HDL cholestérol**

Les taux de Non HDL cholestérol à atteindre peuvent être de 1g/l (lorsque ceux du LDLc sont de 0,7g/l) et ceci dans les cas suivant:

- patients présentant une atteinte cardiovasculaire ajoutée à un diabète ;
- patients présentant une atteinte cardiovasculaire associée à plusieurs facteurs de risque (tabagisme, obésité.....) ;
- patients présentant un syndrome coronarien (CUI et *al.*, 2001).

Selon CUI et *al.*(2001), les niveaux du Non HDL cholestérol sont généralement examinés en termes de risque:

- ✓ au-dessus de 220 mg/dl (5,7mmol/L), est considéré comme très élevée ;
- ✓ entre 190-219 mg/dl (4,9 à 5,6 mmol/l), est considéré comme élevé ;
- ✓ entre 160-189 mg/dl (4,1 à 4,8 mmol/l), est considéré comme la limite haute ;
- ✓ entre 130-159 mg/dl (3,4 à 4,0 mmol/l), est considéré comme quasi idéal,
- ✓ en dessous de 130 mg/dl ( 3,4 mmol/l) , est considéré comme idéal pour les personnes à risque de maladie cardiaque ;

- ✓ en dessous de 100 mg/dl (2,6 mmol/l), est considéré comme idéal pour les personnes à très haut risque de maladie cardiaque.

#### **2.3.4. Comment réduire le Non HDL cholestérol**

Le Non HDL cholestérol peut être supérieur au LDLc dans la prédiction des maladies cardiovasculaires et doit être utilisé comme cible primaire chez les personnes atteints de diabète, qui ont typiquement une dyslipidémie qui consiste en une diminution des niveaux de HDLc, des niveaux élevés de TG et des niveaux élevés de LDLc.

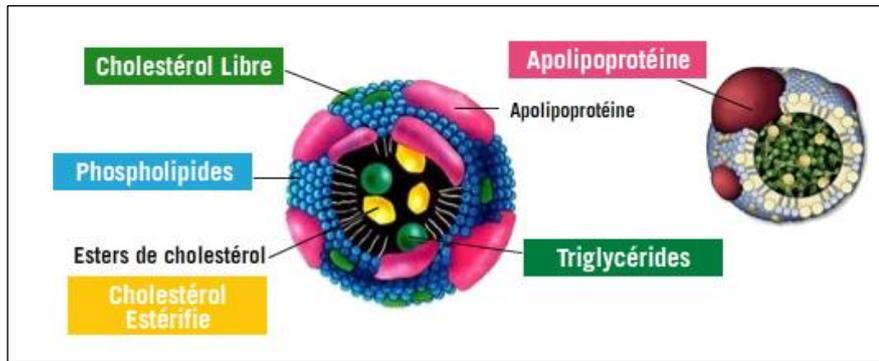
Réduire le Non HDL cholestérol commence toujours avec la thérapie de mode de vie, généralement visant à abaisser les TG. Traditionnellement, la réduction de l'apport calorique total, en particulier acides gras saturés et trans, en combinaison avec l'exercice est recommandée. Toutefois, la réduction de la consommation des glucides est souvent très efficace pour l'abaissement en TG et Non HDL cholestérol, en particulier chez les patients présentant une obésité abdominale ou un syndrome métabolique.

Les aliments qui sont riches en acides gras oméga-3 peuvent également être utiles. Les poissons gras comme le saumon, les sardines, le maquereau sont riches en oméga-3. Les capsules contenant des acides gras oméga-3 ou huile de poisson représentent une alternative raisonnable.

En plus de la thérapie de mode de vie, la réduction réussie de l'hypercholestérolémie Non HDL ne peut être atteinte que par l'instauration d'un traitement médical. Cela comprend l'utilisation d'une statine à servir de base pour faire baisser le LDLc suivie d'une seconde thérapie pour amener le taux de Non HDL cholestérol à l'intérieur de la fourchette cible. Les trois catégories de médicament qui entraînent dans ce groupe comprennent des préparations d'oméga-3 acides gras, les fibrates et la niacine (DUCOBU et *al.*, 2008).

## 2.4. Les Apo lipoprotéines

L'Apo lipoprotéine (figure 9) est la partie protéique des lipoprotéines.



**Figure 9 :** Composition générale des lipoprotéines (HAVEL *et al.*, 1955).

Les lipoprotéines présentent un cœur hydrophobe composé d'esters de cholestérol et de triglycérides et une couche hydrophile composée de phospholipides, cholestérol libre et Apo lipoprotéines. Elles jouent plusieurs rôles:

- dans le transport vasculaire et la distribution tissulaire des lipides grâce à leurs propriétés de reconnaissance et de liaison à des récepteurs spécifiques (Apo B 100, Apo E) (ASSMAN, 1982).
- au niveau structural des lipoprotéines, grâce à la présence de régions hélicoïdales capables de se lier avec les molécules lipidiques; elles participent ainsi à la stabilité de la structure micellaire des lipoprotéines (LUC, 1983).
- avec les phospholipides, elles assurent le caractère hydrophile des couches externes des particules (MAHLEY, 1984)
- cofacteurs enzymatiques (Apo A 1 et C II notamment) (FORTE, 1972).

Les caractéristiques des différentes apoprotéines sont résumées dans le tableau II et leur répartition au sein de chaque lipoprotéine est résumée dans le tableau III.

**Tableau II:** Caractéristiques essentielles des apoprotéines (ASSMAN, 1982).

<b>Apo</b>	<b>PM</b>	<b>Synthèse</b>	<b>Lp porteuse</b>	<b>Fonctions</b>
<b>AI</b>	28,3	Intestin, Foie	CM, HDL	Protéine de structure des HDL, cofacteur de la LCAT
<b>AII</b>	17	Intestin, Foie	CM, HDL,	Protéine de structure des HDL
<b>AIV</b>	46	Intestin, Foie	CM, HDL,	Activateur de la LCAT " reverse cholestérol transport"
<b>BI00</b>	549	Foie	VLD, IDL, LDL	Protéine de structure des IDL et LDL, interaction récepteur Apo B-ELDL
<b>B48</b>	265	Intestin	CM	Protéine de structure des CM
<b>CI</b>	6,5	Foie	CM, HDL, VLDL	Activateur LCA T et LPL
<b>CII</b>	8,8	Foie	CM, HDL, VLDL	Activateur de la LPL
<b>CIII</b>	8,7	Foie	CM, HDL, VLDL	Inhibiteur de la LPL
<b>D</b>	20	Foie	VLDL, IDL,	Interaction avec les récepteurs
<b>E</b>	39	Foie, Macrophage	LDL, HDL	Apo B-E des LDL et récepteurs Apo E des remnants
<b>F</b>	30	Foie	HDL	?
<b>G</b>	72	?	HDL	?

**Tableau III:** Répartition des apoprotéines au sein de chaque lipoprotéine (en g/100 g de protéine) (MAHLEY, 1984).

Apo protéines	CM	VLDL	LDL	HDL
<b>AI</b>	7,4	Traces		67
<b>AII</b>	4,4	Traces		22
<b>B</b>	22,5	36,9	98	Traces
<b>CI</b>	15	3,3	Traces	1-3
<b>CII</b>	15	6,7	Traces	1-3
<b>CIII</b>	36	39,9	Traces	3-5
<b>D</b>				+
<b>E</b>		13	Traces	+

#### 2.4.1. Les Apo lipoprotéines A

L'Apo lipoprotéine A (Apo A) est une protéine présente à la surface des CM et des HDL.

##### 2.4.1.1. L'Apo lipoprotéine AI

L'Apo AI est un composant majeur des HDL; on la trouve en plus faible quantité dans les CM. L'Apo AI est synthétisée par le foie et par l'intestin. D'origine hépatique, elle gagne la circulation dans les HDL naissantes: l'Apo AI intestinale fait partie des CM et elle est transférée aux HDL lors de l'hydrolyse des CM. Le rôle de l'Apo AI est double :

- tout d'abord, c'est une protéine de structure des LP (surtout des HDL) étant donné son nombre élevé de régions hélicoïdales permettant de se lier avec les lipides.
- ensuite, son rôle fondamental est d'être activateur de la LCAT, enzyme chargée de l'estérification du cholestérol. Son catabolisme est parallèle à celui des HDL et se situe principalement dans le foie et le rein, mais aussi au niveau de l'intestin, des ovaires et des glandes surrénales (EISENBERG 1984, MAHLEY 1984).

Il faut noter que l'Apo AI est un excellent marqueur du risque coronarien (FRUCHART, 1985); un taux élevé d'Apo AI étant protecteur vis-à-vis de l'athérosclérose (ROHEIM, 1986).

##### 2.4.1.2. L'Apo lipoprotéine A II

C'est le deuxième composant protéique des HDL. Sa demi-vie est de 4 jours environ. Le gène codant pour l'Apo AII est situé sur le bras long du chromosome 1 (BRESLOW, 1986). L'Apo AII joue un rôle structural identique à celui de l'Apo AI ; elle pourrait inhiber l'action de la LCAT en déplaçant l'Apo AI à la surface des HDL.

L'Apo AII peut également former un dimère avec l'Apo E, l'empêchant ainsi de se lier avec son récepteur spécifique. Enfin, l'Apo AII serait un activateur de la triglycéride lipase hépatique (JAHN, 1983).

#### **2.4.1.3. L'Apo lipoprotéine A IV**

L'Apo protéine AIV est un composant des chylomicrons. Son métabolisme semble très différent de celui des autres apoprotéines ; son renouvellement est très rapide et la majorité des Apo A4 n'est pas liée aux lipoprotéines. Sinon, on en retrouve sur les HDL et sur les CM ; sa synthèse a lieu au niveau intestinal.

Le rôle de l'Apo AIV reste hypothétique: formation et catabolisme des CM, rôle dans les échanges de lipides entre les HDL et les autres lipoprotéines (GHISELLI, 1986), et un éventuel rôle au niveau du tissu interstitiel dans le transport de retour du cholestérol vers le foie (ROHEIM, 1986).

### **2.4.2. Les Apo lipoprotéines B**

Apo lipoprotéine B est la principale protéine structurale présente sur les CM, les VLDL, IDL, et les LDL du sang humain (CHAN, 1992).

Dans le plasma humain, l'Apo lipoprotéine B est hétérogène et se présente sous deux formes principales, Apo lipoprotéine B - 48 et B- 100 (KANE, 1983).

La synthèse est faite par le même gène, *APOB*, situé sur le bras court du chromosome 2 humain, l'Apo B-100 correspondant à une transcription complète du gène et l'Apo-48 en une transcription partielle (DAVIS, 1999)

#### **2.4.2.1. L'Apo lipoprotéine B48**

L'Apo lipoprotéine B48 (Apo B48) est la protéine structurale des CM, indispensable à leur synthèse (SNIDERMAN *et al.*, 1980).

Cette protéine est exclusivement synthétisée par l'intestin, on la retrouve à la surface des particules résiduelles (ou remnants) après l'hydrolyse des CM. La durée de vie de l'Apo B48 est très brève (de l'ordre de 10 minutes). Elle interviendrait dans la captation des remnants par le foie. En effet, les remnants des VLDL qui ne possèdent pas l'Apo B48 sont captés par le foie beaucoup plus lentement (MAHLE, 1984). Étant donnée sa demi-vie extrêmement courte, l'Apo B48 n'est pratiquement pas décelable dans le plasma de l'homme normal à jeun.

#### **2.4.2.2. L'Apo lipoprotéine B100**

L'Apo B 100 est retrouvée dans les LDL, IDL et VLDL. Elle est synthétisée exclusivement par le foie puis mise en circulation avec les VLDL qui seront ensuite catabolisés en IDL et LDL. Lors de ces transformations, l'Apo B 100 reste toujours fixée aux particules lipoprotéiques

et ne se trouve jamais dans le plasma sous forme libre. L'Apo B 100 est indispensable non seulement à la synthèse et à l'excrétion des VLDL (et des LDL) par le foie, mais encore à la reconnaissance des LDL par leurs récepteurs spécifiques (récepteurs à Apo B et E) (ASSMAN, 1982).

### 3. Les dyslipoprotéïnémies

Les dyslipoprotéïnémies résultent de l'augmentation ou de la diminution des différentes fractions lipoprotéïques. Elles constituent un ensemble de pathologies complexes dont le risque le plus grave est l'athérosclérose. La connaissance du métabolisme des Lp a permis d'établir une classification internationale des dyslipoprotéïnémies. Ces dernières peuvent être primitives ou secondaire à une affection sous-jacente.

#### 3.1. Les hyperlipidémies primitives

Elles sont classées selon les critères définis par Fredrickson telle que la baisse du HDL cholestérol, isolée ou associée à d'autres troubles lipidiques. Une classification simplifiée permet de regrouper ces 6 Items en 3 catégories. La classification des différentes dyslipoprotéïnémies est résumée dans le tableau IV.

**Tableau IV:** Classification des dyslipoprotéïnémies (TURPIN et BRCKERT, 1999)

Classification de DE GENNE	Classification de Fredrickson	Lipoprotéïnes élevées	Cholestérol plasmatique	Triglycérides plasmatiques	Complications
Hyper-cholestérolémie	II a	LDL↑	↑↑	N	Athérome, IDM, AV, etc.
Hypertri-glycéridémie	I	Chylomicrons ↑	Normal ou ↑	↑↑	Pancréatite
	IV	VLDL↑	Normal ou ↑	↑↑	Pancréatite Athérome
	V	Chylomicrons + VLDL↑	↑↑	↑↑	Athérome
Dyslipidémies mixtes	II b	VLDL, IDL, LDL↑	↑	↑	Athérome
	III	VLDL, IDL↑	↑↑	↑↑	Athérome

##### 3.1.1.1. L'hyper-Apo-bêta-lipoprotéïnémie

C'est une pathologie à transmission autosomique dominante. Les patients sont porteurs de lésions coronariennes athérosclérosées avec des taux normaux de cholestérol total, de LDL, de

TG et d'Apo AI. L'anomalie réside en une augmentation de l'Apo B des LDL (comparable à ce qui observé dans le type IIa). Dans ce type de dyslipidémie, il existe également une anomalie quantitative des LDL qui sont plus petites, plus denses, appauvries en cholestérol estérifié et enrichies en Apo B100 (SNIDERMAN, 2011).

#### **3.1.1.2. Les hypo-alpha-lipoprotéinemies familiales**

C'est une pathologie à transmission autosomique dominante avec un taux bas de HDL (<0,25 g/l dosé par la technique de précipitation). Les études portant sur les lipoprotéines ont mis en évidence dans certains cas des mutations de l'Apo AI. Cependant, toutes les mutations de l'Apo AI ne s'accompagnent pas d'une hypoHDLémie et ou/ athérosclérose (SCHEEN, 1998).

#### **3.1.1.3. La lipémie postprandiale**

Les dosages des fractions lipidiques et des apoprotéines sont, en général, pratiqués après 12h de jeûne. Cependant, plusieurs études montrent qu'une augmentation trop importante et retardée des TG pendant la période postprandiale pourrait avoir un effet athérogène et thrombogène. L'hypertriglycémie postprandiale est influencée par de nombreux facteurs tels que le sexe, l'âge, l'activité physique et le taux bas de HDL (SNIDERMAN, 2011).

#### **3.1.1.4. L'hyper-alpha-lipoprotéinémie**

Il s'agit d'une « pathologie » à transmission autosomique dominante probablement polygénique, caractérisée par une augmentation du taux d'HDL, corrélé négativement au taux de morbidité coronarienne (SCHEEN, 1998).

### **3.2. Les hyperlipidémies secondaires**

Les hyperlipidémies secondaires sont la conséquence de nombreuses pathologies ou de prise de certains médicaments. Elles peuvent régresser par le seul traitement de l'agent causal (TURPIN et BRCKERT, 1999). Les dyslipoprotéinémies secondaires sont résumées dans le tableau V.

**Tableau V:** Les hyperlipidémies secondaires (TURPIN et BRCKERT, 1999)

<b>Pathologies métaboliques</b>	<b>Type selon Fredrickson</b>	<b>Caractéristiques</b>
Diabète (type I ou II)	IV ou IIb	↓ Activité de la LPL (↓ insuline) ↑ Synthèse des VLDL (↓ insuline)
Obésité	IV	↑ VLDL, L'association : Obésité, hypertension, diabète type II. Est dénommée syndrome X, caractérisé par: ↓ cholestérol HDL, ↑ risque cardiovasculaire
Hyper-uricémie, goutte	IV ou IIb	
Cholestase intra- ou extra-hépatique	IIa ou IIb	Lipoprotéines anormales: lipoprotéine X ↑ Activité LCAT (présence de sels biliaires)
Insuffisance rénale chronique	IV	↑ Synthèse VLDL, ↓ Catabolisme des VLDL (↑ Apo CIII, déficit de la lipase hépatique)
<b>Syndrome néphrotique</b>	IV ou IIb	↑ Synthèse VLDL et ↓ Catabolisme des VLDL (↓ activité de la lipase hépatique)
<b>Pathologies hormonales</b>		
Hypothyroïdie	IIa ou IIb	↓ Catabolisme des LDL et du cholestérol
Hyperlipoprotéïnémies iatrogènes		
β- bloquants	IV	↓ activité LPL
Corticoïdes	IV ou IIb	

## **Chapitre II: Le bilan lipidique**

### **1. Définition**

Le bilan lipidique désigne le dosage des différents composants lipidiques présents dans le sang. Il comporte plusieurs dosages réalisés sur le même prélèvement (ELLERBE, 1989).

### **2. Intérêt et modalité de réalisation d'un bilan lipidique**

#### **2.1. L'intérêt du bilan lipidique**

Le bilan lipidique ne constitue qu'un élément, mais très important, dans l'évaluation du risque global d'un patient donné. Sa mise en œuvre chez un individu doit répondre à 3 objectifs essentiels :

- Dépister une éventuelle dyslipoprotéïnémie afin de prévoir le risque d'accident artériel ;
- Typer la dyslipoprotéïnémie pour comprendre l'étiologie d'un éventuel accident vasculaire et/ou prescrire le traitement le plus adapté au défaut métabolique ;
- Evaluer le risque cardiovasculaire dans le but de prévenir l'installation ou l'aggravation des complications graves (prévention primaire) ainsi que la survenue de récurrences après un premier accident vasculaire (prévention secondaire) (MALLOY et KANE, 2001).

#### **2.2. Modalité de réalisation d'un bilan lipidique**

Le prélèvement doit être réalisé après 12 heures de jeûne, à distance d'une affection aiguë susceptible de modifier le bilan (infarctus myocardique, intervention chirurgicale, viroses et plus particulièrement l'hépatite virale) et en période métabolique stable. Le prélèvement doit être effectué sur tubes secs et les analyses doivent être effectuées sur le sérum (WHITE, 2011).

### **3. Le bilan lipidique**

Compte tenu de la prévalence élevée des maladies cardiovasculaires, un bilan de santé doit être prescrit dès l'enfance dans les familles à risque et vers 18-25 ans chez les autres sujets.

#### **3.1. Bilan systématique**

Le bilan en première intention doit consister en une exploration d'une anomalie lipidique. Ce bilan comprend la détermination des paramètres suivants :

- ✓ L'aspect du sérum à jeun ;
- ✓ Le dosage des triglycérides ;
- ✓ Le dosage du cholestérol total ;

- ✓ Le dosage du HDL cholestérol ;
- ✓ Le dosage du LDL cholestérol (MILLER, 2003).

### 3.2. Bilan lipidique orienté

Le bilan lipidique orienté permet :

- Une confirmation du diagnostic après une anomalie dans le bilan systématique ;
- La surveillance du traitement ;
- La recherche d'une hyperlipémie secondaire.

Il comprend en plus du bilan systématique :

- ✓ Une électrophorèse des lipoprotéines ;
- ✓ Un dosage de l'Apo AI et l'Apo B ;
- ✓ Un éventuel dosage de la Lp (a) ;
- ✓ Un calcul du Non HDL cholestérol (FERRIERES *et al.*, 2005).

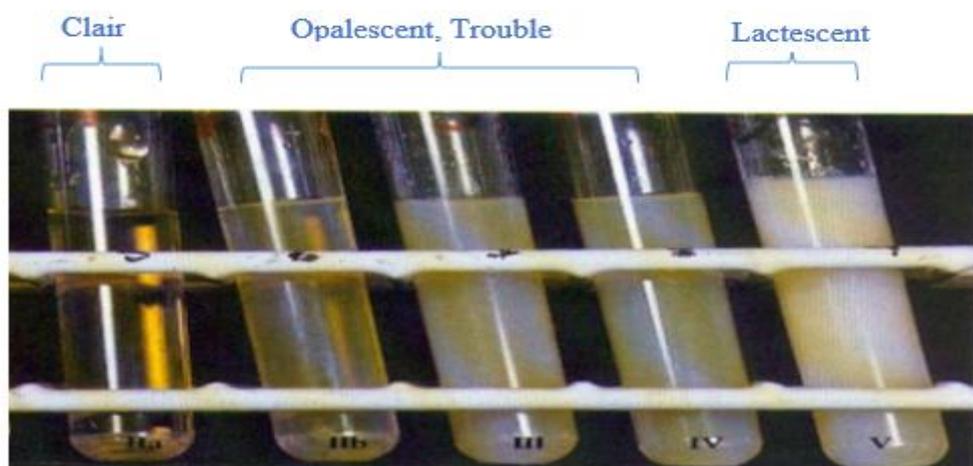
## 4. Les paramètres lipidiques

Le bilan lipidique comporte plusieurs paramètres. Il s'agit de :

### 4.1. L'aspect du sérum

L'aspect du sérum (figure 10) constitue, pour le biologiste, le premier élément de l'exploitation d'une anomalie lipidique. Physio-pathologiquement, en état de jeûne, le sérum doit être limpide (faible taux de VLDL et sans CM). Il devient opalescent jusqu'à lactescent en présence de VLDL et de CM.

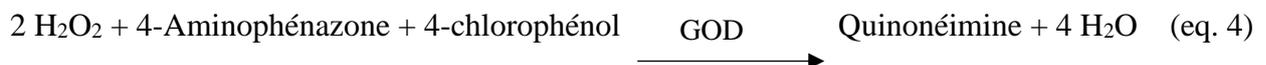
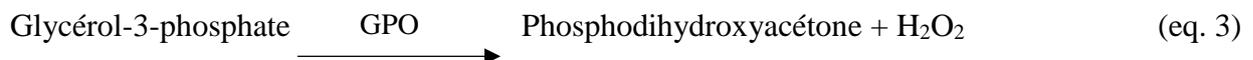
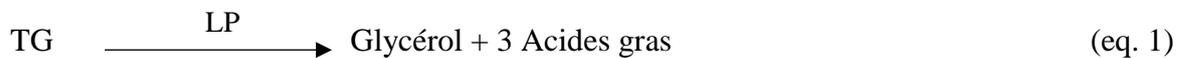
Pour contrôler la présence effective de CM, le sérum est conservé 24 heures à +4°C. ainsi, les CM formeront une couche crémeuse à la surface du sérum (test de crémage) (MILLER *et al.*, 2000).



**Figure 10:** Les différents aspects du sérum (MILLER, 2000).

## 4.2. Dosage des TG

Les TG peuvent être dosés par des méthodes chimiques (colorimétriques ou fluométriques) ou, mieux encore, des méthodes enzymatiques. Il est à noter que la majorité des méthodes enzymatiques dose le glycérol total du sérum, qui correspond au glycérol des TG et glycérol libre dans le sang. Physiologiquement, la glycérolémie étant faible (0,1 mmol/l), son interférence dans le dosage des TG est négligeable, sauf dans le cas de l'hyperglycérolémie. Pour pallier cet écueil, il est alors possible de doser spécifiquement le glycérol libre et de déduire, du glycérol total, le taux de TG vrais. La technique la plus utilisée est celle utilisant le couple oxydase-peroxydase qui repose sur le dosage du glycérol libéré par hydrolyse des TG par la lipase.



La mesure colorimétrique du quinonéimine (coloré en rouge) est effectuée à 512 nm. L'augmentation d'absorbance est directement proportionnelle à la concentration de triglycérides dans l'échantillon (ELLERBE *et al.*, 1995).

## 4.3. Dosage du cholestérol total

Le cholestérol peut être dosé par de très nombreuses méthodes. Les plus pratiques en routine sont enzymatiques, colorimétriques et chromatographiques (méthodes de référence).

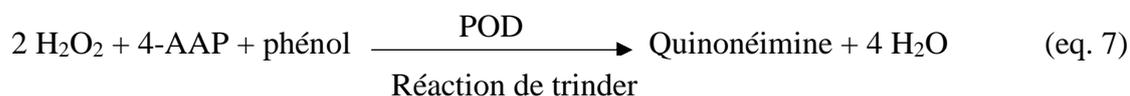
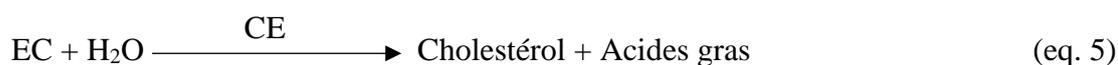
### 4.3.1. Techniques enzymatiques colorimétriques

Toutes ces techniques enzymatiques montrent une bonne spécificité et une bonne exactitude.

Nous citerons :

#### 4.3.1.1. Méthode à la cholestérol oxydase et la cholestérol estérase

La CE hydrolyse les EC pour former du cholestérol libre et des acides gras (eq.5). Dans une réaction ultérieure catalysée par la CHOD (eq.6), le cholestérol est transformé, en présence d'oxygène, en cholestène - 4 one - 3 avec formation de peroxyde d'hydrogène. En présence de POD (eq.7), le peroxyde d'hydrogène formé entraîne un couplage oxydatif de la 4- AAP (chromogène) et le phénol ( réaction de trinder) avec formation de la quinonéimine (chromogène oxydé de couleur rouge) (SRISAWASDI *et al.*, 2007).



La mesure colorimétrique se fait à 520 nm. L'intensité de la coloration obtenue est directement proportionnelle à la concentration en cholestérol.

#### 4.3.1.2. Méthode à la peroxydase et chromogène non phénolique

En présence de l'iodure et sous l'action de la POD (eq. 8), l'eau oxygénée (formée par les mêmes réactions précédentes) oxyde l'iodure en iode dosé par photométrie à 520 nm (IGNAZI, 1966)



#### 4.3.1.3. Méthode à la catalase et chromogène

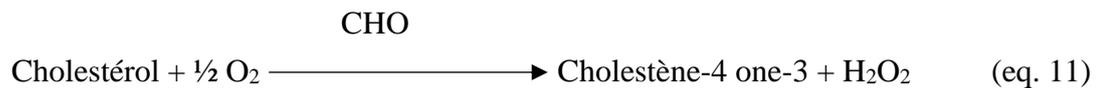
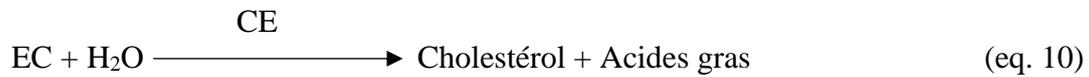
Avec un chromogène et la présence d'une catalase (eq.9), l'eau oxygénée (formée par les mêmes réactions précédentes) oxyde le chromogène en chromogène oxydé dosé aussi par photométrie à 520 nm (FEI *et al.*, 2000).



