

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur  
et de la Recherche Scientifique

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Université Mouloud Mammeri  
FACULTE DE MEDECINE  
TIZI OUZOU



جامعة مولود معمري  
كلية الطب  
تيزي وزو

†.Θ%ΛΛ.Πξ†Γ%Η%Λ.†ΓΗ%ΓΓ%Q

Département de Pharmacie  
N° D'ORDRE :

## MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

Présenté et soutenu publiquement

Le 06 JUILLET 2017

En vue de l'obtention du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Thème :

**Evaluation du bilan lipidique au niveau du  
laboratoire de biochimie de Tizi-Ouzou**

Réalisé par :

MADJOU DJ Nabila

MOULLA Nina

Promotrice : Dr DAMANI D

Co-promoteur: Dr MEHNI M.E.H

Membres du jury :

Dr. CHIBAH A	MAHU	Faculté de Médecine	UMMTO	Président de jury
Dr. BELKAID N	MAHU	Faculté de Médecine	UMMTO	Examinatrice I
Dr. AMIRAT K	MAHU	Faculté de Médecine	UMMTO	Examinatrice II

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2016/2017

## *Remerciements*

*D'abord, nous tenons à remercier notre encadreur Docteur DAHMANI D, maitre-assistante hospitalo-universitaire en Biochimie à l'université de Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou : nous avons eu le privilège de travailler dans votre équipe et d'apprécier vos qualités et vos valeurs. Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines. Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude.*

*Nous remercions également Docteur MEHNI M.E.H, maitre-assistant hospitalo-universitaire en Biochimie à l'université de Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou pour son aide précieuse notamment pour l'exploitation statistique de nos données, vos compétences et votre sympathie nous ont vraiment touché, Nous vous prions de trouver ici l'expression de notre respect et de notre profonde reconnaissance.*

*Merci à vous mesdames : Dr BELKAID N et Dr AMIRAT K de nous avoir fait l'honneur d'examiner ce mémoire. Veuillez accepter, l'assurance de notre estime et profond respect.*

*Nous adressons également nos sincères remerciements à Monsieur CHIBAH A, Maitre assistant de Biochimie à l'université de Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou d'avoir accepté de présider le jury.*

*Nous ne manquerons pas de remercier Madame TOUAT A ainsi que toute l'équipe du laboratoire centrale pour leur compréhension et leur gentillesse.*

*Nos remerciements vont également à Mr Mamou M, maitre-assistant hospitalo-universitaire en chimie analytique pour nous avoir accompagné tout au long de notre cursus, ainsi qu'à toute l'équipe pédagogique d'avoir contribué à notre formation.*

*Enfin, nous remercions toute personne ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de ce projet de fin d'étude.*

## *Dédicaces*

*Avant toute chose, je remercie Dieu, le tout puissant, pour m'avoir donnée la force, la volonté, et la patience durant toutes mes années d'études.*

*A mes très chers parents : autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soient elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance. Je vous dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain. Que Dieu le tout puissant vous préserve, vous accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et vous protège de tout mal.*

*A mes très chères sœurs Yasmina et Leticia : Pour toute la complicité et l'entente qui nous unissent (min dak ;)), ce travail est un témoignage de mon attachement et de mon amour.*

*A toute ma grande famille et particulièrement à mes deux cousines Safia et Sabrina.*

*A mes amies Lydia et Sarah : pour tous les bons moments que nous avons partagé.*

*A tous mes amis (e) de la promotion 2011-2017 en particulier : Antinéa, Meriem, Ouardia, Rabah, Saliha, Hanane .....*

*A ma binôme et meilleure amie depuis le collège : Nina.*

*Nabila*

## *Dédicaces*

*A dieu le tout puissant, le clément, qui m'a guidé sur le bon chemin.*

*A mon très chère père ; l'homme qui m'a toujours encourager pour apprendre, pour découvrir, pour être curieuse et ambitieuse dans la vie, pour chercher à savoir, à savoir les mystères de la science. Avec ta patience et ta sagesse t'a su m'apprendre à être objective, à comprendre le sens des choses, à avoir un bagage intellectuel. Avec tes sacrifices t'a bien veillé pour notre bien-être, pour notre bonheur. Tout ce que je veux c'est d'être à la hauteur de tes espérances. Merci pour votre soutien « thanmirth a vava »*

*A ma très chère mère, toi qui as toujours veillée à ce que je sois brillante dans mes études. Tu as toujours été présente à mes côtés pour me consoler quand il fallait. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études. Tu m'a appris à être modeste et simple quel que soit la place qu'on occupe dans la vie. Tu étais toujours pour moi un exemple de persévérance, de courage et de générosité et pour cela Je te dédie ce travail, que dieu te protège et te garde. Merci pour votre amour « thanmirth a yema »*

*A mes chère frères ; Massinissa et Mazigh, merci pour votre aide, merci pour ton soutien haroune, merci pour tes blagues zamigh. Là c'est bon j'ai terminé mes études et je n'aurais plus d'excuse pour préparer le dîner à temps.*

*A mes chères sœurs : Dahya, Fetta et Sabrina, l'ambiance qu'on partageait est inoubliable. Même si je suis fâché de vous temps en temps, c'est parce que je sais bien que je resterai toujours petite a votre regard. Mes chères sœurs merci pour votre amour, votre soutien, je vous adore. Tita bientôt ton mariage, tu vas nous manquer.*

*A mon chère fiancé ; tu m'a toujours encourager pour y aller de l'avant, tu as su me donner confiance, tu m'as donné la force pour aller jusqu'au bout. C'est avec fierté que je partage ce moment avec toi. Merci pour tout, merci pour la règle de trois.*

*A mes chères neveux ; saadi et rayan et à leur père Amar*

*A mes grands-parents maternelle ; merci pour vos histoires.*

*A mes grands-parents paternelle ; que dieu vous accueille dans son vaste paradis*

*A mes cousin et cousines*

*A ma belle-mère ainsi que toute sa famille : son époux, ces fils ; Rafik, Nazim et Laarbi, sa fille lamia et sa belle-fille samira sans oublier la petite manel.*

*A mes chères ami(e)s ; Antinéa, Meriem, Ouardia, Louiza, Rabah, Lila, Tinhinen, Selma, Faiza, Kenza, Katia, Sabrina, Lydia, Nouara, Fatima, Lamia, Hassiba, Rosa, Kouceila, Karim, Ramdane, Ghiles, Youva, Slimane 2, Malha, Boussaad, Zahoua, Soraya, Nabila, Farida, Sarah pharm, Sarah med, ainsi qu'a toute la promotion et a l'ensemble de mes ami(e)s et connaissance*

*A mes très chère amies ; Lynda, Saliha et Hanane, merci pour les très beaux moments qu'on a passé ensemble, je ne vous oublierai jamais.*

*A ma très chère binôme Nabila que je connais depuis presque 15 ans. Ce travail est le fruit de notre amitié*

**REMERCIEMENTS**

**DEDICACES**

**LISTE DES ABREVIATIONS**

**LISTE DES TABLEAUX**

**LISTE DES FIGURES**

**INTRODUCTION GENERALE ..... 1**

**OBJECTIFS ..... 2**

**PARTIE THEORIQUE**

**CHAPITRE I : GENERALITES SUR LES LIPIDES**

1. Définition des lipides ..... 3

2. Rôle des lipides ..... 3

3. Les lipides circulants ..... 3

3.1. Acides gras ..... 3

3.2. Phospholipides ..... 4

3.3. Triglycérides ..... 4

3.4. Cholestérol..... 4

4. Etude des lipoprotéines ..... 5

4.1. Définition ..... 5

4.2. Structure générale des lipoprotéines ..... 5

4.3. Classification des lipoprotéines ..... 6

4.4. Les apoprotéines ..... 8

4.5. Le métabolisme des lipoprotéines..... 9

4.5.1. Les récepteurs des lipoprotéines ..... 9

4.5.2. Le métabolisme des chylomicrons..... 10

4.5.3. Le métabolisme des VLDL ..... 11

4.5.4. Le métabolisme des LDL..... 12

4.5.5. Le métabolisme des HDL ..... 13

**CHAPITRE II: BILAN LIPIDIQUE**

1. Définition ..... 15

2. Intérêt : ..... 15

3. Exploration d'une anomalie lipidique EAL et ses conditions de réalisation ..... 15

## Table des matières

---

3.1. Aspect du sérum.....	15
3.2. Le test de crémage.....	16
3.3. Dosage du cholestérol total.....	16
3.3.1. Méthodes enzymatiques utilisant un chromogène phénolique .....	17
3.3.2. Méthodes utilisant un chromogène non phénolique .....	17
3.3.3. Techniques chromatographiques .....	18
3.4. Dosage des triglycérides.....	18
3.5. Dosage du Cholestérol HDL .....	19
3.5.1. Techniques de précipitation sélective des lipoprotéines.....	19
3.5.2. Méthodes homogènes .....	20
3.5.3. Méthode de référence.....	21
3.6. Dosage du Cholestérol LDL.....	21
3.6.1. Méthodes utilisées par les laboratoires de biologie médicale .....	22
3.6.2. Méthode de référence : la $\beta$ -quantification.....	24
3.7. Dosage des apoprotéines AI et B .....	24
3.8. Valeurs usuelles .....	25
4. Analyses complémentaires du bilan d'exploration usuelle .....	26

### **CHAPITRE III: DYSLIPIDEMIES**

1. Définition .....	28
2. Classification des dyslipidémies .....	28
3. Les causes de dyslipidémies.....	28
4. Les hyperlipoprotéïnémies .....	29
4.1. Classification des hyperlipoprotéïnémies .....	29
4.1.1. Les hyperlipoprotéïnémies primaires .....	29
4.1.1.1. L'hypercholestérolémie primitive ou essentielle (type IIA) .....	30
4.1.1.1.1. Hypercholestérolémies familiales monogéniques .....	30
4.1.1.1.2. Hypercholestérolémies polygéniques.....	31
4.1.1.2. Les hypertriglycéridémies pures .....	32
4.1.1.2.1. Hyperlipoprotéïnémie de type I ou Hypertriglycéridémie exogène .....	33
4.1.1.2.2. Hyperlipoprotéïnémie de type IV ou Hypertriglycéridémie endogène .....	33
4.1.1.2.3. Hyperlipoprotéïnémie de type V ou Hypertriglycéridémie mixte.....	34
4.1.1.3. Les hyperlipoprotéïnémie mixtes primitives .....	34
4.1.1.3.1. Hyperlipoprotéïnémies combinée de type II b .....	35

## Table des matières

---

4.1.1.3.2. Hyperlipoprotéinémies de type III ou dys- $\beta$ -lipoprotéinémie.....	35
4.1.2. Les hyperlipoprotéinémies secondaires.....	36
5. Les hypolipoprotéinémies.....	36
6. Prise en charge des dyslipidémies.....	37
6.1. Cibles thérapeutiques.....	37
6.2. Changements du mode de vie pour améliorer le profil des lipides plasmatiques.....	37
6.3. Stratégies thérapeutiques générales.....	37
<b>CHAPITRE IV: ATHEROSCLEROSE ET MALADIES CARDIOVASCULAIRES</b>	
1. Définition.....	39
2. Dyslipidémies et risque cardiovasculaire.....	39
3. Mécanisme de l'athérosclérose.....	40
3.1. Rôle athérogène des lipoprotéines de faible densité.....	40
3.2. Rôle protecteur des HDL.....	41
4. Maladies cardiovasculaires et Athérosclérose.....	42
4.1. Définition.....	42
4.2. Maladies cardiovasculaires.....	42
4.2.1. Les cardiopathies ischémiques.....	42
4.2.2. Les maladies cérébrovasculaires.....	42
4.2.3. Les maladies vasculaires périphériques.....	43
4.3. Facteurs de risque cardiovasculaire.....	43
4.4. Prévention des maladies cardiovasculaires.....	44
<b>PARTIE PRATIQUE: EVALUATION DU BILAN LIPIDIQUE</b>	
Introduction.....	45
1. Etude descriptive.....	45
2. Etude analytique.....	49
2.1. Matériels et méthodes.....	49
2.1.1. Manipulation des échantillons.....	49
2.1.2. Méthodes de dosage des lipides.....	50
2.1.3. Méthodes d'analyses statistiques.....	55
3. Résultats et discussions.....	57
3.1. Etude comparative entre les paramètres du bilan lipidique dosés sur Advia 1800 (Siemens) et ceux dosés sur Cobas 6000 (Roche).....	57
3.1.1. répartition de la population (1) selon le sexe.....	57

## Table des matières

---

3.1.2. Triglycérides.....	58
3.1.3. Cholestérol total.....	61
3.1.4. Cholestérol HDL .....	65
3.1.5. Cholestérol LDL calculé.....	69
Discussion .....	72
3.2. Etude comparative entre le bilan lipidique réalisé sur serum et celui réalisé sur plasma hépariné.....	74
3.2.1. Répartition de la population (2) selon le sexe .....	74
3.2.2. Triglycérides.....	75
3.2.3. Cholestérol total.....	77
3.2.4. Cholestérol HDL .....	80
3.2.5. Cholestérol LDL.....	82
Discussion .....	84
3.3. Etude comparative entre le cholestérol LDL calculé et le cholestérol LDL dosé sur Cobas 6000 (Roche) .....	87
3.3.1. Répartition de la population étudiée (3) selon le sexe .....	87
3.3.2. Les analyses statistiques.....	88
Discussion.....	90
<b>Conclusion générale.....</b>	<b>94</b>

## **BIBLIOGRAPHIE**

## **ANNEXES**

## Liste des abréviations

---

**ABCA1:** ATP Binding Cassettes A1

**ABCG1:** ATP Binding Cassettes G1

**ACAT:** Acyl-coenzyme A cholestérol acyl transférase

**ADP:** adénosine diphosphate

**AFSSAPS :** Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

**ANSM :** Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

**Acétyl CoA :** Acétyl-coenzyme A

**Apo :** apolipoprotéine

**ARCOL:** le Comité français de coordination des recherches sur l'athérosclérose et le cholestérol

**ATP:** adénosine triphosphate

**AVC:** accident vasculaire cérébral

**CETP :** Cholestérol Transfer Protein

**CM :** chylomicrons

**C-HDL :** Cholestérol-HDL

**CHE:** Cholestérol Estérase

**CHU :** centre hospitalo universitaire

**CO :** Cholestérol Oxydase

**COFRAC :** Comité français d'accréditation

**C-LDL :** Cholestérol-LDL

**CHT :** cholestérol total

**DEA-HCl/AAP:** N,N-diéthylaniline-HCl/aminoantipyrine

**DSBmT:** Disodium de N,N-bis-(4-sulfobutyl)-m-toluidine

**EAL :** exploration d'une anomalie lipidique

**EAS :** Société Européenne d'Athérosclérose

**EDTA :** acide éthylène-diamine-tétraacétique

**ESC :** Société Européenne de Cardiologie

**GK:** glycérol kinase

**GPO:** glycérol phosphate oxidase

**HDAOS:** N-(2-hydroxy-3-sulfopropyl)-3,5-diméthoxyaniline

**HF:** hypercholestérolémie familiale

**HDL:** High density lipoprotein

**HMG CoA réductase:** hydroxyméthylglutaryl-CoA réductase

## Liste des abréviations

---

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

**HTA:** hypertension artérielle

**IDL :** Intermediate Density Lipoprotein

**IR:** insuffisance rénale

**JCTLM:** Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine

**LCAT:** lécithine-cholestérol acyltransférase

**LDL:** Low Density Lipoprotein

**LDLc :** LDL calculé

**LDL-R :** récepteur au LDL

**Lp(a) :** lipoprotéine(a)

**LPL:** lipoprotéine lipase

**LRP :** LDL-receptor Related Protein

**MCV:** Maladies cardiovasculaires

**MPT :** Microsomal Transfer Protein

**NCEP :** National Cholesterol Education Program

**OMS :** organisation mondiale de la santé

**PLTP :** Phospholipid Transfer Protein

**PEG :** Polyéthylène Glycol

**POD :** Peroxydase

**SFBC :** Société Française de Biologie Clinique

**SR-A:** Scavenger Receptor-class A

**SR-B:** Scavenger Receptor-class B

**TO:** Tizi-Ouzou

**VLDL:** Very Low Density Lipoprotein

## Liste des tableaux

---

Tableau 1: composition chimique des lipoprotéines plasmatiques [9] .....	5
Tableau 2: propriétés physicochimiques des lipoprotéines plasmatiques humaines [12] .....	7
Tableau 3 : composition et rôle des apoprotéines du plasma [9] .....	9
Tableau 4: valeurs des lipides sériques selon les recommandations américaines [31] .....	25
Tableau 5: classification des dyslipoprotéïnémies familiales selon Fredrickson et Lees. [19 ,35] .....	29
Tableau 6: tableau récapitulatif des hyper hyperlipoprotéïnémies secondaires [49] .....	36
Tableau 7 : cibles du cholestérol LDL en fonction de la situation clinique [52] .....	37
Tableau 8 : comparaison entre les différents automates pour le dosage des triglycérides : [62, 63, 64].....	45
Tableau 9 : comparaison entre les différents automates pour le dosage du cholestérol total : [62, 63,64] .....	46
Tableau 10: comparaison entre les différents automates pour le dosage du cholestérol HDL : [62, 63,64] .....	47
Tableau 11 : comparaison entre les différents automates pour le dosage du cholestérol LDL : [62, 63,64] .....	48
Tableau 12: statistiques descriptives d'un échantillon de la population : relation entre les triglycérides dosés sur Advia 1800 (Siemens) et ceux dosés sur Cobas 6000 (Roche). .....	58
Tableau 13: matrice de corrélation (Pearson) entre les triglycérides dosés sur Cobas 6000 (Roche) et les triglycérides dosés sur l'Advia 1800 (Siemens). .....	58
Tableau 14: valeurs de p (p-values) entre les triglycérides dosés sur Cobas 6000 (Roche) et les triglycérides dosés sur l'Advia 1800 (Siemens).....	58
Tableau 15: concordance entre les triglycérides dosés sur Cobas 6000 (Roche) et les triglycérides dosés sur Advia 1800 (Siemens): coefficients du modèle.....	60
Tableau 16: statistiques descriptives d'un échantillon de la population: relation entre le CHT dosés sur l'Advia 1800 (Siemens) et le CHT dosé sur le Cobas 6000 (Roche). .....	61
Tableau 17: matrice de corrélation (Pearson) entre le CHT dosé sur Cobas 6000 (Roche) et le CHT dosé sur l'Advia 1800 (Siemens). .....	62
Tableau 18: valeurs de p (p-values) entre le CHT dosé sur Cobas 6000 (Roche) et le CHT dosé sur l'Advia 1800 (Siemens). .....	62
Tableau 19: concordance entre le cholestérol total dosé sur Cobas 6000 (Roche) et le cholestérol total dosé sur Advia 1800 (Siemens): coefficients du modèle.....	64
Tableau 20: statistiques descriptives d'un échantillon de la population : relation entre le C- HDL dosés sur l'Advia 1800 (Siemens) et C-HDL dosé sur leCobas 6000 (Roche). .....	65
Tableau 21: matrice de corrélation (Pearson) entre le C-HDL dosé sur Cobas 6000 (Roche) et le C-HDL dosé sur l'Advia 1800 (Siemens). .....	66
Tableau 22: valeurs de p (p-values) entre le C-HDL dosés sur Cobas 6000 (Roche) et le C- HDL dosé sur l'Advia 1800 (Siemens). .....	66
Tableau 23: concordance entre le C-HDL dosé sur Cobas 6000 (Roche) et le C-HDL dosé sur Advia 1800 (Siemens): coefficients du modèle. ....	68
Tableau 24: statistiques descriptives d'un échantillon de la population : relation entre le C- LDL calculé sur l'Advia 1800 (Siemens) et le C-LDL calculé sur leCobas 6000 (Roche). ....	69
Tableau 25: matrice de corrélation (Pearson) entre le C-LDL calculé sur Cobas 6000 (Roche) et le C-LDL calculé sur l'Advia 1800 (Siemens).....	69

## Liste des tableaux

---

Tableau 26: valeurs de p (p-values) entre le C-LDL calculé sur Cobas 6000 (Roche) et le C-LDL calculé sur l'Advia 1800 (Siemens). .....	69
Tableau 27: concordance entre le Cholestérol LDL calculé sur Cobas 6000 (Roche) et le Cholestérol LDL calculé sur Advia 1800 (Siemens): coefficients du modèle. ....	71
Tableau 28: tableau récapitulatif des résultats obtenus dans l'étude analytique.....	72
Tableau 29 : statistiques descriptives d'un échantillon de la population : relation entre les triglycérides dosés sur serum (TG1) et ceux dosés sur plasma hépariné (TG2).....	75
Tableau 30 : statistiques descriptives d'un échantillon de la population : relation entre le cholestérol total réalisé sur sérum (CHT1) et celui réalisé sur plasma hépariné (CHT2).....	78
Tableau 31 : statistiques descriptives d'un échantillon de la population : relation entre le cholestérol HDL réalisé sur sérum (HDLc1) et celui réalisé sur plasma hépariné (HDLc2)...	80
Tableau 32 : statistiques descriptives d'un échantillon de la population : relation entre le cholestérol LDL calculé à partir des paramètres du bilan lipidique réalisé sur sérum (LDLc1) et le cholestérol LDL calculé à partir des paramètres du bilan lipidique réalisé sur plasma hépariné (LDLc2). ....	82
Tableau 33 : tableau récapitulatif des résultats obtenus dans l'étude analytique :.....	84

## Liste des figures

---

Figure 1: structure générale des lipoprotéines [10] .....	6
Figure 2: relation entre la taille et la densité des lipoprotéines [10] .....	8
L'apo B est l'apoprotéine des lipoprotéines athérogènes, les LDL et VLDL; l'Apo AI est la principale apoprotéine des lipoprotéines « protectrices » de l'athérome, les HDL (Tableau 3) [15]. .....	8
Figure 4 : résumé du métabolisme des chylomicrons (voie exogène) [18].....	11
Figure 5: résumé de la voie endogène [18] .....	13
Figure 6: résumé du métabolisme des HDL [18] .....	14
Figure 7: aspect du sérum [10] .....	16
Figure 8: lipoprotéinogramme d'un sujet normolipidémique obtenu après électrophorèse du sérum dans un gel d'agarose et coloration par le Fat Red [19] .....	27
Figure 9 : xanthélasma IIa, IIb, VI [43] .....	32
Figure 10: arc cornéenIIa, Ib [44] .....	32
Figure 11: xanthomes tendineux IIa [45] .....	32
Figure 12: xanthomatose éruptive IV [47] .....	33
Figure 13: mécanismes physiopathologiques de l' hypertriglycéridémie endogène [23].....	34
Figure 14: xanthomes des plis palmaires [10].....	35
Figure 15: algorithme de prise en charge des dyslipidémies [54,55].....	38
Figure 16: relation entre la concentration en cholestérol total et la mortalité coronaire en fonction de l'âge [26] .....	39
Figure 17: mécanisme de formation des plaques athéromateuse [26].....	41
Figure 18: principales maladies provoquées par l'athérosclérose [84] .....	43
Figure 19 : programmation sur Advia 1800 (Siemens) ..	50
Figure 20 : Advia 1800 (Siemens) ..	50
Figure 21 : programmation sur Cobas 6000 (Roche) ..	50
Figure 22 : Cobas 6000 (Roche) ..	50
Figure 23: Répartition de la population 1 selon le sexe .....	57
Figure 24 : relation entre les triglycérides dosés sur Advia 1800 (Siemens)et les triglycérides dosés sur Cobas 6000 (Roche). .....	59
Figure 25: différence entre les triglycérides dosés sur Cobas 6000 (Roche) et les triglycérides dosés sur Advia 1800. ....	59
Figure 26: la concordance entre les triglycérides dosés sur Cobas 6000 (Roche) et les triglycérides dosés sur Advia 1800. ....	60
Figure 27 : représentation graphique des résultats de l'analyse de Bland-Altman obtenus pour les triglycérides. Les pointillés noirs indiquent les normes d'interprétations SFBC. ....	61
Figure 28: relation entre le CHT dosé sur Advia 1800 (Siemens) et le CHT dosé sur Cobas 6000.....	62
Figure 29: différence entre le CHT dosé sur Cobas 6000 (Roche) et le CHT dosé sur Advia 1800 (Siemens).....	63
Figure 30: la concordance entre le cholestérol total dosé sur Cobas 6000 (Roche) et le cholestérol total dosés sur Advia 1800 (Siemens). ....	64
Figure 31 : représentation graphique des résultats de l'analyse de Bland-Altman obtenus pour le cholestérol total. Les pointillés noirs indiquent les normes d'interprétations SFBC. ....	65
Figure 32: relation entre le cholestérol HDL dosé sur Advia 1800 (Siemens) et le cholestérol HDL dosé surCobas 6000 (Roche) .....	66

## Liste des figures

---

Figure 33: différences entre le cholestérol HDL dosés sur Cobas 6000 (Roche) et le cholestérol HDL HDL cholestérol dosé sur Advia 1800 (Siemens). .....	67
Figure 34: la concordance entre le cholestérol HDL dosé sur Cobas 6000 (Roche) et le cholestérol HDL dosé sur Advia1800. ....	68
Figure 35 : représentation graphique des résultats de l'analyse de Bland-Altman obtenus pour le cholestérol HDL. Les pointillés noirs indiquent les normes d'interprétations SFBC. ....	69
Figure 36: relation entre le cholestérol LDL calculé sur Advia 1800 (Siemens) et le cholestérol LDL calculé surCobas 6000 (Roche) .....	70
Figure 37: différences entre le cholestérol LDL calculé sur Cobas 6000 (Roche) et cholestérol LDL calculé sur Advia 1800 (Siemens). ....	71
Figure 38: la concordance entre le cholestérol LDL dosé sur Cobas 6000 (Roche) et le cholestérol LDL dosé sur Advia 1800 (Siemens). ....	71
Figure 39 : répartition de la population 2 selon le sexe .....	75
Figure 40 : test de Grubbs pour l'élimination des valeurs aberrantes des triglycérides.....	76
Figure 41 : relation entre les triglycérides réalisés sur sérum et les triglycérides réalisés sur plasma hépariné.....	76
Figure 42: différences entre les triglycérides réalisés sur sérum et les triglycérides réalisés sur plasma hépariné.....	77
Figure 43 : représentation graphique des résultats de l'analyse de Bland-Altman obtenus pour les triglycérides. Les pointillés noirs indiquent les normes d'interprétations SFBC. ....	77
Figure 44 : test de Grubbs pour l'élimination des valeurs aberrantes pour le cholestérol total. ....	78
Figure 45 : relation entre le cholestérol total réalisé sur sérum et le cholestérol total réalisé sur plasma hépariné.....	79
Figure 46: différences entre le cholestérol total réalisé sur sérum et le cholestérol total réalisé sur plasma hépariné.....	79
Figure 47 : représentation graphique des résultats de l'analyse de Bland-Altman obtenus pour le cholestérol total. Les pointillés noirs indiquent les normes d'interprétation SFBC.....	80
Figure 48: test de Grubbs pour l'élimination des valeurs aberrantes pour le cholestérol HDL	81
Figure 49 : relation entre le cholestérol HDL réalisé sur sérum et le cholestérol HDL réalisé sur plasma hépariné.....	81
Figure 50 : différences entre le cholestérol HDL réalisé sur sérum et le cholestérol HDL réalisé sur plasma hépariné.....	82
Figure 51: représentation graphique des résultats de l'analyse de Bland-Altman obtenus pour le cholestérol HDL. Les pointillés noirs indiquent les normes de suivi SFBC.....	82
Figure 52 : test de Grubbs pour l'élimination des valeurs aberrantes pour le cholestérol LDL .....	83
Figure 53 : relation entre le cholestérol LDL estimé sur à partir du sérum et cholestérol LDL estimé à partir du plasma hépariné .....	84
Figure 54 : différences entre le cholestérol LDL estimé à partir du sérum et le cholestérol LDL estimé à partir du plasma héparinés.....	84
Figure 55 : répartition de la population 3 selon le sexe .....	88
Figure 56 : relation entre le cholestérol LDL dosé par une méthode direct et celui calculé par la formule de Friedwald. ....	89

## Liste des figures

---

Figure 57 : différences entre le cholestérol LDL calculé et cholestérol LDL dosé sur Cobas 6000 (Roche) .....	90
---	----

**PARTIE**  
**THEORIQUE**

## Introduction générale

---

Pour longtemps, la biologie médicale n'avait sa place qu'en matière de suivi thérapeutique, mais par la suite elle est devenue indispensable et pour le diagnostic et pour le suivi des patients, c'est pourquoi les analyses médicales doivent répondre aux exigences de la validation pour assurer une meilleure qualité de ces résultats.

Les maladies cardiovasculaire représentent aujourd'hui un problème de santé publique majeur, de nombreuses études ont permis d'établir le lien entre le risque cardiovasculaire et l'augmentation de la concentration sérique du cholestérol liée aux lipoprotéines de basse densité, cholestérol-LDL (C-LDL) , Un dosage exact et précis de ce paramètre s'avère nécessaire. Dans la plupart des laboratoires d'analyses médicales, la concentration sérique du C-LDL est estimée par la formule de Friedewald, généralement bien corrélée avec la méthode de référence, l'ultracentrifugation. L'exactitude de la formule de Friedewald est étroitement dépendante de la précision des paramètres pris en compte (cholestérol total, triglycérides, cholestérol-HDL) et le C-LDL calculé n'est plus corrélé aux méthodes de référence pour des concentrations de triglycérides sont supérieures à 3,4g/l (3,9mmol/l). Ces restrictions et incertitudes du calcul du C-LDL par la formule de Friedewald ont conduit au développement de nouvelles méthodes directes en phase homogène adaptables sur les analyseurs de biochimie usuels.

D'autres paramètres influencent les résultats du bilan lipidique qu'ils soient analytiques ou pré analytique. L'automatisation des dosages de biochimie de routine donne lieu à des différences analytiques susceptibles d'influencer l'interprétation et le suivi thérapeutique des patients. Dans cette optique nous avons procéder au dosage des paramètres du bilan lipidique sur deux automates à savoir le Cobas 6000 (Roche) et l'Advia 1800 (Siemens) afin d'harmoniser les résultats au sein d'un laboratoire.

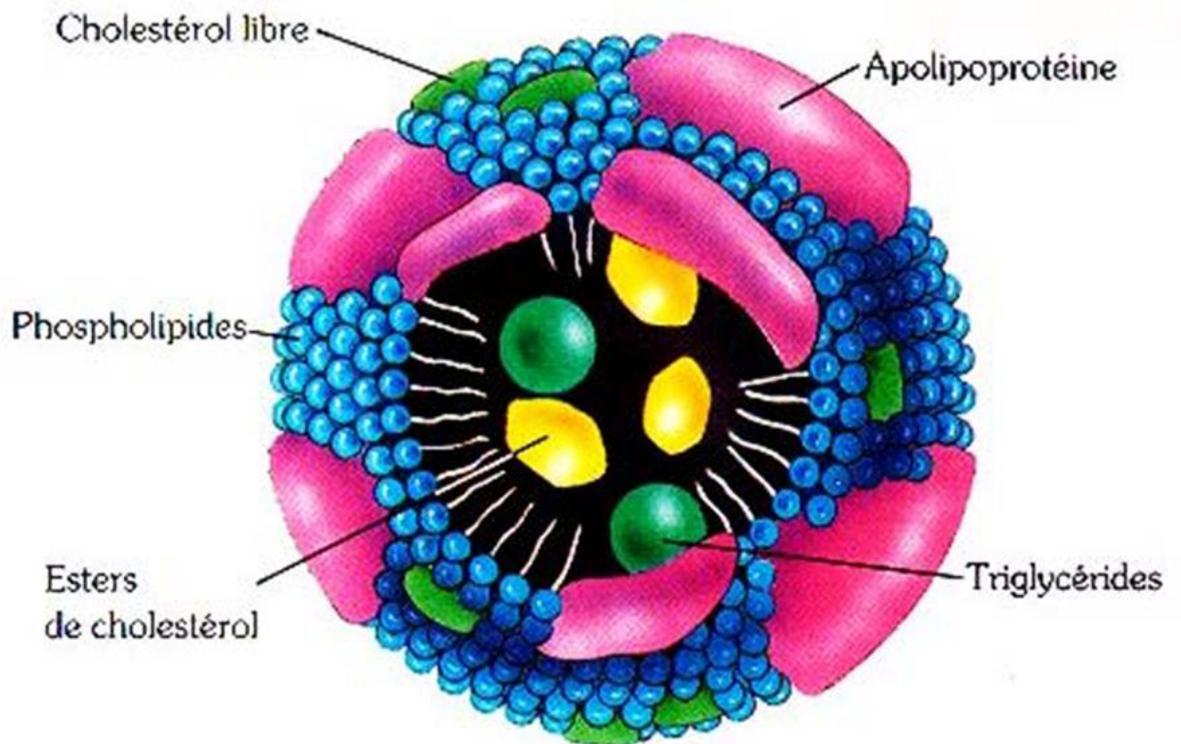
Cette automatisation pousse également le biologiste à simplifier le prélèvement et à doser le maximum de paramètres sur un seul tube, en accord avec la plupart des fiches techniques des réactifs ; ainsi dans de nombreux laboratoires sont dosés sur un seul tube hépariné le ionogramme sanguin, les bilans hépatiques et lipidiques et de nombreux autres substrats. Afin de faire le point sur l'ensemble du bilan lipidique de routine et parce que peu de choses sont publiées sur l'influence de l'anticoagulant, on a procédé à l'analyse du bilan lipidique sur sérum et sur plasma hépariné sur une centaine d'échantillons au niveau du laboratoire de biochimie du CHU de Tizi-Ouzou afin de révéler une éventuelle différence entre les deux tubes.

## Objectifs

---

Ce travail a pour objectifs de :

- Comparer les résultats des paramètres du bilan lipidique obtenus par les différentes techniques de dosages sur les 2 automates : Cobas 6000 (Roche) / Advia 1800 (Siemens) afin d'harmoniser ces derniers.
- Comparer les résultats des paramètres du bilan lipidique réalisés sur sérum et ceux réalisés sur plasma hépariné.
- Comparer la détermination de la concentration sérique du cholestérol-LDL par une méthode directe à son estimation par la formule de Friedewald en vue d'évaluer les performances analytiques et de montrer l'intérêt de l'utilisation d'une méthode par rapport à l'autre.



# CHAPITRE I : GENERALITES SUR LES LIPIDES

## 1. Définition des lipides

Les lipides sont définis sur la base d'un critère physique commun : ils sont peu ou pas solubles dans l'eau et solubles dans les solvants organiques. Les lipides sont soit- hydrophobes, s'ils ne contiennent que des groupements non polaires ou soit amphiphiles, s'ils contiennent à la fois des groupements polaires et non polaires [1].

Les lipides sont formés d'acides gras, unis à d'autres molécules telles que le glycérol, le cholestérol, et certains alcools particuliers [2].

## 2. Rôle des lipides

**Importance nutritionnelle** : les lipides sont des constituants indispensables du régime alimentaire du fait de leur grande valeur énergétique et de leur association avec les vitamines liposolubles (A, D, E, K) et les acides gras essentiels (parfois appelés vitamine F).

**Importance physiologique** : du fait de leurs importances métaboliques on peut classer les lipides en : lipides de réserve, lipides de structure, et lipides à activité métabolique :

- **Lipides de réserve** : Leur quantité dans l'organisme varie avec l'état nutritionnel. Ils sont majoritairement présents au niveau des adipocytes. Constitués à plus de 95 % par des triglycérides, ces lipides représentent principalement une réserve d'acides gras ;
- **Lipides de structure** : Ils 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 notamment au niveau des membranes ;
- **Lipides à activité métabolique** : En plus de leur rôle énergétique et structural, les lipides ont un rôle fonctionnel important dans la synthèse des eicosanoïdes (prostaglandines et leucotriènes), des diacylglycérols et inositol-phosphate (messagers hormonaux) et des hormones stéroïdes [3].

## 3. Les lipides circulants

Ils sont constitués essentiellement d'acides gras, de cholestérol, de triglycérides et de phospholipides. Les principaux lipides impliqués dans l'athérosclérose sont le cholestérol et les triglycérides [2].

### 3.1. Acides gras

Les acides gras sont des acides carboxyliques à longue chaîne aliphatique. Ils sont rarement à l'état libre. Une exception de taille : les acides gras libres plasmatiques, transportés par

l'albumine dans ses poches hydrophobes. Le plus souvent, ils sont estérifiés à des alcools (glycérol, sphingosine, cholestérol, etc.) pour former d'autres lipides [1].

### **3.2. Phospholipides**

Les phospholipides sont des esters de phosphoglycérol et d'acide gras. Les phospholipides interviennent dans les propriétés physico-chimiques des lipoprotéines et des membranes cellulaires. Ils sont également les précurseurs de nombreux messagers intra et intercellulaires [2,5].

### **3.3. Triglycérides**

Ce sont des esters d'acide gras et de glycérol. Les triglycérides circulants proviennent de 2 sources : l'intestin qui absorbe les graisses alimentaires, surtout constituées de triglycérides (exogène) et le foie qui synthétise des triglycérides, à partir des nutriments absorbés en période post-prandiale et à partir des lipides de réserve en période de jeûne ( endogène). Le rôle athérogène des triglycérides semble indirect : l'augmentation de leur concentration plasmatique est le plus souvent associée à une diminution de celle des HDL antiathérogènes [2,4].

### **3.4. Cholestérol**

Le cholestérol appartient à la famille des stérols, c'est un dérivé cyclopentanoperhydrophénantrénique. 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. Chez l'homme, le cholestérol circulant à une origine principalement endogène mais le taux de synthèse semble modulable par certains facteurs exogènes tels que le régime alimentaire (environ 30 pour cent du cholestérol circulant est lié à l'alimentation). La synthèse du cholestérol, possible dans toutes les cellules est surtout active dans les hépatocytes et les entérocytes ainsi que les glandes endocrines sécrétrices d'hormones stéroïdes.

