

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ 8 MAI 1945 GUELMA

FACULTÉ DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE ET SCIENCES DE LA
TERRE ET DE L'UNIVERS

DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE



Mémoire de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie Filière : Biologie

Spécialité/Option : Biologie moléculaire et cellulaire

Thème

**Le cholestérol non-HDL et les risques de maladies
cardiovasculaires chez les diabétiques de type 2**

Présenté par :

Ghoul Rania

Nezli Ines

Devant le jury composé de :

Président : **Mr. Mazroua EL Lyamine (MCB)**

université de Guelma

Encadreur : **Mr. Mokhtari Abdelhamid (MCB)**

université de Guelma

Examineur : **Mme DrifFahima (MCA)**

université de Guelma

Septembre 2020

Remerciement

Tout d'abord, nous remercions le bon dieu le tout puissant pour son aide et pour nous avoir guidé pour mener à bien ce travail.

C'est avec respect que j'adresse mes remerciements les plus sincères à l'égard de mon encadreur Dr MOKHTARI Abdelhamid, qui sans relâche nous a guidée, encouragée et conseillée. J'espère qu'il trouvera dans ce travail l'expression de notre plus grand respect.

Aux membres du jury, pour me faire l'honneur de juger mon travail.

J'aimerais exprimer toute ma gratitude au Dr AGGOUNE Adel (spécialiste en microbiologie médicale) pour son aide et ses conseils.

Nous tenons à remercier tout le personnel l'EPSP de Tamlouka de la wilaya de Guelma

Nous tenons également à remercier l'ensemble des enseignants de département biologie qui ont contribué à notre formation.

En fin, nous remercions tous ceux qui nous ont aidés de loin ou de près pour l'élaboration de ce projet.

Dédicace

Je dédie ce travail :

A ma mère Assia, ma raison de vivre, la lanterne qui éclaire mon chemin et m'illumine de douceur et d'amour.

Je dédie cet événement marquant A la mémoire de mon père en signe d'amour, de reconnaissance et de gratitude pour tous les soutiens et les sacrifices dont il a fait preuve à mon égard.

*A mes chères frères Boubaker, Salah, Tarek, et mon beau-frère Youssef et mes sœurs Sihem, khawla.
A mes neveux Joud, Mohamed Redha, Manissa.*

A toute ma famille qui a toujours cru en moi et qui m'a toujours soutenue.

Un immense merci à Ines mon binôme de toujours. Sans oublier mes amies AnGham, Ikram et mes collègues que j'ai passé de formidables années avec eux.

Rania

Dédicace

*A L'aide de dieu tout puissant, qui m'a tracé le chemin de ma vie,
J'ai pu réaliser ce modeste travail que je dédie :*

*A ma mère Cherifa et mes chères tantes Mounira et Nadja, avec tout
mon amour, ma tendresse et mon estime, je n'arriverai jamais à elles
rendre ce qu'elles ont fait pour moi.*

*Merci pour vos amours, vos générosités et vos passions... Que dieu vous
protège.*

*A mon cher oncle qui m'a soutenue et m'a donné des coups de souffles,
il représente un vrai père pour moi, que le bon dieu le garde et fasse de
lui l'un du peuple de son vaste Paradis.*

*A mes frères Ilyes, Aymen, Wael, Toufik et mes sœurs Noor et Malak
pour tout l'amour qu'ils m'apportent et leur soutien.*

A mes grands-parents, Que dieu vous accorde santé et longue vie.

*A toute ma famille qui a toujours cru en moi et qui m'a toujours
soutenue.*

*Un immense merci à Rania mon binôme de toujours. Sans oublier mes
amies que j'ai passé de formidables années avec eux.*

*A tous mes amis (es) et camarades de promotion Biologie moléculaire
et cellulaire.*

*A tous ceux ou celles que je n'ai pas mentionné mais que je n'ai pas
oublié.*

Ines

SOMMAIRE

Liste des figures _____

Liste des tableaux _____

Liste des abréviations _____

Résumés _____

CHAPITRE I: Diabète type 2 et ses complications

<i>Introduction</i>	<i>1</i>
1 Définition du diabète	3
2 Types de diabète	3
2.1 Diabète de type 2	5
2.2 Histoire naturelle du diabète de type 2	5
2.3 Epidémiologie	6
2.3.1 Données mondiales	6
2.3.2 Données nationales	6
2.3.3 Physiopathologie	6
2.4 Le phénomène d'insulinorésistance	6
2.4.1 Insulinorésistance périphérique	7
2.4.2 Insulinorésistance hépatique	7
2.5 Anomalies de l'insulinosécrétion	7
2.5.1 Anomalies cinétiques et quantitatives	7
2.5.2 Anomalies qualitatives	8
2.6 Facteurs de risque	8
2.7 Traitement	8
2.8 Complications	9
2.8.1 Complications à court terme (aigues)	9
2.8.1.1 L'acidocétose	9
2.8.1.2 Le coma hypersmolaire	9
2.8.1.3 L'hypoglycémie	10
2.8.1.4 L'acidose lactique	10
2.8.2 Complications à long terme (chroniques)	10
2.8.2.1 Atteintes micro-angiopathiques	10
2.8.2.2 Atteintes macro-angiopathiques	10
3 Association diabète de type 2 et maladies cardiovasculaires	11
3.1.1 Physiopathologie	11
3.1.2 Prévalence de l'HTA chez les diabétiques de type 2	11
3.2 L'athérosclérose	12
3.2.1 Physiopathologie	12
3.2.2 Prévalence de l'athérosclérose chez les diabétiques de type 2	12
3.2.3 Conséquences de l'athérosclérose	12
3.2.3.1 Infarctus de myocarde (IDM)	12
3.2.3.2 Artériopathie des membres inférieures	13
3.2.3.3 L'accident vasculaire cérébral	13

CHAPITRE II: Dyslipidémie et cholestérol

1	<i>Dyslipidémie</i>	14
1.1	Définition	14
1.2	Formes de dyslipidémie	14
1.2.1	Les hyperlipidémies	14
1.2.2	Les hypolipidémies	14
1.3	Les triglycérides	15
2	<i>Le Cholestérol</i>	15
2.1	Définition	15
2.1.1	Source du cholestérol	17
2.2	Métabolisme des lipides	17
2.2.1	La voie exogène	17
2.2.2	La voie endogène	18
2.2.3	La voie inverse du cholestérol	19
2.3	Rôle du cholestérol	20
2.3.1	Cholestérol et membranes cellulaires	20
2.3.2	Cholestérol et hormones stéroïdes	20
2.3.3	Cholestérol et vitamine D	21
2.3.4	Cholestérol et sels biliaires	21
2.3.5	Rôle du cholestérol dans le développement cérébral	21
2.4	Besoins et apports en cholestérol de l'organisme	22
2.4.1	La synthèse endogène	22
2.4.2	L'apport exogène par l'alimentation	22
2.5	Métabolisme du cholestérol	22
2.5.1	La biosynthèse du cholestérol	23
2.5.1.1	La formation du mévalonate	23
2.5.1.2	La formation des unités d'isoprène actif	23
2.5.1.3	La formation du squalène	24
2.5.1.4	La formation du cholestérol	24
2.5.2	Dégradation du cholestérol	25
2.6	Homéostasie du cholestérol	25
2.7	Transport du cholestérol	25
2.7.1	Les HDL (<i>High Density Lipoproteins</i>)	26
2.7.1.1	Fonctions des HDL	27
2.7.1.2	Métabolisme des HDL	27
2.7.2	Les LDL (<i>Low Density Lipoprotein</i>)	28
2.7.2.1	Métabolisme des LDL	29

CHAPITRE III : Matériel et Méthodes

1	<i>Contexte de l'étude</i>	31
2	<i>Déroulement de l'étude</i>	31
2.1	Echantillonnage	31
2.2	Profil des patients	31
3	<i>Protocole</i>	31
3.1	Matériel	31

3.2	Méthode	32
4	<i>Bilan lipidique</i>	32
5	<i>Paramètres du bilan lipidique</i>	32
5.1	Cholestérol total	32
5.2	HDL-cholestérol (<i>High Density Lipoproteins</i>)	33
5.3	LDL-cholestérol (<i>LowDensityLipoproteins</i>)	33
5.4	Triglycérides :	33
6	<i>Phase prés analytique</i>	33
6.1	Conditions de prélèvement	33
6.2	Centrifugation	34
7	<i>Phase analytique</i>	34
7.1	Dosage du glucose	34
7.1.1	Principe de la méthode de dosage (Méthode enzymatique du glucose oxydase)	34
7.1.2	Mode opératoire	34
7.1.2.1	Le Blanc Réactif	34
7.1.2.2	Etalon	35
7.1.2.3	Contrôle Normal	35
7.1.2.4	Contrôle pathologique	35
7.2	Dosage de cholestérol total	35
7.2.1	Principe de dosage	35
7.2.2	Mode opératoire	36
7.3	Dosage des triglycérides	36
7.3.1	Principe de la méthode de dosage	36
7.3.2	Mode opératoire	37
7.4	Dosage de HDL-C	37
7.4.1	Mode opératoire	38
7.5	Estimation du taux des LDL-C	38
8	<i>Analyses statistiques :</i>	39

CHAPITRE IV: Résultats et Discussion

1	<i>Caractéristiques générales de la population diabétique</i>	40
1.1	Caractéristiques démographiques	40
1.2	Niveau d'hémoglobine glyquée	40
1.3	Tension artérielle	42
1.4	Niveaux lipidiques	43
1.4.1	Dosage du cholestérol	43
1.4.2	Dosage des triglycérides	44
1.4.3	Dosage du HDL cholestérol	45
1.4.4	Dosage du LDL cholestérol	45
1.5	Surpoids et obésité	46
2	<i>Données</i>	48
3	<i>Définition</i>	48

<i>4 Estimation des paramètres de la régression</i>	<i>48</i>
<i>5 Statistiques de la régression</i>	<i>50</i>
<i>6 Test de significativité globale de la régression</i>	<i>51</i>
<i>7 Test de significativité chaque coefficient pris individuellement</i>	<i>51</i>

Conclusion

Références Bibliographiques

Liste des figures

Figure 01 : structure du pancréas.....	3
Figure 02 : Histoire naturelle du diabète de type 2	5
Figure 03 : La réaction d'estérification	15
Figure 04 : Structure du cholestérol	16
Figure 05 : la voie exogène des lipides	18
Figure 06 : la voie endogène des lipides	19
Figure 07 : transport inverse du cholestérol	20
Figure 08 : Cholestérol en tant que précurseur d'hormones.....	21
Figure 09 : Vue d'ensemble du métabolisme du cholestérol	22
Figure 10 : La formation du mévalonate	23
Figure 11 : La formation de l'isopentényl-pyrophosphate	24
Figure 12 : La formation du squalène.....	24
Figure 13 : La formation du cholestérol	25
Figure 14 : Le transport du cholestérol dans l'organisme	26
Figure 15 : Structure du cholestérol HDL (bon cholestérol).....	26
Figure 16 : Schéma général du Métabolisme des HDL et leurs principaux échanges avec les autres lipoprotéines : chylomicrons, VLDL et LDL.....	28
Figure 17 : Structure du cholestérol LDL (mauvaise cholestérol)	29
Figure 18 : schéma général du métabolisme des lipoprotéines de faible densité (LDL)	30
Figure 19 : centrifugation du sang total.....	34
Figure 20 : Représentation selon le sexe (sexe ratio).....	40
Figure 21 : Répartition du taux moyen de HbA1c et de la glycémie à jeun en fonction des tranches d'âges et selon le sexe.	41
Figure 22 : Répartition du taux moyen de la TA en fonction des tranches d'âges et selon le sexe.	43
Figure 23 : Répartition du taux moyen du bilan lipidique en fonction des tranches d'âges et selon le sexe.....	44
Figure 24 : Répartition de l'IMC en fonction des tranches d'âges et selon le sexe.	47

Liste des tableaux

Tableau 01 : Les deux types de diabète.....	4
Tableau 02 : Description des modes d'actions des principaux médicaments antidiabétiques oraux	9
Tableau 03 : Composition des aliments en cholestérol	17
Tableau 04 : Mode opératoire (technique manuel) de dosage du glucose.	35
Tableau 05 : Mode opératoire (technique manuel) de dosage du cholestérol total.....	36
Tableau 06 : Mode opératoire (technique manuel) de dosage du triglycéride.	37
Tableau 07a : Mode opératoire de dosage du HDL-C (premier réactif).....	38
Tableau 07b : Mode opératoire de dosage du HDL-C (l'ajout de deuxième réactif)	38
Tableau 08 : Distribution des patients DT 2 selon le sexe.	40
Tableau 09 : Caractéristiques des taux moyens de HbA1C en pourcentage et de la glycémie à jeun en g/l selon le sexe.....	41
Tableau 10 : Caractéristiques des taux moyens de la TA Max/Min en mmHg selon le sexe.	42
Tableau 11 : Caractéristiques des taux moyens de cholestérol en g/l selon le sexe.....	44
Tableau 12 : Caractéristiques des taux moyens des triglycérides en g/l selon le sexe.....	45
Tableau 13 : Caractéristiques des taux moyens de HDL cholestérol en g/l selon le sexe.	45
Tableau 14 : Caractéristiques des taux moyens de LDL cholestérol en g/l selon le sexe.	46
Tableau 15 : Caractéristiques de l'IMC (Kg/m ²) selon le sexe.	47
Tableau 16 : Estimation des paramètres de régression.	49
Tableau 17 : Statistiques de la régression.	50
Tableau 18 : Analyse de la variance.	51
Tableau 19 : Test de significativité de chaque coefficient.	52

Liste des abréviations

AcetylCoA :	Acétyl-Coenzyme A
ADO :	Antidiabétiques Oraux
AIC :	Accidents Ischémiques Cérébraux
ApoC-II :	Apoprotéine C-II
ATP :	Adénosine triphosphate
AVC :	Accidents vasculaire Cérébral
CT :	Cholestérol Total
DID :	Diabète Insulino-Dépendant.
DNID :	Diabète Non Insulino-Dépendant
DT1 :	Diabète de type 1
DT2 :	Diabète de type 2
ENTRED :	Échantillon National Témoin Représentatif des personnes Diabétiques
HbA1C :	Hémoglobine glyquée
HDL:	Lipoprotéines de haute densité, “high-densitylipoproteins”
HMG-COA :	3-hydroxy-3méthylglutaryl-coenzyme A
HTA :	Hypertension Artérielle
IDM :	Infarctus de Myocarde
IMC :	Indice de masse corporel
INSIG :	Insulin Induced Gene
LCAT :	lecithin cholesterolacyltransferase
LDL :	Lipoprotéines de faible densité, “low-densitylipoproteins”
LRP :	Receptor-related Protein
MCV:	Maladies cardiovasculaires
NADPH :	Reduced Nicotinamid-Adenine Dinucleotide Phosphate
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé.
RR :	Risquerelatif
SCAP :	SREBP Cleavage Activating Protein
SREBP :	Sterol Regulatory Element Binding Protein
TG :	Triglycérides
TRC :	Transport Retour de Cholestérol
USA :	United States American
VAR :	Variance
VLDL :	Very Low Density Lipoproteins

Résumé

Notre objectif était de préciser le rôle du non-HDL cholestérol dans le développement des complications cardio-vasculaires chez le diabétique de type 2. Cette étude a été réalisée grâce à l'utilisation de la régression linéaire multiple et a permis d'expliquer la variation du taux de « **Non-HDL-C** (g/l) » qui est considéré comme la variable (**Y**) à partir des différents paramètres biologiques et anthropométriques : Sexe, Age, HbA1c (%), gly (g/l), Chol T (g/l), HDL C (g/l), LDL C (g/l), TG (g/l), HTA Max (mmHg), HTA Min (mmHg) et IMC (kg/m²); soit 11 variables explicatives (10 variables quantitatives et 1 variable qualitative « sexe »). Nous disposons de **n** = 100 observations.

D'après notre régression linéaire multiple le taux de **non-HDL-C** suit l'équation suivante :
Taux **non-HDL-C** = 0,01724378 - 0,00093536 * **Sexe** + 0,00014036 * **Age** - 0,00228059 * **HbA1c** + 0,0050429 * **gly** - 0,00047922 * **Chol T** - 0,02310979 * **HDL C** + 0,98351881 * **LDL C** + 0,1896994 * **TG** + 0,00555877 * **HTA Max** - 0,0047005 * **HTA Min** - 0,00046995 * **IMC**.

Les résultats obtenus montrent que le coefficient de corrélation qui a été obtenu est assez proche de 1, il est égal à 0,99. Ce résultat permet de mettre en évidence un lien linéaire entre la variable dépendante (Y) et les variables indépendantes. Et le coefficient de détermination R² associée à l'estimation du modèle est égal à 0,98. C'est-à-dire que le modèle obtenu arrive à expliquer 98,55% de part de variabilité de Y. La régression est globalement significative puisque la statistique de test F présente une p-value (5,8244E⁻⁷⁶) inférieure au risque 5%. Sur les 11 variables explicatives seuls les coefficients des variables LDLC (g/l) et TG (g/l) sont significatifs avec une p-value respectivement de 6,1765E⁻⁷¹ et de 9,9213E⁻²⁹ qui sont inférieures à 0.05. Ces résultats permettent d'établir l'association entre un taux de non-HDL cholestérol élevé et le risque d'apparition des pathologies cardiovasculaires chez les diabétiques de type 2.

Mots-clés : Diabète, cholestérol total, LDL, HDL, triglycéride, dyslipidémie.

Abstract

Our objective was to clarify the role of non-HDL cholesterol in the development of cardiovascular complications in type 2 diabetics. This study was carried out using multiple linear regression and allowed us to explain the variation in the rate of "Non-HDL-C (g/l)" which is considered as the variable (Y) from the different biological and anthropometric parameters : Sex, Age, HbA1c (%), gly (g/l), Chol T (g/l), HDL C (g/l), LDL C (g/l), TG (g/l), HTA Max (mmHg), HTA Min (mmHg) and BMI (kg/m²); i.e. 11 explanatory variables (10 quantitative variables and 1 qualitative variable "sex"). We have n = 100 observations.

According to our multiple linear regression, the non-HDL-C rate follows the following equation:

$$\begin{aligned} \text{Non-HDL-C rate} = & 0.01724378 - 0.00093536 * \text{Sex} + 0.00014036 * \text{Age} - 0.00228059 \\ & * \text{HbA1c} + 0.0050429 * \text{gly} - 0.00047922 * \text{Chol T} - 0,02310979 * \text{HDL C} + 0.98351881 * \\ & \text{LDL C} + 0.1896994 * \text{TG} + 0.00555877 * \text{HTA Max} - 0.0047005 * \text{HTA Min} - 0.00046995 * \\ & \text{IMC}. \end{aligned}$$

The results obtained show that the correlation coefficient that was obtained is quite close to 1, it is equal to 0.99. This result highlights a linear relationship between the dependent variable (Y) and the independent variables. And the determination coefficient R² associated with the model estimation is equal to 0.98. That is to say that the model obtained manages to explain 98.55% of the variability share of Y. The regression is globally significant since the F-test statistic has a p-value (5.8244E-76) lower than the 5% risk. Of the 11 explanatory variables, only the coefficients of the variables LDLC (g/l) and TG (g/l) are significant with a p-value of 6.1765E-71 and 9.9213E-29 respectively, which are less than 0.05. These results establish the association between high non-HDL cholesterol levels and the risk of developing cardiovascular pathologies in type 2 diabetics.

Key words : Diabete, Total cholesterol, LDL, HDL, triglyceride, dyslipidemia.

كان هدفنا هو توضيح دور الكوليسترول و لغير HDL في الإصابة بمضاعفات القلب والأوعية الدموية ضد مرض السكري من النوع 2 وقد أجريت هذه الدراسة من خلال استخدام الانحدار الخطي المتعدد والسماح بشرح حالتين -Non-HDL «C (g/l) والذبي يعتبر المتغير. (Y) من خلال مختلف المعلمات البيولوجية البشرية: الجنس، العمر، HbA1c (%)، Hgly (g/l) ChoIT (g/l)، HTAmin (mmHg)، HTAMax (mmHg)، TG (g/l)، LDLC (g/l)، DLC (g/l) كمية متغير نوع واحد "جنس. ("الدينان 100 = ملاحظة.

من الانحدار الخطي المتعدد، يتبع معدل غير HDL-C المعادلة التالية:

$$\text{معدل غير HDL-C} = 0.01724378 - 0.00093536 * \text{الجنس} + 0.00014036 * \text{العمر} -$$

$$0.00228059 * \text{HbA1c} + 0.0050429 * \text{gly} - 0.00047922 * \text{ChoIT} -$$

$$98351881 * \text{LDLC} + 0.1896994 * \text{TG} + 0.00555877 * \text{HTAMax} - 0.02310979 * \text{HDLC} +$$

$$0.0047005 * \text{HTAMin} - 0.00046995 * \text{BMI}.$$

أظهرت النتائج معاملات الارتباط التي تم الحصول عليها في نموذجنا من 1، وهو يساوي 0.99. تتجه هذه النتيجة بإظهار الارتباط الخطي بين المتغير التابع (Y) والمتغير المستقل ومعاملات تحديد R² المرتبطة بتقدير النموذج يساوي 0.98. وهذا يعني أن النموذج الذي تم الحصول عليه يمكن شرح 98.55% من متباين Y. يعتبر الانحدار ذا أهمية عالمية نظراً لأن إحصائية اختبار F لها قيمة -p (5.8244E-76) أقل من المخاطرة 5%. من بين 11 متغيراً توضيحياً، فقط معاملات المتغيرات LDLC (g/l) و TG (g/l) تعتبر مهمة بقيمة -p (6.1765E-71) و 9.9213E-71.

²⁹ علنا توالي، والتيتقلعن. 0.05 هذا النتائج تجعلنا المكنائبات العلاقة بين ارتفاع مستويات الكوليسترول و لغير HDL و خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية لدمر ضبالسكرى من النوع 2.

الكلمات المفتاحية: السكري، الكوليسترول الكلي، البروتين الدهني منخفض الكثافة، البروتين الدهني مرتفع الكثافة، الدهون الثلاثية، دسليبيد
ميا

Introduction

Introduction

Introduction

On sait depuis longtemps que la surcharge pondérale et l'obésité prédisposent au diabète de type 2. L'obésité correspond, en effet, à un état de résistance à l'insuline. Ce n'est donc pas une coïncidence si le nombre de cas de diabète de type 2 a rapidement augmenté en parallèle avec le nombre de cas de surcharge pondérale et d'obésité, à tel point que le diabète de type 2 est à présent surnommé « diabétisé » (Scheen, 2006).

De plus, le diabète de type 2 constitue un facteur majeur de risque dans la survenue d'une maladie cardiovasculaire et inversement. La complication du cœur et des artères sont 2 à 3 fois plus fréquentes chez les personnes diabétiques que dans le reste de la population. Les poly pathologies fréquentes (DT2-MCV) constituent des enjeux de santé publique. Malgré quatre décennies de baisse de mortalité et morbidité grâce à la prévention et aux progrès thérapeutiques, les maladies cardiovasculaires restent à l'origine d'environ 140 000 morts par an (Scheen, 2006).

En effet les personnes diabétiques courent deux à quatre fois plus de risques de développer une maladie cardiovasculaire. C'est pourquoi l'on prescrit souvent aux personnes diabétiques de la médication pour contrôler la pression artérielle et le cholestérol sanguin. De plus le diabète contribue au vieillissement prématuré des artères et accélère le processus d'athérosclérose. L'athérosclérose est à l'origine de la plupart des événements cardiovasculaires, tels que l'accident vasculaire cérébral (AVC) et l'infarctus (crise cardiaque). Ainsi, le DT2 et MCV entretiennent des relations très étroites. Les facteurs de risques sont en grande partie communs. Aussi Certains facteurs de risques cardiovasculaires sont modifiables, d'où l'intérêt de les dépister et d'agir sur eux : le diabète, l'hypertension artérielle (tension égale ou supérieur à 14/9), la dyslipidémie (avec un LDL-cholestérol « mauvais cholestérol », des triglycérides élevés et un HDL-cholestérol « bon cholestérol » bas) ainsi que, l'insuffisance rénale chronique et le tabagisme.