#### 4.3.1.4. Méthodes par spectrophotométrie avec chromogène phénolique

Ces méthodes reposent sur l'action de deux enzymes: la CE (eq.10) et la CHOD. Ces dernières dégradent les EC et le cholestérol libre (eq.11) en Cholestène-4 one-3 et le peroxyde

d'hydrogène formé réagit alors avec le chromogène phénolique en présence de POD (eq.12). Le chromogène phénolique utilisé est la 4-AAP (réaction de trinder) et entraîne une coloration rose de la solution, dont l'intensité est mesurée par spectrophotométrie à une longueur d'onde de 512 nm, et est directement proportionnelle à la concentration en cholestérol.



#### 4.3.2. Technique chromatographique : GCMS

Il s'agit de la technique de référence nécessitant un matériel très spécialisé. Après dilution isotopique, l'échantillon sérique est passé sur chromatographie en phase gazeuse suivie d'une mesure par spectrométrie de masse (NAUCK *et al.*, 2002).

#### 4.4. Dosage du cholestérol HDL

Le dosage du HDL cholestérol nécessite son isolement préalable par différentes techniques possibles : précipitation sélectives, ultracentrifugation ou électrophorèse. L'ultracentrifugation est une méthode de séparation fiable et de référence, cependant elle n'est pas utilisée en routine (coût élevé et durée de mise en œuvre longue). L'électrophorèse n'est pas utilisée non plus, à cause de sa mauvaise reproductibilité. La méthode la plus utilisée est la précipitation sélective. Une fois le HDL cholestérol isolé, il sera dosé par les mêmes méthodes enzymatiques colorimétriques que celles du cholestérol total (GRUNDY *et al.*, 1993).

##### 4.4.1. Techniques de précipitation sélective

Ce sont des méthodes simples, peu coûteuses et fiables. Différents types d'agents précipitant peuvent être employés (héparine/  $\text{Ca}^{2+}$  ou  $\text{Mg}^{2+}$ , acide phosphotungstique/  $\text{Mg}^{2+}$ , PEG6000). La méthode la plus utilisée est celle qui utilise l'acide phosphotungstique/  $\text{Mg}^{2+}$ . Les lipoprotéines de faible densité ou athérogènes (LDL, VLDL) sont précipitées alors que les HDL restent dans le surnageant et sont appréciées par le dosage du cholestérol (des techniques récentes utilisent des anticorps anti-Apo B pour bloquer les LDL et VLDL).

Cette technique de précipitation sélective n'est valable que si la précipitation des lipoprotéines légères est totale. En cas d'hyperVLDLémie ou en présence de CM, la précipitation n'étant pas complète, le surnageant de centrifugation contiendra, en plus des HDL, des lipoprotéines très légères et le dosage du HDL cholestérol sera erroné (BURSTEIN et SAMAILLE, 1960).

#### **4.4.2. Technique immunologique**

Des dosages directs du HDL cholestérol sont actuellement proposés, le principe est de bloquer les autres lipoprotéines avec des anticorps anti-Apo B ou des poly-anions puis le dosage du HDL cholestérol est effectué par méthode enzymatique colorimétrique (SUGIUCHI *et al.*, 1995).

### **4.5. Evaluation et dosage des LDL**

#### **4.5.1. Evaluation du LDL cholestérol**

Le LDL cholestérol peut être évalué de deux façons :

##### **4.5.1.1. Formule de Friedewald**

Le taux de LDL cholestérol est déterminé selon la formule (eq.13) de Friedewald :

$$\text{LDL cholestérol} = \text{cholestérol total} - \frac{\text{TG}}{5} - \text{HDL cholestérol} \quad (\text{eq.13})$$

Cette formule (eq.13) n'est valable que si le taux des TG est inférieur ou égale à 3,5g/l (FRIEDEWALD *et al.*, 1972).

##### **4.5.1.2. Formule de Planella**

Le taux de LDL cholestérol peut être aussi déterminé selon la formule de Planella (eq.14).

$$\text{LDL cholestérol} = (0,41 \text{ cholestérol total}) - (0,32 \text{ TG}) + (1,7 \text{ Apo B}) - 0,27 \quad (\text{eq.14})$$

(mmol)      (mmol)                      (mmol)                      (g/l)

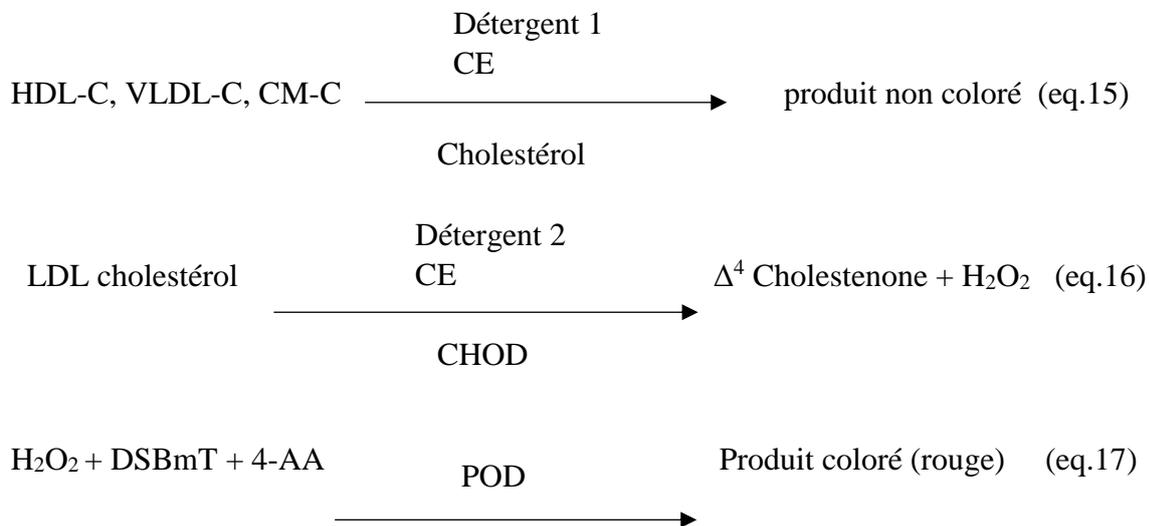
Cette formule (eq.14) n'est valable que si le taux des TG est supérieur à 4g/l (4,57mmol/l). Par contre, l'inconvénient de cette formule est que pour déduire le taux du LDL cholestérol, il faut avoir parmi les données le taux de l'Apo B, qui est un dosage figurant dans le bilan de 2<sup>ème</sup> intention, et qui n'est pas très utilisé en routine (PANTEGHINI, 2001).

#### **4.5.2. Dosage direct des LDL**

C'est une méthode directe avec détergents sélectifs et sans prétraitement du spécimen.

Cette méthode utilise un détergent unique qui ne solubilise que les particules de lipoprotéines autres que LDL et libère le cholestérol. Ce dernier, sera soumis à l'action de la CHOD et de la CE et produit un composé incolore (eq.15).

Un second détergent solubilise le LDL cholestérol (eq.16). Le couple chromogénique développe une réaction colorée proportionnelle à la concentration en LDL cholestérol (eq.17). La lecture s'effectue à 546 nm (520-580) (NAUCK *et al.*, 2002).

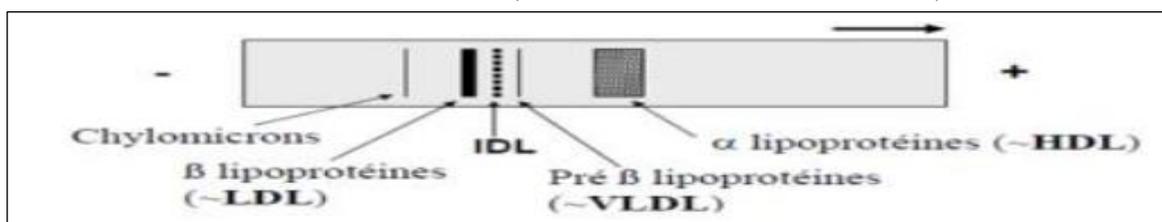


Pour établir un régime et/ou un traitement, c'est le taux de LDL cholestérol qui sera retenu mais le seuil pathologique est différent selon le nombre de facteurs de risque présentés par le patient.

#### 4.6. Electrophorèse des lipoprotéines

La recherche des lipoprotéines est un examen de deuxième intention ; il apporte des informations complémentaires dans le cas de sérum trouble avec hypertriglycéridémie ou hyperlipémie mixte. Il permet un typage plus précis de ces hyperlipoprotéïnémies. Cet examen est pratiqué sur sérum frais. La migration est réalisée sur gel d'agarose ou sur gel de polyacrylamide. Après migration électrophorétique et coloration des lipoprotéines, cet examen permet une visualisation qualitative, telle que :

- Une surcharge en CM au point de dépôt ;
- Une augmentation des VLDL et/ou des LDL ;
- La présence d'IDL et de la Lp (a) ;
- Une diminution relative des HDL (NORDESTGAARD *et al.*, 2010).



**Figure 11** : Electrophorèse des lipoprotéines (NORDESTGAARD *et al.*, 2010).

## 4.7. Dosage des Apo lipoprotéines

### 4.7.1. L'Apo lipoprotéines A1 (Apo A1)

L'Apo A1 est une des principales protéines composant les HDL. Elle est impliquée dans le transport du cholestérol des vaisseaux sanguins vers le foie. Son rôle métabolique est l'activation de la lécithine cholestérol acyl-transférase qui catalyse l'estérification du cholestérol. Le cholestérol ainsi estérifié peut ensuite être transporté vers le foie où il est métabolisé et excrété (ROHEIM, 1986). Chez la femme, la norme varie de 1,08 à 2,25 g/l. Par contre, chez l'homme, la norme varie de 1,04 à 2,02 g/l.

### 4.7.2. L'Apo lipoprotéine B (Apo B)

L'Apo B est une des principales protéines composant les LDL. L'Apo B est impliquée dans le transport du cholestérol du foie vers les vaisseaux sanguins. Elle intervient dans la réaction avec les récepteurs LDL hépatiques et les membranes cellulaires. Une concentration élevée en Apo B est fréquemment rencontrée en cas d'altérations athérosclérotiques vasculaires et est donc significative d'un facteur de risque d'athérosclérose.

Ces deux principales apoprotéines peuvent être dosées par différentes techniques immunologiques avec antisérums spécifiques et étalons purifiés (DAVIS, 1999). Chez la femme, la norme varie de 0,60 à 1,17 g/l. Par contre, chez l'homme, la norme varie de 0,66 à 1,33 g/l.

Les méthodes de dosage immunologiques des Apo lipoprotéines sont résumées dans le tableau IV.

**Tableau VI :** Méthodes de dosage immunologiques des Apo lipoprotéines (LABEUR, *et al.*, 1989).

Technique	Avantages	Inconvénients	Automatisation
<b>Immunonéphélométrie</b> « IN »	- Simple - Faible dilution - Pas d'isotope	- Appareillage (nécessite un néphélomètre) - Turbidité	+
<b>Immunoturbidimétrie</b> « IT »	- Simple - Faible dilution - Pas d'isotope	- Turbidité	+
<b>Immunodiffusion radiale</b> « IDR »	- Simple - Faible dilution - Pas d'isotope	- Durée 48-72 h	-
<b>Electroimmunodiffusion</b> « EID »	- Faible dilution - Pas d'isotope	- Faible débit	-
<b>Immunoenzymologie « IE »</b> (ELISA)	- Sensibilité - Spécificité - Pas d'isotope	- Dilution importante	+

L'Apo A1 est corrélée au HDL cholestérol, elle possède un caractère anti-athérogène. Par contre, l'Apo B est corrélée au LDL cholestérol, elle possède un caractère athérogène (OLOFSSON *et al.*, 1999).

#### **4.8. Dosage de la Lp (a)**

La Lp(a) est une lipoprotéine semblable aux LDL, mais possédant une Apo lipoprotéine supplémentaire et spécifique, l'Apo lipoprotéine (a), dont la structure originale lui confère une importante homologie avec le plasminogène.

De nombreuses études ont donc montré la relation entre une concentration élevée en Lp (a) et l'apparition précoce de pathologies cardio- et cérébro-vasculaires (c'est un facteur de risque indépendant). Son dosage se fait par des méthodes immunologiques (anticorps anti-Apo (a)). Selon la norme, son taux plasmatique ne doit pas dépasser 0,30 g/l (NORDESTGAARD *et al.*, 2010).

#### **4.9. Calcul du Non HDL cholestérol**

Le Non HDL cholestérol n'est rien d'autre que la différence de concentration entre le cholestérol total et le HDL cholestérol (eq.18). Il constitue une cible secondaire intéressante, car il a l'avantage de rassembler toutes les lipoprotéines athérogènes portant de l'Apo B en surface (VLDL, IDL, LDL, Lp (a)). Il s'obtient aisément avec un bilan lipidique standard par calcul simple et indépendant du taux de TG (mesurable sans être à jeun).

$$\text{Non HDL cholestérol} = \text{cholestérol total} - \text{HDL cholestérol} \quad (\text{eq.18})$$

### **5. Variabilité des paramètres du bilan lipidique**

L'interprétation d'un bilan lipidique doit tenir compte de la variabilité des résultats obtenus chez un même sujet. Cette variabilité dépend à la fois de la variabilité analytique et de la variabilité biologique. La variabilité biologique est plus importante que la variabilité analytique et dépend de nombreux facteurs. Afin de minimiser l'impact de ces facteurs sur les résultats, il convient de respecter des règles bien définies lors de la réalisation du bilan lipidique. Les conditions de prélèvement doivent être standardisées car il y'a des variations selon la position du sujet au moment du prélèvement.

Un jeûne de 12 heures est nécessaire pour le dosage des triglycérides et du HDL cholestérol. Par contre, le jeûne prolongé s'accompagne d'une élévation de la cholestérolémie et de la triglycéridémie et d'une diminution du HDL cholestérol (BACHORIK *et al.*, 1995)

Parmi les nombreux facteurs biologiques qui influent sur les concentrations des lipides, il y a le mode de vie, qui consiste en : l'alimentation, la consommation d'alcool et/ou de tabac, l'activité physique, etc.

Les prélèvements destinés aux bilans lipidiques doivent être faits en absence de modifications récentes du poids et du mode de vie. Aussi, ils doivent être répétés au moins 1 fois après quelques semaines ; ceci permet d'évaluer la variabilité biologique individuelle d'un patient. Si la variabilité relative du cholestérol (différence entre les 2 premières déterminations divisée par leur moyenne) dépasse 16%, il est recommandé de pratiquer un 3<sup>ème</sup> bilan (COOPER *et al.*, 1992).

Par ailleurs, les paramètres du bilan lipidique sont modifiés lors de nombreuses situations pathologiques. A titre d'exemple, l'évaluation des facteurs de risque lipidique chez un patient qui présente un infarctus du myocarde aigu doit être effectué moins de 48 heures après les premiers symptômes car, ensuite, le cholestérol total et le LDL cholestérol diminuent de façon significative pendant 6 à 8 semaines environ (BACHORIK *et al.*, 1995).

En règle générale, un bilan lipidique ne doit être fait qu'à distance (2 ou 3 mois) d'un événement clinique aigu (infection, opération chirurgicale, etc.).

## 6. Normes lipidiques actuellement en vigueur

Il est difficile de fixer des valeurs normales de cholestérol total, de LDL cholestérol, de TG puisque toutes les études épidémiologiques prospectives réalisées chez l'être humain ont montré que le risque vasculaire augmente avec la concentration de ces lipides sans valeurs seuil séparant nettement une zone de risque bas et une zone de risque élevé.

**Tableau VII : Normes lipidiques actuellement en vigueur** (LEGRAND *et al.*, 2007).

Paramètres	valeurs normaux	valeurs pathologiques
Cholestérol total	1,8 à 2 g/l (4,7 à 5,2 mmol/l)	2 à 2,4 g/l (5,2 à 6,2 mmol/l)
LDL cholestérol	< 1,3 g/l ( <3,4 mmol/l)	1,3 à 1,6 g/l (3,4 à 4,10 mmol/l)
HDL cholestérol	≥ 0,6 g/l (≥ 1,55 mmol/l)	< 0,35 g/l (0,90 mmol/l)
TG	≤ 1,5 g/l (≤ 1,7 mmol/l)	1,5 à 2 g/l (1,70 à 2,30 mmol/l)

Le NCEP recommande des taux de Non HDL cholestérol supérieurs de 0,3g/l au LDL cholestérol et ceci sans tenir compte d'un taux de TG supérieur à 1,5g/l ou au contraire relativement bas.

Pour un patient donné, ces valeurs sont toujours à interpréter en relation avec les autres paramètres cliniques et biologiques qui interviennent dans la détermination du risque artériel.

## **Chapitre III : Le diabète et les maladies cardiovasculaires**

### **1. Le diabète**

Le diabète est une maladie chronique caractérisée par l'hyperglycémie qui résulte d'une carence ou un défaut d'utilisation de l'insuline entraînant un excès de sucre dans le sang.

Le diabète est défini par une glycémie supérieure à 1,26 g/L après un jeûne de 8 h et vérifiée à 2 reprises ou un syndrome polyuro-polydipsique (une augmentation de la production d'urine (polyurie), nécessairement accompagnée d'une soif excessive (polydipsie)) associé à un amaigrissement et une glycémie supérieure à 2 g/L à n'importe quel moment de la journée ou deux heures après l'ingestion de 75 g de glucose (Hyper Glycémie Provoquée par voie Orale, HGPO) (DAGENAIS *et al.*, 2005).

#### **1.1. Classification**

##### **1.1.1. Diabète de type 1**

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune correspondant à la destruction progressive des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans, qui normalement synthétisent l'insuline, aboutissant à une carence absolue en insuline. Il nécessite un traitement substitutif définitif par apport d'insuline exogène (insulinothérapie) (MELLITUS, 2011).

##### **1.1.2. Diabète de type 2**

Le diabète de type 2 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, une insuffisance de sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$  du pancréas, une sécrétion de glucagon inappropriée, ainsi qu'une diminution de l'effet des incrétines, hormones intestinales stimulant la sécrétion postprandiale de l'insuline (MELLITUS, 2011).

##### **1.1.3. Diabètes MODY (Maturity Onset Diabetes of the Youth)**

Survenant généralement durant l'adolescence ou chez l'adulte jeune, les diabètes MODY sont liés à des défauts génétiques de la fonction de la cellule beta pancréatique (Ex : mutation du gène de la glucokinase).

##### **1.1.4. Diabètes secondaires**

Résultant d'une pathologie ou d'un traitement associés directement responsable de l'hyperglycémie (BELLIL, 2010), ils sont majoritairement liés à l'existence de :

- Pancréatopathies : pancréatites, néoplasies, mucoviscidose, hémochromatose, exérèse chirurgicale.

- Endocrinopathies : responsable d'une hypersécrétion d'hormone hyperglycémiant (cortisol, hormone de croissance, glucagon, hormones thyroïdiennes, phéochromocytome).
- Causes iatrogènes : corticoïdes, interféron, antirétroviraux, etc.

### **1.1.5. Diabète DG**

Le DG 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, quel que soit le traitement nécessaire et l'évolution dans le post-partum. L'insulino-résistance est physiologique durant la grossesse et permet l'épargne du glucose maternel qui reste disponible pour le fœtus. Elle apparaît au cours du deuxième trimestre et s'accroît durant le troisième trimestre.

Cette insulino-résistance, due en partie à l'augmentation des hormones placentaires et des cytokines, est transitoire et s'améliore en post-partum. Le DG résulte d'une aggravation de cette insulino-résistance associée à des anomalies de la sécrétion d'insuline (MELLITUS, 2011).

## **1.2. Complications**

### **1.2.1. Les complications métaboliques**

Des complications métaboliques aiguës peuvent émailler l'évolution d'un diabète, quel que soit son type, ou le révéler. Elles sont sévères (pouvant aboutir au coma et être létales), d'où la nécessité d'un traitement urgent. Aussi, l'hospitalisation est indispensable en phase de complication confirmée (MELLITUS, 2011).

#### **1.2.1.1. Coma acido-cétosique**

L'ACD résulte d'un déficit partiel ou complet en insuline, combiné à une augmentation des hormones de contre-régulation, tels que les catécholamines, le glucagon, le cortisol et l'hormone de croissance (ROBERT, 1989).

#### **1.2.1.2. Coma hyperosmolaire**

Le coma hyper-osmolaire, forme grave de décompensation du diabète sucré, est un syndrome clinico-biologique associant une hyperglycémie  $\geq 6$  g/L, une profonde déshydratation avec hyper-osmolalité plasmatique ( $> 350$  mOsm/kg), ainsi qu'une absence d'acidose et de cétonémie (MELLITUS, 2011).

#### **1.2.1.3. Acidose lactique**

L'acidose lactique est un état d'acidose (acidité trop élevée du sang) métabolique lié à la libération d'ions  $H^+$  par l'acide lactique. Il s'agit d'un accident rare, mais grave, mortel dans la moitié des cas et est dû, le plus souvent, à la prescription inappropriée de biguanides.

Cette pathologie se rencontre également chez les patients présentant une insuffisance du fonctionnement de la filtration rénale (insuffisance rénale) (MELLITUS, 2011).

### **1.2.2. Macro-angiopathies du diabétique**

La macro-angiopathie est définie comme l'atteinte des artères de moyen et gros calibre. Elle regroupe les atteintes des artères coronaires, des artères à destinée cervicale et des artères des membres inférieurs. Elle représente la principale cause de mortalité dans le diabète, qu'il s'agisse de type 1 ou 2. L'athérosclérose est beaucoup plus fréquente et sévère chez le diabétique par rapport à la population générale (STATTONIM *et al.*, 2000).

### **1.2.3. Micro-angiopathie du diabétique**

La micro-angiopathie est l'atteinte des petites artères, que l'on appelle micro-angiopathie, qui se situe au niveau de l'œil (rétinopathie), du rein (néphropathie) ou du nerf (neuropathie). C'est une complication caractéristique de l'hyperglycémie chronique (diabète mal équilibré). L'apparition de cette micro-angiopathie dépend de la durée du diabète et de la qualité du contrôle glycémique (HbA1c). Plus le diabète est ancien, plus l'HbA1c a été haute durant ces années, plus il y a de risque d'apparition de la micro-angiopathie, la rétinopathie peut apparaître même pour une augmentation modeste de l'HbA1c (MELLITUS, 2011).

## **1.3. Surveillance biologique du diabète**

### **1.3.1. Surveillance de l'équilibre glycémique par l'Hb1Ac**

Le dosage de l'hémoglobine glyquée, ou HbA1c, donne la proportion d'hémoglobine du sang qui a fixé du glucose. Elle s'exprime en pourcentage.

L'hémoglobine A1c (HbA1c) est une forme particulière d'hémoglobine glyquée.

Dans le langage courant, on emploie souvent indifféremment les termes "hémoglobine glyquée" et "hémoglobine A1c" car l'Hb1Ac représente la fraction majeure de l'hémoglobine glyquée.

Le dosage de l'hémoglobine glyquée (ou HbA1c) permet de vérifier l'équilibre glycémique d'un individu. Il reflète la glycémie moyenne (taux de sucre dans le sang) sur les 3 mois précédant le dosage (demi-vie du globule rouge est de 120 jours).

Au cours des hémoglobinopathies (maladies de l'hémoglobine) ce dosage est erroné, il est alors remplacé par le dosage de la fructosamine.

- Il existe une corrélation étroite entre le taux l'HbA1c et le risque de complications de micro-angiopathie (rétinopathie, néphropathie, neuropathie) (BELLIL, 2010).

### **1.3.2 Dosage de la fructosamine**

C'est un dosage de l'ensemble des protéines glyquées présentes dans le sérum (l'albumine glyquée représente 80 % de la fructosamine). Le renouvellement de ces protéines est beaucoup plus rapide que le renouvellement de l'HbA1C.

La fructosamine est un témoin du niveau moyen du glucose dans le sang au cours des deux à trois dernières semaines. Sa valeur normale est habituellement comprise entre 200 à 290  $\mu\text{moles/l}$ .

Etant donné que la période sur laquelle elle donne des informations est beaucoup plus courte que celle de l'HbA1c (reflète la glycémie moyenne sur les 3 mois précédant le dosage), son utilisation est moins fréquente ; elle est utilisée pour savoir rapidement dans quelle mesure un changement de traitement apporte une amélioration du contrôle glycémique (KENNEDY *et al.*, 1998).

### **1.3.3. Auto-surveillance du diabète**

L'auto-surveillance de la glycémie consiste à mesurer soi-même sa glycémie. Elle est réalisée à partir d'une goutte de sang prélevée à l'extrémité d'un doigt en utilisant un dextro.

Le contrôle des glycémies par auto-surveillance est un élément essentiel dans la vie d'une personne diabétique. La fréquence et le recours à l'auto-surveillance varient d'une personne à une autre et dépendent de la situation du patient (nouveau traitement, grossesse, type 1, type 2, etc.). Chez un patient traité à l'insuline par multi-injections, trois à quatre contrôles par jour (minimum) sont nécessaires (BELLIL, 2010).

### **1.3.4. Dépistage des complications**

#### **1.3.4.1. Bilan lipidique** (voire chapitre II)

#### **1.3.4.2. Dosage de la micro albuminurie**

L'albumine est considérée comme le marqueur le plus important des troubles glomérulaires. L'observation d'une légère augmentation des excrétions d'albumine dans les urines (microalbuminurie) est d'une importance primordiale dans le diagnostic des néphropathies diabétiques qui se développent chez presque 40% des diabétiques insulino-dépendant.

La microalbuminurie (ou pauci albuminurie) est plus précisément définie comme l'excrétion supérieure à la normale mais inférieure au seuil de détection des tests rapides classiques sur bandelette (entre 20 et 200  $\mu\text{g/min}$ ) (BOINI *et al.*, 2010).

## **1.5. Le diabète et les maladies cardiovasculaires**

Le diabète est l'un des facteurs intervenant dans le développement des maladies cardiovasculaires ; il constitue l'un des éléments qui en favorisent l'émergence (DAGENNAIS *et*

*al.*, 2005). En raison de l'hyperglycémie chronique et/ou de son association à d'autres facteurs de risque cardiovasculaire comme l'hypertriglycéridémie, l'obésité, l'hypertension artérielle et la sédentarité, le diabète favorise le développement de plaques graisseuses (athérosclérose) au niveau des grosses artères (IRIBARREN *et al.*, 2001). Le vieillissement accéléré des artères coronaires détermine ainsi une mortalité prématurée chez les diabétiques, en particulier chez les femmes, habituellement protégées contre les maladies cardiovasculaires jusqu'à la ménopause (IRIBARREN *et al.*, 2001). L'excédent de sucre dans le sang lors d'un diabète mal contrôlé, favorise la coagulation sanguine. Cette situation augmente le risque d'obstruction d'un vaisseau sanguin au niveau du cœur, du cerveau (AVC) et des pieds (gangrène) (ÉMOND et OUHOUMMANE, 2005).