La synthèse endogène s'effectue à partir de l'acétylCoA par l'intermédiaire d'une enzyme clef « HMG CoA réductase ». Sa seule voie catabolique est la transformation en acides biliaires qui a lieu au niveau du foie. Le cholestérol exogène est apporté par l'alimentation. Les abats, les rognons, les ris, la cervelle, les fruits de mer, le beurre et le jaune d'œuf en sont riches.

Le cholestérol est le composant fondamental des membranes cellulaires auxquelles il confère imperméabilité et rigidité. Il s'intercale entre les phospholipides membranaires. C'est aussi le précurseur de nombreuses hormones : hormones sexuelles et surrénaliennes (cortisol,

aldostérone). Son catabolisme permet également la synthèse des acides et sels biliaires. Enfin, il est à l'origine de la synthèse de la vitamine D par irradiation solaire.

#### **4. Etude des lipoprotéines :**

##### **4.1. Définition**

Les lipides, molécules hydrophobes, circulent dans le sang en association avec des protéines spécifiques, les apolipoprotéines, sous forme de complexes macromoléculaires solubles en milieu aqueux appelés lipoprotéines. Le rôle physiologique principal des lipoprotéines circulantes est donc d'assurer le transport et la distribution des lipides exogènes et endogènes et des substances liposolubles entre les différents tissus impliqués dans leur métabolisme (Tableau 1) [2,6].

**Tableau 1:** composition chimique des lipoprotéines plasmatiques [9]

<b>Composition des lipoprotéines du plasma</b>					
	<b>CHYLOMICRON</b>	<b>VLDL</b>	<b>LDL</b>	<b>Lp(a)</b>	<b>HDL</b>
	<b>%</b>				
<b>apolipoprotéines</b>	<b>1</b>	<b>8</b>	<b>21</b>	<b>36</b>	<b>50</b>
<b>triglycérides</b>	<b>88</b>	<b>54</b>	<b>11</b>	<b>9</b>	<b>4</b>
<b>cholestérol</b>	<b>1</b>	<b>8</b>	<b>15</b>	<b>12</b>	<b>7</b>
<b>esters de</b>					
<b>cholestérol</b>	<b>3</b>	<b>15</b>	<b>31</b>	<b>25</b>	<b>13</b>
<b>phospholipides</b>	<b>7</b>	<b>16</b>	<b>22</b>	<b>18</b>	<b>26</b>

##### **4.2. Structure générale des lipoprotéines :**

La plupart des lipoprotéines circulantes ont une structure sphérique dans laquelle on distingue une partie centrale qui comprend les lipides apolaires, strictement insolubles dans l'eau : triglycérides et cholestérol estérifié, entourée d'une couche périphérique qui est constituée par les lipides polaires assemblés en une monocouche de phospholipides dans laquelle s'insèrent des molécules de cholestérol non estérifié et par les apolipoprotéines (Figure 1).

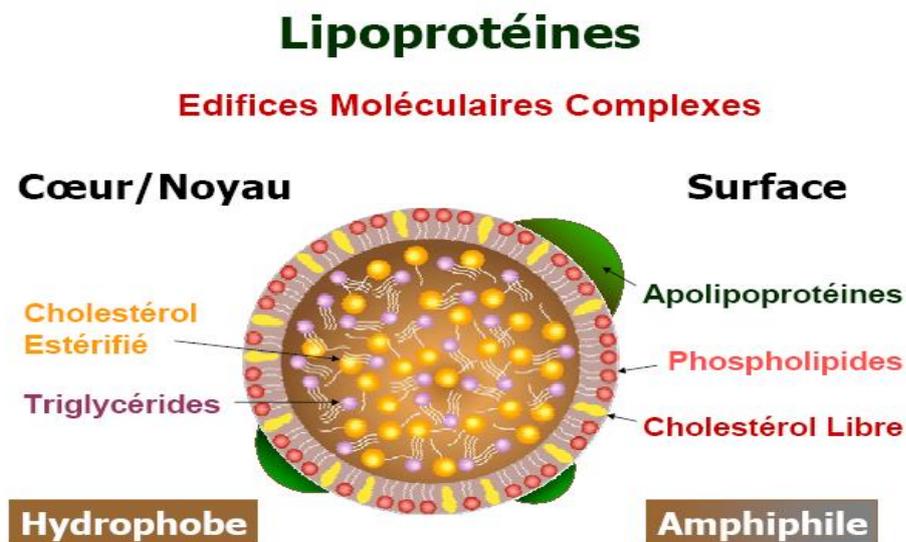


Figure 1: structure générale des lipoprotéines [10]

### 4.3. Classification des lipoprotéines

La classification des lipoprotéines est basée sur 2 propriétés physiques :

- la charge électrique : les lipoprotéines ont une charge électrique variable selon leur composition protéique.
- la densité hydratée : les lipoprotéines ont une densité qui varie principalement avec leur richesse relative en lipides.

- **Classification selon la mobilité électrophorétique:**

Les lipides polaires et les apoprotéines de la couche périphérique confèrent aux lipoprotéines une charge électrique permettant leur séparation lorsqu'un échantillon de sérum est soumis à l'action d'un champ électrique. L'électrophorèse de zone a été la première technique permettant une classification des lipoprotéines plasmatiques en 4 fractions nommées :

- **chylomicrons**, lipoprotéines ne migrant pas ;
- **bêta lipoprotéines**, de mobilité comparable à celle des bêta globulines ;
- **pré bêta lipoprotéines**, de mobilité comparable à celle des alpha 2 globulines ;
- **alpha lipoprotéines**, de mobilité comparable à celle des alpha 1 globulines (Tableau 2).

- **Classification selon la densité hydratée :**

Du fait de leurs constituants lipidiques, les lipoprotéines ont une densité inférieure à celle des protéines, et variable selon les fractions. Cette propriété permet de les séparer des protéines et entre elles par ultra centrifugation de flottation en 4 classes majeures de lipoprotéines :

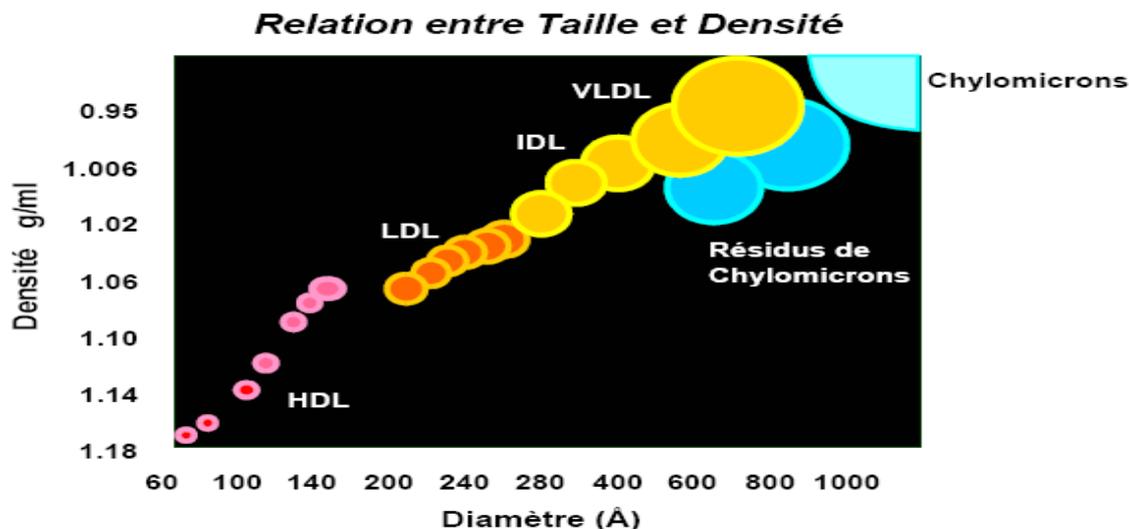
- **Chylomicrons**, densité < 0,93;
- **Very Low Density Lipoprotein (VLDL)**, 0,93 < densité < 1,006;
- **Low Density Lipoprotein (LDL)**, 1,006 < densité < 1,063;
- **High Density Lipoprotein (HDL)**, densité > 1,063 (Tableau 2).

**Tableau 2:** propriétés physicochimiques des lipoprotéines plasmatiques humaines [12]

<b>Caractéristiques physico-chimiques des lipoprotéines plasmatiques humaines</b>			
TYPE DE LIPOPROTEINE	DENSITE (g/ml)	MOBILITE ELECTRO-PHORETIQUE	TAILLE (nm)
Chylomicrons	0,93	pas de migration	75-1200
VLDL	0,93-1,006	pré $\beta$	30-80
IDL	1,006-1,019	pré $\beta$ lent	27-35
LDL	1,019-1,063	$\beta$	18-27
HDL2	1,063-1,125	$\alpha$	9-12
HDL3	1,125-1,210	$\alpha$	7-9
pré $\beta$ HDL	1,210-1,250	pré $\beta$	<7
Lp(a)	1,040-1,115	pré $\beta$	(disques) 25-30

La tailles et la teneur en lipides des lipoproteines sont inversement proportionnelle à leurs densité : plus elles sont grasses, plus elles sont grosses, plus elles flottent (figure 2) [2,11].

## Hétérogénéité des Lipoprotéines



**Figure 2:** relation entre la taille et la densité des lipoprotéines [10]

### La lipoprotéine Lp(a)

Cette lipoprotéine plasmatique possède des propriétés physico-chimiques voisines de celle des LDL. En revanche elle possède une seule glycoprotéine spécifique l'apo (a) lié à l'apolipoprotéine B100 par un seul pont disulfure.

Son rôle est inconnu mais sa concentration élevée est corrélée avec un risque élevé d'athérosclérose [13,14].

### 4.4. Les apoprotéines :

Les lipides, insolubles en milieu aqueux, sont transportés dans le sérum liés à des protéines, formant les lipoprotéines. Cette partie protéique est appelée apolipoprotéine ou, plus simplement, apoprotéine.

L'apo B est l'apoprotéine des lipoprotéines athérogènes, les LDL et VLDL; l'Apo AI est la principale apoprotéine des lipoprotéines « protectrices » de l'athérome, les HDL (Tableau 3) [15].

**Tableau 3** : composition et rôle des apoprotéines du plasma [9]

Les apolipoprotéines du plasma		
Apo A-I	HDL2, HDL3, chylomicron	activation LCAT rôle structural
Apo B-100	VLDL, IDL, LDL	liaison au récepteur B/E rôle structural
Apo B-48	chylomicron	rôle structural
Apo C-II	chylomicron VLDL, IDL, HDL	co-facteur de la lipoprotéine lipase (LPL)
Apo E	chylomicron, VLDL HDL riche en apo E	liaison au récepteur E

#### 4.5. Le métabolisme des lipoprotéines

##### 4.5.1. Les récepteurs des lipoprotéines

Ainsi, tout au long de leur métabolisme plasmatique, les lipoprotéines peuvent être retirées de la circulation par interaction avec des récepteurs cellulaires spécifiques, localisés soit au niveau des hépatocytes, soit au niveau des tissus périphériques.

-Les récepteurs des LDL (ou récepteurs apoB/E) ont pour ligands l'apoB<sub>100</sub> et l'apoE. Ils permettent la captation des VLDL, IDL, LDL et remnants. Ils sont présents dans le foie, les tissus périphériques et les macrophages.

-Les récepteurs LRP (LDL-receptor Related Protein) ont pour ligand l'apoE. Ils permettent la captation des remnants. Ils sont présents dans le foie.

-Les récepteurs des VLDL ont pour ligand l'apoE. Ils permettent la captation des VLDL, IDL et remnants. Ils sont présents dans les tissus extra-hépatiques à forte demande en acides gras (muscles, cœur et tissu adipeux).

-Les récepteurs éboueurs des macrophages SR-AI et II permettent la captation des LDL modifiées (principalement oxydées). Ces récepteurs « poubelle » sont présents dans les macrophages. Non régulés comme le sont les récepteurs des LDL, le cholestérol s'accumule dans les macrophages qui se transforment en cellules spumeuses de la plaque d'athérome.

-Les récepteurs éboueurs SR-BI (Scavenger Receptor-class B typeI) permettent la captation des HDL (et également des LDL modifiées). Ils sont présents dans le foie et les tissus stéroïdogènes [4].

#### 4.5.2. Le métabolisme des chylomicrons

Les chylomicrons sont synthétisés dans l'intestin en période post-prandiale. Leurs triglycérides proviennent des lipides alimentaire, leur cholestérol a une double origine : alimentaire et celui synthétisé de novo. Leur Apolipoprotéine spécifique est l'apoB<sub>48</sub>.

Les chylomicrons sont assemblés, sous l'action de la protéine MPT (Microsomal Transfer Protein), à partir des esters de cholestérol, des triglycérides, des phospholipides et de l'apoB<sub>48</sub>. Ils sont ensuite concentrés au sein de l'appareil de Golgi dans des vésicules de sécrétion qui migrent puis fusionnent avec la membrane plasmique au Pôle basolatéral de l'entérocyte afin d'être déversée dans l'espace extracellulaire pour rejoindre la lymphe intestinale (ou chyle) ; celle-ci se déverse dans le sang de la circulation générale.

Le métabolisme plasmatique des chylomicrons peut être ainsi résumé :

- Ils s'enrichissent d'abord en apoE (ligand du récepteur hépatique des remnants en lesquels ils se transformeront) et en apoC-II (nécessaire à l'activité de la lipoprotéine lipase), l'un et l'autre en provenance des HDL.

- Les chylomicrons matures adhèrent à l'endothélium des capillaires dans les muscles, le myocarde et le tissu adipeux. Leurs triglycérides sont hydrolysés par la lipoprotéine lipase plasmatique, activée par l'apoC-II :

- en glycérol, qui gagne le foie (seul cet organe dispose du glycérol kinase qui phosphoryle le glycérol en glycérol-3-phosphate, accepteur de groupement acyles ou substrat de la néoglucogenèse) ;

- et en acides gras qui sont captés par les cellules.

- Les chylomicrons sont alors devenus des remnants, particules résiduelles appauvries en triglycérides et enrichies, de façons relatives, en cholestérol.

- Les remnants échangent avec les HDL :

- des lipides : grâce à la CETP (Cholestérol Transfer Protein), ils s'enrichissent, de façon absolue, en ester de cholestérol et s'appauvrissent en triglycérides ;

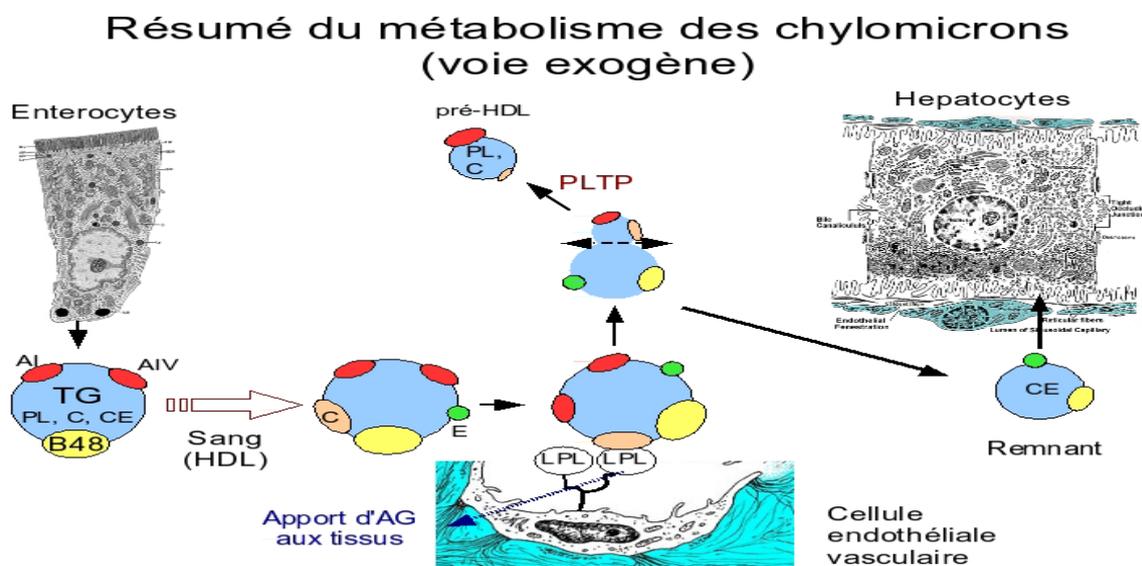
- et des lipoprotéines : ils restituent l'apoC et donnent de l'apoA (l'apoA active la LCAT au sein des HDL).

- Les remnants sont captés dans le foie par endocytose grâce à des récepteurs spécifiques.

- L'hydrolyse des triglycérides est achevée par la triglycéride lipase cellulaire ; les acides gras sont réestérifiés en triglycérides 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.

☞ En résumé, les chylomicrons convoient les lipides d'origine intestinale : le cholestérol vers le foie et les triglycérides vers les muscles, myocarde et tissu adipeux.



**Figure 4** : résumé du métabolisme des chylomicrons (voie exogène) [18]

#### 4.5.3. Le métabolisme des VLDL

Les VLDL sont synthétisées dans le foie, selon un schéma superposable à celui de la synthèse des chylomicrons. Leurs triglycérides et cholestérol sont endogènes, leur apolipoprotéine spécifique est l'apoB<sub>100</sub>. Le métabolisme plasmatique des VLDL est semblable à celui des chylomicrons :

-Elles s'enrichissent d'abord en apoE (ligand du récepteur hépatique des LDL en lesquelles elles se transformeront) et en apoC-II (nécessaire à l'activité de la lipoprotéine lipase) en provenance des HDL.

-Les VLDL matures adhèrent à l'endothélium des capillaires dans les muscles, le myocarde et le tissu adipeux. Leurs triglycérides sont hydrolysés par la lipoprotéine lipase, activée par l'apoC-II, en glycérol qui gagne le foie, et en acides gras qui sont captés par les cellules.

-La LCAT (Lécithine Cholestérol Acyl Transférase) plasmatique estérifie le cholestérol en ester de cholestérol.

-Les résidus des VLDL, appelés IDL (Intermediary Density Lipoprotein, lipoprotéines de densité intermédiaire), sont des particules résiduelles appauvries en triglycérides et enrichies,

de façon relatives, en cholestérol : la destination des IDL est double : elles sont captées par le foie via le récepteur des LDL ou elles sont transformées en LDL.

☞ En résumé, les VLDL convoient les triglycérides d'origine hépatique vers les muscles, myocarde et tissu adipeux.

#### 4.5.4. Le métabolisme des LDL

Les LDL prennent naissance dans les vaisseaux sanguins à partir des VLDL via les IDL, les IDL sont transformé en LDL :

-d'une part en échangeant avec les HDL :

→des lipides : grâce à la CETP, ils s'enrichissent, de façon absolue, en ester de cholestérol (le rôle des LDL est bel et bien d'apporter du cholestérol aux tissus périphériques) et s'appauvrissent en triglycérides ;

→et des apolipoprotéines : ils restituent l'apoC et donnent l'apoA ;

-et d'autre part en perdant la plus grande part de leurs apoE

-Les LDL ont une triple destination :

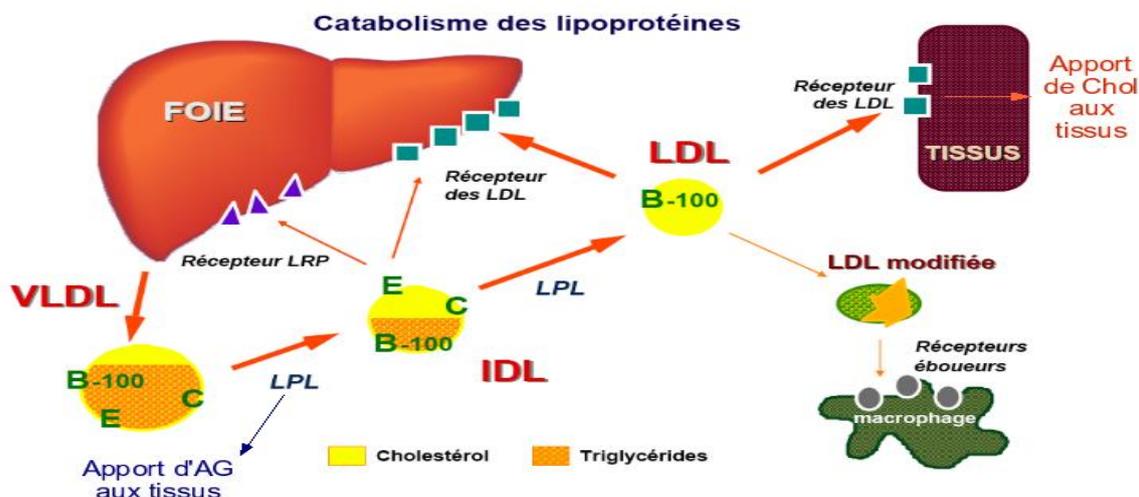
1-Pour un tiers, elles sont captées dans les tissus périphériques (tissus adipeux, muscles et myocarde compris) par endocytose grâce à des récepteurs spécifiques. L'hydrolyse des esters de cholestérol par une cholestérol estérase lysosomiale libère le cholestérol qui est utilisé soit en étant incorporé dans les membranes cellulaires, soit comme précurseur métabolique (synthèse des hormones stéroïdes par exemple). L'excès de cholestérol est estérifié par l'acyl-coenzyme A cholestérol acyl transférase (ACAT) ;

2-Pour un autre tiers, elles retournent au foie où elles sont captées par endocytose grâce à des récepteurs spécifiques ; le cholestérol libéré subit le même sort que celui provenant des remnants.

3-Pour le tiers restant, elles sont captées par les macrophages. Au niveau vasculaire, après oxydation par les radicaux libres oxygénés produit par les cellules endothéliales, les LDL oxydées sont captées par les macrophages présents dans l'intima des vaisseaux sanguins via leurs récepteurs éboueurs SR-AI et II (Scavenger Receptor-class A type I et II).

☞ En résumé les LDL convoient le cholestérol d'origine hépatique vers les tissus utilisateurs.

## Résumé de la voie endogène



**Figure 5:** résumé de la voie endogène [18]

### 4.5.5. Le métabolisme des HDL

Les HDL sont synthétisées dans l'intestin et dans le foie. Sous leur forme native, elles sont discoïdales. Leurs apolipoprotéines sont les apoA (apoA-I en particulier), apoC (apoC-II en particulier) et apoE. En outre, elles sont pourvues de façon constitutive de la LCAT.

L'origine des HDL natives (ou pré- $\beta$ -HDL) demeure mal établie : elles peuvent constituer soit un produit élaboré et sécrété directement par les cellules, soit un produit résiduel issu du métabolisme intra vasculaire des lipoprotéines (les replis formés à partir des éléments de surface des chylomicrons et des VLDL, lors de l'hydrolyse des triglycérides, en représentent une source importante).

Leur métabolisme plasmatique peut être ainsi schématisé :

- Elles échangent avec les chylomicrons et les VLDL des apolipoprotéines : en particulier, elles donnent à ces lipoprotéines des apoC et apoE, nécessaire au métabolisme de ces dernières, et reçoivent des apoA, nécessaire à leur propre métabolisme.

- La LCAT, qui leur est constitutive, activée par l'apoA-I, estérifie le cholestérol de l'enveloppe (le donneur de groupement acyle la lécithine de surface), ce qui le fait passer dans le cœur de la lipoprotéine qui s'arrondit (de «ballon de rugby », l'HDL devient « ballon de foot »).

- Au niveau des tissus périphériques, elles captent le cholestérol extrait des membranes cellulaires (grâce aux transporteurs de cholestérol ABCA1 et ABCG1, ATP Binding Cassettes A1 et G1) qui est au fur et à mesure estérifié par la LCAT.

-Elles échangent avec les chylomicrons et les VLDL des lipides : elles s'appauvrissent en ester de cholestérol qu'elles échangent contre des triglycérides grâce à la CETP ou contre des phospholipides grâce à la PLTP (Phospholipid Transfer Protein) (aussi les HDL2 sont-elles plus grosses et moins dense que les HDL3).

-Les esters de cholestérol sont captés (sans endocytose des HDL) par le foie et par les tissus stéroïdogènes grâce à des récepteurs spécifiques ; ils sont ensuite hydrolysés et le cholestérol libéré subit le même sort que celui provenant des remnants et des LDL.

☞ En résumé les HDL convoient le cholestérol des tissus périphérique vers le foie [4, 16, 17].

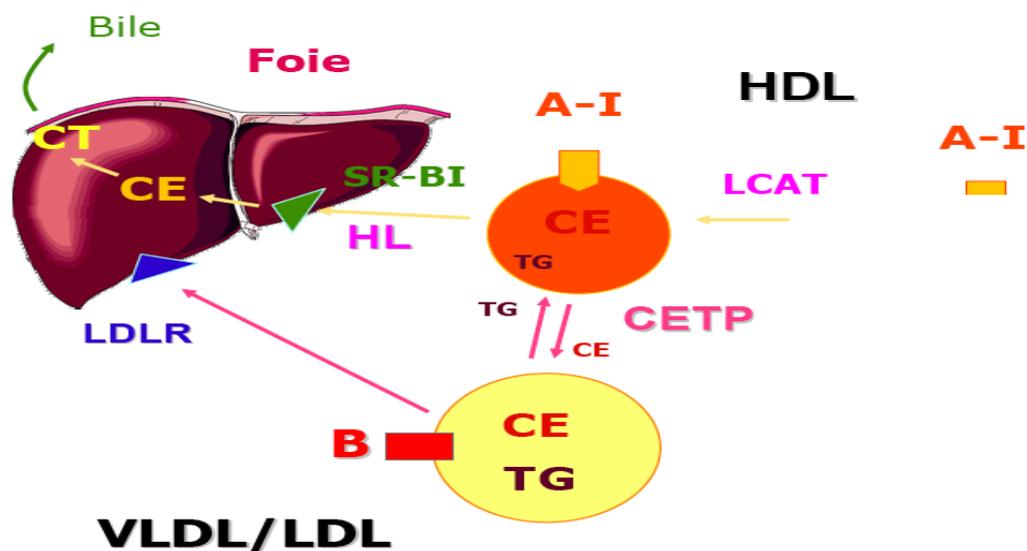


Figure 6: résumé du métabolisme des HDL [18]

### Le « Mauvais Cholestérol » et le « Bon Cholestérol »

L'oxydation des LDL est reconnue comme l'un des facteurs déterminants de l'athérosclérose (rétrécissement de la lumière des vaisseaux sanguins). Les LDL oxydées ne sont pas reconnues par les LDL-R mais par les macrophages qui se transforment alors en cellules spumeuses et forment progressivement des plaques d'athérome. En raison de ce rôle néfaste on attribue aux LDL l'étiquette de « **mauvais cholestérol** ».

À l'inverse, le cholestérol des HDL se voit qualifié de « **bon cholestérol** » en raison de la fonction épuratrice des HDL. Un taux élevé de cholestérol n'est pas alarmant dans la mesure où il s'accompagne d'un taux élevé de cholestérol porté par les HDL[6, 7, 8].



## CHAPITRE II : BILAN LIPIDIQUE

**1. Définition**

Le bilan lipidique est un ensemble d'analyses permettant de mettre en évidence des anomalies du métabolisme des lipoprotéines, et d'en optimiser la prise en charge diététique et si besoin thérapeutique [19].

**2. Intérêt :**

Mise en évidence des anomalies du métabolisme des lipides appelées dyslipoprotéinémies qui se traduisent par des variations des concentrations circulantes des lipoprotéines dans le sang et/ou par l'existence de lipoprotéines anormales.

Evaluation du risque athérogène par l'appréciation des proportions des lipoprotéines athérogènes (LDL) et antiathérogènes (HDL) [20].

**3. Exploration d'une anomalie lipidique EAL et ses conditions de réalisation :**

l'EAL est défini comme un « ensemble indissociable des analyses suivantes : aspect du sérum, concentration de cholestérol total, de triglycérides, de cholestérol-HDL et calcul de la concentration de cholestérol-LDL ».

L'EAL doit être réalisée chez un sujet à jeun depuis 12 heures et dans du sérum.

Les analyses effectuées dans du plasma (obtenu à partir de sang collecté dans un tube contenant de l'héparine ou de l'EDTA), sous-estiment certains paramètres du bilan lipidique. Les anticoagulants abaissent la cholestérolémie de 2 à 4,5 % et jusqu'à 23 % en cas d'hyperlipidémie ; la concentration sérique de cholestérol-HDL est en revanche peu modifiée, mais la sous-estimation pré-citée est critique pour le calcul et l'interprétation de la concentration de cholestérol-LDL [21,22].

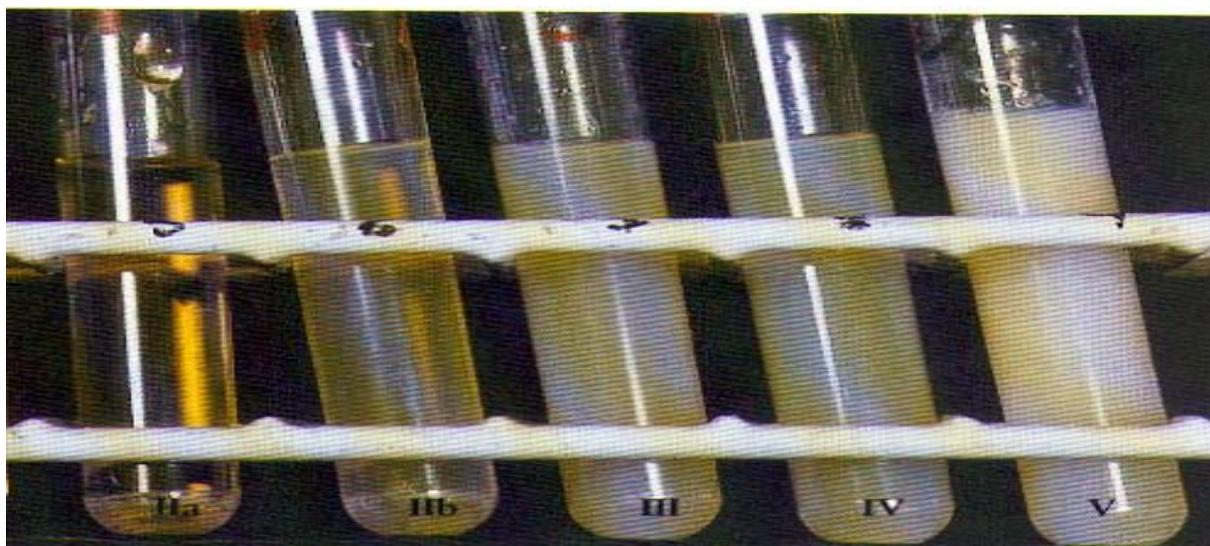
**3.1. Aspect du sérum**

Il est directement lié à l'aspect des lipoprotéines en solution. Ainsi, les HDL et les LDL, toutes deux majoritairement vectrices de cholestérol, ne modifient pas la limpidité du sérum lorsque leur concentration est augmentée du fait de leur petite taille. Au contraire, les lipoprotéines vectrices de triglycérides, c'est-à-dire les chylomicrons et les VLDL, du fait de leur grande taille impactent l'aspect du sérum quand leur concentration est augmentée. Un sérum opalescent objective une augmentation des VLDL, tandis qu'un sérum lactescent résulte de la présence anormale de chylomicrons. Le test nous permettons de mettre en évidence ces différents aspect est le test de crémage [19].

### 3.2. Le test de crémage

Laisser le tube contenant le sérum pendant plus de 12 heures à + 4°C et noter :

- Si aspect lactescent et ou couche crémeuse = excès de chylomicron ;
- Si aspect trouble ou opalescent = excès de VLDL ou IDL ;
- Si aspect trouble et surnageant crémeux = excès de VLDL et de chylomicrons (Figure 7) [23].



**Figure 7:** aspect du sérum [10]

### 3.3. Dosage du cholestérol total

Le cholestérol peut être dosé par de très nombreuses méthodes. Les plus anciennes sont colorimétriques, les plus pratiquées sont enzymatiques. La méthode de référence est chromatographique [15].

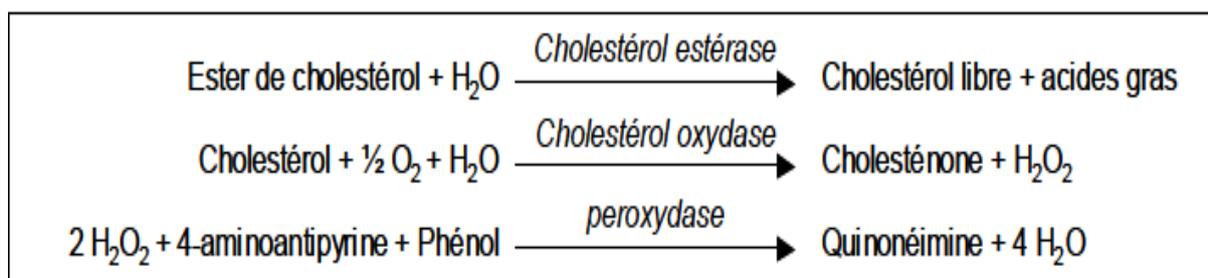
Les techniques de dosage du cholestérol total utilisées actuellement dans les laboratoires de biologie médicale sont toutes des méthodes utilisant une réaction enzymatique entraînant une coloration mesurée par spectrométrie. Les méthodes peuvent cependant être divisées en deux groupes principaux, celles utilisant un chromogène phénolique et celles utilisant un chromogène non phénolique. Dans la majorité des cas, la technique utilisée est la spectrophotométrie avec réaction indicatrice utilisant une peroxydase (POD) et un chromogène phénolique. Les méthodes enzymatiques ont comme avantages d'être spécifiques, de ne pas nécessiter de produit chimique corrosif et d'être facilement adaptables à l'automatisation. La

quantification du chromogène formé peut être réalisée en mode cinétique ou en point final [24,25].

### 3.3.1. Méthodes enzymatiques utilisant un chromogène phénolique

Le dosage du CHT implique tout d'abord une hydrolyse des esters du cholestérol par la CHE, puis le cholestérol non estérifié est oxydé par la CO, avec formation concomitante de peroxyde d'hydrogène quantifiée par la réaction de Trinder ; celle-ci implique un substrat chromogène de la peroxydase, la 4-amino-antipyrine et entraîne une coloration rouge de la solution, dont l'intensité est mesurée par spectrophotométrie et est directement proportionnelle à la concentration en cholestérol.

La réaction de Trinder est sujette à des interférences en cas d'hémolyse, d'hyperbilirubinémie ou en présence de certaines substances réductrices comme l'acide ascorbique [19,26].

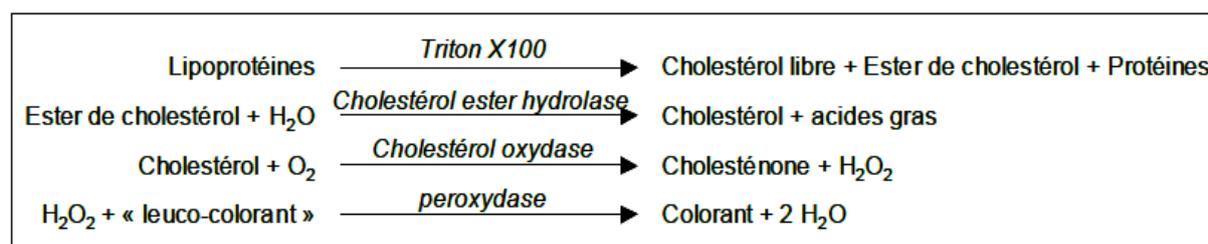


### 3.3.2. Méthodes utilisant un chromogène non phénolique

Il existe actuellement deux types de méthodes utilisant un chromogène non phénolique, une méthode par spectrorélectométrie et une méthode de spectrophotométrie.

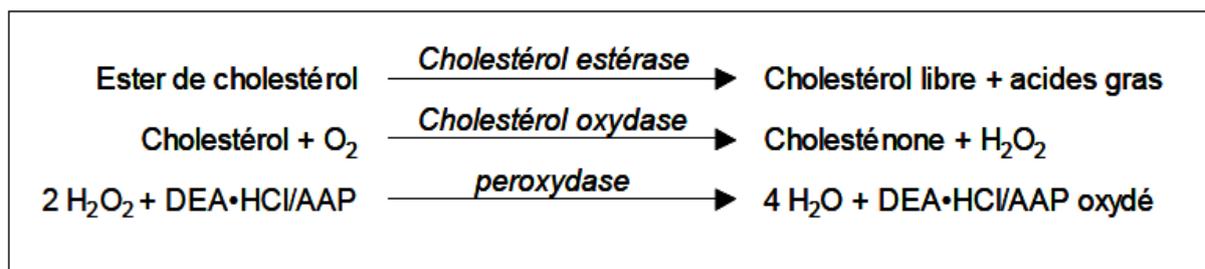
#### a. Spectrorélectrométrie utilisant un chromogène non phénolique

Le principe de cette méthode est proche de celui utilisant un chromogène phénolique. Le peroxyde d'hydrogène oxyde un « leuco colorant » en présence de peroxydase, ce qui colore la solution proportionnellement à la concentration en cholestérol présent dans l'échantillon. La détection utilise la spectro-reflectométrie qui mesure la quantité de lumière réfléchie. La réflectance sera d'autant plus forte que la concentration en chromogène oxydé est faible [27].



### b. Spectrophotométrie utilisant un chromogène non phénolique

Cette méthode de spectrophotométrie est mise en œuvre exclusivement sur le système Dimension/Vista (Siemens). Elle utilise comme réactif non phénolique le DEA-HCl/AAP qui est oxydé par le peroxyde d'hydrogène issu de l'oxydation du cholestérol. Cette réaction est possible grâce à la présence d'une peroxydase qui produit un chromogène ayant une absorbance à 540 nm. L'absorbance mesurée par spectrophotométrie est directement proportionnelle à la concentration en cholestérol total.



