الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

Ministère de l'Enseignement supérieur
et de la Recherche Scientifique
Université de Mouloud MAAMERI
Faculté de Médecine
Tizi-Ouzou
Département de Pharmacie
N° d'ordre :

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

جامعة مولود معمري
كلية الطب
تيزي وزو

Mémoire de fin d'étude

Présenté et soutenu publiquement
Le 10 octobre 2022
En vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie
Thème

Objectifs lipidiques chez les diabétiques type 2 avec complication cardiovasculaire

Réalisé par :

Boulkis Meriem — **Smaili Yasmine**

Bouinoune Madiha — **Boubekri Ahlem**

Encadré par :

Dr DAHMANI D

Composition du jury

Pr Tibiche A	**Prof**	**Faculté de médecine**	**UMMTO**	**Président de jury**
Dr Dahmani D	**MAHU**	**Faculté de médecine**	**UMMTO**	**Promotrice**
Dr sahraoui S	**Résidente**	**CHU-TO**		**Co-Promotrice**
Dr Mehni Mel	**Ex- MAHU**	**Faculté de médecine**	**UMMTO**	**Examinateur**

Année universitaire: 2021-2022

REMERCIMENTS

- Premièrement nous remercions Dieu source de toute connaissance
- Au terme de ce travail, nous adressons nos remerciements les plus sincères à notre promotrice Dr **DAHMANI D** Maitre Assistante Hospitalo-universitaire au niveau du CHU de Tizi-Ouzou /UMMTO pour sa disponibilité, son aide et ses conseils précieux tout au long de ce travail.
- Nous remercions **Dr Sahraoui S** Résidente en épidémiologie au CHU Nedir Mohamed. Ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu voir le jour sans votre aide et votre encadrement exceptionnel.
- Nous tenons à remercier **Pr Tibiche A** professeur hospitalo-universitaire en épidémiologie au CHU de Tizi-Ouzou / UMMTO pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de présider le jury.
- Nous remercions **Dr Mehni** d'avoir accepté d'examiner ce travail.
- Nous ne manquons pas de remercier **Pr Zaoui. N** chef de service de cardiologie a l'EPH Omar yacef et **Dr Chaabi** résidente en chirurgie et l'ensemble du personnel du service de cardiologie pour nous avoir accueillies et facilitées la réalisation de ce travail.
- Nous tenons également à remercier le chef de service cardiologie Pr **Kichou .B** à CHU Nedir Mohamed et le personnel de service.
- A toute l'équipe et au personnel du laboratoire de biochimie du CHU Nedir Mohamed, maîtres assistants, assistants, résidents, techniciens.
- Enfin, nous tenons à remercier toute personne ayant contribué de près ou de loin à l'accomplissement de ce mémoire de fin d'étude, on vous dit :

Merci

Dédicace

Je remercie tout d'abord ALLAH « soubhanahou wa taalla » le tout puissant, le clément, et le miséricordieux qui m'a donné la vie et m'a accordé la chance pour faire ce mémoire.

Je dédie le titre de docteur en pharmacie:

A la mémoire de mes chères grand-mères (MEBARKA et ZOHRA)
J'aurais aimé que vous soyez parmi nous en ce moment, pour partager avec moi cette joie et recueillir le fruit de vos encouragements.
Le destin en a décidé autrement, Puisse dieu vous bercer dans sa miséricorde.

A mes très chères parents (Naima et Ammar) *qui m'ont guidé durant les moments les plus pénibles de ce long chemin, ma mère qui a été à mes côtés et ma soutenu durant toute ma vie, et mon père qui a sacrifié toute sa vie afin de me voir devenir ce que je suis, merci infiniment mes parents.*

A mes très chères sœurs *:* ***Chahrazed*** *et* ***Maissa***

A mes adorables nièces *:* ***Fatima el Zahra*** *et* ***Chourouk***

A mes amies, à mes camarades de la promotion 2016

A touts les personnes ayant attribué à la réalisation de ce travail

Et pour toute personne qui lutte pour un avenir meilleur .....

Melle Boulkis Meriem

Dédicace

Je rends grâce à ALLAH

Tout miséricordieux, le très miséricordieux, le maître des destins, qui a fait que je sois dans ce monde et qui m'a apporté un soutien sans faille et le courage nécessaire pour surmonter tous les obstacles et qui m'a permis de voir ce jour attendu.

Du profond du mon cœur, je tiens à dédier ce modeste travail en signe de remerciement et de reconnaissance ;

A la mémoire de ma chère grand-mère : Yama Fatima

J'aurais beaucoup aimé que tu sois encore parmi nous, pour partager avec moi cette joie. Je garderai toujours une grande place pour toi dans mon cœur et tes paroles resteront toujours graver dans ma mémoire.

A mes chers parents ; aujourd'hui je mets entre vos mains le fruit de toutes les sacrifices que vous avez déployé pour moi, tout ce que je suis c'est grâce à vous et tout ce que j'ai fait c'est pour vous, pour vous rendre fière de moi. Puisse Dieu vous bénir, vous accorder une bonne santé, beaucoup de bonheur et vous donner une longue vie.

A mes chères sœurs ; qui ont supporté tous mes caprices, mes sauts d'humeurs et mes épisodes de colère durant tout mon cursus, qui m'ont appris ce que signifiait vraiment le mot « famille », elles sont pour moi de vrais cadeaux. Que dieu les gardes et les protège de tout mal.

A mes chers frères ; Mohamed et Mahrez

Je voudrais vous dire que vous êtes mes épaules, que Dieu puisse vous apporter santé et longue vie.

A mes adorables neveux ; Ryad ;Iyad

Mes petits bouts de sucre je vous souhaite tout le bonheur du monde

A mes amies, à mes camarades de la promotion 2016

Ces années passées à Tizi-Ouzou ont été riches en belles rencontres et en beaux moments que ce soit sur les bancs de la fac, aux séances de TP ou durant la période d'internat, je profite de cette occasion pour remercier tous ceux qui sont entrés dans ma vie et on y ajouté quelque chose de beau.

Madiha

Dédicace

Je dédie ce modeste travail réalisé grâce à l'aide de ***ALLAH*** *Tout Puissant.*

A mon cher père ***SMAILI ALI*** *mon précieux offre du dieu qui doit ma vie et ma réussite, qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non à mes exigences. Ton soutien fut une lumière dans tout mon parcours. Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour et le respect que j'ai toujours eu pour toi. Ce travail est le fruit de tous les sacrifices que tu as déployés pour mon éducation. Je t'aime papa et j'implore le tout- mésecordieux pour qu'il t'accorde une bonne santé et une vie longue et heureuse.*

A ma mère ***LAKROUF NADIA*** *tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Que Dieu te préserve et te garde.*

A mes sœurs et frères ***FERIEL***, ***NOUR EL HOUDA***, ***KHAOULA***, ***AYOUB*** *et* ***MOHAMED SAID*** *je vous aime mes amours.*

A ma grande mère, mon grand-père mes oncles et mes tantes que dieu leur donne une longue et joyeuse vie.

A la mémoire de Amou ***SAID*** *qu'Allah t'accueille dans son vaste paradis.*

A tous mes enseignants qui m'ont enseigné de primaire à l'université .Vous étiez un guide et une boussole pour moi, vous m'avez montré le chemin du succès et m'avez accompagné tout au long de chemin. Merci pour tout ce que vous avez fait.

A mes amies et collègues ***SARAH***, ***ASMA*** *et* ***MANEL*** *merci pour votre compagnie et bons moments passés ensemble.*

Au membre du groupe ***MADIHA***, ***MERIEM*** *et* ***AHLEM*** *Merci pour votre soutien moral, votre patience et votre compréhension tout au long de ce travail.*

MLLE SMAILI YASMINE.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail réalisé grâce à l'aide de Dieu le tout puissant.