## **2. Les pathologies lipidiques**

### **2.1. Dépôt lipidique extravasculaire**

#### **2.1.1. Les xanthomes**

Les xanthomes (du grec *Xanthos*, jaune) sont des dépôts cutanés ou tendineux de cholestérol provenant des LDL, plans ou sous forme de nodules, souvent jaune, parfois rouge ou brun, formée de macrophages riches en dépôts lipidiques. Le xanthome ne provoque pas de douleur ou de fièvre. Ils sont d'autant plus importants que l'hypercholestérolémie est sévère. Néanmoins, des traumatismes locaux peuvent favoriser leur constitution, ils ne sont donc pas spécifiques aux dyslipidémies.

Différents types de xanthomes peuvent être observés, des xanthomes plans cutanés (xanthélasma, arc cornéen, xanthome strié palmaire et xanthome plan diffus), tendineux, tubéreux, éruptifs et papulo-nodulaire disséminé (CHRISTOFFERSEN, 2011).

##### **2.1.1.1. Xanthélasma**

Le xanthélasma (figure 11) est un dépôt lipidique de couleur chamois (jaune pâle ou beige) apparaissant sur la paupière au niveau de l'angle nasal de l'œil ; il peut être un signe d'hypercholestérolémie ou le résultat d'une prédisposition génétique sans relation avec un problème de cholestérol. L'apparition de xanthélasma aurait une forte valeur prédictive positive d'accidents cardio-vasculaire (CHRISTOFFERSEN, 2011).



**Figure 12:** Aspect du xanthélasma sur les paupières d'un patient adulte atteint d'hypercholestérolémie familiale (CHRISTOFFERSEN, 2011).

#### **2.1.1.2. Arc cornéen**

Le gérontoxon, également appelé "arc sénile de la cornée" (figure 12), est une opacité formant un anneau (ou une portion d'anneau) de couleur gris-blanchâtre à la périphérie de la cornée chez les personnes d'âge moyen ou chez les personnes âgées. Elle est due à une infiltration lipidique du stroma cornéen. Avec l'âge, cette opacité progresse jusqu'à former un anneau complet, séparé du limbe par une zone claire de la cornée. En cas d'apparition chez une personne jeune ou d'âge moyen, on parlera d'embryotoxon (l'anneau a alors une couleur blanche plus marquée). L'apparition d'un gérontoxon chez un sujet d'âge jeune ou d'âge moyen (40 ans) est évocateur de dyslipidémie (hypercholestérolémie) mais ne semble pas être un facteur prédictif de risque de pathologie ischémique, à l'inverse du xanthélasma qui, lui, semble être un fort indicateur de risque cardio-vasculaire (CHRISTOFFERSEN *et al.*, 2011).



**Figure 13:** Aspect de l'arc cornéen chez un patient atteint d'hypercholestérolémie familiale (CHRISTOFFERSEN *et al.*, 2011)

## 2.2. Dépôt lipidique intravasculaire

Les maladies cardio-vasculaires représentent un enjeu primordial en matière de santé publique. En effet, elles ne cessent de se développer dans les pays industrialisés, alors même que le mécanisme de ces affections est aujourd'hui connu : le point de départ de ces pathologies est l'athérosclérose (TOPOL et YADAV, 2000).

### 2.2.1. L'athérosclérose

#### 2.2.1.1. Définition

Le mot athérosclérose a été proposé en 1904 par Felix Marchand à partir des mots de racine grecque : athérome + sclérose. L'athérome (du grec *athere* : bouillie) désigne la partie lipidique; la sclérose (du grec *scleros* : dur) désignant la fibrose (HUMPHREY, 2002).

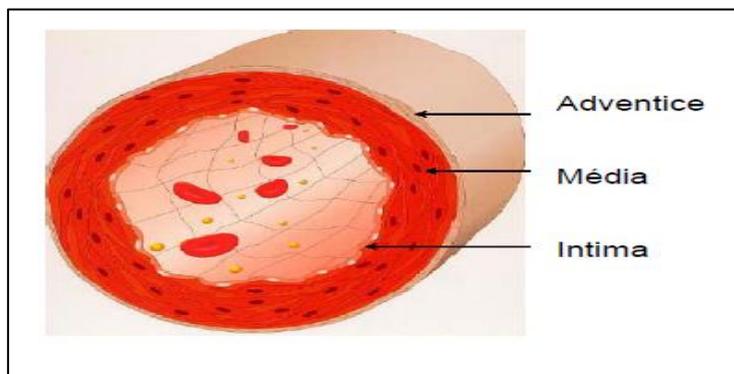
L'athérosclérose est définie depuis 1958 par l'OMS comme étant une association variable de remaniement de la couche interne des artères de gros et moyen calibre. Elle consiste en une accumulation focale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissu fibreux et de dépôts calcaires. Le tout est accompagné de modification de la média (tunique intermédiaire des vaisseaux artériels).

#### 2.2.1.2. Physiopathologie

L'athérosclérose est la lésion pathologique responsable des maladies cardio-vasculaires. L'athérosclérose est une atteinte inflammatoire chronique de la paroi artérielle d'origine multifactorielle. Elle est d'installation lente et progressive (LIBBY *et al.*, 2002).

#### 2.2.1.3. Structure normale de l'artère

Les artères répondent toutes à un modèle commun d'organisation (figure 13). Leur paroi est constituée de trois tuniques qui, de l'intérieur vers l'extérieur, sont : l'intima, la media et l'adventice.



**Figure 14:** Structure de l'artère (HOLZAPFEL, 2004).

#### **2.2.1.3.1. L'intima**

C'est tunique la plus interne et la plus fine, que se développe l'athérosclérose. Elle est constituée d'une monocouche de cellules endothéliales, imbriquées les unes dans les autres et formant une couverture étanche (KALITA et SCHAEFER, 2008).

#### **2.2.1.3.2. La média**

C'est la tunique moyenne, la plus épaisse. C'est le constituant principal de l'artère. Elle est limitée de part et d'autre par les membranes limitantes élastiques interne et externe (MADJID *et al.*, 2004). Elle est formée essentiellement de cellules musculaires lisses, empilées de façon concentrique en couches appelées unités lamellaires. Le nombre de ces couches varie suivant le type d'artère (les artères élastiques, gros vaisseaux proximaux, opposées aux artères musculaires, les petites artères périphériques particulièrement douées de vasomotricité).

#### **2.2.1.3.3. L'adventice**

C'est la tunique externe. Elle est constituée d'un tissu conjonctif peu organisé, riche en collagène et en fibres élastiques, contenant des fibroblastes et des adipocytes, et d'une enveloppe qui assure l'ancrage des artères aux structures avoisinantes (HUMPHREY, 2002).

### **2.2.1.4. Fonctions de la paroi artérielle**

La paroi artérielle n'est pas qu'un simple conduit, mais possède des propriétés de synthèse, des propriétés mécaniques et comporte des récepteurs de substances chimiques (MADJID *et al.*, 2004).

#### **2.2.1.4.1. Les fonctions de l'endothélium**

Les cellules endothéliales ont des fonctions de transport actif et passif de nombreux constituants sanguins parmi lesquelles les lipoprotéines. Les cellules endothéliales peuvent élaborer des produits ayant une action sur les éléments figurés du sang et sur la paroi vasculaire elle-même, en particulier sur la média (MADJID *et al.*, 2004).

#### **2.2.1.4.2. Les fonctions des cellules musculaires lisses**

Les cellules musculaires lisses ont une fonction contractile qui assure la vasomotricité et le tonus artériel. La vasomotricité est régulée par les messagers agissant sur l'endothélium qui transmet l'ordre aux cellules musculaires lisses par l'intermédiaire d'un second messager. En outre, les cellules musculaires lisses assurent des fonctions métaboliques, en particulier, la sécrétion de matrice extracellulaire de la média et le catabolisme des lipoprotéines LDL (TOPOL et YADAV, 2000).

### 2.2. 1. 5. Le vieillissement artériel

Physiologiquement, au cours du vieillissement, la paroi artérielle s'épaissit, les fonctions endothéliales et les cellules musculaires lisses se modifient avec pour conséquence une augmentation de la rigidité artérielle, une perte de compliance et de vasomotricité (LIBBY *et al.*, 2002).

#### 2.2. 1. 5. 1. Altérations des fonctions endothéliales

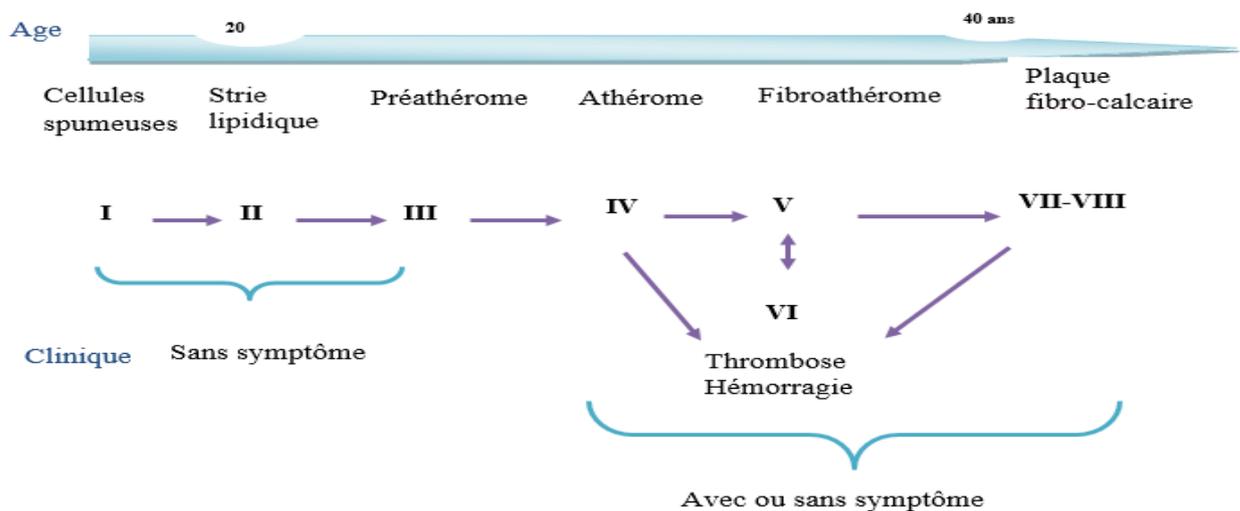
Avec l'âge, les cellules endothéliales peuvent subir une destruction au moins focale qui diminue la fonction endothéliale : la perméabilité de l'intima au flux de constituants sanguins se trouve augmentée (lipoprotéines, cellules mononuclées) (DAVIGNON et GANZ, 2004).

#### 2. 2.1. 5. 2. Altérations des cellules musculaires lisses

Les cellules musculaires lisses perdent leur phénotype contractile et adoptent le phénotype sécrétoire, lors du vieillissement artériel, ce qui conduit à la synthèse de collagène et à la fibrose progressive de la paroi artérielle.

### 2.2. 1.6. Evolution naturelle de la plaque d'athérome

La formation et le développement des plaques d'athérome (figure 14) résultent d'une interaction dynamique entre la paroi des vaisseaux et le sang circulant.

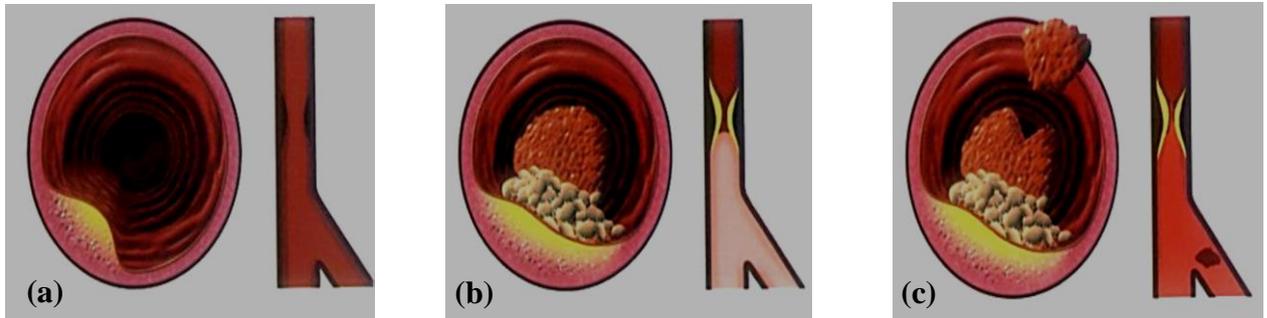


**Figure 15 :** Evolution naturelle de la plaque d'athérome (DAVIES, 1996).

#### 2.2.1.6.1. Formation de plaques d'athérome

Elle se constitue au niveau de l'intima de la paroi artérielle par accumulation de lipides et de tissu fibreux. Cette plaque (figure 15a) fait saillie à l'intérieur de l'artère, engendrant un

obstacle au flux sanguin. En vieillissant cette plaque va se calcifier et devenir de plus en plus dure favorisant l'hypertension artérielle. Durant ce stade la lésion reste silencieuse pendant de nombreuses années (LIBBY, 2001).



**Figure 16:** Aggravation de la plaque d'athérome. (a) : Formation de la plaque, (b) : Sténose, (c) : Thrombose (LIBBY *et al.*, 2002).

#### 2.2.1.6.2. Sténose

Le débit sanguin est ralenti du fait du développement de la plaque d'athérome (réduction de la lumière du vaisseau due à l'augmentation de volume de la plaque) (figure 15b), ce qui aboutit à une obstruction de la lumière artérielle ce qui explique l'ischémie transitoire se manifestant à l'effort (angine de poitrine : angor, crampes à la marche : claudication intermittente, etc.) (TOPOL et YADAV, 2000).

#### 2.2.1.6.3. Thrombose

Le ralentissement du débit sanguin favorise la formation d'un caillot obstruant complètement l'artère (figure 15c). Cela peut conduire à une ischémie permanente responsable d'une anoxie et de la mort des tissus en aval ou nécrose (infarctus du myocarde ou cérébral, atteinte d'un membre) (LIBBY *et al.*, 2002).

De plus, des fragments de plaque fibrolipidique ou des caillots (embolies) peuvent se détacher, migrer et obstruer des artères plus petites éloignées du foyer primitif : formation d'une embolie au niveau du cerveau (hémiparésie), du cœur (infarctus) ou des poumons (embolie pulmonaire).

La fragilisation de la paroi des artères peut conduire à la dilatation des artères (ou artériectasie plus souvent appelée anévrisme). La poche formée vers la média peut se rompre et provoquer une importante hémorragie due à la rupture d'anévrisme (LIBBY *et al.*, 2002).

### 2.2.2. Les maladies cardio-vasculaires

Nous citerons les deux principales que sont les maladies coronariennes et les accidents vasculaires cérébraux.

### 2.2.2.1. La maladie coronarienne

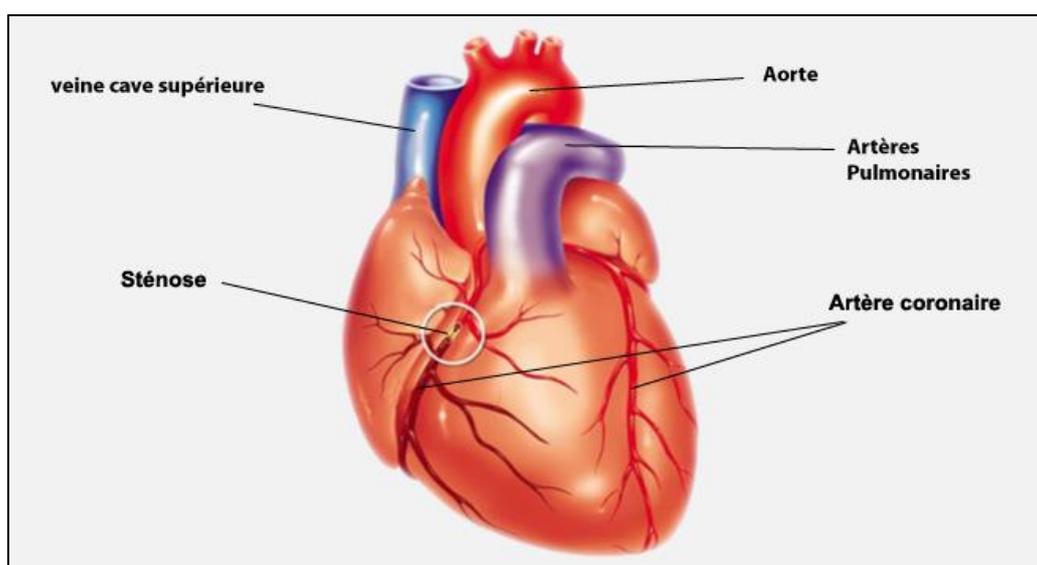
Les maladies coronariennes ou coronaropathies regroupent différentes entités : l'angor, l'infarctus du myocarde et la cardiopathie ischémique chronique (GRENIER *et al.*, 2007).

La coronaropathie est une maladie initiée par des lésions au niveau des parois des artères coronaires (vaisseaux qui irriguent le cœur).

#### 2.2.2.1.1. L'angine

L'angine de poitrine (figure 16), parfois appelée angor, correspond à une douleur thoracique survenant le plus souvent à la suite d'un effort ou d'un stress intense. Il ne s'agit pas d'une maladie mais d'un symptôme cardiaque d'une pathologie coronarienne. Les risques de ressentir une angine de poitrine augmentent avec l'âge et sont plus élevés chez l'homme que chez la femme. En effet, les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité chez l'homme. Il est donc important de consulter un médecin dès l'apparition des premiers symptômes.

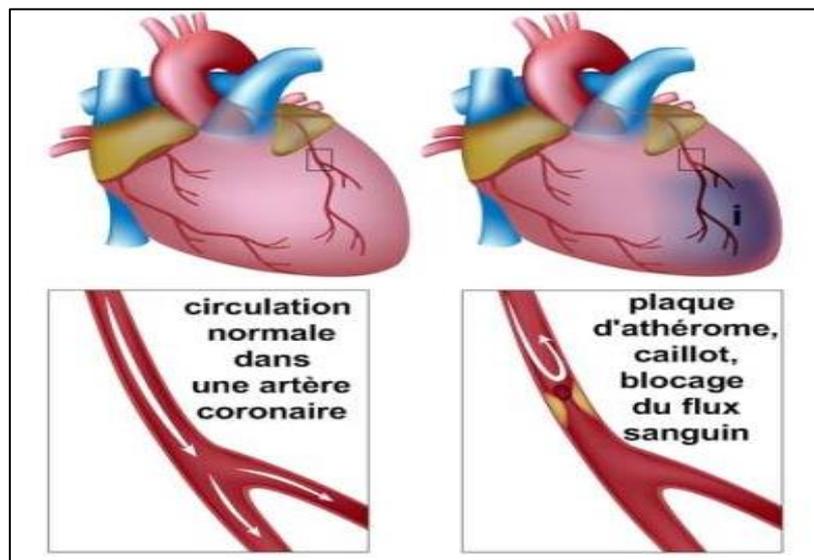
Dans la grande majorité des cas, l'angine de poitrine est due à une athérosclérose. Il s'agit d'un phénomène qui correspond à un dépôt progressif de lipides sur les parois intérieures des artères coronaires suite à une alimentation riche en cholestérol. Cela mène à la formation de plaques qui entraîne peu à peu le rétrécissement des vaisseaux sanguins. La circulation sanguine se fait donc plus difficile. Le cœur n'est alors plus suffisamment irrigué et ne reçoit pas l'apport d'oxygène dont il a besoin. C'est ce qu'on appelle l'insuffisance coronarienne. L'angine de poitrine apparaît généralement lorsque le diamètre du calibre des artères est diminué de moitié (WIVIOTT et BRAUNWALD, 2004).



**Figure 17** : Anatomie d'un muscle cardiaque (WIVIOTT et BRAUNWALD, 2004).

### 2.2.2.1.2. L'infarctus du myocarde

L'IDM (figure 17) est défini comme une diminution de l'apport en oxygène aux cellules du muscle du cœur, responsable de la mort (nécrose) de ces cellules et donc de la destruction d'une partie du muscle cardiaque. Le myocarde est vascularisé par les artères coronaires. Lorsque celles-ci se bouchent (caillot, thrombose ou spasme), le myocarde ne reçoit plus de sang et manque d'oxygène. La gravité de l'infarctus tient surtout à son étendue : plus l'artère obstruée irrigue une zone importante, plus l'infarctus est grave. C'est une maladie malheureusement très fréquente, qui prédomine chez l'homme. Elle apparaît en priorité chez les sujets ayant des facteurs de risque cardiovasculaires tels que l'obésité, le diabète, un taux élevé de cholestérol et l'hypertension artérielle (GAN *et al.*, 2000).



**Figure 18** : Anatomie d'un infarctus du myocarde (GAN *et al.*, 2000).

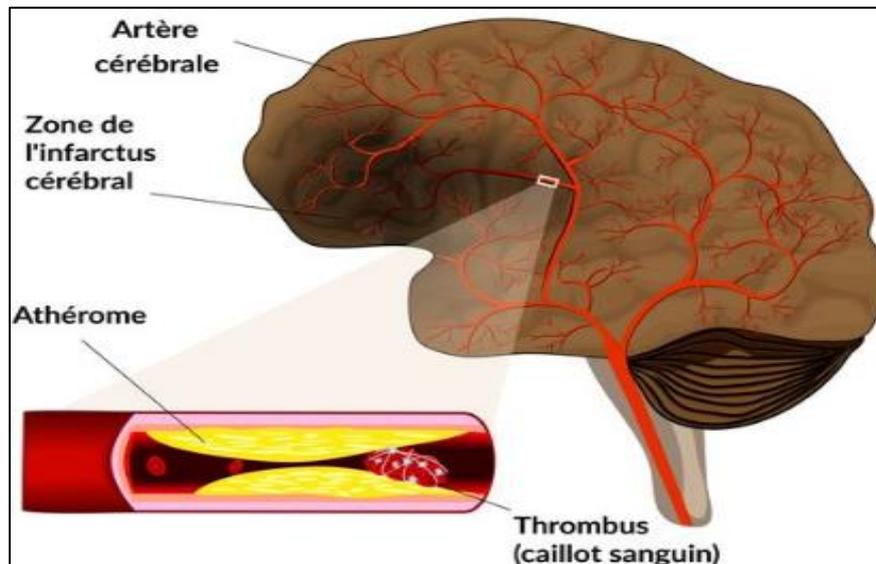
### 2.2.2.1.3. L'accident vasculaire cérébral

L'AVC est un déficit neurologique focal qui est causé par une atteinte d'un ou de plusieurs vaisseaux sanguins cérébraux. En fait, il se produit lorsque les vaisseaux sanguins, transportant l'oxygène et les nutriments au cerveau, éclatent ou se bloquent par un caillot de sang ou par d'autres particules détruisant le tissu affecté. Le blocage ou la rupture des vaisseaux entraînent un arrêt du transport du sang dans une ou à plusieurs parties du cerveau. Privées d'oxygène, les cellules nerveuses, dans la partie affectée du cerveau, ne peuvent fonctionner et meurent après quelques minutes de leur privation. En outre, lorsque les cellules nerveuses ne fonctionnent pas, la partie du corps contrôlée par ces cellules ne peut plus fonctionner, causant des handicaps souvent permanents (BRUINS SLOT *et al.*, 2008) .

Les AVC peuvent être ischémiques ou hémorragiques. Ceux classés hémorragiques, représentent 5 % à 20 % de tous les accidents vasculaires cérébraux. Ils sont causés par du sang qui s'échappe des vaisseaux, tandis que ceux de nature ischémique, sont causés par un manque de sang au cerveau. À partir de ces deux catégories, quatre types d'accidents vasculaires cérébraux ont été définis : deux causés par les caillots de sang ou autres particules qu'on appelle la thrombose et l'embolie (accidents vasculaires cérébraux ischémiques), et deux par le saignement ou l'hémorragie qu'on appelle l'hémorragie cérébrale et l'hémorragie sous-arachnoïdienne (accidents vasculaires cérébraux hémorragiques) (OHWAKI *et al.*, 2004).

#### 2.2.2.1.3.1. AVC ischémique

Un AVC ischémique (figure 18) est la conséquence du manque d'apport d'oxygène dans une partie du cerveau. Il peut être la conséquence d'une thrombose (occlusion) de la carotide interne ou d'une embolie (migration d'un caillot ou d'un débris de dépôt graisseux) cérébrale à partir d'une sténose carotidienne. Dans les deux cas, une partie du cerveau est moins irriguée. Il y aura alors un déficit neurologique (paralysie) plus ou moins important correspondant au territoire cérébral atteint (BRUINS SLOT *et al.*, 2008).

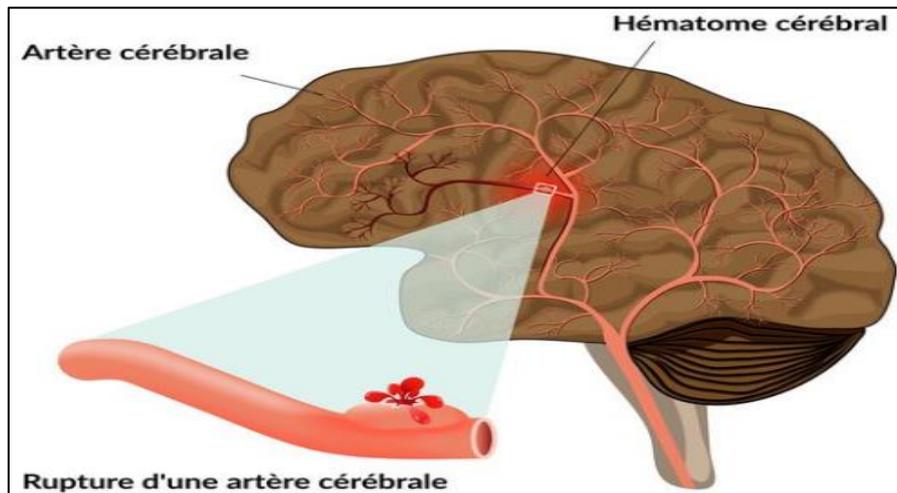


**Figure 19 :** Accident vasculaire cérébral ischémique (BRUINS SLOT *et al.*, 2008).

#### 2.2.2.1.3.2. AVC hémorragique

Les AVC hémorragiques (figure 19) sont beaucoup moins fréquents (15 % des cas) et traduisent un saignement intracérébral après rupture d'un vaisseau sanguin intracérébral. Ce saignement interrompt la circulation sanguine normale au cerveau et tue les cellules cérébrales

par inondation de la région sanguine au point de fuite, ou par manque de sang au-delà de cette dernière. Au-delà de 55 ans, l'incidence des AVC hémorragiques augmente avec l'âge (OHWAKI *et al.*,2004).