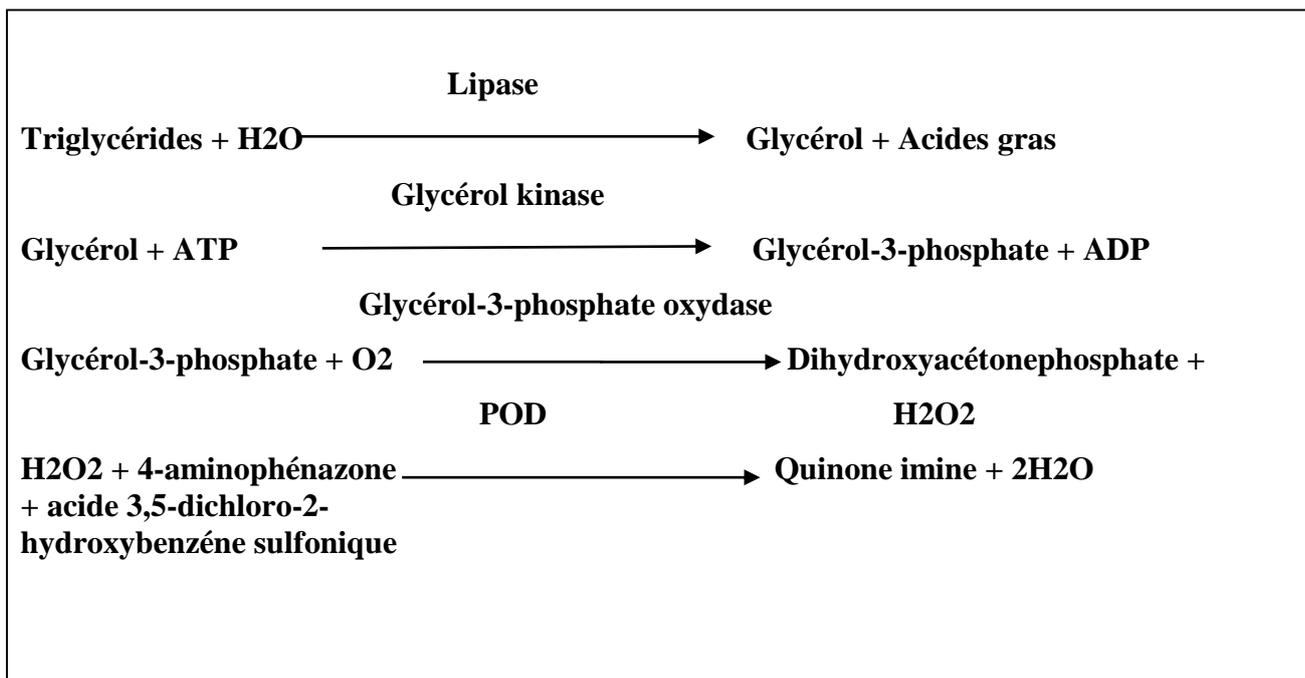
### 3.3.3. Techniques chromatographiques

Il s'agit d'une séparation chromatographique gaz liquide qui utilise une colonne capillaire, c'est une 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 [26].

### 3.4. Dosage des triglycérides

Actuellement, les laboratoires de biologie médicale utilisent trois méthodes pour doser les triglycérides : le dosage enzymatique du glycérol total par spectrophotométrie avec et sans correction du glycérol libre ainsi que le dosage enzymatique du glycérol total par spectrorélectrométrie. Le principe général de ces méthodes est basé sur l'hydrolyse des triglycérides par des enzymes spécifiques : les lipases. Le glycérol alors libéré est ensuite phosphorylé par une glycérolkinase afin de former du glycérol-3-phosphate puis oxydé par une glycérol-3-phosphatase oxydase. Le peroxyde d'hydrogène formé réagit avec un chromogène phénolique et entraîne une coloration rouge de la solution dont l'intensité est directement proportionnelle à la concentration en glycérol total [15, 26].



### 3.5. Dosage du HDL-cholestérol

Dans les laboratoires de biologie médicale, les techniques de dosage utilisées pour mesurer le HDL-cholestérol peuvent être séparées en deux groupes : les techniques par précipitation sélective et les techniques homogènes. Ces dernières étant les méthodes recommandées et les plus couramment utilisées.

#### 3.5.1. Techniques de précipitation sélective des lipoprotéines

Le principe consiste à précipiter sélectivement les VLDL et LDL dans des échantillons de sérum et de plasma grâce à l'utilisation d'un mélange de polyanions et de cations divalents.

Ce mélange va agréger sélectivement les lipoprotéines contenant une apoB et les rendre insolubles. Elles seront ensuite sédimentées par une étape de centrifugation et seules les HDL présentes en solution pourront être prélevées et le cholestérol associé dosé. La SFBC et l'ARCOL recommandent l'acide phosphotungstique en présence d'ions Mg<sup>2+</sup> comme mélange de précipitation.

**Avantages :** ne nécessitant pas d'équipements spéciaux et utilisant des réactifs couramment utilisés en laboratoire et peu coûteux. Cette technique est relativement peu onéreuse.

**Inconvénients :** elles nécessitent des précautions d'utilisation notamment une centrifugation du sérum avec l'agent précipitant assurant un isolement correct après précipitation des lipoprotéines à apolipoprotéine B, et une séparation rapide du précipité de LDL-VLDL et du

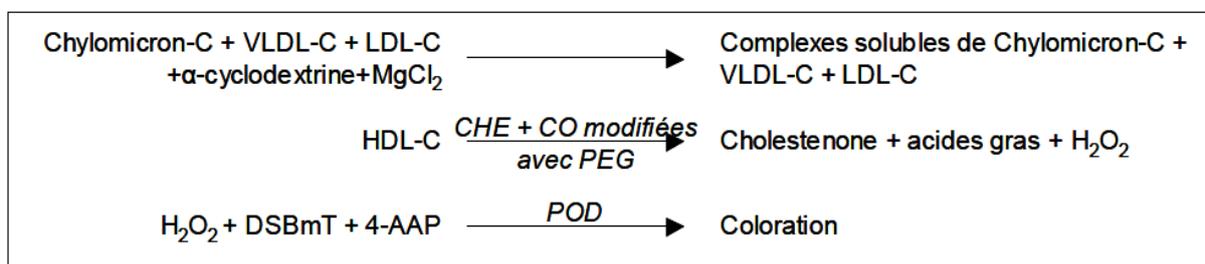
surnageant contenant les HDL, ce dernier devant être limpide pour assurer leur fiabilité. Ces techniques ne sont pas totalement automatisables, ce qui diminue la reproductibilité inter-laboratoire.

### 3.5.2. Méthodes homogènes

Actuellement, les méthodes recommandées et les plus couramment utilisées sont des méthodes directes de dosage du C-HDL, dites techniques « homogènes », qui sont entièrement automatisées, ce qui les rend simples, précises et reproductibles.

#### a. Méthode utilisant les enzymes modifiées avec du PEG

La méthode regroupant le plus grand nombre d'utilisateurs (47%) utilise des enzymes modifiées avec du PEG. Cette méthode utilise une association d' $\alpha$ -cyclodextrines et d'ions magnésium  $Mg^{2+}$  qui bloquent sélectivement les chylomicrons, VLDL et LDL sans les précipiter. La spécificité des enzymes CO et CHE pour le HDL-cholestérol est ensuite renforcée par la liaison covalente du PEG sur ces enzymes les empêchant d'accéder au cholestérol présent au sein des lipoprotéines contenant une apoB. Le peroxyde d'hydrogène formé réagit ensuite avec la 4-aminoantipyrine et le DSBmT en présence de POD et entraîne une coloration.



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

Dans ce type de réaction le premier réactif contient un accélérateur de la réaction provoquée par la CO qui réagit avec le cholestérol associé aux chylomicrons, VLDL et LDL. Le peroxyde d'hydrogène formé réagit ensuite avec le DSBmT en présence de peroxydase et donne une solution incolore. Dans un deuxième temps, les HDL sont solubilisées par un détergent spécifique leur permettant de réagir avec la cholestérol estérase et la cholestérol oxydase. La présence de peroxydase entraîne la coloration de la solution.

#### c. Méthode d'immuno-inhibition

Cette méthode a pour principe une immuno-inhibition des lipoprotéines contenant une apolipoprotéine B. Pour ce faire, le réactif utilisé contient des anticorps dirigés contre les

apolipoprotéines B humaines contenues dans les chylomicrons, VLDL, IDL et LDL. Les complexes antigène-anticorps formés ne réagiront pas avec les enzymes cholestérol estérase et cholestérol oxydase. Seul le HDL-cholestérol réagira sélectivement avec ces enzymes et le peroxyde d'hydrogène formé entraînera une coloration de la solution après avoir réagi avec la peroxydase (POD) et le chromogène.

#### **d. Méthode utilisant un mélange de poly-anions et de détergents**

Les poly-anions forment des complexes stables avec les chylomicrons, VLDL, IDL et LDL inhibant leur réactivité avec les enzymes. Seul le HDL-cholestérol solubilisé par un détergent réagit avec la cholestérol estérase et oxydase afin de donner une solution colorée.

#### **3.5.3. Méthode de référence**

Il existe une méthode de référence unique répertoriée par le JCTLM pour le dosage du HDL-cholestérol. Cette méthode de référence est utilisée à la fois pour doser le HDL-cholestérol et le LDL-cholestérol et correspond à la  $\beta$ -quantification. Elle combine une étape d'ultracentrifugation et de précipitation sélective des lipoprotéines contenant des apolipoprotéines B grâce à un mélange d'héparine et de chlorure de manganèse. Le HDL-cholestérol est dosé dans le surnageant suite à l'étape de précipitation [19,26].

#### **3.6. Dosage du LDL-cholestérol**

Actuellement, la quasi-totalité des méthodes et matériaux de référence permettant d'assurer la traçabilité et la fiabilité des examens relatifs aux anomalies lipidiques portent sur la mesure du cholestérol total et très peu concernent le LDL-cholestérol. Pourtant, les recommandations de l'ANSM prennent en compte sa valeur pour déterminer la prise en charge du risque cardiovasculaire d'un patient. En effet, le cholestérol total est un bon prédicteur en première intention cependant il prend en compte à la fois le LDL-cholestérol qui est un facteur de risque, mais aussi le HDL-cholestérol qui est un facteur protecteur. Différentes approches peuvent être utilisées par les laboratoires de biologie médicale afin de déterminer la concentration en LDL-cholestérol. La plus répandue utilise l'équation de Friedewald, cependant de nouvelles méthodes dites « directes » ont vu le jour ces 15 dernières années [19,26].

##### **3.6.1. Méthodes utilisées par les laboratoires de biologie médicale**

Selon les Annales du contrôle de qualité des analyses de biologie médicale, la détermination du C-LDL par calcul était, en 2014, la méthode la plus répandue (82 %) dans les laboratoires de

biologie médicale français. Cependant cette formule n'est pas applicable pour des concentrations en triglycérides supérieures à 3,4g/l (3,9mmol/l). Les techniques de dosage entièrement automatisées également appelées « techniques homogènes » sont utilisées par 12% des laboratoires de biologie médicale [19,26].

### 3.6.1.1. Calcul du LDL-Cholestérol par la formule de Friedewald

Ce calcul suppose que le cholestérol total est distribué dans trois classes majeures de lipoprotéines : les VLDL, les HDL et les LDL. Il repose sur les mesures de concentrations sériques de cholestérol total, triglycérides et HDL-cholestérol afin de déterminer la concentration en LDL-cholestérol en utilisant l'équation suivante :

$$\text{LDL-C (mmol/L)} = \text{CHT} - \text{HDL-C} - \text{TG}/2,2$$

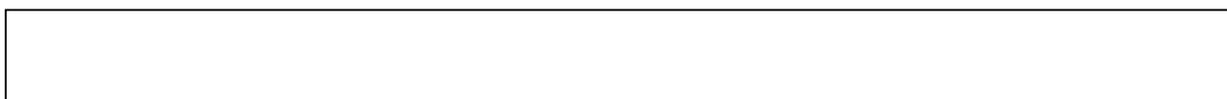
$$\text{LDL-C (g/L)} = \text{CHT} - \text{HDL-C} - \text{TG}/5$$

Le rapport TG/5 ou TG/2,2 est une estimation de la concentration en VLDL-cholestérol lorsque la concentration est exprimée respectivement en g/L ou en mmol/L. Chez les individus normolipidémiques, le rapport de concentration entre les triglycérides et le cholestérol au sein des VLDL est en moyenne de 5/1. La concentration en LDL-cholestérol estimée par cette équation prend également en compte la contribution du cholestérol associé aux IDL et à la Lp(a) qui sont, avec les LDL, les lipoprotéines les plus athérogènes.

L'utilisation de cette équation possède cependant un certain nombre de limitations : premièrement, elle cumule les incertitudes de mesure du cholestérol total, des triglycérides et du HDL-cholestérol.

Deuxièmement, elle ne peut pas être utilisée lorsque la concentration en triglycérides est supérieure à 3,4g/l (3,9mmol/l) ou avec des échantillons dont la concentration en chylomicrons est importante. Ces échantillons ont alors une fraction de VLDL contenant plus de triglycérides que la normale, soit un rapport TG/cholestérol pouvant atteindre 15/1 ou plus. Dans l'équation de Friedewald, le rapport TG/5 (ou TG/2,22) ne donne donc pas une estimation suffisamment juste de la concentration en cholestérol associé à cette fraction de lipoprotéine. Dans ce cas, la concentration en VLDL-cholestérol est surestimée, ce qui entraîne une sous-estimation de la concentration en LDL-cholestérol [26,28].

Notons Bien: Si les triglycérides sont supérieurs à 3,4g/l (3,9mmol/l). Le cholestérol LDL peut être calculé par la formule de Planella : [19]



Chol. LDL (mmol/l) = 0,41 Chol. total (mmol/l) - 0,32 TG (mmol/l) + 1,7 apo B(g/l) - 0,27.

De nouvelles méthodes de dosage du LDL-cholestérol dites « directes » ont vu le jour pour pallier aux inconvénients de la formule de Friedwald.

### **3.6.1.2. Les méthodes dites « directes »**

Le NCEP conseille de mesurer le LDL-cholestérol de façon directe afin de ne pas rencontrer les différentes limitations observées avec l'équation de Friedewald et exposées dans le chapitre précédent. Afin de répondre à ce besoin des méthodes de première, deuxième puis troisième génération ont été développées.

#### **a. Les méthodes de première génération : la précipitation chimique**

La première méthode directe mise au point est une méthode de précipitation sélective des LDL grâce à l'ajout de différents composés chimiques. Après la réaction de précipitation des LDL, le surnageant et le précipité sont séparés par une étape de centrifugation. La concentration de LDL-cholestérol peut ensuite être déterminée de deux façons différentes. Elle peut être calculée indirectement en soustrayant la concentration en cholestérol mesurée dans le surnageant après la centrifugation à celle mesurée avant cette étape. Elle peut également être mesurée directement dans le précipité après l'avoir resuspendu.

Cependant, ces procédures n'ont pas montré d'avantages appréciables en termes de précision, justesse ou spécificité en comparaison avec l'équation de Friedewald. De plus, un grand nombre d'interférences ont été identifiées. Du fait de ces nombreuses limitations des méthodes de deuxième génération ont vu le jour, visant à améliorer les méthodes de précipitation.

#### **b. Les méthodes de deuxième génération : l'immuno-séparation**

Il s'agit d'une méthode d'immuno-séparation dont le principe consiste à éliminer toutes les lipoprotéines qui ne sont pas des LDL par une étape de pré-traitement manuel. Le LDL-cholestérol est ensuite mesuré directement dans le surnageant à l'aide de kits de dosage enzymatique après une filtration sur membrane. Pour ce faire, cette méthode utilise des anticorps polyclonaux fixés sur des billes de latex. Ces anticorps sont dirigés contre l'apolipoprotéine A-I présente sur les HDL et l'apolipoprotéine E présente sur les chylomicrons, les VLDL et les IDL.

La principale limitation étant l'étape manuelle, des méthodes de troisième génération automatisées ont été développées à partir de 1998.

#### **c. Les méthodes de troisième génération : les analyses homogènes**

Il existe actuellement différentes méthodes de troisième génération qui peuvent être séparées en 2 groupes principaux, les méthodes utilisant des détergents et les méthodes à la catalase. Ces différentes méthodes utilisent des réactifs pouvant contenir différents tensioactifs, polymères ioniques ainsi que d'autres composés chimiques qui permettent un blocage spécifique ou une solubilisation des différentes classes de lipoprotéines afin de mesurer spécifiquement le cholestérol associé aux LDL par techniques enzymatiques [26].

### **3.6.2. Méthode de référence : la $\beta$ -quantification**

A l'heure actuelle il n'existe qu'une seule méthode de référence répertoriée par le JCTLM pour le dosage du LDL-cholestérol. Il s'agit de la  $\beta$ -quantification. Cette méthode utilise des techniques d'ultracentrifugation et de précipitation.

Cette méthode de référence peut être décomposée en deux étapes. La première étape consiste à éliminer les VLDL et les chylomicrons de l'échantillon de sérum grâce à une ultracentrifugation à une densité de 1,006 kg/L pendant 18 heures à 105 000 g. Les chylomicrons et VLDL, dont la densité est comprise entre 0,93 et 1,006 kg/L, forment une couche et sont prélevés afin d'être éliminés de l'échantillon. La concentration en cholestérol est ensuite mesurée dans le sous-nageant qui contient les HDL, LDL, IDL et la Lp(a). Un mélange d'héparine et de chlorure de manganèse est ensuite ajouté au sous-nageant afin de précipiter sélectivement toutes les lipoprotéines contenant l'apolipoprotéine B100, soit les LDL, les IDL et la Lp(a). La concentration en LDL-cholestérol est ensuite calculée comme étant la différence entre la concentration en cholestérol dans le sous-nageant avant et après l'étape de précipitation [26,29].

### **3.7. Dosage des apoprotéines AI et B**

Du fait de leur spécificité de répartition dans les lipoprotéines, les apolipoprotéines A-I (apoA-I) et B (apoB) sont respectivement de bons marqueurs des lipoprotéines HDL anti-athérogènes et des LDL et VLDL athérogènes. Il faut noter que le dosage de l'apoB concerne très majoritairement l'apoB100 ; l'apoB48, est en proportion beaucoup plus faible. Les dosages des apolipoprotéines A-I et B (non inclus dans l'EAL), automatisés, reposent sur des méthodes turbidimétriques ou néphélométriques mettant en jeu une réaction immunologique (antigène-anticorps) en milieu liquide. Mais pour les petites séries de dosages, l'immunodiffusion radiale, l'électroimmunodiffusion et l'immunoenzymologie sont aussi pratiquées [26,30].

### 3.8. Valeurs usuelles

Des valeurs usuelles et pathologiques des lipides sériques sont rapportées dans le tableau 4, selon les recommandations américaines du NCEP Adult Treatment Panel III [31].

En pratique, les valeurs dites de référence correspondent à des limites descriptives obtenues dans un échantillon de population et elles varient en fonction de l'âge et du sexe (voir annexe). Chez un patient sans facteur de risque, le bilan lipidique suivant est considéré comme normal:

C-LDL < 4,1mmol/L (1,60 g/L)

Triglycérides < 1,7mmol/L (1,5 g/L)

C-HDL > 1 mmol/L (0,40 g/L)

En cas de valeurs anormales une confirmation est nécessaire.

**Tableau 4:** valeurs des lipides sériques selon les recommandations américaines [31]

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

### 4. Analyses complémentaires du bilan d'exploration usuelle

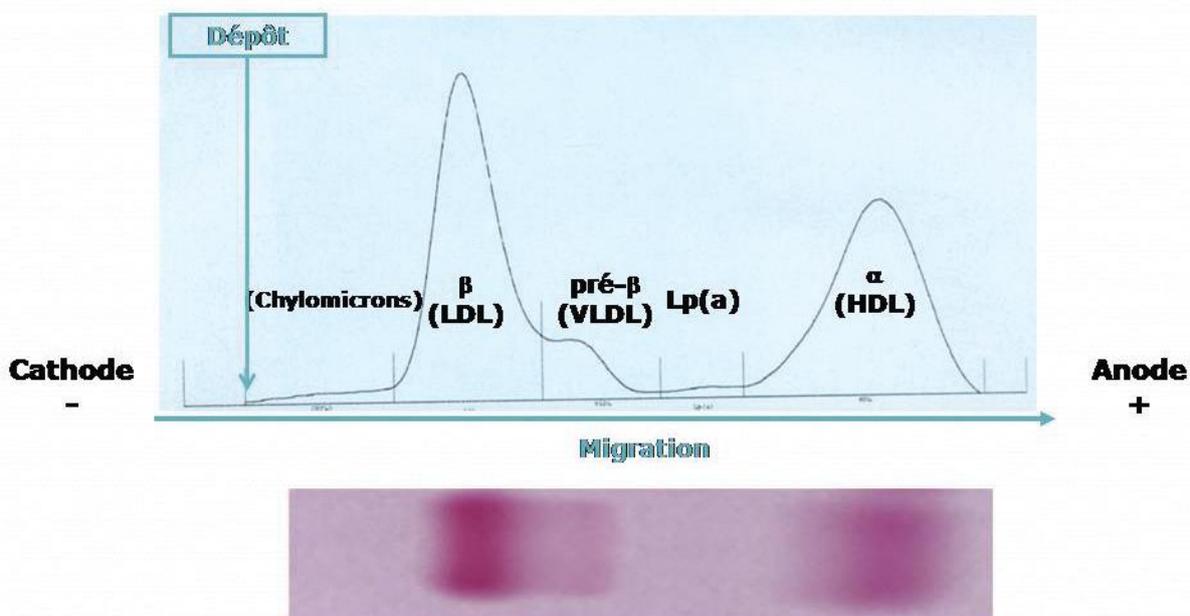
Il s'agit d'analyses ne figurant pas à la nomenclature des actes de biologie médicale, mais pouvant être effectuées pour compléter l'interprétation d'une dyslipidémie.

#### 4.1. Dosage de la lipoprotéine Lp(a)

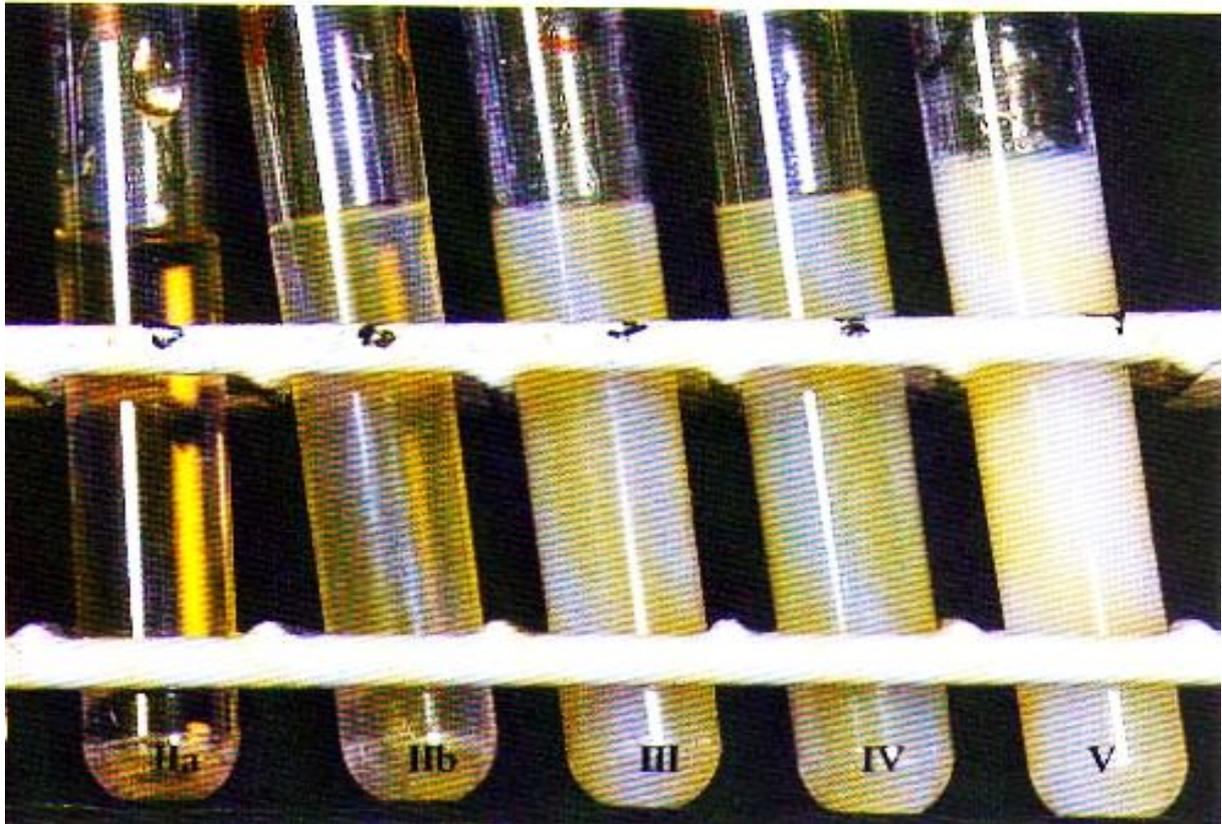
La lipoprotéine Lp(a) est composée d'une apolipoprotéine(a), homologue au plasminogène, liée à l'ApoB d'une LDL par un pont disulfure. Dosée par des méthodes immunologiques recourant à un anticorps anti-Apo(a) spécifique, utilisant les principes d'immunonéphélométrie et d'immunoturbidimétrie. sa concentration sérique est essentiellement génétiquement contrôlée, et la lipoprotéine Lp(a) constitue un facteur de risque athérogène (indépendant des autres facteurs de risque) lorsque sa concentration est  $> 0,30$  g/L [32].

#### 4.2.Lipoprotéinogramme (ou lipidogramme)

Le lipoprotéinogramme est une méthode de séparation électrophorétique des principales classes de lipoprotéines sériques. Il permet d'apprécier, de manière beaucoup plus aisée que la méthode de référence (ultracentrifugation), les proportions relatives des fractions lipoprotéiniques comparativement à un sérum normolipidémique. Les lipoprotéines sont séparées en fonction de leur charge (dépendante de la proportion de protéines) et sont révélées par un colorant spécifique des lipides. Il s'agit d'une analyse qualitative ou pseudo-quantitative des lipoprotéines. La migration des fractions dans un gel d'agarose permet de mettre en évidence : les éventuels chylomicrons restant dans le puits de dépôt (normalement absents du sérum d'un sujet à jeun), les  $\beta$ -lipoprotéines (correspondant aux LDL), les pré- $\beta$ -lipoprotéines (équivalent des VLDL), éventuellement la Lp(a) si sa concentration est suffisamment élevée, et les  $\alpha$ -lipoprotéines (correspondant aux HDL) (Figure 8) [15,19].



**Figure 8 :** lipoprotéinogramme d'un sujet normolipidémique obtenu après électrophorèse du sérum dans un gel d'agarose et coloration par le Fat Red [19]



## CHAPITRE III : DYSLIPIDEMIES

### 1. Définition

Les troubles du métabolisme lipidique (synonyme: dyslipidémie) sont un groupe hétérogène de maladies caractérisées par une anomalie des taux des lipides plasmatiques, surtout du cholestérol et/ou des triglycérides. Il peut s'agir d'une anomalie primaire en présence d'une dyslipidémie héréditaire ou bien secondaire dans le cadre d'une autre maladie affectant le métabolisme hormonal (diabète, hypothyroïdie, syndrome de Cushing), le rein (syndrome néphrotique ou une autre maladie chronique du rein) ou le foie (stéatose hépatique) ou d'une anorexie mentale. La plupart des dyslipidémies représentent un facteur de risque significatif pour l'apparition d'une artériosclérose et doivent donc être prises au sérieux [33,34].

### 2. Classification des dyslipidémies

**Les hyperlipoprotéïnémies:** les hyperlipoprotéïnémies sont des affections caractérisées par l'augmentation de la teneur plasmatique en une ou plusieurs fractions lipoprotéiques .elles peuvent être secondaires a une affection sous-jacente ou primitives. Leur fréquence et la gravité des accidents artériopathies qui surviennent en générale lors de leur évolution rendent nécessaire leur diagnostic et l'identification précise du trouble lipidique est le guide indispensable de leur traitement, qu'il soit diététique ou médicamenteux [35].

**Les hypolipoprotéïnémies:** elles correspondent à des niveaux anormalement bas en lipides dans le sang, elles peuvent êtres primitives ou secondaires à d'autres maladies (hyperthyroïdie, anémie, malnutrition, malabsorption...).

### 3. Les causes de dyslipidémies

Plusieurs facteurs peuvent influencer le profil lipidique notamment :

- ✓ les facteurs physiologiques (l'âge, le sexe, la grossesse) ;
- ✓ les facteurs héréditaires ou génétiques ;
- ✓ les facteurs environnementaux tels que l'alimentation, le tabagisme, l'alcoolisme, la pratique du sport et les médicaments (androgènes, corticoïdes, contraceptifs oraux et rétinoïdes [36].

#### 4. Les hyperlipoprotéinémies

##### 4.1. Classification des hyperlipoprotéinémies

Les hyperlipidémies sont classées en forme primaire, comprenant des pathologies à déterminisme génétique établi, et en forme secondaire, ou hyperlipidémies acquise [37].

##### 4.1.1. Les hyperlipoprotéinémies primaires

La classification de référence pour les dyslipidémies primaires est la classification de Fredrickson. Elle est fondée sur les modifications électrophorétiques de la répartition des lipoprotéines. On distingue six types de dyslipidémies primaires numérotées de I à V en chiffres romains car on distingue dans le type II, deux sous types : II a et II b [38].

**Tableau 5:** classification des dyslipoprotéinémies familiales selon Fredrickson et Lees. [19 ,35]

Type de dyslipidémie	Aspect du sérum (à jeun) Concentration sérique de CHT et TG L'électrophorèse du sérum	Fraction lipoprotéique augmenté
<b>I</b> (hypertriglycémie exogène)	Lactescent (crémage) CHT : N ou ↑↑↑ TG : ↑↑↑ Présence d'une bande au dépôt (présence de chylomicron).	Chylomicrons 
<b>IIa</b> (hypercholestérolémie essentielle)	Clair CHT : ↑↑↑ TG : N Présence d'une bande large au niveau bêta	LDL 
<b>IIb</b> (hyperlipidémie mixte ou combinée)	Opalescent CHT : ↑↑ TG : ↑↑ Présence de deux bandes larges au niveau des beta et pré beta	LDL et VLDL 

<b>III</b> (dysbetalipoprotéinémie)	Opalescent CHT : ↑↑ TG : ↑↑ Présence d'une bande allant des beta aux pré beta «Broad Band»	<b>IDL</b> 
<b>IV</b> (hypertriglycéridémie endogène)	Opalescent CHT : N ou ↑ TG : ↑↑ Présence d'une bande large pré bêta	<b>VLDL</b> 
<b>V</b> (hypertriglycéridémie mixte)	Opalescent à lactescent CHT : N ou ↑ TG : ↑↑↑ Présence d'une bande au dépôt et une bande large pré bêta	<b>Chylomicrons et VLDL</b> 

CHT : cholestérol total ; TG : triglycérides ; N : concentration sérique normale ; flèches vers le haut : concentration sérique augmentée.

En pratique, on utilise la classification de De Gennes qui représente la majorité des patients et guide le choix thérapeutique :

- ❖ Hypercholestérolémie prédominante
- ❖ Hypertriglycéridémie prédominante
- ❖ Dyslipidémie mixte associant hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie

#### 4.1.1.1. L'hypercholestérolémie primitive ou essentielle (type IIA)

Ce sont les hypercholestérolémies familiales à transmission autosomique dominante monogénique et l'hypercholestérolémie « commune » (polygénique) influencée par des facteurs environnementaux (alimentation). L'hypercholestérolémie familiale est caractérisée par sa fréquence, elle se déclare dès l'enfance. Elle est due à différentes mutations pouvant affecter la synthèse des LDL, le transport, la liaison au ligand, l'internalisation et le recyclage mais aussi des mutations du gène de l'Apo B [39].

##### 4.1.1.1.1. Hypercholestérolémies familiales monogéniques

C'est une affection génétique fréquente, liée le plus souvent à une mutation du gène codant pour le récepteur membranaire des LDL. Elle se transmet sur un mode autosomique dominant

et se manifeste par une élévation de la concentration plasmatique du cholestérol LDL tout au long de la vie, responsable de la survenue précoce de complication cardiovasculaire [40].

#### **a. Par mutation du gène du LDL-récepteur**

• **Forme homozygote de l'hypercholestérolémie familiale (HF):** Apparition dès la petite enfance (6-10mois). Dans la forme homozygote, exceptionnelle, il existe un déficit complet en récepteurs. La concentration de LDLc dépasse 4 g/l dès la naissance. Les complications coronaires peuvent survenir avant la fin de la première décennie et la majorité des patients décédaient avant l'âge de 20ans en l'absence de traitement [41].

• **Forme hétérozygote de l'hypercholestérolémie familiale (HF) :** Elle est souvent détectée à l'âge adulte lors de l'apparition des symptômes cardiovasculaires. Dans la forme hétérozygote, fréquente ; 50 % des récepteurs sont fonctionnels [41].

#### **b. Par une mutation de l'Apolipoprotéine B (Apo B)**

Le déficit familial de liaison de l'apoB-100 est une affection génétique de transmission autosomique dominante, responsable d'une hypercholestérolémie liée à un défaut de clairance des LDL. Cependant, dans ce cas la maladie n'est pas due à une anomalie du récepteur des LDL, mais à une anomalie de son ligand, l'apoB-100, résultant d'une mutation de son gène responsable d'une substitution d'une arginine par une glutamine [40].

##### **4.1.1.1.2. Hypercholestérolémies polygéniques**

Les plus fréquentes avec LDL-C entre 1,3 et 2,5 g/L le plus souvent, parfois hypertriglycémie associée. Ces formes sont la conséquence de l'interaction entre des facteurs génétiques affectant l'absorption intestinale du cholestérol, la synthèse des acides biliaires ou du cholestérol, la synthèse ou le catabolisme des LDL et des facteurs environnementaux (alimentation riche en acides gras saturés et en cholestérol). Ces formes répondent souvent bien aux mesures diététiques [41].

#### **Clinique :**

Présence de masse graisseuse sur les articulations (xanthomes tendineux), au niveau de l'œil, l'arc cornéen est chargé de cholestérol et la paupière présente une excroissance graisseuse (xanthélasma). L'athéromatose et les signes d'athéroscléroses sont très élevés (25 fois la normale) : risque prématuré d'AVC, de vertiges, céphalées [42].



**Figure 9** : xanthélasma IIa, IIb, VI [43]



**Figure 10**: arc cornéenIIa, Ib [44]



**Figure 11**: xanthomes tendineux IIa [45]

#### 4.1.1.2. Les hypertriglycériidémies pures

Elles sont aussi dites hypertriglycériidémies essentielles ou encore hypertriglycériidémies familiales. Elles se caractérisent par une augmentation des triglycérides et sont considérées comme non athérogènes mais classées comme facteur de risque cardiovasculaire dans trois cas de figure: si elles sont associées à une diminution du HDL cholestérol, à une augmentation du Cholestérol LDL ou bien à la présence de facteur pro-coagulants et pro-thrombopénies. Elles sont classées comme suit :

- Hyperlipoprotéïnémie de type I ou Hypertriglycériidémie exogène.
- Hyperlipoprotéïnémie de type VI ou Hypertriglycériidémie endogène.
- Hyperlipoprotéïnémie de type V ou Hypertriglycériidémie mixte.

#### 4.1.1.2.1. Hyperlipoprotéïnémie de type I ou Hypertriglycéridémie exogène

Il s'agit d'une affection relativement exceptionnelle, l'hyperchylomironémie est une maladie génétique de transmission autosomique récessive. Cette affection est la conséquence d'un déficit dans le système de la lipoprotéine lipase due :

- Soit à une **Anomalie de la LPL** elle-même.
- Soit à un **déficit en Apo CII**, cofacteur de la LPL.

Le diagnostic se fait par la mesure de l'activité LPL post héparine qui est diminué. La normalisation du test après adjonction d'apoprotéine C II ; différencie les deux pathologies et fait le diagnostic de déficit en apoprotéine C II [46].

#### Clinique

Elle se traduit cliniquement par des xanthomatose cutanée éruptive. La pancréatite aiguë (si le taux de TG est élevé) représente la principale complication. Cette hyperlipoprotéïnémie n'est pas athérogène (c'est la seule) [41,42].



Figure 12: xanthomatose éruptive IV [47]

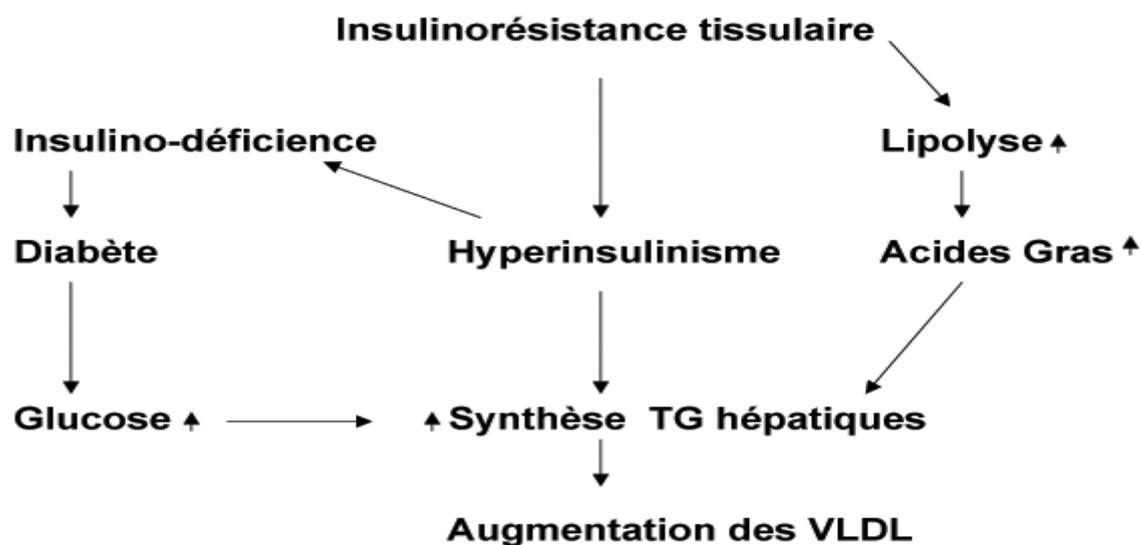
#### 4.1.1.2.2. Hyperlipoprotéïnémie de type IV ou Hypertriglycéridémie endogène

Cette dyslipidémie est liée à une augmentation des VLDL. Très fréquente uniquement chez l'adulte, le terrain est avant tout génétique. Il existe une forme familiale monozygote, transmise sous le mode autosomique dominant. La nature du défaut génétique n'est pas encore connue.