En prévention cardiovasculaire, le dosage du cholestérol LDL est le marqueur lipidique de référence. Mais qu'on est du cholestérol Non-HDL. Le cholestérol non HDL (non-HDL-C) représente le taux de cholestérol dans le sang qui n'est pas considéré comme du « bon cholestérol » et qui contribue donc au risque de développer une maladie cardiovasculaire (MCV). La fraction de non-HDL-cholestérol inclut toutes les fractions pouvant contribuer à la formation de la plaque de cholestérol dans les vaisseaux sanguins (LDL-cholestérol, VLDL, etc). En effet, LDL-cholestérol n'est qu'une partie du non-HDL cholestérol.

Des études récentes publiés dans le journal diabète et métabolisme (2009) ont montrés que les facteurs de risques : diabétique de type 2 et la prévalence de cette maladie au-delà de 10 ans,

Introduction

avait un impact sur le taux du non-HDL cholestérol élevé et l'apparition des MCV. L'objectif de notre travail est d'adopter le non-HDL cholestérol comme paramètre prédictif des maladies cardiovasculaires chez les diabétiques de types 2. Ceci à travers la recherche d'une éventuelle association entre un taux du non-HDL cholestérol qui dépasse le seuil de 1,30g /l définie par les laboratoires et la probabilité d'apparition des maladies cardiovasculaires.

Chapitre 1

Diabète de type 2 et ses complications

Diabète de type 2 et ses complications

1 Définition du diabète

Le diabète en grec « qui traverse » est un terme englobant diverses affections ayant en commun l'association d'une polyurie et d'une polydipsie. Le terme diabète est utilisé pour les diabètes sucrés (**Fagherazzi, 2002**). En effet, le diabète se définit par un taux de glycémie à jeun supérieur ou égal à 1,26 g/l (mesuré à deux reprises), selon *canadien diabetes Association clinical practice Guidelines Expert committee (ACD, 2013)*. Différents types de diabète ont été identifiés, les plus connus étant le diabète type 1 (db1), le diabète type 2 (db2) et le diabète gestationnel. En l'absence de traitement, les diabètes entraînent des symptômes généraux aigus (**Fagherazzi, 2002**). Des complications peuvent survenir au niveau des yeux, des reins et des nerfs. Le diabète favorise aussi les maladies cardiaques et l'hypertension Artérielle.

2 Types de diabète

On distingue le diabète de type 1, de types 2 et d'autres types qui sont moins fréquents comme le gestationnel (**Nobel, 2009**). Le diabète de type 1 est occasionné par une carence en sécrétion d'insuline et, par conséquent, une altération importante du métabolisme du glucose (**American Diabetes Association, 2010**). Le db1 apparaît généralement avant l'âge de trente ans (**Alberti, 2010**). Les termes de « diabète juvénile » ou de « diabète insulino-dépendant » sont associés à ce type de diabète (**American Diabetes Association, 2010**). Cette forme de diabète atteint environ 5 % des personnes diabétiques (**Centers for Disease Control and Prevention, 2011**). Le db1 provient principalement de la destruction des cellules *Béta* du pancréas et ce type de diabète inclut les cas attribuables à un processus auto-immun, ainsi que ceux dont la cause de la destruction des cellules *béta* demeure inconnue (**ACD, 2013**) (**Figure 01**).

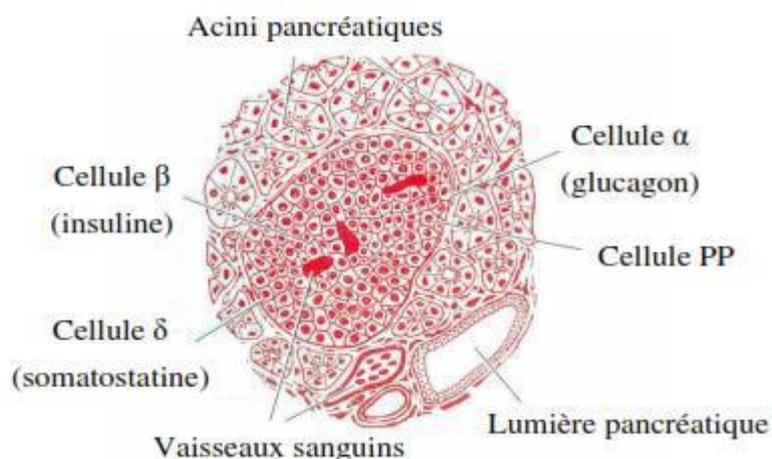


Figure 01 : structure du pancréas (**Laverdet, 2011**).

Le diabète de type 2 se développe lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline ou lorsque l'organisme est incapable de bien utiliser l'insuline produite. Ce type de

Diabète de type 2 et ses complications

diabète est de loin le plus répandu, représentant 90% des cas (**Agence de la santé publique du Canada, 2008**). Alors qu'il touche généralement les individus de plus de 40 ans, on en retrouve de plus en plus chez les enfants et les adolescents en raison de la sédentarité et de l'augmentation de la prévalence de l'excès de poids chez les jeunes (**Amed et al, 2010**). Le diabète gestationnel est une forme de diabète qui apparaît pendant la grossesse et qui disparaît généralement après l'accouchement. Ce type de diabète se développe pour environ 4% des grossesses et il accroît grandement le risque de développer un diabète de type 2 plus tard au cours de la vie (**Agence de la santé publique du Canada, 2008**). Le prédiabète est un état où la glycémie (taux de glucose sanguin) se situe au-dessus des valeurs normales mais sans atteindre les valeurs seuils considérées pour le diagnostic de diabète. Le terme « prédiabète » inclut les problèmes de glycémie à jeun marginale et d'intolérance au glucose (glycémie élevée après un repas ou après un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale) (**Agence de la santé publique du Canada, 2008**). Selon l'OMS (**2016**), il existe quatre types de diabète, le diabète de type 1, le diabète de type 2, le diabète gestationnel et autres formes de diabète (**Tableau 01**).

Tableau 01 : Les deux types de diabète d'après (**Amaury, 2007**).

	Type 1	Type 2
Poids	- Normal ou maigre	- Obèse dans 90% des cas
Age de découverte	- Enfance - Adolescence	- Adulte - Sujet âgé
Symptômes	- Criants	- Discrets
Circonstances	- Amaigrissement - Polyurie - Soif	- Fortuites
Synonymes	- Maigre - Juvénile - DID (diabète insulino-dépendant)	- Pléthorique de la maturité - DNID (diabète non insulino-dépendant)
Traitements	- Insuline	- Régime - A .D.O (antidiabétiques oraux)

2.1 Diabète de type 2

Le diabète de type 2 se manifeste communément à l'âge adulte (**OMS, 2002**). Il est caractérisé par un défaut d'action de l'insuline (insulinorésistance) qui peut évoluer vers une insulinopénie, c'est-à-dire une trop faible production d'insuline par les cellules du pancréas, dû à un épuisement de ces cellules de sécréter cette hormone. Il en résulte une hyperglycémie

Diabète de type 2 et ses complications

chronique. C'est la forme la plus fréquente du diabète (90 % des cas de diabète traités) (Virally *et al*, 2004).

2.2 Histoire naturelle du diabète de type 2

La survenue d'un diabète de type 2 est précédée d'une longue phase d'insulinorésistance et d'un endommagement progressif des cellules β pancréatiques. L'histoire naturelle du diabète de type 2, apparaît donc comme un processus en cinq phases (Figure 02).

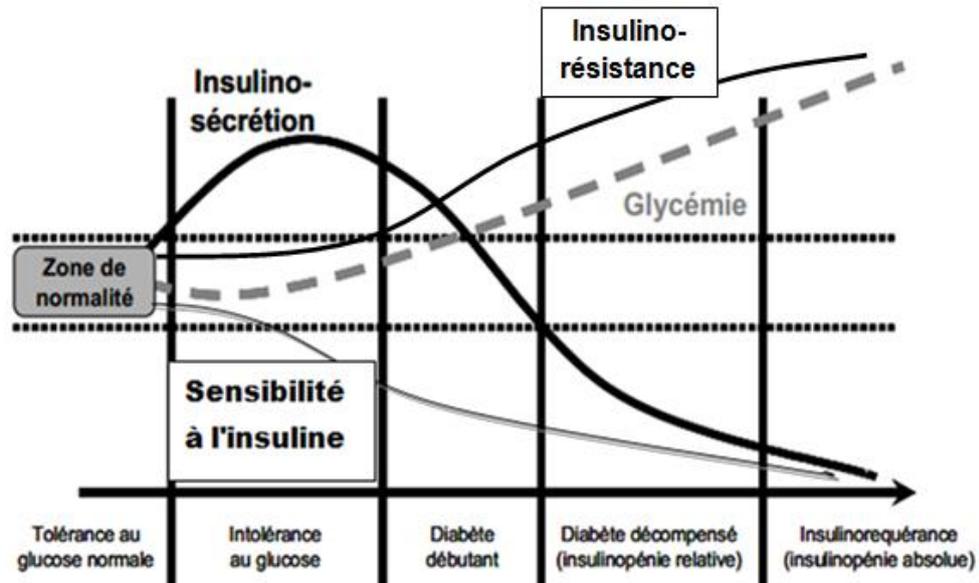


Figure 02 : Histoire naturelle du diabète de type 2 (Blicklé, 1999).

Durant la première phase, l'insulinorésistance est compensée par une augmentation de la sécrétion d'insuline, qui résulte d'une augmentation de la quantité de cellules β pancréatiques et de l'activité de ces cellules, afin de maintenir la normoglycémie. Lors de la deuxième phase, dite d'adaptation, les cellules β ne sont plus capables de compenser l'insulinorésistance et une hyperglycémie modérée apparaît. La troisième phase est la phase de décompensation : l'insulinorésistance est alors trop importante et l'hyperglycémie va alors s'installer et activer de nombreux mécanismes conduisant à provoquer une glucotoxicité qui empêche la sécrétion normale d'insuline par les cellules β . Lors de la quatrième phase, la faible sécrétion d'insuline encore présente permet de limiter l'acidocétose due à l'accumulation de corps cétoniques, résultant d'une lipotoxicité. La dernière étape correspond au stade de diabète insulinorequérant ou la décompensation est très sévère : la diminution de la production d'insuline est telle que l'acidocétose ne peut être contenue (Blicklé, 1999).

2.3 Epidémiologie

2.3.1 Données mondiales

Le diabète, sans être véritablement classé dans les maladies émergentes, est une maladie chronique et invalidante qui se développe de manière épidémique depuis quelques décennies,

Diabète de type 2 et ses complications

et dont la prévalence augmente fortement et rapidement dans tous les pays, surtout avec le mode de vie, l'urbanisation et ses conséquences (**Fiche OMS (Archive)**). Laissant supposer qu'outre une composante génétique, cette maladie a un ou plusieurs facteurs environnementaux. L'OMS évoque une véritable épidémie avec un nombre de cas estimés passé de 30 millions en 1985 à 135 millions en 1999, dix ans plus tard et 177 millions en 2000, puis 194 millions en 2003 (**Atlas mondial, 2003**). L'OMS s'attend à un nombre de diabétiques d'environ 300 millions d'ici à 2025 (330 selon la fédération mondiale du diabète qui estime qu'en 2003, il y a 194 millions de diabétiques dans le monde, c'est-à-dire 5,1 % des adultes en moyenne, et qu'ils seront 6,3 %, d'ici 2025).

2.3.2 Données nationales

Le Moyen Orient et l'Afrique, dont laquelle l'Algérie est classée, figurent parmi les plus touchées par cette pathologie avec une prévalence de 7,3% en 2007 et atteindra d'ici 8,9% en 2025. Une enquête en population a été réalisée, en 2007-2009 chez les adultes (30 à 64 ans) résidant dans la ville d'Oran (Nord- Ouest). La prévalence du diabète de type 2 est de 10,5 % (**Houti, et al, 2016**). Dans l'ouest Algérien (Tlemcen), sur un échantillon de 1088 sujet (612 femmes et 476 hommes) d'âge supérieur ou égale 25 ans. La prévalence du diabète est : 6,8 %, dont diabète de type 1 : 0,4 % et diabète de type 2 : 6,4 %.

2.3.3 Physiopathologie

Le diabète de type 2 résulte de la conjonction de plusieurs gènes de susceptibilité, dont l'expression dépend de facteurs environnementaux (consommation de graisses saturées, sucres rapides et sédentarité). L'anomalie métabolique fondamentale qui précède le diabète de type 2 est l'insulinorésistance qui entraîne en réponse un hyperinsulinisme. Par la suite, il apparaît une insulino-déficience responsable de l'hyperglycémie (**Laloi-Michelin, 2003**).

2.4 Le phénomène d'insulinorésistance

L'insulinorésistance est secondaire à l'excès de graisse au niveau du muscle et du tissu adipeux viscéral. Elle se traduit par une diminution de la sensibilité à l'insuline qui s'exerce au niveau périphérique, mais également hépatique. En pratique clinique, la quantification du caractère androïde par des mesures anthropométriques simples (tour de taille, rapport tour de taille / tour de hanches) fournit une évaluation indirecte, mais fiable, du niveau d'insulinorésistance (**Virally et al, 2007**).

2.4.1 Insulinorésistance périphérique

Elle existe constamment au cours du diabète de type 2. L'action de l'insuline sur les tissus périphériques, en particulier le muscle, succède à la liaison de l'insuline à la membrane cellulaire par l'intermédiaire d'un récepteur spécifique. La résistance à l'insuline combine deux types d'anomalies :

Diabète de type 2 et ses complications

- Une anomalie de la liaison de l'insuline à son récepteur qui correspond à une diminution du nombre des récepteurs sans modification de leur affinité.
- Une anomalie de la transmission post-réceptrice : qui correspond à défaut de l'activité du transport transmembranaire du glucose en réponse à la liaison insuline/récepteur.

L'insulinorésistance périphérique induit un déficit de captation du glucose par les tissus insulino-dépendants et tient donc un rôle important dans le développement de l'hyperglycémie post-prandiale. La correction de l'hyperglycémie permet d'améliorer, au moins partiellement cette situation d'insulinorésistance, ce qui signifie que l'hyperglycémie en elle-même accentue l'insulinorésistance (**Virally et al, 2004**).

2.4.2 Insulinorésistance hépatique

Le tissu adipeux viscéral libère une grande quantité d'acides gras libres. Le flux portal d'acides gras libres favorise la synthèse hépatique des triglycérides et stimule la néoglucogenèse hépatique. La production hépatique de glucose joue un rôle primordial dans l'élévation de la glycémie à jeun. En résumé, le stockage et l'utilisation du glucose sont diminués au niveau musculaire alors qu'au niveau hépatique il y a une stimulation de la néoglucogenèse. Tout ceci concourt à faire augmenter la glycémie (**Boden et al, 2005**).

2.5 Anomalies de l'insulinosécrétion

2.5.1 Anomalies cinétiques et quantitatives

Le glucose stimule la sécrétion d'insuline par un effet direct sur la cellule β pancréatique. La réponse insulinoïque à une stimulation glucosée intraveineuse s'effectue en deux phases :

- Une phase immédiate appelée pic précoce d'insulinosécrétion dans les premières minutes suivant le stimulus.
- Une phase secondaire d'insulinosécrétion qui dure 60 à 120 minutes.

Au cours du diabète de type 2, le pic précoce est altéré très précocement. Par ailleurs, la réponse tardive et l'insulinémie qui en résulte restent dans tous les cas insuffisantes par rapport à l'hyperglycémie contemporaine. En effet, la capacité sécrétoire maximale de la cellule β est toujours insuffisante en réponse à des stimuli glucidiques ou autre (Arginine par exemple). D'autre part, dans le diabète de type 2, il existe de façon constante une hyperglucagonémie relative (inappropriée dans le contexte d'hyperglycémie) qui participe à l'entretien de l'hyperglycémie (**Guillausseau et al, 2008**).

2.5.2 Anomalies qualitatives

La maturation de l'insuline s'effectue dans la cellule β pancréatique à partir d'une prohormone nommée proinsuline. Celle-ci subit plusieurs scissions enzymatiques aboutissant à la sécrétion d'une molécule d'insuline mature et d'une molécule de peptide C. Chez le sujet

Diabète de type 2 et ses complications

normoglycémique, l'insuline mature représente plus de 95% de l'ensemble des produits insuliniques et les précurseurs (proinsuline et molécules intermédiaires) moins de 5%.

Il existe chez tous les patients diabétique de type 2 des anomalies de la maturation de l'insuline ayant deux conséquences principales :

- La diminution proportionnelle de la quantité d'insuline mature, biologiquement active sécrétée (< 85%).
- L'augmentation quantitative et proportionnelle de la sécrétion des précurseurs insuliniques (> 15%).

Le diabétique de type 2 présente donc de façon constante une insulinopénie relative qui participe au développement de l'hyperglycémie (**Weir *et al*, 2004**).

2.6 Facteurs de risque

Le diabète type 2 résulte à la fois d'un déficit de l'insulinosécrétion et d'une insulino-résistance. Plusieurs facteurs de risque sont responsables de l'apparition du diabète de type 2 parmi ces facteurs : l'obésité dans 80%, l'inactivité physique, une alimentation mal équilibrée mais aussi des antécédents familiaux. De nombreuses personnes atteintes de diabète de type 2 en sont longtemps inconscientes car plusieurs années peuvent s'écouler avant que les symptômes n'apparaissent ou soient reconnus (**Florence, 2016**).

2.7 Traitement

Les différents traitements ont pour objectif de retarder ou d'éviter le développement des complications diabétiques qui apparaissent chez 20-30% de la population diabétique malgré un contrôle efficace de la glycémie. La meilleure approche clinique pour retarder le développement des complications consiste à contrôler la glycémie le plus efficacement possible. La première étape de la prise en charge du patient comprend la mise en place d'un programme d'exercice ainsi qu'une diète faible en gras saturés et en sucres simples (**Knowler *et al*, 2002**). Si l'administration de médicaments devient nécessaire, le programme d'exercice et de diète doit être poursuivi avec le même sérieux afin de potentialiser les effets des médicaments. Alors que le dt1 se traite principalement par des injections d'insuline pour pallier au déficit pancréatique, le dt2 est d'abord traité avec des médicaments oraux et les injections d'insuline peuvent être ajoutées si une insuffisance des cellules β l'exige (**Henquin, 2005**). Les antidiabétiques oraux agissent à différents niveaux. Par exemple certains stimulent la sécrétion d'insuline dans le pancréas ou le métabolisme du glucose dans le muscle alors que d'autres suppriment la production hépatique de glucose ou ralentissent l'absorption des hydrates de carbonnes au niveau intestinal (**Tableau 02**).

Diabète de type 2 et ses complications

Tableau 02 : Description des modes d'actions des principaux médicaments antidiabétiques oraux (**Henquin, 2005**).

MEDICAMENT	CIBLE	ACTION
Acarbose	Intestin grêle	Ralentissement de l'absorption intestinale des hydrates de carbone.
Metformine	Foie	Diminution de la production hépatique de glucose.
Glitazone Glinides/Sulfonylurées	Pancréas	Augmentation de l'action de l'insuline. Stimulation de la sécrétion de l'insuline.

2.8 Complications

Le diabète est responsable de nombreux types de complications, on distingue des complications métaboliques, aiguë et chroniques.

2.8.1 Complications à court terme (aigues)

Ces complications sont au nombre de quatre ; deux sont liées à la maladie elle-même, l'acidocétose et le coma hypersmolaire et deux sont une complication de la thérapeutique, ce sont l'hypoglycémie et l'acidose lactique (**Maunand, 2002**).

2.8.1.1 L'acidocétose

C'est la complication majeure du diabète, témoignant d'une carence profonde en insuline (**Henquin, 2005**). L'acidocétose perturbe gravement le métabolisme général avec pour conséquences une altération extrême de la balance hydro-électrolytique et de l'équilibre acidobasique (**Perlemuter, 1995**).

2.8.1.2 Le coma hypersmolaire

Moins fréquent que l'acidocétose, il garde même traité un pronostic très sévère se terminant encore par la mort dans 20 à 40 % des cas. Cette complication est caractérisée par une hyperglycémie très élevée, égale ou supérieure à 6g/l, avec des troubles : de conscience allant jusqu'au coma, une déshydratation majeure, une hyper-osmolarité plasmatique et une absence de cétose (**Maunand, 2002**).

2.8.1.3 L'hypoglycémie

Se définit comme un abaissement de la glycémie au-dessous de 0,50g/l, c'est une complication très fréquentes de l'insulinothérapie (**Maunand, 2002**).

Diabète de type 2 et ses complications

2.8.1.4 L'acidose lactique

L'acidose lactique est une acidose métabolique sévère due à un taux élevé des lactates sanguins, chez le diabétique, c'est une complication rare mais grave, la mortalité reste encore de l'ordre de 50% (**Maunand, 2002**).

2.8.2 Complications à long terme (chroniques)

En dehors des complications métaboliques aiguës, le diabète sucré peut entraîner des complications qui sont à la source de la gravité de cette maladie, car elles sont difficiles à prévenir et à traiter (**Maunand, 2002**). L'état d'hyperglycémie chronique est responsable de ces complications spécifique touchant à la neuropathie à savoir : les micro-vaisseaux, la rétinopathie et la néphropathie, ainsi que les nerfs. Il participe en outre au développement et aux complications des lésions artérielles ; qui sont groupées sous le terme de macro- angiopathie (**Guillausseau, 1995**).

2.8.2.1 Atteintes micro-angiopathiques

2.8.2.1.1 La rétinopathie diabétique

La rétinopathie est une lésion de capillaires rétiniens, conséquence de la microangiopathie et des anomalies de la circulation observées dans le diabète (**Maunand, 2002**). C'est la complication oculaire majeure du diabète sucré par sa fréquence et sa gravité potentielle, c'est la complication la plus spécifique, première cause de la cécité dans les pays occidentaux (**Perlemuter, 1995**).

2.8.2.1.2 La néphropathie

La néphropathie ne survient que chez les 30 à 40% des diabétiques, par suite d'une prédisposition, peut être génétique, c'est la manifestation la plus grave de la microangiopathie, car elle conduit à l'insuffisance rénale (**Maunand, 2002**).

2.8.2.1.3 La neuropathie

C'est l'atteinte du système nerveux périphérique et du système nerveux autonome (**Maunand, 2002**).

2.8.2.2 Atteintes macro-angiopathiques

A l'opposé de la micro-angiopathie, elle atteint les artères de gros et de moyen calibres (les vaisseaux du cœur, du cerveau et des jambes). L'hyperglycémie chronique accélère l'athérogénèse qui entraîne l'athérosclérose prématurée. Grace aux études, la prévalence de ces complications est environ de 21% des diabétiques qui présentent une cardiopathie ischémique avérée. Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) survenant représentent 20% et l'artériopathie périphérique touche 45% des diabétiques après 20 ans d'évolution. Chez ces patients le risque de mourir d'une maladie cardiovasculaire est deux à trois fois plus élevé que chez les personnes non diabétiques (**Nobel, 2009**).

Diabète de type 2 et ses complications

3 Association diabète de type 2 et maladies cardiovasculaires

Le diabète et les maladies cardiovasculaires apparaissent souvent comme les deux faces d'un même problème : le diabète a été jugé équivalent à une maladie coronaire et inversement. De nombreux patients atteints d'une maladie coronaire établie présentent un diabète ou pré-diabète. Ainsi, il est grand temps que les diabétologues et les cardiologues unissent leurs forces pour améliorer la qualité du diagnostic et de la prise en charge pour les millions de patients atteints à la fois de maladies cardiovasculaires et métaboliques (**Lars et al, 2007**).

3.1 L'hypertension Artérielle (HTA)

L'hypertension artérielle est une maladie fréquemment associée au diabète. L'association hypertension artérielle et diabète de type 2 est fréquente. Ces deux pathologies constituent chacune un facteur de risque cardio-vasculaire avec un effet cumulatif. Ce qui augmente la morbi-mortalité cardio-vasculaire du diabétique hypertendu (**Monabeka et al, 1998**).

3.1.1 Physiopathologie

Chez les patients diabétiques, l'hypertension se réfère à une pression systolique supérieure à 130 mmHg et une pression diastolique supérieure à 80 mmHg (en dépit de la médication). La comorbidité de l'hypertension et du diabète de type 2 aggrave la rigidité artérielle (via des dysfonctions endothéliales) et conséquemment les risques de maladies rénales et cardiovasculaires (**Bruno et al, 2012**). En effet, l'hyperglycémie favorise l'athérogenèse et la thrombose (**Yamagishi, 2011**).