A mes chers parents, **Rachid** et **Nadjet** qui ont tant sacrifié pour moi et qui m'ont toujours soutenu et cru en moi. Je ne les remercierai jamais assez pour tout ce qu'ils m'ont donné. Puisse Dieu leur accorder une bonne santé, beaucoup de bonheur et une longue vie.

A mes frères, **Adel** et **Farouk** qui ont supporté mes délires durant les examens.

A toute la famille **Boubekri** et **Chibane** qui m'ont encouragé durant ces années d'étude.

A mes amis et collègues avec qui j'ai partagé des moments mémorables.

Ahlem

Table des matières

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction……………………………………………………………….……………………………1

Objectifs…………………….………………………………………………………………………….2

Partie théorique

Chapitre I : Diabète

1. Généralité………………………………………………………..…………………………...3

1.1. Rappel.…………………………………………………...……..…………………….…3

1.2. Épidémiologie…………………………………………………………………….……..…3

1.3. Classification du diabète..……………………………………………………….…..…..3

2. Diabète de type 2……. ………………………………………………………………….….…..5

2.1 Rappel…..…………………………………………………………………………….….…5

2.2. Physiopathologie….…..……………………………………………………….………..…6

2.3. Les facteurs de risques …..………………………………………………………………..8

2.4. Les symptômes du diabète...…………………………………………………...………12

2.5. Dépistage et diagnostic…………………………………………………………………...13

2.6. Les complications du diabète ………………………………………………….……………14

2.7. Prise en charge du diabète de type 2 ……………………………………………………..18

2.8. Surveillance du diabète……….……………………………………………………….…20

Chapitre II: Les Lipides

1. Lipides…………………..……………………………………………..….…………......23

1.1 .Généralités……………………………………………………………….…………….……23

1.2. Rôle des lipides………………………………………………...……………..…..23

1.3. Classification……………………………………………………………..........…25

2. Lipoprotéines……………………………………………………………………….……25

2.1. Structure……………………………………………………………...……..…...25

2.2. Classification………………………………………………………………………..26

2.3. Métabolisme des lipoprotéines……...……………………………….……..………28

3. La lipoprotéine (a)……..……...35
4. Les dyslipidémies…….…….36
4.1. Définition…….……...36
4.2. Classification…….……..37
4.3. Prise en charge des dyslipidémies …….……40
5. Dyslipidémie chez les diabétiques types2……..……..……..……...41

Chapitre III : Le bilan lipidique

1. Définition……..…….44
2. Les conditions de réalisations……...……44
3. Bilan lipidique systématique……...……...……...44
3.1. L'aspect du sérum……..…….……44
3.2. Dosage de cholestérol…….……....44
3.3. Dosage des triglycérides…….……47
3.4. Dosage du HDL-Cholestérol……..……..……...…….47
3.5. Dosage de LDL-c…….…...……...……...…….……50
3.6. Le non-HDL-c……..……..……...……...…...……...……52
4. Le bilan orienté…….……..……...……52
4.1. Les apolipoprotéines A1 et B……..……...……..……..52
4.2. Dosage de la Lipoprotéine (a) Lp(a)…..……...…….……53
4.3. Lipoprotéinogramme (lipidogramme)…….53
5. Valeurs de référence et interprétation des résultats……..……....…..……..……54
5.1. Valeurs de référence…….……..……54
5.2. Interprétation des paramètres du bilan lipidique……..……...55

Chapitre IV : Diabète et complications cardiovasculaires

1. Facteurs de risque cardiovasculaire ……...…….……..57
2. Les maladies cardiovasculaires…..……..……..……58
2.1. L'insuffisance cardiaque et la cardiomyopathie diabétique... ……..……...……..58
2.2 L'hypertension artérielle ……...…….……...…….…….59
2.3. L'infarctus de myocarde ……..…..…….……...59

2.4.Les accidents vasculaires cérébraux ……..…….…59
2.5. L'artériopathie oblitérant des membres inférieurs ……...…….....59
3. Mécanismes des complications vasculaires du diabète…….…60
3.1. L'athérosclérose……..…….……...60
3.2. Thrombose…….……61
3.3. Inflammation chronique et la protéine C- réactive ……...…….62
3.4. Hyperglycémie chronique……..…..……..……..62
3.5. Insulinorésistance (voir chapitre diabète)……..…….…...…...……63
4. Evaluation du RCV selon les recommandations ESC….……..63
4.1. Moyens pour réduire le risque cardiovasculaire….……65

Partie pratique

Chapitre I : Matériel et méthodes

1. Type, contexte, durée et but de l'étude.……..…….……..……67
2. Population étudiée…….……...……..……..…....67
2.1. Les critères d'inclusion……..…….……67
2.2. Les critères d'exclusion…….……...……..67
3. La phase pré-analytique…….……..……..68
3.1. Modalités de recueil des données…...……...……68
3.2. Ordonnance…….……...…….……..……..69
3.3. Ressources et matériels……..……..…….……..69
3.4. Le déroulement de l'étude…….……71
4. La phase analytique…….……..……72
4.1. L'analyse biochimique……..…..72
4.2. Les résultats …….…..73
4.3. Elimination des déchets…….…….…73
4.4. Description des automates…….…….……73
4.5. Méthodes de dosage…….……...…….…..75
5. phase post analytique……..……..……84
5.1. Conservation…….……..84
5.2. Résultats….…….……...……84

6. Analyse statistique…………………………………………………………………………..84
6.1. Exploitation statistique………………………………………………………………84
6.2. Définition des variables utilisées……………………………………………………..84
6.3. Tests statistiques ……………………………………………………………………........85
7. Considérations éthiques………………………………………………………………85

Chapitre II : Résultat

1. Volet descriptif…………………………………………………………………………...86
1.1. Description de la population d'étude …...…………………………………………..86
1.2. Histoire du diabète ….……..…………………………………………………….92
1.3. Comorbidités associés ……..……………………………………………………94
1.3.1. HTA ……………………………………………………………………………94
1.3.2. La dyslipidémie…………………………………………………………………95
1.3.3. L'insuffisance rénale……………………………………………………………96
1.4. Selon la cause d'admission ………..…………………………………...………..96
1.5. Selon les complications……………………………………………...……....…97
1.6. Selon les antécédents pathologiques familiaux...…………………………………...99
1.7. Les données biologiques …..…………………………………………………..100
1.8. Bilan lipidique………..…………………………………...…………...……..…104
1.9. Objectif lipidique ……..……………………………………………...………...107
1.9.1. LDL-c………..…..…………..………………………………….…………..107
1.9.2. Apo B……..…..……………………………………………………….………108
1.9.3. Non-HDL-c……..…………..………………………………...…………...….109
2. Volet analytique..……………………………………………………………………110
2.1. La relation entre le sexe et les différents paramètres anthropométriques………..…...…..110
2.2. La relation entre l'équilibre glycémique et les paramètres concernant l'histoire du diabète…………………………..……………………………………………………..…...…114
2.3. La relation entre le bilan lipidique et l'équilibre glycémique……….………..………..115
2.4. La relation entre le bilan lipidique et la prise de traitement hypolipémiant……….........119
2.5. La relation entre l'ancienneté du diabète et l'équilibre glycémique et les différentes complications cardiovasculaires………………………………………………………….…124

2.6. La relation entre les facteurs de risque cardiovasculaires et l'objectif LDL-c…..…..…...129
2.7. La relation entre les objectifs lipidiques et le nombre de FRCV……..…….....…….133
2.8. Corrélations entre les différents paramètres ……..……..……135

Chapitre III : Discussion

1. Contraintes et biais ……..……140
1.1. Contraintes ……...140
1.2. Bais ……..……..……...140
2. Discussion……..……..140
2.1. Les caractéristiques démographiques et anthropométriques…….……141
2.2. Dyslipidémie chez les DT2……..……..142
2.3. Les complications cardiovasculaires chez les DT2……..145
3. Les objectifs lipidiques……....148
4. Les corrélations……149
4.1. Le non-HDL-c avec le LDL-c et l'Apo B……149
4.2. Le LDL-c avec l'Apo B……151
4.3. Le HDL et l'Apo A……...153
4.4. Le LDL-c dosé et le LDL-c calculé……..153
Conclusion ……..155
Bibliographie……156
Annexes