**L'augmentation de la lipogenèse hépatique** a été démontrée et est retenue comme le mécanisme pathogénique essentiel.

Les troubles nutritionnels (sucres, graisses, alcool) sont les principaux facteurs de risques d'apparition ou d'aggravation de cette maladie (surproduction d'AcétylCoA) d'où la classification des hypertriglycéridémies endogène en :

- hypertriglycéridémies endogène glucidodépendante ;
- hypertriglycéridémies endogène alcoolodépendante ;
- hypertriglycéridémies endogène pléthorodépendante [42].



**Figure 13:** mécanismes physiopathologiques de l'hypertriglycémie endogène [23].

### Clinique

Longtemps asymptomatiques, puis signes de somnolence et de fatigue, très souvent associée à une obésité, une hyperuricémie, au diabète. Le signe clinique le plus fréquent est le xanthélasma. L'apparition de xanthomes de type éruptif est souvent secondaire à une aggravation de cette affection (déséquilibre de diabète, écart alimentaire). Les complications cardiovasculaires sont plus fréquentes que dans la population générale du fait des signes associés [34,41, 42].

#### 4.1.1.2.3. Hyperlipoprotéïnémie de type V ou Hypertriglycémie mixte

Elle est exceptionnelle. Associant une élévation des chylomicrons et des VLDL, l'hyperlipoprotéïnémie de type V reconnaît plusieurs mécanismes. Elle est parfois liée à une anomalie du système de la LPL. Il s'agit alors plus souvent d'un déficit en Apo CII que dans le type 1. D'autres types V sont de mécanisme inconnu [46].

### Clinique

Les xanthomes sur le mode éruptif surviennent chez les patients souvent obèses. Sur le plan général, une artériosclérose est inconstamment présente, associée à des poussées de pancréatite [34].

#### 4.1.1.3. Les hyperlipoprotéïnémies mixtes primitives

Les hyperlipidémies mixtes sont caractérisées par une augmentation conjointe des concentrations plasmatiques de cholestérol et de triglycérides.

#### 4.1.1.3.1. Hyperlipoprotéïnémies combinée de type II b

Cette HLP est fréquente la Physiopathologie est une hypersynthèse d'apo B. Dans de rares cas, la maladie est due à un double héritage de deux variétés de dyslipidémies (type Iia et IV) .Dans la plupart des cas, elle se transmet sur le mode autosomique dominant.

L'hyperlipidémie de type II b est altéragène [41].

##### Clinique

Les dépôts extravasculaires sont possibles (mais pas de xanthomes tendineux en règle générale). L'affection est souvent associée à des troubles du métabolisme glucidique une hyper uricémie et Une hypertension artérielle. L'hyperlipidémie de type IIb est altéragène. Le diagnostic repose essentiellement sur l'étude familiale.

#### 4.1.1.3.2. Hyperlipoprotéïnémies de type III ou dys- $\beta$ -lipoprotéinémie

L'HLP de type III est une hyperlipidémie mixte génétique caractérisée par une accumulation des remnants des chylomicrons et des VLDL.L'HLP de type III ou "broad beta disease" réalise une surcharge en lipoprotéines de densité intermédiaire anormales, appelées  $\beta$ -VLDL ou IDL. Ces  $\beta$ -VLDL diffèrent des VLDL par leur enrichissement en cholestérol, leur Composition en apoprotéines et leur mobilité électrophorétique [48].

##### Clinique

Les signes cliniques sont les suivants : arc cornéen, xanthélasma, dépôts extravasculaires pathognomoniques (dépôts jaune orange des plis palmaires) ou caractéristiques (xanthomes tubéreux notamment des plis palmaires), présence de dépôts extravasculaire de cholestérol (plaque d'athérome) [14].



**Figure 14:** xanthomes des plis palmaires [10]

## 4.1.2. Les hyperlipoprotéïnémies secondaires

Tableau 6: tableau récapitulatif des hyper hyperlipoprotéïnémies secondaires [49]

Causes des dyslipidémies secondaires	
<b>MALADIES ENDOCRINIENNES</b> <input type="checkbox"/> Diabète <input type="checkbox"/> Hypothyroïdie <input type="checkbox"/> Acromégalie <input type="checkbox"/> Hypogonadisme masculin	<b>TROUBLES DE LA NUTRITION</b> <input type="checkbox"/> Obésité <input type="checkbox"/> Ethylisme <input type="checkbox"/> Anorexie mentale et boulimie <input type="checkbox"/> Lipodystrophie (HIV)
<b>MALADIES RENALES</b> <input type="checkbox"/> Insuffisance rénale chronique <input type="checkbox"/> Syndrome néphrotique <input type="checkbox"/> Greffe rénale	<b>DIVERS</b> <input type="checkbox"/> Porphyrie aiguë intermittente <input type="checkbox"/> Infections sévères à Gram négatif
<b>MALADIES HEPATIQUES ET PANCREATIQUES</b> <input type="checkbox"/> Cholostase <input type="checkbox"/> Maladies hépato-cellulaires <input type="checkbox"/> Pancréatite aiguë	<b>MEDICAMENTS</b> <input type="checkbox"/> Bêtabloquants <input type="checkbox"/> Thiazides <input type="checkbox"/> Stéroïdes <input type="checkbox"/> Contraceptifs oraux <input type="checkbox"/> Androgènes et stéroïdes anabolisants <input type="checkbox"/> Dérivés de l'acide rétinoïque <input type="checkbox"/> Psychotropes atypiques (clozapine) <input type="checkbox"/> Ciclosporine <input type="checkbox"/> Antiprotéases HIV ...
<b>EXCES D'IMMUNOGLOBULINES</b> <input type="checkbox"/> Myélome multiple <input type="checkbox"/> Macroglobulinémie <input type="checkbox"/> Lupus érythémateux	
<b>GROSSESSE</b> (surtout au 3 <sup>ème</sup> trimestre)	

## 5. Les hypolipoprotéïnémies

L'hypolipoprotéïnémie correspond à des niveaux anormalement bas en lipides dans le sang, elles peuvent être primitives ou secondaires à d'autres maladies (hyperthyroïdie, anémie, malnutrition, malabsorption...).

Les hypolipoprotéïnémies primitives sont des maladies génétiques très rares, les principales étant l'hypobétalipoprotéïnémie et l'hypoalphalipoprotéïnémie.

L'hypobétalipoprotéïnémie est due à des mutations ponctuelles multiples dans le gène de l'Apo B100 de transmission autosomique dominante qui a pour principaux signes cliniques des troubles neurologiques sévères et une malabsorption intestinale et comme signes biologiques une diminution des LDL et de l'Apo B.

L'hypoalphalipoprotéïnémie peut être d'origine génétique et présenter un caractère familial avec risque d'athérosclérose précoce. Caractérisée par une diminution des lipoprotéines de haute densité (HDL) dans le plasma et cliniquement par une opacité cornéenne.

De causes multiples, elle peut être dû à :

- Un déficit en apo A1/CIII,
- Une maladie de Tangier (où existe un hypercatabolisme des HDL),
- Un déficit familial en LCAT [23,50].

## 6. Prise en charge des dyslipidémies

### 6.1. Cibles thérapeutiques

Les cibles thérapeutiques des dyslipidémies sont essentiellement basées sur les valeurs du LDL-C [51].

**Tableau 7** : cibles du cholestérol LDL en fonction de la situation clinique [52]

Situation clinique	0 facteur de risque	1 facteur de risque	2 facteurs de risque	> 2 facteurs de risque	Haut risque cardiovasculaire et prévention secondaire
Cible du LDL-cholestérol	< 2,2 g/L	< 1,9 g/L	< 1,6 g/L	< 1,3 g/L	< 1 g/L

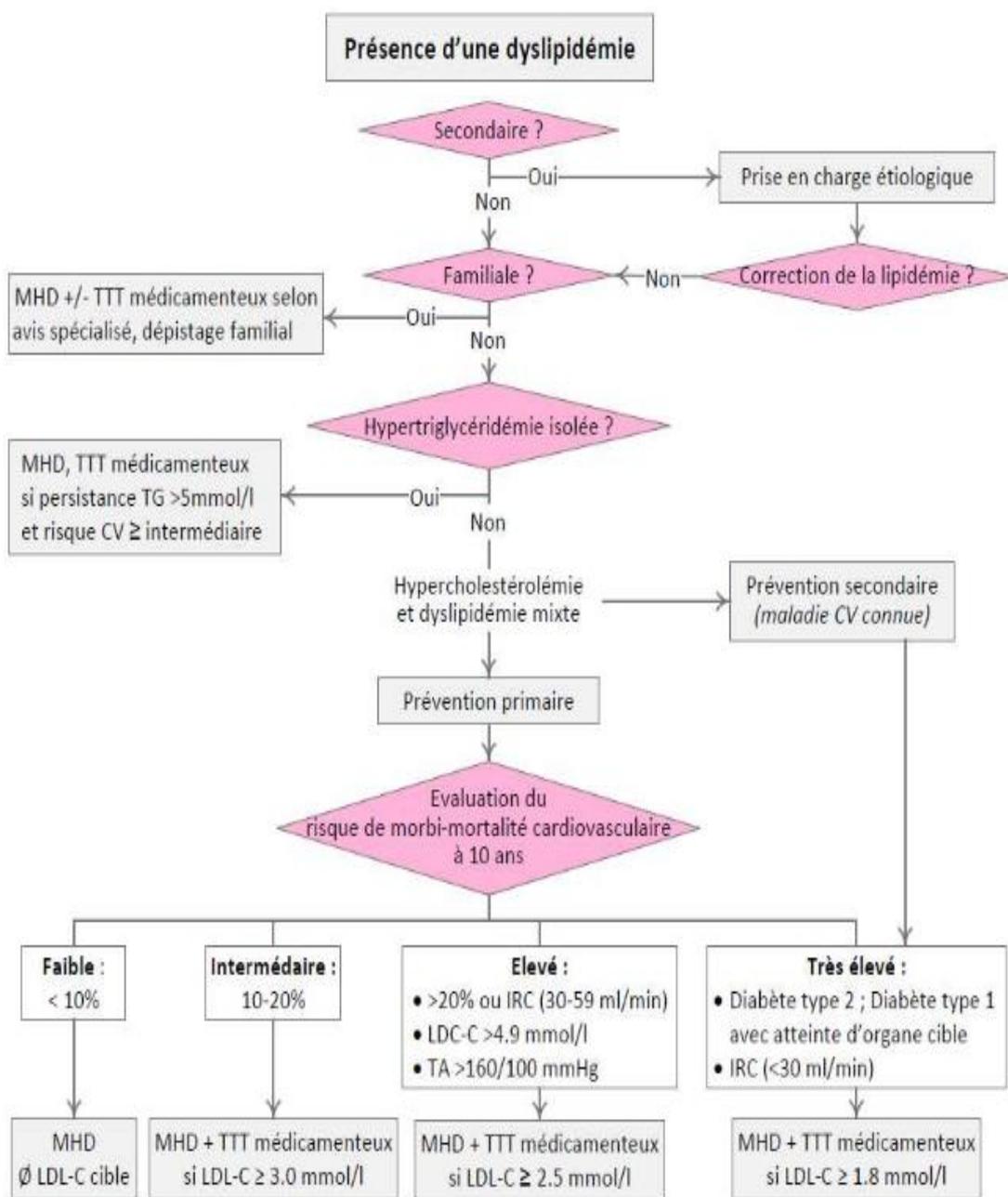
### 6.2. Changements du mode de vie pour améliorer le profil des lipides plasmatiques

L'influence des changements du mode de vie et de certains aliments fonctionnels sur les lipoprotéines implique :

- Le remplacement des graisses saturées par des graisses mono ou polyinsaturées ;
- La réduction de la consommation des graisses trans, du cholestérol alimentaire, de la surcharge pondérale, de la consommation d'alcool et des glucides alimentaires ;
- L'augmentation de la pratique de l'exercice physique et de la consommation des fibres alimentaires;
- Arrêter de fumer [51].

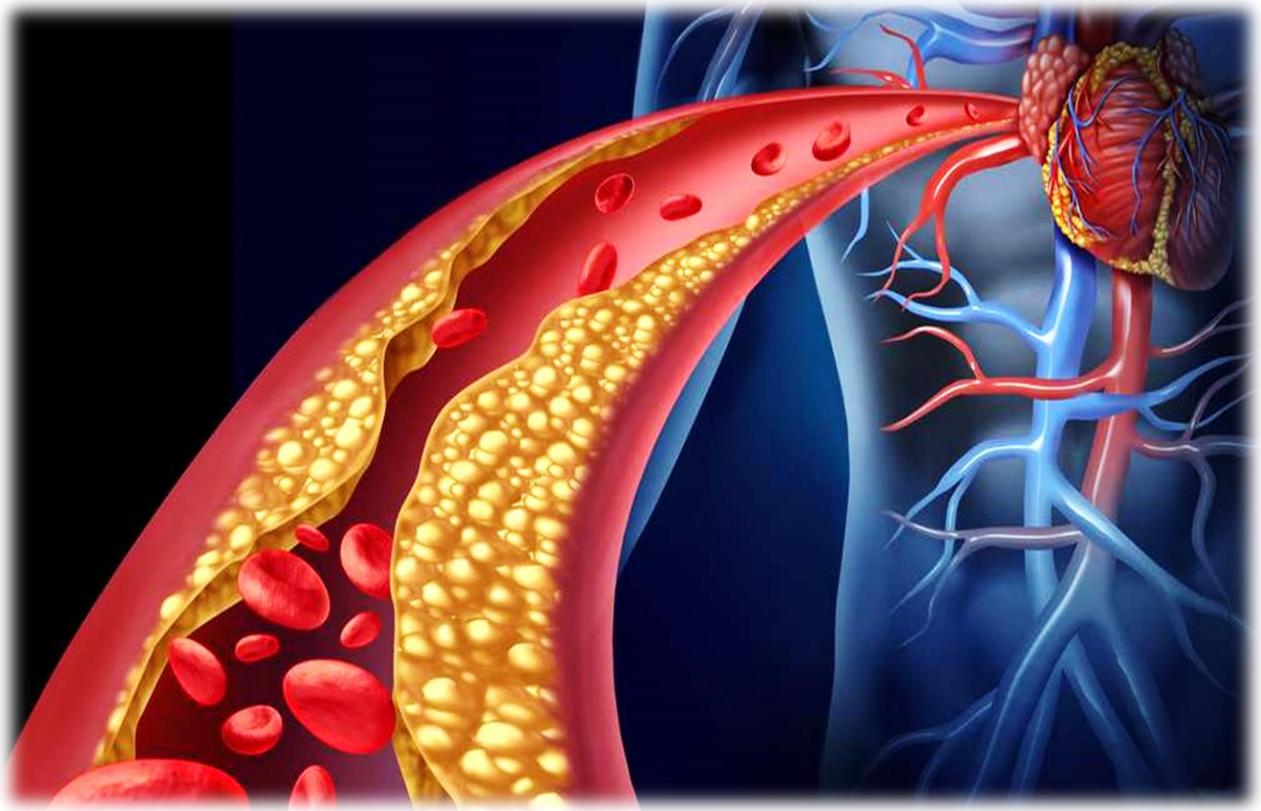
### 6.3. Stratégies thérapeutiques générales

- Évaluer le risque cardiovasculaire global du patient
- Identifier le LDL-C cible pour ce niveau de risque
- En prévention primaire, l'introduction du traitement ne se fait qu'après au moins 3 mois de traitement diététique bien suivi et contrôlé ;
- En prévention secondaire, le traitement médicamenteux est en général indiqué d'emblée, en association au traitement diététique.
- Les statines sont les médicaments de première intention dans le traitement des hypercholestérolémies et des hyperlipidémies mixtes [52,53].



CV : cardiovasculaire, IRC : insuffisance rénale chronique, MHD : mesures hygiéno-diététiques, TTT : traitement, TG : triglycérides

Figure 15: algorithme de prise en charge des dyslipidémies [54,55]



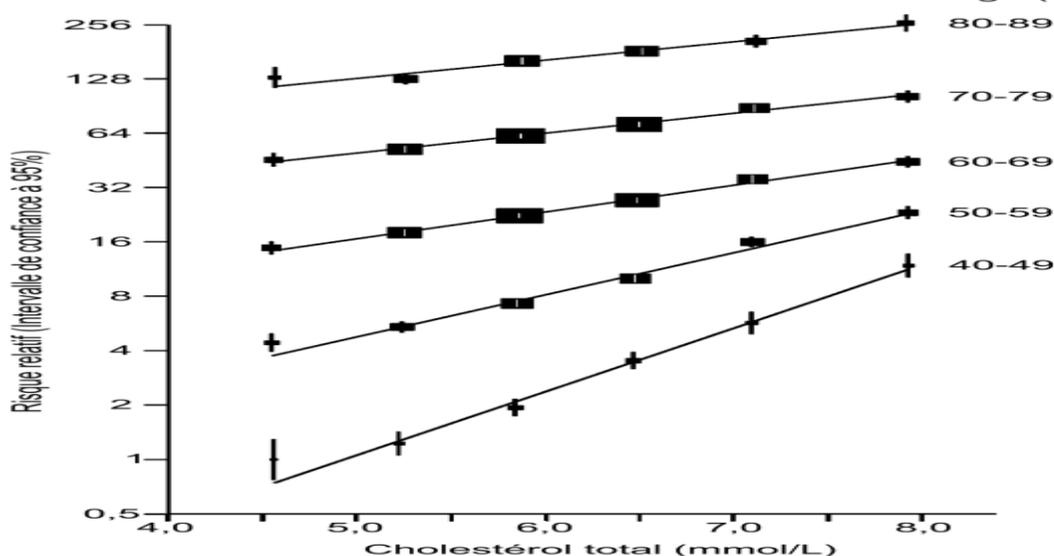
## CHAPITRE IV : ATHEROSCLEROSE ET MALADIES CARDIOVASCULAIRES

### 1. Définition

L'athérosclérose est une pathologie multifactorielle dont l'un des facteurs de risque prépondérants est l'hypercholestérolémie. Elle se caractérise par une inflammation chronique de la paroi artérielle qui se développe en réponse à des dommages affectant l'endothélium vasculaire. Les lésions d'athérosclérose se développent sur les artères de gros et moyen calibre. L'athérosclérose a été définie en 1958 par l'OMS comme étant « une association variable de remaniement de l'intima des artères de gros et moyens calibres, consistant en une accumulation locale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissu fibreux et de dépôts calcaires, le tout s'accompagnant de modifications de la media » [26, 56].

### 2. Dyslipidémies et risque cardiovasculaire

La relation entre le cholestérol total ou le LDL-cholestérol et le risque cardiovasculaire a été démontrée grâce à de nombreuses études notamment celle de Framingham. Il s'agit d'une relation linéaire et sans seuil (Figure 16).



**Figure 16:** relation entre la concentration en cholestérol total et la mortalité coronaire en fonction de l'âge [26]

### 3. Mécanisme de l'athérosclérose

#### 3.1. Rôle athérogène des lipoprotéines de faible densité

1. Pénétration et oxydation des LDL : Les LDL constituent la principale classe de lipoprotéines pro-athérogènes. Leur passage vers l'espace sous-endothélial est facilité par l'augmentation de la perméabilité endothéliale, une diminution de la perméabilité de la média ou une concentration plasmatique élevée de LDL. L'oxydation des LDL est une réaction en chaîne déclenchée par une forme hautement réactive de l'oxygène, les radicaux libres, cette oxydation augmente leur électronégativité avec comme conséquence une perte de la reconnaissance par les récepteurs des LDL ;

2. Activation monocyttaire et absorption des LDL par les macrophages : Les LDL oxydées sont reconnues par un autre récepteur dit « éboueur » ou « scavenger » situé au niveau de la membrane cytoplasmique des macrophages. Ces macrophages captent préférentiellement les LDL modifiées et se transforment en cellules spumeuses ;

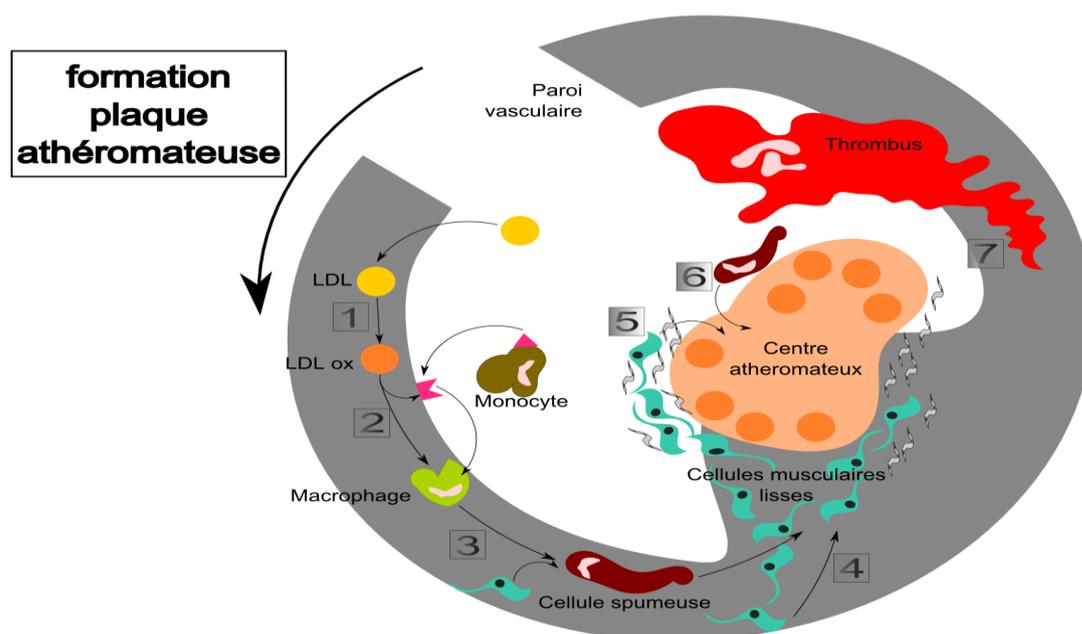
3. Formation des cellules spumeuses : L'accumulation des cellules spumeuses dans l'intima aboutit à la formation de stries lipidiques qui se transforment progressivement en plaque fibreuse ;

4. Migration des cellules musculaires lisses vers l'intima : Les macrophages secrètent alors des facteurs de croissance qui attirent les cellules musculaires lisses vers l'intima artérielle favorisant la prolifération des plaques fibreuses ;

5. Sécrétion de collagène, fibres élastiques et protéoglycane et accumulation de tissu conjonctif, cellules spumeuses et cellules musculaires lisses ;

6. Formation du centre athéromateux ;

7. Thrombose. (Figure 17)



**Figure 17:** mécanisme de formation des plaques athéromateuse [26]

L'athérogénicité des IDL et des VLDL a été démontrée dans différentes études épidémiologiques. Ces dernières ont permis de mettre en évidence une relation entre le nombre de particules d'IDL et VLDL circulants et la sévérité des maladies cardiovasculaires.

Concernant la Lp(a), sa capacité à se déposer dans la matrice extracellulaire fait d'elle une actrice importante dans l'athérosclérose. Cette lipoprotéine serait plus fortement fixée à la matrice que les LDL du fait de l'interaction à la fois avec l'apo(a) et l'apoB100 contribuant ainsi à la formation et à la progression des plaques athéromateuses. La Lp(a) a également la capacité de se fixer sur différentes protéines de la matrice extracellulaire telles que les fibrines et défensines. Enfin, l'apolipoprotéine(a) a une action pro-thrombotique en inhibant la fibrinolyse et en activant la coagulation.

### 3.2. Rôle protecteur des HDL :

Les mécanismes à l'origine de l'athéroprotection des HDL sont variés. Le plus connu est le transport reverse du cholestérol, et dont le rôle est de capter le cholestérol au niveau de tissus périphériques et de le ramener au foie pour son élimination biliaire. Les HDL sont également pourvues d'une activité anti-inflammatoire.

Les HDL exercent un pouvoir antioxydant sur les LDL. Les mécanismes principaux de cette protection reposent sur le pouvoir réducteur de l'apoA-I et la présence de certaines molécules associées aux HDL.

Pour finir, les HDL jouent un rôle important dans la préservation de l'intégrité de l'endothélium. Elles exercent un effet antiapoptotique sur les cellules endothéliales et favorisent en parallèle la réparation de l'endothélium lésé [26, 57, 58].

#### **4. Maladies cardiovasculaires et Athérosclérose :**

##### **4.1. Définition**

Les maladies cardio-vasculaires (MCV) sont la première cause de mortalité et de handicap dans les pays développés. L'OMS estime qu'environ un tiers des décès dans le monde sont causés par les maladies cardiovasculaires. Sous la terminologie de MCV, la littérature médicale fait référence à différentes pathologies chroniques ou événements ayant en commun une physiopathologie liée à l'athérosclérose et responsable de mort prématurée. Elles comprennent principalement: les cardiopathies coronariennes, les maladies cérébro-vasculaires et les artériopathies périphériques [59,60].

##### **4.2. Maladies cardiovasculaires :**

###### **4.2.1. Les cardiopathies ischémiques :**

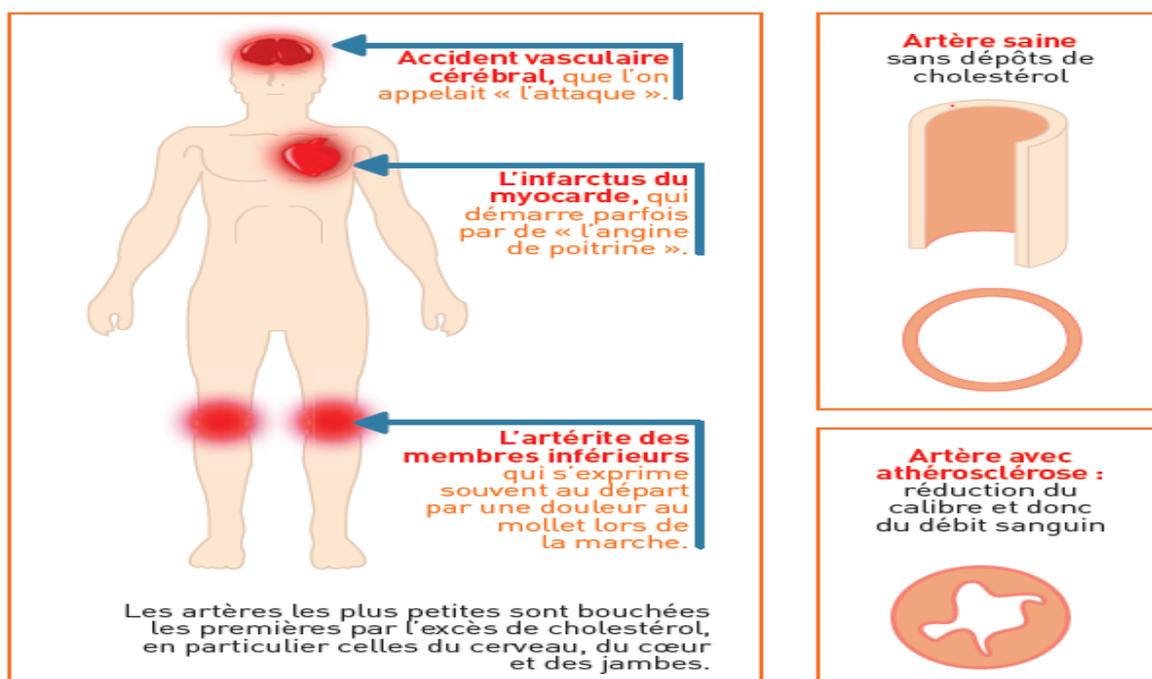
Une cardiopathie ischémique est une insuffisance coronaire provoquée par une sténose (rétrécissement) ou une occlusion des artères coronaires qui sont les artères du cœur. L'infarctus aigu du myocarde est une manifestation brutale d'une cardiopathie ischémique. L'angine est une douleur à la poitrine ou un malaise provisoire provoqué par un approvisionnement réduit en sang au muscle cardiaque.

###### **4.2.2. Les maladies cérébrovasculaires**

L'accident vasculaire cérébral (AVC) est un déficit neurologique focal qui est causé par une atteinte d'un ou de plusieurs vaisseaux sanguins cérébraux. Il se produit lorsque les vaisseaux sanguins transportant oxygène et nutriments au cerveau éclatent ou se bloquent par un caillot de sang.

### 4.2.3. Les maladies vasculaires périphériques

Les maladies vasculaires périphériques sont provoquées par la formation d'une plaque athéroscléreuse dans les artères extérieures au cœur [61].



**Figure 18:** principales maladies provoquées par l'athérosclérose [84]

### 4.3. Facteurs de risque cardiovasculaire

#### 4.4.1. Facteurs de risque non modifiables

- Âge: ce risque devient significatif à partir de 50 ans chez l'homme et 60 ans chez la femme.
- Sexe masculin : avant 70 ans, deux tiers des infarctus surviennent chez l'homme. Cette différence diminue chez la femme après la ménopause et disparaît après 75 ans. L'influence des estrogènes naturels explique la plus faible incidence des complications de l'athérome chez la femme que chez l'homme.
- Hérité : les antécédents familiaux cardiovasculaires, coronaires, d'accident vasculaire cérébral [24,43].

#### 4.3.2. Facteur de risque modifiable

Tabagisme, HTA, dyslipidémies, diabète, IR, sédentarité, obésité .... [24,43].

**4.5. Prévention des maladies cardiovasculaires**

L'objectif est, pour chacun, de supprimer ou de diminuer le plus possible ses facteurs de risque modifiables. Cela comprend la suppression du tabac, le respect des mesures hygiéno-diététiques, la prise en charge de l'HTA, du diabète et des dyslipidémies ainsi que la pratique d'une activité physique régulière. Des médicaments peuvent être également prescrits en respectant les recommandations [36].

# **PARTIE PRATIQUE**



## **EVALUATION DU BILAN LIPIDIQUE**

## Introduction

Notre travail porte sur l'évaluation du bilan lipidique au sein du laboratoire de biochimie du CHU NEDIR Mohammed de Tizi Ouzou, notamment sur l'influence des différents paramètres analytiques et pré-analytiques sur les résultats du bilan lipidique. Au cours de ce travail on va tenter de répondre à ces différentes questions : Ya-t-il une concordance entre les paramètres du bilan lipidique dosés sur Advia 1800 (Siemens) et ceux dosés sur Cobas 6000 (Roche) ? L'héparine influence-t-elle les paramètres du bilan lipidique ? La concentration sérique du cholestérol-LDL déterminé par une méthode directe sera-t-elle la même que celle estimée par la formule de Friedewald ?

## 1. Etude descriptive

Le laboratoire de biochimie du CHU NEDIR Mohammed de Tizi-Ouzou dispose de 4 automates conçus pour la réalisation du bilan lipidique qui sont les suivants :

- Advia 1800 (Siemens)
- Cobas 6000 (Roche)
- Cobas Intégra 400 (Roche)
- Architect ci 4100

**Tableau 8** : comparaison entre les différents automates pour le dosage des triglycérides : [62, 63, 64]

Appareil	Advia 1800	Architect ci 4100	Cobas 6000	Cobas Intégra
Firme	Siemens	Abbott	Roche	Roche
Principe	Enzymatique colorimétrique	Enzymatique colorimétrique	Enzymatique colorimétrique	Enzymatique colorimétrique
Méthode	Lipoprotéine lipase Glycérol kinase, Glycérol-3-phosphate-oxydase Peroxydase.	Lipoprotéine lipase Glycérol kinase, Glycérol-3-phosphate-oxydase Peroxydase.	Lipoprotéine lipase Glycérol kinase, Glycérol-3-phosphate-oxydase Peroxydase.	Lipoprotéine lipase Glycérol kinase, Glycérol-3-phosphate-oxydase Peroxydase.

<b>Interférences</b>	Bilirubine (non conjuguée) Hémolyse (hémoglobine)	Bilirubine Hémoglobine Ascorbate	bilirubine (conjuguée/non conjuguée) Hémolyse	bilirubine (conjuguée/non conjuguée) Hémolyse
<b>Limites inférieur de détection</b>	/	0.06 mmol/l (5.0 mg/dl)	0,1 mmol/l (8,85 mg/dl)	0,1 mmol/l (8,85 mg/dl)
<b>Longueur d'onde de mesure</b>	505/694 nm.	500/660nm	512/659 nm	512/659 nm
<b>Température de stockage du réactif</b>	Entre 2 et 8 °C	Entre 2 et 8 °C	Entre 2 et 8 °C	Entre 2 et 8 °C

**Tableau 9** : comparaison entre les différents automates pour le dosage du cholestérol total :  
[62, 63,64]

<b>Appareil</b>	<b>Advia 1800</b>	<b>Architect ci 4100</b>	<b>Cobas 6000</b>	<b>Cobas Intégra</b>
<b>Firme</b>	Siemens	Abbott	Roche	Roche
<b>Principe</b>	Enzymatique colorimétrique	Enzymatique colorimétrique	enzymatique colorimétrique	enzymatique colorimétrique
<b>Méthodes</b>	Cholestérol estérase  Cholestérol oxydase  Peroxydas	Cholestérol estérase  Cholestérol oxydase  Peroxydase	Cholestérol estérase  Cholestérol oxydase  Peroxydase	Cholestérol estérase  Cholestérol oxydase  Peroxydase
<b>Interférences</b>	Bilirubine (non conjuguée)  Hémolyse (hémoglobine)	Bilirubine  Hémoglobine  Intralipide  Ascorbate	Ictère  Hémolyse	Ictère  Hémolyse
<b>Limites inférieur de détection</b>	/	0.13mmol/l (5.0mg/dl)	0,1mmol/l (3,87 mg/dl)	0,1mmol/l (3,87 mg/dl)

<b>Longueur d'onde de mesure</b>	505/694 nm.	500/660 nm	512/659 nm	512/659 nm
<b>Température de stockage du réactif</b>	Entre 2 et 8 °C			

**Tableau 10:** comparaison entre les différents automates pour le dosage du cholestérol HDL :  
[62, 63,64]

<b>Appareil</b>	<b>Advia 1800</b>	<b>Architect ci 4100</b>	<b>Cobas 6000</b>	<b>Cobas Intégral</b>
<b>Firme</b>	Siemens	Abbott	Roche	Roche
<b>Principe</b>	Enzymatique colorimétrique	Enzymatique colorimétrique	Colorimétrique enzymatique en phase homogène	Colorimétrique enzymatique en phase homogène
<b>Méthodes</b>	Méthode sans séparation préalable. Utilise un ensemble de détergents.  Le cholestérol HDL est mesuré par la réaction de Trinder.	Méthode utilisant un mélange d'accélérateur et de détergent spécifique	Cholestérol-estérase modifiée par le PEG  Cholestérol-oxydase modifiée par le PEG  Peroxydase	Cholestérol-estérase modifiée par le PEG  Cholestérol-oxydase modifiée par le PEG  Peroxydase
<b>Interférences</b>	Bilirubine (non conjuguée)  Hémolyse (hémoglobine)	Acide ascorbique  Bilirubine conjuguée et non conjuguée  Hémoglobine  Intralipide	Ictère  Hémolyse  Lipémie	Ictère  Hémolyse  Lipémie
<b>Limites inférieure de détection</b>	/	0.06 mmol/l (2.5 mg/dl)	0,08 mmol/l (3 mg/dl)	0,08 mmol/l (3 mg/dl)

<b>Longueur d'onde de mesure</b>	596/694 nm	604/700nm	583/659 nm	583/659 nm
<b>Température de stockage du réactif</b>	Entre 2 et 8°C			

**Tableau 11** : comparaison entre les différents automates pour le dosage du cholestérol LDL : [62, 63,64]

<b>Appareil</b>	<b>Advia 1800</b>	<b>Architect ci 4100</b>	<b>Cobas 6000</b>	<b>Cobas Intégral</b>
<b>Firme</b>	Siemens	Abbott	Roche	Roche
<b>Principe</b>	/	/	Colorimétrique enzymatique en phase homogène	Colorimétrique enzymatique en phase homogène
<b>Méthodes</b>	/	/	Détergent Cholestérol-estérase Cholestérol oxydase Peroxydase	Détergent Cholestérol-estérase Cholestérol oxydase Peroxydase
<b>Interférences</b>	/	/	Ictère Hémolyse	Ictère Hémolyse Lipémie
<b>Limites inférieure de détection</b>	/	/	0,10 mmol/l (3,87 mg/dl)	0,10 mmol/l (3,87 mg/dl)
<b>Longueur d'onde de mesure</b>	/	/	583/659 nm	583/659 nm
<b>Température de stockage du réactif</b>	/	/	Entre 2 et 8°C	Entre 2 et 8°C

## **2. Etude analytique**

### **2.1. Matériels et méthodes**

#### **Population d'étude**

Il s'agit d'une étude prospective à visée analytique réalisée sur une période de 3 mois allant du 8 Janvier au 8 Avril 2017 sur des échantillons sanguins réceptionnés au niveau du laboratoire de biochimie du CHU NEDIR Mohammed de Tizi-Ouzou.

Notre population d'étude comporte 135 échantillons choisis d'une façon aléatoire.