3.1.2 Prévalence de l'HTA chez les diabétiques de type 2

La prévalence de l'hypertension artérielle (HTA) chez les diabétiques de type 2 est plus élevée que dans la population générale, elle est jusqu'à trois fois plus fréquente chez les patients avec diabète type 2 que chez les patients non diabétiques. Cette prévalence augmente avec l'âge passant de 40% à l'âge de 45 ans à 60% à l'âge de 75 ans. Chez les patients hypertendus diabétiques, le risque de morbidité cardiovasculaire est environ deux fois plus élevé que chez les hypertendus non diabétiques (**Persu, 2005 ; Lars et al, 2007**).

3.2 L'athérosclérose

L'augmentation du risque des maladies cardiovasculaires chez les patients diabétiques est due à une athérosclérose précoce et étendue et même si la pathogenèse de cette athérosclérose est évidemment multifactorielle (**Farnier, 2011**).

3.2.1 Physiopathologie

La résistance à l'insuline est l'hyperinsulinisme influencent le processus athéromateux par leur effet délétère sur la fonction endothéliale. Cette dysfonction va perturber les fonctions protectrices de l'endothélium (vasodilatation, protection contre la pénétration de LDL cholestérol, rôle anti-inflammatoire et anti-thrombotique) et promouvoir la vasoconstriction,

Diabète de type 2 et ses complications

pénétration du LDL cholestérol, prolifération et migration des cellules musculaires lisses et agrégation plaquettaire. En outre il existe une corrélation inverse entre la sensibilité à l'insuline et l'obésité abdominale. Or la graisse viscérale reflétée par le périmètre abdominal constitue un facteur de risque cardiovasculaire indépendant. L'ensemble de ces mécanismes va donc initier un processus d'athérosclérose accéléré (**Renkin, 2007**).

3.2.2 Prévalence de l'athérosclérose chez les diabétiques de type 2

L'athérosclérose contribue pour près de 65% à la mortalité des patients diabétiques : 40% liés à la maladie coronarienne, 15% liés aux autres pathologies cardio-vasculaires et 10% aux accidents vasculaires cérébraux (**Renkin, 2007**).

3.2.3 Conséquences de l'athérosclérose

3.2.3.1 Infarctus de myocarde (IDM)

Les patients diabétiques sans antécédent d'infarctus de myocarde ont plus de risque d'en faire que les patients non diabétiques ayant des antécédents d'infarctus. L'infarctus du myocarde (IDM) est une nécrose ischémique systématisée du muscle cardiaque le plus souvent due à une thrombose occlusive brutale d'une artère coronaire. Cette occlusion coronaire aigue par un thrombus survient le plus souvent sur une plaque d'athérome devenue instable à la suite d'une érosion, d'une ulcération, d'une fissuration ou d'une rupture (**Perlemuter et al, 2002 ; Frison-Roche, 2004**).

3.2.3.1.1 Prévalence de l'IDM chez les patients diabétiques de types 2

La mortalité chez les diabétiques qui a déjà eu un infarctus du myocarde est deux à trois fois plus élevée en comparaison avec les non-diabétiques. La mortalité à un an s'élève à 44,2% chez les hommes et à 32,6% chez les femmes. La mortalité est plus élevée aussi bien avant que pendant l'hospitalisation. La mortalité, plus élevée, est expliquée par la présence plus fréquente d'insuffisance cardiaque gauche, de choc cardiogène et de troubles de la conduction du cœur (**Brandle, 2001**).

3.2.3.2 Artériopathie des membres inférieures

L'artériopathie des membres inférieurs est une macro-angiopathie qui est la traduction clinique de l'athérosclérose dont sont fréquemment atteints les diabétiques. Les aspects peuvent varier de la discrète altération de l'intima, sans traduction clinique, à l'obstruction complète de certains vaisseaux entraînant une ischémie du territoire périphérique correspondant (**Azebaze, 2004**).

3.2.3.2.1 Prévalence de l'AMI chez les diabétiques de type 2

L'artériopathie des membres inférieurs, complications cardiovasculaire la plus spécifiquement corrélée à l'hyperglycémie, concerne 20% des diabétiques de type 2 après 60 ans.

Diabète de type 2 et ses complications

Elle est associée à une augmentation de risque d'amputation majeure, et à une augmentation de la mortalité coronarienne (**Hartemann-Heurtier *et al*, 2004**).

3.2.3.3 L'accident vasculaire cérébral

Les patients diabétiques présentant un AVC ont des risques de décès, de dépendance, de récurrence et de démence plus élevés que les non-diabétiques. L'accident vasculaire cérébral (AVC) est défini par l'installation brutale d'un déficit neurologique focal soudain d'origine vasculaire. Les AVC représentent la troisième cause de mortalité après les affections cardiaques et les cancers, et la première cause de handicap moteur et intellectuel permanent. Les accidents ischémiques cérébraux (AIC) représentent 80% à 85% des AVC et le premier motif d'hospitalisation en neurologie (**Aidi, 2009**).

3.2.3.3.1 Prévalence des AVC chez les diabétiques type 2

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont deux fois plus fréquents chez les diabétiques, mais qui ne sont pas « typés ». Le risque relatif d'AVC ischémique chez le diabétique par rapport au non diabétique est de 2,24 (**Mas, 2012**). Le risque de maladie vasculaire cérébrale est multiplié par 1.5 à 4 dans le cas du diabète tout comme dans le cas de l'hypertension, surtout chez les patients jeunes. Chez les hypertendus, le diabète augmente le risque d'accident vasculaire cérébral de plus de deux fois. Par contre, une baisse adéquate de la tension artérielle a pu réduire ce risque de 44% (**Stockli *et al*, 2009**).

Chapitre 2

Dyslipidémie et cholestérol

Dyslipidémie et cholestérol

1 Dyslipidémie

1.1 Définition

La dyslipidémie est un terme médicale d'origine grecque (*dus* = difficulté, *lipos* = graisse, *haima*= sang). La dyslipidémie signifie les anomalies du taux de graisses dans le sang. C'est donc une anomalie de taux des lipides dans le sang (**Berger, 2004 ; Loïc Etienne, 2006**). La dyslipidémie est une observation fréquente dans la population diabétique de type 2. Les anomalies quantitatives sont caractérisées par une hypertriglycéridémie et une baisse du HDL-cholestérol. Les anomalies qualitatives, particulièrement athérogènes, comprennent une prépondérance de VLDL (lipoprotéine de très basse densité) de grande taille enrichies en triglycérides ; une augmentation des LDL ; une oxydation accrue des LDL, un enrichissement en triglycérides, et une glycation des apolipoprotéines (**vergés, 2004 ; Pollak et al, 2007**).

1.2 Formes de dyslipidémie

Il peut s'agir d'une baisse ou une augmentation dans le sang, soit de l'un ou l'autre des lipides principaux (cholestérol et triglycérides), soit de leurs transporteurs (chylmomicros, LDL et VLDL) (**Loïc Etienne, 2006**).

1.2.1 Les hyperlipidémies

La majorité des hyperlipidémies (99%) entrent dans une des trois catégories suivantes :

- Les hypercholestérolémies pures (type 2 a) peuvent se présenter sous deux formes :
 - La forme polygénique : Elle est en principe non familiale, C'est une pathologie qui est en rapport avec des erreurs de régime (trop riche en cholestérol et en graisse saturées).
 - La forme familiale : Elle est à transmission autosomique dominante avec trois gradations : la forme Mineure, la xanthomatose tendineuse (forme hétérozygote) et la forme homozygote avec la toujours la même xanthomatose cutanéotendineuse. Mais quel que soit la variété, la formule lipidique est toujours la même.
- Les hypercholestérolémies mixtes ou combinées (type 2 b).
- L'hypertriglycéridémie type 5 (**Tsirtsikolou, 2002**).

1.2.2 Les hypolipidémies

La baisse du taux de lipides sanguins est représentée par l'hypocholestérolémie et certaines hypolipidémies (baisse du taux global de lipides) dont la cause est du certainement à une mauvaise absorption (**Loïc Etienne, 2006**).

1.3 Les triglycérides

Les triglycérides (triacylglycérols) sont les constituants les plus abondants des lipides simples et constituant la masse essentielle des corps gras. Ils résultent de l'estérification des trois fonctions alcools du glycérol par trois acides gras (**Figure 03**). Ils peuvent être homogènes

Dyslipidémie et cholestérol

lorsque les molécules d'acides gras qui estérifient le glycérol sont identiques et hétérogènes ou mixte dans le cas contraire (Djadoun, 2015).

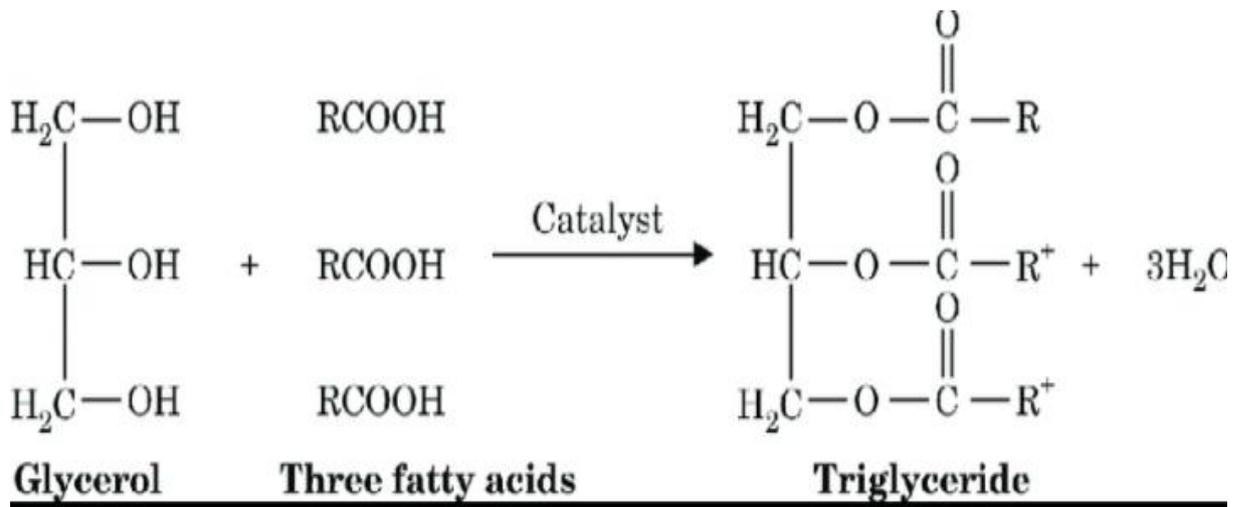


Figure 03 : La réaction d'estérification (Djadoun, 2015).

Les triglycérides alimentaires sont digérés et leurs produits de digestion (mono-et diglycérides, acides gras libres) sont endocytés par l'entérocyte qui reforme des triglycérides et les exporte dans les chylomicrons en période absorptive. L'hépatocyte et l'adipocyte sont des sites importants de synthèse des triglycérides, soit de novo, impliquant la synthèse des acides gras et du glycérol-3-phosphate, soit à partir des acides gras libres endocytés après hydrolyse du contenu en triglycérides des lipoprotéines. Ces synthèses sont stimulées par l'abondance en nutriments, en particulier glucidiques, et par l'action de l'insuline.

En période post-absorptive et surtout au cours du jeûne, l'interruption de la sécrétion d'insuline ainsi que les effets du glucagon et des catécholamines activent la lipase des tissus adipeux qui hydrolyse les triglycérides ; les acides gras libres et le glycérol libérés dans la circulation sont utilisés comme substrats énergétiques par de nombreux tissus ; le complément d'apport provient de l'hydrolyse des triglycérides des lipoprotéines que produit le foie de façon constitutive (Philippe, 2001).

2 Le Cholestérol

2.1 Définition

Le cholestérol est largement répandu dans toutes les cellules du corps humain et en particulier dans celles du tissu nerveux. On le trouve aussi dans les graisses animales, mais il est absent dans les graisses végétales (Harper, 1982). Il appartient à la famille des stérols et il est présent sous forme estérifiée dans la plus part des tissus (Wemeau, 2014). Le cholestérol est un dérivé cyclo-pentano-perhydro-phénantrénique (structure composée de 3 cycles hexagonaux plus un cycle pentagonal), il possède une fonction alcool secondaire en C3 et une double liaison en Δ^5 (Figure 04).

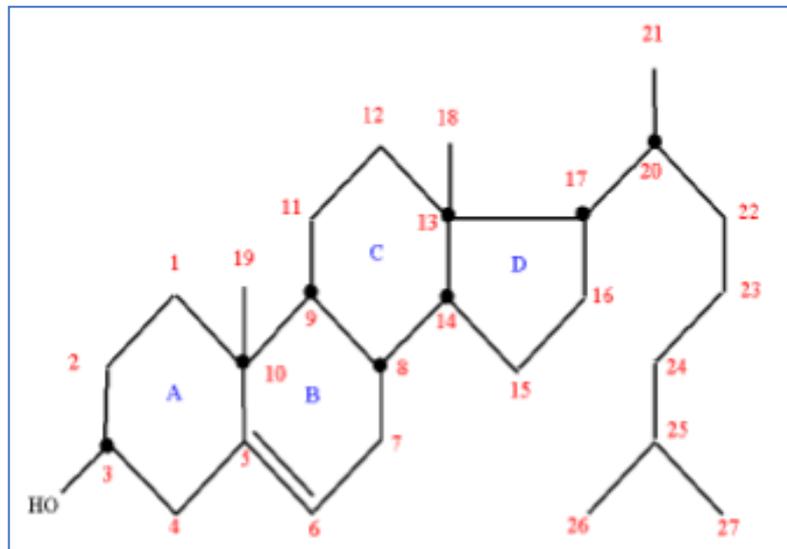


Figure 04 : Structure du cholestérol.

Le cholestérol a un rôle structural en étant aux côtés des phospholipides. Il est l'un des constituants lipidiques (10 % du poids sec) des membranes cellulaires chez les animaux. Sa molécule est amphiphile ; elle présente une tête polaire, donc hydrophile. Le groupement hydroxyle en C-3, et une queue non-polaire, donc hydrophobe, le noyau stéroïde prolongé de la chaîne latérale en C-17. Le cholestérol s'intercale entre les molécules de phospholipides dans la bicouche lipidique, la tête polaire tournée vers la phase aqueuse externe, la queue non-polaire plongeant dans la membrane. De par sa structure tétra cyclique rigide, le cholestérol dans une biomembrane en réduit la fluidité. Le cholestérol a aussi un rôle métabolique, c'est le précurseur de synthèse (**Harper, 1982**) :

- Des acides biliaires, dans le foie, indispensables à l'absorption des lipides ;
- Des hormones stéroïdes, dans les organes stéroïdogènes (corticosurrénale, gonades...) ;
- De la vitamine D, dans la peau.

Les besoins de l'organisme en cholestérol (1,2 g /24h) sont couverts par l'alimentation (0,2 g) et surtout par la synthèse endogène (1 g) qui a lieu dans le foie (les 4/5), dans l'intestin (le 1/5) et un peu dans la peau (**Moussard, 2006**). Le cholestérol circule dans le sang grâce à des transporteurs appelés lipoprotéines (association d'une protéine et d'un lipide). Il en existe deux principaux types, les LDL et les HDL, on parle ainsi de LDL-cholestérol (mauvais cholestérol) et de HDL-cholestérol (bon cholestérol) (**Sophia, 2013**).

2.1.1 Source du cholestérol

Le cholestérol présent dans l'organisme peut avoir deux sources, soit l'alimentation qui constitue l'apport exogène (**Tableau 03**), soit la biosynthèse, le foie étant capable d'en produire à lui seul la moitié (**Paillasse, 2009**).

Dyslipidémie et cholestérol

Tableau 03 : Composition des aliments en cholestérol (d'après Figaro, 2000).

Aliments	Contenu moyen (en mg pour 100 g d'aliments)
Œufs	250 à 300 mg par œuf
Abats, cervelle	2000 mg
Langue de bœuf	140 mg
Foie	300 à 400 mg
Jambon	60 mg
Rillettes	100 mg
Saucisses	100 mg
Pâté	200 à 300 mg
Foie gras	400 mg
Poissons	60 à 100 mg

2.2 Métabolisme des lipides

2.2.1 La voie exogène

Cette voie concerne la fraction des lipides portée par l'alimentation (**Figure 05**) et consiste à amener les lipides alimentaires aux tissus pour la production d'énergie, le stockage ou la synthèse de plusieurs molécules. Les lipides alimentaires sont hydrolysés au niveau de l'intestin grêle, puis absorbés par les cellules de l'épithélium intestinal. Par la suite, ces lipides seront réestérifiés et assemblés (lipogenèse) à l'aide de l'apoprotéine B-48 (l'Apo B-48) pour former des chylomicrons (CM) à partir des acides gras et des mono glycérides et une petite quantité du cholestérol (**Olofsson *et al*, 1999**). Ces chylomicrons vont être sécrétés dans la circulation lymphatique puis sanguine.

Au niveau des muscles et des tissus adipeux, les triglycérides contenus dans les CM sont hydrolysés en acides gras libres par la lipoprotéine lipase (LPL) pour le stockage ou la synthèse d'énergie (**Hames *et al*, 2000**). Les résidus de CM sont captés au niveau du foie via le récepteur des LDL (R-LDL). Habituellement, il ne reste que de très bas niveaux de CM en circulation après environ 12 heures suivant un repas (**Dallongeville, 2001**).

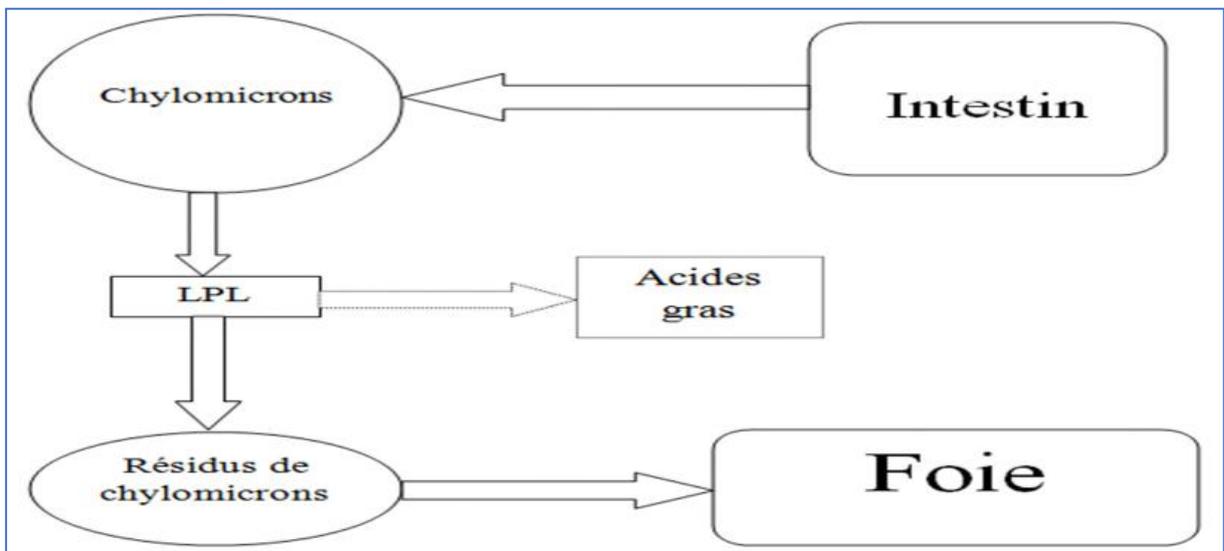


Figure 05 : la voie exogène des lipides (Dallongeville, 2001).

2.2.2 La voie endogène

Les lipoprotéines à très basse densité (*verylowdensitylipoprotein* ou « VLDL ») sont des lipoprotéines riches en triglycérides dont les apolipoprotéines majeures sont l'apolipoprotéine B100 (l'Apo B100) et l'apolipoprotéine E (l'Apo E), synthétisés à partir du glycérol et des acides gras libérés par les tissus adipeux ou produits par le foie (**Figure 06**). Les VLDL sécrétés dans le système intravasculaire subissent une hydrolyse de leurs TG par la LPL, les AG issus de cette hydrolyse vont être distribués aux différents tissus. Au fur et à mesure de cette distribution, les VLDL s'appauvrissent en TG et s'enrichissent en cholestérol grâce à l'action de cholestérol ester transfert protéine (*Cholesterol Ester Transfer Protein* ou « CETP ») pour former les lipoprotéines à densité intermédiaire (*IntermediateDensityLipoprotein* ou « IDL »).

Ces dernières sont reconnues pour leur grande partie par un récepteur spécifique des Apo B/E au niveau des hépatocytes où ils sont dégradés, l'autre partie subit une action de la lipase hépatique qui la transforme en LDL dont le contenu en cholestérol est augmenté (**Lagrost et al, 2005**). Les LDL sont reconnus par des récepteurs spécifiques des Apo B/E, présents à la surface cellulaires des hépatocytes et de toutes les cellules périphériques, formant un complexe LDL-R qui sera assimilé par endocytose et subit une série de réactions aboutissant à la fourniture intracellulaire de cholestérol libre (**Brown et al, 1986**).

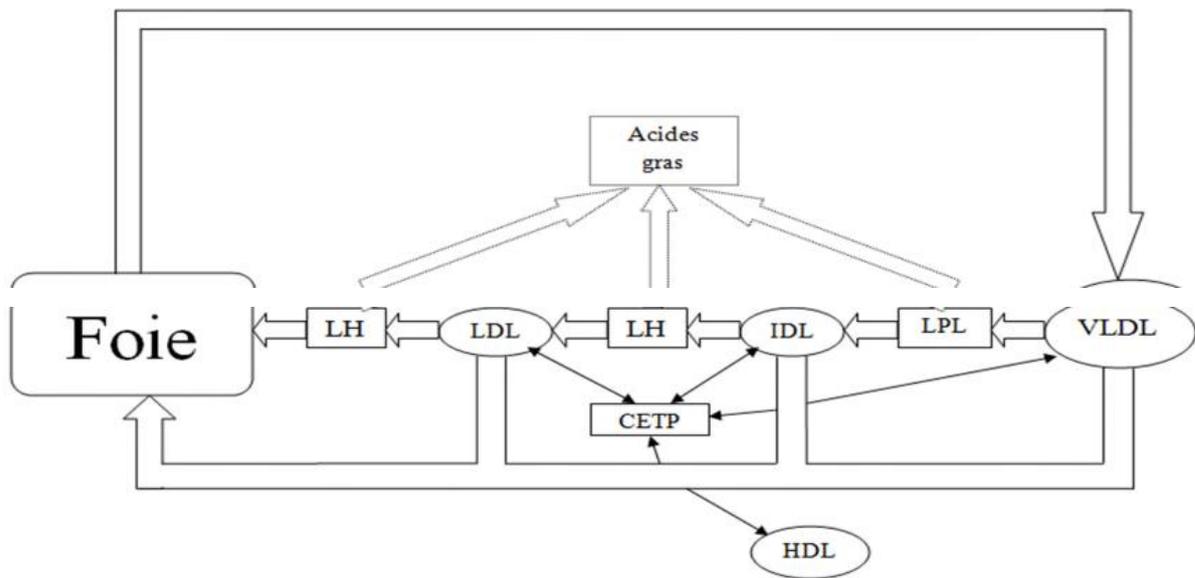


Figure 06 : la voie endogène des lipides (Dallongeville, 2001).

2.2.3 La voie inverse du cholestérol

L'élimination du cholestérol libre présent en excès dans les tissus périphériques est maintenue par l'action des lipoprotéines HDL circulants (Glomset, 1968) (Figure 07). Au cours de la première étape de ce transport reverse, le cholestérol libre cellulaire est transféré vers les HDL natives par deux mécanismes. Une partie de ce cholestérol se transporte grâce à une diffusion passive, entraînée par le gradient de concentration en cholestérol libre entre la membrane plasmique et les HDL. Cependant, la majeure partie se fait par un mécanisme actif impliquant des transporteurs protéiques de la famille des *ATP binding cassettes* (ABC-A1 et ABC-G1), présents dans les macrophages, le foie, les reins, l'intestin et les glandes surrénales, ainsi que le récepteur SR-BI de la famille des *scavenger receptors* (Zhao *et al*, 2010).