**Figure 20 :** Accidents vasculaires cérébraux hémorragiques (OHWAKI *et al.*,2004).

#### **2.2.2.1.4. Artériopathie oblitérante des membres inférieurs**

L'AOMI correspond au rétrécissement voire à l'occlusion d'une artère au niveau de la cuisse, de la jambe ou du pied.

La diminution du débit sanguin entraîne en aval une asphyxie cellulaire par insuffisance d'irrigation (ischémie). L'ischémie locale peut entraîner une gangrène (mort tissulaire) de tout ou une partie de la zone mal irriguée (jambe, pied, orteil). Selon les cas, elle peut être brutale ou chronique (HIATT, 2001). Elle survient presque toujours dans un contexte d'athérosclérose, dite maladie athéromateuse. Cette dernière correspond à une détérioration globale des vaisseaux sanguins par un ou plusieurs facteurs de risque cardio-vasculaire : tabagisme, diabète, hypertension artérielle, hypercholestérolémie, obésité, sédentarité.

### **3. Les facteurs de risque des maladies cardio-vasculaires**

La présence, chez l'individu, de certains facteurs de risque augmente la possibilité de développer une maladie donnée. Les maladies cardiovasculaires étant des maladies multifactorielles, plusieurs facteurs peuvent provoquer leurs survenues :

#### **3.1. Les facteurs de risques non modifiables**

Ce sont des facteurs déterminés génétiquement. Parmi ces facteurs, on retrouve :

##### **3.1.1. Le sexe**

L'homme a un risque plus élevé que la femme de développer une maladie cardiovasculaire.

### **3.1.2. L'âge**

Plus on avance dans l'âge plus le risque athérogène augmente. Un âge supérieur à 45 ans chez l'homme et supérieur à 55 ans chez la femme (ou ménopausée) peut être considéré comme facteur de risque de dyslipidémie (SARAVANE, 2009).

### **3.1.3. Antécédents familiaux**

Certains facteurs de risque sont de type héréditaire. Par exemple, l'hypercholestérolémie familiale est une maladie héréditaire qui cause des taux anormalement élevés de cholestérol LDL (dit « mauvais cholestérol ») et de cholestérol. Les antécédents familiaux comprennent également le fait que les enfants de parents atteints de maladies cardiovasculaires ont plus de chances d'en développer une à leur tour (OHWAKI *et al.*, 2004).

## **3.2. Les facteurs de risques modifiables**

Ce sont des facteurs liés généralement à des habitudes de vie. Il s'agit de : l'obésité, la dyslipidémie (voire chapitre I), le diabète, l'hypertension artérielle, le tabagisme, la sédentarité, les mauvaises habitudes alimentaires et l'alcool.

### **3.2.1. Les dyslipidémie**

#### **3.2.2. L'obésité**

L'obésité se définit comme une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle qui peut nuire à la santé. D'une part, un excès de poids entraîne un effort plus important du muscle cardiaque, d'autre part l'obésité favorise la survenue de diabète de type 2 et une augmentation de la tension artérielle, du taux de cholestérol et des triglycérides, ce qui contribue à l'apparition de maladies cardiovasculaires, surtout quand l'adiposité est concentrée dans la région abdominale (LEE *et al.*, 2009).

L'IMC est une mesure simple du poids par rapport à la taille couramment utilisée pour estimer le surpoids et l'obésité chez l'adulte. Ceci permet de définir le risque cardiovasculaire d'un individu. Pour les personnes de 18 ans et plus, un IMC de 25 à 30 correspond à un excédent de poids ou embonpoint, alors qu'un IMC supérieur à 30 est associé à l'obésité (DAGENNAIS *et al.*, 2005). Ainsi, il est maintenant reconnu que le tour de taille, ou adiposité abdominale, est un meilleur déterminant du risque cardiovasculaire que l'IMC.

#### **3.2.3. L'hypertension artérielle**

La pression artérielle est la pression exercée par le sang contre les parois des artères. Lorsque les valeurs de pression demeurent trop élevées et ce, de façon permanente, il s'agit d'hypertension artérielle.

L'hypertension artérielle est une maladie de plus en plus courante dans les pays industrialisés. Elle affecte les artères, le cœur, le cerveau et les reins et constitue ainsi un facteur de risque important dans le développement des maladies cardiovasculaires (PARADIS et THIVIERGE, 2004).

#### **3.2.4. Le tabagisme**

Les effets du tabagisme sont nombreux : le tabac augmente la pression artérielle, accélère le rythme cardiaque et détériore les artères (CHRISTOFFERSEN, 2011).

Le tabagisme expose plus particulièrement à la maladie coronaire et à l'AOMI. La consommation de 20 cigarettes par jour expose à un risque de coronaropathie multipliée par 3, un risque d'infarctus ou de mort subite multiplié par 5 et un risque d'AOMI multiplié par 7.

Le tabagisme expose à un risque chronique (développement de l'athérosclérose par oxydation du LDL cholestérol et baisse du HDL cholestérol), mais aussi à un risque de complication aiguë expliquant la survenue fréquente de morts subites et d'infarctus chez les fumeurs.

#### **3.2.5. La sédentarité**

La sédentarité est un facteur de risque important des maladies cardiovasculaires et de plusieurs autres maladies chroniques. La pratique d'une activité physique régulière permet de réduire le poids, d'améliorer les taux de lipides sanguins et de cholestérol, la tension artérielle et la glycémie, ce qui permet d'atténuer le risque global de maladies cardiovasculaires (KUULASMAA, 2000).

#### **3.2.6. Les mauvaises habitudes alimentaires**

Une alimentation équilibrée est recommandée pour conserver une bonne santé et pour réduire le risque de certaines maladies. Une mauvaise alimentation constitue un facteur de risque important des maladies cardiovasculaires.

Un apport élevé en sodium et en gras, faible en fibres alimentaires ou une consommation insuffisante de fruits et de légumes peuvent avoir un impact sur la santé cardiovasculaire (ANAND *et al.*, 2001). Les effets d'une mauvaise alimentation peuvent se manifester par de l'hypertension, une élévation du taux de lipides sanguins, le diabète de type 2, un excès de poids ou l'obésité (ANAND *et al.*, 2001).

#### **3.2.7. Alcool**

Une consommation élevée d'alcool est associée à une augmentation de la pression artérielle et au risque d'insuffisance cardiaque ainsi que d'accidents vasculaires cérébraux. L'alcool

contribue également à l'augmentation des taux de triglycérides et favorise le développement de l'obésité (PARADIS et THIVIERGE, 2004).

## **Partie expérimentale**

### **Objectif**

Ce travail consiste en une étude prospective menée au sein du laboratoire de biochimie du CHU NEDIR Mohamed de la wilaya de Tizi-Ouzou avec la collaboration du personnel de l'association des diabétiques et du foyer de personnes âgées de Boukhafa, Tizi-Ouzou.

Cette étude a été réalisée sur une période de 5 mois (de Février à Juin 2016). C'est une étude des facteurs de risques des maladies cardiovasculaires évalués à partir des résultats des bilans lipidiques effectués sur un échantillon de patients diabétiques et non diabétiques (témoins).

Le but de cette étude est de mettre en évidence le niveau de corrélation entre le LDL cholestérol et l'Apo B, par établissement d'une courbe de corrélation et du calcul du coefficient de corrélation, pour une éventuelle mise en place du Non HDL cholestérol dans le bilan lipidique, plus particulièrement pour les sujets à risque.

## **Chapitre I: Matériel et méthodes**

### **1. Matériel**

#### **1.1. La population**

Une cohorte, de 80 sujets de tranches d'âges différentes et incluant les deux sexes, a été étudiée et répartie en deux groupes : 40 patients diabétiques et 40 sujets non diabétiques. La sélection des patients inclus dans les deux groupes a été effectuée au hasard. Chaque sujet a dû renseigner son état de santé et ses antécédents familiaux (voir fiche individuelle de renseignement en annexe) et subir un prélèvement sanguin.

Dans le groupe des sujets diabétiques, la moyenne d'âge est de 43,67 ans, variant de 12 à 77 ans, avec une moyenne de 39,68 ans chez les femmes et 47,28 ans chez les hommes.

Dans le groupe des sujets non diabétiques, la moyenne d'âge est de 55,46 ans, variant de 21 à 92 ans, avec une moyenne de 47,44 ans chez les femmes et 64,54 ans chez les hommes.

La moyenne de l'ancienneté du diabète était de 11,12 ans ; l'ancienneté du diabète oscillant entre 1 et 31 ans. Sur les 40 sujets diabétiques, 10 ont présenté une HTA.

Un dosage de l'HbA1c a pu être effectué sur 38 diabétiques donnant ainsi une moyenne de 7,86% pour des valeurs allant de 5,4 à 10,5%.

#### **1.2. Les prélèvements**

Pour chaque patient deux tubes ont été prélevés :

- Un tube sec pour le dosage des différents paramètres lipidique : cholestérol total, TG, HDL cholestérol, LDL cholestérol (automate ARCHITECT PLUS ci4100).
- Un tube EDTA pour le dosage de l'HbA1c chez la population diabétique (automate Biorad D10).

#### **1.3. Les méthodes de dosage**

##### **1.3.1. Le dosage du cholestérol total**

Ce dosage a été effectué par l'utilisation de la méthode à la cholestérol estérase, selon les réactions suivantes :

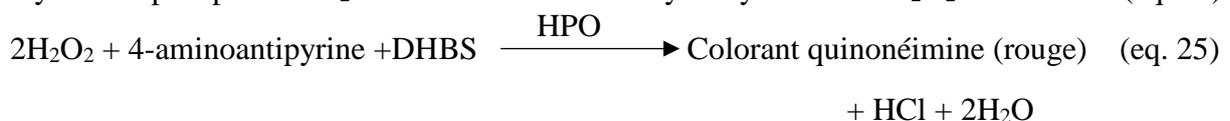
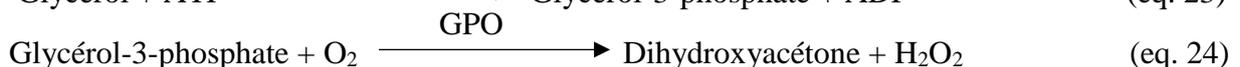
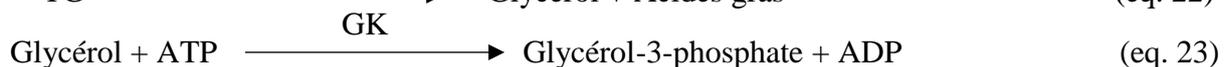


Le réactif CHOL (contenant CE, CO, POD, 4-APP et phénol) est utilisé pour mesurer la concentration du cholestérol par une méthode à point final minuté. Au cours de la réaction, la cholestérol estérase (CE) hydrolyse les esters de cholestérol pour libérer le cholestérol libre et les acides gras. Le cholestérol libre est oxydé en cholestène-3-one et en peroxyde d'hydrogène par la cholestérol-oxydase (CO). La peroxydase catalyse la réaction du peroxyde d'hydrogène avec la 4-AAP et le phénol pour donner la quinonéimine (produit coloré en rouge).

Le système ARCHITECT PLUS ci 4100 distribue automatiquement les volumes d'échantillons et de réactifs appropriés dans la cuvette. Le rapport de dilution utilisé est le suivant : 1 volume d'échantillon pour 100 volumes de réactif. Le système contrôle la variation de l'absorption à 520 nanomètres. Cette variation d'absorbance est directement proportionnelle à la concentration de cholestérol dans l'échantillon et est utilisée par le système pour calculer et exprimer la concentration en cholestérol.

### 1.3.2. Le dosage des TG

Une méthode à la glycérol oxydase a été employée pour ce dosage. Cette technique repose sur le dosage du glycérol libéré par hydrolyse des TG par la lipase, selon les réactions ci-dessous:



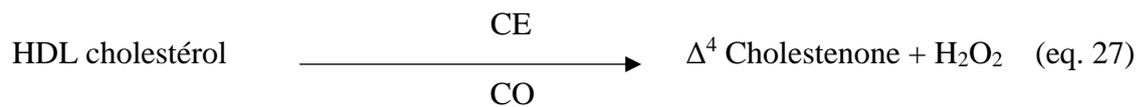
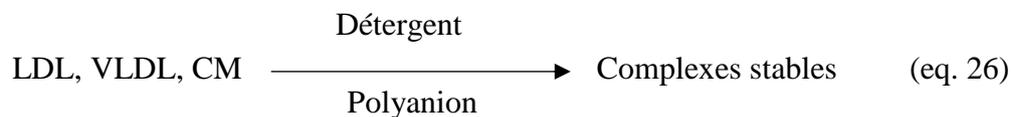
Le réactif triglycéride GPO est utilisé pour mesurer la concentration des TG par une méthode à point final minuté. Les TG dans l'échantillon sont hydrolysés en glycérol et en acide gras

libres par la lipase (eq.22). Une séquence de trois étapes enzymatiques couplées utilisant la GK (eq.23), la GPO (eq.24) et la peroxydase de raifort (HPO) (eq.25) permet le couplage par oxydation de l'acide 3,5-dichloro-2hydroxybenzène sulfonique (DHBS) avec la 4-aminoantipyrine pour former un colorant de quinonéimine (rouge).

Le système ARCHITECT PLUS ci 4100 dose les TG en utilisant le même principe que celui utilisé pour le dosage du cholestérol total.

### 1.3.3. Le dosage du HDL cholestérol

La méthode de HDL cholestérol directe a été employée. C'est un dosage homogène qui ne nécessite pas de traitement préliminaire ou de centrifugation. Ce dosage est réalisé selon les réactions ci-dessous:



DSBmT: N, N-bis (4 sulphobutyl)- m – toluidine – disodium

4-AA : 4-aminoantipyrine

Cette méthode est basée sur un détergent unique (dont la composition n'est pas divulguée par le producteur) qui ne solubilise que les particules de lipoprotéine HDL et libère le HDL cholestérol (eq.26) qui réagit avec la CO et la cholestérol-oxydase (eq.27) en présence de chromogène et produit une substance colorée (rouge) (eq.28). Ce même détergent inhibe également la réaction des enzymes de cholestérol avec les lipoprotéines LDL, VLDL et CM en étant adsorbé par leurs surfaces. Un poly-anion contenu dans le réactif améliore la sélectivité du dosage du HDL cholestérol en complexant les lipoprotéines LDL, VLDL et CM. Le réactif HDL D (contenant détergent, polyanion, CE, CO, 4AAP et phénol, POD) est utilisé pour mesurer la concentration du cholestérol par une méthode à point final minuté.

Le système ARCHITECT PLUS ci 4100 distribue automatiquement les volumes d'échantillons de HDL cholestérol et de réactifs appropriés dans la cuvette. Le rapport de dilution utilisé est de 1 volume d'échantillon pour 93 volumes de réactif. Le système contrôle

le changement de l'absorption à 560 nanomètres. Ce changement d'absorbance est directement proportionnel à la concentration de cholestérol dans l'échantillon et est utilisé par le système pour calculer et exprimer la concentration du HDL cholestérol.

#### **1.3.4. Evaluation du LDL cholestérol**

C'est une déduction par la formule (eq.29) de FRIEDWALD. Cette dernière a été introduite dans l'automate ARCHITECT plus ci 400:

$$\text{LDL cholestérol} = \text{cholestérol total} - (\text{HDL cholestérol} + \text{TG}/5) \quad (\text{eq. 29})$$

#### **1.3.5. Evaluation du Non HDL cholestérol**

$$\text{Non HDL cholestérol} = \text{cholestérol total} - \text{HDL cholestérol} \quad (\text{eq.30})$$

#### **1.3.6 Dosage de l'Hb1Ac**

Le dosage de l'Hb1Ac est effectué via l'automte Biorad D10. Ce dosage est totalement automatisé puisque l'appareil travaille directement sur tube primaire (tubes de 5ml contenant de l'EDTA), l'échantillon étant prélevé directement après perçage du bouchon par l'aiguille de prélèvement. Des adaptateurs sont fournis pour travailler sur micro tubes (prélèvement sur capillaire au bout du doigt) et sur échantillons pré dilués (dans le cadre de prélèvements insuffisants ou d'échantillon dont l'aire totale est inférieure ou supérieure à un seuil). Le résultat est obtenu en 3minutes

### **1.4. Méthodes statistiques**

Une étude de corrélation entre le Non HDL cholestérol et le LDLc a été effectuée, afin d'établir l'intensité de liaison qui existe entre ces derniers.

Une analyse graphique, représentée par un nuage de points a été employé pour décrire la relation entre les deux variables :

- Corrélation positive : Les deux variables varient dans le même sens et avec une intensité similaire.
- Corrélation négative : les deux variables dans deux sens opposés et avec une intensité similaire.

## Chapitre II: Résultats et discussion

Notre étude prospective a permis de mettre en évidence les résultats suivants :

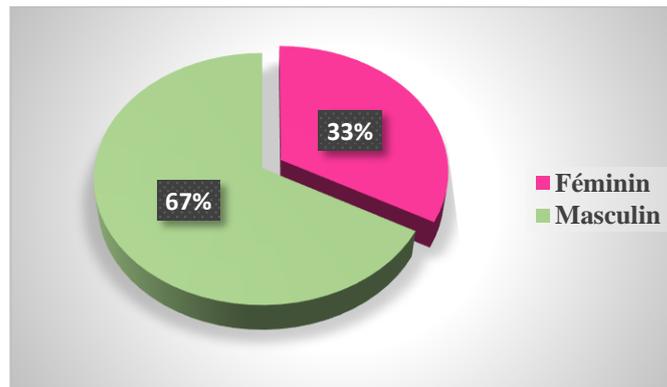
### 1. Les données épidémiologiques

Ce sont des données qui permettent de situer les problèmes de prévention.

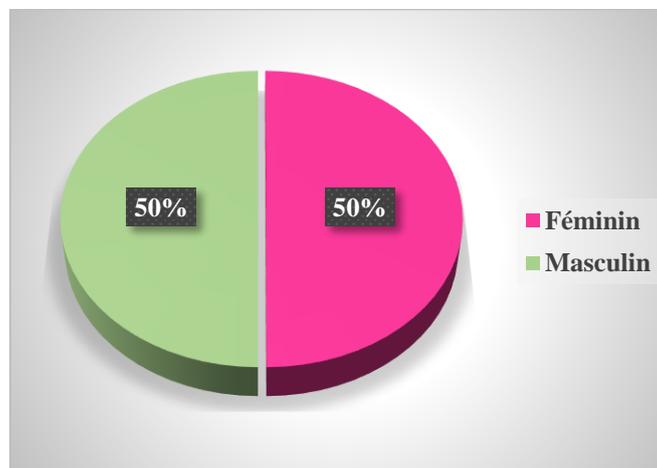
#### 1.1. Répartition de la population recrutée selon la maladie et le sexe

La présente étude a porté sur un total de 80 patients (tableaux VIII, IX et X) divisés en 2 groupes: 40 sujets non diabétiques et 40 sujets diabétiques. Au sein de la population diabétique recrutée deux sous-groupes ont été différenciés par leur taux de TG, c'est ainsi que l'un présentera un taux de TG élevé ( $> 1,5\text{g/l}$ ) et l'autre un taux normal de TG ( $<1,5\text{ g/l}$ )

La répartition des sujets selon le sexe est représentée dans les tableaux IX et X et les figures 21 et 22. Il peut être clairement constaté une prédominance masculine chez les sujets diabétiques avec hypertriglycémie.



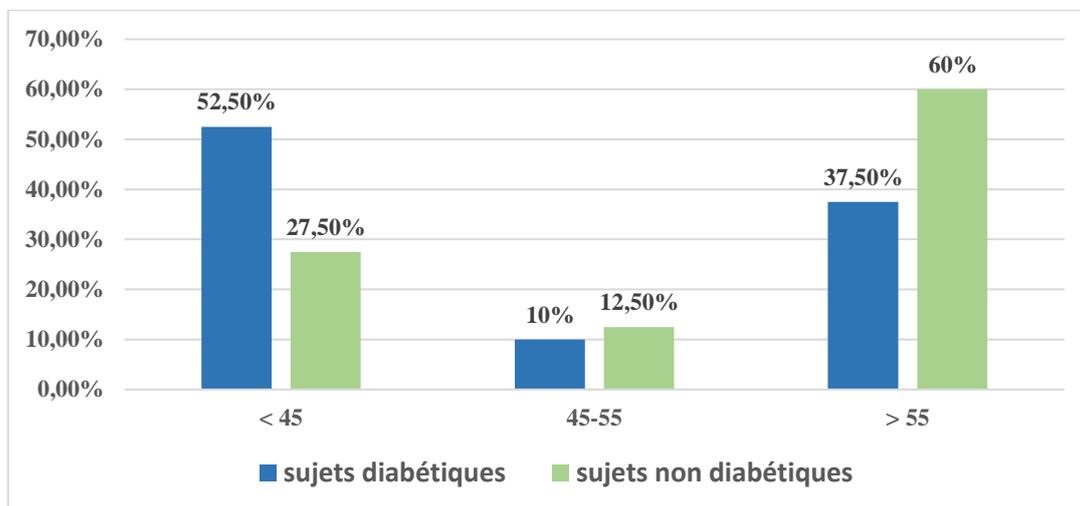
**Figure 21:** Répartition des sujets diabétiques avec un taux de TG élevé selon le sexe.



**Figure 22:** Répartition des sujets diabétiques avec un taux de TG normal selon le sexe.

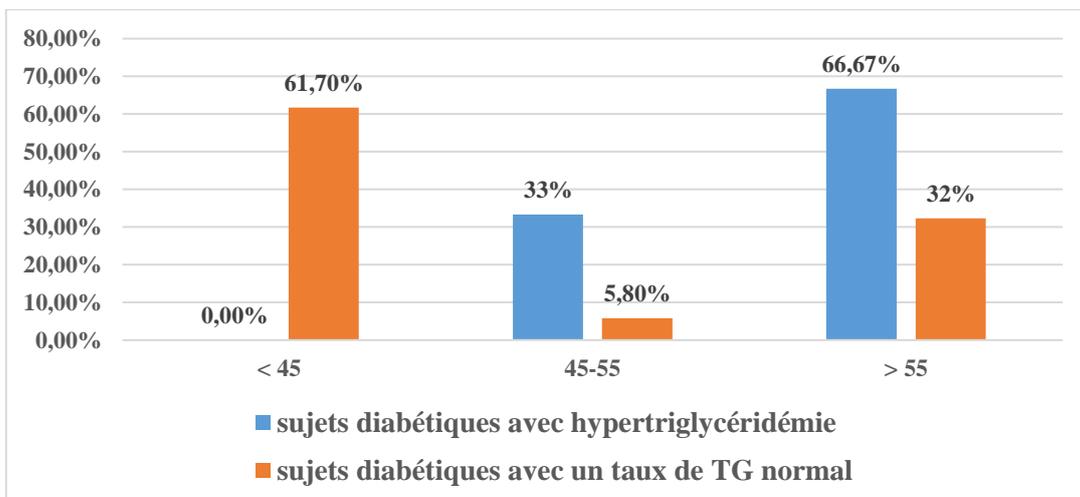
## 1.2. Répartition des sujets selon la tranche d'âge

La répartition de la population étudiée selon l'âge est représentée dans le tableau XI et la figure 23. Il peut être clairement observé une nette prévalence des sujets « jeunes » (d'âge inférieur à 45 ans) chez les diabétiques. Par contre, il y a une nette prévalence des sujets « âgés » (d'âge supérieur à 55 ans) chez les sujets non diabétiques.



**Figure 23:** Répartition des sujets diabétiques et non diabétiques selon les tranches d'âge.

La répartition de la population étudiée selon l'âge et le taux de triglycérides chez la population diabétique est représentée dans le tableau XII et la figure 24. Il peut être clairement observé une nette prévalence des sujets « jeunes » (d'âge inférieur à 45 ans) chez les diabétiques avec un taux de triglycérides normal. Par contre, il y a une nette prévalence des sujets « âgés » (d'âge supérieur à 55 ans) chez les sujets diabétiques avec hypertriglycéridémie.

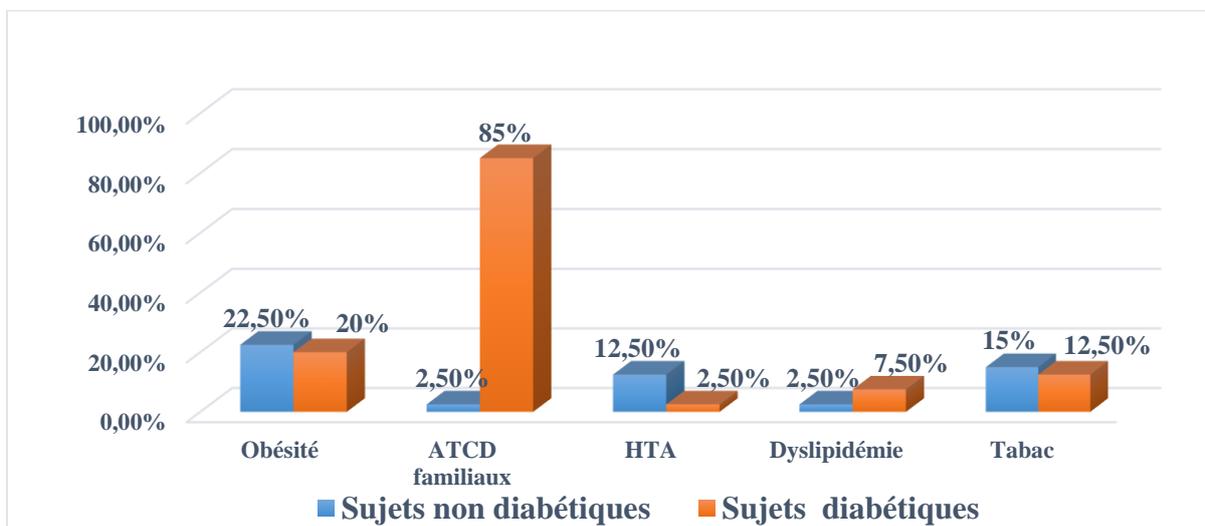


**Figure 24:** Répartition selon la tranche d'âge des sujets diabétique avec et sans hypertriglycéridémie

De la figure 24, nous pouvons constater que chez les patients diabétiques le nombre de sujets avec hypertriglycéridémie augmente considérablement avec l'âge ; il passe de 0% chez les moins de 45ans à 67% chez les plus de 55 ans.