Le critère d'inclusion de nos échantillons est essentiellement la disponibilité des prélèvements sanguins réalisés à la fois sur tube sec et sur tube hépariné.

- La comparaison des résultats de dosage des paramètres du bilan lipidique dosés sur Advia 1800 (Siemens) et Cobas 6000 (Roche) a été effectuée sur 100 échantillons de tubes secs.

- La comparaison des résultats de dosage des paramètres du bilan lipidique réalisé sur sérum et sur plasma hépariné a été effectuée sur 100 échantillons.

-la comparaison des valeurs du LDL dosé et du LDL calculé a été effectuée sur 35 échantillons.

#### **2.1.1. Manipulation des échantillons**

On a réalisé notre étude sur des échantillons sanguins prélevés sur tubes secs et tubes héparinés, on a procédé comme suit :

- **Centrifugation** des tubes secs après défibrination à une vitesse de 3500 tours par minute pendant 5 minutes.
- **Séparation et étiquetage** : à l'aide de pipettes munies d'embouts à usage unique, on a séparé le sérum des autres constituants sanguins qu'on a placé dans des tubes étiquetés (nom, prénom, code à barre, date).
- **Analyse** : l'analyse des échantillons a été réalisée sur deux automates : le Cobas 6000 (Roche) et l'Advia 1800 (Siemens).
- **Congélation** : Les échantillons analysés sur tubes secs sur Advia 1800 (Siemens) ont été congelés à une température de -10°C pendant 3 mois pour être ré analysés sur le Cobas 6000 (Roche) ultérieurement.



**Figure 19** : programmation sur Advia 1800 (Siemens) **Figure 20** : Advia 1800 (Siemens)



**Figure 21** : programmation sur Cobas 6000 (Roche) **Figure 22** : Cobas 6000 (Roche)

### 2.1.2. Méthodes de dosage des lipides

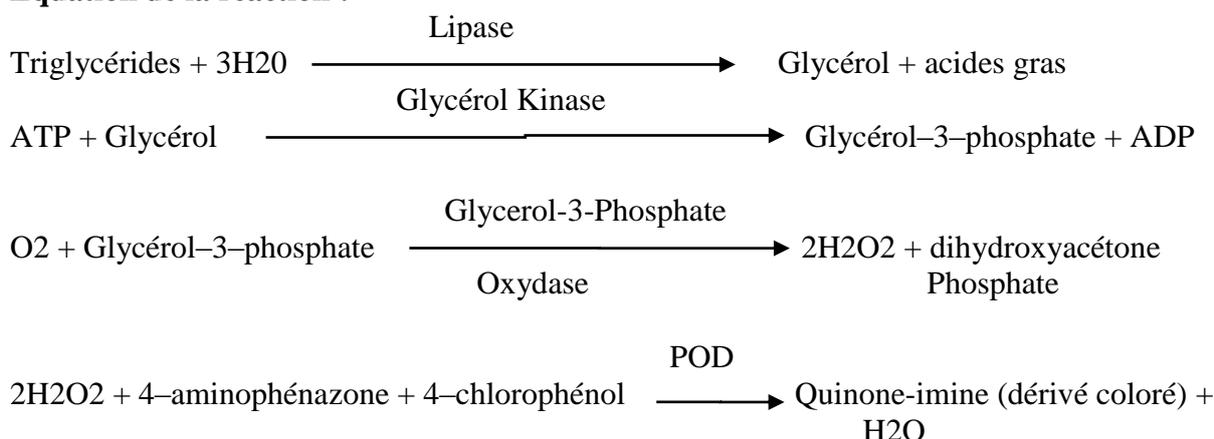
#### Principes de dosage des paramètres du bilan lipidique sur Advia 1800 (Siemens):

- **Triglycérides**

La méthode de dosage des triglycérides est basée sur la réaction enzymatique en trois étapes de Fossati avec une réaction de Trinder en point final. La procédure qui utilise un réactif unique quantifie les triglycérides totaux y compris les mono et les diglycérides, ainsi que les fractions libres du glycérol.

Les triglycérides sont transformés en glycérol et en acides gras libres par la lipase. Le glycérol est ensuite transformé en glycérol-3-phosphate par la glycérol kinase, puis en peroxyde d'hydrogène par la glycérol-3-phosphate-oxydase. Un complexe coloré se forme à partir du peroxyde d'hydrogène, de la 4-aminophénazone et du 4-chlorophénol sous l'influence catalytique de la peroxydase. L'absorbance du complexe est mesurée au point de virage de la réaction à 505/694 nm [62].

#### Equation de la réaction :

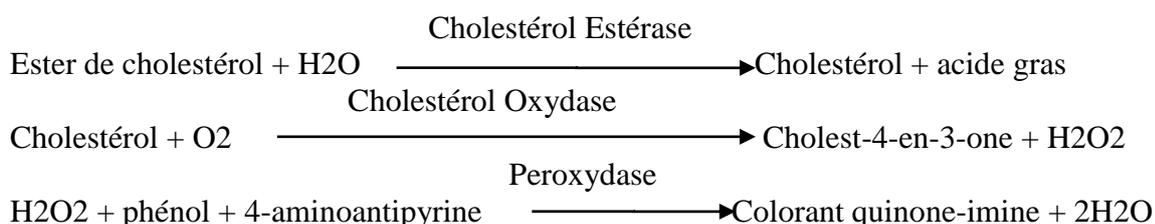


- **Cholestérol total**

La méthode de dosage du Cholestérol total est basée sur une technique enzymatique faisant appel à une conversion par la cholestérol estérase et la cholestérol oxydase, appréciée au point de virage du réactif de Trinder.

Les esters de cholestérol sont hydrolysés par la cholestérol estérase en cholestérol et en acides gras libres. Le cholestérol est converti en cholestérol-3-one par la cholestérol oxydase en présence d'oxygène pour former du peroxyde d'hydrogène. Un complexe coloré se forme à partir du peroxyde d'hydrogène, de la 4-aminoantipyrine et du phénol sous l'action catalytique de la peroxydase. L'absorbance du complexe est mesurée au point de virage de la réaction à 505/694 nm [62].

#### Equation de la réaction



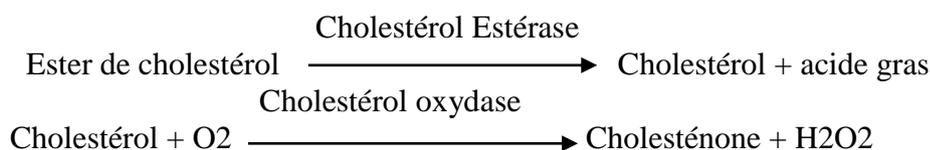
- **Cholestérol HDL**

La méthode de dosage du Cholestérol HDL direct dose le cholestérol HDL dans le sérum et le plasma sans séparation préalable. Elle est basée sur les procédures développées par Izawa, Okada et Matsui. Le cholestérol provenant des particules non-HDL est libéré et éliminé au cours de la première étape de la réaction. Le cholestérol des particules HDL est libéré au cours de la deuxième étape par le détergent contenu dans le R2. Le cholestérol HDL est

mesuré par la réaction de Trinder. La méthode est constituée de deux étapes réactives distinctes :

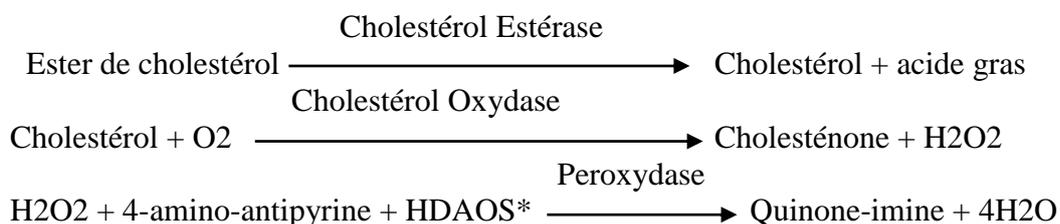
1. Elimination des chylomicrons, du cholestérol VLDL et du cholestérol LDL par la cholestérol-estérase et la cholestérol-oxydase.

Le peroxyde produit par l'oxydase est éliminé par la catalase.



2. Mesure spécifique du cholestérol HDL après libération du cholestérol HDL par le surfactant contenu dans le réactif 2.

La catalase de l'étape 1 est inhibée par l'azide de sodium du R2. L'intensité de la production de quinone-imine colorée par la réaction de Trinder, mesurée à 596 nm, est directement proportionnelle à la concentration en cholestérol [62].



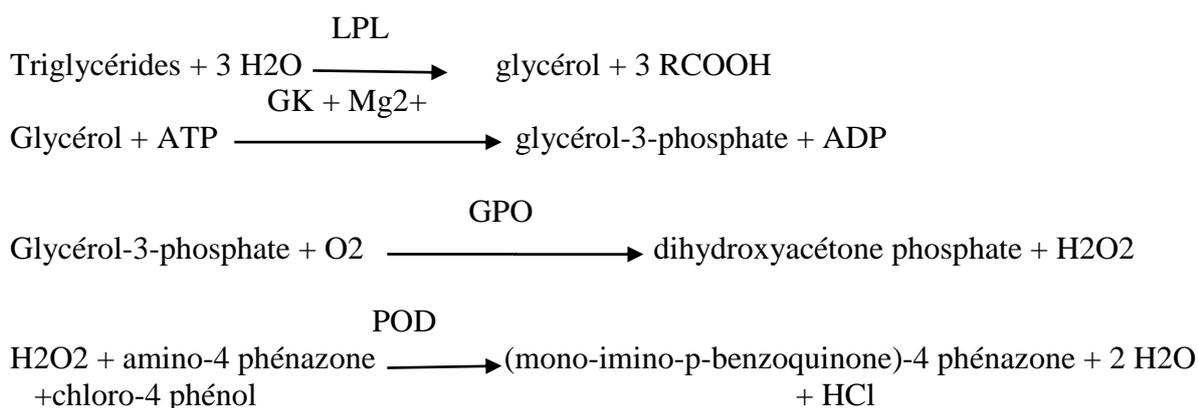
### Principes de dosage des paramètres du bilan lipidique sur Cobas 6000 (Roche) :

- **Triglycérides**

La méthode de dosage des triglycérides fait appel, pour l'hydrolyse rapide et complète des triglycérides en glycérol et acides gras, à une lipoprotéine-lipase de micro-organismes; le glycérol formé est ensuite transformé en glycérol-3-phosphate, puis oxydé en

dihydroxyacétone-phosphate avec formation d'eau oxygénée; en présence de peroxydase l'eau oxygénée formée réagit, dans une réaction selon Trinder, avec l' amino-4 phénazone et le chloro-4 phénol avec formation d'un dérivé coloré rouge (méthode en point final). L'intensité de la coloration rouge développée est directement proportionnelle à la concentration en triglycérides et est mesurée par photométrie [64].

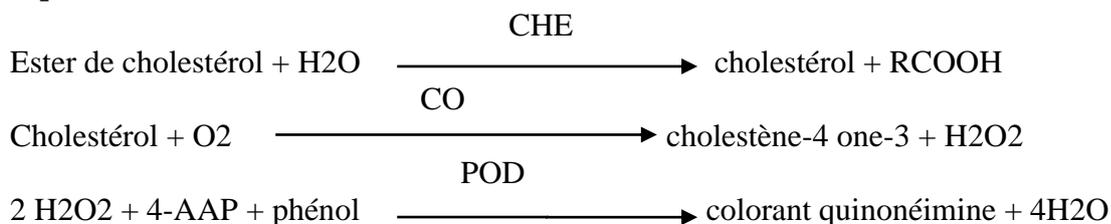
#### Equation de la réaction :



- **Cholestérol total**

La cholestérol-estérase hydrolyse les esters du cholestérol pour former du cholestérol libre et des acides gras. Dans une réaction ultérieure catalysée par la cholestérol-oxydase le cholestérol est transformé, en présence d'oxygène, en cholestène-4 one-3 avec formation d'eau oxygénée: En présence de peroxydase, l'eau oxygénée formée réagit avec l' amino-4 phénazone et le phénol avec formation d'un dérivé coloré rouge. L'intensité de la coloration développée est directement proportionnelle à la concentration en cholestérol. Elle est déterminée par l'augmentation de l'absorbance à 512 nm [64].

#### Equation de la réaction :

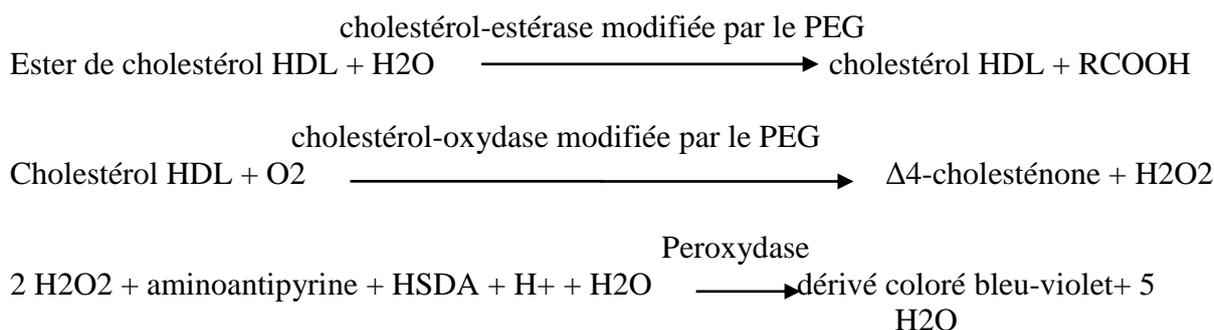


- **Cholestérol HDL**

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

PEG, le cholestérol est transformé, en présence d'oxygène, en 4-cholesténone avec formation d'eau oxygénée qui réagit, dans une réaction selon Trinder, avec l'aminopyrine et le HSDA avec formation d'un dérivé coloré bleu. L'intensité de la coloration développée est directement proportionnelle à la concentration en cholestérol HDL. Elle est déterminée par l'augmentation de l'absorbance à 583 nm [64].

#### Equation de la réaction :

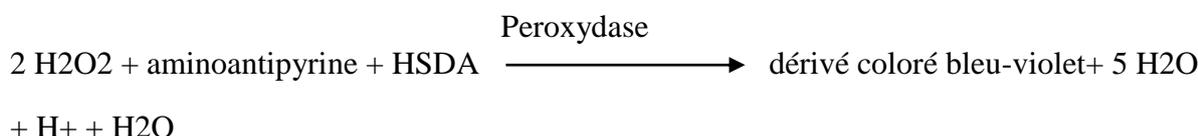
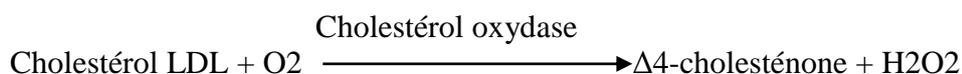
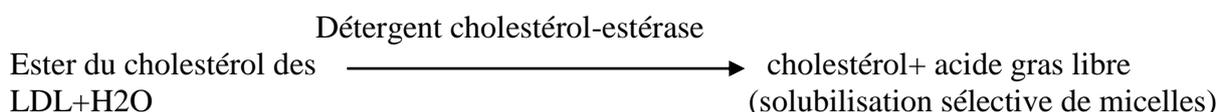


- **Cholestérol LDL**

La méthode directe de dosage du cholestérol LDL fait appel à la solubilisation micellaire sélective du cholestérol LDL à l'aide d'un détergent non ionique et à l'interaction d'un dérivé glucidique et de lipoprotéines (VLDL et chylomicrons). Si l'on intègre un détergent dans le dosage enzymatique du cholestérol effectué à l'aide de cholestérol-estérase et de cholestérol-oxydase, le cholestérol des différentes fractions lipoprotéiques présente une réactivité croissante dans l'ordre suivant : HDL < chylomicrons < VLDL < LDL. En présence de Mg<sup>2+</sup>, la réaction enzymatique du cholestérol des VLDL et des chylomicrons est considérablement diminuée par un dérivé glucidique. L'utilisation conjointe d'un dérivé glucidique et d'un détergent rend possible le dosage sélectif du cholestérol LDL dans le sérum. Dans une réaction ultérieure catalysée par la cholestérol-oxydase modifiée par le PEG, le cholestérol est transformé, en présence d'oxygène, en 4-cholesténone avec formation d'eau oxygénée qui

réagit, dans une réaction selon Trinder, avec l'aminopyrine et le HSDA avec formation d'un dérivé coloré bleu violet. L'intensité de la coloration développée est directement proportionnelle à la concentration en cholestérol LDL. Elle est déterminée par l'augmentation de l'absorbance à 583 nm [64].

### Equation de la réaction :



### 2.1.3. Méthodes d'analyses statistiques

#### Corrélation de Pearson

C'est une technique qui permet d'étudier la relation qui pourrait exister entre deux variables quantitatives X et Y:

- Corrélation positive, c'est-à-dire à toute augmentation au niveau de X correspond une augmentation au niveau de Y. Les deux variables varient dans le même sens et avec une intensité similaire. Exemple: la taille et le poids
- Corrélation négative, c'est-à-dire à toute augmentation au niveau de X correspond une diminution au niveau de Y. Les deux variables varient dans deux sens opposés et avec une intensité similaire.

Le coefficient de corrélation de Bravais-Pearson est un indice statistique qui exprime l'intensité et le sens (positif ou négatif) de la relation linéaire entre deux variables quantitatives. C'est une mesure de la liaison linéaire, c'est à dire de la capacité de prédire une variable x par une autre y à l'aide d'un modèle linéaire.

#### Diagramme des différences de Bland et Altman

La méthode d'évaluation de la concordance de Bland et Altman consiste à réaliser un graphe comportant en ordonnée la différence entre les valeurs obtenues par les deux techniques A et B (soit A-B) et en abscisse la moyenne des valeurs obtenues par ces deux techniques, soit (A +

B)/2. Cette moyenne représente une estimation acceptable au plan technique en l'absence de connaissance préalable du biais existant entre les deux séries de données.

### **Régression de Passing bablock**

L'analyse de la régression de Passing bablok est une procédure statistique qui permet une estimation précieuse de l'accord sur les méthodes analytiques et un biais systématique possible entre elles. Il est robuste, non paramétrique, non sensible à la distribution des erreurs et des valeurs aberrantes de données. Les résultats sont présentés avec le diagramme de dispersion, la ligne de régression et l'équation de régression où l'interception représente une erreur de mesure proportionnelle constante et en pente. Les intervalles de confiance de 95% de l'interception et de la pente expliquent si leur valeur diffère de la valeur zéro (interception) et de la valeur un (pente) uniquement par hasard, ce qui permet de conclure un accord de méthode et des actions de correction si nécessaire.

### **Test de Grubbs**

C'est un test statistique qui vise à éliminer les valeurs aberrantes d'une série de mesure.

### **XLSTAT**

Logiciel statistique qui nous a permis de réaliser l'ensemble des tests précédents.



Etude comparative entre les paramètres du bilan lipidique dosés sur Advia 1800 (Siemens) et ceux dosés sur Cobas 6000 (Roche)



### 3. Résultats et discussions

#### 3.1. Etude comparative entre les paramètres du bilan lipidique dosés sur Advia 1800 (Siemens) et ceux dosés sur Cobas 6000 (Roche)

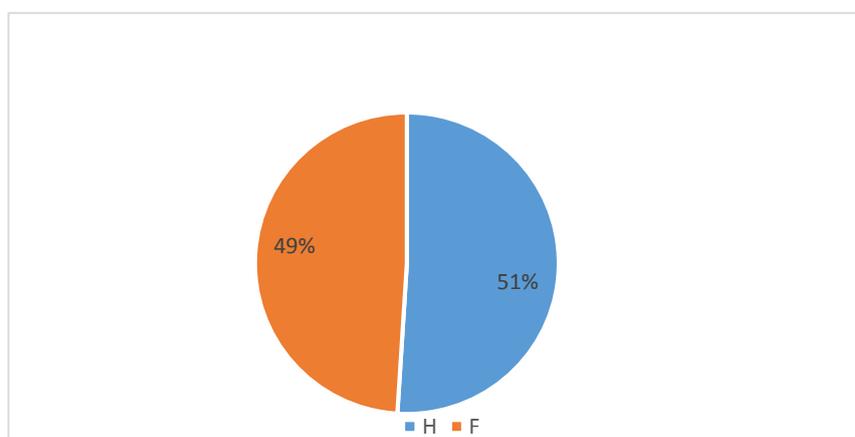
Parmi les critères de vérification/validation d'une technique au laboratoire (fidélité, exactitude, sensibilité...), il ya la comparaison avec une autre méthode.

La comparaison de deux méthodes consiste à évaluer les résultats obtenus avec une méthode par rapport à ceux d'une autre méthode. Elle permet d'estimer la comparabilité des résultats obtenus par ces méthodes et de définir s'il existe un biais entre elles.

Dans notre étude, nous allons nous intéresser à la comparaison du bilan lipidique entre les deux automates : Cobas 6000 (Roche) et Advia 1800 (Siemens) et pour cela, nous avons effectué un dosage de 100 échantillons de bilan lipidique sur ces deux automates.

Avant d'entamer notre étude, nous avons procéder à l'élimination des valeurs aberrantes à l'aide d'un test statistique (test de Grubbs) qui a éliminé 8 valeurs pour les triglycérides, 4 valeurs pour le cholestérol total, 8 valeurs pour le cholestérol HDL et 5 valeurs pour le cholestérol LDL.

##### 3.1.1. répartition de la population (1) selon le sexe :



Sexe	Homme	Femme
Nombre	51	49

**Figure 23:** Répartition de la population 1 selon le sexe

**Interprétation :** notre population d'étude (1) comporte 49 % de femmes et 51% d'hommes (Figure 23).

## 3.1.2. Triglycérides

- **Corrélation de Pearson**

**Tableau 12:** statistiques descriptives d'un échantillon de la population : relation entre les triglycérides dosés sur Advia 1800 (Siemens) et ceux dosés sur Cobas 6000 (Roche).

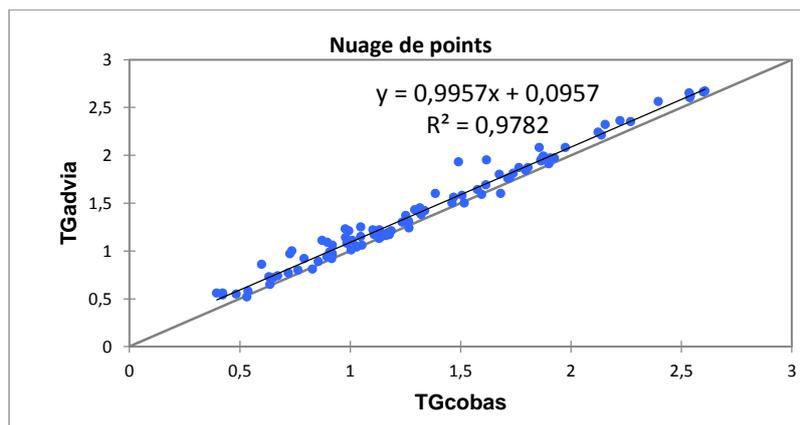
Variable	Observations	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart-type
TG Cobas	92	0,396	2,608	1,339	0,563
TG Advia	92	0,520	2,670	1,429	0,567

**Tableau 13:** matrice de corrélation (Pearson) entre les triglycérides dosés sur Cobas 6000 (Roche) et les triglycérides dosés sur l'Advia 1800 (Siemens).

Variabes	TG Advia 1800	TG Cobas 6000
TG Advia 1800	<b>1</b>	<b>0,989</b>
TG Cobas 6000	<b>0,989</b>	<b>1</b>

**Tableau 14:** valeurs de p (p-values) entre les triglycérides dosés sur Cobas 6000 (Roche) et les triglycérides dosés sur l'Advia 1800 (Siemens).

Variabes	TG Advia 1800	TG Cobas 6000
TG Advia 1800	<b>0</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
TG Cobas 6000	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>0</b>



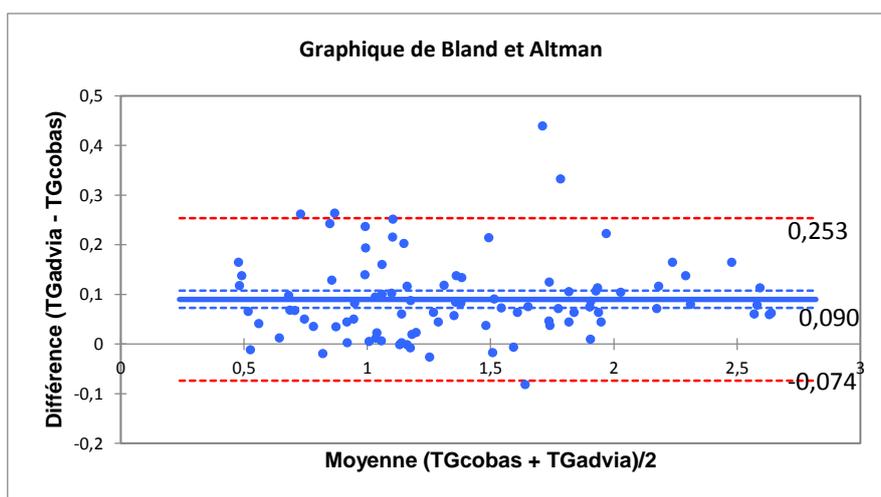
**Figure 24** : relation entre les triglycérides dosés sur Advia 1800 (Siemens) et les triglycérides dosés sur Cobas 6000 (Roche).

**Interprétation** : l'analyse visuelle des graphiques en nuage de points donne une très bonne corrélation (linéaire) entre les deux automates avec un coefficient de Pearson  $R=0,989$  (Tableau 13), et une valeur de  $P < 0,0001$  (significativement corrélés) (Tableau 14).

- **Etude de la concordance**

La concordance des résultats a été évaluée selon les recommandations de COFRAC, à l'aide de la droite de régression de Passing-Bablok et du diagramme de différence de Bland-Altman

### Diagramme des différences de Bland et Altman

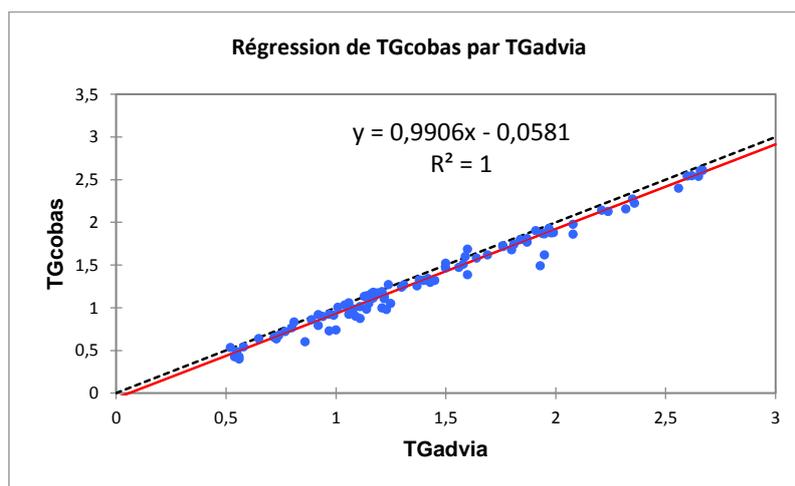


**Figure 25**: différence entre les triglycérides dosés sur Cobas 6000 (Roche) et les triglycérides dosés sur Advia 1800.

**Interprétation** : les différences entre les deux techniques sont réparties d'une manière homogène et se situent entre la limite inférieure d'agrément -0,074 et la limite supérieure d'agrément 0,253 g/l avec un intervalle de confiance de 95% et une concordance à 94,54%.

Il y a une différence significative ( $p < 0,0001$ ), les TG dosés sur Advia 1800 (Siemens) sont majorés de 0,09 g/l par rapport au TG dosés sur Cobas 6000 (Roche).

### Régression de Passing Bablok



**Figure 26:** la concordance entre les triglycérides dosés sur Cobas 6000 (Roche) et les triglycérides dosés sur Advia 1800.

**Tableau 15:** concordance entre les triglycérides dosés sur Cobas 6000 (Roche) et les triglycérides dosés sur Advia 1800 (Siemens): coefficients du modèle.

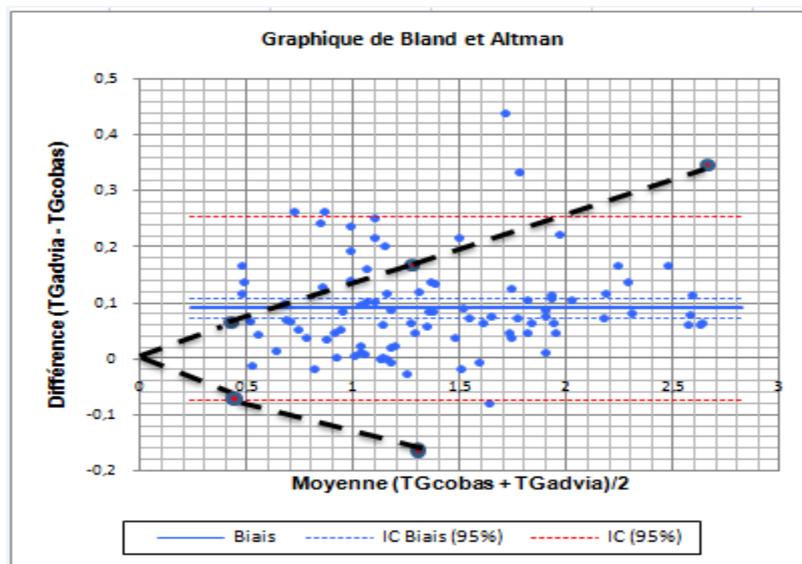
	Valeur	Borne inférieure 95% (Moyenne)	Borne supérieure 95% (Moyenne)
Constante	-0,058	-0,106	-0,021
Coefficient de pente	0,991	0,966	1,018

**Interprétation** : la droite de Passing Bablok est de  $y = 0,991x - 0,058$  (Tableau 15) :

Pour l'erreur systématique : on remarque que la constante  $b$  ne comporte pas le chiffre 0 dans son intervalle  $[-0,106 ; -0,021]$ , ce qui implique l'existence d'une erreur systématique entre les deux automates.

Pour l'erreur proportionnelle : on remarque que le coefficient de pente  $a$  comporte le chiffre 1 dans son intervalle  $[0,966 ; 1,018]$ , ce qui exclut toute erreur proportionnelle entre les deux automates.

Bien qu'il existe une erreur systématique de  $-0,058$  (proche de 0), la proportionnalité est néanmoins conservée (les deux courbes étant parallèles) (figure 26), nous pouvons donc conclure que les deux méthodes sont concordantes.



**Figure 27** : représentation graphique des résultats de l'analyse de Bland-Altman obtenus pour les triglycérides. Les pointillés noirs indiquent les normes d'interprétations SFBC.

### Interprétation selon les normes SFBC :

La confrontation des écarts d'exactitude moyens aux normes d'interprétation SFBC est correcte pour les valeurs élevées (2,67 g/l). Cependant, cette analyse met en évidence des patients pour lesquels les normes SFBC basses et moyennes sont dépassées (18,47%). Autrement dit, cette différence est biologiquement négligeable pour les valeurs élevée (les automates sont comparables), et biologiquement non négligeable pour les valeurs moyennes et basses (les automates ne sont pas comparables).

### 3.1.3. Cholestérol total

- **Corrélation de Pearson**

**Tableau 16**: statistiques descriptives d'un échantillon de la population: relation entre le CHT dosés sur l'Advia 1800 (Siemens) et le CHT dosé sur le Cobas 6000 (Roche).

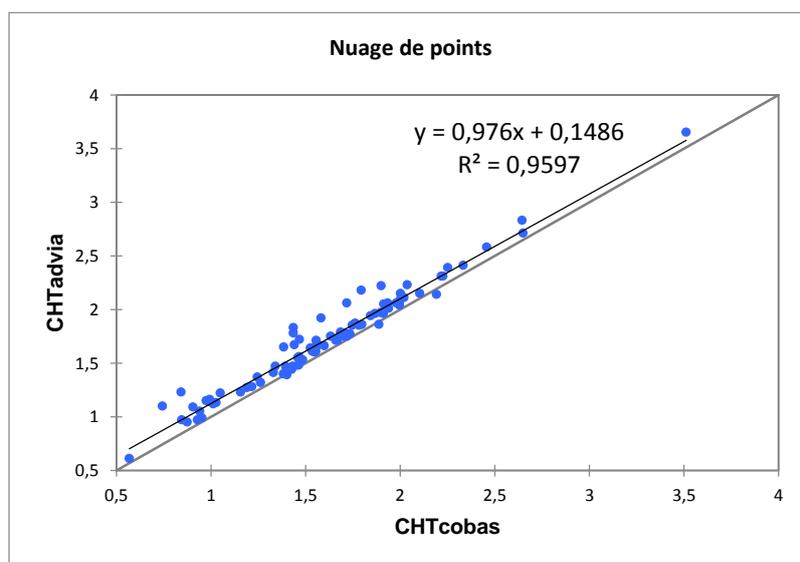
Variable	Observations	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart-type
CHT Cobas	96	0,569	3,512	1,607	0,459
CHT Advia	96	0,610	3,650	1,717	0,457

**Tableau 17:** matrice de corrélation (Pearson) entre le CHT dosé sur Cobas 6000 (Roche) et le CHT dosé sur l'Advia 1800 (Siemens).

Variabes	CHT Advia 1800	CHT Cobas 6000
CHT Advia 1800	<b>1</b>	<b>0,979</b>
CHT Cobas 6000	<b>0,979</b>	<b>1</b>

**Tableau 18:** valeurs de p (p-values) entre le CHT dosé sur Cobas 6000 (Roche) et le CHT dosé sur l'Advia 1800 (Siemens).

Variabes	TG Advia 1800	TG Cobas 6000
TG Advia 1800	<b>0</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
TG Cobas 6000	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>0</b>

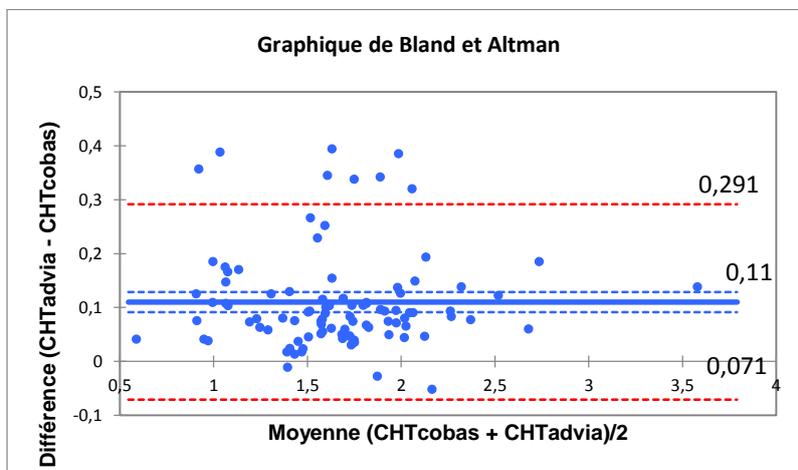


**Figure 28:** relation entre le CHT dosé sur Advia 1800 (Siemens) et le CHT dosé sur Cobas 6000.

**Interprétation :** l'analyse visuelle des graphiques en nuage de points donne une très bonne corrélation (linéaire) entre les deux automates avec un coefficient de Pearson  $R=0,979$  (Tableau 17) et une valeur de  $P < 0,0001$  (significativement corrélés) (Tableau 18).

- Etude de la concordance

### Diagramme des différences de Bland et Altman



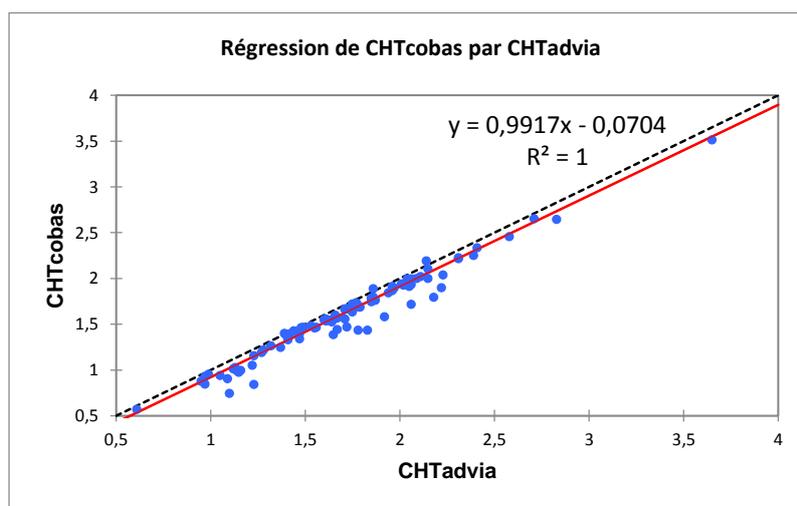
**Figure 29:** différence entre le CHT dosé sur Cobas 6000 (Roche) et le CHT dosé sur Advia 1800 (Siemens)

### Interprétation :

Les différences entre les deux techniques sont réparties d'une manière homogène et se situent entre la limite inférieure d'agrément -0,071 et la limite supérieure d'agrément 0,291 g/l avec un intervalle de confiance de 95% et une concordance à 91,66%.

Il y a une différence significative ( $p < 0,0001$ ), le cholestérol total dosé sur Advia 1800 (Siemens) est majoré de 0,11 g/l par rapport au CHT dosé sur Cobas 6000 (Roche) .

## Régression de Passing Bablok



**Figure 30:** la concordance entre le cholestérol total dosé sur Cobas 6000 (Roche) et le cholestérol total dosés sur Advia 1800 (Siemens).

**Tableau 19:** concordance entre le cholestérol total dosé sur Cobas 6000 (Roche) et le cholestérol total dosé sur Advia 1800 (Siemens): coefficients du modèle.