Liste des abréviations

A-4Ph : Amino-4 phénazone
AAP : Aminoantipyrine
ABC : Adenosine triphosphate binding cassette
ABCA1 : ATP-binding Cassette A1
ACAT : Acyl-coenzyme A Cholestérol Acyl Transférase
ACTH : AdrenoCorticoTropicHormone
ADN : Acide désoxyribonucléique
ADA : American Diabetes Association
ADO : Antidiabétique oraux
ADP : Adénosinediphosphate
AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AG : Acide gras
AGE :Advancedglycation end-products
ALAT : Alanine amino transférase
AMORIS : apolipoprteine-related MOrtality RISK
ANAES : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
Apo : Apolipoprotéine
ASAT : Aspartate aminotransférase
ASCVD : Atherosclerotic Cardiovascular Disease
ATP : Adenosine triphosphate
AVC : Accidents vasculaires cérébraux
BAV : Blocs auriculo-ventriculaires
C-4 Ph : Chloro-4 phénol
CD36 : Cluster of differentiation 36
CE : Cholestérol estérase
CETP : Cholesteryl Ester Transfer Protein
CHU : Centre hospitalier universitaire
CM : Chylomicrons
CNGOF : Collège national des gynécologues et obstétriciens français
CO: Cholestérol oxydase
CRP: C-reactiveprotein
CT : Cholestérol total
CV : Cardiovasculaire
DASRI : Déchets d'activités de soins à risques infectieux
DEA : Diéthylaniline
DFG : débit de filtration glomérulaire
DG : Diabète gestationnel
DGAT : Diacylglycérol transférase
DSBmT : Disodium –sulfobutyl-m-toluidine
DT2: Diabète type 2
EAL: Exploration d'une anomalie lipidique
EAS: European Atherosclerosis Society
EDTA: Ethylène diamine tetra acetic acid
EHS : Etablissements Hospitaliers spécialisés

ESC: European Society of Cardiology
FABP: Fatty acid binding protein
FATP: Fatty acid transport protein
FFD : Fédération Française des Diabétiques
FID : fédération internationale du diabète
FRCV : Facteur de risque cardiovasculaire
G3P : Glycérol-3-phosphate
G6P: Glucose-6-phosphate
GAD: Glutamic acid decarboxylase
GGT: Gamma-glutamyl transpeptidase
GH: Growth hormone
GK: Glycérol kinase
GPIb : glycoprotéine Ib
HAS : haute autorité de santé
HBLF : hypobêtalipoprotéinémie familiale
HDL-c : High DensityLipoproteincholesterol
HGPO : hyperglycémie provoquée par voie orale
HK : Hexokinase
HMGcoA : HydroxyMéthyleGlytaryl Coenzyme A
HPLC: high performance liquid chromatography
HSDA: hydroxy-2 sulfo-3 propyl diméthoxy-3, 5 aniline
HTA : hypertension artérielle
IA2 : isletantigen 2
IC : insuffisance cardiaque
IDL : Intermediate Density Lipoprotein
IDM : infarctus de myocarde
IKK : Ikappa B kinase
IL-1β : Interleukine-1
IL-6 : Interleukine-6
IMC : Indice de masse corporelle
IR : insuffisance rénale
IRC : insuffisance rénal chronique
IRS : Insulinreceptorsubstrate
JAK-STAT : Janus kinases-signal transducers and activators of transcription
JNK: Jun N-terminal kinase
LADA: Latentauto-immune diabetes in adults
LCAT: Lécithine-Cholestérol-Acyl-Transférase
LCR : Liquide céphalo-rachidien
LDL: Low-density Lipoprotein
LDL-c: Low-density Lipoprotein cholesterol
LP : Lipoprotéine
Lp(a) : Lipoprotéine(a)
LPL : Lipoprotéine lipase
LRP : Lipoprotein receptor-relatedprotein
MAPK : Mitogen-activated protein kinase
MCV : Maladies cardiovasculaires
MG : Magnésium

MGAT: Monoacylglycérol acyltransférase
MODY: Maturity Onset Diabetes of the Young
MTP : Microsomal triglycerid transfer protein
NADP : Nicotinamide adénine di-nucléotide phosphate
NCEP : National cholesterol education program
ND : Néphropathie diabétique
NFS : Numération formule sanguine
NSTEMI : non ST elevation myocardial infraction
NPC1L1 : Niemann-Pick C1-like 1
OMS : Organisation Mondiale De La Santé
OP : Older people
PA : Pression artérielle
PAL : Phosphatase alcaline
PAI-1 : Plasminogen activator inhibitor
PAD : Pression artérielle diastolique
PAS : Pression artérielle systolique
PCSK9 :Proprotéine convertase subtilisine/kexine9
PEG : Polyéthylène glycol
PKC : Protein kinase C
PM : Poids moléculaire
POD : Peroxydase
RAC : Rapport albumine/créatinine
RE : Réticulum Endoplasmique
RD : Rétinopathie diabétique
RR : Risque relatif
SCA : syndrome coronarien aigue
SHH : Syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire
SOCS1 : Suppressor of cytokine signaling protein1
SCOS3 : Suppressor of cytokine signaling protein3
SCORE : Systematic Coronary Risk Estimation
SR-BI : Scavenger receptor BI
SREBP : Sterol regulatory element binding protein
STEMI: ST elevation myocardial infraction
TG: Triglycérides
TNF α: Tumor necrosis factors
TOD : Target organ lesion
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine
VLDL: Very Low Density Lipoprotein
ZnT8 : Zinc tronsporter 8

Liste des figures

Figure 1.Mécanisme d'insulinorésistance par inhibition du signal insuline par phosphorylation sur Ser/Thr des protéines IRS par l'action du TNFα……..…….……7
Figure 2. Mécanisme d'insulinorésistance médiée par l'IL6…….……8
Figure 3. La physiopathologie de l'acidocétose diabétique……..……15
Figure 4. Schéma de la pathogénèse de l'acidocétose diabétique (DKA) et de l'état hyperosmolaire hyperglycémique (HHS)…….……16
Figure 5. Mécanisme d'action et production des lactates par le metformine …….....17
Figure 6. Schéma représente la stratégie médicamenteuse pour les patients diabétiques de type 2……20
Figure 7. Classification des lipides …….…….25
Figure 8. Structure générale d'une lipoprotéine……..……..…26
Figure 9. Formation des chylomicrons…….……29
Figure 10. Métabolisme des chylomicrons…….…….30
Figure 11. Métabolisme des VLDL……...…….32
Figure 12. Métabolisme des HDL …….……..35
Figure 13.structure du Lp(a)……...……35
Figure 14. Principaux sites d'action de l'insuline dans le métabolisme des lipides……42
Figure 15. Dosage de CT par réaction enzymatique utilisant un chromogène phénolique ……..45
Figure 16. Dosage du cholestérol par spectroréflectométrie utilisant un chromogène non phénolique…….…46
Figure 17. Réaction de dosage du cholestérol par spectrophotométrie utilisant un chromogène non phénolique…….……....46
Figure 18. Principe de la méthode enzymatique de dosage des triglycérides……....…47
Figure 19. Principe de la méthode de dosage de HDL-c utilisant les enzymes modifiées avec la PEG……48
Figure 20. Principe de la méthode de dosage d'HDL-c en utilisant un mélange d'accélérateur et de détergent spécifique…….....49
Figure 21. Lipoprotéinogramme d'un sujet normo-lipidémique obtenu après électrophorèse du sérum dans un gel d'agarose et coloration par le Fat Red …….……....53
Figure 22. Diabète et insuffisance cardiaque……...58
Figure 23. Schéma représentant les étapes évolutives de la plaque d'athérome……...……..61
Figure 24. Risque cardiovasculaire chez le DT2……...……..64
Figure 25.approche étape par étape pour réduire le RCV chez le DT2……...65
Figure 26. Objectifs de traitement chez les DT 2 …….……..…...66
Figure 27.COBAS® 6000 ROCHE (originale 2022)……..74
Figure 28. Cobas Integra® 400+ de Roche(originale 2022)……..…….....74
Figure 29. D-10® de Bio-Rad (originale 2022)…….....75
Figure 30.Répartition de la population d'étude selon le sexe (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)……...……86
Figure 31. Répartition des patients diabétiques selon les tranches d'âge (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)……...87