La deuxième étape du transport reverse fait intervenir la *lecithin cholesterol acyl transferase* (LCAT), qui estérifie le cholestérol libre à partir des acides gras des phospholipides. Ce changement induit la transformation des pré-HDL natives en HDL matures sphériques (HDL3) contenant les esters de cholestérol (Jonas, 2000). Le transfert de cholestérol supplémentaire au sein des HDL3 permet la formation de HDL2 de plus grande taille. Des esters de cholestérol sont ensuite transférés par la CETP vers certaines lipoprotéines contenant un Apo B en échange de triglycérides. Ce qui permet le retour indirect des esters de cholestérol vers le foie via l'interaction entre les lipoprotéines à Apo B et les récepteurs hépatiques R-LDL et le LDL *Receptor-related Protein* (LRP). Enfin la lipase hépatique (HL) hydrolyse les triglycérides des HDL aboutissant à la formation de HDL3 de petite taille (Hames *et al*, 2000).

La dernière étape de cette voie se déroule au niveau du foie, elle correspond à la transformation du cholestérol en sels biliaires ou il sera directement excrété dans la bile, alors

Dyslipidémie et cholestérol

qu'au niveau des tissus stéroïdo-géniques, le cholestérol sera transformé en hormones stéroïdiennes (wasan *et al*, 2008).

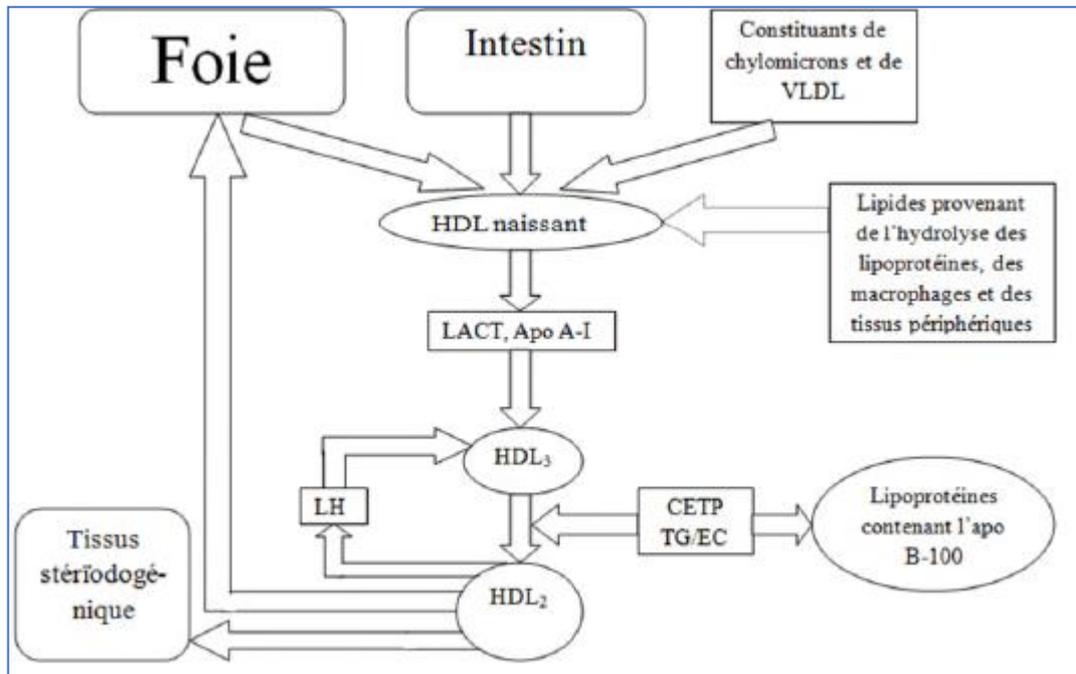


Figure 07 : transport inverse du cholestérol (Dallongeville, 2001).

2.3 Rôle du cholestérol

2.3.1 Cholestérol et membranes cellulaires

Le cholestérol est présent dans toutes les membranes de toutes les cellules du corps humain ; associé à des protéines et à des phospholipides. C'est lui qui donne à la membrane sa souplesse, sa capacité à se déformer, sa mobilité .Il est le véritable modulateur de la fluidité membranaire (Créative Commons Attribution-Share Alike Licences, 2009).

2.3.2 Cholestérol et hormones stéroïdes

Le cholestérol est une molécule précurseur important pour la synthèse des hormones stéroïdes (Figure 08), notamment le cortisol synthétisée par les glande surrénale, l'aldostérone ainsi que les hormones sexuelles telles que : la progestérone, les œstrogènes et la testostérone, et leurs dérivés (Créative Commons Attribution-Share Alike Licences, 2009).

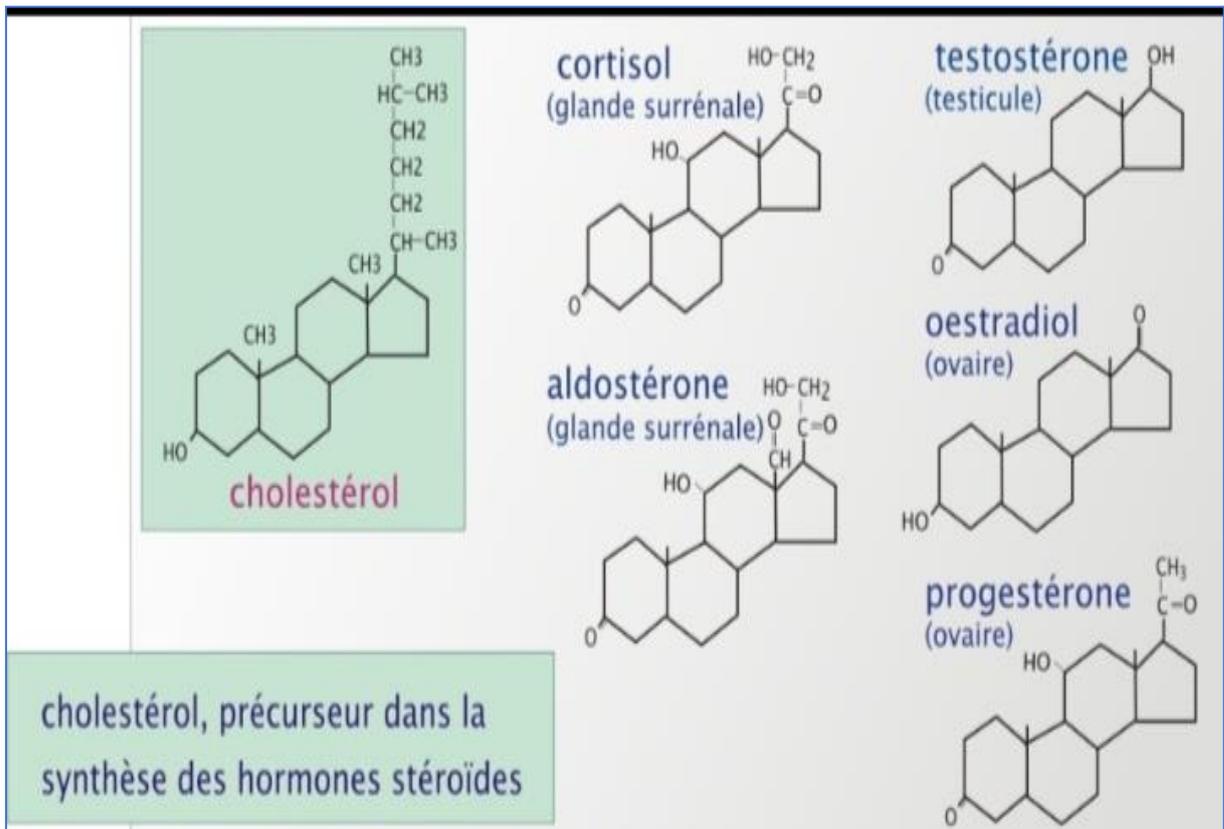


Figure 08 : Cholestérol en tant que précurseur d'hormones (d'après Raes, 2011).

2.3.3 Cholestérol et vitamine D

Le cholestérol fait partie de la famille des lipides ou des matières grasses, il est également indispensable à la synthèse de la vitamine D, permettant la fixation du calcium sur les os (Horde, 2009).

2.3.4 Cholestérol et sels biliaires

Au sein des cellules, le cholestérol est la molécule précurseur dans plusieurs voies biochimiques. Dans le foie, le cholestérol est converti sous forme de bile, qui est ensuite stockée dans la vésicule biliaire. La bile contient des sels biliaires, qui solubilisent les graisses dans le tractus digestif et aide à l'absorption intestinale des molécules de graisse ainsi que les vitamines liposolubles, la vitamine D, la vitamine E et la vitamine K (Créative Commons Attribution-Share Alike Licences, 2009).

2.3.5 Rôle du cholestérol dans le développement cérébral

Un processus fondamental pour le fonctionnement du cerveau est la synaptogénèse. Comme son nom l'indique, il s'agit de l'établissement de synapses entre les neurones, une étape importante pendant le développement, ainsi que pour l'apprentissage, et la formation de la mémoire. Il existe un facteur qui intervient dans la synaptogénèse, ce facteur est le cholestérol (Pfrieger, 2003).

Dyslipidémie et cholestérol

2.4 Besoins et apports en cholestérol de l'organisme

2.4.1 La synthèse endogène

Normalement, cette synthèse est suffisante pour couvrir les besoins de l'organisme ; s'y ajoute le recyclage du cholestérol biliaire ; cette synthèse endogène couvre environ les 4/5 de nos besoins (Lustenberger *et al*, 2006).

2.4.2 L'apport exogène par l'alimentation

Selon le régime ; il est de l'ordre de 0,5 à 2 g par jours ; le rendement d'absorption intestinal du cholestérol est limité, de l'ordre de 50%, alors que celui des autres lipides est de l'ordre de 90% ; libéré dans sa forme estérifiée par une estérase pancréatique, il est capté par les entérocytes sous forme libre, et estérifié dans les cellules, avant son transport dans l'organisme (Lustenberger *et al*, 2006).

2.5 Métabolisme du cholestérol

La moitié du cholestérol de l'organisme est obtenue par la synthèse endogène, le reste est fourni par la ration alimentaire moyenne (Figure 09). Le foie synthèse 10% du cholestérol total, l'intestin 15% et la peau synthèse une grande proportion du reste (Dahmani, 2007).

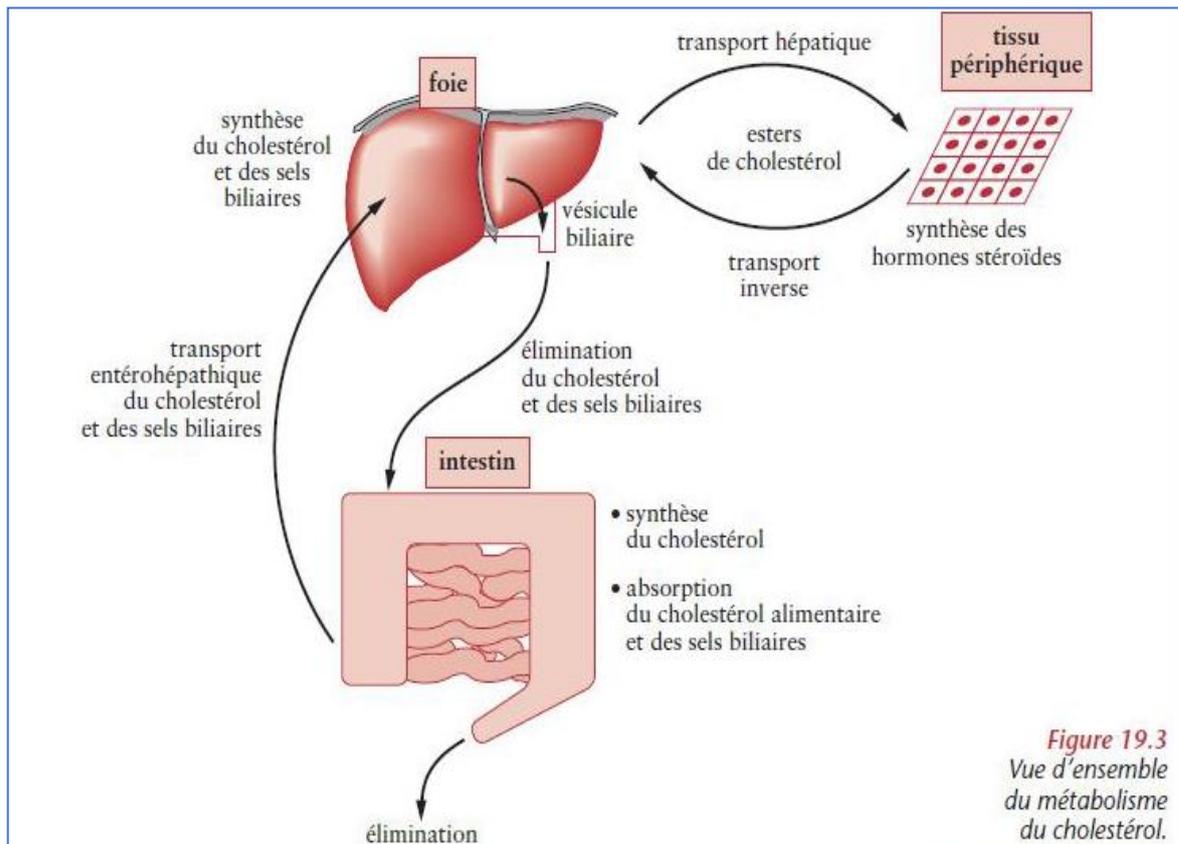


Figure 19.3
Vue d'ensemble
du métabolisme
du cholestérol.

Figure 09 : Vue d'ensemble du métabolisme du cholestérol (d'après Lustenberger *et al*, 2006) .

Dyslipidémie et cholestérol

2.5.1 La biosynthèse du cholestérol

Presque tous les tissus contenant des cellules nucléées peuvent synthétiser le cholestérol. Cette synthèse se fait dans la fraction microsomique et dans le cytosol de la cellule (**Dahmani, 2007**).

2.5.1.1 La formation du mévalonate

La dernière réaction de cette étape est la plus importante. Elle correspond à l'hydrolyse de 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A (3-HMG-CoA) et simultanément à sa réduction en présence de NADPH, H⁺ (**Figure 10**). Cette étape est l'étape limitante de la biosynthèse du cholestérol (**Lustenberger et al, 2006**).

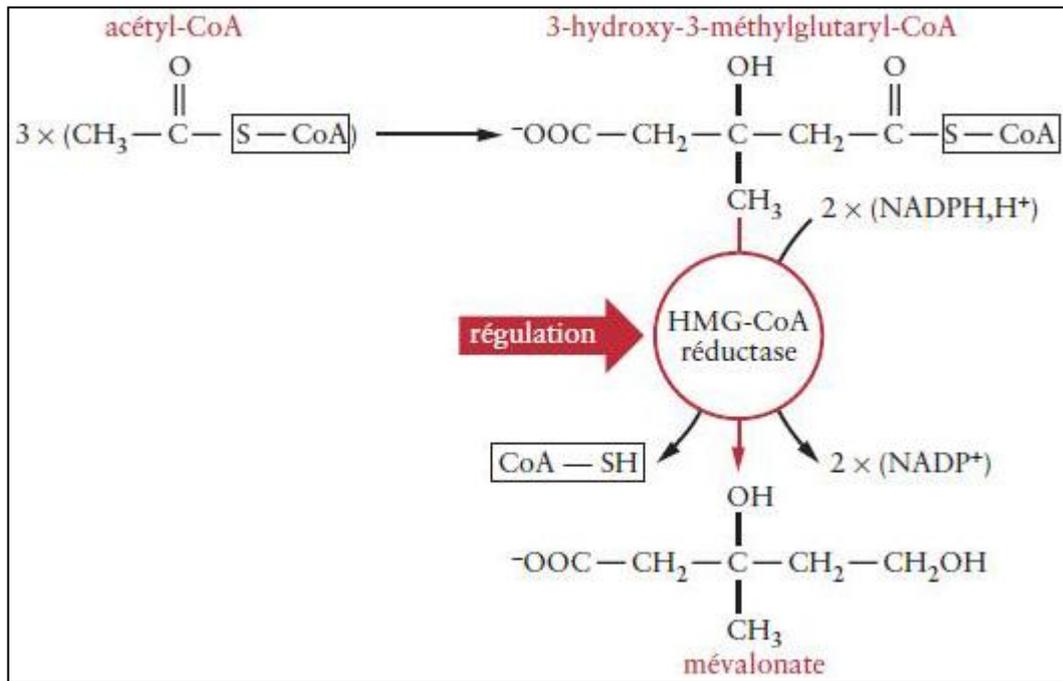


Figure 10 : La formation du mévalonate(d'après Patrick Lustenberger *et al*, 2006).

2.5.1.2 La formation des unités d'isoprène actif

Le mévalonate est phosphorylé en présence de l'ATP (**Figure 11**), aboutissant au 3-phospho-5pyrophosphomévalonate. Une décarboxylation, associée au départ à un phosphate, amène à l'isopentényl-pyrophosphate. Ce dernier composé à 5 atomes de carbones est l'élément de base de synthèse de tous les lipides de type isoprénoïde de notre organisme (**Lustenberger et al, 2006**).

Dyslipidémie et cholestérol

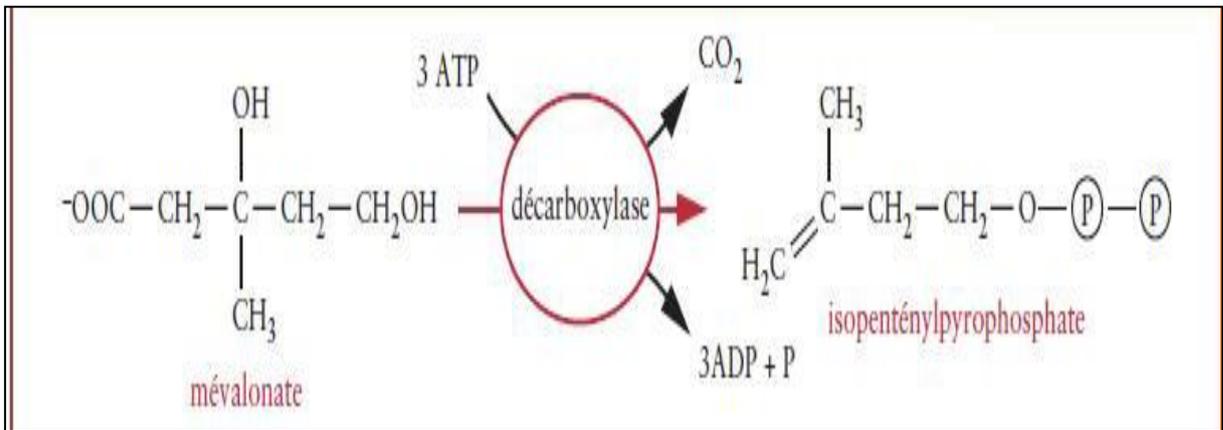


Figure 11 : La formation de l'isopentényl-pyrophosphate (d'après Lustenberger *et al*, 2006).

2.5.1.3 La formation du squalène

La condensation des unités d'isoprène actif (**Figure 12**) fait intervenir l'isopentényl-pyrophosphate et son isomère le diméthylallyl pyrophosphate (**Lustenberger *et al*, 2006**).

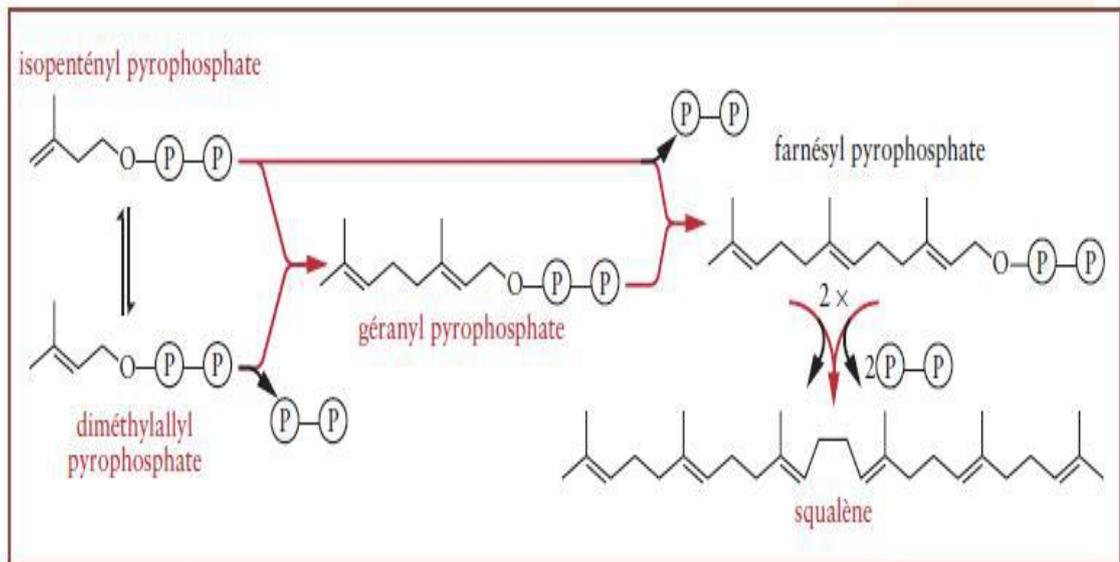


Figure 12 : La formation du squalène(d'après Lustenberger *et al*, 2006).

2.5.1.4 La formation du cholestérol

Le squalène, polyisoprénoïde linéaire, est cyclisé en présence d'oxygène et de NADPH, H^\dagger par une oxygénase et une cyclase pour donner le lanostérol (**Figure 13**). A partir de ce composé stéroïde en C30, il faut encore une vingtaine de réactions pour supprimer trois groupements méthyles, introduire un groupement hydroxylé et réarranger des doubles liaisons. Une partie de ces réaction est catalysée parle cytochrome P450 (d'après Lustenberger *et al*, 2006).

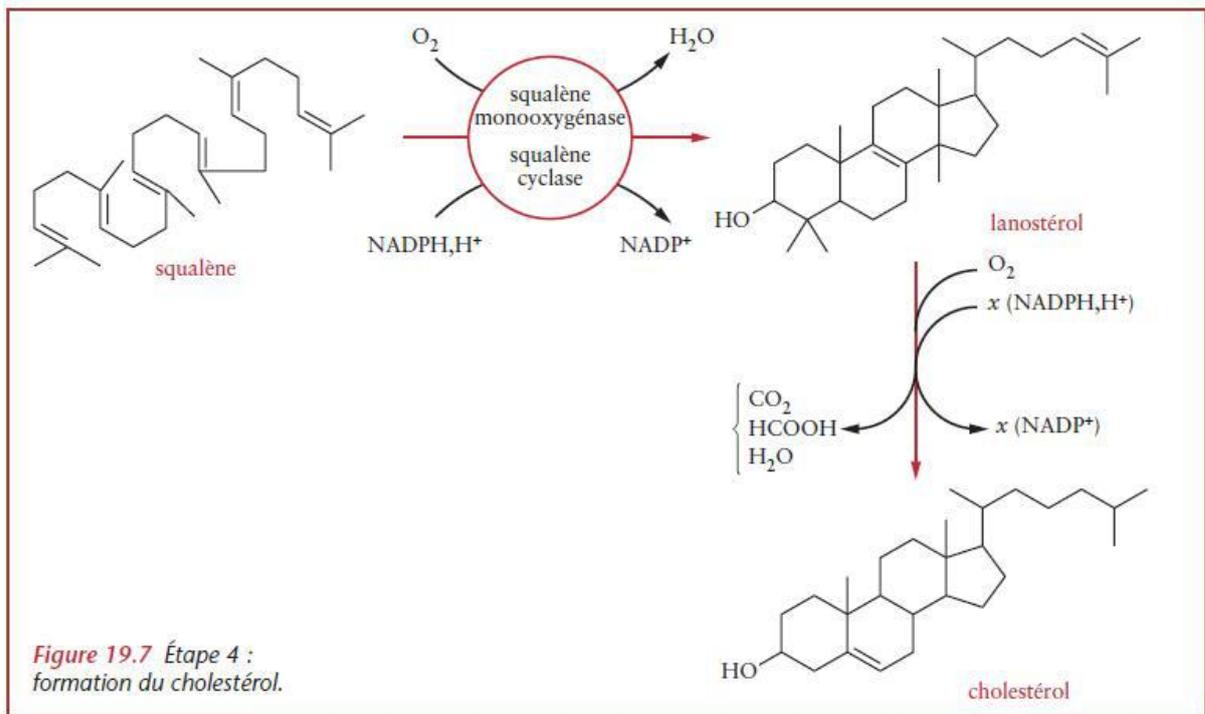


Figure 13 : La formation du cholestérol (d'après Lustenberger *et al*, 2006).