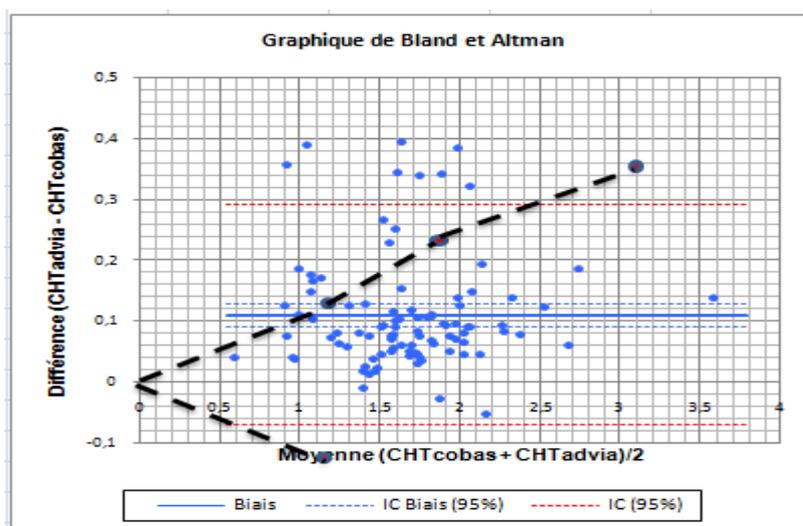
	Valeur	Borne inférieure 95% (Moyenne)	Borne supérieure 95% (Moyenne)
Constante	-0,070	-0,131	-0,021
Coefficient de pente	0,992	0,964	1,025

**Interprétation :** la droite de Passing Bablok est de  $y = 0,992x - 0,070$  (Tableau 19) :

Pour l'erreur systématique : on remarque que la constante  $b$  ne comporte pas le chiffre 0 dans son intervalle  $[-0,131; -0,021]$ , ce qui implique l'existence d'une erreur systématique entre les deux automates.

Pour l'erreur proportionnelle : on remarque que le coefficient de pente  $a$  comporte le chiffre 1 dans son intervalle  $[0,964; 1,025]$ , ce qui exclut toute erreur proportionnelle entre les deux automates.

Bien qu'il existe une erreur systématique de  $-0,070$  (proche de 0), la proportionnalité est néanmoins conservée (les deux courbes étant parallèles) (figure 30), nous pouvons donc conclure que les deux méthodes sont concordantes.



**Figure 31** : représentation graphique des résultats de l'analyse de Bland-Altman obtenus pour le cholestérol total. Les pointillés noirs indiquent les normes d'interprétations SFBC.

#### Interprétation selon les normes SFBC :

La confrontation des écarts d'exactitude moyens aux normes d'interprétation SFBC est correcte pour les valeurs élevées (3,09 g/l). Cependant, cette analyse met en évidence des patients pour lesquels les normes SFBC basses et moyennes sont dépassées (18,75%). Autrement dit, cette différence est biologiquement négligeable pour les valeurs élevée (les automates sont comparables), et biologiquement non négligeable pour les valeurs moyennes et basses (les automates ne sont pas comparables).

#### 3.1.4. Cholestérol HDL

- **Corrélation de Pearson**

**Tableau 20**: statistiques descriptives d'un échantillon de la population : relation entre le C-HDL dosés sur l'Advia 1800 (Siemens) et C-HDL dosé sur leCobas 6000 (Roche).

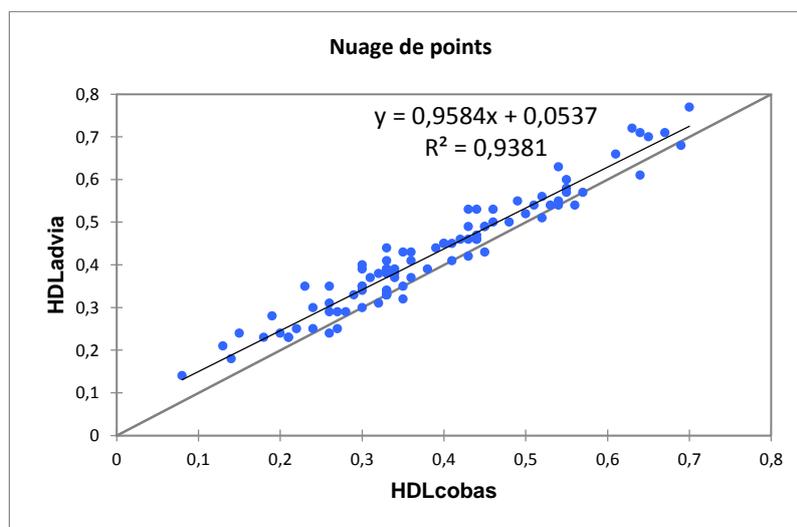
Variable	Observations	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart-type
HDL Cobas	92	0,080	0,700	0,386	0,137
HDL Advia	92	0,140	0,770	0,424	0,136

**Tableau 21:** matrice de corrélation (Pearson) entre le C-HDL dosé sur Cobas 6000 (Roche) et le C-HDL dosé sur l'Advia 1800 (Siemens).

Variabiles	HDL Advia 1800	HDL Cobas 6000
HDL Advia 1800	<b>1</b>	<b>0,968</b>
HDL Cobas 6000	<b>0,968</b>	<b>1</b>

**Tableau 22:** valeurs de p (p-values) entre le C-HDL dosés sur Cobas 6000 (Roche) et le C-HDL dosé sur l'Advia 1800 (Siemens).

Variabiles	HDL Advia 1800	HDL Cobas 6000
HDL Advia 1800	<b>0</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
HDL Cobas 6000	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>0</b>

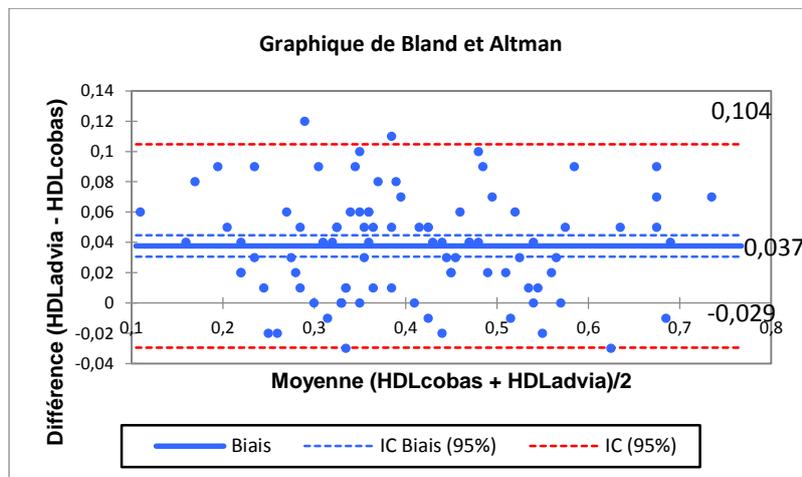


**Figure 32:** relation entre le cholestérol HDL dosé sur Advia 1800 (Siemens) et le cholestérol HDL dosé sur Cobas 6000 (Roche) .

**Interprétation :** l'analyse visuelle des graphiques en nuage de points donne une très bonne corrélation (linéaire) entre les deux automates avec un coefficient de Pearson  $R=0,968$  (Tableau 21) et une valeur de  $P < 0,0001$  (significativement corrélés) (Tableau 22).

- Etude de la concordance

### Diagramme des différences de Bland et Altman



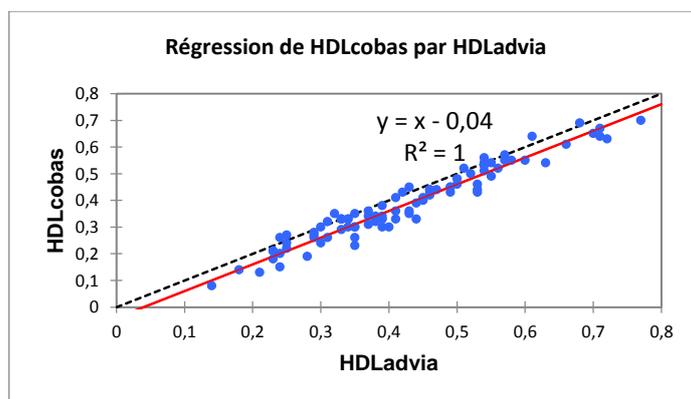
**Figure 33:** différences entre le cholestérol HDL dosés sur Cobas 6000 (Roche) et le cholestérol HDL HDL cholestérol dosé sur Advia 1800 (Siemens).

### Interprétation :

Les différences entre les deux techniques sont réparties d'une manière homogène et se situent entre la limite inférieure d'agrément -0,029 et la limite supérieure d'agrément 0,104 g/l avec un intervalle de confiance de 95% et une concordance de 95,65%.

Il y a une différence significative ( $p < 0,0001$ ), le cholestérol HDL dosé sur Advia 1800 (Siemens) est majorées de 0,037 g/l par rapport au cholestérol HDL dosé sur Cobas 6000 (Roche)

### Régression de Passing Bablok



**Figure 34:** la concordance entre le cholestérol HDL dosé sur Cobas 6000 (Roche) et le cholestérol HDL dosé sur Advia1800.

**Tableau 23:** concordance entre le C-HDL dosé sur Cobas 6000 (Roche) et le C-HDL dosé sur Advia 1800 (Siemens): coefficients du modèle.

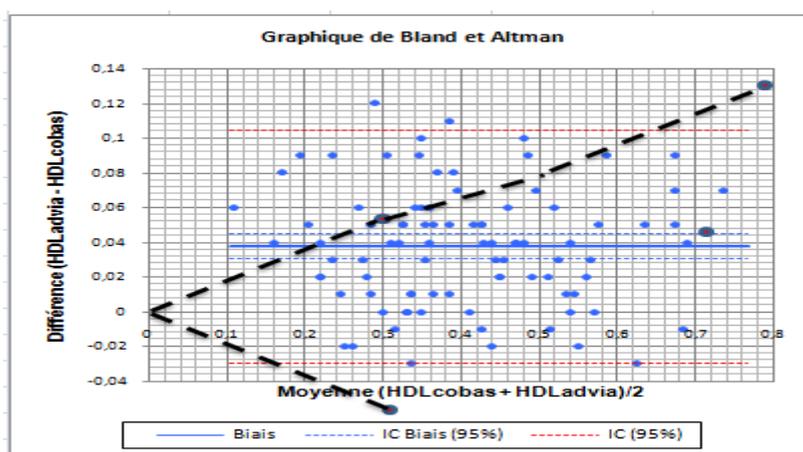
	Valeur	Borne inférieure 95% (Moyenne)	Borne supérieure 95% (Moyenne)
Constante	-0,040	-0,069	-0,020
Coefficient de pente	1,000	0,958	1,07

**Interprétation :** la droite de Passing Bablok est de  $y = 1,000x - 0,040$  (Tableau 23) :

Pour l'erreur systématique : on remarque que la constante  $b$  ne comporte pas le chiffre 0 dans son intervalle  $[-0,069; -0,020]$ , ce qui implique l'existence d'une erreur systématique entre les deux automates.

Pour l'erreur proportionnelle : on remarque que le coefficient de pente a comporte le chiffre 1 dans son intervalle  $[0,958; 1,07]$ , ce qui exclut toute erreur proportionnelle entre les deux automates.

Bien qu'il existe une erreur systématique de  $-0,040$  (proche de 0), la proportionnalité est néanmoins conservée (les deux courbes étant parallèles) (figure 34), nous pouvons donc conclure que les deux méthodes sont concordantes.



**Figure 35 :** représentation graphique des résultats de l'analyse de Bland-Altman obtenus pour le cholestérol HDL. Les pointillés noirs indiquent les normes d'interprétations SFBC.

#### Interprétation selon les normes SFBC :

La confrontation des écarts d'exactitude moyens aux normes d'interprétation SFBC est correcte pour les valeurs élevées (0,85 g/l). Cependant, cette analyse met en évidence des

patients pour lesquels les normes SFBC basses et moyennes sont dépassées (18,47%).

Autrement dit, cette différence est biologiquement négligeable pour les valeurs élevée (les automates sont comparables), et biologiquement non négligeable pour les valeurs moyennes et basses (les automates ne sont pas comparables).

### 3.1.5. Cholestérol LDL calculé

- **Corrélation de Pearson**

**Tableau 24:** statistiques descriptives d'un échantillon de la population : relation entre le C-LDL calculé sur l'Advia 1800 (Siemens) et le C-LDL calculé sur leCobas 6000 (Roche).

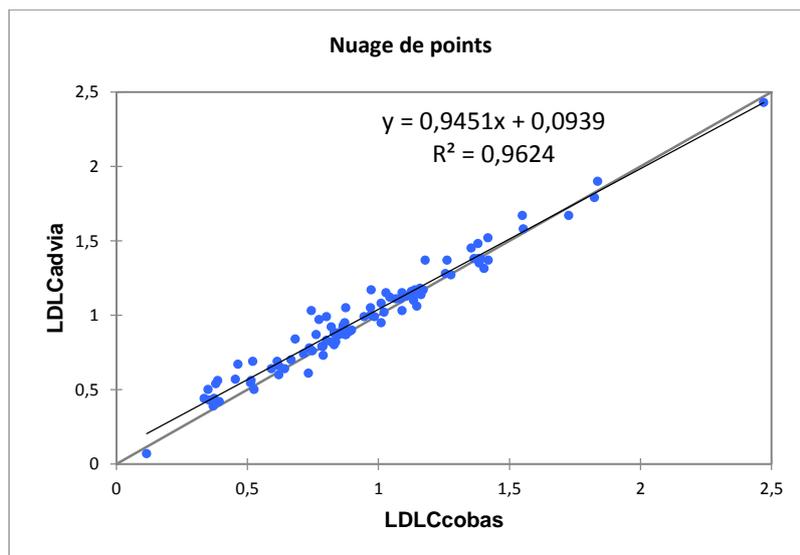
Variable	Observations	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart-type
LDLc Cobas	95	0,116	2,471	0,942	0,383
LDLc Advia	95	0,070	2,430	0,984	0,369

**Tableau 25:** matrice de corrélation (Pearson) entre le C-LDL calculé sur Cobas 6000 (Roche) et le C-LDL calculé sur l'Advia 1800 (Siemens).

Variabes	LDL Advia 1800	LDL Cobas 6000
LDL Advia 1800	<b>1</b>	<b>0,980</b>
LDL Cobas 6000	<b>0,980</b>	<b>1</b>

**Tableau 26:** valeurs de p (p-values) entre le C-LDL calculé sur Cobas 6000 (Roche) et le C-LDL calculé sur l'Advia 1800 (Siemens).

Variabes	LDL Advia 1800	LDL Cobas 6000
LDL Advia 1800	<b>0</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
LDL Cobas 6000	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>0</b>

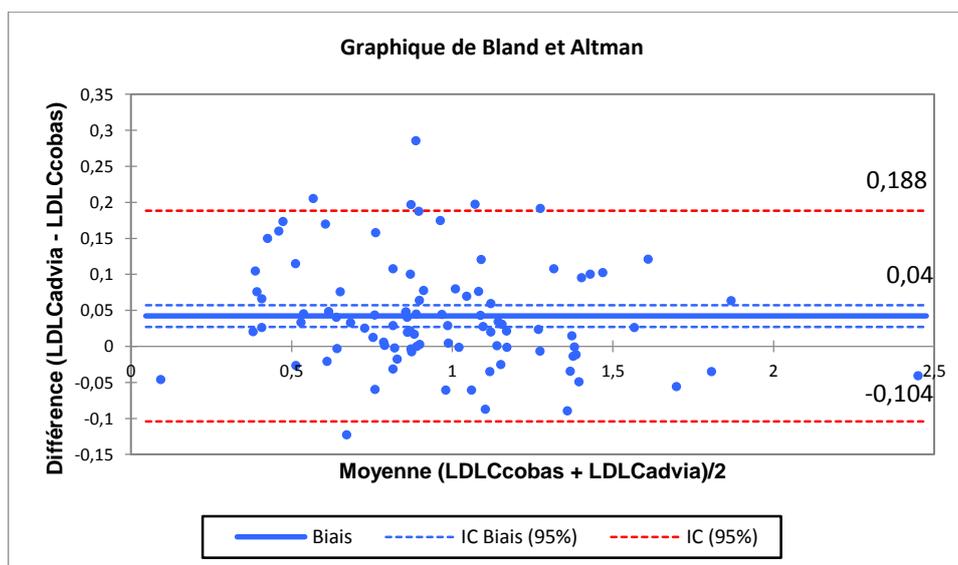


**Figure 36:** relation entre le cholestérol LDL calculé sur Advia 1800 (Siemens) et le cholestérol LDL calculé sur Cobas 6000 (Roche) .

**Interprétation :** l'analyse visuelle des graphiques en nuage de points donne une très bonne corrélation (linéaire) entre les deux automates avec un coefficient de Pearson  $R=0,980$  (Tableau 25) et une valeur de  $P < 0,0001$  (significativement corrélés) (Tableau 26).

- Etude de la concordance

#### Diagramme des différences de Bland et Altman

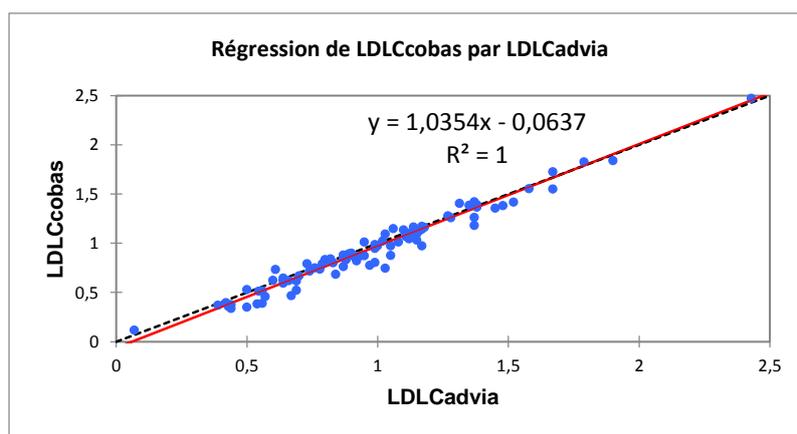


**Figure 37:** différences entre le cholestérol LDL calculé sur Cobas 6000 (Roche) et cholestérol LDL calculé sur Advia 1800 (Siemens).

**Interprétation :**

Les différences entre les deux techniques sont réparties d'une manière homogène et se situent entre la limite inférieure d'agrément -0,104 et la limite supérieure d'agrément 0,188 g/l avec un intervalle de confiance de 95% et une concordance de 93,35%.

Il y a une différence significative ( $p < 0,0001$ ), le LDL calculé sur Advia 1800 (Siemens) est majorées de 0,04 g/l par rapport au LDL calculé sur Cobas 6000 (Roche) .

**Régression de Passing Bablok**

**Figure 38:** la concordance entre le cholestérol LDL dosé sur Cobas 6000 (Roche) et le cholestérol LDL dosé sur Advia 1800 (Siemens).

**Tableau 27:** concordance entre le Cholestérol LDL calculé sur Cobas 6000 (Roche) et le Cholestérol LDL calculé sur Advia 1800 (Siemens): coefficients du modèle.

	Valeur	Borne inférieure 95% (Moyenne)	Borne supérieure 95% (Moyenne)
Constante	-0,064	-0,103	-0,025
Coefficient de pente	1,035	0,997	1,076

**Interprétation :** La droite de Passing Bablok est de  $y = 1,035x - 0,064$  (Tableau 27) :

Pour l'erreur systématique : on remarque que la constante b ne comporte pas le chiffre 0 dans son intervalle  $[-0,103; -0,025]$ , ce qui implique l'existence d'une erreur systématique entre les deux automates.

Pour l'erreur proportionnelle : on remarque que le coefficient de pente a comporte le chiffre 1 dans son intervalle  $[0,997; 1,076]$ , ce qui exclut toute erreur proportionnelle entre les deux automates.

Bien qu'il existe une erreur systématique de -0,064 (proche de 0), la proportionnalité est néanmoins conservée (les deux courbes étant parallèles) (figure 37), nous pouvons donc conclure que les deux méthodes sont concordantes.

**Tableau 28:** tableau récapitulatif des résultats obtenus dans l'étude analytique

Résultats Paramètres	Régression De Passing Bablok	Moyenne des différences (g/l)	Limites d'agrément	Normes d'Anne Vassault (g/l)			%des Patients pour lesquels les normes SFBC sont dépassés
				Bas	Moyen	Elevé	
TG	$y=0,991x-0,058$	0,09	] -0,074 ; 0,254 [	0,07	0,17	0,34	18,47%
CHT	$y= 0,992x-0,070$	0,11	] -0,071 ; 0,291 [	0,13	0,22	0,35	18,75%
HDL	$y =1,000x-0,040$	0,037	] -0,029 ; 0,104 [	0,05	0,08	0,13	18,47%
LDL	$y =1,035x-0,064$	0,04	] -0,104 ; 0,188 [	/	/	/	/

#### Discussion :

Les normes NF EN ISO 15189 et NF EN ISO/CEI 17025 définissent les exigences générales concernant la qualité et la compétence des laboratoires de biologie médicale et des laboratoires d'essai. [65] Parmi ces exigences qualité, la comparaison de méthodes permet d'estimer la comparabilité des résultats obtenus et de définir s'il existe un biais entre elles.

Dans cette partie de notre travail, on a comparé les résultats du bilan lipidique obtenus sur Advia 1800 (Siemens) avec ceux obtenus sur Cobas 6000 (Roche).

Le diagramme de différence de Bland et Altman nous à permis de constater une majoration des valeurs de tous les paramètres du bilan lipidique (TG, LDL, HDL, CHT) sur l'Advia 1800 (Siemens) par rapport à celles du Cobas 6000 (Roche).

Cependant, les études de corrélations et de concordances ont démontrés une très bonne corrélation et concordance entre les deux automates

En outre, la comparaison aux valeurs biologiques correspondantes aux spécifications et normes d'acceptabilité à l'usage de la validation de techniques établies par Anne Vassault [66] montre que cette différence est négligeable pour les valeurs élevés (TG >2,67g/l ; CHT > 3,09g/l ; HDL-C >0,85g/l), c'est-à-dire les deux automates sont comparables. Cependant pour les valeurs basses et moyennes, la différence est non négligeable pour tous les paramètres, autrement dit les deux automates ne sont pas comparables.

La comparaison de méthode de chaque automate par rapport a la méthode de référence a montré une très bonne corrélation et une bonne concordance [62,64].

Dans le but d'établir des normes spécifiques au laboratoire de biochimie pour le bilan lipidique, il aurait été souhaitable de mener une étude auprès des clinicien afin du connaitre l'impact des différences obtenues entre les deux automates sur l'interprétation des résultats et le suivi des patients.



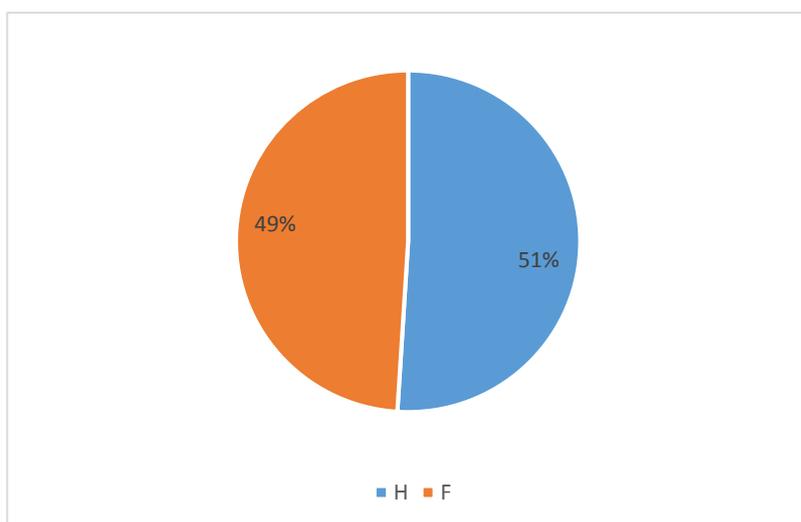
# Etude comparative entre le bilan lipidique réalisé sur sérum et celui réalisé sur plasma hépariné



### 3.2. Etude comparative entre le bilan lipidique réalisé sur serum et celui réalisé sur plasma hépariné

La qualité de la phase pré-analytique conditionne l'exactitude et la justesse du résultat rendu en biologie. Parmi les différents points critiques de cette phase, le prélèvement sanguin occupe la première place. En effet, le prélèvement de sang en l'absence d'anticoagulant va permettre l'obtention de sérum tandis que la présence d'un anticoagulant dans le tube de prélèvement va permettre l'obtention de plasma. Pour certains paramètres, il existe une différence significative entre les mesures réalisées sur plasma et sérum. Dans cette deuxième partie de notre étude nous allons tenter de voir l'influence de l'héparine sur les paramètres du bilan lipidique

#### 3.2.1. Répartition de la population (2) selon le sexe :



Sexe	Homme	Femme
Nombre	51	49

Figure 39 : répartition de la population 2 selon le sexe

**Interprétation :** notre population d'étude comporte 49 % de femme et 51 % d'hommes (figure 39)

#### 3.2.2. Triglycérides

Avant d'entamer la comparaison entre les deux tubes, nous avons procédé à l'élimination des valeurs aberrantes à l'aide d'un test statistique (test de Grubbs) qui a éliminé 4 valeurs.

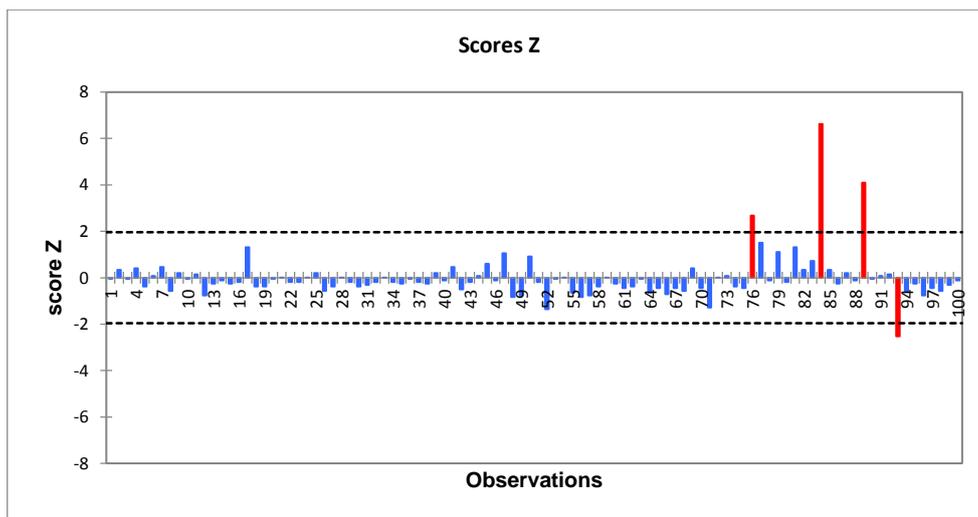


Figure 40 : test de Grubbs pour l'élimination des valeurs aberrantes des triglycérides

- **Corrélation de Pearson**

Tableau 29 : statistiques descriptives d'un échantillon de la population : relation entre les triglycérides dosés sur sérum (TG1) et ceux dosés sur plasma hépariné (TG2).

Variable	Observations	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart-type
TG1	96	0,520	3,740	1,437	0,618
TG2	96	0,530	3,480	1,396	0,585

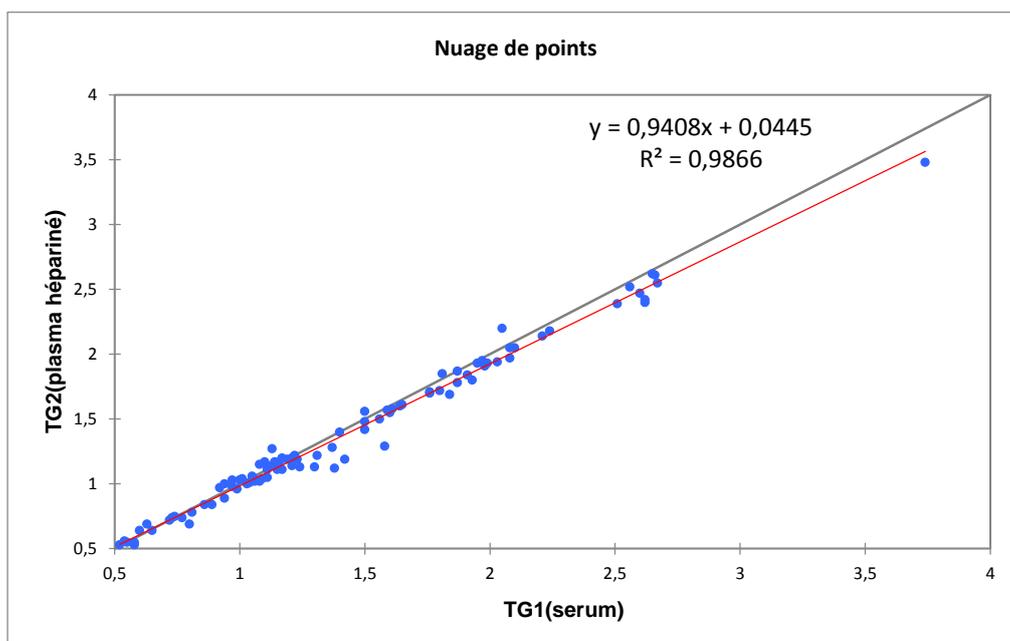
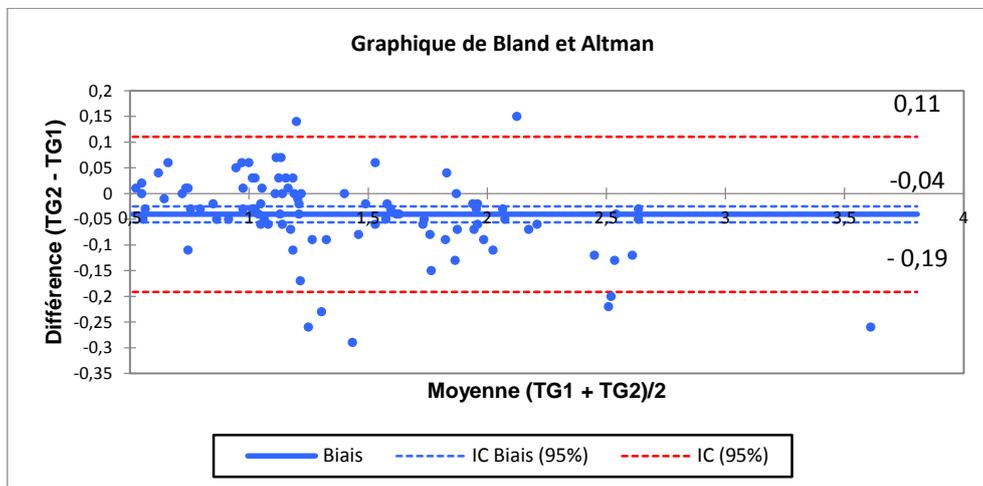


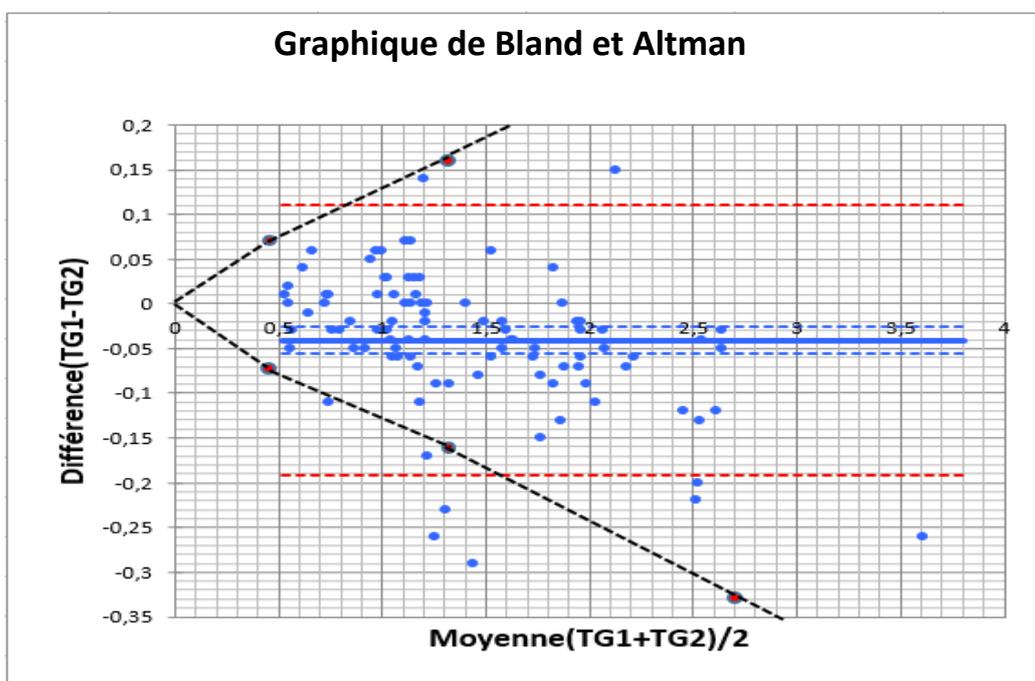
Figure 41 : relation entre les triglycérides réalisés sur sérum et les triglycérides réalisés sur plasma hépariné

- **Diagramme des différences de Bland et Altman :**

Estimation de la différence entre le sérum et le plasma hépariné pour les triglycérides par le diagramme de différence de Bland et Altman.



**Figure 42:** différences entre les triglycérides réalisés sur sérum et les triglycérides réalisés sur plasma hépariné.



**Figure 43 :** représentation graphique des résultats de l'analyse de Bland-Altman obtenus pour les triglycérides. Les pointillés noirs indiquent les normes d'interprétation SFBC.

**Interprétation :**

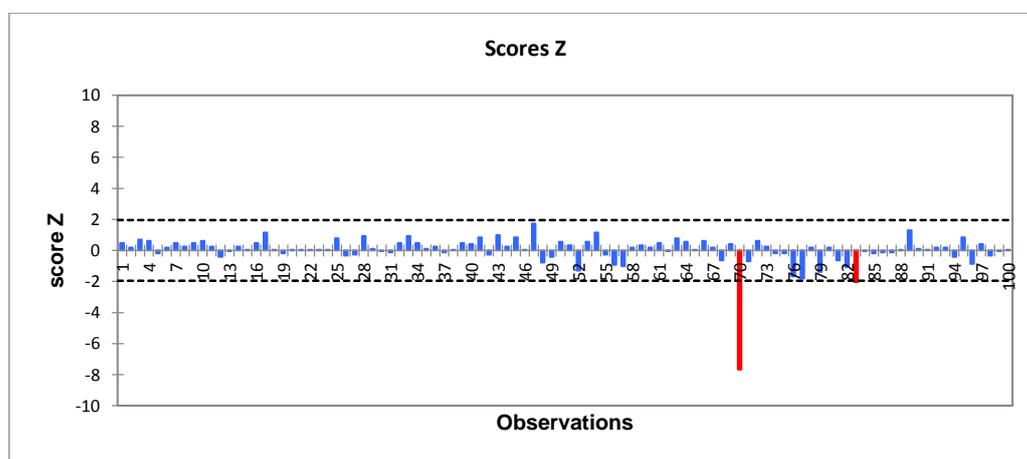
La corrélation a été réalisée sur 96 échantillons de patients présentant des valeurs comprises entre 0,520 et 3,740 g/l. La corrélation du dosage sur plasma hépariné (y) et sur sérum (x) fournit une droite de pente (a) = 0,940 et d'ordonnée à l'origine (b) = + 0.0N44, avec un coefficient de corrélation (r) 0,993 et un  $p < 0,0001$  (significativement corrélés) (figure 41). La corrélation est très bonne sur l'ensemble du domaine de mesure, la moyenne du rapport Y/X = 0,977. On retrouve 5 échantillons pour lequel le rapport Y/X est inférieur à 0,9 et un échantillon pour lequel le rapport Y/X est supérieur à 1,1.

Les différences entre les deux méthodes sont réparties d'une manière homogène et se situent entre la limite supérieur d'agrément 0,110 et la limite inférieure d'agrément -0,191 g/l avec un intervalle de confiance de 95%, 8 points se situent en dehors de cet intervalle. Les triglycérides réalisés sur plasma hépariné sont sous-estimés de 0,04 g/l par rapport aux triglycérides réalisés sur sérum.

Cependant la confrontation des écarts d'exactitude moyens aux normes d'interprétation et de suivi SFBC est correcte sur les trois niveaux. L'analyse Bland-Altman met en évidence 5 patient pour lequel les normes d'interprétation SFBC sont dépassées.

### 3.2.3. Cholestérol total

Avant d'entamer la comparaison entre les deux tubes, nous avons procédé à l'élimination des valeurs aberrantes à l'aide d'un test statistique (test de Grubbs) qui a éliminé 2 valeurs.

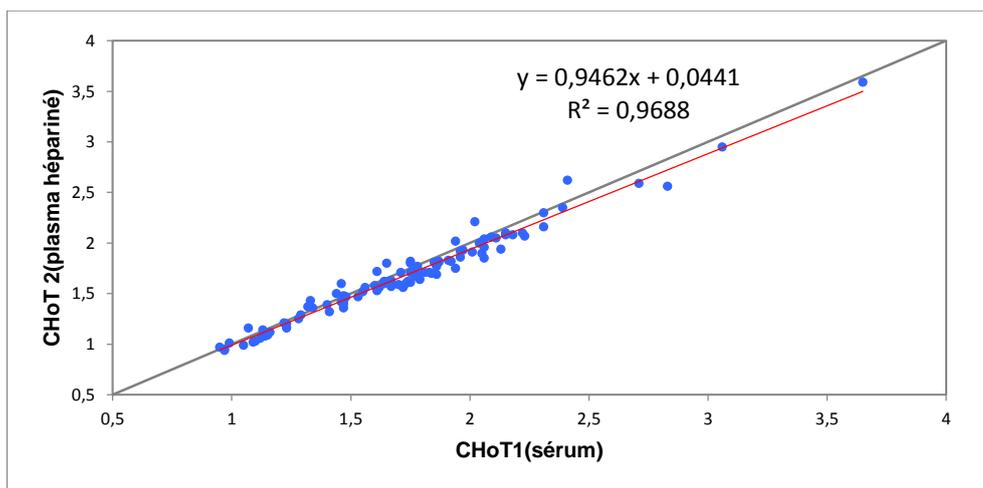


**Figure 44** : test de Grubbs pour l'élimination des valeurs aberrantes pour le cholestérol total.

- **Corrélation de Pearson**

**Tableau 30** : statistiques descriptives d'un échantillon de la population : relation entre le cholestérol total réalisé sur sérum (CHT1) et celui réalisé sur plasma hépariné (CHT2).