Figure 32. Répartition des patients diabétiques selon l'IMC (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)…….....88
Figure 33.Répartition des patients diabétiques selon la wilaya de résidence (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)…….....88
Figure 34. Répartition des patients diabétiques selon la zone de résidence (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)……...89
Figure 35. Répartition des patients diabétiques selon l'activité physique (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)……...89
Figure 36. Répartition des patients diabétiques selon le suivi du régime alimentaire (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)……...…...90
Figure 37. Répartition des patients diabétiques selon la présence ou l'absence d'une alimentation déséquilibrée (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)……91
Figure 38. Répartition des patients diabétiques en fumeurs et non-fumeurs (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)…….……91
Figure 39. Répartition des patients diabétiques en consommateurs et non consommateurs d'alcool (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)…….....92
Figure 40.Répartition des patients diabétiques selon l'ancienneté du diabète (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)……...…….93
Figure 41.Répartition des patients diabétiques selon le type de traitement antidiabétique (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)…….93
Figure 42.Répartition des patients diabétiques selon le traitement de la dyslipidémie (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)…….94
Figure 43.Répartition des diabétiques selon les antécédents d'HTA (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022) ……..94
Figure 44.Répartition des patients diabétiques selon l'antécédent de dyslipidémie (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)…….....95
Figure 45.Répartition des patients diabétiques selon l'antécédent d'IR (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)…….……...96
Figure 46. Répartition des patients selon la cause d'admission (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)…….…..96
Figure47.Répartition des patients selon la présence ou l'absence de microangiopathie (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)……...…97
Figure 48. Répartition des patients selon le type de microangiopathie (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)…….……..98
Figure 49. Répartition des patients selon le type de macroangiopathie (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)……...……98
Figure 50.Répartition selon la présence et l'absence d'antécédents familiaux (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)……..…….99
Figure 51.Répartition des patients selon le type d'antécédents familiaux (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)…….....100

Figure 52. Répartition des patients selon la présence ou l'absence d'anémie (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)……..100
Figure 53. Répartition des patients diabétiques selon l'équilibre glycemique (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda,2022)……...101
Figure 54. Répartition des patients selon le DFG (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)……..102
Figure 55. Répartition des diabétiques selon le RAC (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)…….....103
Figure 56. Répartition des patients selon le taux sanguin d'acide urique (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)……...…..104
Figure 57. Répartition des patients selon le taux sanguin de cholestérol (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)……..104
Figure 58. Répartition des patients selon le taux de TG (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)…….105
Figure 59. Répartition des patients selon le taux d'HDLc (CHU de Tizi-Ouzou Et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)…….....106
Figure 60. Répartition des patients selon le taux de l'Apo A : (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)……106
Figure 61. Répartition des patients selon le taux de Lp (a) (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)……107
Figure 62. Répartition des patients diabétiques selon l'atteinte ou non de L'objectif LDL-c (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)……..…..….108
Figure 63. Répartition des patients selon le taux d'Apo B (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)……...….109
Figure 64. Répartition des patients selon le taux sanguin de Non- HDL-c (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)……110
Figure 65. Corrélation entre le taux d'Apo B et le taux de LDL-c……..135
Figure 66. Corrélation entre le taux d'Apo B et le taux de non-HDL-c……..……136
Figure 67. Corrélation entre le taux de LDL-c et le taux de non-HDL-c……..…..…..137
Figure 68. Corrélation entre le taux de HDL-c et le taux de l'Apo A……..138
Figure 69. Corrélation entre le taux de LDL-c calculé et le taux de LDL-c dosé……139

Liste des tableaux

Tableau 1.classification du diabète secondaire…….……..…….5
Tableau 2. Classification du surpoids et de l'obésité par l'IMC…..…….……10
Tableau 3. Classification des lipoprotéines……..……...….27
Tableau 4. Classification des apolipoprotéines…….28
Tableau 5. Classification des dyslipidémies selon Fredrickson et De Gennes…….....38
Tableau 6. Causes de dyslipidémies secondaires…….....39
Tableau 7. Objectifs de LDL-c en fonction du niveau de risque cardiovasculaire……...41
Tableau 8. Valeurs des lipides sériques selon les recommandations américaines……....55
Tableau 9. Répartition des sujets diabétiques selon les tranches d'âge et le sexe (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)……...111
Tableau 10. Répartition des sujets diabétiques selon l'IMC et le sexe (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Khedda, 2022)……...…….111
Tableau 11. Répartition des sujets diabétiques selon le suivi régime alimentaire et le sexe (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)…….……..112
Tableau 12. Répartition des sujets diabétiques selon la consommation des produits malsains et le sexe (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)…….……..……112
Tableau 13. Répartition des sujets diabétiques selon l'activité physique et le sexe (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)……...…113
Tableau 14. Répartition des sujets diabétiques selon le tabagisme et le sexe (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)……..……113
Tableau 15. Répartition des sujets diabétiques selon l'éthylisme et le sexe (CHU de Tizi-Ouzou et EHS Dedra Ben Kheda, 2022)…….…114
Tableau 16. Répartition des sujets diabétiques selon l'ancienneté du diabète et l'équilibre glycémique (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)……..……114
Tableau 17. Répartition des sujets diabétiques selon le traitement antidiabétiques et l'équilibre glycémique (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)…….…..…115
Tableau 18. Répartition des sujets diabétiques selon l'équilibre glycémique et le taux de CT (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)……...115
Tableau 19. Répartition des sujets diabétiques selon l'équilibre glycémique et le taux de TG (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)……...…116
Tableau 20. Répartition des sujets diabétiques selon l'équilibre glycémique et le taux de HDL-c (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)……..……..….116
Tableau 21. Répartition des sujets diabétiques selon l'équilibre glycémique et l'objectif de LDL-c (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)…….……117
Tableau 22. Répartition des sujets diabétiques selon l'équilibre glycémique et le taux de non-HDL-c (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)…….117
Tableau 23. Répartition des sujets diabétiques selon l'équilibre glycémique et le taux de l'Apo A (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)…….……..118
Tableau 24. Répartition des sujets diabétiques selon l'équilibre glycémique et le taux de l'Apo B (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)……118
Tableau 25. Répartition des sujets diabétiques selon l'équilibre glycémique et le taux de la Lp (a) (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)…….……..…..119
Tableau 26. Répartition des sujets diabétiques selon l'équilibre glycémique et la dyslipidémie (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)…….…..….....119