2.5.2 Dégradation du cholestérol

Le cholestérol est dégradé dans le foie en acides biliaires (dont l'acide chénodésoxycholique) par la 7- α -hydroxylase. D'un autre côté la colestyramine, un médicament utilisé pour traiter l'hypercholestérolémie, diminue l'absorption intestinale des acides biliaires, et par conséquent leur concentration dans les cellules hépatiques. Ceci entraîne une activation de la 7- α -hydroxylase favorisant la dégradation du cholestérol (Autisme, 2009).

2.6 Homéostasie du cholestérol

Il est nécessaire pour les cellules de réguler leur concentration en cholestérol à un taux physiologique car une trop forte concentration en cholestérol peut conduire à la mort cellulaire ou à une athérosclérose. La synthèse de cholestérol est régulée grâce à un contrôle en feedback par le cholestérol. Ce complexe de régulation fait intervenir les protéines SREBP (*sterol regulatory element binding protein*), SCAP (is a proteine codinggene) et INSIG (*insulin-induced gene*) (Brown et Goldstein, 1986).

2.7 Transport du cholestérol

Puisqu'il est fait de gras et que le sang est principalement composé d'eau, le cholestérol s'accroche à des molécules appelées lipoprotéines pour pouvoir se déplacer (Figure 14). Les lipoprotéines de basse densité (LDL), appelées << mauvais >> cholestérol et les lipoprotéines de haute densité (HDL) sont appelées << bon >> cholestérol (Jamieson, 2002).

Dyslipidémie et cholestérol

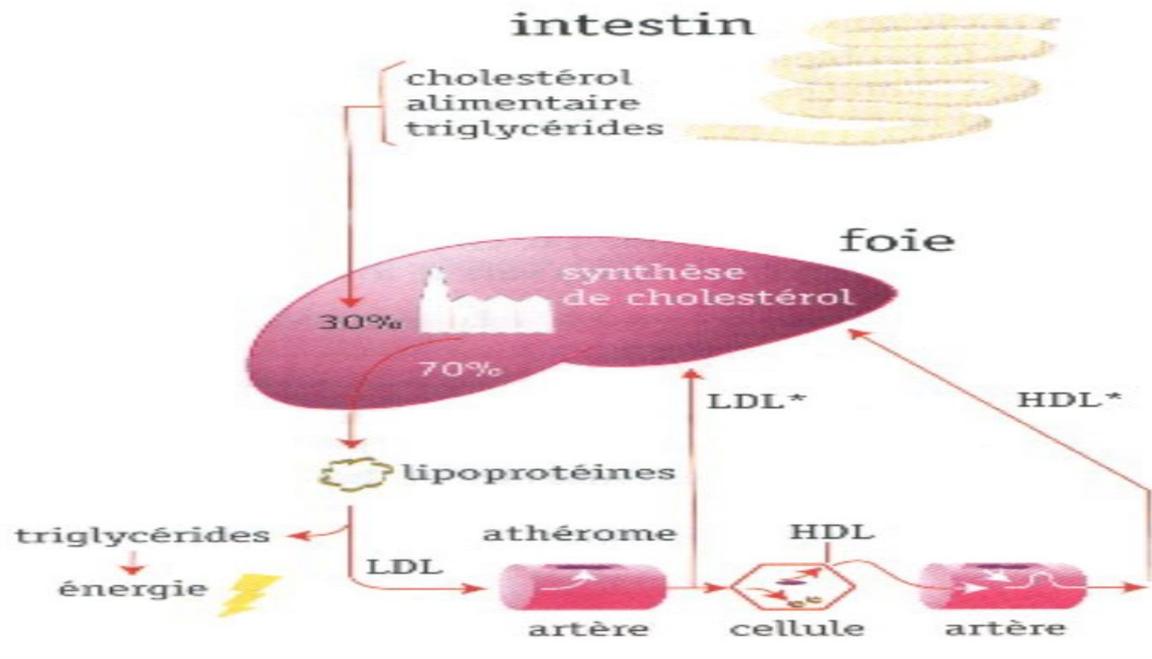


Figure 14 : Le transport du cholestérol dans l'organisme (d'après Smacos, 1997).

2.7.1 Les HDL (*High Density Lipoproteins*)

Le cholestérol HDL ou << bon cholestérol >>, est composé de particules qui récupèrent le cholestérol dans les organes qui en ont trop pour le rapporter au foie, où il est éliminé (Jacquier, 2009). Les HDL représentent une classe particulière de lipoprotéines, de masse et de taille beaucoup plus faible que les LDL (7-11nm). Leur densité hydratée élevée est due à l'importante proportion d'apoprotéines (45-55%) (Figure 15). Les apoprotéines les plus abondantes sont les apoprotéines A-1 et A-2 mais elles peuvent aussi porter, les différentes apoprotéines C, et l'apoprotéine E (Guimont, 1998).

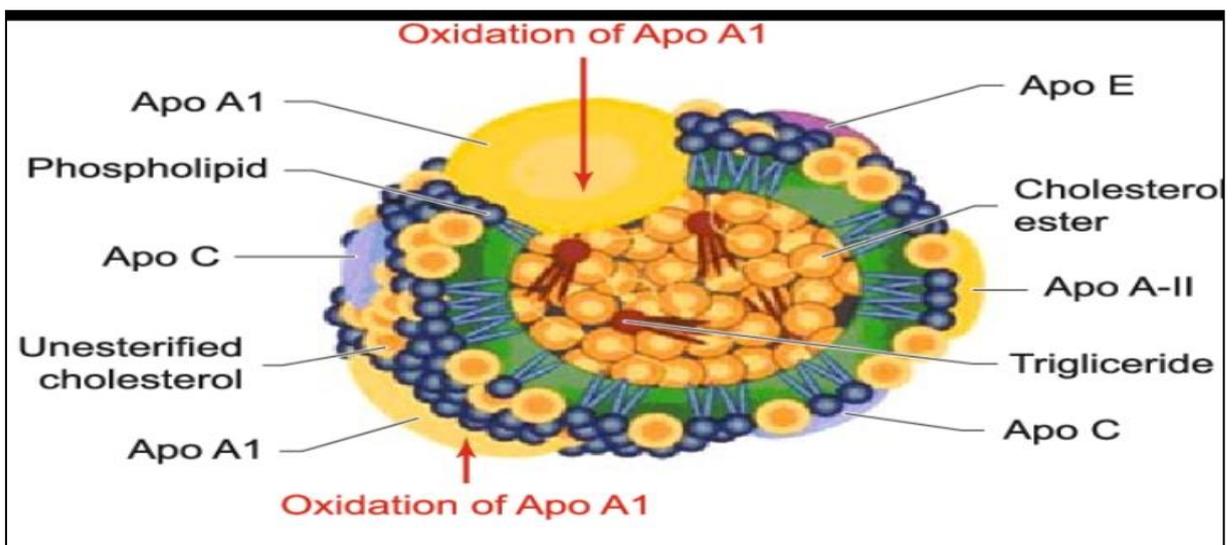


Figure 15 : Structure du cholestérol HDL (bon cholestérol) (d'après Raes, 2011).

Dyslipidémie et cholestérol

2.7.1.1 Fonctions des HDL

Elles constituent pour l'organisme un réservoir des apoprotéines E, A et C. Ce sont elles qui transfèrent aux chylomicrons et aux VLDL, l'ApoC-2, activatrice de la lipoprotéine lipase, indispensable à leur métabolisme. Elles assurent aussi la récupération de l'ApoC-2 avant le recyclage des reliquats des chylomicrons, de l'ApoC-2 et de l'ApoE. Les HDL jouent un rôle dans le transport du cholestérol inutile des cellules de l'organisme et le ramènent dans le foie, où il est décomposé puis excrété dans l'intestin (**Zinsou, 2005**).

2.7.1.2 Métabolisme des HDL

Les HDL ont une fonction opposée à celle des LDL (**Figure16**); elles transportent le cholestérol présent en excès au niveau des différents organes vers le foie où il sera dégradé, d'où leur nom de «Bon cholestérol ». Les principales apoprotéines sont l'Apo AI et l'Apo AII avec de plus faibles proportions d'Apo C et d'Apo E. Cette dernière est plus abondante dans certains sous-types d'HDL. L'Apo AI est l'activateur de la LCAT (**Philippe, 2001**).

Elles sont synthétisées en premier lieu par le foie, et à un degré moindre, par l'intestin grêles sous forme discoïdale, HDL naissantes. Ces dernières, lorsqu'elles sont dans la circulation, captent des apoprotéines (Apo A et Apo E) et du cholestérol à partir des autres lipoprotéines et des cellules périphériques et après l'estérification du cholestérol, grâce à la *lécithine cholestérol acyl transférase* (LCAT), elles se transforment en HDL3 sphériques (**Koohman et Rohm, 2003**). Les HDL3 à leur tour sont capables de capter le cholestérol membranaire et après nouvelle action des LCAT se transforment en HDL2 qui sont captées par le foie (via des récepteurs qui reconnaissent l'Apo A-I), assurant une épuration du cholestérol. Le rôle essentiel des HDL est de fournir les Apo E et C aux VLDL et aux chylomicrons pour permettre leur catabolisme. A l'intérieur des HDL, la LCAT forme les esters de cholestérol qui sont alors transportés par la protéine de transport des lipides (CETP) aux VLDL et aux chylomicrons.

La HDL peut aussi recevoir des triglycérides d'autres lipoprotéines en échange d'esters de cholestérol. Par leur rôle de transport du cholestérol des tissus vers le foie, on considère que les HDL régulent le pool de cholestérol libre des tissus et, au travers du métabolisme des lipoprotéines riches en cholestérol au niveau du foie, le pool général de cholestérol de l'organisme. En effet, la voie essentielle d'élimination de l'excès de cholestérol du pool de l'organisme est la sécrétion biliaire. Malgré un cycle entéro-hépatique, une portion faible, d'approximativement cinq pour cent, des anions biliaires et de cholestérol libre est perdue dans les fèces quotidiennement (**Philippe, 2001**).

Dyslipidémie et cholestérol

- La couche périphérique comprend des phospholipides (24%), du cholestérol libre (9%) et de l'apoprotéines B100 (21%).
- Elles transportent les deux tiers du cholestérol circulant, principalement sous forme estérifiée.
- Les cellules qui ont besoin de cholestérol captent les LDL grâce à des récepteurs membranaires spécifiques des apoprotéines B et E (**Guimont, 1998**).

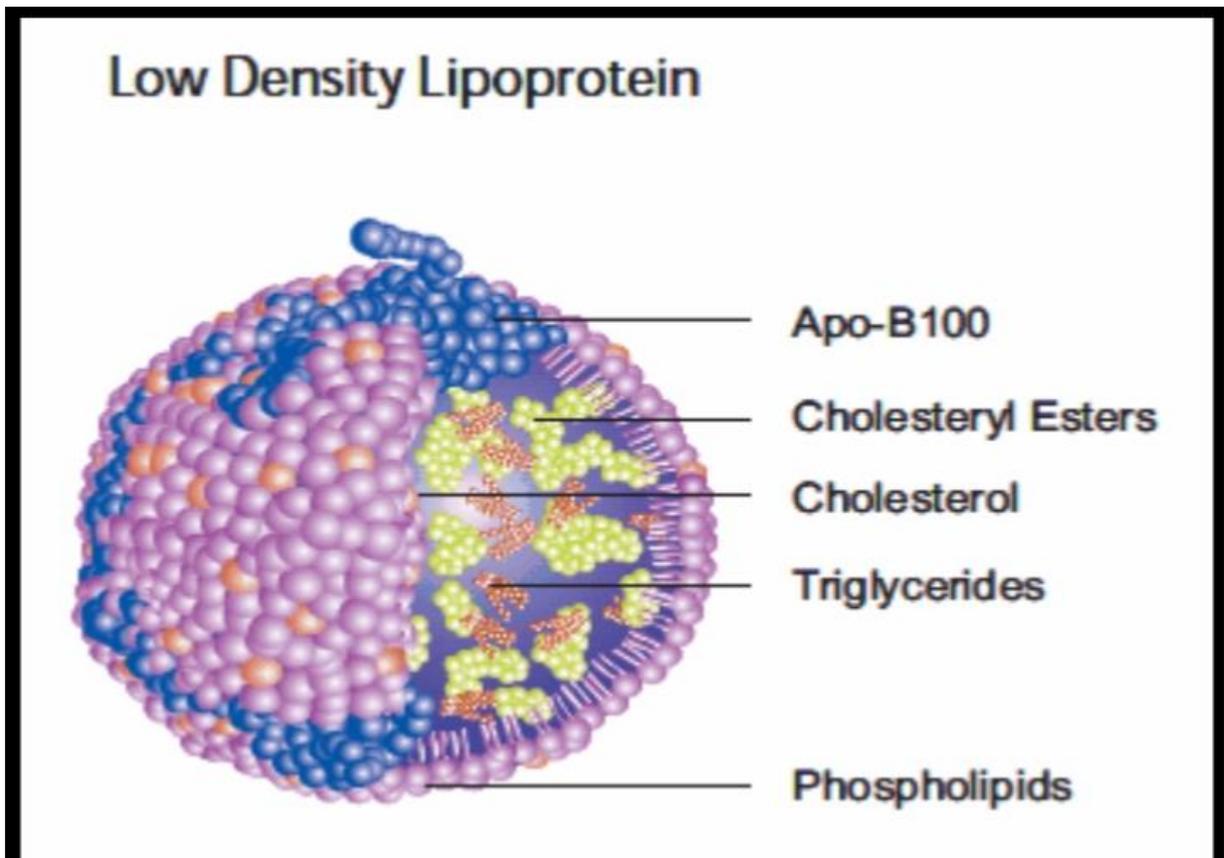


Figure 17 : Structure du cholestérol LDL (mauvaise cholestérol) (d'après Raes, 2011).

2.7.2.1 Métabolisme des LDL

Les LDL sont les principaux fournisseurs de cholestérol aux tissus, en particulier pour ceux qui le requièrent en quantité importante (le foie, les glandes endocrines formant les stéroïdes, la peau) (**Figure18**). Ces tissus, expriment à leur surface un récepteur capable de reconnaître les LDL via leur Apo B100, puis de les faire internaliser dans la cellule où elles sont digérées par les lysosomes libérant le cholestérol. Ce dernier est ensuite incorporé dans la membrane cellulaire et tout excès est estérifié par l'enzyme *Acyl.CoA cholestérol acyl transférase* (ACAT) pour le stockage (**Philippe, 2001**).

Les récepteurs LDL sont saturables et soumis à un contrôle négatif sous l'effet de l'augmentation du cholestérol intracellulaire. Lorsque les LDL sont oxydées au cours de leur transport plasmatique, elles ne peuvent plus être reconnues par les récepteurs B/E. Elles sont

Dyslipidémie et cholestérol

alors captées par des macrophages par l'intermédiaire de récepteurs scavengers (éboueurs). La captation des LDL oxydées par les macrophages au niveau de la paroi artérielle est un événement important dans la pathogenèse de l'athérosclérose. Quand les macrophages sont surchargés en esters de cholestérol, ils se transforment en « cellules spumeuses » constituant des plaques d'athérome (Hamma, 2017).

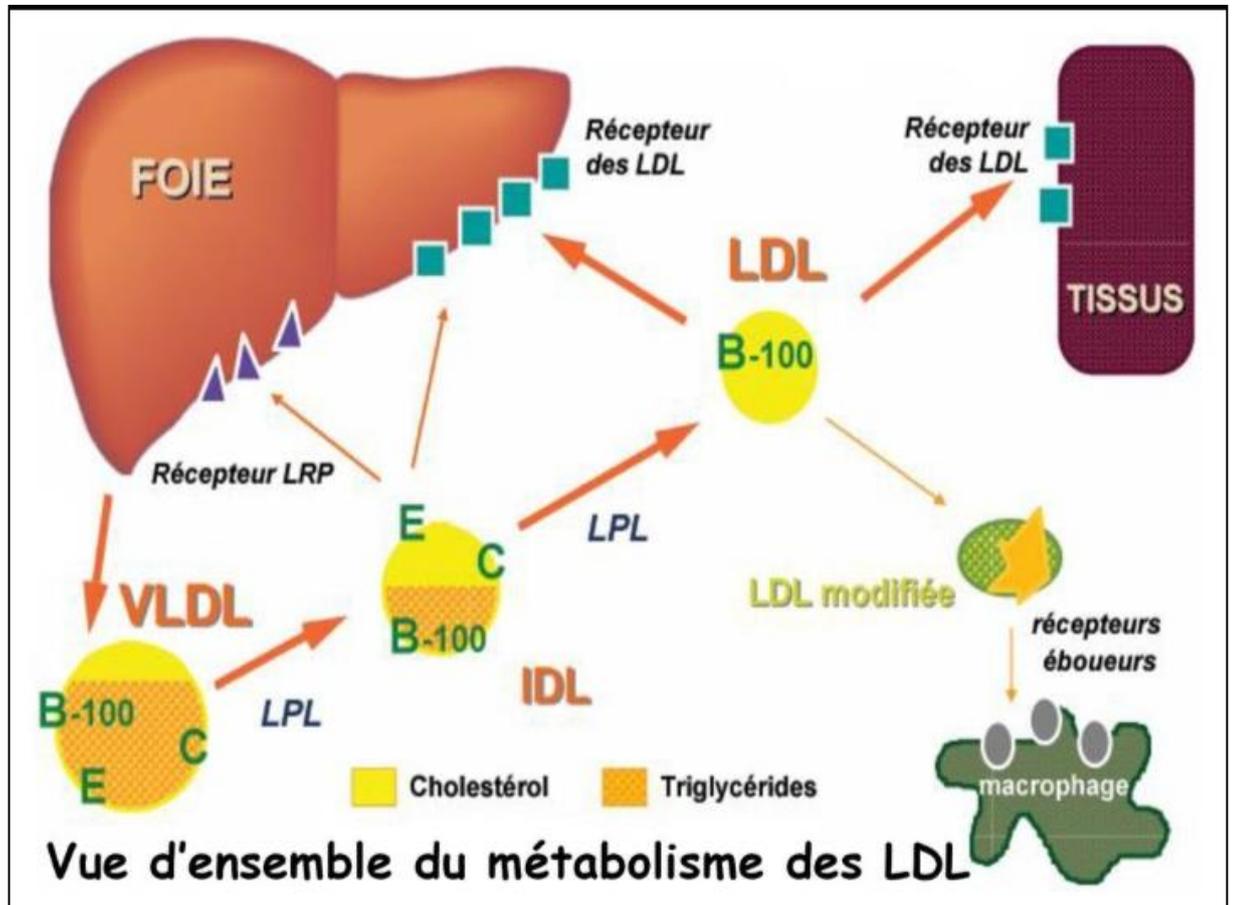


Figure 18 : schéma général du métabolisme des lipoprotéines de faible densité (LDL) (d'après Andeelli *et al*, 2006).

Chapitre 3

Matériel et Méthodes

Matériel et méthodes

1 Contexte de l'étude

Afin de regrouper les éléments de notre échantillon, nous avons effectué un stage pratique au sein de l'EPSP de Tamlouka de la wilaya de Guelma et au niveau du laboratoire d'analyses médicales privé à Ain Abid de la wilaya de Constantine.

2 Déroulement de l'étude

2.1 Echantillonnage

L'échantillon étudié est constitué de 100 patients diabétiques. Les critères d'inclusion qui sont appliqués à cette population pour effectuer cette étude transversale sont les sujets atteints d'un diabète de type 2 de sexe féminin et masculin. Les critères d'exclusions des patients sont les sujets atteints d'un diabète de type 1.

2.2 Profile des patients

Les patients concernés sont tous atteints par cette maladie, ils sont, connus, suivis et traités comme tel :

- Un interrogatoire minutieux auprès des patients a été réalisé incluant :
 - ✓ L'âge.
 - ✓ L'ancienneté du diabète.
 - ✓ Les complications liées à la maladie : ont été retenues uniquement les complications cardiovasculaires que nous avons confirmées auprès de leur médecin traitant.
 - ✓ Les habitudes toxiques (tabac, tabac à chiquer).

Par ailleurs, tous les patients ont subies des mesures anthropométriques incluant le poids, la taille, le tour de taille ainsi que la mesure de leur indices de masse corporelle (IMC). Les prélèvements sanguins ont permis de réaliser un bilan lipidique pour déterminer le taux du cholestérol total (CT), du C-LDL, du C-HDL, et le taux des triglycérides(TG). Aussi, il a été procédé au dosage du taux de la glycémie et de l'hémoglobine glyquée (HbA1c %).D'autres parts, le groupe de patients ayant consulté à l'unité de diabétologie de l'EPSP de Oued Zenati. Ont été soumis au même questionnaire et ont subies les mêmes prélèvements sanguins et les mêmes tests biochimiques que ceux effectués sur les malades de L'EPSP de Tamlouka.

3 Protocole

3.1 Matériel

Les instruments usités lors de notre prospection sont :

- ✓ un pèse-personne,
- ✓ une toise,
- ✓ un mètre ruban,
- ✓ un glucomètre,
- ✓ des seringues (10 cc) pour les prélèvements,

Matériel et méthodes

- ✓ des tubes héparinés (vert), tubes EDTA (violet),
- ✓ une centrifugeuse,
- ✓ et une spectrophotomètre.

3.2 Méthode

Les patients diabétiques sont soumis à un interrogatoire complet ; par la suite des mesures anthropométriques sont effectuées selon le protocole suivant :

– **Poids (kg) :**

Pour évaluer le poids du patient, celui-ci doit se positionner sur le pèse personne sans chaussures et portant uniquement des sous-vêtements .La précision des mesures est l'ordre de 100g.

– **Taille (m) :**

La détermination de la taille des patients s'est fait à l'aide d'une toise à lecture directe et graduée à 0,05m. Le patient doit être déchaussé, talons joints et le dos bien droit.

– **Le tour de taille (cm) :**

La mesure du tour de taille nécessite de placer le mètre ruban à mi-distance entre la dernière cote et la crête iliaque antéro-supérieure. Celui-ci doit être tendu autour du ventre sans qu'il soit serré ni éloigné de la peau. Bien évidemment, le ventre devra être le plus relâché possible.

– **Le calcul de l'IMC :**

Le calcul de l'indice de masse corporel de chaque patient se fait suivant la formule mathématique suivante : le rapport du poids (en kg) sur la taille (en mètre au carré).

4 Bilan lipidique

Le bilan lipidique correspond un ensemble d'analyses permettant de mettre en évidence des anomalies du métabolisme des lipides et d'optimiser la prise en charge diététique et/ou le besoin thérapeutique. Les analyses reposent sur le dosage des différents paramètres lipidique ; le dosage du cholestérol total, des lipoprotéines sériques tel que les lipoprotéines à haute densité (*High Density Lipoproteins cholesterol* ou HDL-C), lipoprotéines à basse densité (*Low Density Lipoproteins cholesterol* ou LDL-C) et les triglycérides (Gervois *et al*, 2008).

5 Paramètres du bilan lipidique

5.1 Cholestérol total

Le cholestérol est un lipide appartenant à la famille des stérols. Bien qu'il ait mauvaise presse ces dernières années, le cholestérol est un nutriment indispensable au bon fonctionnement de l'organisme. Le cholestérol provient à 30 % de l'alimentation et 70 % synthétisé au niveau du foie. Il constitue un élément important impliqué dans le dépistage des maladies cardiovasculaires, vu à la relation directe qui existe entre l'augmentation de la concentration en cholestérol total et le développement des maladies cardiovasculaires (Goodman *et al*, 1988).