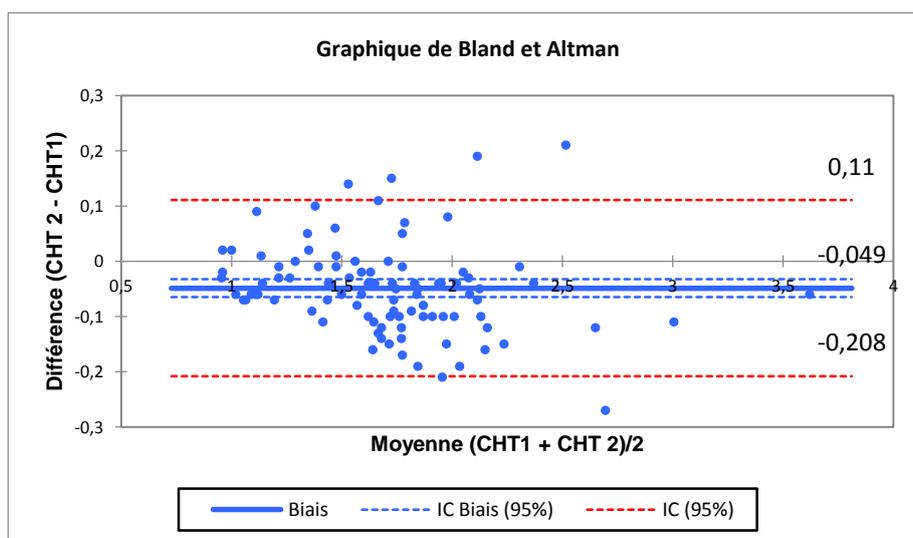
Variable	Observations	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart-type
CHT1	98	0,950	3,650	1,727	0,456
CHT 2	98	0,940	3,590	1,678	0,439



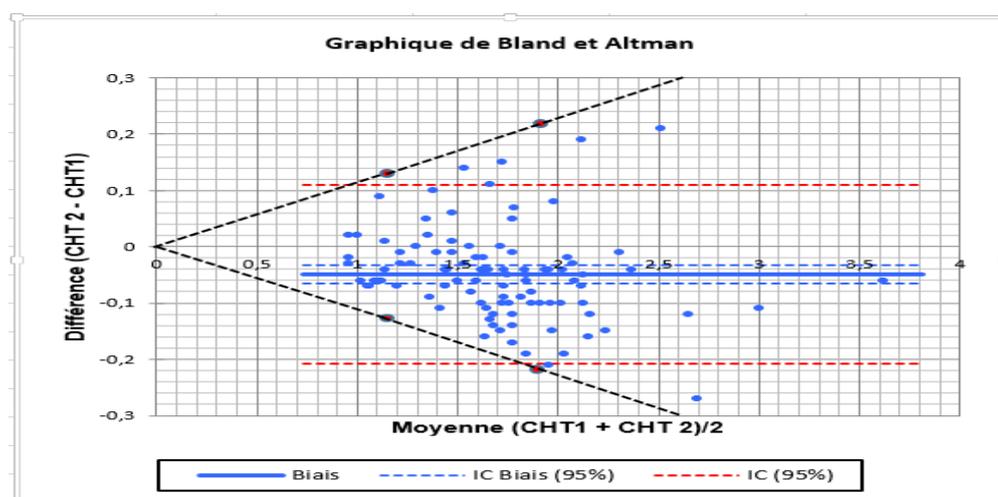
**Figure 45** : relation entre le cholestérol total réalisé sur sérum et le cholestérol total réalisé sur plasma hépariné.

- **Diagramme des différences de Bland et Altman :**

Estimation de la différence entre le sérum et le plasma hépariné pour le cholestérol total par le diagramme de différence de Bland et Altman.



**Figure 46**: différences entre le cholestérol total réalisé sur sérum et le cholestérol total réalisé sur plasma hépariné.



**Figure 47** : représentation graphique des résultats de l'analyse de Bland-Altman obtenus pour le cholestérol total. Les pointillés noirs indiquent les normes d'interprétation SFBC.

### Interprétation :

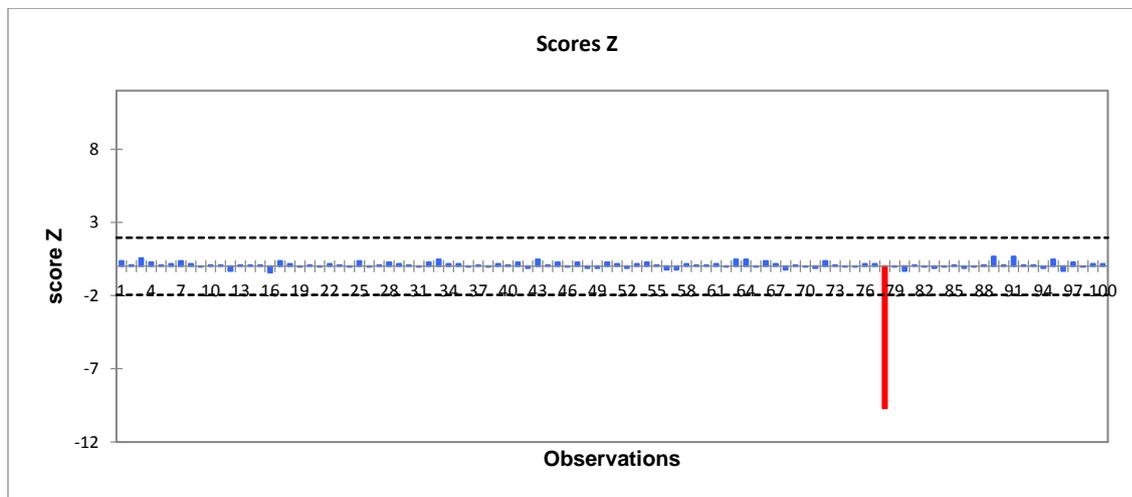
La corrélation a été réalisée sur 98 échantillons de patients présentant des valeurs comprises entre 0,940 et 3,590 g/l. La corrélation du dosage sur plasma hépariné (y) et sur sérum (x) fournit une droite de pente (a) = 0,946 et d'ordonnée à l'origine (b) = + 0.044, avec un coefficient de corrélation (r) 0,984 avec un  $p < 0,0001$  (significativement corrélés) (figure 45). La corrélation est très bonne, sur l'ensemble du domaine de mesure, la moyenne du rapport  $Y/X = 0,973$ . On retrouve un échantillon pour lequel le rapport  $Y/X$  est inférieur à 0,9 et aucun échantillon n'a un rapport  $Y/X$  supérieur à 1,1 ;

Les différences entre les deux méthodes sont réparties d'une manière homogène et se situent entre la limite supérieur d'agrément 0,110 et la limite inférieure d'agrément -0,208 g/l avec un intervalle de confiance de 95%, et seuls 5 points se situent en dehors de cet intervalle. Le Cholestérol total réalisé sur plasma hépariné est sous-estimé de 0,049g/l par rapport au Cholestérol total réalisé sur sérum.

Cependant la confrontation des écarts d'exactitude moyens aux normes d'interprétation et de suivi SFBC est correcte sur les trois niveaux (bas, moyen, élevé)

## 3.2.4. Cholestérol HDL

Avant d'entamer la comparaison entre les deux tubes, nous avons procédé à l'élimination des valeurs aberrantes à l'aide d'un test statistique (test de Grubbs) qui a éliminé une seule valeur.

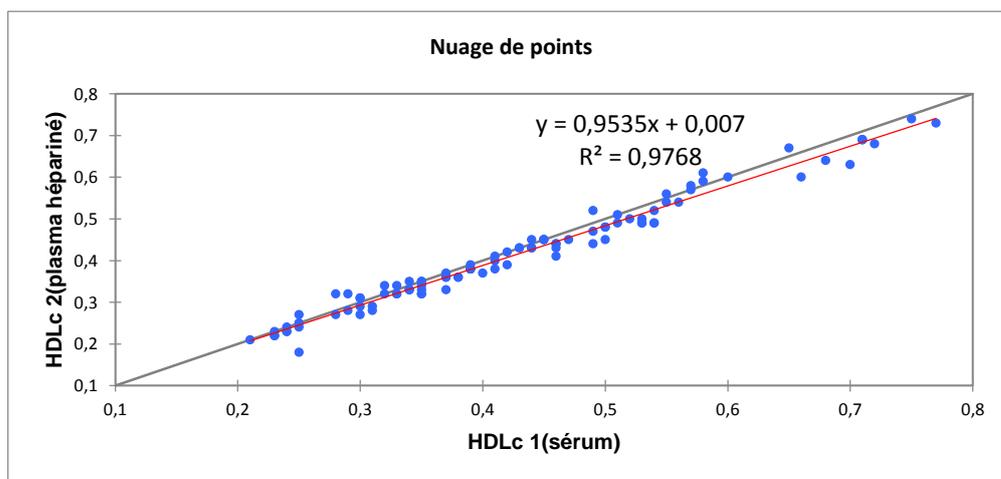


**Figure 48:** test de Grubbs pour l'élimination des valeurs aberrantes pour le cholestérol HDL

- **Corrélation de Pearson**

**Tableau 31 :** statistiques descriptives d'un échantillon de la population : relation entre le cholestérol HDL réalisé sur sérum (HDLc1) et celui réalisé sur plasma hépariné (HDLc2).

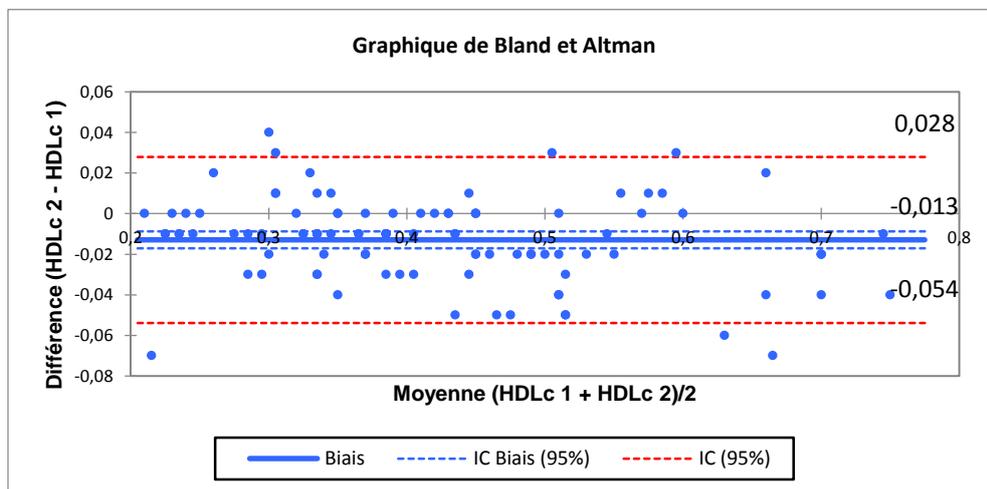
Variable	Observations	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart-type
HDLc 1	99	0,210	0,770	0,429	0,135
HDLc 2	99	0,180	0,740	0,416	0,131



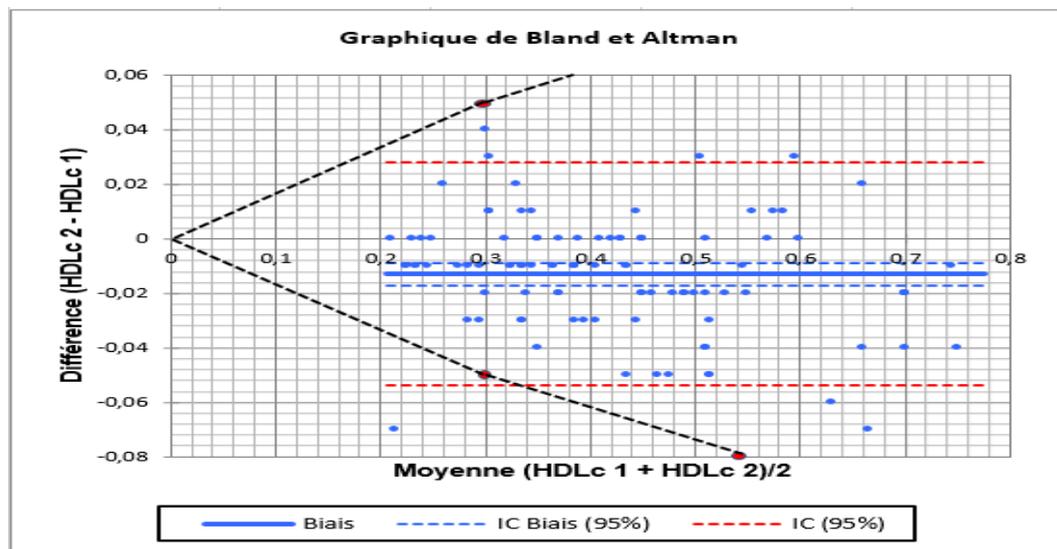
**Figure 49 :** relation entre le cholestérol HDL réalisé sur sérum et le cholestérol HDL réalisé sur plasma hépariné.

- **Diagramme des différences de Bland et Altman :**

Estimation de la différence entre le sérum et le plasma hépariné pour le cholestérol HDL par le diagramme de différence de Bland et Altman.



**Figure 50 :** différences entre le cholestérol HDL réalisé sur sérum et le cholestérol HDL réalisé sur plasma hépariné.



**Figure 51:** représentation graphique des résultats de l'analyse de Bland-Altman obtenus pour le cholestérol HDL. Les pointillés noirs indiquent les normes de suivi SFBC.

### Interprétation :

La corrélation a été réalisée sur 99 échantillons de patients présentant des valeurs comprises entre 0,180 et 0,770 g/l. La corrélation du dosage sur plasma hépariné (y) et sur sérum (x) fournit une droite de pente (a) = 0,953 et d'ordonnée à l'origine (b) = + 0.007, avec un

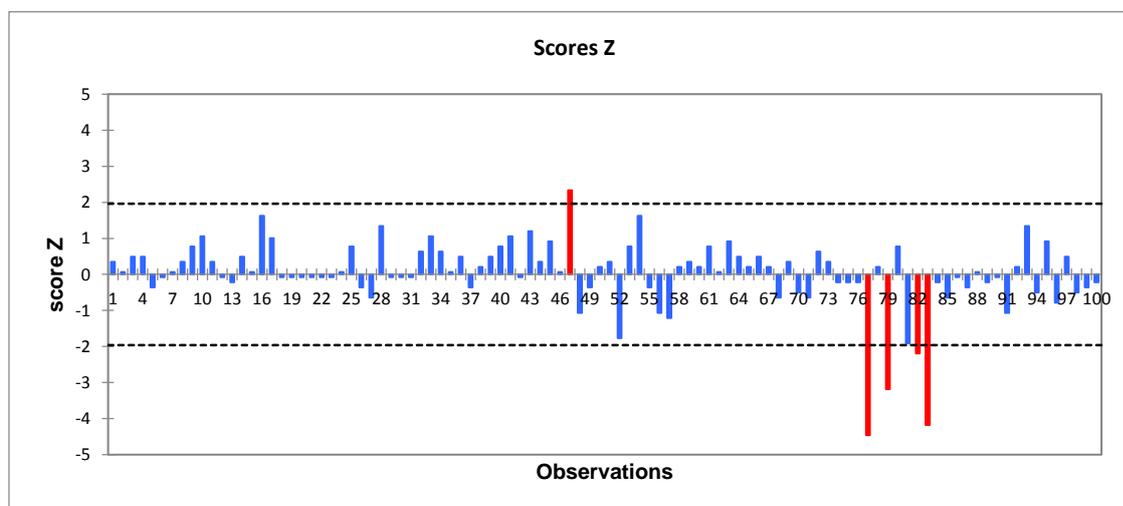
coefficient de corrélation (r) 0,988 avec un  $p < 0,0001$  (significativement corrélés) (figure 49). La corrélation est très bonne, sur l'ensemble du domaine de mesure, la moyenne du rapport  $Y/X = 0,971$ . On retrouve 4 échantillons pour lesquels le rapport  $Y/X$  est inférieur à 0,9 et deux échantillons pour lesquels le rapport  $Y/X$  est supérieur à 1,1 ;

Les différences entre les deux méthodes sont réparties d'une manière homogène et se situent entre la limite supérieur d'agrément 0,028 et la limite inférieure d'agrément -0,054 g/l avec un intervalle de confiance de 95%, et 7 points se situent en dehors de cet intervalle. Le Cholestérol HDL réalisé sur plasma hépariné est sous-estimé de 0,013 g/l par rapport au Cholestérol HDL réalisé sur sérum.

Cependant la confrontation des écarts d'exactitude moyens aux normes d'interprétation et de suivi SFBC est correcte sur les trois niveaux. L'analyse Bland-Altman met en évidence un patient pour lequel les normes de suivi SFBC sont dépassées

### 3.2.5. Cholestérol LDL

Avant d'entamer la comparaison entre les deux tubes, nous avons procédé à l'élimination de 5 valeurs aberrantes à l'aide d'un test statistique (test de Grubbs).

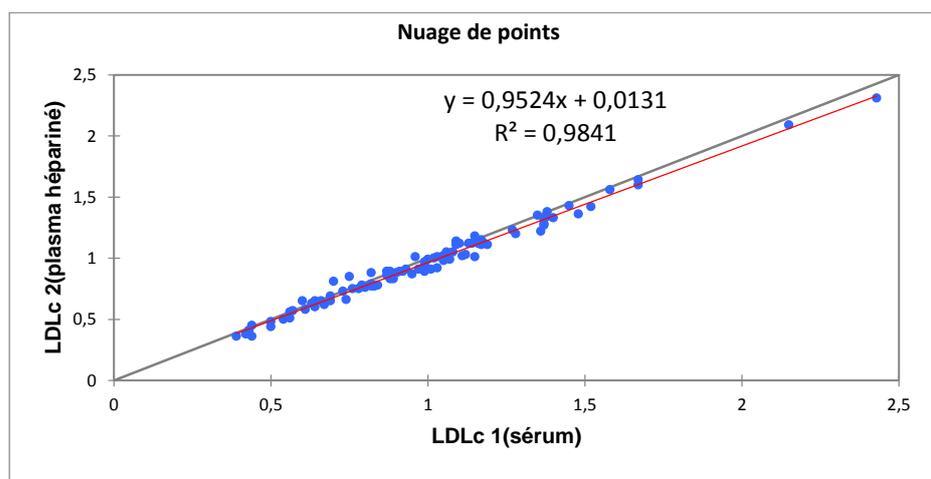


**Figure 52** : test de Grubbs pour l'élimination des valeurs aberrantes pour le cholestérol LDL

- **Corrélation de Pearson**

**Tableau 32** : statistiques descriptives d'un échantillon de la population : relation entre le cholestérol LDL calculé à partir des paramètres du bilan lipidique réalisé sur sérum (LDLc1) et le cholestérol LDL calculé à partir des paramètres du bilan lipidique réalisé sur plasma hépariné (LDLc2).

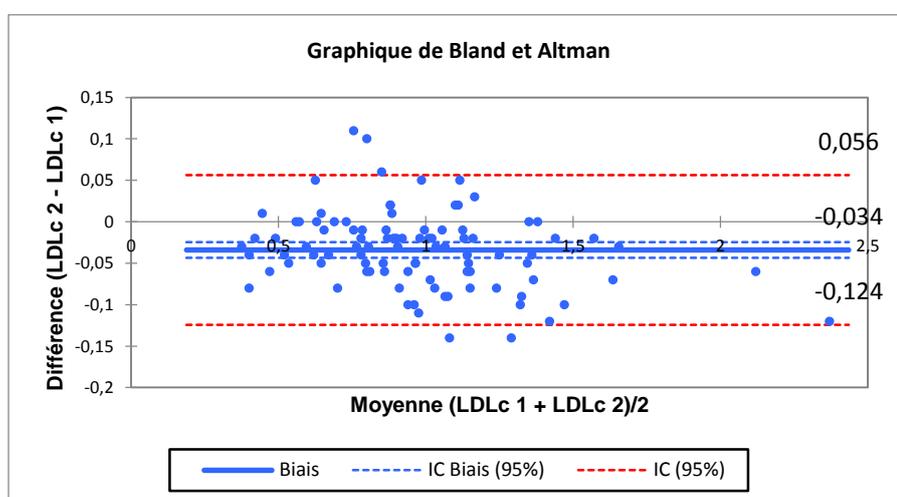
Variable	Observations	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart-type
LDLc 1	95	0,390	2,430	0,987	0,354
LDLc 2	95	0,360	2,310	0,953	0,340



**Figure 53** : relation entre le cholestérol LDL estimé sur à partir du sérum et cholestérol LDL estimé à partir du plasma hépariné

- **Diagramme des différences de Bland et Altman :**

Estimation de la différence entre le sérum et le plasma hépariné pour le cholestérol LDL calculé, par le diagramme de différence de Bland et Altman.



**Figure 54** : différences entre le cholestérol LDL estimé à partir du sérum et le cholestérol LDL estimé à partir du plasma héparinés

**Interprétation :**

La corrélation a été réalisée sur 95 échantillons de patients présentant des valeurs comprises entre 0,360 et 2,430 g/l. La corrélation du dosage sur plasma hépariné (y) et sur sérum (x) fournit une droite de pente (a) = 0,952 et d'ordonnée à l'origine (b) = + 0.013, avec un coefficient de corrélation (r) 0,991 avec un  $p < 0,0001$  (significativement corrélés) (figure 53).

La corrélation est très bonne, sur l'ensemble du domaine de mesure, la moyenne du rapport  $Y/X = 0,966$ . On retrouve 5 échantillons pour lesquels le rapport  $Y/X$  est inférieur à 0,9 et deux échantillons pour lesquels le rapport  $Y/X$  est supérieur à 1,1.

Les différences entre les deux méthodes sont réparties d'une manière homogène et se situent entre la limite supérieur d'agrément 0,056 g/l et la limite inférieure d'agrément -0,124 g/l avec un intervalle de confiance de 95%, et seuls 5 points se situent en dehors de cet intervalle. Le cholestérol LDL calculé à partir des paramètres du bilan lipidique réalisé sur plasma hépariné est sous-estimé de 0,034g/l par rapport au cholestérol LDL calculé à partir des paramètres du bilan lipidique réalisé sur sérum.

**Tableau 33** : Tableau récapitulatif des résultats obtenus dans l'étude analytique :

Résultats Paramètres	Corrélation de pearson	Coefficient de corrélation	Moyenne des différences (g/l)	Limites d'agrément	Valeur de P	Normes d'Anne Vassault (g/l)			Patients pour lesquels les normes SFBC sont dépassés
						Bas	Moyen	Elevé	
TG	$y = 0,94x + 0,044$	0,993	0,04 <b>(2,89%)</b>	]-0,19; 0,11[	S < 0,0001	0,07	0,17	0,34	5 patients (5,2%)
CHT	$Y = 0,946x + 0,044$	0,984	0,049 <b>(2,87%)</b>	]-0,208; 0,11[	S < 0,0001	0,13	0,22	0,35	Aucun patient (0%)
HDL	$y = 0,953x + 0,007$	0,988	0,013 <b>(3,07%)</b>	]-0,054; 0,028[	S < 0,0001	0,05	0,08	0,13	1 patient (1,02)
LDL	$y = 0,952x + 0,013$	0,991	0,034 <b>(3,5%)</b>	]-0,124; 0 ,056[	S < 0,0001				

## Discussion

L'automatisation des dosages de biochimie de routine et notamment l'automatisation du dosage du cholestérol-HDL pousse le biologiste à simplifier le prélèvement et à doser le maximum de paramètres sur un seul tube, en accord avec la plupart des fiches techniques des réactifs ; ainsi dans de nombreux laboratoires d'analyses médicales sont dosés sur un seul tube hépariné le ionogramme sanguin, les bilans hépatiques et lipidiques et de nombreux autres substrats.

Au niveau du laboratoire de biochimie du CHU Nedir Mohammed de Tizi-Ouzou, la détermination des paramètres de biochimie est généralement réalisée sur plasma plutôt que sur sérum du fait d'un certain nombre d'avantages qui sont d'une part la rapidité d'exécution des analyses, puisqu'il n'est pas nécessaire d'attendre la coagulation pour procéder à la centrifugation. D'autre part, l'augmentation du rendement puisqu'on obtient pour une même quantité de sang total prélevé un volume de plasma 15 à 20 % plus élevé que le volume de sérum, et des résultats plus représentatifs puisque le plasma représente mieux l'état in vivo que le sérum [67].

Cependant le laboratoire de biochimie veut passer de la réalisation du bilan lipidique sur sérum à sa réalisation sur plasma hépariné, c'est pourquoi on a procédé au dosage des paramètres du bilan lipidiques respectivement sur tube sec et sur tube hépariné.

Après comparaison des résultats obtenus à l'aide du diagramme de Bland et Altman, on a mis en évidence une sous-estimation des paramètres du bilan lipidique réalisés sur plasma hépariné par rapport à ceux réalisés sur sérum, les résultats étaient comme suit :

- Une sous-estimation de 2,89% (0,04g/l) pour les triglycérides plasmatiques
- Une sous-estimation de 2,87%(0,049g/l) pour le cholestérol total
- Une sous-estimation de 3,07%(0,013g/l) pour le cholestérol HDL
- Une sous-estimation de 3,5%(0,034g/l) pour le cholestérol LDL

Des études antérieures ont mis en évidence des résultats similaires à la nôtre notamment celle de A Sassolas au niveau des laboratoires de biochimies des différents centres hospitaliers de Lyon et a conclu à une sous-estimation moyenne de 4 % [68] qui n'est pas très pénalisante pour l'interprétation des taux de cholestérol et de triglycérides mais qui l'est beaucoup plus pour le calcul du cholestérol- LDL selon la formule de Friedewald ; le cholestérol-LDL est un paramètre très précis de suivi thérapeutique des statines qui ne peut se satisfaire d'un risque d'une sous-estimation importante (0,10 g/L en moyenne jusqu'à 0,70 g/L), cette étude a donc conclut qu'il est indispensable de prélever le bilan lipidique dans un tube sans anticoagulant [69].

En outre, la confrontation des écarts d'exactitude moyens aux normes d'interprétation et de suivi SFBC [66] montrent les résultats suivants :

-Les paramètres pour lesquels on n'a pas observé des écarts d'exactitudes par rapport aux normes d'interprétation sont le cholestérol total et le cholestérol -HDL: ces paramètres sont dosables indifféremment sur tube sec et sur tube hépariné.

-Pour les triglycérides, nous avons observé des écarts d'exactitudes sur plusieurs niveaux par rapport aux normes d'interprétation SFBC. Le dosage et le compte rendu des triglycérides est réalisable sur les deux tubes mais doit être accompagné d'un commentaire signalant la nature du prélèvement ainsi que l'importance du biais observé.

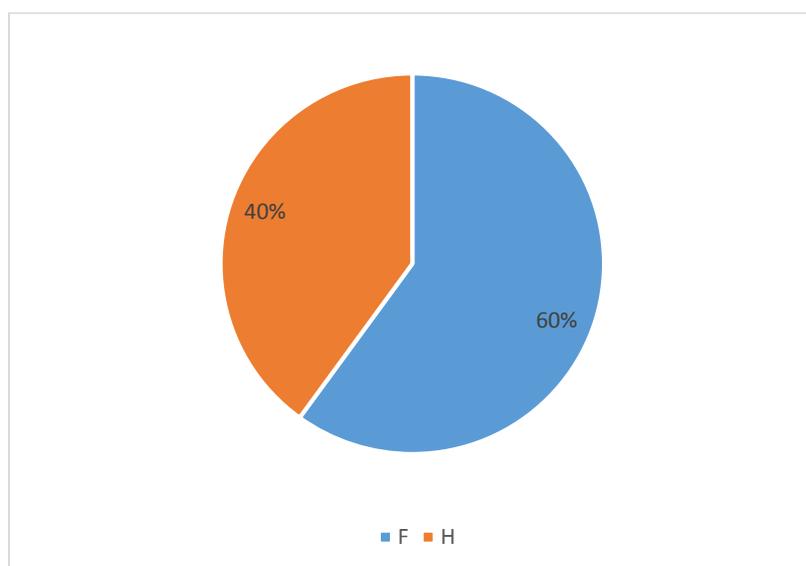
Selon les dernières recommandations (bilan lipidique 2016), Les analyses effectuées sur plasma (héparine ou EDTA), sous-estiment certains paramètres du bilan lipidique. Les anticoagulants abaissent la cholestérolémie de 2 à 4,5 % et jusqu'à 23 % en cas d'hyperlipidémie ; la concentration sérique de cholestérol-HDL est en revanche peu modifiée, mais la sous-estimation pré-citée est critique pour le calcul et l'interprétation de la concentration de cholestérol-LDL [19, 68,70].

Etude comparative entre le  
cholestérol LDL calculé par la  
formule de Friedwald et le  
cholestérol LDL dosé sur  
Cobas 6000

### 3.3. Etude comparative entre le cholestérol LDL calculé et le cholestérol LDL dosé sur Cobas 6000 (Roche)

Dans la plupart des études et en pratique courante le C-LDL est estimé par la formule de Friedewald. L'exactitude de ce calcul est étroitement dépendante de la précision des paramètres pris en compte (Cholestérol total, triglycérides (TG) et cholestérol-HDL) et le C-LDL calculé n'est plus corrélé aux méthodes de référence quand les TG sont supérieures à 3,4g/l (3,9mmol/l).ou en présence de lipoprotéines anormales. Ces restrictions et incertitudes du C-LDL calculé ont conduit au développement récent de méthodes directes, homogènes et adaptables sur les analyseurs de biochimie usuels.

#### 3.3.1. Répartition de la population étudiée (3) selon le sexe :



Sexe	Homme	Femme
Nombre	14	21

**Figure 55** : répartition de la population 3 selon le sexe

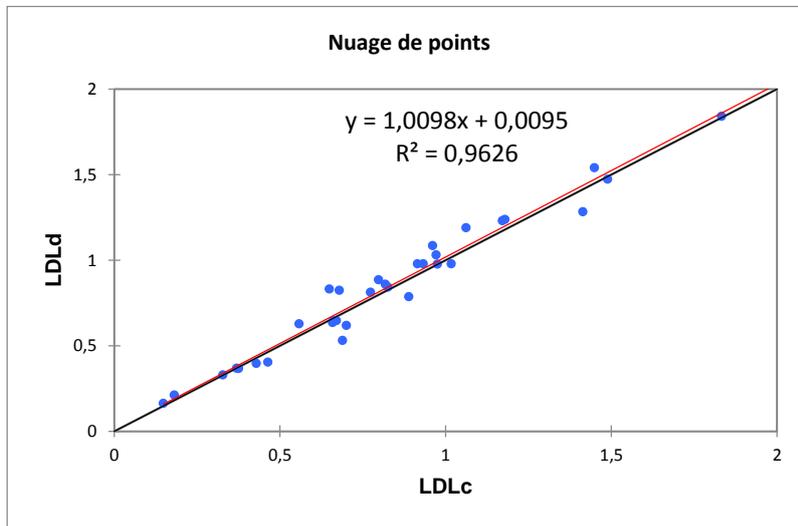
**Interprétation** : notre population d'étude (3) comporte 60 % de femme et 40 % d'hommes (figure 24)

#### 3.3.2. Les analyses statistiques

Les analyses statistiques utilisées sont le test t de Student-Fischer, le diagramme de différences de Bland et Altman et le test de Grupps sur logiciel XLSTAT.

Avant d'entamer notre étude, nous avons procédé à l'élimination des valeurs aberrantes à l'aide d'un test statistique (test de Grubbs) qui a éliminé 2 valeurs.

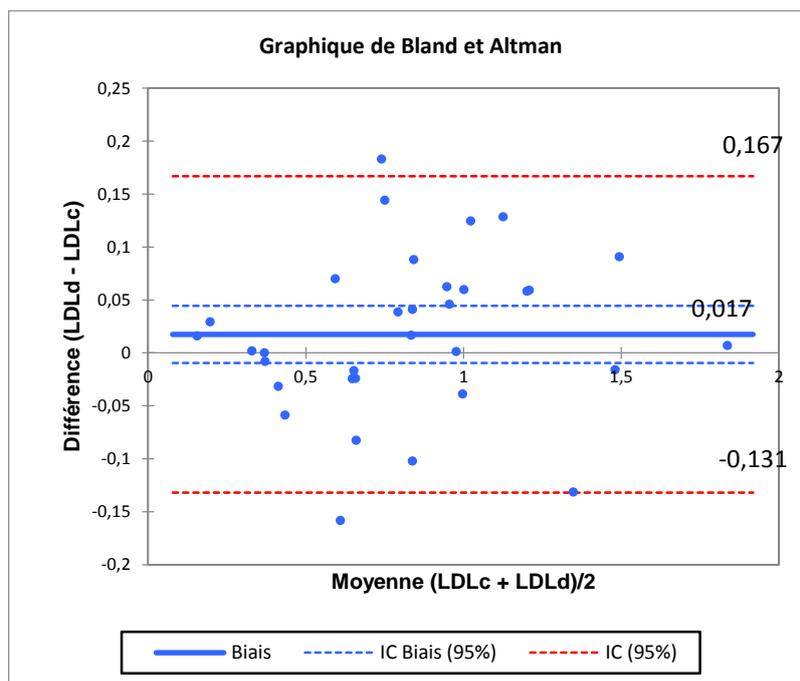
- **Corrélation de Pearson**



**Figure 56** : relation entre le cholestérol LDL dosé par une méthode direct et celui calculé par la formule de Friedwald.

**Interprétation** : l'analyse visuelle des graphiques en nuage de points donne une très bonne corrélation (linéaire) entre les deux automates avec un coefficient de Pearson  $R=0,981$  (Tableau 21) et une valeur de  $P = 0,197$ .

- Diagramme de Bland et Altman



**Figure 57** : différences entre le cholestérol LDL calculé et cholestérol LDL dosé sur Cobas 6000 (Roche)

**Test t pour deux échantillons appariés / Test bilatéral :**

Intervalle de confiance à 95% autour de la différence des moyennes :

] -0,010 ; 0,044 [

Différence	0,017
t (Valeur observée)	1,318
t (Valeur critique)	2,037
DDL	32
p-value (bilatérale)	0,197
alpha	0,05

Interprétation du test :

H<sub>0</sub> : La différence entre les moyennes est égale à 0.

H<sub>a</sub> : La différence entre les moyennes est différente de 0.

Etant donné que la p-value calculée est supérieure au niveau de signification seuil alpha=0,05, on ne peut pas rejeter l'hypothèse nulle H<sub>0</sub>.

**Interprétation :**

Les différences entre les deux méthodes sont réparties d'une manière homogène et se situent entre la limite supérieur d'agrément 0,166 et la limite inférieure d'agrément 0,131 g/l avec un intervalle de confiance de 95%, et seuls deux points se situent en dehors de cet intervalle.

Le LDL dosé sur Cobas 6000 (Roche) est majoré de 0,017g/l par rapport au LDL estimé par la formule de Friedewald, cependant le test de Student montre que cette différence est non significative.

**Discussion**

Nous avons comparé dans cette partie la méthode de dosage direct du cholestérol-LDL à l'estimation du C-LDL par la formule de Friedewald [64].

L'analyse de nos résultats démontre qu'il n'y a pas de différences significatives entre le LDLc dosé par une méthode directe et le LDLc calculé par la formule de Friedewald. Nos résultats sont similaires à ceux obtenus dans l'étude de Edjème-Aké A et al qui porte sur la comparaison entre une méthode directe de dosage et la formule de Friedewald [71].

Cependant, de nombreux travaux ayant étudié l'impact des TG sur la formule de Friedewald suggèrent que le LDL-C peut être sous-estimées par la formule de Friedewald pour des taux de LDL-C faibles et des taux de TG élevés. [72,73 ,74]. L'étude de Sahu *et al*, [75] a noté que le LDL-C moyen calculé par la FF était significativement plus élevé que de LDL-C dosé par une méthode directe pour des concentrations de TG comprises entre 1 et 300 mg/dl (0,01 à 3 g/l). Cependant, l'étude de Gupta *et al*. [76] a rapporté une sous-estimation du LDL-C par la formule de Friedewald à tous les niveaux de TG (allant de 45 à 635 mg dl). Anandaraja *et al* [77] ont noté que la formule de Friedewald surestime le LDL-C chez les sujets avec un taux de TG < 350 mg/dl.

L'étude menée par le laboratoire Roche et publiée en 2015 a démontré que contrairement à ceux obtenus avec le dosage direct, les résultats du LDL-C estimés par la formule de Friedewald divergent fortement de la méthode de référence (la bêta-quantification) lorsque le taux des triglycérides est supérieur à 2,0 mmol/l (177 mg/dl) (ce qui est le cas dans environ 20% des échantillons) ou lorsque le taux de LDL-C est inférieur à 1,81 mmol/l (70 mg/dl) [78].

Une autre étude menée par P Bayer et al portant sur l'évaluation multicentrique de quatre réactifs de dosage direct du LDL-C (Daiichi, Denka Seiken, Kyowa, Wako) a été réalisée dans huit laboratoires utilisant différents automates d'analyse, et sur 45 échantillons sériques (TG inférieurs à 3,1 mmol/L). Pour trois de ces méthodes (Daiichi, Kyowa, Wako), la

reproductibilité inter-laboratoire est nettement améliorée par rapport à celle du LDL-C calculé [79].