Tableau 27. Répartition des sujets diabétiques selon la prise de traitement hypolipémiant le taux de CT (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)……..…120
Tableau 28. Répartition des sujets diabétiques selon la prise de traitement hypolipémiant et le taux de TG (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)……..120
Tableau 29. Répartition des sujets diabétiques selon la prise de traitement hypolipémiant et le taux de HDL-c (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)……..…….121
Tableau 30. Répartition des sujets diabétiques selon la prise de traitement hypolipémiant et l'objectif de LDL-c (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)……....121
Tableau 31. Répartition des sujets diabétiques selon la prise de traitement hypolipémiant et le taux de non-HDL-c (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)……122
Tableau 32. Répartition des sujets diabétiques selon la prise de traitement hypolipémiant et le taux de l'Apo A (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)…….…..…..122
Tableau 33. Répartition des sujets diabétiques selon la prise de traitement hypolipémiant et le taux de l'Apo B (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)……..…123
Tableau 34. Répartition des sujets diabétiques selon le taux de la Lp (a) et la prise de traitement hypolipémiant (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)…..…123
Tableau 35. Répartition des sujets diabétiques selon la prise de traitement hypolipémiant et la dyslipidémie (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)…….…..124
Tableau 36. Répartition des sujets diabétiques selon l'ancienneté du diabète et la présence des microangiopathies (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)……...…124
Tableau 37. Répartition des sujets diabétiques selon l'équilibre glycémique et la présence des microangiopathies (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)……....125
Tableau 38. Répartition des sujets diabétiques selon l'ancienneté du diabète et la présence des coronaropathies (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)…….……...125
Tableau 39. Répartition des sujets diabétiques selon l'équilibre glycémique et la présence des coronaropathies (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)……..…..126
Tableau 40. Répartition des sujets diabétiques selon l'ancienneté du diabète et la présence des AOMI (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)…….……..……126
Tableau 41. Répartition des sujets diabétiques selon l'équilibre glycémique et la présence des AOMI (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)…….…..127
Tableau 42. Répartition des sujets diabétiques selon l'ancienneté du diabète et la présence des AVC (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)…….……..…..127
Tableau 43. Répartition des sujets diabétiques selon l'équilibre glycémique et la présence des AVC (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)……...……..128
Tableau 44. Répartition des sujets diabétiques selon l'ancienneté du diabète et la présence de l'HTA (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)……..……..128
Tableau 45. Répartition des sujets diabétiques selon la présence de l'HTA et l'équilibre glycémique (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)……..……..129
Tableau 46. Répartition des sujets diabétiques selon la présence de l'HTA et les microangiopathies (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)……..…129
Tableau 47. Répartition des sujets diabétiques selon l'objectif LDL-c et le sexe (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)……..……..……...130
Tableau 48. Répartition des sujets diabétiques selon les tranches d'âge et l'objectif LDL-c (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)……...…...….130
Tableau 49. Répartition des sujets diabétiques selon l'IMC et l'objectif LDL-c (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)……..…….131

Tableau 50. Répartition des sujets diabétiques selon le régime alimentaire et l'objectif LDL-c (CHU de Tizi-Ouzou et EHS Dedra Ben Kheda, 2022)……..……..131
Tableau 51. Répartition des sujets diabétiques selon la consommation de produits malsains et l'objectif LDL-c (CHU de Tizi-Ouzou et EHS deDraa Ben Kheda, 2022)……..……132
Tableau 52. Répartition des sujets diabétiques selon l'activité physique et l'objectif LDL-c (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)…….……....132
Tableau 53. Répartition des sujets diabétiques selon le tabagisme et l'objectif LDL-c (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)…….……..…133
Tableau 54. Répartition des sujets diabétiques selon l'éthylisme et l'objectif LDL-c (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)……..…..…133
Tableau 55. Répartition des sujets diabétiques selon l'objectif thérapeutique de LDL et le nombre de FRCV (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)…….……...134
Tableau 56. Répartition des sujets diabétiques selon le taux de l'Apo B et le nombre de FRCV (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)……..……134
Tableau 57. Répartition des sujets diabétiques selon le taux de non-HDL-c et le nombre de FRCV (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)…….…….……...134
Tableau58. Répartition des patients selon la prévalence de la dyslipidémie dans différentes étude……..…142
Tableau59. Prévalence de l'hypoHDLémie chez les patients DT2 dans différentes études……...…..143
Tableau 60. Prévalence de l'hypertriglycéridémie chez les patients DT2 dans différentes études……..144
Tableau 61. Prévalence de l'hypercholestérolémie chez les patients DT2 dans différentes études…….....145
Tableau 62. Répartition des patients selon la prévalence des AOMI et de l'AVC dans différentes études……...146
Tableau 63. Répartition des patients selon la prévalence des complications microangiopathies dans différentes études……...…..147

Introduction

Introduction

Le diabète de type 2 (DT2) est un ensemble de troubles métaboliques caractérisé par une hyperglycémie résultante d'un défaut de sécrétion et/ou d'action de l'insuline. Cette pathologie est associée à des dommages, des dysfonctionnements et des défaillances à long terme de divers organes, elle représente un facteur de risque majeur pour le développement de maladie cardiovasculaire (MCV) (1).
En effet celles-ci sont la cause la plus fréquente de morbidité et de mortalité dans la population diabétique (2).

L'insulinorésistance joue un rôle majeur dans le dérèglement du métabolisme lipidique. La présence de dyslipidémie chez les DT2 aggrave le risque cardiovasculaire (RCV) (3).
Le profil lipidique particulier du DT2 est souvent défini par un taux élevé de triglycérides (TG) et d'un taux bas de cholestérol HDL (HDL-c), ces anomalies quantitatives sont associées à d'autres anomalies qualitatives qui comprennent essentiellement des VLDL de grande taille, un enrichissement des LDL-c en triglycérides, une oxydation des LDL-c et une glycation des apolipoprotéines. Toutes ces anomalies (quantitatives et qualitatives) sont hautement athérogènes (4).

Il est donc nécessaire de bien prendre en charge cette catégorie particulière des patients qui sont à haut risque voire à très haut risque cardiovasculaire.
Afin de réduire et prévenir le RCV la société européenne de cardiologie préconise des objectifs lipidique LDL-c selon le niveau de RCV et propose notamment des stratégies thérapeutiques (traitement antidiabétique, statines …) mais aussi des mesures hygiéno-diététiques et ceux pour atteindre l'objectif défini (5).

Cependant, malgré les modifications du mode de vie et les traitements hypolipémiants, les patients diabétiques restent exposés à un risque considérable d'événements cardiovasculaires (2).

Dans cette optique, nous nous sommes intéressées à réaliser ce travail dans le but de déterminer le pourcentage de patients DT2 ayant atteints leur objectif lipidique.

Les objectifs de notre étude :

- **Objectif principal**

  Déterminer la fréquence des patients ayant atteint leurs objectifs lipidiques.

- **Objectifs secondaires**

  -Etude de corrélation entre l'Apo B et le LDL-c.

  - Etude de corrélation entre l'Apo B et le non-HDL-c.

  - Etude de corrélation entre le non-HDL-c et le LDL-c.

  - Etude de corrélation entre l'Apo A et le HDL-c.

  - Etude de corrélation entre le LDL-c dosé et le LDL-c calculé.

Partie théorique

Chapitre I : Diabète

1. Généralité

1.1. Rappel

Le diabète est un trouble métabolique caractérisé par une hyperglycémie chronique liée à une réduction de la sécrétion et/ou de l'action de l'insuline. Cette hyperglycémie chronique est associée, à long terme, à d'importantes complications cardiovasculaires(1).

1.2. Épidémiologie

Le diabète sucré est un problème de santé publique majeur. Il est parmi les dix premières causes de mortalité dans le monde(6).

En 2021, le diabète affecte plus de 537 millions d'adultes (20-79) ans dont 24 millions en Afrique. Cette prévalence est plus élevée dans les zones urbaines (12,1%) par rapport les zones rurales (8,3%) et dans les pays développés (11,1%) que dans les pays en voie de développent (5,5%). Son évolution est considérable et la fédération internationale du diabète (FID) prévoit 783 millions de personnes diabétiques en 2045(7).

Selon la FID, le nombre d'adultes âgés de 20 -79 ans décédés suite d'un diabète ou de ses complications est estimé à 4,7 millions en 2019(8) et à 6,7 millions en 2021 dont 416,000 en Afrique(9).

En Algérie, la prévalence du diabète connait également une augmentation considérable. Elle est estimée de 14,4% en 2018 dans la population âgée de 18 ans et plus, soit environ 4 millions de personnes diabétiques (10).

1.3. Classification de diabète

1.3.1 Le diabète type 1

Représente 10 % des cas de diabète, il se déclenche le plus souvent pendant l'enfance. Cette maladie métabolique chronique est grave par ses complications au niveau des vaisseaux sanguins et des nerfs, ainsi que par le risque d'acidocétose (11).