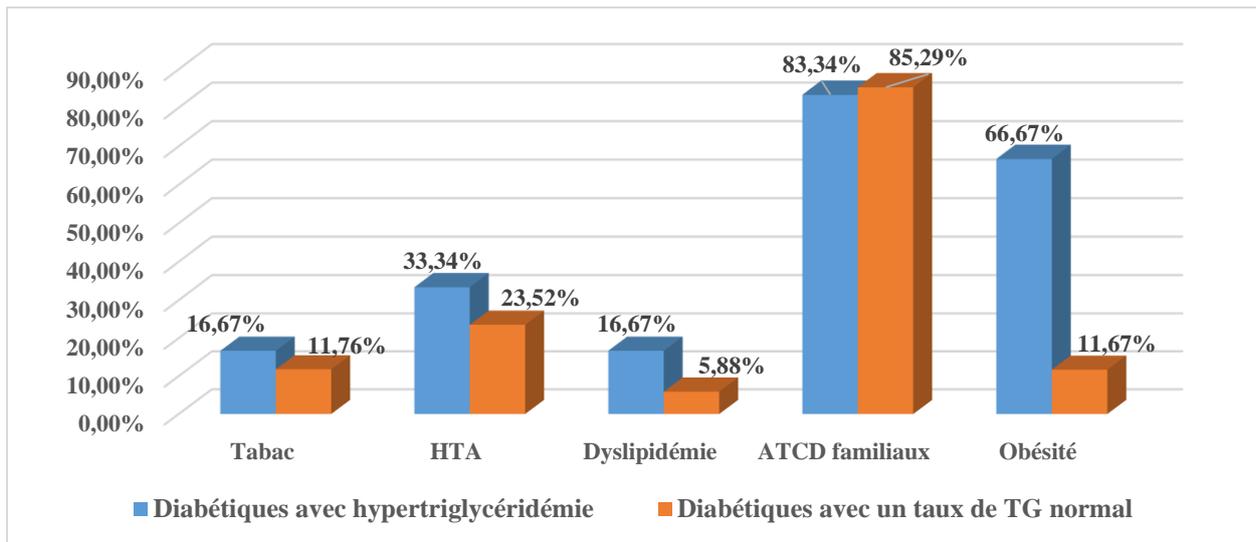
### 1.3. Répartition des sujets selon les facteurs de risque

La répartition de la population étudiée selon les facteurs de risques est représentée dans le tableau XIII et XIV les figures 25 et 26. Il peut être clairement observé que certains facteurs de risques sont peu observés chez les sujets non diabétiques comme les antécédents familiaux (diabète, dyslipidémie, HTA, IDM) et les dyslipidémies, d'autres ont été observés mais à de faibles proportions.



**Figure 25:** Répartition des facteurs de risques chez les sujets diabétiques et non diabétiques.

D'après la figure 26, on remarque que certains facteurs de risques sont peu observés chez les sujets non diabétiques comme les antécédents familiaux et les dyslipidémies, d'autres ont été observés mais à de faibles proportions, notamment l'obésité avec un taux de 22%.

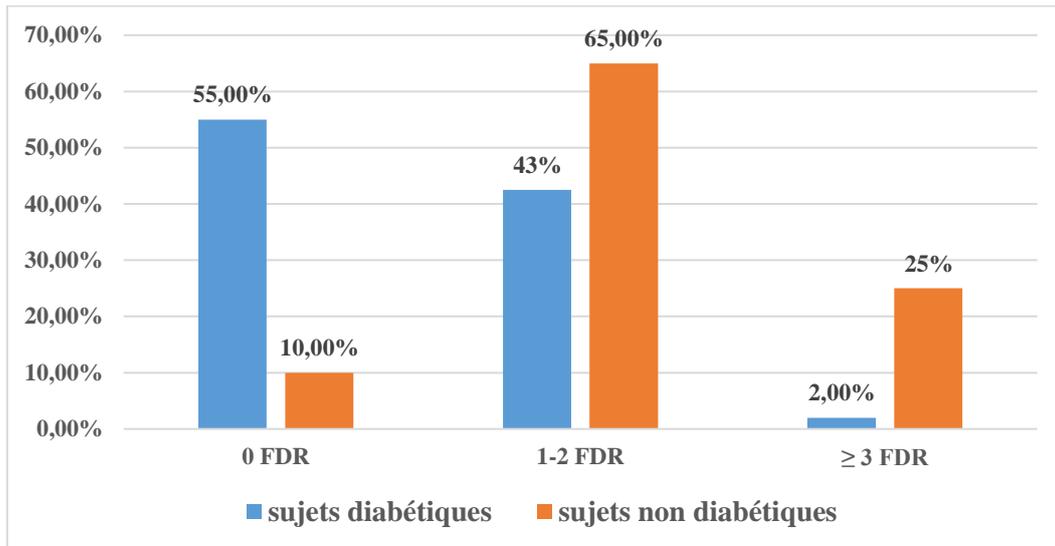


**Figure 26:** Répartition facteurs de risques chez les sujets diabétiques avec et sans hypertriglycémie.

D'après la figure 26, on remarque que dans le sous-groupe des sujets diabétiques avec hypertriglycémie, les antécédents familiaux détrônent les autres facteurs de risques. Néanmoins ils sont suivis par l'obésité puis l'HTA. Par contre, chez les sujets diabétiques avec un taux de triglycérides normal, parmi les facteurs de risque, les antécédents familiaux sont en première position suivis par l'HTA puis l'obésité.

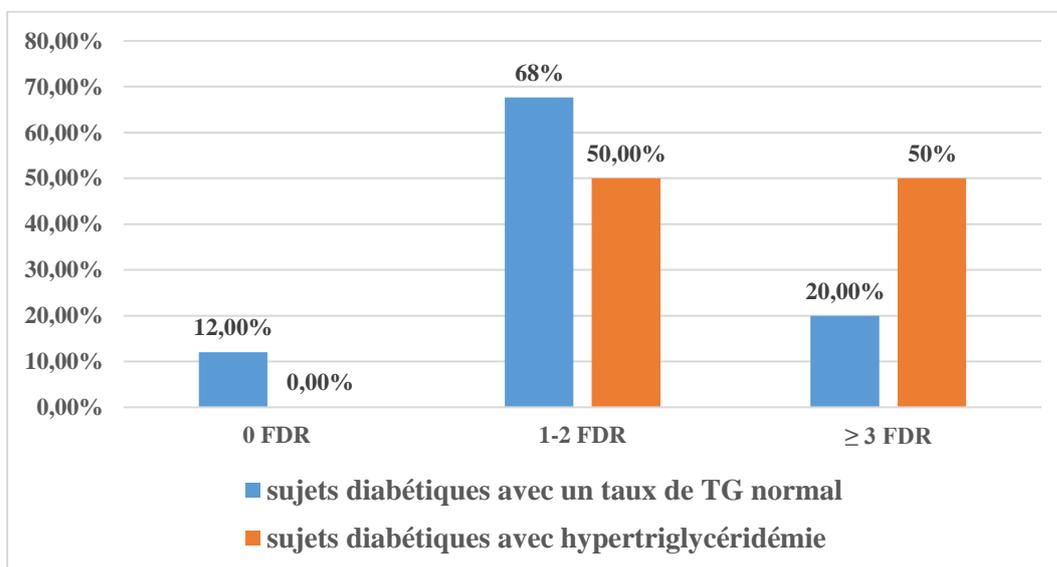
#### 1.4. Répartition des sujets selon le nombre de facteurs de risques

La répartition de la population étudiée selon le nombre de facteurs de risques est représentée dans le tableau XV et XVI et les figures 27 et 28. Il peut être clairement observé, que la majorité des sujets diabétiques présente un à deux facteurs de risque alors que la majorité des sujets non diabétiques ne présente aucun facteur de risque.



**Figure 27:** Répartition des sujets diabétiques et non diabétiques selon le nombre de facteurs de risques.

D'après la figure 27, la majorité des sujets diabétiques présente un à deux facteurs de risque alors que la majorité des sujets non diabétiques ne présente aucun facteur de risque.

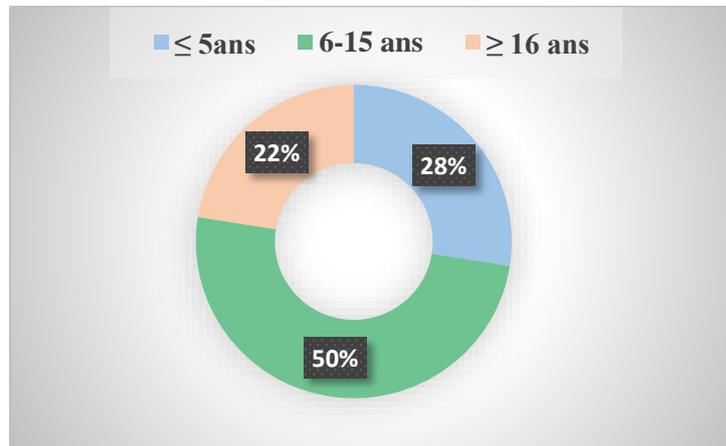


**Figure 28:** Répartition des facteurs de risque chez les sujets diabétiques avec et sans hypertriglycémie.

D'après la figure 28, on remarque que 50 % des sujets diabétiques avec hypertriglycémie présentent plus de trois facteurs de risques alors que pour les sujets diabétiques avec un taux de triglycérides normal près de 88% présentent un facteur de risque au minimum.

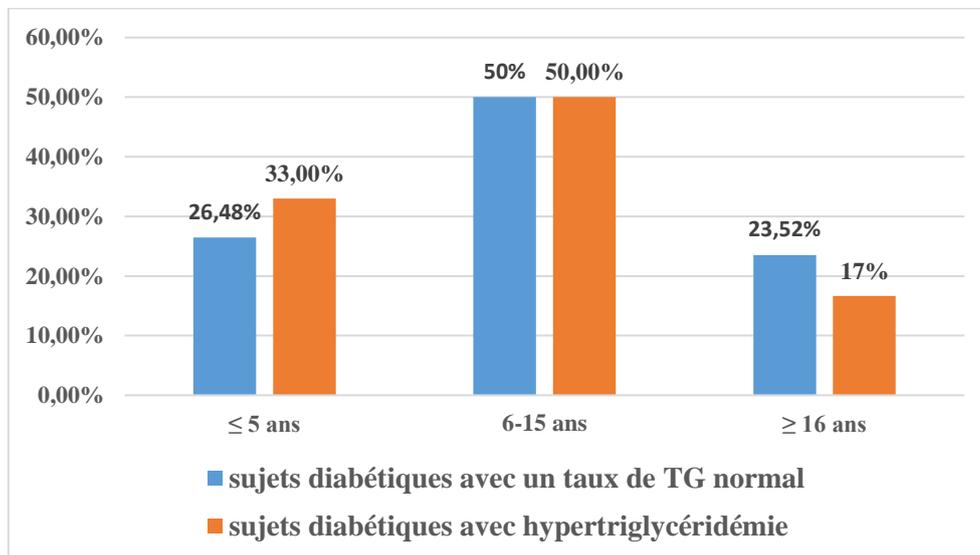
### 1.5. Répartition des sujets diabétiques selon l'ancienneté du diabète

La répartition de la population étudiée selon l'ancienneté du diabète est représentée dans les tableaux XVII, XVIII et les figures 29 et 30. Il peut être clairement observé, que les sujets diabétiques avec hypertriglycémie ont en majorité une ancienneté du diabète entre 6 et 15ans.



**Figure 29:** Répartition des sujets diabétiques selon l'ancienneté du diabète.

De la figure 29, on remarque que la majorité des diabétiques recrutés avaient une ancienneté du diabète entre 6 et 15 ans.



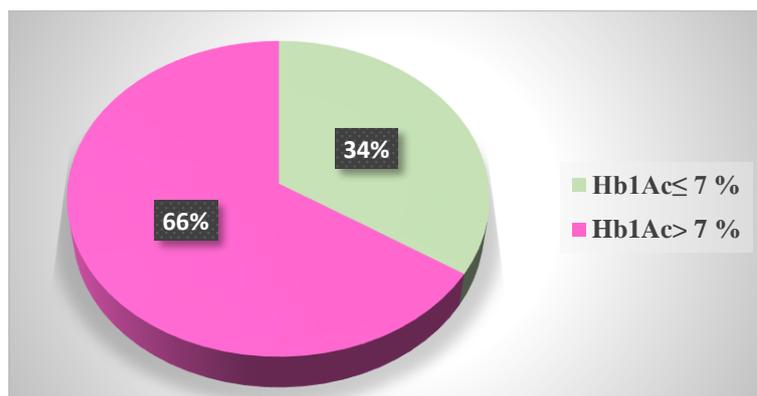
**Figure 30:** Répartition des sujets diabétiques avec et sans hypertriglycémie selon l'ancienneté du diabète.

D'après la figure 30, on remarque que les sujets diabétiques avec hypertriglycémie ont en majorité une ancienneté du diabète oscillant entre 6 et 15ans.

### 1.6. Répartition des sujets diabétiques selon le taux d'Hb1Ac

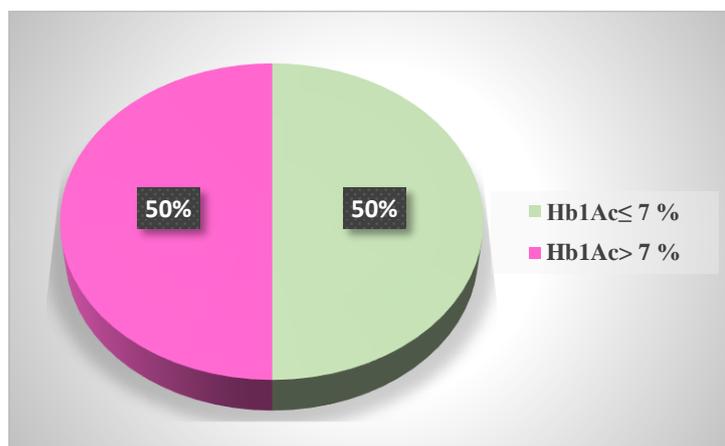
Un dosage de l'HbA1c a pu être effectué uniquement pour 38 sujets diabétiques; ce dosage n'a pu, malheureusement, être réalisé sur les prélèvements de 2 sujets diabétiques à cause d'un manque de réactifs. D'autre part, ce dosage s'avère inutile sur les prélèvements des sujets non diabétiques car celles-ci ont une glycémie équilibrée.

La répartition de la population étudiée selon le taux de l'Hb1Ac est représentée dans les tableaux XIX, XX et les figures 31, 32 et 33.

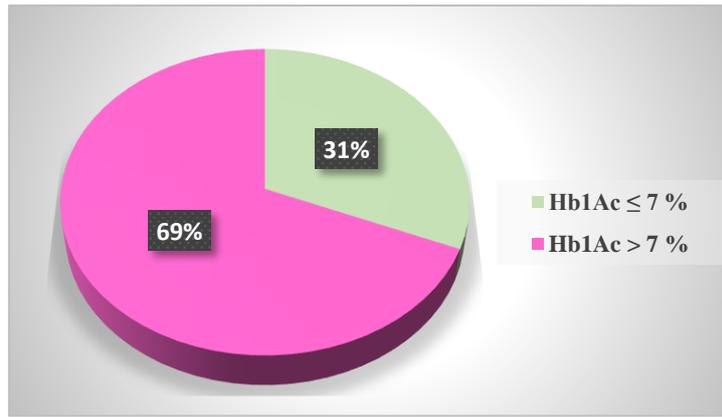


**Figure 31:** Répartition des sujets diabétiques selon le taux de l'Hb1Ac.

D'après la figure 31, on remarque que 66% des diabétiques ont un taux d'Hb1Ac supérieur à 7% et 34% ont un taux d' Hb1Ac inférieur ou égal à 7%.



**Figure 32:** Répartition des sujets diabétiques avec hypertriglycéridémie selon le taux d'Hb1Ac.



**Figure 33:** Répartition des sujets diabétiques avec un taux de TG normal selon le taux d'Hb1Ac.

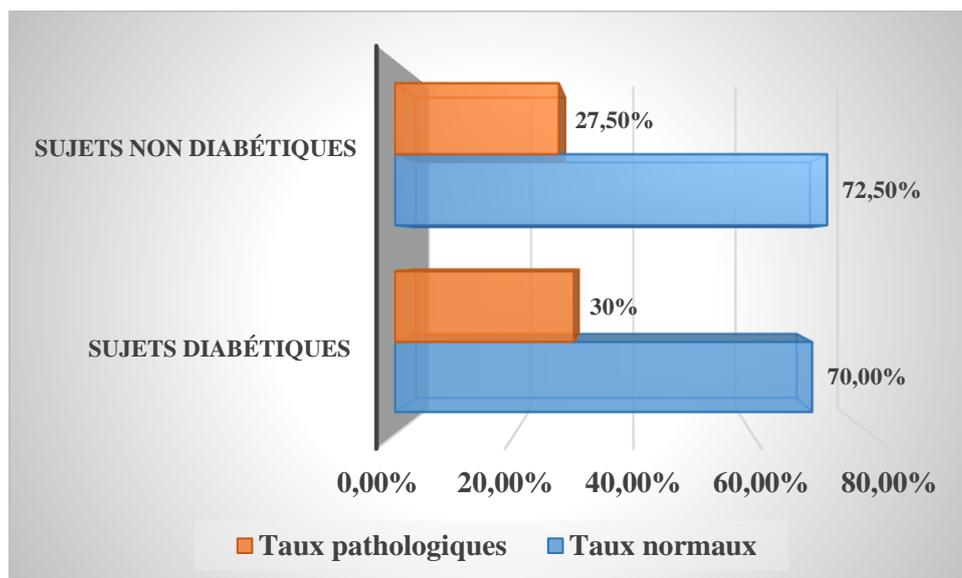
D'après les figures 32 et 33, on remarque que 50 % des sujets diabétiques avec hypertriglycéridémie présentent des taux d'Hb1Ac supérieur à 7%. Alors, que chez les sujets diabétiques avec un taux de TG normal, il y a une prédominance des sujets avec un taux d'Hb1Ac supérieur à 7% (69 %).

## 2. Analyse des données biologiques

Les analyses sanguines des sujets ont permis d'obtenir les résultats suivants :

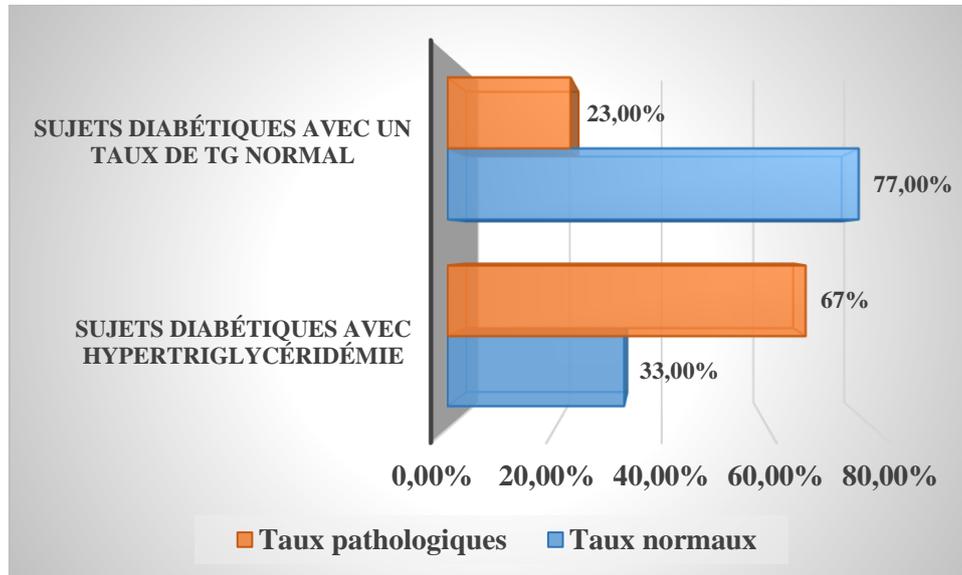
### 2.1. Répartition des sujets selon le taux du cholestérol total

La répartition de la population étudiée selon le taux du cholestérol total est représentée dans les tableaux XXI, XXII et la figure 34, 35.



**Figure 34:** Répartition des sujets diabétiques et non diabétiques selon le taux du cholestérol total.

D'après la figure 34, on remarque que la répartition des taux de cholestérol totaux chez les 2 groupes étudiés (sujets diabétiques et sujets non diabétiques) est homogène. En effet, il y a 70% de sujets diabétiques avec des taux normaux de cholestérol total et il y a 72,5% de sujets non diabétiques avec des taux normaux de cholestérol total.



**Figure 35:** Répartition des sujets diabétiques avec et sans hypertriglycémie selon le taux du cholestérol total.

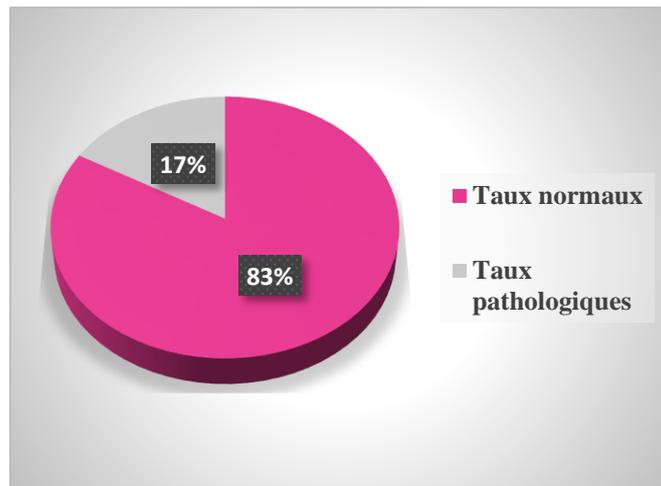
D'après la figure 35, on remarque une prédominance des taux pathologiques chez les sujets diabétiques avec hypertriglycémie (66,67 %), alors que chez sujets diabétiques avec un taux de TG normal, les taux normaux prédominent (76,47%).

## 2.2. Répartition des sujets selon le taux du HDL cholestérol

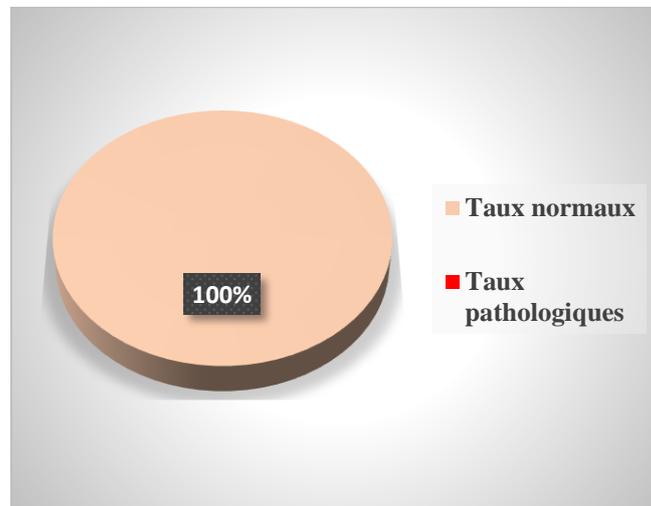
La répartition de la population étudiée selon le taux du HDL cholestérol est représentée dans le tableau XXIII. Il peut être clairement observé que tous les sujets étudiés (diabétiques et non diabétiques) ont des taux de HDL cholestérol normaux.

## 2.3. Répartition des sujets selon le taux du LDL cholestérol

La répartition de la population étudiée selon le taux du LDL cholestérol est représentée dans les tableaux XXIV et XXV et les figures 36 et 37.



**Figure 36:** Répartition des sujets diabétiques avec hypertriglycéridémie selon le taux du LDL cholestérol.

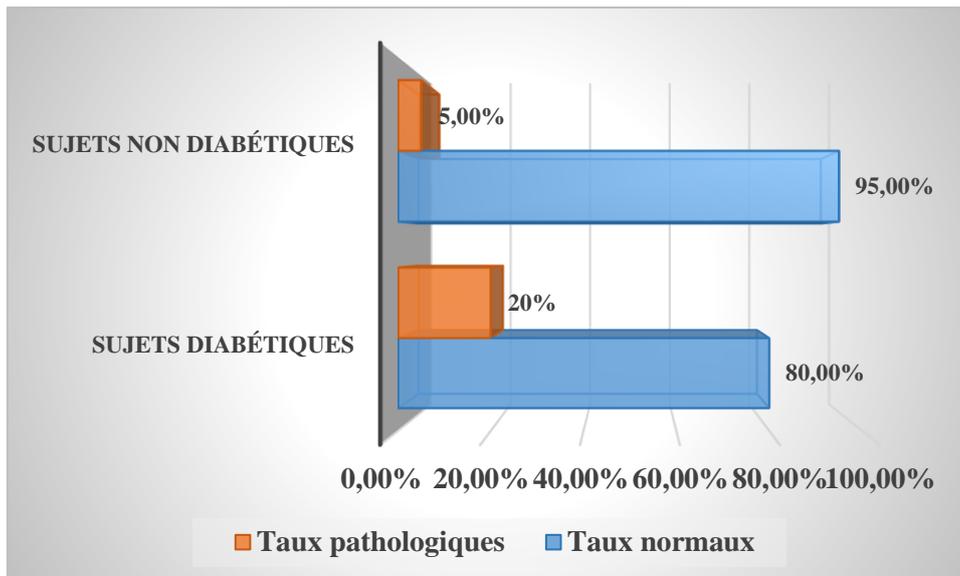


**Figure 37:** Répartition des sujets diabétiques avec un taux de TG normal selon le taux du LDL cholestérol.

D'après les figures 36 et 37, on constate que seuls les sujets diabétiques avec hypertriglycéridémies ont des taux pathologiques du LDL cholestérol à 17%.

#### **2.4. Répartition des sujets selon le taux du Non HDL cholestérol**

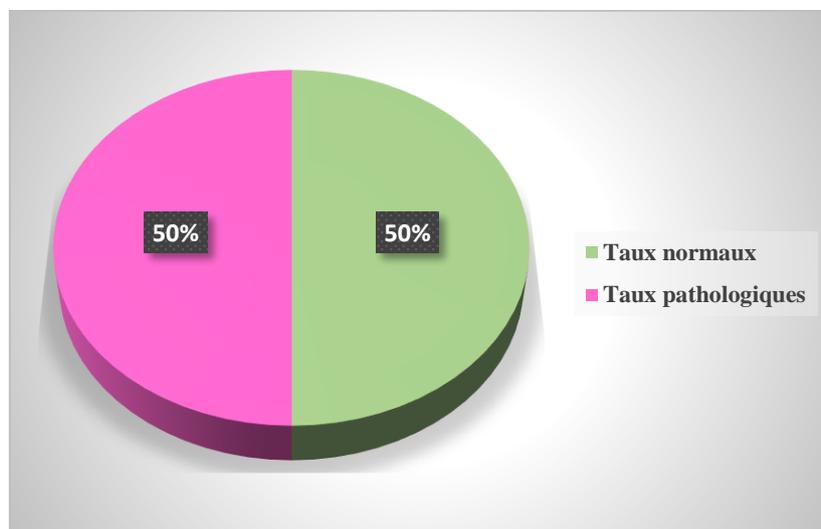
La répartition de la population étudiée selon le taux du Non HDL cholestérol est représentée dans les tableaux XXVI et XXVII et les figures 38, 39 et 40 :



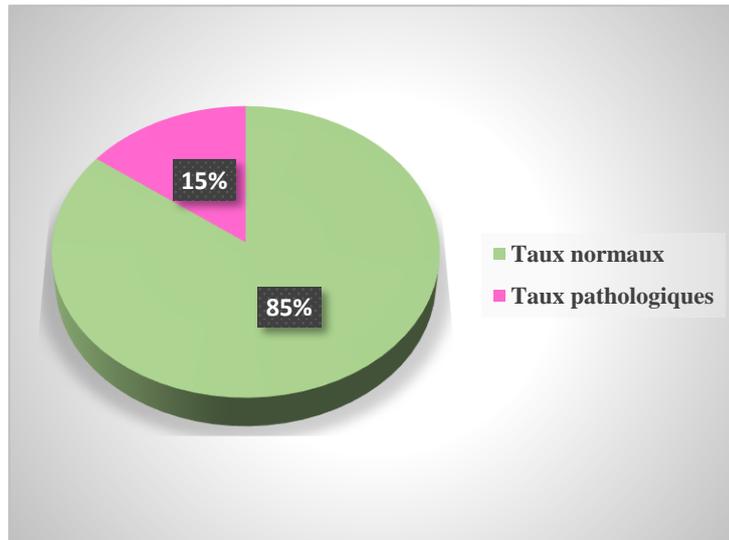
**Figure 38:** Répartition des sujets diabétiques et non diabétiques selon le taux du Non HDL cholestérol.