Matériel et méthodes

5.2 HDL-cholestérol (*High Density Lipoproteins*)

Le HDL appelé aussi "bon cholestérol" est synthétisé en premier lieu par le foie et à un degré moindre, par l'intestin grêle sous forme discoïdale (HDL naissante). Il a comme rôle de capter le cholestérol en excès dans le sang et de le conduire vers le foie afin qu'il soit éliminé au niveau de la vésicule biliaire. Une concentration des HDL plasmatiques basse a été reconnue comme un facteur de risque cardiovasculaire indépendamment de la concentration des LDL. En revanche, l'augmentation de cette concentration constitue un facteur protecteur contre les maladies cardiovasculaires (**Saïle et al, 2007**).

5.3 LDL-cholestérol (*Low Density Lipoproteins*)

Le LDL représente la majorité du cholestérol total dans le sang. C'est une lipoprotéine qui transporte le cholestérol du foie vers les tissus périphériques. Il est aussi appelé "mauvais cholestérol" car il a la tendance à se déposer dans les artères et favorise le risque cardiovasculaire. Le LDL constitue un élément clé du bilan lipidique vu est toujours prise en compte que sa valeur pour déterminer la prise en charge du risque cardiovasculaire des patients (**Grundy, 2004**).

5.4 Triglycérides

Les triglycérides (TG) sont des lipides composés de molécules de glycérol et d'acides gras (AG), synthétisés au niveau de l'intestin grêle à partir des graisses apportées par l'alimentation et à partir de la dégradation des sucres rapides par le foie. La mesure de la concentration en triglycérides dans le sérum est un paramètre important afin d'évaluer le risque de développer des maladies cardiovasculaires. En effet, les triglycérides représentent un facteur de risque important dans le développement de l'athérosclérose ainsi qu'une cible thérapeutique chez les patients hyper-triglycéridémiques. Leur concentration est également corrélée à une concentration accrue en LDL de faible taille pour lesquelles l'athérogénécité est la plus importante (**Malloy et al, 2001**).

6 Phase prés analytique

6.1 Conditions de prélèvement

Le personnel paramédical qualifié chargée de prélèvement, doivent renseigner sur l'état de jeun des patients au cours des 12 derniers heures, après la mise en place de tout le matériel nécessaire et l'enregistrement de patient. Les prélèvements et les dosages ont été effectués au niveau du laboratoire de l'EPSP de Tamlouka de la wilaya de Guelma ainsi que au niveau de laboratoire d'analyses médicales privé à Ain Abid de la wilaya de Constantine. Les échantillons sanguin ont été recueilli dans des tubes contenant l'anticoagulant héparinate de lithium.

6.2 Centrifugation

Pour mesurer les concentrations sériques des différents paramètres biochimiques. Les échantillons doivent être centrifugés à 4000 tour pendant 5 minutes, à l'aide d'une centrifugeuse. Cette étape permettra la séparation des hématies et le fibrinogène, sous forme de culot et le plasma comme surnagent (**Figure**

Matériel et méthodes

19). Par la suite les surnagent sont récoltés dans des tubes. Le but de cette récolte et de faciliter les manipulations, la conservation et d'empêcher la dégradation des paramètres à doser.

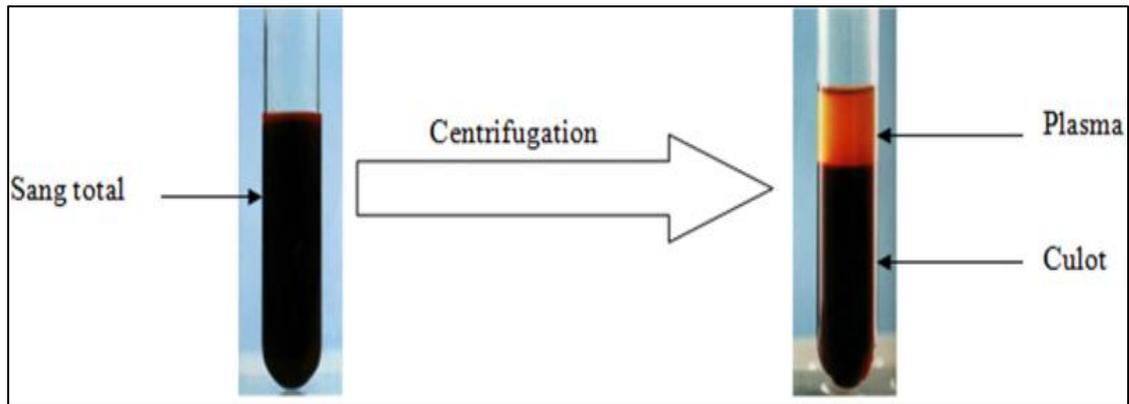


Figure 19 : centrifugation du sang total.

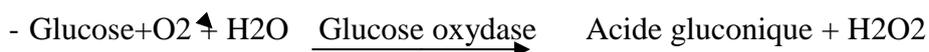
7 Phase analytique

Lors de cette phase, les échantillons récoltés seront traités par les différents réactifs de la marque, BIOLABO et SPINREACT et ceci dans le but de mesurer les concentrations des différents paramètres. Pour la réalisation des différents dosages nous utilisons un spectrophotomètre pour la lecture, à des longueurs d'onde qui varient de 505 à 600 nm, Les concentrations des différents paramètres sont proportionnel à l'intensité de la coloration développée dans chaque dosage.

7.1 Dosage du glucose

7.1.1 Principe de la méthode de dosage (Méthode enzymatique du glucose oxydase)

En présence de la glucose oxydase (GOD), le glucose en solution aqueuse est oxydé par le dioxygène dissout, en acide gluconique et H₂O₂. Le H₂O₂ réagit en présence de la peroxydase avec le phénol et le 4-amino-antipyrine pour former une quinonéimine de couleur rose, selon l'équation suivante :



7.1.2 Mode opératoire

7.1.2.1 Le Blanc Réactif

En biochimie, on parle du blanc réactif qui est une solution utilisée pour calibrer la machine de test (spectrophotomètre). Il sert dans le milieu réactionnel destiné à la détermination de l'absorbance de solvant et le réglage de l'appareil à ZERO pour que notre lecture soit correcte.

7.1.2.2 Etalon

L'étalon est une solution qui permet de calibrer l'appareil de mesure chimique, il est pré titré par le fabriquant, méthode par méthode ce qui signifie qu'il y a autant de valeur que de méthodes de dosage. L'étalon est utilisé comme contrôle d'exactitude.

Matériel et méthodes

7.1.2.3 Contrôle Normal

Le contrôle normal est un dosage dont le résultat est déjà connu pour être normal. Il est utilisé pour vérifier que rien ne s'est mal passé lors de la procédure et pour un résultat correct, juste et fiable.

7.1.2.4 Contrôle pathologique

Le contrôle pathologique est un dosage réalisé auprès d'un échantillon simple qui devrait normalement déboucher sur un résultat négatif. Il permet de vérifier la contamination des réactifs ou des objets qui donnent de faux positifs (**Tableau 04**).

Tableau 04 : Mode opératoire (technique manuel) de dosage du glucose.

Tubes \ Réactifs	Blanc	Etalon	Control normal	Control pathologique	Dosage
Blanc	1ml	1ml	1ml	1ml	1ml
Etalon		10 µl			
Control normal			10 µl		
Control pathologique				10 µl	
Echantillon					10 µl

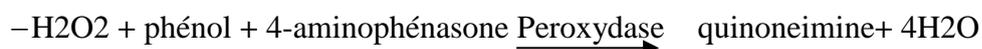
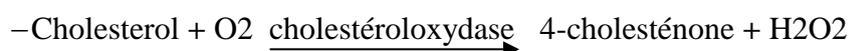
L'intensité de la coloration rose développée, après l'incubation de 5 à 10 minutes à 37°C, est proportionnelle à la concentration en glucose. Elle est mesurée par photométrie à 505nm. La coloration reste stable pendant 30 minutes à 20°C – 25°C.

7.2 Dosage de cholestérol total

7.2.1 Principe de dosage

Le cholestérol est mesuré après hydrolyse enzymatique suivi par une oxydation. L'indicateur quinoneimine coloré est formé à partir du peroxyde d'hydrogène et de l' amino 4antipyrines en présence de phénol et de peroxydase.

Le principe du dosage est présenté par le schéma réactionnel suivant :



Matériel et méthodes

7.2.2 Mode opératoire

- Le prélèvement se fait à partir de sang veineux (en général au pli du coude).
- Faire la prise de sang à jeun, de préférence 12 heures après le début du jeun.
- Le protocole est présenté dans le **tableau 05**.

Tableau 05 : Mode opératoire (technique manuel) de dosage du cholestérol total.

Tubes \ Réactifs	Blanc	Etalon	Control normal	Control pathologique	Dosage
Blanc	1ml	1ml	1ml	1ml	1ml
Etalon		10 µl			
Control normal			10 µl		
Control pathologique				10 µl	
Echantillons					10 µl

L'intensité de la coloration de la quinoneimine mesurée à 505 nm, après une incubation de 5 à 10 minutes à 37 °C, est proportionnelle à la quantité du cholestérol total présente dans l'échantillon du sérum.

7.3 Dosage des triglycérides

7.3.1 Principe de la méthode de dosage

Les triglycérides sont dosés après une hydrolyse enzymatique par des lipases. L'indicateur est une quinoneimine formée à partir de peroxyde d'hydrogène, du 4 aminophénazone et du 4-chlorophénol. La réaction étant catalysée par la peroxydase ce qui donne une couleur rouge. L'ensemble de ces réactions est décrit dans le schéma réactionnel suivant :

- Triglycérides + H₂O $\xrightarrow{\text{Lipase}}$ glycérol + acides gras

- Glycérol + ATP $\xrightarrow{\text{Glycérol kinase}}$ glycérol-3-phosphate (G3P) + ADP

- G3P + O₂ $\xrightarrow{\text{G3P oxidase (GPO)}}$ dihydroxyacétone phosphate + 2H₂O₂

- H₂O₂ + 4-aminophénazone + 4-chlorophénol $\xrightarrow{\text{Peroxydase}}$ quinoneimine + H₂O

7.3.2 Mode opératoire

Le protocole est présenté dans le **tableau 06**.

Tableau 06 : Mode opératoire (technique manuel) de dosage du triglycéride.

Matériel et méthodes

Tubes / Réactifs	Blanc	Etalon	Control normal	Control pathologique	Dosage
Blanc	1ml	1ml	1ml	1ml	1ml
Etalon		10 µl			
Control normal			10 µl		
Control pathologique				10 µl	
Echantillons					10 µl

L'intensité de la couleur rouge formée, après l'incubation pendant 5 à 10 minutes à 37°C, est proportionnelle à la concentration en triglycérides du sérum testé. Cette concentration est mesurée par photométrie à une longueur d'onde de 505 nm.

7.4 Dosage de HDL-C

Le principe consiste à précipiter sélectivement les lipoprotéines qui contiennent l'Apo B (LDL et VLDL) par le phosphotungstate en présence d'ion de magnésium. Après centrifugation, le cholestérol HDL est dosé dans le surnageant par la même technique enzymatique que le cholestérol total, par une méthode directe. Le dosage se fait en deux phases. La première phase, les particules LDL, VLDL, et chylomicrons libèrent du cholestérol libre qui, lorsqu'il est soumis à une réaction enzymatique, produit du peroxyde d'hydrogène, lequel est dégradé sous l'effet de la réaction avec le POD (peroxydase) et le DSBmT. Aucun dérivé coloré n'est formé. Après une incubation de 10 minutes à 37°C, l'absorbance I(A1) est mesurée à 600 nm.

7.4.1 Mode opératoire

Le protocole est présenté dans le **tableau 07**.

Matériel et méthodes

Tableau 07(A) : Mode opératoire de dosage du HDL-C (premier réactif).

Tubes Réactifs	Blanc	Etalon	Control normal	Control pathologique	Dosage
Blanc (R1)	1,5ml	1,5ml	1,5ml	1,5ml	1,5ml
Etalon		15 µl			
Control normal			15 µl		
Control pathologique				15 µl	
Echantillons					15 µl

Au cours de la seconde phase, l'ajout d'un détergent spécifique solubilise le HDL-cholestérol. Sous l'action combinée de la CO (cholestérol oxydase) et CE (cholestérol estérase).

Tableau 07(B) : Mode opératoire de dosage du HDL-C (l'ajout de deuxième réactif)

Tubes Réactifs	Blanc	Etalon	Control normal	Control pathologique	Dosage
Blanc (R2)	0,5ml	0,5ml	0,5ml	0,5ml	0,5ml

7.5 Estimation du taux des LDL-C

Le cholestérol LDL est calculer directement par la formule de Friedewald (*), dans le cas où le taux de triglycéride est inférieur à 3,40 g/l. par contre dans le cas ou' le taux de triglycéride est supérieur à cette valeur, le dosage de LDL-C suit les mêmes conditions comme celles de HDL-C, par une méthode enzymatique directe.

Le taux du LDL est calculé selon la formule de Friedewald :

$$\text{LDL} = \text{CT} - \text{HDL} - (\text{TG}/5) \text{ en g/l}$$

Sous deux conditions :

- . HDL dosé par méthode de précipitation
- . TG inférieurs à 4g/l

Ou (*)

Matériel et méthodes

$$\text{LDL} = \text{Cholestérol total} - \text{HDL} - \text{Triglycérides} / 2 \text{ (mmol/l)}$$

Sachant que le taux du non-HDL est calculé par une simple équation mathématique :

$$\text{Non-HDL} = \text{CT} - \text{HDL en g/l}$$

Toute LDL supérieur ou égale à 1,60 g/l, que ce soit chez les hommes ou chez les femmes, représente un facteur de risque, alors que toute valeur inférieure à cette concentration (< 1,60 g/l) indique un facteur protecteur.

8 Analyses statistiques

L'étude statistique a porté sur l'analyse de la variabilité du paramètre Non-HDL-C, vis-à-vis d'un certain nombre de paramètres biochimiques, à l'adresse d'une population cible de diabétique type 2 qui est composée de 100 patients. Au sein de cette population, l'étude de la variation du profil lipidique, à concerner les deux sexes. Cette étude, a été réalisée par le logiciel Excel version 2013, et a porté sur une analyse de régression linéaire multiple

Chapitre 4

Résultats et discussion

Résultats et discussion

1 Caractéristiques générales de la population diabétique

1.1 Caractéristiques démographiques

Sur un effectif total de 100 patients, diabétiques de type 2 (DT2), soumis à cette série d'étude, 57% étaient des femmes et 43% étaient des hommes. Il existe une surreprésentation du sexe féminin par rapport au sexe masculin soit un sexe ratio de 1,32 (**Figure 20**).

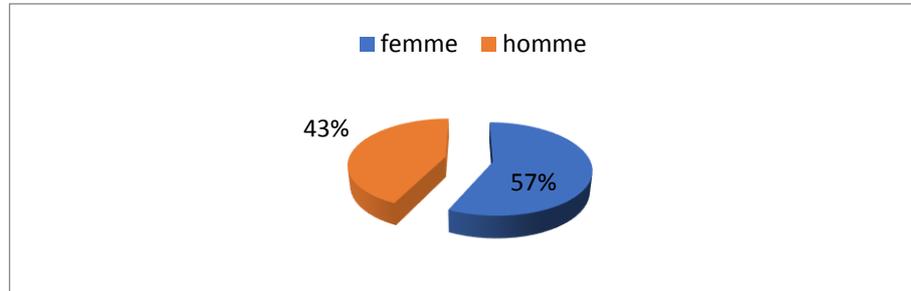


Figure 20 : Représentation selon le sexe (sexe ratio).

Chez les hommes l'âge moyen est de 56,62 ans (de 26 à 81 ans) et chez les femmes l'âge moyen est de 54,89 ans (de 28 à 90 ans) (**Tableau 08**). Les hommes étant en moyenne plus jeunes que les femmes (54,89 ans *versus* 56,62 ans).

Tableau 08 : Distribution des patients DT 2 selon le sexe.

Sexe	Effectifs	Moyenne âges	Minimum	Maximum	Ecart-type
Hommes	43	56,62	26	81	14,649
Femmes	57	54,89	28	90	13,800

1.2 Niveau d'hémoglobine glyquée

L'hémoglobine glyquée (HbA1C) est le produit résultant d'une réaction de fixation non enzymatique de glucose sur une extrémité N-terminale (résidu valine) des chaînes de l'hémoglobine. Son dosage fournit un index de la concentration glycémique moyenne des deux ou trois mois précédents (**Boudouda et Boudraa, 2017**). L'*American Diabetes Association* recommande comme l'une des quatre options pour le diagnostic du diabète l'HbA1C avec un seuil de dépistage de 6,5 % indépendamment de l'origine ethnique, du sexe et de l'âge [1]. D'après les analyses des données récoltées auprès du laboratoire, le niveau d'HbA1c moyen des personnes DT2 était de 7,33% aussi bien pour les hommes que pour les femmes (**Tableau 09**). En ce qui concerne le taux de glycémie à jeun, les proportions sont presque identiques, elles sont respectivement de 2,5 g/l et 2,47 g/l pour les hommes et les femmes (**Tableau 09**). Ces chiffres glycémiques à jeun pose le diagnostic DT2, confirmé par le questionnaire, chez les patients étudiés. En effet, selon les critères de l'OMS (Organisation mondiale de la santé), il y

Résultats et discussion

a diabète quand la glycémie à jeun est supérieure ou égale à au moins deux reprises à 7 mmol/l ou 1,26 g/l.

Tableau 09 : Caractéristiques des taux moyens deHbA1C en pourcentage et de la glycémie à jeun en g/l selon le sexe.

Paramètres biologiques	Moyenne	Minimum	Maximum	Ecart-type
HbA1C % (Hommes)	7,33	6,73	8,78	0,75
Glycémie g/l(Hommes)	2,50	1,81	3,3	0,526
HbA1C %(Femmes)	7,33	5,75	8,6	1,0217
Glycémie g/l(Femmes)	2,479	2,13	2,78	0,24

Les variations de l'HbA1C en fonction de l'âge et du sexe ont été comparées à celles de la glycémie à jeun. Les moyennes d'HbA1C et de glycémie à jeun augmentaient significativement avec l'âge pour les deux sexes. Chez les hommes, la tranche d'âge [56-65] présentait un léger fléchissement de la valeur d'HbA1C égale à 6,73%. Ce même fléchissement est observé chez les femmes pour la tranche d'âge de [66-75] avec une valeur d'HbA1C égale à 6,46% (**Figure 21**). Il est à noter que 100% des patients hommes présentés une HbA1C > 6,5 %, alors que chez les femmes cette proportion descend à 79,06%. En effet, les femmes dont les tranches d'âges de [26-35] et [66-75] présentés respectivement des valeurs moyennes d'HbA1C de 5,75% et 6,46% qui sont < 6,5%.

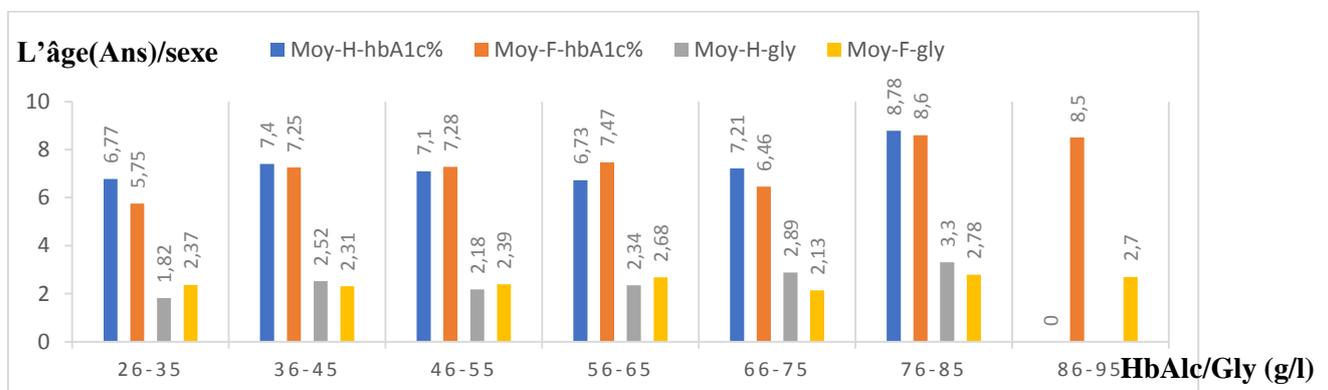


Figure 21 : Répartition du taux moyen deHbA1c et de la glycémie à jeun en fonction des tranches d'âges et selon le sexe.

Résultats et discussion

Le traitement de l'hyperglycémie du patient DT2 est centré sur le patient, en individualisant les cibles d'HbA1c, d'une part, et le choix des approches pharmacologiques, d'autre part. Le niveau d'HbA1c ciblé est généralement < 7%, mais il faut tenir compte de l'âge du patient, de la durée de son diabète et de la présence de comorbidités, dont les complications CV.

1.3 Tension artérielle

La tension artérielle (TA) élevée est un facteur de risque important de mortalité et d'incapacité, en particulier chez les personnes atteintes de diabète. L'hypertension est aussi un principal facteur contributif de l'insuffisance rénale et des maladies oculaires chez les diabétiques. Les diabétiques qui n'obtiennent pas un contrôle de la TA (c'est-à-dire une valeur cible de moins de 130/80 mm Hg) ont un taux de mortalité et de morbidité plus élevé [2]. La TA moyenne chez les hommes et les femmes sont presque similaire, elles sont respectivement de 162/92 et 165/91 mmHg (**Tableau 10**). La totalité des patients DT2 (hommes et femmes) avaient une pression artérielle supérieure à 130/80 mmHg. Les patients DT2 présentent une hypertension.

Tableau 10 : Caractéristiques des taux moyens de la TA _{Max/Min} en mmHg selon le sexe.

Paramètre biologique	Moyenne	Minimum	Maximum	Ecart-type
TA _{Max} mmHg (Hommes)	162	156	171	5,2
TA _{Min} mmHg (Hommes)	92	90	94	1,9
TA _{Max} mmHg (Femmes)	165	157	180	7,7
TA _{Min} mmHg (Femmes)	91	84	100	5,7

La distribution des valeurs de la TA chez les deux sexes n'est pas uniforme en fonction des tranches d'âges (**Figure 22**). Chez les hommes et les femmes, la classe d'âge de 26 à 35 ans montre une TA de 157/93 mmHg *versus* 158/95 mmHg. Ces valeurs sont considérées comme étant les plus basses par rapport aux autres catégories des tranches d'âges. A l'opposé la tranche d'âge qui présente des valeurs de TA élevé est celle de 66 à 75 ans avec des valeurs

Résultats et discussion

de 171/90 mmHg pour les hommes. Pour celle des femmes cette tranche d'âge est de 56 à 65 ans avec une TA de 170/97 mmHg (**Figure 22**).

Les objectifs tensionnels doivent aujourd'hui être individualisés chez le patient diabétique (selon l'âge, les comorbidités, les complications cardiovasculaires et rénales, les effets secondaires des traitements, l'observance...), avec sans doute un intérêt à aller vers les valeurs basses pour la majorité des patients mais à rester plus prudent pour les patients les plus fragiles ou présentant des complications vasculaires avancées. C'est le sens des toutes dernières recommandations de l'ESC préconisant un objectif < 140/85 mmHg pour la majorité des patients et < 130/80 mmHg pour les patients les plus jeunes et à risque cardiovasculaire élevé. Les recommandations 2016 de l'*American Diabetes Association* vont exactement dans le même sens (< 140/90 mmHg en général, < 130/80 mmHg pour les patients les plus jeunes et à risque cardiovasculaire élevé) [3].