Le diabète de type 1 est un diabète insulinodépendant. Il est dû à la destruction des cellules β des ilots de Langerhans, suite à une défaillance du système immunitaire, induisant ainsi une

diminution de la production d'insuline. Son traitement repose sur l'injection régulière d'insuline (11,12).

Les signes cliniques les plus répondus sont : polydipsie, polyphagie, polyurie, amaigrissement important et fonte musculaire, fatigue et manque d'énergie (12).

1.3.2. Le diabète type 2

C'est la forme la plus courante et représente environ 90% de l'ensemble des diabétiques dans le monde.

Ses mécanismes sont l'insulinorésistance et l'insulinodéficience, qui aboutissent à l'hyperglycémie par une production excessive et un défaut d'utilisation du glucose circulant (13).

1.3.3. Le diabète gestationnel

Le diabète gestationnel (DG) est la perturbation métabolique la plus fréquente pendant la grossesse. C'est un trouble de la tolérance glucidique aboutissant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse. On regroupe deux populations : les femmes qui ont un diabète méconnu et que la grossesse va révéler et ce n'est pas un diabète gestationnel, et les femmes qui développent un diabète uniquement à l'occasion de la grossesse qui disparaitra en post partum et donc un vrai DG (14-15).

1.3.4. Autres types

1.3.4.1. Le diabète Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY)

Constitue 2 à 5 % de tous les cas de diabète. C'est une forme de diabète mono génique se caractérisant par une apparition typique avant l'âge de 25 ans, l'absence d'auto-immunité contre les cellules β et un mode de transmission autosomique dominant (16).

1.3.4.2. Le LADA (latent autoimmune diabetes in adults)

C'est une forme hétérogène de diabète. Son diagnostic repose sur trois critères : diagnostic à l'âge adulte (en général plus de 35 ans), auto-anticorps positifs et insulino-indépendance

transitoire (en général durant au moins six mois). Les anticorps retrouvés sont dans 90% des cas des anti-GAD et dans 18-24% des anti-IA2 ou anti-ZnT8 (17).

1.3.4.3. Le diabète secondaire

Tableau1.classification du diabète secondaire (18,19).

Pathologies	Mécanisme responsable du diabète
Acromégalie	-Augmentation de la néoglucogenèse -augmentation de la résistance à l'insuline
syndrome de cushing	-Augmentation de la néoglucogenèse -augmentation de la résistance à l'insuline
Phéochromocytome	-Augmentation de la néoglucogenèse -diminution de la sécrétion d'insuline
Hyperthyroïdie	-Augmentation de la néoglucogenèse -augmentation de l'absorption du glucose intestinal
Hyperaldostéronisme	-Hypokaliémie inhibe le relargage d'insuline
Glucagonome	-Excès de glucagon
Somatostatinome	-Inhibition de la sécrétion d'insuline
Maladies pancréatiques (fibrose kystique, cancer, pancréatite, pancréatectomie)	
Syndromes génétiques (syndrome de Down, ataxie de Friedreich, syndrome de Turner)	
Infections virales (rubéole congénitale, cytomégalovirus)	
Iatrogène : Glucocorticoïdes, anti-rejet, diurétiques thiazidiques, hormones thyroïdiennes, statines, les antiépileptiques	

2. Diabète de type 2

2.1 Rappel

L'insuline et le glucagon sont deux hormones sécrétées par le pancréas, elles agissent en balance afin de réguler le glucose sanguin, elles maintiennent donc l'homéostasie du glucose. L'ingestion d'aliments entraine l'augmentation de la production d'insuline dans les cellules Bêta des ilots de Langerhans et une diminution de la sécrétion du glucagon.

L'insuline régule le taux de glucose sanguin en agissant sur différents tissus. Au niveau du foie, elle stimule la glycogenèse et la conversion de l'excès de glucose en acides gras. Au niveau du

muscle squelettique, elle facilite l'absorption du glucose et des acides aminés, ces derniers sont utilisées pour la synthèse de protéines fonctionnelles, le glucose quant à lui est utilisé dans la glycolyse pour produire de l'énergie, il peut être également converti en glycogène. Au niveau du tissu adipeux, l'insuline stimule l'absorption des acides gras qui sont stockés sous forme de triglycérides.

L'insuline joue un rôle crucial dans plusieurs processus physiologiques, notamment l'équilibre glycémique et l'équilibre énergétique de plusieurs organes. Des perturbations dans ces processus peuvent conduire à des troubles métaboliques tels que le diabète (20).

2.2. Physiopathologie

Le diabète de type 2 est une maladie métabolique caractérisée par une hyperglycémie qui résulte d'une diminution de l'insulinosensibilité et de l'insulinosécrétion.
La pathogenèse est multifactorielle les patients présentent une association de degrés variables d'insulinorésistance et d'un défaut de sécrétion de l'insuline (21).

2.2.1 L'insulinorésistance

Elle correspond à une réponse biologique anormale à des concentrations normales d'insuline : diminution de la capacité de l'insuline à permettre l'entrée du glucose dans les cellules et à freiner la production du glucose par le foie (22,23).

La résistance à l'insuline est principalement attribuée à des facteurs environnementaux, l'obésité surtout androïde, avec une contribution du facteur génétique et de l'âge (21).
Le tissu adipeux obèse dysfonctionnel joue un rôle central dans le développement de la résistance à l'insuline.

Lorsqu'un individu devient obèse, la taille des adipocytes augmente et le tissu adipeux est alors dysfonctionnel. Il recrute des macrophages et d'autres cellules immunitaires favorisant l'inflammation et l'accumulation de la graisse ectopique. Il libère en excès des acides gras libres, des espèces réactives à l'oxygène, plusieurs types d'adipokines pro-inflammatoire sont secrétés

par le tissu adipeux obèse comme le TNF α, IL-1β, IL-6 altérant les voies de signalisation de l'insuline par divers mécanismes.

L'augmentation du TNF α par exemple favorise l'activité des protéines IKK, MAPK, JNK et PKC, qui ciblent directement les résidus sérines de la protéine substrat du récepteur de l'insuline IRS (24).

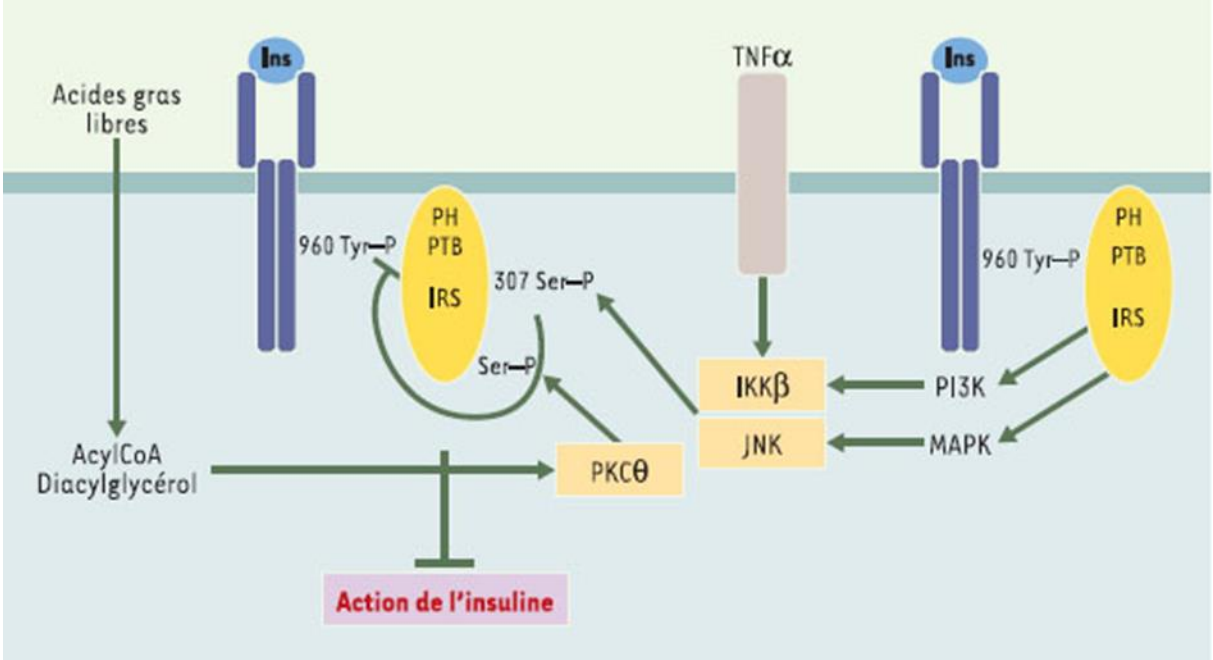


Figure 1. Mécanisme d'insulinorésistance par inhibition du signal insuline par phosphorylation sur Ser/Thr des protéines IRS par l'action du TNFα (25).