D'après la figure 38, on remarque que les sujets non diabétiques présentent à 95% de taux normaux de Non HDL cholestérol tandis que les sujets diabétiques en présentent 80%.

La répartition des sujets diabétiques selon leurs taux de TG et de Non HDL cholestérol est présentée dans le tableau XXVII.



**Figure 39:** Répartition des sujets diabétiques avec hypertriglycéridémie selon le taux du Non HDL cholestérol.



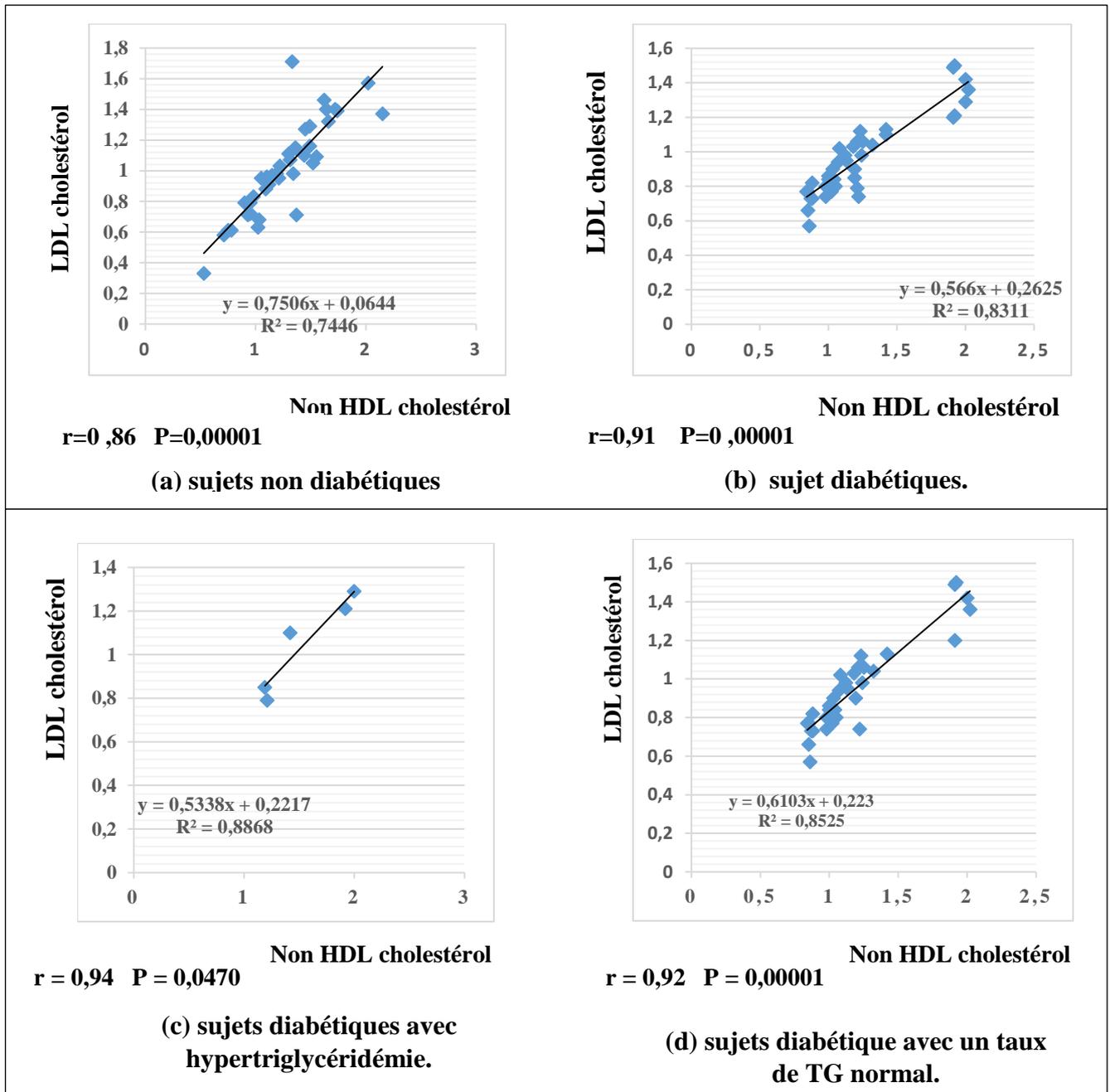
**Figure 40:** Répartition des sujets diabétiques avec un taux de TG normal selon le taux du Non HDL cholestérol.

D'après les figures 39 et 40, on remarque qu'une différence de 35% non négligeable des taux pathologiques est observée entre les deux sous-groupes, le taux le plus élevé étant noté chez les diabétiques avec hypertriglycémies.

### 3. Etude de corrélation

Les résultats de l'étude de corrélation entre le LDL cholestérol et le Non HDL cholestérol selon les différents facteurs sont représentés dans les figures 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55 et 56 :

#### 3.1. La corrélation entre le LDL cholestérol et le Non HDL cholestérol chez les sujets diabétiques et non diabétiques

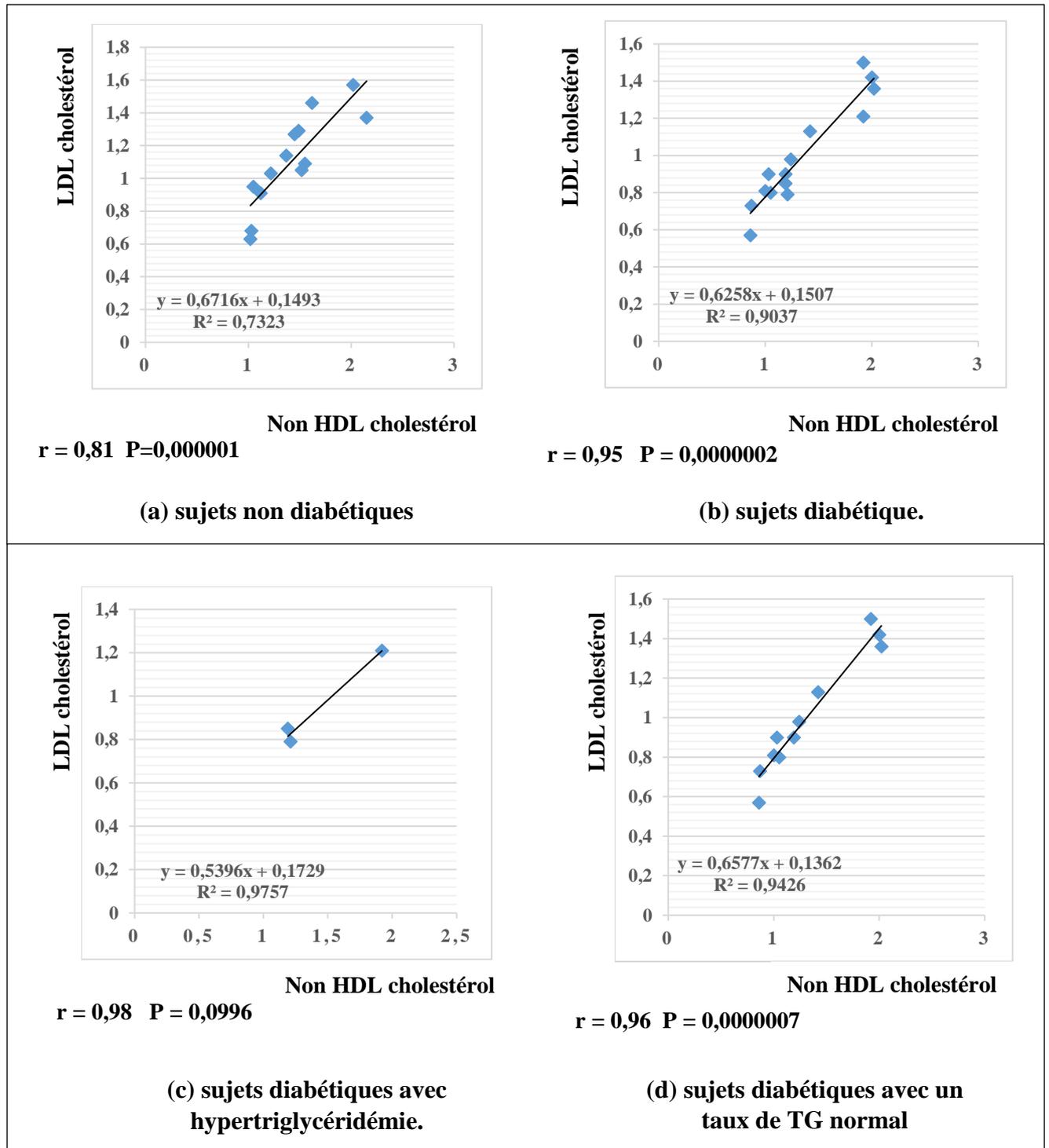


**Figure 41:** La courbe de corrélation entre le LDL cholestérol et le Non HDL cholestérol chez les sujets diabétiques et non diabétiques.

La corrélation est meilleure chez les sujets diabétiques donc ils sont plus exposés au risque cardio-vasculaire.

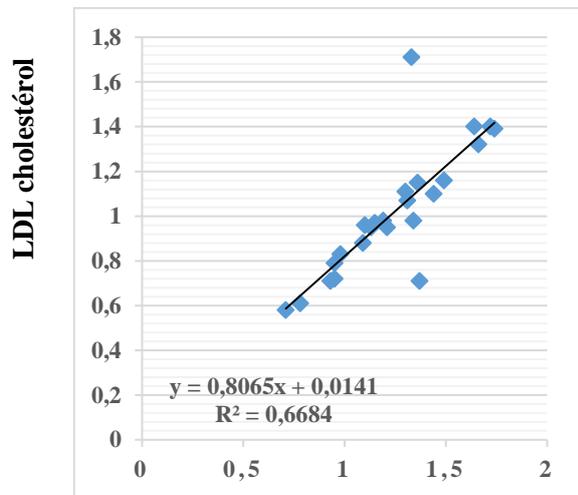
### 3.2. La corrélation entre LDL cholestérol et Non HDL cholestérol chez les sujets selon l'âge

-Sujet >55 ans



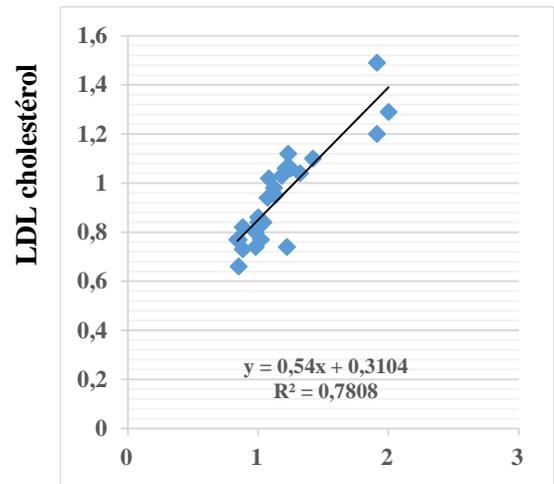
**Figure 42:** La courbe de corrélation entre le LDL cholestérol et le Non HDL cholestérol chez les sujets diabétiques de plus de 55 ans et non diabétiques.

- Sujets < 55 ans



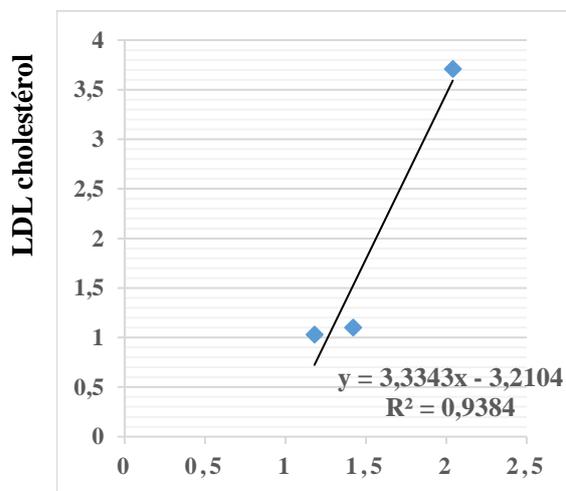
$r = 0,82$   $P = 0,000000002$

(a) sujets non diabétiques.



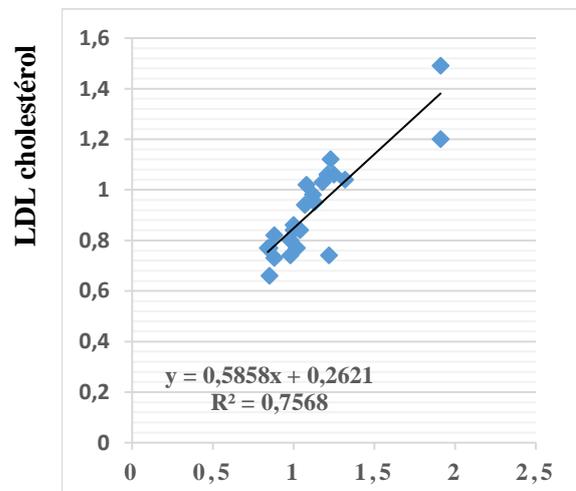
$r = 0,88$   $P = 0,000000005$

(b) sujets diabétiques.



$r = 0,97$   $P = 0,0611$

(c) sujets diabétiques avec hypertriglycéridémie.



$r = 0,86$   $P = 0,000000007$

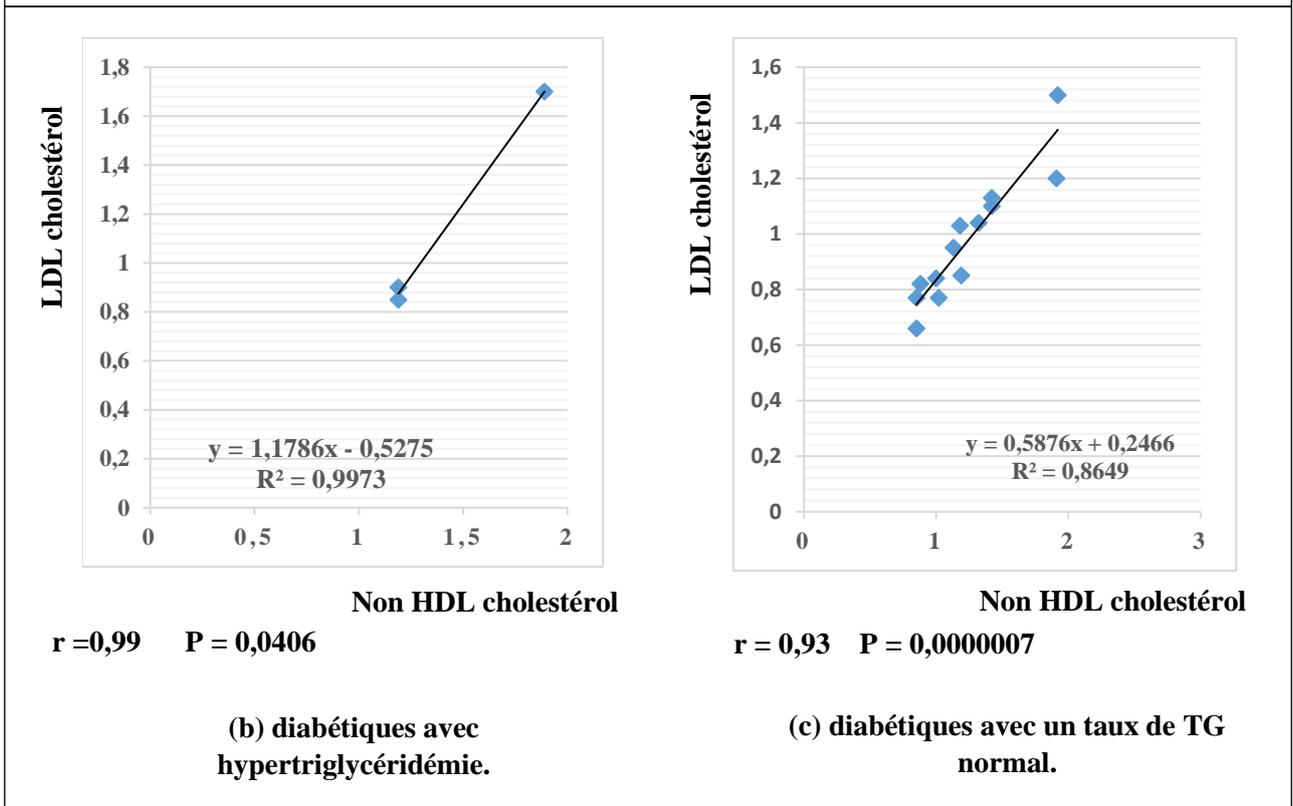
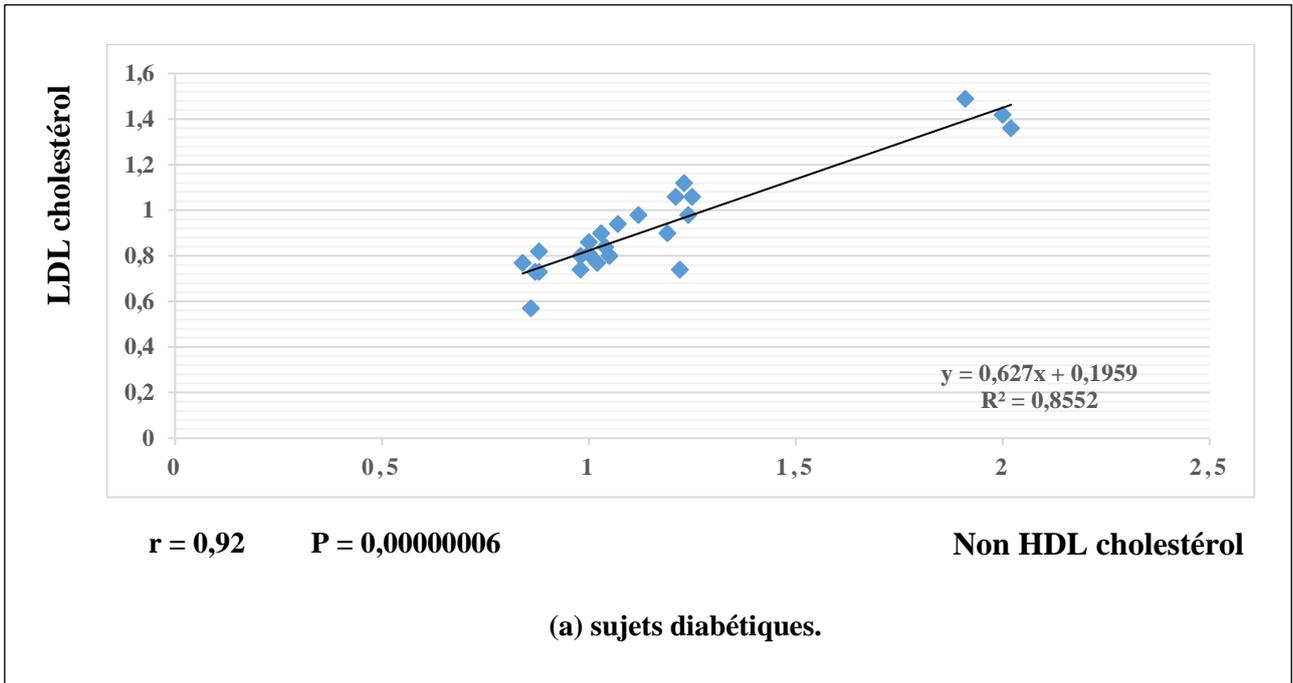
(d) sujets diabétiques avec un taux de TG normal.

**Figure 43:** La courbe de corrélation entre le LDL cholestérol et le Non HDL cholestérol chez les sujets de moins de 55 ans.

Le coefficient de corrélation est plus élevé chez les sujets diabétiques dont l'âge est supérieur à 55ans, donc ces derniers sont plus exposés au risque cardiovasculaire.

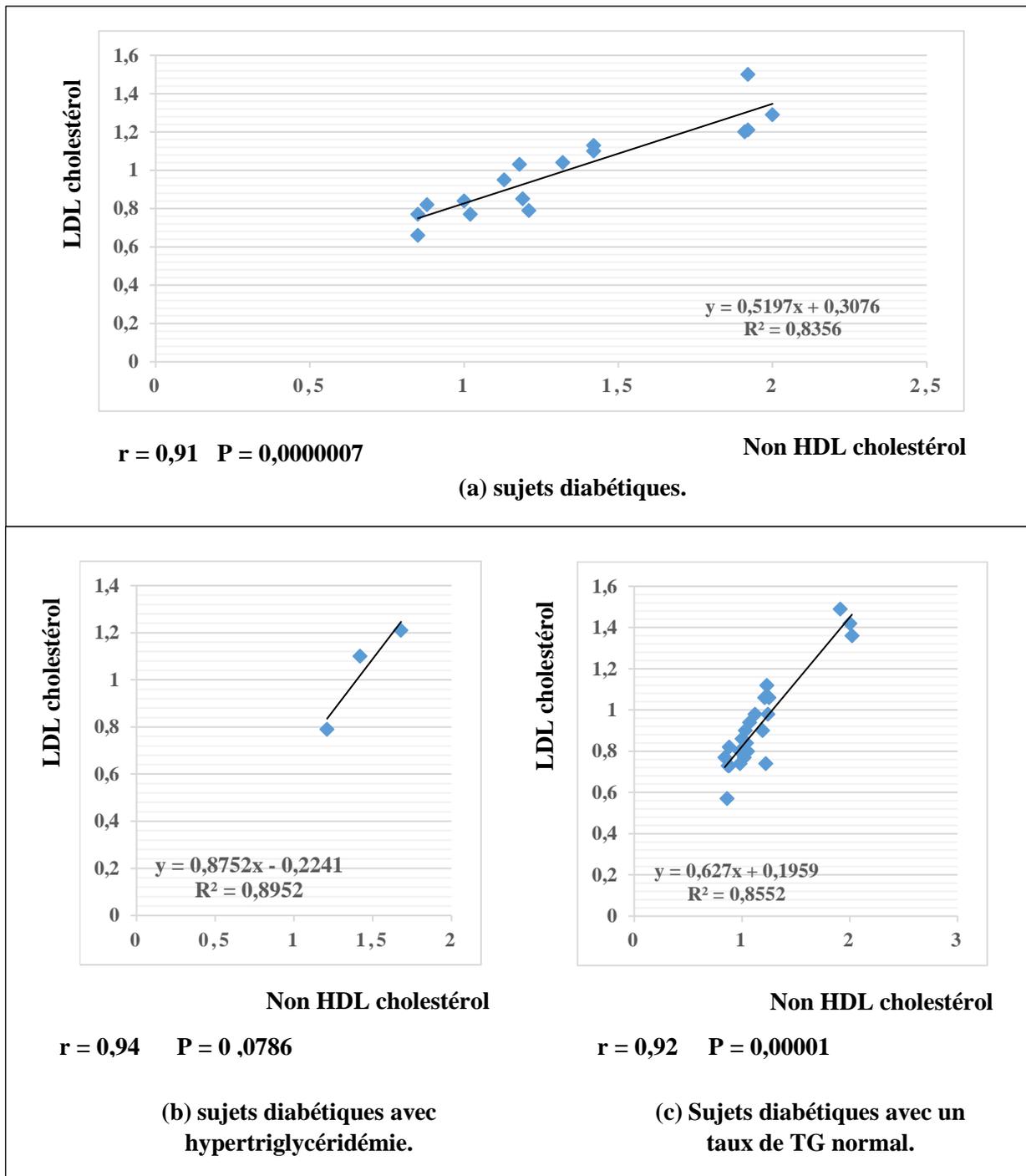
### 3.3. La corrélation entre le LDL cholestérol et le Non HDL cholestérol chez les sujets diabétiques selon l'ancienneté du diabète

- Ancienneté du diabète >10ans



**Figure 44:** La courbe de corrélation entre le LDL cholestérol et le Non HDL cholestérol chez les sujets diabétiques dont l'ancienneté du diabète à 10 ans et plus.