Une nouvelle méthode semi-automatisée de dosage direct du cholestérol-LDL par quantification enzymatique en gel d'électrophorèse a été mise au point par la société Sebia. Cette nouvelle méthode a été évaluée comparativement à l'ultracentrifugation et au calcul par la formule de Friedewald sur les sérums frais de 725 sujets dont 512 étaient dyslipidémiques. La nouvelle méthode détecte près de 6 fois plus de sujets dont les taux de LDL-C sont excessifs. Chez ces mêmes sujets, le calcul sous-estime ces seuils et, en conséquence, le risque cardiovasculaire et conduit à un mauvais ajustage des traitements [80].

Les lignes directrices du Programme national d'éducation sur le cholestérol (NCEP) recommandent le développement de tests directs pour la mesure du cholestérol-LDL (LDL-C), mais on ne sait pas très bien comment ces analyses se comparent au calcul de Friedewald dans la prédiction des maladies cardiovasculaires.

Dans une étude de 27 331 femmes en bonne santé avec des triglycérides  $< \text{ou} = 4,52 \text{ mmol / L}$  ( $< \text{ou} = 400 \text{ mg / dL}$ ), les échantillons des personnes prélevés à jeun ont été analysés pour comparer la valeur du cholestérol-LDL estimée par la formule de Friedewald à celle obtenue par une méthode directe pendant une période de 11 ans.

L'association de C-LDL avec les MCV par les 2 méthodes était presque identique dans les échantillons prélevés à jeun. Cependant, les concentrations de LDL-C directes plus faibles peuvent mal classer de nombreux individus dans une catégorie inférieure de NCEP. En outre, le manque d'association de LDL-C direct non condensé avec les MCV soulève des questions concernant l'utilité clinique d'un dosage direct de LDL-C dans des échantillons sanguins non explosifs [81].

Dans une autre étude publiée par l'AFSSAPS dans ses annales du contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale, le cholestérol-LDL (C-LDL) a été déterminé par 2 766 laboratoires (83% des participants). Cette analyse est évaluée pour la première fois dans le cadre des opérations du Contrôle national de qualité.

La détermination du cholestérol-LDL a été effectuée : soit indirectement, par calcul à partir des résultats de cholestérol total, de cholestérol-HDL et de triglycérides, par la formule de Friedewald, lors de cette opération, 87% des laboratoires ont déterminé le cholestérol-LDL par calcul, soit par une technique de dosage direct environ 13% des participants ont fait ce choix technique pour déterminer le C-LDL.

L'examen des résultats a montré des différences notables entre les valeurs de C-LDL obtenues par calcul et celles mesurées.

-Pour le C-LDL calculé, les résultats sont dans l'ensemble satisfaisants, avec des moyennes par systèmes proches les unes des autres et concordantes entre elles. Elles se situent toutes dans l'intervalle  $\pm 10\%$  de la moyenne générale, et pour la moitié des cas dans l'intervalle  $\pm 5\%$  de la moyenne générale. Les deux sérums ont fourni des résultats similaires.

- A l'inverse, pour le C-LDL mesuré, on peut remarquer une certaine hétérogénéité dans les résultats obtenus, avec des différences importantes entre les techniques. Le graphique des moyennes par technique montre que celles-ci vont de 1,61 à 2,29 mmol/l pour le sérum B9 et de 3,34 à 4,34 mmol/l pour le sérum B10 [82].

La méthode directe de dosage du C-LDL se rapproche mieux des exigences du NECP qui exige que le C-LDL soit déterminée avec une imprécision inférieure à 12% [Bachorick ,1995]. La formule de Friedewald donne des résultats moins satisfaisants par rapport à ces normes.

Dans une autre étude portant sur la Comparaison entre la détermination du cholestérol LDL par la formule de Friedwald et le dosage direct en phase homogène de M. Zendjabil publié en mars 2015 dans la revue Elsevier, Il en ressort que les performances analytiques en matière de précision et d'exactitude du dosage direct du C-LDL sur l'analyseur Dimension<sup>®</sup> RxL Max<sup>®</sup>(Siemens<sup>®</sup>) satisfont aux recommandations du NCEP contrairement à l'estimation par la formule de Friedwald. Ces meilleures performances amènent une réelle amélioration dans la qualité des résultats et de la transférabilité inter-laboratoire de ceux-ci. Toutefois la corrélation entre ces deux méthodes est satisfaisante pour des valeurs de triglycérides inférieures à 3,88 mmol/L et la formule de Friedwald reste donc utilisable [83].

On pourrait expliquer la non similarité de nos résultats avec ceux des études antérieurs par le fait que notre étude ait été effectué sur un petit nombre d'échantillon (35) dont on ignore la représentativité.

Les résultats de cette partie de notre travail deviennent cliniquement pertinents de deux façons. Les patients qui ont leur LDL sous-estimé peuvent entraîner un retard dans l'initiation d'un traitement hypolipidémiant adéquat chez les patients à haut risque car le praticien est amené à croire que le LDL calculé est en effet faible, alors qu'il ne l'est pas. D'autre part, lorsque le LDL est surestimé à des niveaux supérieurs, en plaçant le patient dans des couches de risque plus élevées, il en résulte une thérapie pharmacologique inutile et parfois même dangereuse. L'estimation du LDL-C par des méthodes directes est relativement coûteuse, la formule de Friedewald est quant à elle beaucoup plus rentable. Nous suggérons donc de doser le LDL par les techniques de dosage direct chez les patients ayant un taux de TG > à 3,4g/l (3,9mmol/l) car c'est une alternative au calcul de Friedewald dont elles dépassent les limites d'application

On aurait souhaité avoir effectué des études de reproductibilité et de répétabilité pour chaque méthode, mais par manque de réactif, on s'est limité à la simple comparaison entre les valeurs dosées et calculées du cholestérol LDL.

## CONCLUSION GENERALE

---

Les dyslipidémies et plus particulièrement les hypercholestérolémies sont impliquées dans le développement des maladies cardiovasculaires. Le bilan lipidique permet de déterminer la part du cholestérol transporté par les fractions lipoprotéiques athérogène (C-LDL) et anti athérogène (C-HDL).

Afin d'évaluer l'influence de certains paramètres analytiques et pré-analytiques sur les résultats du bilan lipidique : nous avons comparé les résultats des différents paramètres du bilan (TG, CHT, C-HDL et C-LDL) sur deux automates: Advia 1800 (Siemens) et Cobas 6000 (Roche) , évaluer l'influence de l'héparine sur ces paramètres et enfin estimer la comparabilité les résultats du C- LDL dosé par une méthode directe sur Cobas 6000 (Roche) aux résultats du C- LDL calculés par la formule Friedewald.

Au terme de notre travail, nous avons mis en évidence une majoration des valeurs des paramètres du bilan lipidique sur l'Advia 1800 (Siemens) par rapport à celles du Cobas 6000 (Roche). Une majoration qui s'est révélée négligeable pour les valeurs élevées mais non négligeable pour les valeurs moyennes et basses par comparaison aux normes biologiques de la table d'Anne Vassault donc prudence quant à l'interprétation des résultats au niveau de ces deux intervalles.

Par ailleurs, nous avons mis en évidence une sous-estimation des taux de triglycérides, de cholestérol total et de ses fractions HDL et LDL sur plasma hépariné par rapport au sérum. Cependant, la confrontation des écarts d'exactitude moyens aux normes d'interprétation et de suivi SFBC montrent que le cholestérol total et le cholestérol-HDL, ne présentant pas des écarts d'exactitudes importants, sont des paramètres dosables indifféremment sur tube hépariné ou sur tube sec. En revanche, les triglycérides ne le sont pas car on observe un écart sur un ou plusieurs niveaux par rapport aux normes d'interprétation SFBC. Par conséquent le rendu des résultats doit être accompagné d'un commentaire signalant la nature du prélèvement ainsi que l'importance du biais observé.

Bien que l'utilisation de tubes héparinés nous permette de réaliser un gain de temps considérable et une meilleure optimisation de la gestion des automates, cette sous-estimation des paramètres du bilan lipidique devient critique pour le calcul et l'interprétation du cholestérol-LDL et dans le suivi thérapeutique des patients sous statines. En outre, le risque de rendre un résultat totalement erroné est réel. Il est donc indispensable de réaliser le bilan lipidique sur sérum.

Enfin, la comparaison des résultats du cholestérol-LDL dosés sur Cobas 6000 (Roche) (Roche) à ceux calculés par la formule de Friedewald a montré qu'il n'y a pas de différence

## CONCLUSION GENERALE

---

significative entre ces deux méthodes, on pourrait donc conclure que les deux méthodes sont comparables pour des taux de triglycérides inférieurs à 3,4 g/l (3,9mmol/l).

## Références bibliographiques

---

1. Moussard C. Biochimie structurale et métabolique. 2ème édition : éditions de boeck.
2. Guimon MC. la lipoproteine Lp(a) : son intérêt dans l'interprétation du bilan lipidique [Thèse]. Paris : Université paris V, Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques ; 23 Juin 1998.
3. Bereziat G et Benlian P. Lipides : leur exploration chez l'homme. Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Elsevier, Paris), Endocrinologie-Nutrition ; 1999.
4. Moussard C. Biochimie structurale et métabolique. 3ème édition, 4eme tirage ; 2008.
5. Hennen G. Endocrinologie science médicales. Série Claude Bernard maison d'édition : De Boeck Université.
6. Vaubourdolle M. Biochimie hématologie. 3eme édition, tome 2. Paris ; 2007.
7. Beaumont S. Biochimie-UE1. Ediscience. 4eme édition : Dunod, paris ; 2015.
8. Claverie I et Panet M. Biochimie. 2eme édition ; collection porphyre : Wolters Kluwer France ; 2008.
9. Pathologies du métabolisme lipidique et exploration biologique des dyslipidémies [en ligne]. Disponible sur : <http://docplayer.fr/4672195-Pathologies-du-metabolisme-lipidique-et-exploration-biologique-des-dyslipidemies.html>.
10. Raaf N. Exploration du métabolisme des lipides. Faculté de médecine d'Alger ; Nov 2012.
11. Lubetzki J, Chanson P, Guillausseau PJ. Endocrinologie et maladies métaboliques. Edition : Flammarion Médecine science. Paris ; 2000.
12. Métabolisme des lipoprotéines Dyslipoprotéïnémies [en ligne]. Disponible sur <http://slideplayer.fr/slide/172524/>.
13. Descamps O S. La lipoprotéine (a) renaissance d'un facteur de risque cardiovasculaire, Médecine interne. Lauvain Med ; 2015.
14. Mignet F. Les dyslipidémies à l'officine. [Thèse]. Limoges : université de Limoge ; 30 Mars 2012.
15. Valdigué P. Biochimie clinique. 2e édition. Editions médicales internationales; 1993.
16. Allan G et all. Biochimie clinique. Traduite de l'anglais par Kraus Biomédical. Coordination scientifique de l'édition française : Vauboudolle M. Elsevier SAS, France ; 2004.
17. Raisonier A. Biochimie Métabolique et Régulations ; Lipide et lipoproteines. Faculté de médecine Pierre et Marie Curie. Paris ; Dec 2003.

## Références bibliographiques

---

18. Dubus R. Les lipoprotéines [En ligne]. 2010. Disponible sur : [http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2010\\_Rouen\\_Dubus\\_CoursBiopchimieAn2P2.pdf](http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2010_Rouen_Dubus_CoursBiopchimieAn2P2.pdf).
19. Bonnefont-Rousselot D. Bilan lipidique 2016. Feuille de biologie n°330 ; Mai 2016.
20. Ferrières J, Ruidavets JB, Perret B, Dallongeville J, Arveiler D, Bingham A, et al. Prévalence des dyslipidémies dans un échantillon représentatif de la population française. Arch Mal CoeurVaiss ; 2005.
21. Sassolas A, Cheillan D, Draï J, Bondon PJ, Cartier R. Peut-on prélever le bilan lipidique sur héparine ? Ann Biol Clin (Paris) ; 2004.
22. Eylau S. Bilan lipidique [En ligne]. Disponible sur : [www.laboratoire-eylau.fr](http://www.laboratoire-eylau.fr)
23. Chikouche A. Exploration du métabolisme des lipides. Laboratoire d'Endocrinologie CPMC.
24. ANSM. Annales du contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale. 2010.
25. Srisawasdi P, Kroll MH, Lolekha PH. Advantages and disadvantages of serum cholesterol determination by the kinetic vs the end point method. American Journal of Clinical Pathology ; 2007.
26. Heuillet M. développement de méthodes de références pour les bios marqueurs du bilan lipidique : application au contrôle qualité en biologie clinique [Thèse]. Bourgogne: l'Université de Bourgogne ; 6 Mar 2015.
27. Ignazi G. Réflectométrie cutanée d'enfants mélano-africains et européens. bmsap 9:123–135. 1966.
28. Médecin des hôpitaux ; urgence médico-chirurgicale et judiciaire. Université Paris Descartes. Paris ; Mars 2010.
29. Nakamura M, Kayamori Y, Iso H, Kitamura A, Kiyama M, Koyama I, et al. LDL cholesterol performance of beta quantification reference measurement procedure. Clin Chim Acta; 2014.
30. Haute Autorité de Santé. Rapport sur la place des dosages des apolipoprotéines A-I et B dans le bilan lipidique, septembre 2008.
31. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Final report Circulation; 2002.

## Références bibliographiques

---

32. Lamon-Fava S, Diffenderfer MR, Marcovina SM. Lipoprotein (a) metabolism. *Curr Opin Lipidol*; 2014.
33. Häberle J, Lämmle A et Matthias R. Troubles du métabolisme lipidique de l'enfant. Traduction: Rudolf Schlaepfer. Zurich: université -Kinderspital Zürich, Zürich; 2013.
34. Kraba W. Diagnostic biologique et physiopathologie de la dyslipidémie chez une partie de la population de la région de Biskra. Biskra ; Université Mohamed Khider - Faculté des Sciences Exactes et Sciences de la Nature et de la Vie [Thèse] ; 2015.
35. Métais P. Biochimie clinique. France : Simep ; 1985.
36. Deserves. *European Scientific Journal*. Edition vol.9, No.30 ISSN 1857- 7431; Oct 2013.
37. Marshall W et Bangert S. Biochimie médicale physiopathologie et diagnostic. Traduction et adaptation de l'anglais par Raynaud E. Edition : Elsevier SAS; 2005.
38. - Maqsood Z. Prescription des statines en soins primaire d'après les données scientifiques actuelles [Thèse]. Paris ; Université Paris Diderot-Paris 7 ; 10 oct 2014.
39. Hamma S. Exploration des lipides et lipoprotéines.
40. Marsot S. Hypercholestérolémies primaires. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* (Editions scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droit réservés), Endocrinologie-Nutrition, 10-368-B-10 ; 2000.
41. Collège des Enseignants de Nutrition. Items 129, 129 bis : Dyslipidémies. Université Médicale Virtuelle Francophone ; 2011.
42. Association Nationale des Etudiants en Pharmacie de France (ANEPF). Les hyperlipoproteinemies. 23oct 2002.
43. Dahan S, Michaud T. Les lasers en dermatologie. Ed Wolters Kluwer France ; 2006.
44. Bates B. Guide de l'examen clinique. Ed Wolters Kluwer France ; 17 juin 2017.
45. G. Perlemuter. Endocrinologie, diabétologie, nutrition. Ed Boech Secunder, 2002.
46. Labrousse F. Hypertriglycémie. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* (Editions scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droit réservés), Endocrinologie-Nutrition, 10-368-D-10 ; 2002.
47. *Dermatology information system Derm IS*. Xanthome éruptif ; 1996.
48. Bernard S. Hyperlipidémies mixtes. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* (Editions scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droit réservés), Endocrinologie-Nutrition, 10-368-C-10 ; 2001.
49. Ducobu J. Recommandation pour le diagnostic et le traitement des dyslipidémies. 4eme édition. *belgian lipid club* ; 2004.

## Références bibliographiques

---

50. Picard S. Autres dyslipidémies génétiques. Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Editions scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Endocrinologie-Nutrition, 10-368-E-10 ; 2000.
51. Société Européenne de Cardiologie (ESC), Société Européenne d'Athérosclérose (EAS) .Dyslipidémies recommandations de l'ESC/EAS pour la prise en charge des dyslipidémies. Dec 2011.
52. Collège National des Enseignants de Cardiologie, Société Française de Cardiologie, Sous la direction de: Dominique Lacroix. Cardiologie. Elsevier Masson S.A.S; 2010.
53. Moulin P, Vergès B. Principes de prise en charge des dyslipidémies de l'adulte en 2016 ; Jan-Fev 2016.
54. Campanini P. Dyslipidémie. Département de médecine communautaire, de Premier recours et des urgences, Service de médecine de premier recours. hopitaux universitaires de Genève ; 2016.
55. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique ; mars 2005.
56. Instituts national de la santé et de la recherche médicale [En ligne]. Dossier réalisé en collaboration avec Xavier J, cardiologue, responsable de l'équipe « Gènes et pression artérielle ».Paris ; Février 2014.Disponible sur : <https://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/atherosclerose>.
57. Fabre A. Régulation et implication physiologique de la voie ECTO-F1 – ATPase / P2Y13 dans le transport retour du cholestérol. Université de Toulouse ; 28 Oct 2010.
58. Arbouche Lezoul Z. Les effets du traitement substitutif post ménopausique chez la diabétique de type 2, sur le métabolisme des lipoprotéines et le métabolisme glucidique [Thèse]. Alger : Faculté de médecine d'Alger ; 24 Nov 2007.
59. Leray C. Les lipides Nutrition et santé. Paris : édition Lavoisier. 2013.
60. Hammoud A. Facteurs métaboliques de risque cardio-vasculaire : interaction entre les régimes alimentaires et les polymorphismes de gènes impliqués dans le métabolisme des lipides [Thèse]. Marseille : Université de la Méditerranée Aix-Marseille II, Faculté de Médecine de Marseille ; 6 déc 2010.
61. Daigle JM. Unité Connaissance-surveillance, Direction Planification recherche et innovation, Institut national de santé publique du Québec, les maladies du cœur et les maladies vasculaires cérébrales prévalence, morbidité et mortalité au quebec ; Oct 2006.

## Références bibliographiques

---

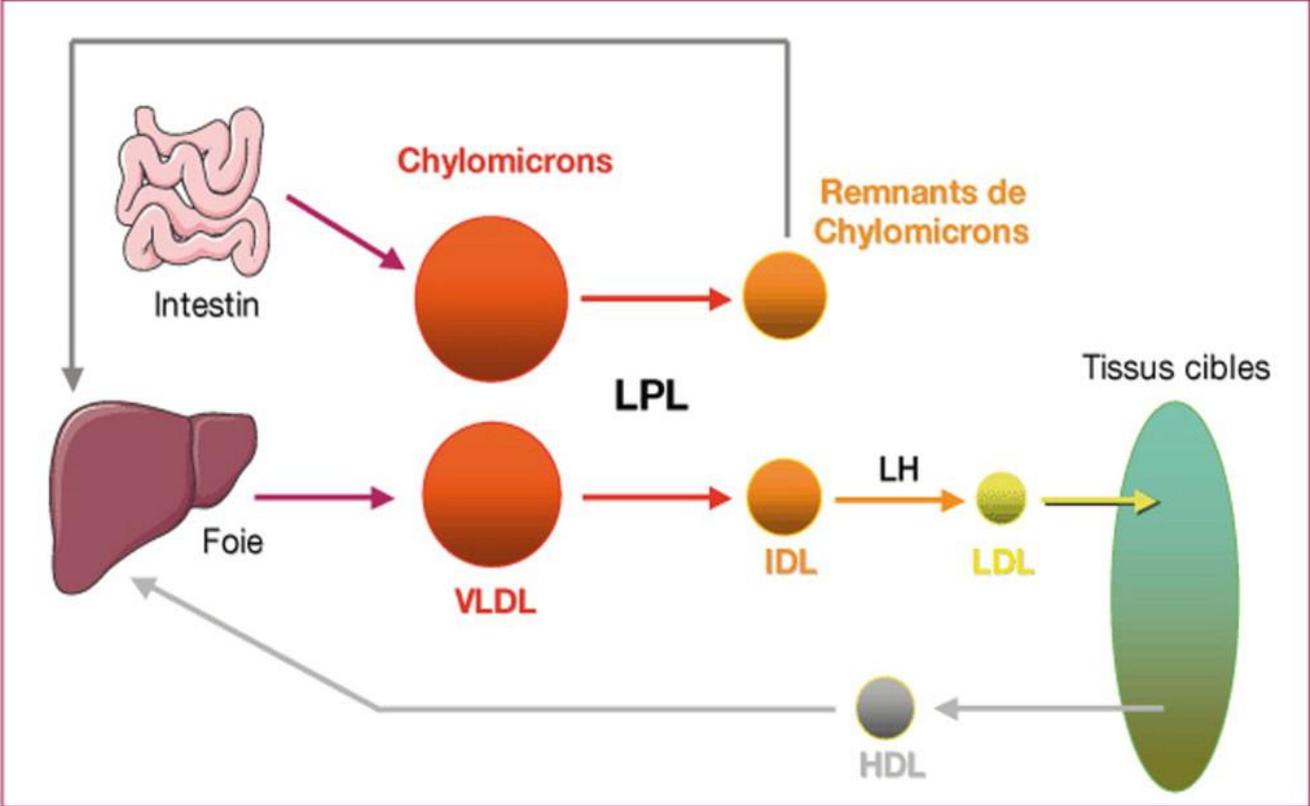
62. Fiche technique Advia 1800(Siemens)
63. Fiche technique Architect ci 4100. (Abbott)
64. Fiche technique Cobas integra (Roche)
65. . Section Santé humaine Guide de vérification/validation des méthodes en Biologie Médicale.
66. Vassault A, Grafmeyer D, de Graeve J, Cohen R, Beaudonnet A, Bienvenu J. Analyses de biologie médicale : spécifications et normes d'acceptabilité à l'usage de la validation des techniques. 57 : 685-95 ; 1999.
67. Sacchetto E, Ali D, Dumontet E, Le Carrer D, Orsonneau JL, Delaroche O et al. Influence de la nature de l'anticoagulant sur le dosage plasmatique de quinze paramètres biochimiques[En ligne]. Laboratoire de biochimie, Centre hospitalier universitaire de Nantes, Hôpital Guillaume et René Laënnec, Saint-Herblain, France ; 2014. Disponible sur : [edith.bigot@chu-nantes.fr](mailto:edith.bigot@chu-nantes.fr).
68. Sassolas A, Cheillan D, Draï J, Bondon PJ, Cartier R. Peut-on prélever le bilan lipidique sur héparine ? Ann Biol Clin ; 62 : 583-6 ; 2004.
69. Zakian A, Tehrani S M, Gholami N, Mobarakeh H I M, Farahani Z M, Vase R. Survey the effect of various anticoagulants on plasma [En ligne]. Iran; 2015. Disponible sur : [Http://scholarsresearchlibrary.com/archive.html](http://scholarsresearchlibrary.com/archive.html)
70. Cloey T; Paul S. Bachorik, PhD; Diane Becker, ScD, MPH; et al. Reevaluation of Serum-Plasma Differences in Total Cholesterol Concentration. JAMA; Mai 1990.
71. Edjème-Aké A, Hauhouot-A ML, Ahiboh H, Yayo SagouE, Cakou Kipré G, Monnet D. Détermination de la concentration sérique du cholestérol-LDL : Comparaison entre une méthode directe de dosage et la formule de Friedewald ; 2010.
72. Sibal L, Neely RD, Jones A, Home PD. L'équation de Friedewald sous-estime le taux de cholestérol des lipoprotéines de faible densité à faible concentration chez les jeunes atteints ou non du diabète de type 1. Diabet Med ; 2010. [PubMed]
73. Scharnagl H, Nauck M, Wieland H, Marz W. La formule de Friedewald sous-estime le cholestérol LDL à faible concentration. ClinChemLab Med ; 2001. [PubMed]
74. Jun KR, Park HI, Chun S, Park H, Min WK. Effets du cholestérol total et des triglycérides sur la différence de pourcentage entre la concentration de lipoprotéines de cholestérol basse densité mesurée directement et calculée à l'aide de la formule de Friedewald. Clin Chem Lab Med ; 2008. [PubMed]

## Références bibliographiques

---

75. Sahu S, Chawla R, Uppal B. Comparaison de deux méthodes d'estimation du cholestérol des lipoprotéines de faible densité, l'estimation directe versus Friedewald. *Indian J Clin Biochem* ; 2005. [PubMed]
76. Gupta S, Verma M, Singh K. L'estimation de LDL-C à l'aide de la formule d'anandaraja donne-t-elle un meilleur accord avec l'estimation directe du LDL-C que la formule de Friedewald? *Indian J Clin Biochem* ; 2012. [PubMed]
77. Anandaraja S, Narang R, Godeswar R, Lakshmy R, Talwar KK. Estimation du cholestérol des lipoprotéines de basse densité par une nouvelle formule dans la population indienne. *Int J Cardiol* ; 2005. [PubMed]
78. Martin Steinmetz. Fini les estimations. Place à la mesure ! [En ligne] ; 2016. Disponible sur : [http://www.roche-diagnostics.ch/fr\\_CH/home/media/news-cobas/ldl-messen-statt-schaetzen.html](http://www.roche-diagnostics.ch/fr_CH/home/media/news-cobas/ldl-messen-statt-schaetzen.html).
79. Bayer P, Veinberg F, Couderc R, Cherfils C, Cambillau M, Cosson C et al. Évaluation multicentrique de quatre méthodes de dosage direct du cholestérol-LDL [En ligne]. *Volume 63, numéro 1* ; 2015. Disponible sur : <http://www.jle.com/fr/index.phtml>.
80. Benlian P, Gilbert B. Une nouvelle méthode de dosage direct du LDL cholestérol. *Revue Française des Laboratoires*. *Volume 2001* ; Mars 2001.
81. Mora S, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Comparaison des concentrations de cholestérol LDL par calcul de Friedewald et mesure directe par rapport aux événements cardiovasculaires chez 27 331 femmes [En ligne]. mai 2009. Disponible sur : [www.PubMed.gov](http://www.PubMed.gov).
82. Afssaps. *Annales du Contrôle National de Qualité des Analyses de Biologie Médicale*. [En ligne]. mars 2011. Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/cf2f308ef14ebd9ca18fc7041d844655.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/cf2f308ef14ebd9ca18fc7041d844655.pdf)
83. Zendjabil M. *Diabète et Métabolisme*. *Volume 41, supplément 1*. Service de biochimie, Établissement hospitalier universitaire. Oran; Mars 2015.
84. Fédération française de cardiologie. *Cholestérol agir contre le cholestérol pour réduire les risques cardio-vasculaires*. Paris.
85. Charrière, S., et P. Moulin. « L'apolipoprotéine AV : un nouvel acteur du métabolisme des triglycérides ». *Médecine des Maladies Métaboliques* 3, n° 6 (1 décembre 2009): 575- 80. doi:10.1016/S1957-2557(09)73620-X.

Annexes 1 : résumé du métabolisme des lipoprotéines [85]



**Annexe 2 : Valeurs de référence des paramètres du bilan lipidique en fonction de l'âge et du sexe [19]**

<b>CHOLESTÉROL</b>				
<b>ÂGE</b>	<b>HOMME</b>		<b>FEMME</b>	
	<b>g/L</b>	<b>mmol/L</b>	<b>g/L</b>	<b>mmol/L</b>
4-9 ans	1,16-2,32	3,00-6,00	1,22-2,43	3,15-6,30
10-14 ans	1,16-2,35	3,00-6,10	1,20-2,35	3,10-6,10
14-18 ans	1,12-2,16	2,90-5,60	1,16-2,39	3,00-6,20
18-25 ans	1,20-2,39	3,10-6,20	1,20-2,39	3,10-6,20
25-35 ans	1,31-2,70	3,40-7,00	1,31-2,51	3,40-6,50
35-45 ans	1,41-2,82	3,65-7,30	1,31-2,62	3,40-6,80
45-55 ans	1,51-2,93	3,90-7,60	1,37-2,98	3,55-7,70
55-65 ans	1,54-2,90	4,00-7,50	1,70-2,93	4,40-7,60
<b>CHOLESTÉROL-LDL</b>				
<b>ÂGE</b>	<b>HOMME</b>		<b>FEMME</b>	
	<b>g/L</b>	<b>mmol/L</b>	<b>g/L</b>	<b>mmol/L</b>
4-9 ans	0,89-1,54	2,30-4,00	0,79-1,45	2,05-3,75
10-14 ans	0,73-1,56	1,90-4,05	0,71-1,49	1,85-3,85
15-19 ans	0,44-1,35	1,15-3,50	0,62-1,62	1,60-4,20
20-29 ans	0,64-1,72	1,65-4,45	0,58-1,60	1,50-4,15
30-39 ans	0,79-1,70	2,05-4,40	0,68-1,72	1,75-4,45
40-49 ans	0,67-1,72	1,75-4,45	0,93-1,64	2,40-4,25
50-59 ans	0,93-1,76	2,40-4,55	0,93-1,62	2,40-4,20
60-69 ans	0,98-1,66	2,55-4,30	1,00-1,78	2,60-4,60
> 70 ans	1,02-1,74	2,65-4,50	0,83-1,64	2,15-4,25

<b>CHOLESTÉROL-HDL</b>				
<b>ÂGE</b>	<b>HOMME</b>		<b>FEMME</b>	
	<b>g/L</b>	<b>mmol/L</b>	<b>g/L</b>	<b>mmol/L</b>
4-14 ans	0,37-0,85	0,95-2,20	0,35-0,85	0,90-2,20
14-18 ans	0,37-0,81	0,95-2,10	0,33-0,93	0,85-2,40
18-45 ans	0,33-0,81	0,85-2,10	0,41-0,85	1,05-2,20
> 45 ans	0,31-0,73	0,80-1,90	0,41-0,95	1,05-2,45

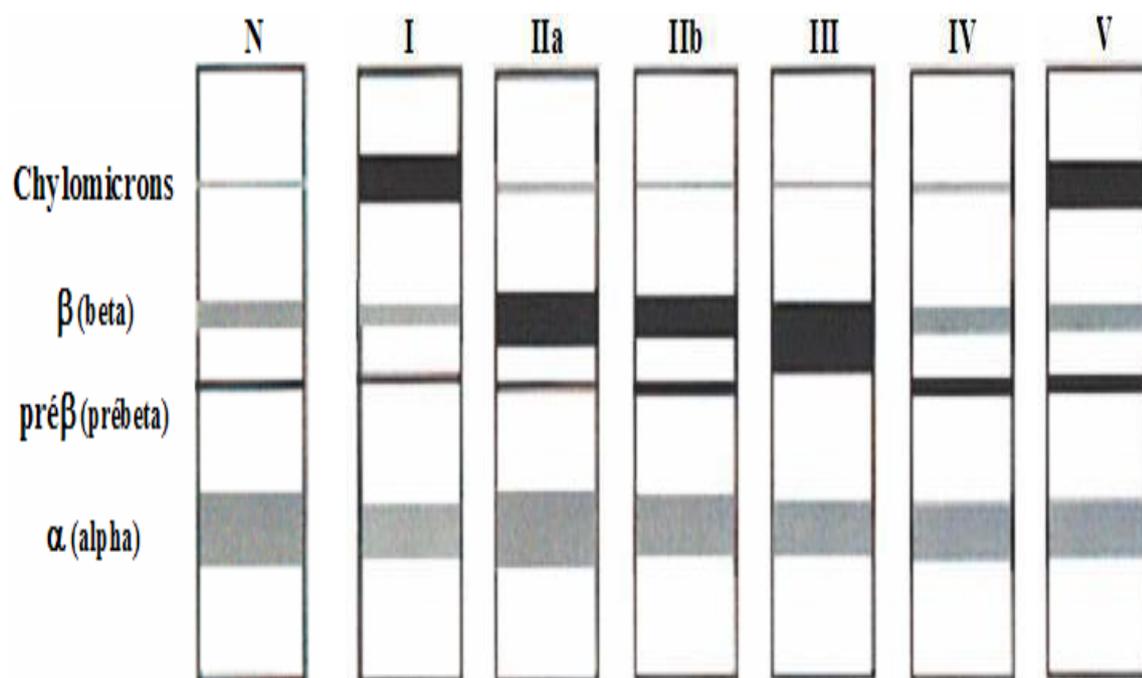
<b>TRIGLYCÉRIDES</b>				
<b>ÂGE</b>	<b>HOMME</b>		<b>FEMME</b>	
	<b>g/L</b>	<b>mmol/L</b>	<b>g/L</b>	<b>mmol/L</b>
4-10 ans	0,22-1,23	0,25-1,40	0,26-1,23	0,30-1,40
10-14 ans	0,22-1,32	0,25-1,50	0,26-1,40	0,30-1,60
14-20 ans	0,22-1,45	0,25-1,65	0,26-1,36	0,30-1,55
20-40 ans	0,26-1,58	0,30-1,80	0,22-1,27	0,25-1,45
40-60 ans	0,35-1,58	0,40-1,80	0,31-1,67	0,35-1,90

<b>apoA-I</b>		
<b>ÂGE</b>	<b>HOMME</b>	<b>FEMME</b>
	<b>g/L</b>	<b>g/L</b>
4-10 ans	1,11-2,05	1,06-2,04
10-14 ans	1,16-1,98	1,1-1,89
14-18 ans	1,0-1,88	0,95-1,99
18-25 ans	1,03-1,85	1,09-2,06
25-35 ans	1,20-1,88	1,15-2,15
35-45 ans	1,11-2,08	1,40-2,10
45-55 ans	1,23-1,94	1,14-2,06

<b>apoB</b>		
<b>ÂGE</b>	<b>HOMME</b>	<b>FEMME</b>
	<b>g/L</b>	<b>g/L</b>
4-10 ans	0,54-1,40	0,56-1,28
10-14 ans	0,49-1,26	0,52-1,3
14-18 ans	0,53-1,19	0,50-1,20
18-25 ans	0,53-1,19	0,54-1,39
25-35 ans	0,56-1,67	0,61-1,35
35-45 ans	0,68-1,64	0,58-1,35
45-55 ans	0,82-1,65	0,72-1,64

### Annexe 3 : Électrophorèse des lipides ou lipidogramme [23]



### Annexe 4 : Nouvelles recommandation adapté de Guidelines on management of dyslipidaemia 2016 [54]

Nouvelles recommandations	Classe	Niveau
Chez les patients à <b>TRÈS HAUT RISQUE CV</b> : LDL-C < 1,8 <u>mmol/L</u> (0,7 g/L) ou réduction d'au moins 50% si LDL basal est entre 1,8 et 3,5 <u>mmol/L</u> (0,7 à 1,35 g/L)	I	B
Chez les patients à <b>HAUT RISQUE CV</b> : LDL-C < 2,6 <u>mmol/L</u> (< 1 g/L) ou réduction d'au moins 50% si LDL basal est entre 2,6 et 5,2 <u>mmol/L</u> (1 à 2 g/L)	I	B
Chez les patients à risque CV <b>FAIBLE</b> ou <b>MODÉRÉ</b> : Un LDL-C < 3 <u>mmol/L</u> (< 1,15 g/L) devrait être considéré	<u>IIa</u>	C



## **Résumé**

Les dyslipidémies, et plus particulièrement les hypercholestérolémies, sont impliquées dans le développement des maladies cardiovasculaires. Le bilan lipidique permet de déterminer la part de cholestérol transporté par les fractions lipoprotéiniques athérogènes (C-LDL) et antiathérogènes (C-HDL).

En vue de chercher l'influence de certains paramètres analytique et pré analytique sur les résultats du bilan lipidique on a décidé d'évaluer ce dernier au sein du laboratoire de biochimie du CHU NEDIR Mohammed de Tizi-Ouzou. Notre travail porte sur une étude prospective réalisée sur une période de 3 mois sur 135 échantillons sanguins.

D'une part, la comparaison entre les paramètres du bilan lipidique dosés sur advia1800 (Siemens) et ceux dosés sur Cobas 6000 (Roche) nous a permis de déduire que les deux automates sont comparables pour les valeurs élevées et non comparables pour les valeurs moyennes et basses. D'autre part, on a conclu que l'héparine sous-estime le taux des triglycérides tandis que le cholestérol total et le cholestérol HDL peuvent être dosés indifféremment sur tube sec et tube hépariné. Par ailleurs, on a également comparé le LDL cholestérol estimé par la formule de Friedwald avec le LDL cholestérol dosé par méthode direct et on a conclu que les deux méthodes sont comparables et concordante.

**Mots clefs :** bilan lipidique, dyslipidémie, maladies cardiovasculaires, cholestérol-LDL, cholestérol-HDL, formule de Friedwald, héparine.

## **Abstract**

Dyslipidemias, especially hypercholesterolemia, are involved in the development of cardiovascular disease. The lipid profile makes it possible to determine the proportion of cholesterol transported by the atherogenic lipoprotein (LDL-C) and anti-athérogenic (HDL-C) fractions.

In order to seek the influence of certain analytical and pre-analytical parameters on the results of the lipid balance, it was decided to evaluate the latter in the laboratory of biochemistry of CHU NEDIR Mohammed of Tizi-Ouzou. Our work focuses on a prospective study carried out over a period of 3 months on 135 blood samples.

On the one hand the comparison between the parameters of the lipid balance assayed on advia1800 (Siemens) and those measured on Cobas 6000 (Roche) enabled us to deduce that the two automata are comparable for the high values and not comparable for the mean and the low values. On the other hand, it has been concluded that heparin underestimates the triglyceride level while total cholesterol and HDL cholesterol can be measured indifferently on dry tube and heparin tube. LDL cholesterol estimated by the Friedwald formula was also compared with LDL cholesterol measured by direct method and it was concluded that the two methods were comparable and consistent.

**Key words:** Lipid profile, dyslipidemia, cardiovascular diseases, LDL-Cholesterol, HDL-Cholesterol, Friedwald formula, heparin.