L'IL6 peut induire les voies de signalisations JAK-STAT et augmenter l'expression des protéines SOCS1 et SCOS3, qui peuvent dérégler la fonction du récepteur de l'insuline en induisant un blocage stérique de son interaction avec les protéines IRS ou en modifiant l'activité kinase (20).

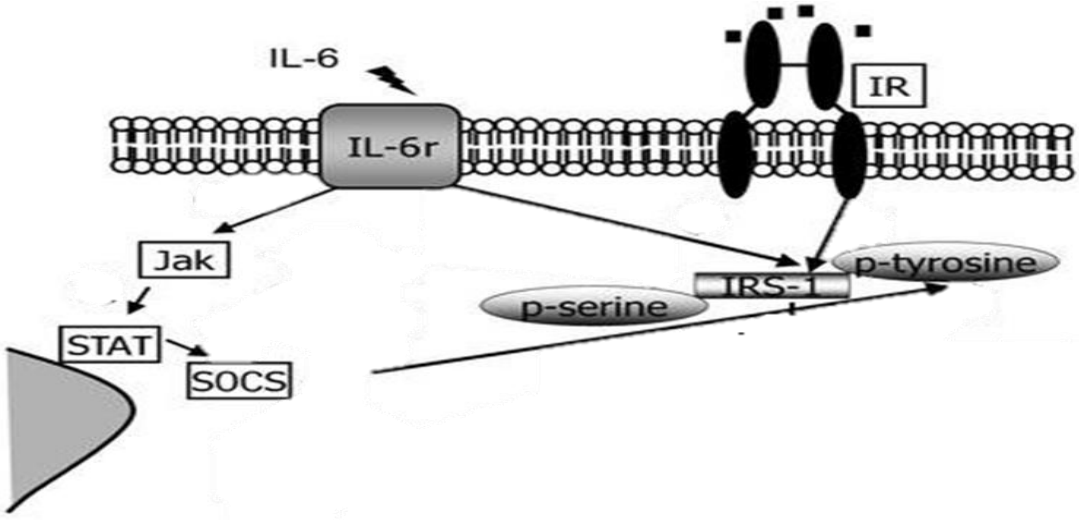


Figure 2 .Mécanisme d'insulinorésistance médiée par l'IL6(26).

2.2.2 L'insulinodéficience

L'insulinodéficience est due à un dysfonctionnement des cellules Bêta qui ne sécrètent plus d'insuline en quantité suffisante pour palier à l'hyperglycémie. La sécrétion défectueuse d'insuline résulte en grande partie d'influences génétiques, mais aussi du développement intra-utérin.

Il est prouvé que des défauts primaires dans la fonction des cellules Bêta peuvent survenir tôt dans la pathogenèse de la maladie, avant même le développement de l'obésité et de la résistance à l'insuline. Cependant, la glucotoxicité causée par l'insulinorésistance et la lipotoxicité survenant dans l'obésité, induisent un stress métabolique et oxydatif qui mènent à des lésions des cellules Bêta entrainant un dysfonctionnement de ces dernières.

De plus que chez de nombreux diabétiques de type 2 des quantités accrues du polypeptide amyloïde ont été détecté dans le pancréas. Des concentrations importantes d'amyline diminuent le signal du glucose dans les ilots de Langerhans et inhibent donc la sécrétion d'insuline (21,27).

2.3. Les facteurs de risques

L'étiopathogénie du diabète type 2 est compliquée et partiellement méconnu. Son étiologie est déterminée par l'interaction de plusieurs facteurs.

2.3.1. Les facteurs sociodémographiques

2.3.1.1 L'âge et le sexe

Au-delà de 40 ans, la prévalence du diabète augmente fortement dans les deux sexes(28)

En plus, des données récentes montrent qu'un diabétique sur deux est âgé de plus de 65ans, et 25% des sujets diabétiques ont plus de 75 ans (29).

2.3.1.2 La génétique

Dans le diabète de type 2, on parle de gènes de prédisposition ou gènes de susceptibilité. En effet, la présence de l'allèle en question est plus fréquente chez les sujets diabétiques par rapport aux sujets sains. Plusieurs gènes ont été identifiés comme le gène du glycogène synthase et celui de la Calpaïne 10 (30).

Selon la Fédération Française des Diabétiques (FFD), un individu a 40% de risque de développer un DT2 si un de ses parents est diabétique, tandis qu'avec les deux parents malades le risque atteint 70% (31).

2.3.2. Les facteurs de risque liés au mode de vie et aux comportements

2.3.2.1 Alimentation

Une alimentation mal équilibrée notamment riche en graisses favorise le développement de DT2 ainsi que ses complications. En effet, une consommation importante de graisses saturées et de graisses trans a un effet négatif sur le métabolisme du glucose et la résistance à l'insuline (32).

C'est le cas des pays développés qui connaissent une transition nutritionnelle rapide : un passage d'un régime traditionnel sain riche en fibres, pauvre en graisse et hypocalorique vers un régime hypercalorique, accrue en graisse, et de viandes rouges s'accompagne d'une élévation du DT2 (33).

2.3.2.2 La sédentarité et l'inactivité physique

Le manque d'activité physique représente aussi un facteur contributif au développement de DT2 car il augmente l'insulinorésistance (34).

Ainsi il a été démontré que les personnes qui passent plus de 40 heures par semaine devant la télévision ont trois fois de risque de développer un DT2 par rapport à ceux qui passent moins d'une heure par semaine devant la télévision (35).

2.3.2.3 L'obésité

L'OMS définit le surpoids et l'obésité comme étant une accumulation anormale ou excessive de graisse au niveau du corps, qui met en danger la santé de l'individu (36).

L'indice de masse corporelle (IMC) est la mesure la plus utile pour estimer la corpulence d'une personne et évaluer son risque de surpoids et d'obésité. Il est le rapport du poids divisé sur la taille au carré, exprimé en kg/m^2(24).

Tableau 2 . Classification du surpoids et de l'obésité par l'IMC (37)

Classe de l'obésité		IMC (Kg/m²)
Poids normal		18,5-24,9
Surpoids		25,0-29,9
Obésité	I. modérée	30,0-34,9
	II. sévère	35,0-39,9
	III. Morbide	≥ 40

Pour une meilleure évaluation de la répartition de la graisse corporelle, il est recommandé de mesurer le tour de taille en plus de l'IMC.

L'obésité androïde (au niveau de l'abdomen), principal facteur de l'insulinorésistance, joue un rôle important dans la survenue de DT2.Il est à noter que 80 à 90% des diabétiques présentent un excès pondéral (24).

De plus différents rapports indiquent que l'obésité sévère pendant l'enfance et l'adolescence augmente le risque d'apparition des formes précoces de DT2 (38).

2.3.2.4 Le tabagisme

Le risque de développer un DT2 est augmenté de 21 à 61% chez les fumeurs, selon l'intensité du tabagisme.