- Ancienneté du diabète <10 ans

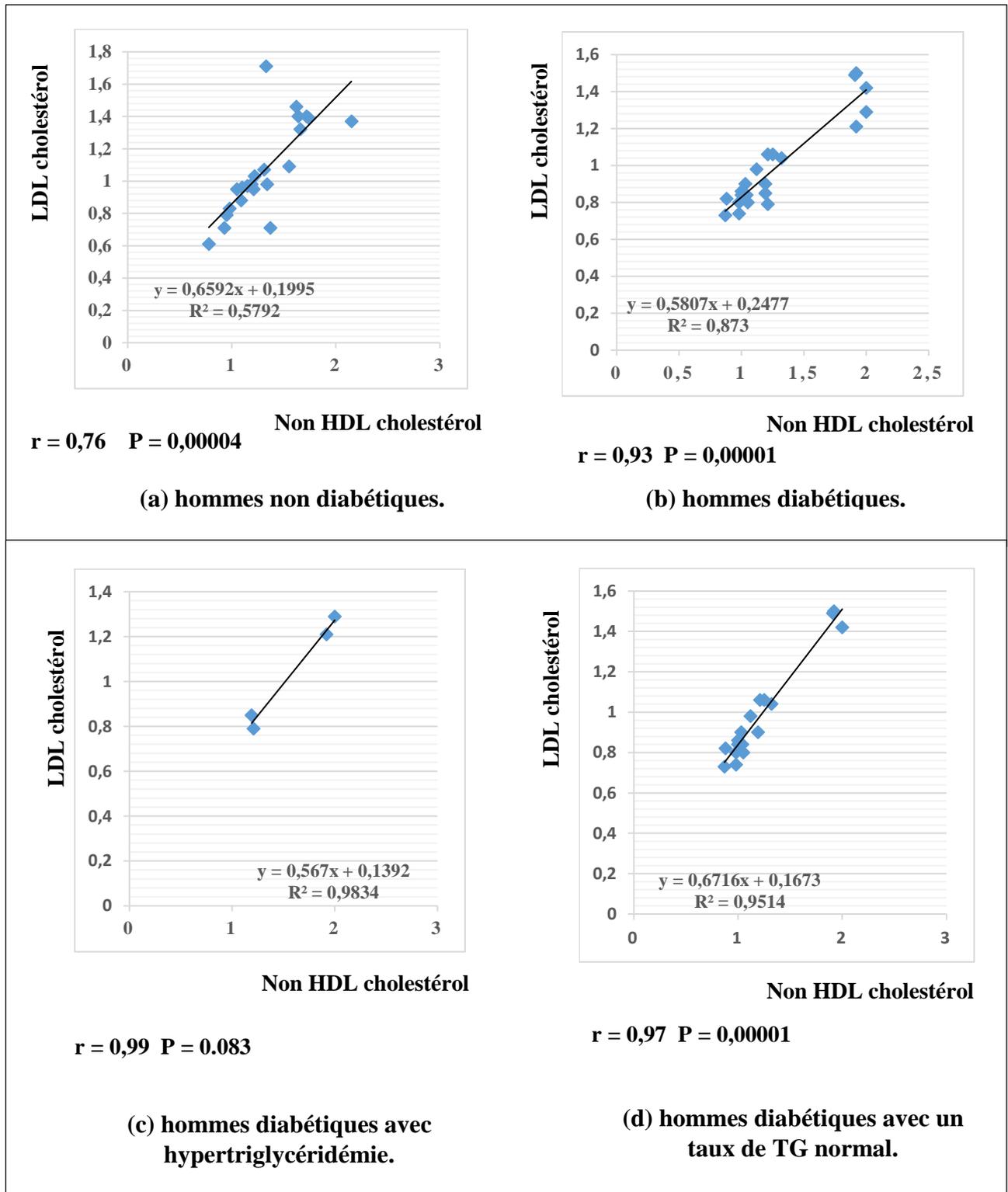


**Figure 45:** La corrélation entre le LDL cholestérol et le Non HDL cholestérol chez les sujets diabétiques dont l'ancienneté du diabète remonte à moins de 10 ans.

D'après les coefficients de corrélation, on constate que le risque cardiovasculaire chez les diabétiques augmente avec l'ancienneté du diabète.

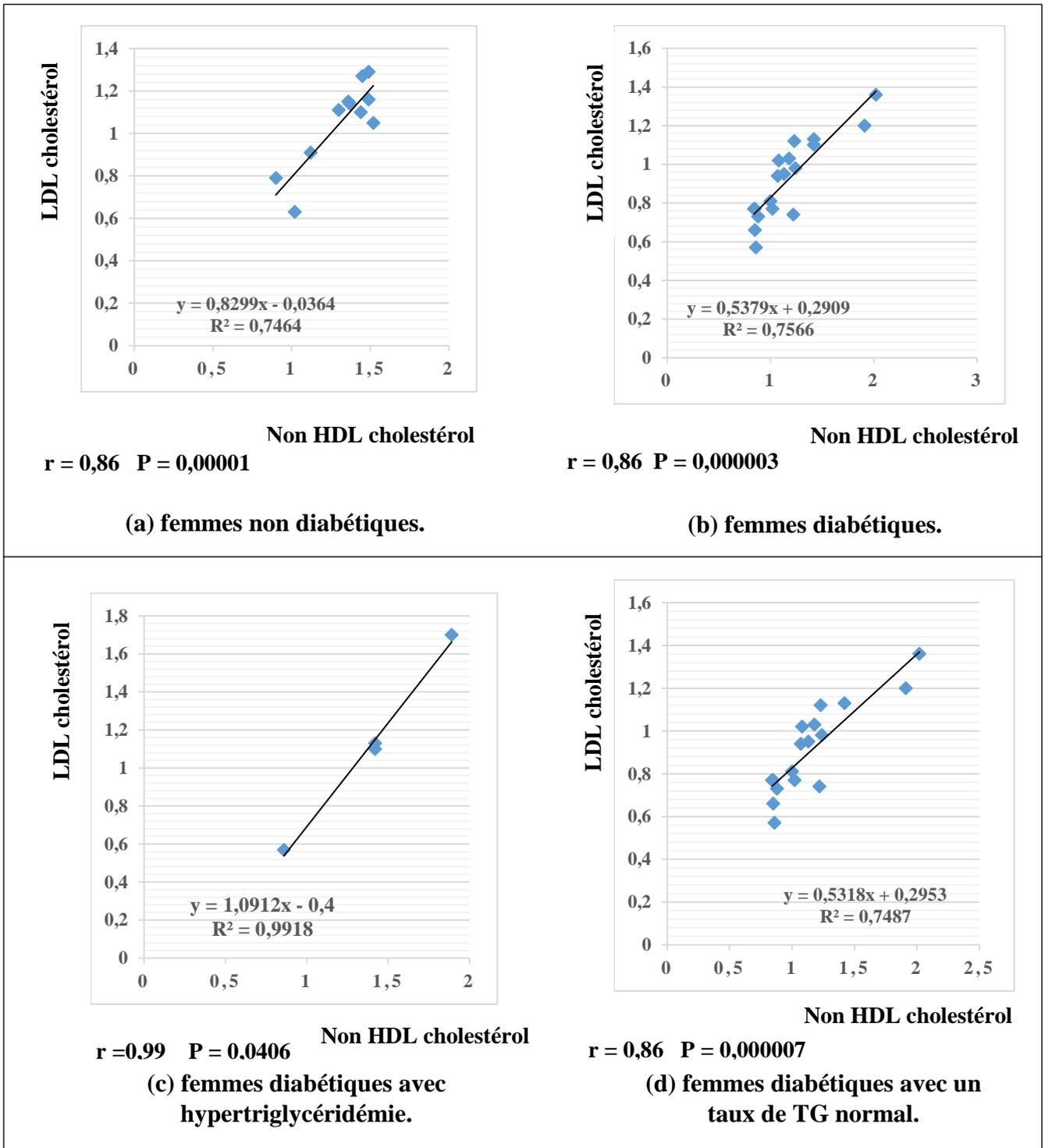
**3.4. La corrélation entre le LDL cholestérol et le Non HDL cholestérol chez les sujets selon le sexe**

- **Hommes**



**Figure 46:** La courbe de corrélation entre le LDL cholestérol et le Non HDL cholestérol chez les hommes diabétiques.

- Femmes

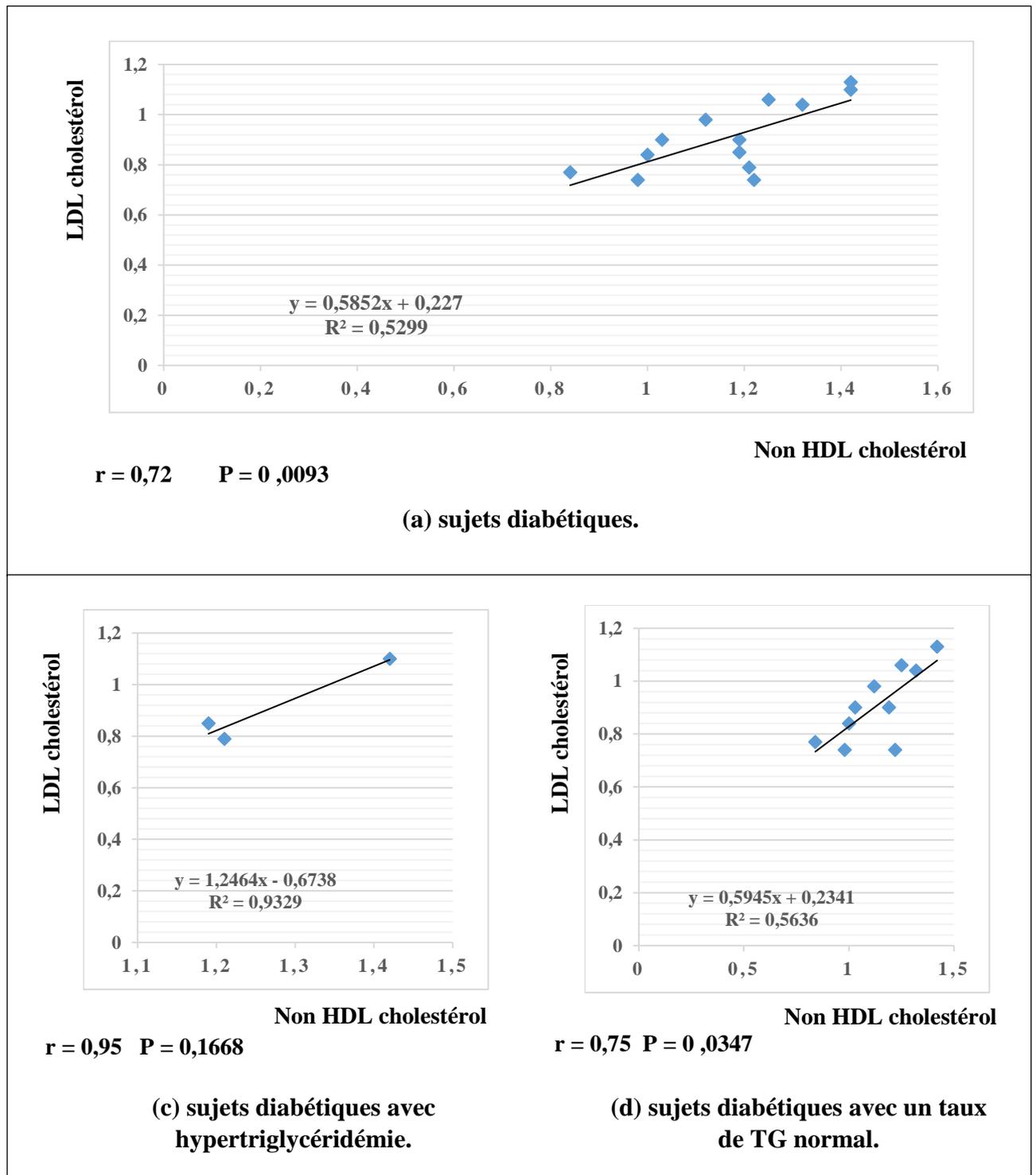


**Figure 47:** La courbe de corrélation entre le LDL cholestérol et le Non HDL cholestérol chez les femmes diabétiques.

Les hommes diabétiques sont les plus exposés touchés par les maladies cardiovasculaire que les femmes diabétiques, ceci est dû à leur exposition à d'autres facteurs de risque tels que le tabagisme et l'alcool car les maladies cardiovasculaires sont des maladies multifactorielles.

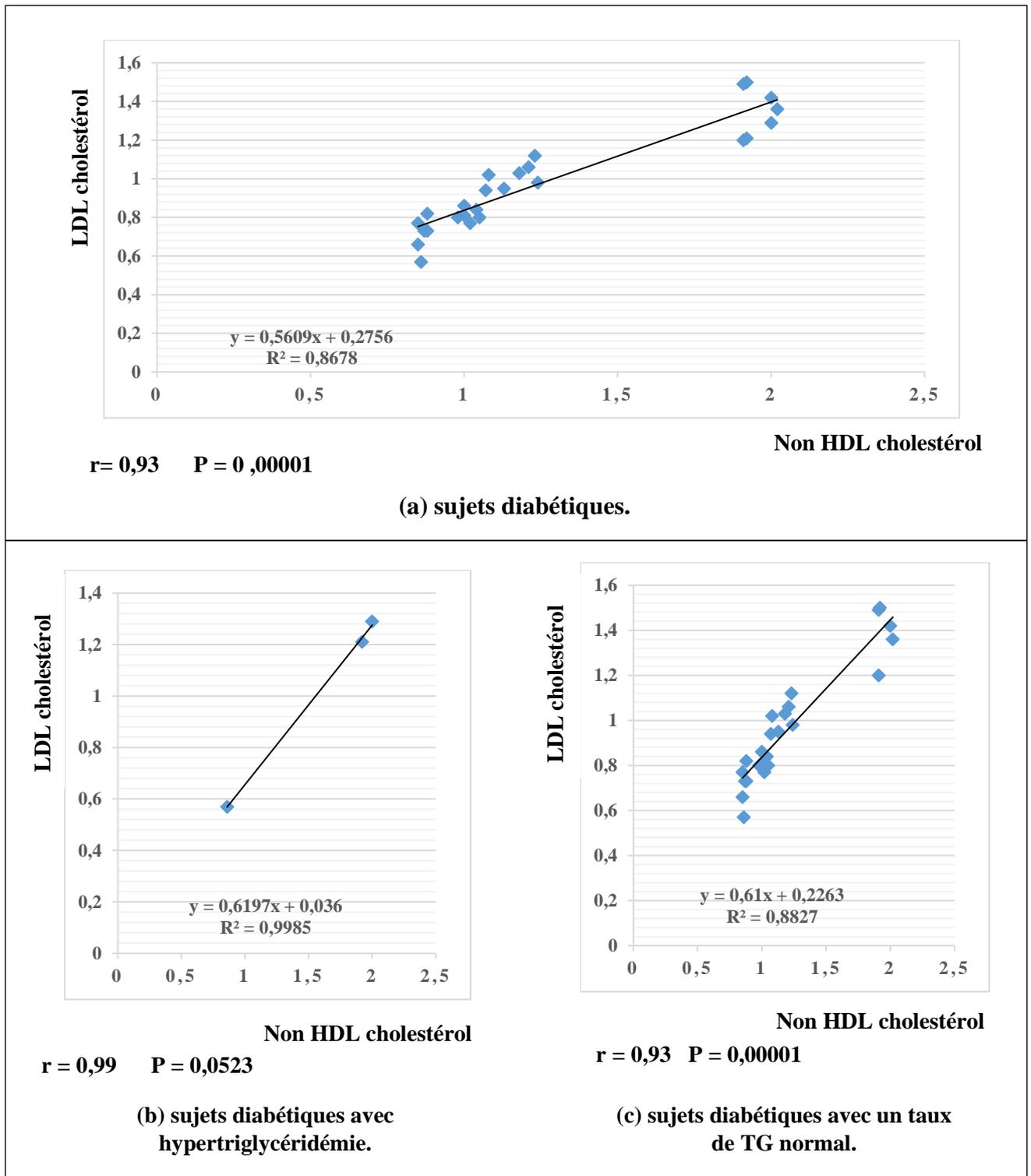
**3.5. La corrélation entre le LDL cholestérol et le Non HDL cholestérol chez les sujets selon le taux de l'Hb1Ac**

- Hb1Ac ≤ 7 %



**Figure 48:** La courbe de corrélation entre le LDL cholestérol et le Non HDL cholestérol chez les sujets diabétiques avec un taux d'Hb1Ac inférieur ou égale à 7%.

- Hb1Ac > 7 %



**Figure 49:** La courbe de corrélation entre le LDL cholestérol et le Non HDL cholestérol chez les sujets diabétiques avec un taux d'Hb1Ac supérieure à 7%.

Le risque cardiovasculaire chez les diabétiques augmente avec le déséquilibre glycémique : plus l'Hb1Ac est élevé plus le risque cardiovasculaire augmente.

On remarque à partir de ces courbes que le coefficient de corrélation « r » augmente lorsque l'on passe de la population non diabétique à la population diabétique. Au sein même de celle-ci, le coefficient de corrélation augmente lorsqu'il y'a une hypertriglycéridémie qui nous amène à dire que la force d'association entre le LDL cholestérol et le Non HDL cholestérol est plus forte lorsqu'il y a une hypertriglycéridémie.

L'âge, le sexe, l'ancienneté du diabète et l'équilibre glycémique jouent un rôle important qui va dans le sens positif dans les variations de la force d'association entre le LDL cholestérol et le Non HDL cholestérol.

Les résultats de la présente étude montrent les faits suivants:

- Une perturbation du métabolisme lipidique représente une anomalie primordiale dans la genèse du risque vasculaire.
- Il est souvent constaté une augmentation des triglycérides avec une augmentation du Non HDL cholestérol.
- Les taux de LDL cholestérol des patients diabétiques ne sont pas très différents de ceux de la population non diabétique.
- Il y a une très bonne corrélation entre le LDL cholestérol et le Non HDL cholestérol chez les sujets diabétiques ayant des taux élevés d'Hb1Ac ( $r = 0,93$ ).
- Plus le diabète est ancien plus il y'a une meilleure corrélation entre le LDL cholestérol et le Non HDL cholestérol ( $r = 0,92$ ).

Plusieurs hypothèses concernant l'implication d'autres composantes lipidiques, autres que le LDL cholestérol, dans la genèse de l'athérosclérose chez le patient diabétique, peuvent être proposées. Il s'agit de:

- L'hypoHDLémie.
- L'hypertriglycéridémie.
- L'élévation du Non HDL cholestérol.

Durant notre travail, nous avons essayé de démontrer le fondement de ces hypothèses. Pour cela, nous avons réalisé des études de corrélation LDL cholestérol/Non HDL cholestérol à des taux différents de TG.

L'étude de cette corrélation montre que plus le taux de TG augmente plus le coefficient de corrélation augmente aussi.

Ces résultats montrent que le LDL cholestérol seul néglige le rôle des autres lipoprotéines VLDL, IDL, LDL modifiées et oxydées, les rémnants de VLDL et IDL dans la genèse de l'athérosclérose, on peut donc envisager une substitution du LDL cholestérol par le Non HDL cholestérol, surtout qu'il présente également un intérêt économique vu la simplicité de sa détermination.

L'hypertriglycéridémie du diabétique est principalement due à l'hypo-insulinémie d'où diminution de l'activité de LPL donc diminution du catabolisme des VLDL. Pendant les périodes de déséquilibre, une hypertriglycéridémie survient. L'insuline étant indispensable à l'action de la lipoprotéine lipase, une carence profonde en insuline, telle qu'elle est observée dans l'acidocétose, s'accompagne d'une hypertriglycéridémie avec éventuellement hyperchylomicronémie. Au cours du diabète insulino-dépendant déséquilibré, l'augmentation de production des VLDL jouer un rôle plus important que la diminution de leur catabolisme.

La diminution du catabolisme des VLDL s'accompagne d'une diminution de la formation des grosse LDL particules et qui sont remplacées par des LDL petites et denses dont le cœur lipidique est pauvre en cholestérol mais riches en TG ; les LDL petites et denses ne sont plus reconnus par les récepteurs B/E ils sont alors captés par les macrophages qui se transforment en cellules spumeuses qui se déposent au niveau de l'intima formant ainsi les stries lipidiques. Ces particules demeurent athérogènes puisqu'elles contiennent l'Apo B, facteur impliqué directement dans l'athérosclérose.

Initialement, il était prévu de doser les apolipoprotéines A et B de tous les sujets de la présente étude. mais, malheureusement, ceci n'a pas pu être réalisé à cause d'une panne de l'appareillage (cobas integrat).

Les résultats de notre étude, qui sont à un degré important, compatibles aux résultats d'autres études internationales. En effet, selon deux études menées par (AMORIS et INTERHEART, 1980) sur un très grand nombre de sujets concernant les Apo lipoprotéines A-I et B comme marqueurs des atteintes coronariennes avaient montré une plus grande différence entre patients et témoins sains avec des mesures d'Apo B ou d'Apo A-I, par rapport à celles de cholestérol-LDL ou HDL et ont définitivement basculé les processus décisionnels en faveur des Apo lipoprotéines B et A-I.

L'étude (AMORIS, 1980) a montré que les taux élevés d'Apo B sont fortement liés à l'augmentation du risque cardiovasculaire à la fois chez les hommes et les femmes et ceci pour une étendue d'âge très large.

Dans cette étude, l'Apo B est un marqueur de risques cardiovasculaires beaucoup plus fort que le cholestérol-LDL, 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 cholestérol-LDL autour de la médiane mais un nombre de particules LDL petites et denses plus élevé, démontré par les taux élevés d'Apo B (WALLDIUS, 2001).

Par ailleurs, dans la Health professional Follow-up Study qui inclut des hommes de 40 à 75 ans, Pischon *et al.* (2000) ont effectué des comparaisons directes par paires lipidiques et ont montré que le Non HDL cholestérol est plus fortement associé aux cardiopathies ischémiques que le LDL cholestérol.

Comme le dosage du LDL cholestérol donne une estimation incomplète des molécules athérogènes, il est important de s'intéresser à d'autres mesures plus complètes de molécule athérogène comme l'Apo B et le Non HDL cholestérol. Ces deux mesures représentent en effet toutes les particules athérogène comprenant des TG (les LDL mais aussi VLDL et IDL) (WAGNER *et al.*, 2002)

Dans des conditions normolipimiques, la majorité du cholestérol athérogène est présent dans les particules de LDL ce qui aboutit à une très forte corrélation entre le LDL cholestérol et le Non HDL cholestérol. La concordance entre le LDL cholestérol et le Non HDL cholestérol diminue lorsque les lipoprotéines riches en TG s'accumulent dans la circulation sanguine. De ces faits, l'utilisation du Non HDL cholestérol est restreinte aux sujets présentant une hypertriglycémie faible ou modérée. Les Apo lipoprotéines, quant à elles, représentent l'avantage d'être mesurées de manière directe, simple et standardisée sans tenir compte du taux de TG.

L'ATP III (Adult Treatment Panel III update, 2004) conclut que l'Apo B et le Non HDL cholestérol sont équivalents en termes de prédiction de risque, notamment par ce que ces deux mesures sont très fortement corrélées. Dans cette étude, ils mettent effectivement, en évidence des associations semblables avec les cardiopathies ischémiques pour l'Apo B et le Non HDL cholestérol.

Dans une autre étude portant sur le diabète en Inde, visant à mettre en évidence le rôle du Non HDL cholestérol et de l'Apo dans l'identification des sujets diabétiques susceptibles de développer une atteinte cardiovasculaire, il a été mis en évidence que l'hyper Apo B est l'anomalie la plus répandue chez les sujets atteints de coronaropathie et de diabète (BEN AHMED, 2007).

En effet, les résultats de cette étude montrent que l'hyper Apo B (avec ou sans cholestérol plasmatique élevé ou TG élevé) caractérisent presque la moitié des hommes qui ont développé une cardiopathie ischémique.

Par ailleurs, il a été démontré que l'Apo B et le Non HDL cholestérol sont des marqueurs équivalents du risque athérosclérotique chez les sujets hypertriglycéridémiques. Cependant, chez les sujets normotriglycéridémiques, l'Apo B semble être un meilleur marqueur de risque que le Non HDL cholestérol.

AHMAD *et al.* (2007) ont comparé l'Apo B et le Non HDL cholestérol, repartie en 2 groupes par le taux de TG chez 95 patients (51 hommes, 44 femmes) pour lesquels un diabète de type 2 venait d'être détecté. Le risque cardiovasculaire a été jugé sur l'épaisseur (>0,8 mm) de l'intima-média carotidienne (IMT). La majorité (n=45) des 60 sujets classés normolipidique sur la base du Non HDL cholestérol et des TG avaient une augmentation de l'Apo B.

La concordance est cependant meilleure dans le groupe hypertriglycéridémie pour les deux alors que dans le groupe normotriglycérides, le Non HDL cholestérol a une très faible concordance.

Une étude menée au niveau du service d'endocrinologie à l'institut national de nutrition de Tunis, visant à mettre en évidence le rôle du Non HDL cholestérol dans le développement des complications cardiovasculaires chez les diabétiques de type 2, a pu démontrer la relation existante entre la concentration de Non HDL cholestérol et la survenue d'événements cardiovasculaires. En effet, le Non HDLc représente actuellement une nouvelle entité biologique d'appréciation du risque cardiovasculaire et par conséquent une atteinte de son objectif chez le diabétique est indispensable afin de le protéger contre les complications vasculaires coronariennes et cérébrales (BEN AHMED, 2007).

Dans une étude effectuée par la division de cardiologie de l'université du LOUVAIN en Belgique, visant à comparer la performance respective des rapports des taux de Non HDL cholestérol/ HDL cholestérol et de l'Apo B/ Apo AI pour classer les diabétiques selon la gravité de la dyslipidémie comparativement au rapport LDL cholestérol /HDL cholestérol. Il a été

démontré que le rapport Apo B/ Apo AI ne fournit pas d'avantage de discrimination, pour classer une population diabétique, que le rapport LDL cholestérol/ HDL cholestérol. La meilleure approche est obtenue avec la rapport Non HDL cholestérol/ HDL cholestérol qui est le moyen le plus facile et le plus rentable de classer les diabétiques en fonction de leur profil lipidique (WALLDIUS *et al.*, 2004).

## **Conclusion**

Ce travail consiste en une étude prospective menée au sein du laboratoire de biochimie du CHU NEDIR Mohamed de la wilaya de Tizi-Ouzou avec la collaboration du personnel de l'association des diabétiques et du foyer de personnes âgées de Boukhafa, Tizi-Ouzou.

Dans cette étude une tentative d'explorer le rôle du Non HDL cholestérol dans prédiction du risque cardiovasculaire dans la population diabétique et de conforter nos résultats à ceux des différentes études qui ont été menées un peu partout dans le monde, afin de montrer l'intérêt de ce marqueur dans la prévention des maladies cardio-vasculaires chez les diabétiques.

Le Non HDL cholestérol est une nouvelle entité biologique qui peut être utilisée pour la décision clinique chez les patients diabétiques faisant une hypertriglycéridémie, l'argument est que le Non HDL comprend le cholestérol de toutes les lipoprotéines athérogènes, il est donc un meilleur indice athérogène que LDL cholestérol, en particulier chez les sujets hypertriglycéridémiques, Cependant, à l'heure actuelle de telles preuves ne sont pas encore disponibles.

Néanmoins, le NCEP a clairement reconnu l'importance du Non HDL cholestérol chez les patients présentant une hypertriglycéridémie, qui peuvent comprendre ceux atteints de diabète.

Pour que le Non HDL cholestérol soit plus applicable à la pratique clinique, des études supplémentaires plus larges et approfondies à celles déjà faites sont nécessaires afin de vérifier sa cohérence comme un facteur prédictif indépendant de maladies coronariennes.

## Références bibliographiques

### A

- ❖ **AHMAD J., KHAN AR., AHMED F., SIDDIQUI S. (2007).** Non-HDL cholesterol versus Apolipoprotein B in the identification of dyslipidemic phenotypes associated with cardiovascular risk in type 2 diabetic dyslipoproteinemia. *Diabetes Metabolic Syndrome Clinical Research reviews*; 1(1):29-36.
- ❖ **ADORNI M., ZIMETTI F., BILLHEIMER J., WANG N., RADER J., PHILLIPS M., ROTHBLAT G. (2007).** The roles of different pathways in the release of cholesterol from macrophages. *Journal Lipid Research* ; 48(11) :2453-2462.
- ❖ **ASSMAN G. (1982).** *Biochemistry of Lipoproteins in Lipid Metabolism and Atherosclerosis.*Schattauer, Verlag (ed). Stuttgart: 14-53.