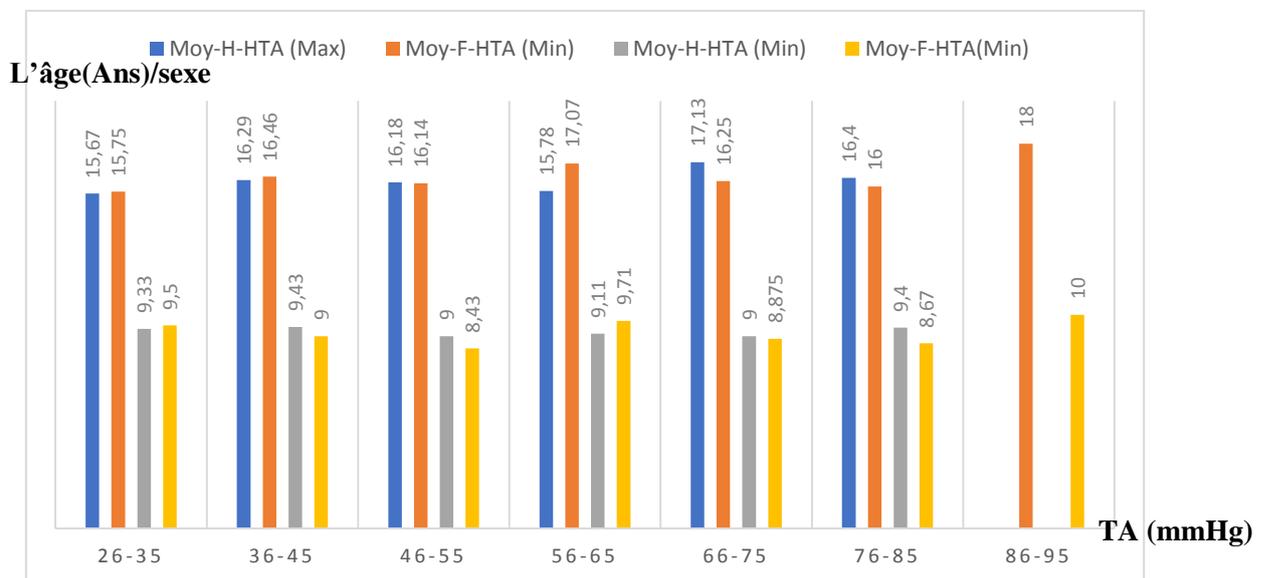


Figure 22 : Répartition du taux moyen de la TA en fonction des tranches d'âges et selon le sexe.

1.4 Niveaux lipidiques

En présence de diabète de type 2, le profil lipidique le plus fréquent est une hypertriglycémie accompagnée d'un faible taux de cholestérol, des lipoprotéines de haute densité (C-HDL) et d'un taux plasmatique relativement normal de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL) [4].

1.4.1 Dosage du cholestérol

En France il est considéré que le diagnostic de l'hypercholestérolémie correspond à un taux de cholestérol total supérieur ou égal à 2,20 g/l [5]. L'analyse des données montre que le taux moyen de cholestérol respectivement chez les hommes et chez les femmes est de 2,18 g/l

Résultats et discussion

et de 2,05 g/l (**Tableau 11**). Ces résultats sont dans le domaine des valeurs normales pour les deux sexes.

Tableau 11:Caractéristiques des taux moyens de cholestérol en g/l selon le sexe.

Paramètre biologique	Moyenne	Minimum	Maximum	Ecart-type
Cholestérol g/l (Hommes)	2,18	1,92	2,3	0,137
Cholestérol g/l (Femmes)	2,05	1,68	2,46	0,257

La répartition de ces valeurs moyennes en fonction des classes d'âges est nettement divergente chez les deux sexes et entre les classes d'âges (**Figure 23**). Chez les hommes les tranches d'âges suivantes : [36-45 ans], [66-75 ans] et [76-85 ans] présentent des valeurs de cholestérol total $\geq 2,2$ g/l, par contre chez les femmes elle est limitée uniquement aux 76-85 ans (**Figure 05**).

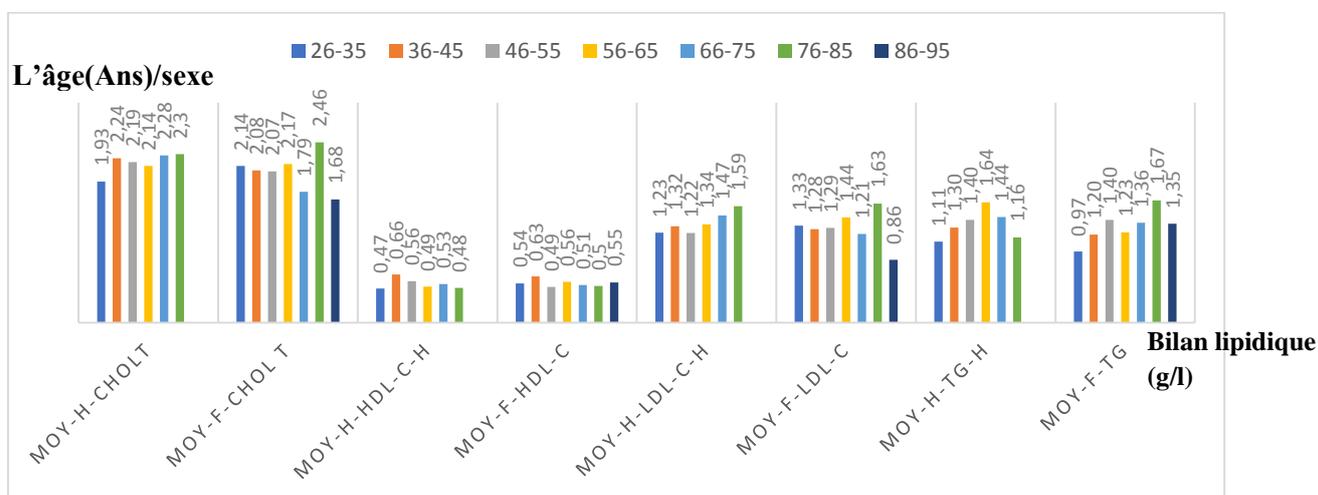


Figure 23 : Répartition du taux moyen du bilan lipidique en fonction des tranches d'âges et selon le sexe.

1.4.2 Dosage des triglycérides

Les limites de références des triglycérides sont comprises entre 1,50 et 2,00 g/l (1,7 et 2,3 mmol/L) en fonction de l'âge [5]. Les résultats obtenus montrent que les valeurs du taux moyen des triglycérides sont normales ($< 1,5$ g/L) pour les deux sexes. Chez les hommes ce taux moyen est de 1,34 g / l et chez les femmes il est de 1,31 g/l (**Tableau 12**). La **figure 23** présente la

Résultats et discussion

répartition des taux moyens des triglycérides en fonction des tranches d'âges. La distribution des valeurs est nettement divergente chez les deux sexes et entre les classes d'âges.

Tableau 12 : Caractéristiques des taux moyens des triglycérides en g/l selon le sexe.

Paramètre biologique	Moyenne	Minimum	Maximum	Ecart-type
Triglycérides g/l (Hommes)	1,34	1,10	1,64	0,195
Triglycérides g/l (Femmes)	1,31	0,97	1,66	0,213

1.4.3 Dosage du HDL cholestérol

Sa valeur idéale est de 0,45 g/L chez l'homme et 0,55 g/L chez la femme [5]. Les valeurs obtenues sont similaires pour les deux sexes (**Tableau 13**). Le taux moyen de HDL-cholestérol est de 0,53 g/l. Cette valeur est dans le domaine des plages normales. La **figure 23** présente la répartition des taux moyens du HDL-cholestérol en fonction des tranches d'âges. La distribution des valeurs est nettement divergente chez les deux sexes et entre les classes d'âges.

Tableau 13 : Caractéristiques des taux moyens de HDL cholestérol en g/l selon le sexe.

Paramètre biologique	Moyenne	Minimum	Maximum	Ecart-type
HDL cholestérol g/l (Hommes)	0,53	0,46	0,65	0,071
HDL cholestérol g/l (Femmes)	0,53	0,48	0,63	0,047

1.4.4 Dosage du LDL cholestérol

Il peut être évalué par la formule de Friedewald à partir des valeurs du cholestérol total, du HDL cholestérol et des triglycérides.

$$\text{En g/L LDL cholestérol} = (\text{cholestérol total}) - (\text{HDL cholestérol}) - (\text{triglycérides} / 5)$$

Résultats et discussion

En l'absence de facteurs de risque (FDR) cardiovasculaire associés, le bilan est considéré comme anormal si LDL-c $\geq 1,60$ g/l (4,1 mmol/l) et/ou HDL-c $< 0,40$ g/l (**Boudouda et Boudraa, 2017**). Les recommandations conjointes de la Société européenne de cardiologie (ESC) et de la Société européenne d'athérosclérose (EAS) préconisent comme principal objectif un taux de LDL-C $< 1,0$ g/L pour l'ensemble des patients diabétiques de type 2. L'objectif secondaire pour ces patients est un taux de non-HDL-C $< 1,3$ g/L (**Boudouda et Boudraa, 2017**). Pour les patients diabétiques de plus de 40 ans avec un autre facteur de risque cardiovasculaire ou une atteinte d'un organe cible, l'objectif principal est encore plus strict : LDL-C $< 0,7$ g/L. Un non-HDL < 1 g/L.

D'après les valeurs obtenues les hommes et les femmes ont des taux moyens de LDL-C respectivement de 1,36 g/l et 1,29 g/l (**Tableau 14**). Ce bilan est considéré comme anormal puisque les résultats sont $> 1,0$ g/l et concernent toutes les tranches d'âges (**Figure 23**). D'un autre côté, les patients DT 2 avaient un taux moyen de non-HDL-C $> 1,3$ g/L pour les deux sexes. Chez les hommes cette valeur est de 1,66 g/L et chez les femmes elle est de 1,59 g/l (**Tableau 14**).

Tableau 14 : Caractéristiques des taux moyens de LDL cholestérol en g/l selon le sexe.

Paramètres biologiques	Moyenne	Minimum	Maximum	Ecart-type
LDL cholestérol g/l(Hommes)	1,36	1,22	1,59	0,142
LDL cholestérol g/l(Femmes)	1,29	0,86	1,62	0,233
non-HDL-C g/l(Hommes)	1,66	1,08	2,6	0,32
non-HDL-C g/l(Femmes)	1,5	1,05	2,25	2,25

1.5 Surpoids et obésité

Selon l'O.M.S : "L'obésité est définie comme un excès de masse grasse qui entraîne des conséquences néfastes pour la santé". En pratique, l'obésité se définit à partir de l'index de masse corporelle (I.M.C.) [5] :

$$\text{IMC} = \text{Poids (kg)} / \text{Taille (m)}^2$$

Résultats et discussion

$18,5 < \text{IMC} < 25 = \text{Corpulence normale}$
 $25 < \text{IMC} < 30 = \text{Surpoids}$
 $30 < \text{IMC} < 35 = \text{Obésité modérée}$
 $35 < \text{IMC} < 40 = \text{Obésité sévère}$
 $\text{IMC} < 40 = \text{Obésité morbide ou cliniquement sévère}$

L'IMC moyen des personnes DT2 était estimé à 28,10 kg/m² chez les hommes et 27,31 kg/m² chez les femmes (**Tableau 15**).

Tableau 15 : Caractéristiques de l'IMC (Kg/m²) selon le sexe.

Paramètre anthropométrique	Moyenne	Minimum	Maximum	Ecart-type
IMC (kg/m ²) (Hommes)	28,10	25	35,2	2,67
IMC (kg/m ²) (Femmes)	27,31	24	34,2	2,24

La totalité de l'échantillon, homme et femme confondu, sont en surpoids avec un IMC >25 et < 30. Ce surpoids, quel que soit le sexe, était à son apogée pour la tranche d'âge de 46-55 ans et plus marqué, uniquement chez les femmes, pour la tranche d'âge de 66-75 ans (**Figure 24**). Cet état des choses peut être expliqué par le fait que les femmes ont une faible activité physique, une nourriture riche en lipides générant une obésité associée à un taux plasmatique et tissulaire élevé en acides gras libre.

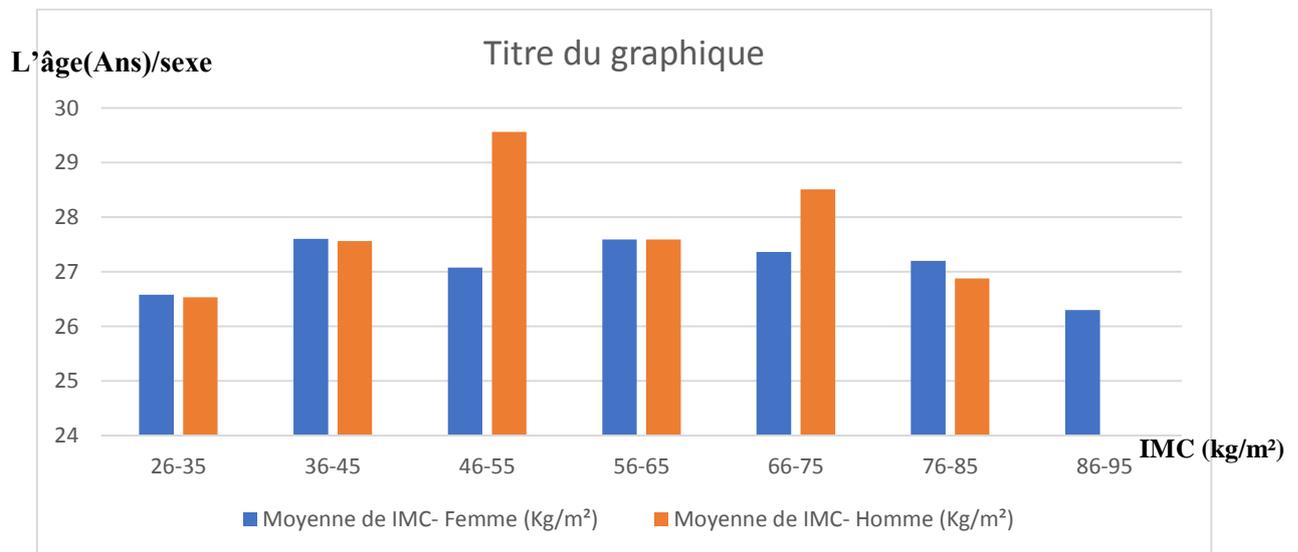


Figure 24 : Répartition de l'IMC en fonction des tranches d'âges et selon le sexe.

2 Données

On souhaite expliquer la variation du taux de « **non-HDL-C** (g/l) » qui est considéré comme la variable (Y) à partir des différents paramètres biologiques et anthropométriques :

Résultats et discussion

X_1 « Sexe », X_2 « Age », X_3 « HbA1c (%) », X_4 « gly (g/l) », X_5 « Chol T (g/l) », X_6 « HDLC (g/l) », X_7 « LDLC (g/l) », X_8 « TG (g/l) », X_9 « HTA_{Max} (mmHg) », X_{10} « HTA_{Min} (mmHg) » et X_{11} « IMC (kg/m²) » ; soit 11 variables explicatives (10 variables quantitatives et 1 variable qualitative). Nous disposons de $n = 100$ observations.

3 Définition

Le modèle de régression multiple est une généralisation du modèle de régression simple lorsque les variables explicatives sont en nombre fini [7]. Nous cherchons à expliquer les valeurs prises par la variable endogène Y (variable dépendante) à l'aide de p variables exogènes X_j (variables indépendantes), ($j= 1; : : : ; p$). Nous supposons donc que les données collectées suivent le modèle suivant:

$$y_i = b_0 + b_1 X_{i1} + b_2 X_{i2} + \dots + b_p X_{ip} + \epsilon_i, i = 1, \dots, n$$

Où :

- Y est la variable à expliquer (à valeurs dans R) ;
- X_1, \dots, X_p sont les variables explicatives (à valeurs dans R)
- ϵ est le terme d'erreur aléatoire du modèle ;
- $\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_p$ sont les paramètres à estimer ;
- $i = 1; : : : ; n$ correspond au numéro des observations [8].

4 Estimation des paramètres de la régression

D'après le **tableau 16**, les coefficients estimés sont :

$b_0 = 0,01724378$, $b_1 = - 0,00093536$, $b_2 = 0,00014036$, $b_3 = - 0,00228059$, $b_4 = 0,0050429$, $b_5 = - 0,00047922$, $b_6 = - 0,02310979$, $b_7 = 0,98351881$, $b_8 = 0,1896994$, $b_9 = 0,00555877$, $b_{10} = - 0,0047005$, $b_{11} = -0,00046995$.

D'après notre régression linéaire multiple le taux de **non-HDL-C** suit l'équation suivante :

Taux **non-HDL-C** = $0,01724378 - 0,00093536 * X_1 + 0,00014036 * X_2 - 0,00228059 * X_3 + 0,0050429 * X_4 - 0,00047922 * X_5 - 0,02310979 * X_6 + 0,98351881 * X_7 + 0,1896994 * X_8 + 0,00555877 * X_9 - 0,0047005 * X_{10} - 0,00046995 * X_{11}$.

Connaissant les variables X_i , le modèle est le suivant :

Taux **non-HDL-C** = $0,01724378 - 0,00093536 * \text{Sexe} + 0,00014036 * \text{Age} - 0,00228059 * \text{HbA1c} + 0,0050429 * \text{gly} - 0,00047922 * \text{Chol T} - 0,02310979 * \text{HDL C} + 0,98351881 * \text{LDL C} + 0,1896994 * \text{TG} + 0,00555877 * \text{HTA}_{\text{Max}} - 0,0047005 * \text{HTA}_{\text{Min}} - 0,00046995 * \text{IMC}$.

Tableau 16 : Estimation des paramètres de régression.

Résultats et discussion

	<i>Coefficients</i>	<i>Erreur-type</i>	<i>pour seuil de</i>	<i>pour seuil de</i>	<i>pour seuil de</i>	<i>pour seuil de</i>
Constante	0,01724378	0,09463359	-0,17082058	0,20530815	-0,17082058	0,20530815
Homme	-0,00093536	0,00769644	-0,01623041	0,01435969	-0,01623041	0,01435969
Age	0,00014036	0,00029472	-0,00044533	0,00072606	-0,00044533	0,00072606
hb (%)	-0,00228059	0,00379625	-0,00982484	0,00526367	-0,00982484	0,00526367
gly (g/l)	0,0050429	0,00779762	-0,01045324	0,02053904	-0,01045324	0,02053904
Chol T (g/l)	-0,00047922	0,01474726	-0,02978631	0,02882786	-0,02978631	0,02882786
HDL C (g/l)	-0,02310979	0,02018321	-0,06321967	0,01700008	-0,06321967	0,01700008
LDL C (g/l)	0,98351881	0,01740702	0,94892601	1,01811162	0,94892601	1,01811162
TG (g/l)	0,1896994	0,01147403	0,16689718	0,21250162	0,16689718	0,21250162
HTA Max (mmHg)	0,00555877	0,00383411	-0,00206072	0,01317826	-0,00206072	0,01317826
HTA Min (mmHg)	-0,0047005	0,00505868	-0,01475355	0,00535255	-0,01475355	0,00535255
IMC (kg/m ²)	-0,00046995	0,00163625	-0,00372165	0,00278175	-0,00372165	0,00278175

Le **non-HDL-C** (cholestérol non HDL) représente le taux de cholestérol dans le sang qui n'est pas considéré comme du « bon cholestérol » et qui contribue donc au risque de développer une maladie cardiovasculaire (MCV). La fraction de non-HDL-cholestérol est maintenant considérée plus indicative que la fraction de LDL-cholestérol pour l'évaluation du risque de MCV parce qu'elle inclut toutes les fractions pouvant contribuer à la formation de la plaque de cholestérol dans les vaisseaux sanguins (LDL-cholestérol, VLDL, etc.)[9].

Dans le cas de cette étude, ils semblent que certaines variables explicatives (avec des coefficients négatifs) affectent le taux de non-HDL-C en abaissant la valeur de celui-ci. La prise en charge et la maîtrise de ces variables quantitatives (HbA1c, Chol T, HDL C, HTA_{Min}, IMC) et une variable qualitative (le genre « sexe ''homme'' ») joueraient un rôle positif sur l'état de santé des patient DT 2 (**Tableau 16**). Toutefois, le HDL-C est considéré comme étant un marqueur de risque et n'implique pas nécessairement d'être un « acteur » causal, tel que : âge, sexe, tabagisme, cholestérol total, tension artérielle systolique [10]. Un marqueur indique simplement la présence d'un processus d'athérosclérose (c'est un effet non une cause de ce processus) ou d'un autre acteur qui n'est peut-être pas mesurable (c'est alors la conséquence du facteur causal). Agir sur ce marqueur, n'aura aucun effet sur le processus [10].

A l'opposé les variables explicatives : Age, glycémie, LDL C, TG et HTA_{Max} entraîne une augmentation du taux de non-HDL-C. En effet, lorsque l'âge, la glycémie, ...etc. augmentent le taux du non HDL-C augmente aussi (**Tableau 16**). Ces variables auraient un impact négatif sur la santé des DT 2. En terme de traitement, on a vu se clarifier la « théorie du cholestérol LDL », selon laquelle l'excès de particules LDL est la cause de l'athérosclérose et que l'athérosclérose peut être prévenue en réduisant son facteur étiologique principal, le LDL.

Cette théorie (non plus une hypothèse) est confortée par de multiples observations épidémiologiques et génétiques ainsi que les études interventionnelles avec les statines et plus

Résultats et discussion

récemment avec l'ézétimibe. Les premières montrent qu'un taux élevé de cholestérol LDL ou le portage de variants génétiques susceptibles de causer une élévation (même minime) du taux de LDL-C sont associés à un risque plus grand de maladies cardiovasculaires au cours de la vie. Les dernières montrent que la réduction du taux de LDL-C associée à des traitements médicamenteux résulte en une réduction proportionnelle des événements cardiovasculaires [10].

De plus, les taux de triglycérides (TG) restent actuellement un bon candidat thérapeutique, principalement parce qu'ils sont présents dans le VLDL qui sont eux aussi athérogènes. En effet, le paramètre non-HDL-C résume (selon la formule de Friedewald) la somme des deux fractions potentiellement athérogènes du cholestérol : cholestérol-LDL + cholestérol VLDL ; ce dernier (VLDL-C) étant particulièrement élevé en présence d'un HDL-C bas et de TG élevés notamment dans le diabète.

5 Statistiques de la régression

Habituellement, l'intensité de la relation entre deux prédicteurs ou plus (variables indépendantes ou X) et la variable dépendante (Y) s'exprime par le coefficient de corrélation R , qui est la racine carrée du R^2 . En régression multiple, R peut prendre des valeurs comprises entre 0 et 1 [11]. Le coefficient de corrélation qui a été obtenu est assez proche de 1, il est égale à 0,99276226 (Tableau 17). Ce résultat permet de mettre en évidence un lien linéaire entre la variable dépendante (y) et les variables indépendantes.

Tableau 17 : Statistiques de la régression.

<i>Statistiques de la régression</i>	
Coefficient de détermination multiple	0,99276226
Coefficient de détermination R^2	0,98557691
Coefficient de détermination R^2	0,98377403
Erreur-type	0,03675318
Observations	100

Le coefficient de corrélation n'est pas suffisant, en effet on a recours au coefficient de détermination qui quantifie la capacité du modèle à expliquer les variations de Y . En d'autres termes, ce coefficient indique dans quelle mesure la valeur d'une variable dépendante varie avec la variation des valeurs des variables indépendantes (aussi appelée variables explicatives).

Résultats et discussion

Le coefficient de détermination mesurer R^2 associée à l'estimation du modèle est égale à 0,98557691 (**Tableau 17**). C'est-à-dire que le model obtenu arrive à expliquer 98,55% de part de variabilité de Y.

Au demeurant, ce R^2 est un indicateur de qualité, mais il présente un défaut ennuyeux : plus nous augmentons le nombre de variables explicatives, même non pertinentes, n'ayant aucun rapport avec le problème que l'on cherche à résoudre, plus grande sera sa valeur, mécaniquement (**Rakotomalala, 2018**). Il faudrait donc intégrer une nouvelle notion pour contrecarrer l'évolution du R^2 . C'est exactement ce que fait le R^2 -ajusté (ou R^2 -corrigé). Son principal avantage est qu'il permet de comparer des modèles imbriqués. Nous constatons que le R^2 -ajusté obtenu est plus faible avec R^2 -ajusté = 0,98377403 < $R^2 = 0,98557691$ (**Tableau 17**).

6 Test de significativité globale de la régression

Le test de significativité globale consiste à vérifier qu'il existe au moins une variable pertinente parmi les explicatives. La statistique de test F peut être obtenue par le rapport entre les carrés moyens expliqués et résiduels lus dans le tableau d'analyse de variance $F = CME/CMR = 0,73843463/0,0013508 = 546,66623$ (**Tableau 18**). Puisque la p-value ($5,8244E^{-76}$) est inférieure au risque 5% que l'on s'est choisi, nous concluons que la régression est globalement significative. Une des variables explicatives au moins est pertinente pour expliquer la variable dépendante.