### B

- ❖ **BACHORIK P.S., ROSS J.W. (1995).** For the NCEP working Group on Lipoprotein Measurement. National Cholesterol Education Program Recommendation for measurement of Low-Density Lipoprotein Cholesterol: executive summary;41(10) :1414-1420
- ❖ **BELLIL D. (2010).** Les attentes des patients diabétiques de type 2 vis-à-vis de la médecine de premier recours et des réseaux de santé. Thèse pour le doctorat en médecine. Académie d'Orléans-Tours. France.
- ❖ **BREWER H., GREGG R., HOEG J., FOJO S. (1988).** Apolipoproteins and lipoproteins in human plasma: an overview; 34(8B):B4-8.
- ❖ **BRESLOW J. (1986).** Molecular genetics of lipoprotein disorders. In *Atherosclerosis VII* N.H.Fidge P.J.Nestel (ed). Excerpta Medica Elsevier Science Publishers Amsterdam. Royaume des Pays-Bas ; 149-152.
- ❖ **BEREZIAT G., CHAMBAZ J., COLARD O., WOLF C. (1988).** Les multiples fonctions des phospholipides cellulaires. *Médecine/ science (Paris)* ; 4(1) :8-15
- ❖ **BOINI S., ERPELDING M., FAGOT-CAMPAGNA A., MESBAH M., CHWALOW J., PENFORNIS A., COLICHE V., MOLLET E., MEADOWS K., BRIANÇON S. (2010).** Factors associated with health-related quality of life in people with type 2 diabetes living in France, *Health and Quality of Life Outcomes*, 8:124.
- ❖ **BOUEE S., DETOURNAY B., BALKAU B., BLICKE JF., ATTALI C., VERGES B., AVIGNON A., HALIMI S. (2010).** Diabète de type 2 : pratiques d'intensification

thérapeutique chez les médecins généralistes en France en 2008-2009. Bulletin épidémiologique hebdomadaire ; 42-43 : 436-440.

- ❖ **BRUINS SLOT K., DORMAN P., LEWIS S., DENNIS M., SANDERCOCK P., STROKE REGISTER L. (2008).** Impact of functional status at six months on long term survival in patients with ischaemic stroke: prospective cohort studies . *British Medical Journal*; 336:376-379.
- ❖ **BURSTEIN M., SAMAILLE J. (1960).** On a rapid determination of the cholesterol bound to the serum alpha- and beta-lipoproteins. *Journal of Clinical Chemistry Acta*, 5: 609-609.

## C

- ❖ **CHAN L. (1992).** Apolipoprotein B, the Major Protein Component of Triglyceride-rich and Low Density Lipoproteins. *Journal of Biological Chemistry*, 267 : 25621 – 25624.
- ❖ **COOPER G., MYERS G., SMITH S., SCHLANT R. (1992).** Blood lipid measurement. Variations and practical utility; 267(12):1652-1660.
- ❖ **CHRISTOFFERSEN M., FRIKKE-SCHMIDT R., SCHNOHR P., JENSEN G., NORDESTGAARD B., TYBJAERG-HANSEN A. (2011).** Xanthelasmata, arcus corneae, and ischaemic vascular disease and death in general population: prospective cohort study . *British Medical Journal*, 343: 5497-5498.

## D

- ❖ **DAGENAIS G., QILONG Y., MANN J., BOSCH J., POGUE J., YUSUF S. (2005).** Prognostic impact of body weight and abdominal obesity in women and men with cardiovascular disease. *American Heart Journal*, 149: 54-60.
- ❖ **DAVIGNON J., GANZ P. 2004.** Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 109 (23suppl1), III-27-III-32.
- ❖ **DAVIS R. (1999).** Cell and molecular biology of the assembly and secretion of apolipoprotein B-containing lipoproteins by the liver. *Biochimica Biophysica Acta*; 1440: 1-31.
- ❖ **DAVIES M.J. (1996).** Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White lecture 1995. *Circulation*; 94: 3013-20.
- ❖ **DEAN M., HAMON Y., CHIMINI G. (2001).** The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. *Laboratory of Genomic Diversity, National Cancer Institute*; 560 :21-18.

- ❖ **DESCAMPS O. (2007).** Nouvelles recommandation 2007 en matière de prévention cardiovasculaire. Aspects lipidiques. *Louvain médical*. 126(10) :90.
- ❖ **DUCOBU J., SCHEEN A., VAN GAAL L., VELKENIERS B., HERMANS M. (2008).** Belgian expert opinion: how to reduce the residual risk in atherogenic dyslipidaemic patients: place of fibrates. *acta cardiologica*;63(2):235-48.

## E

- ❖ **EISENBERG S. (1984).** High density lipoprotein metabolism. *Journal of Lipid Research*; 25: 1017-1058.
- ❖ **ELLERBE P., MEISELMAN S., SNIEGOSKI LT., WELCH J ., WHITE V. (1989).** Determination of serum cholesterol by a modification of the isotope dilution mass spectrometric definitive method. *Analytical Chemistry*; 61:1718–23.
- ❖ **ELLERBE P., SNIEGOSKI L., WELCH M. (1995).** Isotope dilution mass spectrometry as a candidate definitive method for determining total glycerides and triglycerides in serum. *Clinical Chemistry*; 41:397–404.
- ❖ **ÉMOND V., OUHOUMMANE N. (2005).** Hospitalisations et décès après infarctus aigu du myocarde chez les personnes diabétiques : mesures produites dans le cadre du développement du système de surveillance du diabète. Québec, Institut national de santé publique du Québec. Canada.

## F

- ❖ **FEI H., MAEDA S., KIRII H. (2000).** Evaluation of Two Different Homogeneous Assays for LDL-Cholesterol in Lipoprotein-X-positive Serum. *Clinical Chemistry*; 46: 1351–1356.
- ❖ **FERRIERES J., RUIDAVETS J.B., PERRET B. (2005).** Prevalence of dyslipidaemias in a representative sample of the French population. *Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux*; 98:127–132.
- ❖ **FRIEDEWALD WT., LEVY RI., FREDRICKSON DS. (1972).** Estimation of the Concentration of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Plasma, Without Use of the Preparative Ultracentrifuge. *Clinical Chemistry*; 18:499–502.
- ❖ **FORTE T., NICHOLS A. (1972).** Application of electron microscopy to the study of plasma lipoprotein structure. *Advances in Lipid Research*; 10: 1-41.
- ❖ **FRUCHART J. (1985).** Valeur sémiologique des apolipoprotéines. *Revue de Médecine Interne*; 6 : 41-48.

## G

- ❖ **GAN S., BEAVER S., HOUCK P., MACLEHOSE R., LAWSON H., CHAN L. (2000).** Treatment of acute myocardial infarction and 30-day mortality among women and men. *New England Journal of Medicine*; 343:8-15.
- ❖ **GRENIER B., BOURDILLON F., GAGNAYRE R. (2007).** Le développement de l'éducation thérapeutique en France : Politiques publiques et offres de soins actuelles. *Santé Publique* 2007; 4 (19):283-92.
- ❖ **GHISELLI G., KRISHNAN S., BEIGEL Y., GOTTO A. (1986).** Plasma metabolism of apoprotein A IV in humans. 1. *Lipid Research*; 27 : 813-827.
- ❖ **GRUNDY S., BILHEIMER D., CHAIT A. (1993).** Summary of the second report of the national cholesterol education program (National Centers for Environmental Prediction) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel II). *Journal of the American Medical Association*; 269:3015–3023.

## H

- ❖ **HAVEL R., EDER H., BRAGDON J. (1955).** The distribution and chemical composition of ultracentrifugally separated lipoproteins in human serum. *The Journal of clinical investigation* 34: 1345–1353.
- ❖ **HIATT W. (2001).** Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *New England Journal of Medicine*; 344: 1608-1621.
- ❖ **HOLZAPFEL G. ERWIN-STEIN R.D.B., HUGHES T.J. (2004).** Computational biomechanics of soft biological tissue. In : *Electronic Data Systems, Encyclopedia Of Computational Mechanics*; 1(1):682.
- ❖ **HUMPHREY J. (2002).** Cardiovascular solid mechanics : cells,tissues, and organs. Springer Verlag;1(1):757.

## I

- ❖ **IGNAZI G. (1966).** Réflectométrie cutanée d'enfants mélano-africains et européens. *Bulletins et mémoires de la Société d'Anthropologie de Paris*; 9:123–135.
- ❖ **IRIBARREN C., KARTER A., ALAN S., FERRARA A., LIU J., SIDNEY S., SELBY J. (2001).** Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation*;103: 2668-73.

## J

- ❖ **JAHN C., OSBORNE J., SCHAEFER E., BREWER H. (1983).** Activation of the enzyme activity of hepatic lipase by apolipoprotein A II. Characterization of a major component of high density lipoprotein as the activating plasma component in vitro. *European Journal of Biochemistry*; 131 : 25-29.

## **K**

- ❖ **KALITA P., SCHAEFER R. (2008).** Mechanical models of artery walls. *Archives of Computational Methods in Engineering* 15 (1), 1–36.
- ❖ **KANE. (1983).** *Annual Review of Physiology*. 45, 637-650.
- ❖ **KENNEDY D.M., JOHNSON A.B., HILL P.G. (1998).** A comparison of automated fructosamine and HbA1C methods for monitoring diabetes in pregnancy. *Annals of Clinical Biochemistry*; 35:283-289.
- ❖ **KUULASMAA K. (2000).** Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations. *Lancet*: 675-687.

## **L**

- ❖ **LEE D., CHIU M., DOUGLAS G., KAREN T., WANG G., AUSTIN P., MATTERN M., MITIKU T., SVENSON L., PUTNAM W., FLANAGAN W., JACK T. (2009).** Trends in risk factors for cardiovascular disease in Canada: temporal, socio-demographic and geographic factors. *Canadian Medical Association Journal*; 181(3-4):127-128.
- ❖ **LIBBY P. (2001).** Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*; 104 (3), 365–372.
- ❖ **LIBBY P., MASERI A., RIDKER P. (2002).** Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*; 105 (9), 1135.
- ❖ **LUC G., TURPIN G., DE GENNES J. (1983).** Les apoprotéines ; structures, fonctions et modifications pathologiques. *Annales de Médecine Interne.*; 134: 695-701.
- ❖ **LECACHEUX M., KARILA L., AUBIN H.J., DUPONT P., BENYAMINA A., MAMAN J., LEBERT A., REYNAUD M. (2009).** Altérations cognitives liées au tabac. *La Presse Médicale* ; 38( 9) :1241–1252.

## **M**

- ❖ **MADJID M., ZARRABI A., LITOVSKY S., WILLERSON J., CASSCELLS W. (2004).** Finding vulnerable atherosclerotic plaques: is it worth the effort. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*; 24: 1775-1782.
- ❖ **MAHLEY R., INNERATY T., RALL S., WEISGRABER K. (1984).** Plasma lipoproteins: apolipoprotein structure and function. *Journal of Lipid Research*; 25: 1277-1294.
- ❖ **MALLOY M.J., KANE J.P. (2001).** A risk factor for atherosclerosis: triglyceride-rich lipoproteins. *Advances in Internal Medicine*; 47: 111–136.
- ❖ **MARSHALL W. (2005).** *Biochimie médicale : Physiologie et diagnostic*. Elsevier SAS, 385.
- ❖ **MELLITUS D. (2011).** Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*; 27: S5-S10.
- ❖ **MILLER W., RIFAIN., WARNICK G.R., DOMINICZAK M.H. (2000).** Matrix effects in the measurement and standardization of lipids and lipoproteins. In: (ed) *Handbook of lipoprotein testing 2nd Edition*. Association communications consulting agencies, 695–716.
- ❖ **MILLER W. (2003).** Specimen materials, target values and commutability for external quality assessment (proficiency testing) schemes. *Clinical Chemistry Acta*; 327: 25–37.

## N

- ❖ **NAUCK M., WARNICK G.R., RIFAI N. (2002).** Methods for measurement of LDL-cholesterol: A critical assessment of direct measurement by homogeneous assays versus calculation. *Clinical Chemistry*; 48: 236–254.
- ❖ **NORDESTGAARD B., CHAPMAN M., RAY K. (2010).** Lipoprotein (a) as a cardiovascular risk factor: current status. *European Heart Journal*; 31: 2844–2853.

## O

- ❖ **OHWAKI K., YANO E., NAGASHIMA H., HIRATA M., NAKAGOMI T., TAMURA A. (2004).** Blood pressure management in acute intracerebral hemorrhage: relationship between elevated blood pressure and hematoma enlargement. *Stroke*; 35: 1364-1367.

- ❖ **OLOFSSON S., ASP L., BORÉN J., (1999).** The assembly and secretion of apolipoprotein B-containing lipoproteins. *Current Opinion in Lipidology* ;10: 341–346.

## **P**

- ❖ **PARADIS G., THIVIERGE C. (2004).** Les maladies cardiovasculaires: facteurs de risque. *Prévention en pratique médicale.* Direction de santé publique de Montréal-Centre.
- ❖ **PANTEGHINI M. (2001).** Recent advances in the measurement of LDL cholesterol in serum. *Laboratoriums Medizin*; 25: 284–287.

## **R**

- ❖ **ROBERT J., CZERNICHOW P., DORCHY H. (1989).** Acidocétose diabétique. In : *Diabétologie pédiatrique.* eds. Doin, Paris. France, 139-152.
- ❖ **ROHEIM P. (1986).** Atherosclerosis and lipoprotein metabolism. Role of reverse cholesterol transport. *American Journal of Cardiology*; 57: 3 C-10 C.

## **S**

- ❖ **SARAVANE D., FEVE B., FRANCES Y., CORRUBLE E., LANCON C., CHANSON P., MAISON P., TERRA J.L., AZORIN J.M. (2009).** Élaboration de recommandations pour le suivi somatique des patients atteints de pathologie mentale sévère. *L'Encéphale* ; 35(4) :330–339.
- ❖ **SNIDERMAN A., WILLIAMS K., CONTOIS J. (2011).** A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. *Circulation Cardiovascular Quality and Outcomes*; 4(3):337-45.
- ❖ **SNIDERMAN A., SHAPIRO D., MARPOLE B., SKINNER B., TENG P., KWITEROVICH J. (1980).** Association of coronary atherosclerosis with hyperapobetalipoproteinemia: increased protein but normal cholesterol levels in human plasma low density (beta) lipoproteins. *Proceedings of the National Academy of Sciences.USA. Amérique.* 77: 604-608.
- ❖ **SRISAWASDI P., KROLL M.H., LOLEKHA P.H. (2007).** Advantages and disadvantages of serum cholesterol determination by the kinetic vs the end point method. *American Journal of Clinical Pathology*: 127: 906–918.

- ❖ **STRATTONI M., ADLLERA I., NEILH A., MATTHEWERSD R., MANLEYS E., CULLICA., HADDEN D., TURNER R.C., HOLMAN R.R. (2002).** Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS). Prospective observational study. *British Medical Journal*.
- ❖ **SUGIUCHI H., UJI Y., OKABE H. (1995).** Direct measurement of high-density lipoprotein cholesterol in serum with polyethylene glycol-modified enzymes and sulfated  $\alpha$ -cyclodextrin. *Clinical Chemistry* 41:717–723.

## T

- ❖ **TOPOL E.J., YADAV J.S. (2000).** Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. *Circulation*;101: 570-80.
- ❖ **TURPIN G., BRCKERT E. (1999).** Les hypercholestérolémies familiales. *Annales de Médecine interne ; 150(8) :605-6014.*

## V

- ❖ **VANCE D.E., VAN DEN BOSCH H. (2000).** Cholesterol in the year 2000. *Biochimica Biophysica Acta*; 1529(1-3):1-8.
- ❖ **VIRANI S. (2011).** Non-HDL cholesterol as a metric of good quality of care: opportunities and challenges. *texas institute heart journal*;38(2):160-2

## W

- ❖ **WAGNER A.M., JORBA O., RIGLA M., ALONSO E., ORDONEZ-LLANOS J., PEREZ A. (2002).** LDL cholesterol/ apolipoprotein B ratio is a good predictor of LDL phenotype B in type 2 diabetes. *Acta Diabetologica*; 39(4):215-20.
- ❖ **WALLDIUS G., JUNGNER I., HOLME I., AASTVEIT A.H., KOLAR W., STEINER E. (2001).** High apolipoprotein B, low apolipoprotein AI, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study) : a prospective study. *Lancet*; 358:2026-2033.
- ❖ **WATTS G.F., HAN D., BARREF P. (2004).** Lipoprotein kinetics in the metabolic syndrome: pathophysiological and therapeutic lessons from stable isotope studies.
- ❖ **WHITE G. (2011).** Metrological traceability in clinical biochemistry. *annals clinical biochemistry ; 48:393–409.*

- ❖ **WIVIOTT S., BRAUNWALD E. (2004).** Unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: part I. Initial evaluation and management, and hospital care. *American Family Physician*; 70(3): 525-532.

**Tableau VIII:** Répartition de la population recrutée selon la maladie chez les deux sexes.

Groupe	Nombre	Sous-groupe	Nombre
Sujets diabétiques	40	Avec hypertriglycémie	6
		Avec un taux de TG normal	34
Sujets non diabétiques	40		
Total	80		40

**Tableau IX:** Répartition de la population recrutée selon la maladie chez les sujets de sexe féminin

Groupe	Nombre	Sous-groupe	Nombre
Sujets diabétiques	19	Avec hypertriglycémie	2
		Avec un taux de TG normal	17
Sujets non diabétiques	18		
Total	37		19

**Tableau X:** Répartition de la population recrutée selon la maladie chez les sujets de sexe masculin.

Groupe	Nombre	Sous-groupe	Nombre
Sujets diabétiques	21	Avec hypertriglycémie	4
		Avec un taux de TG normal	17
Sujets non diabétiques	22		
Total	43		21

**Tableau XI:** Répartition des sujets selon les tranches d'âge.

<b>Groupe Tranches d'âge</b>	<b>Nombre des sujets diabétiques</b>	<b>Nombre des sujets non diabétiques</b>
<b>&lt;45</b>	<b>21</b>	<b>11</b>
<b>45-55</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>&gt;55</b>	<b>15</b>	<b>24</b>
<b>Total</b>	<b>40</b>	<b>40</b>

**Tableau XII:** Répartition des sujets diabétiques selon les tranches d'âge et le taux de TG.

<b>Tranches d'âge</b>	<b>Nombre de diabétiques avec hypertriglycéridémie</b>	<b>Nombre de diabétiques avec un taux de TG normal</b>
<b>&lt;45</b>	<b>0</b>	<b>21</b>
<b>45-55</b>	<b>2</b>	<b>2</b>
<b>&gt;55</b>	<b>4</b>	<b>11</b>
<b>Total</b>	<b>6</b>	<b>34</b>

**Tableau XIII:** Répartition des facteurs de risques chez la population étudiée.

	<b>Obésité</b>	<b>Antécédents familiaux</b>	<b>HTA</b>	<b>Dyslipidémie</b>	<b>Tabac</b>
<b>Sujets non diabétiques</b>	<b>9</b>	<b>1</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>6</b>
<b>Sujets diabétiques</b>	<b>8</b>	<b>34</b>	<b>10</b>	<b>3</b>	<b>5</b>

**Tableau XIV:** Répartition facteurs de risques chez les sujets diabétiques avec et sans hypertriglycéridémie.

	<b>Tabac</b>	<b>HTA</b>	<b>Dyslipidémie</b>	<b>Antécédents familiaux</b>	<b>Obésité</b>
<b>Diabétiques avec hypertriglycéridémie</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>5</b>	<b>4</b>
<b>Diabétiques avec un taux de TG normal</b>	<b>4</b>	<b>8</b>	<b>2</b>	<b>29</b>	<b>4</b>

**Tableau XV :** Répartition de la population étudiée selon le nombre de facteurs de risques.

Nombre de FDR	Sujets non diabétiques	Sujets diabétiques
<b>0 FDR</b>	<b>22</b>	<b>4</b>
<b>1-2 FDR</b>	<b>17</b>	<b>26</b>
<b>≥ 3 FDR</b>	<b>1</b>	<b>10</b>
<b>Total</b>	<b>40</b>	<b>40</b>

**Tableau XVI:** Répartition des sujets diabétiques selon le nombre des facteurs de risque et le taux de TG.

Nombre de FDR	Sujets avec un taux de TG normal	Sujets avec hypertriglycémie
<b>0 FDR</b>	<b>4</b>	<b>0</b>
<b>1-2FDR</b>	<b>23</b>	<b>3</b>
<b>≥ 3 FDR</b>	<b>7</b>	<b>3</b>
<b>Total</b>	<b>34</b>	<b>6</b>

**Tableau XVII:** Répartitions des sujets diabétiques selon l'ancienneté du diabète

Ancienneté du diabète	Nombre
<b>≤ 5ans</b>	<b>11</b>
<b>6-15 ans</b>	<b>20</b>
<b>≥ 16 ans</b>	<b>9</b>
<b>Total</b>	<b>40</b>

**Tableau XVIII:** Répartition des sous-groupes diabétiques selon l'ancienneté du diabète.

Sous-groupe	Nombre de diabétiques avec hypertriglycémie	Nombre de diabétiques avec un taux de TG normal
≤ 5ans	2	9
6-15 ans	3	17
≥ 16 ans	1	8
<b>Total</b>	<b>6</b>	<b>34</b>

**Tableau XIX:** Répartition des sujets diabétiques selon le taux de l'Hb1Ac.

Taux de l'Hb1Ac	Nombre
≤ 7 %	13
> 7 %	25
<b>Total</b>	<b>38</b>

**Tableau XX:** Répartition des sous-groupes diabétiques selon le taux d'Hb1Ac.

Sous-groupe	Nombre de diabétiques avec hypertriglycémie	Nombre de diabétiques avec un taux de TG normal
≤ 7%	3	10
> 7%	3	22
<b>Total</b>	<b>6</b>	<b>32</b>

**Tableau XXI:** Répartition des sujets selon le taux de cholestérol total.

Groupe	Nombre de diabétiques	Nombre de non diabétiques
Taux normaux	28	29
Taux pathologiques	12	11
Total	40	40

**Tableau XXII:** Répartition des sous-groupes diabétiques selon le taux du cholestérol total.

Sous-groupe	Nombre de diabétiques avec hypertriglycémie	Nombre de diabétiques avec un taux de TG normal
Taux normaux	2	26
Taux pathologiques	4	8
Total	6	34

**Tableau XXIII:** Répartition des sujets selon le taux de HDL cholestérol.

Groupe	Nombre de diabétiques	Nombre de non diabétiques
Taux normaux	40	40
Taux pathologiques	0	0
Total	40	40

**Tableau XXIV:** Répartition des sujets selon le taux du LDL cholestérol.

Groupe	Nombre de diabétiques	Nombre de non diabétiques
Taux normaux	39	40
Taux pathologiques	1	0
Total	40	40

**Tableau XXV:** Répartition des sous-groupes diabétiques selon le taux du LDL cholestérol.

Sous-groupe	Nombre de diabétiques avec hypertriglycémie	Nombre de diabétiques avec un taux de TG normal
Taux normaux	5	34
Taux pathologiques	1	0
Total	6	34

**Tableau XXVI:** Répartition des sujets selon le taux du Non HDL cholestérol.

Groupe	Nombre de diabétiques	Nombre des non diabétiques
Taux normaux	32	38
Taux pathologiques	8	2
Total	40	40

**Tableau XXVII:** Répartition des sous-groupes diabétiques selon le taux du Non HDL cholestérol

Sous-groupe	Nombre de diabétiques avec hypertriglycémie	Nombre de diabétiques avec un taux de TG normal
Taux normaux	3	29
Taux pathologiques	3	5
Total	6	34

Ministère de la santé et de la population

Et de la réforme hospitalière

Centre hospitalo-universitaire

Nedir Mohamed de Tizi-Ouzou

Laboratoire de Biochimie



## Fiche individuelle de renseignement

**Nom :** .....

**Prénom:** .....

**Sexe:** .....

**Age:** .....

**Taille:** .....

**Tour de taille :** .....

**Poids :** .....

**Antécédents personnels :**

- |   |                                |  |
|---|--------------------------------|--|
| - Diabète : type 1 <input type="checkbox"/> | type2 <input type="checkbox"/> | - Age du diabète : .....                     |
| - HTA <input type="checkbox"/>              |                                | - Tabac <input type="checkbox"/>             |
| - IDM <input type="checkbox"/>              |                                | - Alcool <input type="checkbox"/>            |
| - Dyslipidémie <input type="checkbox"/>     |                                | - Obésité <input type="checkbox"/>           |
| - Contraception <input type="checkbox"/>    |                                | - Activité sportive <input type="checkbox"/> |
| - Autres : .....                            |                                |  |
| .....                                       |                                |  |

**Antécédents familiaux:**

- Diabète
- HTA
- IDM
- Dyslipidémie
- Autres : .....
- .....

**Symptômes /Objet de la consultation:** .....

.....

**Traitement :** .....

.....

Résumé

Le Non HDL cholestérol représente une nouvelle entité biologique dans l'appréciation du risque cardio-vasculaire. En effet, il serait un meilleur marqueur que le LDL cholestérol pour la décision thérapeutique chez les patients diabétiques présentant une hypertriglycéridémie. Le présent travail est une étude prospective menée sur des résultats de bilans lipidiques effectués chez des patients diabétiques et non diabétiques (témoins). Les résultats ont démontré, qu'en général, l'augmentation des triglycérides est associée à l'augmentation du Non HDL cholestérol ; la perturbation du métabolisme lipidique représente une anomalie primordiale dans la genèse du risque vasculaire. La présente étude a permis de prouver que le taux du LDL cholestérol des patients diabétiques ne diffère pas de celui des sujets non diabétiques. Aussi, il y a une bonne corrélation entre le LDL cholestérol et le Non HDL cholestérol, chez les sujets diabétiques ; elle s'accroît avec l'âge ( $r = 0,92$ ) et le taux d'hémoglobine glyquée ( $r = 0,93$ ).

**Mots clés :** Diabète, hypertriglycéridémie, LDL cholestérol, maladies cardio-vasculaires, Non HDL cholestérol.

### **Abstract**

Non HDL cholesterol represents a new biological entity for cardiovascular risk assessment. Indeed, it would be a better marker than LDL cholesterol for therapeutic decision in diabetic patients with hypertriglyceridemia. The present work is a prospective study on results of lipidic assessments of diabetics and non-diabetics (control).

The results showed that, in general, increased levels of triglycerides raised HDL cholesterol levels; lipidic metabolism disruption represents a primary abnormality in vascular risk genesis. This study proved that LDL cholesterol levels are similar in diabetics and non-diabetics. Furthermore, there is a good correlation between LDL cholesterol and Non-HDL cholesterol of diabetic subjects; it increases with duration of diabetes ( $r = 0.92$ ) and glycosylated hemoglobin levels ( $r = 0.93$ ).

**Keywords:** Cardiovascular diseases, diabetes, hypertriglyceridemia, LDL cholesterol, Non HDL cholesterol.