Tableau 18 : Analyse de la variance.

	<i>Degré de liberté</i>	<i>Somme des carrés</i>	<i>Moyenne des carrés</i>	<i>F</i>	<i>Valeur critique de F</i>
Régression	11	8,12278094	0,73843463	546,66623	$5,8244E^{-76}$
Résidus	88	0,11887006	0,0013508		
Total	99	8,241651			

7 Test de significativité chaque coefficient pris individuellement

Nous passons maintenant à la significativité individuelle des coefficients pour évaluer la contribution de chaque variable. Nous testons uniquement les coefficients associés aux variables (b_1, b_2, \dots, b_{11}), avec $H_0 : b_j = 0$ vs. $H_1 : b_j \neq 0$.

Au risque 5%, seul le coefficient des variables LDLC (g/l) et TG (g/l) sont significatif c.-à-d. significativement différent de l'hypothèse 0 avec une p-value respectivement de $6,1765E^{-71}$ et de $9,9213E^{-29}$; inférieure à 0.05 (**Tableau 19**).

Résultats et discussion

Tableau 19 : Test de significativité de chaque coefficient.

	<i>Statistique t</i>	<i>Probabilité</i>
Constante	0,1822163	0,85583208
Homme	-0,12153163	0,90354705
Age	0,47626063	0,63506907
hb (%)	-0,60074652	0,549553
gly (g/l)	0,64672248	0,51949485
Chol T (g/l)	-0,03249569	0,97415035
HDLC (g/l)	-1,14500122	0,25531321
LDLC (g/l)	56,5012591	6,1765E-71
TG (g/l)	16,5329378	9,9213E-29
HTA Max (mr	1,44982063	0,15066325
HTA Min (mr	-0,92919581	0,35532947
IMC (kg/m ²)	-0,28721145	0,77462564

Conclusion

Conclusion

Conclusion

L'obésité et le diabète de type 2 forment déjà une pandémie mondiale, le concept de diabétisé qui associe une insulino-résistance sévère et un syndrome métabolique avec excès d'adiposité viscérale. Les diabétiques de type 2 présentent dans 90% des cas un syndrome métabolique qui les exposerait vigoureusement au risque cardiovasculaire si leur diabète n'est toutefois pas pris en charge correctement. En effet, chez la personne diabétique, le risque des maladies cardiovasculaire est fortement augmenté, par rapport à la population non diabétique. Les facteurs de risque connus (HTA, dyslipidémies, obésité et tabagisme contribuent le plus à l'élévation du risque, mais de nombreux autres facteurs jouent encore mal connu aujourd'hui.

Le rôle du LDL cholestérol dans la prédiction des maladies cardiovasculaires a été confirmé, qu'est-ce que le non-HDL cholestérol ? Le cholestérol non HDL (non-HDL-C) représente le taux de cholestérol dans le sang qui n'est pas considéré comme du « bon cholestérol » et qui contribue donc au risque de développer une maladie cardiovasculaire (MCV). La fraction de non-HDL-cholestérol inclut toutes les fractions pouvant contribuer à la formation de la plaque de cholestérol dans les vaisseaux sanguins (LDL-cholestérol, VLDL, etc.). En effet, LDL-cholestérol n'est qu'une partie du non-HDL cholestérol.

Cette étude a été réalisée grâce à l'utilisation de la régression linéaire multiple et a permis d'expliquer la variation du taux de « **Non-HDL-C (g/l)** » qui est considéré comme la variable (**Y**) à partir des différents paramètres biologiques et anthropométriques : Sexe, Age, HbA1c (%), gly (g/l), Chol T (g/l), HDL C (g/l), LDL C (g/l), TG (g/l), HTA Max (mm Hg), HTA Min (mm Hg) et IMC (kg/m²) ; soit 11 variables explicatives (10 variables quantitatives et 1 variable qualitative « sexe »). Nous disposons de **n** = 100 observations.

D'après les analyses des données récoltées auprès du laboratoire d'analyse, le niveau d'HbA1c moyen des personnes DT2 était de 7,33% aussi bien pour les hommes que pour les femmes. En ce qui concerne le taux de glycémie à jeun, les proportions sont presque identiques, elles sont respectivement de 2,5 g/l et 2,47 g/l pour les hommes et les femmes. La TA moyenne chez les hommes et les femmes sont presque similaires, elles sont respectivement de 163/92 et 165/91 mmHg. La totalité des patients DT2 (hommes et femmes) avaient une pression artérielle supérieure à 130/80 mmHg. Les patients DT2 présentent une hypertension. Le taux moyen de cholestérol-HDL respectivement chez les hommes et chez les femmes est de 2,18 g/l et de 2,10 g/l. Ces résultats sont dans le domaine des valeurs normales pour les deux sexes. Les valeurs du taux moyen des triglycérides sont normales (< 1,5 g/L) pour les deux sexes. Chez les hommes ce taux moyen est de 1,34 g / l et chez les femmes il est de 1,31 g/l. Le taux moyen de HDL-cholestérol est de 0,53 g/l. Cette valeur est dans le domaine des plages normales. Les hommes et les femmes ont des taux moyens de LDL-C respectivement de 1,36 g/l et 1,29 g/l.

Conclusion

Ce bilan est considéré comme anormal puisque les résultats sont $> 1,0$ g/l et concernent toutes les tranches d'âges. D'un autre côté, les patients DT 2 avaient un taux moyen de non-HDL-C $> 1,3$ g/L pour les deux sexes. Chez les hommes cette valeur est de 1,66 g/L et chez les femmes elle est de 1,59 g/l. La totalité de l'échantillon, homme et femme confondu, sont en surpoids ($25 > \text{IMC} < 30$).

D'après notre régression linéaire multiple le taux de **non-HDL-C** suit l'équation suivante :

$$\text{Taux non-HDL-C} = 0,01724378 - 0,00093536 * \text{Sexe} + 0,00014036 * \text{Age} - 0,00228059 * \text{HbA1c} + 0,0050429 * \text{gly} - 0,00047922 * \text{Chol T} - 0,02310979 * \text{HDL C} + 0,98351881 * \text{LDL C} + 0,1896994 * \text{TG} + 0,00555877 * \text{HTA Max} - 0,0047005 * \text{HTA Min} - 0,00046995 * \text{IMC}.$$

Les résultats obtenus montrent que le coefficient de corrélation qui a été obtenu est assez proche de 1, il est égal à 0,99. Ce résultat permet de mettre en évidence un lien linéaire entre la variable dépendante (Y) et les variables indépendantes. Et le coefficient de détermination R² associée à l'estimation du modèle est égal à 0,98. C'est-à-dire que le modèle obtenu arrive à expliquer 98,55% de part de variabilité de Y. La régression est globalement significative puisque la statistique de test F présente une p-value ($5,8244\text{E}-76$) inférieure au risque 5%. Sur les 11 variables explicatives seuls les coefficients des variables LDL-C (g/l) et TG (g/l) sont significatifs avec une p-value respectivement de $6,1765\text{E}-71$ et de $9,9213\text{E}-29$ qui sont inférieures à 0.05. Ces résultats permettent d'établir l'association entre un taux de non-HDL cholestérol élevé et le risque d'apparition des pathologies cardiovasculaires chez les diabétiques de type 2. Des taux élevés de LDL-C sont associés à un risque plus grand de maladies cardiovasculaires au cours de la vie. La réduction du taux de LDL-C associée à des traitements médicamenteux résulte en une diminution proportionnelle des événements cardiovasculaires. De plus, les taux de triglycérides (TG) restent actuellement un bon candidat thérapeutique, principalement parce qu'ils sont présents dans le VLDL qui sont eux aussi athérogènes.

Afin d'éviter ou de retarder les complications cardiovasculaires il conviendrait de prévenir certains facteurs de risque liés à la maladie, le sevrage du tabac s'impose mais aussi l'activité physique régulière qui empêche la survenue de l'obésité. Ce pendant en présence des facteurs de risque prédictifs des pathologies cardio-vasculaires d'autres examens biologiques peuvent nous renseigner sur la probabilité d'apparition de ces maladies. Nous venons de confirmer encore une fois que le non HDL-cholestérol représente actuellement une nouvelle entité biologique d'appréciation du risque cardio-vasculaire, et représente ainsi un outil additionnel d'évaluation de ce risque aux côtés du LDL cholestérol déjà connu.

Références Bibliographiques

Références Bibliographiques

- Agence de la santé publique du Canada.** (2008a). Le diabète au Canada : Faits et chiffres.
- Agence de santé publique du Canada.** (2008b). La prévention du diabète de type 2.
- Agnès Hartemann-Heurtier., Camille Deybach.** 2012. Artériopathie oblitérante des membres inférieurs et diabète sucré.
- Alberti.** (2010). The Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. Dans Holt., Cockram, Flyvbjerg, & Goldstein. (Éds), Textbook of Diabetes (4e éd., pp. 24-30). Blackwell Publishing Ltd.
- Aline Autisme.** mardi 6 juillet 2009. Le cholestérol, dégradation du cholestérol page 1/1.
- **Amed S., Dean H., Panagiotopoulos C., Sellers E., Hadjiyanakis S., Laubscher T., Dannenbaum D., Shah B., Booth G.,& HamiltonJ.** (2010). Type 2 diabetes, medication-induced diabetes, and monogenic diabetes in Canadian children: a prospective national surveillance study, *Diabetes Care*, 8(3): 393-406.
- American Diabetes Association,** 2010« Diagnosis and classification of diabetes mellitus », *Diabetes Care*, vol. 36, supplément 1, p. S67–74.
- André J Scheen.** (2006). Stratégie thérapeutique chez le patients diabétique de type 2 obèse service de Diabétologie, Nutrition et maladies métaboliques, CHU Sart Tilman,b-4000 Liège, Belgique.
- Azebaze Alain Patrick.** (2004). les artériopathies diabétiques des membres inférieurs, service de médecine interne de l'hôpital du point-g, université de Bamako, faculté de médecine de pharmacie et d'Odontostomatologie.
- Blicklé JF.** Traitement oraux du diabète. EMC - Endocrinologie-Nutrition. 10-366-R-20, 1999: 1-14.
- Boden G., She P., Mozzoli M., Cheung P., Gumireddy K., Reddy P., Xiang X., Luo Z., Ruderman N.** (2005). Free fatty acids produce insulin resistance and activate the proinflammatory nuclear factor-kappaB pathway in rat liver. *Diabetes*. 54, 12: 3458-3465.
- Boudouda K. & Boudraa R.** Corrélation entre la glycémie et le taux de l'hémoglobine glyquée : Relation avec les facteurs environnementaux des patients diabétiques. Mémoire de Master en Biochimie/Nutrition Moléculaire et Santé. Université Frères Mentouri, Constantine 1. 2017.
- **Brandle M., Lehmann R., Spinass GA.** (2001). Epidémiologie, diagnostic et prophylaxie de maladie coronarienne en présence de diabète sucré de type 2, *Forum Med Suisse* No 21, 545/549.
- **Brown MS., Goldstein JL.** (1986). A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*, 232, 34–47.

Références Bibliographiques

- **Bruno RM., Penno G., Daniele G., Pucci L., Lucchesi D., et al.** (2012). Type 2 diabetes mellitus worsens arterial stiffness in hypertensive patients through endothelial dysfunction. *Diabetologia*.
- Canadien diabetes Association** clinical practice Guidelines Expert committee (ACD). (2013).
- Créative Commons Attribution-Share Alike Licences**.2009. Wikimedia Foundation, Inccholestérol-physiology.
- Centers for Disease Control and Prevention**. (2011).
- Claud Zinsou**. (2005). Chapitre 19, métabolisme des lipoprotéines, page 7/9.
- Corinne Berger**. (2004). Dyslipidémie et dyslipidémie, L'expert forme.
- **CM Adams., Reitz JK., De Brabander., JD Feramisco., L Li MS Brown., and JL Goldstein**. (2004); *Biol. Chem.*; Vol. 279; pp 489-500.
- Dallongeville J.** (2001). Revision of old risk factors: triglycérides. *Annales de médecine interne*, 152 (3). 180-183.
- Djadoun S.** Influence de l'hexane acidifié sur extraction d'huile de grignon d'olive assisté par microonde (mémoire). (2015). Tizi ouzo : université Mouloud Mammeri .
- **John Mancini MD, FRCPC, FACP, FACC. Robert. Hegele, FRCPC, FACP, Lawrence. Leiter MD, FRCPC, FACP, FAHA.** Dyslipidémie. Comité d'experts des Lignes directrices de pratique clinique de l'Association canadienne du diabète.
- FabrizioAndeelli, Delphine Jaquier.** Hépto-gastro (montrouge). (2006). 13 (3), 185-190,.
- Farnier M.** (2002). Dyslipidémies du diabétique. Paris: John libbeyEurotext. 8p.
- Fédération Internationale du Diabète. Atlas du Diabète de la FID.** (2003). Bruxelles. 6e éd. FID : 1-160.
- Figaro Magazine.** (2000). le cholestérol, composition des aliments en cholestérol.
- Florence B.** (2016). Stress oxydant et pathologie diabétique : Impact de l'hyperglycémie et de l'albumine glyquée sur les cellules cardiaques et adipeuses. Thèse doctorat : Médecine humaine et pathologie. Saint-Denis : Université de La Réunion, 208p.
- **Frank W., Pfrieder W.** (2003). Le rôle inattendu du cholestérol dans le développement cérébral Unité « Neurotransmission et sécrétion neuroendocrine » CNRS, N°1,2^{eme} trimestre, page 33.
- Frison-Roche.** (2004). 'thérapeutique cardiovasculaire, *N Engl J Med* 1998 ; 339 :229-34.
- **Gervois P., Balduyck M., Brousseau T.** (2008). Maladies cardiovasculaires : marqueurs de l'athérosclérose, de la maladie coronarienne et de l'accident vasculaire cérébral. In : Durand., Beaudoux. (eds). *Biochimie médicale : marqueurs actuels et perspectives*. Paris: lavoisier, 99–114.
- Glomset JA.** (1968). The plasma lecithins: cholesterol acyltransferase reaction. *Journal of Lipid Research*, 9, 155–167.

Références Bibliographiques

- **Goodman DS., Hulley SB., et al.** (1988). Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Archives Internal Medicine, 148 (1), 36–69.
- **Grundy SM., Cleeman JI., Merz CNB., et al.** (2004). Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment Panel III Guidelines. Circulation, 110, 227-39.
- **Guillausseau PJ., Meas T., Virally M., Laloi-Michelin M., Medeau V., Kevorkian JP.** (2008). Abnormalities in insulin secretion in type 2 diabetes mellitus. Diabetes Metab. 34 (suppl 2) : S43-8.
- Guillausseau PJ.** (1995). Le diabète non insulino – dépendant. Collection Stratégies thérapeutiques, édition Espaces 34, Montpellier.
- Guimont Marie-Christine.** 23 juin 1998. La lipoprotéine Lp(a) : son intérêt dans l'interprétation du bilan lipidique, page 12/198.
- **Hames BD, Hooper NM, Houghton JD.** (2006). L'Essentiel en Biochimie. Paris: BERTI.
- Hames BD., Hooper NM., Houghton JD.** (2000). L'essentiel en biochimie. Paris : Berti. 324-328.
- Harper HA., Rodwel VW., Mayes PA.** (1982). Précis de biochimie. 5e éd. Canada : Les presses de l'université laval ; P. 138,42.
- Hélène Fagherazzi pagel.** (2002). Actualités sur le diabète de type 2, institut de -l'information scientifique de technique, Service sciences de la vie, page 3/70.
- Henquin JC.** (2005). Le traitement pharmacologique du diabète de type 2 : mode d'action des médicaments d'aujourd'hui et de demain, Unité d'Endocrinologie et Métabolisme, Faculté de médecine UCL, Bruxelles.
- **L.Houti¹H., Ouhaibi-Djellouli²I., Hamani-Medjaoui³S., Lardjam Hetraf⁴L., Goumidi⁵S.** **Mediène-Benchekor².** (2016). Diabetes & Metabolism. Volume 42. PA54.
- Jamieson.** (2002). Cholestanolmc.
- Jonas A.** (2000). Lecithin cholesterol acyltransferase. Biochim Biophys Acta, 1529 (1-3), 45–256.
- Katy Perlemuter., Gilles Montalescot., Jean pierre Bassand.** (2002). infarctus du myocarde, page 2/40.
- **Knowler W., c E. Barrett-Connor, S. E. Fowler, R F. Hamman, J. M. Lachin, E. A. Walker and D. M. Nathan.** (2002). Reduction in the incidence of type 2 diabete with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 346(6): 393-403.
- Koohman J., Rohm KH.** (2003). Atlas de poche de Biochimie. 3eéd. Paris : Science Flammarion ; .p 46-49.

Références Bibliographiques

- L'hypertension chez les diabétiques de type 2. Mise à jour sur le traitement pharmacologique. Norm R.C. Campbell, MD FRCPC.
- **Lagrost L., Masson D., Chapman J.** (2005). L'athérosclérose- physiopathologie lipoprotéines et métabolisme lipidique. La Société française d'athérosclérose. 128-229.
- Laloi-Michelin M.** Physiopathologie du diabète de type 2. La revue de médecine interne. (2003), 24: 730-737.
- Laverdet B.** (2011). Physiopathologie du pancréas : rôle de l'inflammation dans la cancérogénèse du pancréas exocrine. Thèse. Limoges : faculté de pharmacie.
- Loïc Etienne.** (2006). Dyslipidémie, Médecin Urgentiste.
- **Malloy MJ., Kane JP.** (2001). A risk factor for atherosclerosis: triglyceride-rich lipoproteins. *Advances in Internal Medicine*, 47, 111–136.
- Marie-Céline Jaquier.** (2009). le cholestérol de A à Z.
- Maunand B.** (2002). Diabète, l'infirmière en diabétologie. Deuxième édition, Lamarre, Paris.
- Michel Farnier.** (2002). Dyslipidémies du diabétique. Paris : John Libbey Eurotext. 8p.
- **Monabeka HG., Bouenizabila E., Mbadanga-Mupangu., NSakala-kibangu., Etitiele F.** (1998). Hypertension artérielle et diabète sucré a propos de 152 diabétiques hypertendus, *Médecine d'Afrique Noire* 45 (2).
- Moussard C.** (2006) .Biochimie structurale et métabolique. 3^ééd. Belgique : De Boeck ; P, 150, 201-2.
- Nobel Julien.** (2009). Prise en charge des patients diabétique dans un groupement interprofessionnel de santé territoriale ; Evaluation de 52 patients du groupement des professionnels de santé du pays Beaunois, faculté de médecine de DIJON.
- **Olofsson SO., Asp L., Borén J.** (1999). The assembly and secretion of apolipoprotein B-containing lipoproteins. *Current Opinion in Lipidology*, 10 (4), 341–346.
- Omar Dahmani.** (2007). Métabolisme du cholestérol, source et anabolisme de cholestérol, page 2.
- Organisation mondiale de la santé (OMS).** (2002). Série de rapport technique, NO. 727, Genève, (comité OMS d'experts du diabète sucré).
- Paillasse Michael.** (2009). Métabolisme du cholestérol et cancer, l'université Toulouse III- Paul Sabatier.
- Patrick Lustenberger., Jean André.** (2006). le métabolisme du cholestérol et des stéroïdes, *Biochimie et Biologie Moléculaire*, page 322, 323.
- **Perlemuter L., Collin De L'hortet.** (1995). Diabète et maladies métaboliques. Deuxième édition, Masson, Paris.

Références Bibliographiques

- Persu A.** (2005). Traitement de l'hypertension artérielle du sujet diabétique, service Néphrologie, cliniques universitaires. Bruxelles, Belgique.
- Philippe B.** (2001). Endocrinologie. L'éd. De Boeck ; P. 76-81.
- Pierrick Horde.** (2009). Rôle de provenance du cholestérol, Synthèse de la VITD.
- Pr Jean-Louis Mas.** (2012). Cœur et diabète, hôpital Sainte-Anne, Paris.
- **Pollak F., Kherroubi M., Buyschaert M.** (2007). Dyslipidémie et diabète sucré de type 2, service de nutrition, Diabétologie et métabolisme, université catholique. Chili.
- Raes M.** (2011). Biologie, le cholestérol : de la molécule à l'athérosclérose, en passant par les lipoprotéines et leurs récepteurs, URBC, page 3, 5, 30/ 50.
- Renkin JPM.** (2007). Le diabète de type 2, une maladie cardiovasculaire le point de vue du cardiologue, Cliniques universitaires Saint Luc Service de pathologie cardiovasculaire. Bruxelles.
- Rolf Stockli, Lukas Zimmerli.** (2009). hypertension et diabète, Forum Med Suisse 2 (36), 626/629.
- Saïle R., Taki H.** (2007). Cholestérol, lipoprotéines et athérosclérose : de la biochimie la physiopathologie. Les Technologies de Laboratoire : 2, 4-11.
- Smacos.** (1997). Abécédaire de la santé : le cholestérol, pharmacie centrale Y Verdon.
- Sophia A.** Cholestérol et lipides. (2013). Disponible sur : <https://www.ameli-sophia.fr/diabete/mieux-connaître-diabete/prevention-des-risques-cardiovasculaires/cesterol-et-lipides/diabete-et-lipides.html>.
- Tsirtsikolou D.** (2002). Les hyperlipidémies diagnostic des hyperlipidémies.
- Vergés B.** Hyperlipidémies des diabétiques, service d'endocrinologie, de diabétologie et des maladies métaboliques, hôpital du bocage. Dijon - France.
- **Virally ML., Kevorkian JP., Riveline JP.** (2004). Prévention du diabète de type 2. SangThrombose Vaisseaux, 16 (4), 193-199.
- Virally M., Blicklé J.F., Girard J., Halimi S., Simon D., Guillausseau P.J.** (2007). Type 2 diabetes mellitus: epidemiology, pathophysiology, unmet needs and therapeutical perspectives. Diabetes Metab., 33: 231-246.
- **Wasan KM., Brocks DR., Lee SD., et al.** (2008). Impact of lipoproteins on the biological activity and disposition of hydrophobic drugs: implications for drug discovery. Nat Rev Drug Discov, 7 (1), 84-99.
- **Weir GC., Bonner-Weir S.** (2004). Five stages of evolving beta-cell dysfunction during progression to diabetes. Diabetes. 53, (Suppl. 3) : S16-21.
- Wemeau L., Vialettes B., Schlienger L.** (2014). Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition .2eéd . Paris: Elsevier Masson: 534(4): 157-8, 469.

Références Bibliographiques

- Yamagishi S.** (2011).cardiovascular disease in recent onset diabetes mellitus. Journal of cardiology 57: 257-262.
- **ZhaoY., Van Berkel TJ., Van Eck M.** (2010). Relative roles of various efflux pathways in net cholesterol efflux from macrophage foam cells in atherosclerotic lesions.Current Opinion in Lipidology, 21(5), 441–453.

Webographie

- [1]La dyslipidémie du diabétique de type 2 : scolarite.fmp-usmba.ac.ma › *mediatheque* › *e_theses*.
- [2]L'hypertension chez les diabétiques de type 2: www.ncbi.nlm.nih.gov › pmc › articles › PMC3173443
- [3] <https://www.sfdiabete.org/mediatheque/kiosque/articles-qdm/objectifs-tensionnels-chez-le-patient-diabetique-de-type-2-lheure>
- [4]Dyslipidémie Canadian Journal of Diabetes: www.canadianjournalofdiabetes.com
- [5] <https://www.caducee.net/DossierSpecialises/endocrinologie/dyslipidemies.asp>
- [6] <https://www.chirurgien-digestif.com/obesite-presentation>
- [7] Master1 PMPSTA21. Méthodes des statistiques pour l'analyse des données en psychologie. Chapitre 4 : Régression linéaire. Université Paris Ouest, Nanterre.
- [8] Licence 3 MIASHS. Chapitre II : Régression linéaire multiple. Université de Bordeaux Marie Chavent.
- [9] <https://www.biron.com/fr/glossaire/non-hdl-c/>
- [10] <https://www.louvainmedical.be/fr/article/nouveautes-2016-en-dyslipidemie>.
- [11] [Http://www.statsoft.fr/concepts-statistiques/regression-multiple/regression multiple.htm](Http://www.statsoft.fr/concepts-statistiques/regression-multiple/regression%20multiple.htm)

Diabetes & Metabolism

Volume 42