Cet effet est dû à l'augmentation importante de l'obésité abdominale chez les fumeurs, liée à la sécrétion élevée de la GH, de l'ACTH et des androgènes induite par la nicotine, et à une activité anti-œstrogène des alcaloïdes du tabac. La nicotine favorise également l'insulinorésistance avec une possibilité de diminution de l'insulinosécrétion (39).

NB : Ce risque reste jusqu'à 3ans après l'arrêt du tabac (40).

2.3.3. Les facteurs de risque liés à l'état métabolique

2.3.3.1. L'hypertension artérielle (HTA)

Selon une étude de l'université d'Oxford sur l'association entre la pression artérielle et le DT2, les chercheurs ont conclu qu'il existe un lien très fort entre les 2. L'HTA augmente le risque de développer le DT2 de 50%.L'HTA est considérée à la fois comme un facteur de risque et une complication du DT2 (41).

2.3.3.2. Le prédiabète

Le prédiabète augmente le risque de développer le DT2.Chaque année, environ 5 à 10 % des pré diabètes évoluent vers le diabète. L'hygiène de vie reste la pierre angulaire pour prévenir cette évolution (42).

2.3.3.3. Le diabète gestationnel

Le DG engendre d'importants risques pour la santé à court et à long terme pour la mère, le fœtus en développement et la progéniture (43).

A distance de la grossesse, le risque de développer un DT2 chez une femme ayant eu un DG augmente de 2 % à 70 %. En plus, les femmes ayant un antécédent d'accouchement d'un enfant de poids de naissance élevé (plus de 4kg) présentent un risque élevé de développer un DT2 (28).

Ainsi que, cet enfant (avec un poids de naissance élevé) présentera au début de l'âge adulte un risque d'obésité et d'intolérance au glucose (44).

2.3.3.4. Le syndrome métabolique

Le syndrome métabolique, appelé aussi syndrome X, n'est pas une maladie. Il s'agit d'un regroupement de plusieurs troubles lipidique, glucidique ou vasculaire associés à une surcharge pondérale chez un même individu.

Plusieurs définitions ont été proposées, et pour éviter les confusions la FID a retenu une nouvelle définition qui désigne que le syndrome métabolique est une association d'une obésité abdominale (un tour de taille supérieure à 94 cm chez l'homme et supérieure à 80 cm chez la femme) et deux des facteurs suivants : un taux de TG ≥1.7 mmol/l, un taux de HDL-c < 1.03 mmol/l chez l'homme et < 1.29 mmol/l chez la femme, une HTA ≥ 130/85, une glycémie veineuse à jeun > 5.6 mmol/l.

Ces troubles sont liés à la résistance à l'insuline et semblent avoir un lien étiologique, probablement par des facteurs génétiques. Cette insulinorésistance peut donner plusieurs complications notamment le DT2 (45).
Le développement du syndrome métabolique double le risque de MCV et de DT2 (46).

2.4. Les symptômes du diabète

Le diabète de type 2 présente des symptômes subtils et est le plus souvent diagnostiqué fortuitement lors d'un test sanguin ou lors de la prise en charge de l'une de ses complications.

Les symptômes peuvent éventuellement apparaître au fur et à mesure que la maladie progresse : polydipsie et polyphagie, polyurie, amaigrissement, asthénie, peau sèche sujette à des démangeaisons, cicatrisation lente des plaies, infections fréquentes, insensibilité ou fourmillement des mains et des pieds, dysérection et une vision floue.

De plus, chez les personnes atteintes de DT2, les tests sanguins montrent souvent des taux élevés de triglycérides et des taux bas de cholestérol HDL (47).

2.5. Dépistage et diagnostic

2.5.1. Dépistage

Quasiment tous les guidelines proposent un dépistage sélectif pour des personnes à risque, avec une glycémie veineuse plasmatique comme test de premier choix en profitant d'une consultation chez le praticien pour un autre motif (opportuniste screening).

Selon l'haute autorité de santé (HAS), les sujets considérés à risque du diabète répondent à un ou plusieurs des critères suivants : l'âge > 45ans, surpoids (IMC > 25 kg/m²), sédentarité, origine géographique (non caucasienne, migrante ou pas), diabète gestationnel, macrosomie fœtal, diabète chez un apparenté de premier degré, pré diabète, HTA, dyslipidémie et la précarité (28).
Selon les recommandations ANAES, il n'est pas recommandé de doser l'hémoglobine glycquée pour dépister un diabète (28).

L'hyperglycémie provoquée par voie orale, n'est plus considérée comme un test dépistage, sauf en cas de diabète gestationnel (14).
Conformément au suivi de l'HAS 2014, la fréquence de ré-dépistage du diabète de type 2 a été reconduite :
- Après 1-3 ans si la glycémie veineuse à jeun est < 1,10 g/l (6,0 mmol/l)
- 1 an plus tard si la glycémie veineuse à jeun est comprise entre 1,10 et 1,25 g/l (6,0 et 6,8 mmol/l) (28).

2.5.2. Diagnostic

D'un point de vue biologique, les critères proposés par la Société Américaine de Diabétologie (ADA) et reconnus par l'OMS pour diagnostiquer le diabète sont (48) :

- Une glycémie ≥ 1,26 g/l (7,0 mmol/l) après un jeûne de 8 heures et vérifiée à deux reprises ;
- Ou la présence de symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) associés à une glycémie (sur plasma veineux) ≥ 2 g/l (11,1 mmol/l) à n'importe quel moment de la journée ;

- Ou une glycémie (sur plasma veineux) ≥ 2 g/l (11,1 mmol/l) 2 heures après une charge orale de glucose (la charge en glucose lors d'une HGPO est de 75 g de glucose anhydre chez l'adulte et de 1,75 g par kilogramme chez l'enfant);
- Ou un taux d'HbA1c (hémoglobine glycquée) ≥ 6,5% (48 mmol/mol) quantifié selon des méthodes étalonnées sur des références internationales ;

Des niveaux intermédiaires d'hyperglycémie (une glycémie à jeun entre 1,1 et 1,25g/l, une glycémie 2 h après une HGPO entre 1,4 et 1,99 g/l ou une HbA1c entre 5,7 et 6,4%) définissent un stade d'un pré diabète qui serait associé à une augmentation du risque de progression vers le DT2 (48).

L'OMS recommande de ne pas exclure un diabète diagnostiqué au moyen du test au glucose pour des valeurs d'HbA1c < 6.4 % du fait que le dosage de l'HbA1c peut être biaisé sous l'influence de facteurs analytiques et/ou physiologiques (49).

2.6. Les complications du diabète

Le déséquilibre glycémique chez le sujet diabétique entraine diverses complications qui peuvent être subdivisées en deux groupes : les complications aigües et les complications chroniques (8).

2.6.1. Les complications aigües

Les complications aigues sont des urgences métaboliques. Elles représentent une part importante dans la symptomatologie du sujet diabétique.

2.6.1. 1. L'hypoglycémie

L'hypoglycémie est la complication métabolique la plus fréquente du diabète. Elle est iatrogène, touche les diabétiques traités par l'insuline, les sulfonylurées ou plus rarement les biguanides.
On définit l'hypoglycémie par une glycémie < 0,5 g/l. L'incidence de l'hypoglycémie dépend du type de diabète, le type de traitement et les objectifs glycémiques.
Les signes cliniques dépendent de l'activation du système nerveux autonome (sueurs et une sensation de faim…) et de la neuroglucopénie (difficultés de concentration, convulsions, coma…). L'encéphalopathie hypoglycémique est la forme la plus grave. Elle entraine 2 à 4 % de décès (50).

2.6.1.2. L'acidocétose : la principale complication du DT1

En situation d'insulinopénie relative ou absolue et d'une élévation des hormones de contre régulation du glucose, la lipase hormonosensible est activée, augmentant la lipolyse, et par conséquence, il y aura une libération importante de glycérol et d'acides gras libres, qui vont être transformés en corps cétoniques. Cette hypercétonémie est favorisée aussi par la diminution du catabolisme et de l'élimination urinaire des corps cétoniques. Ces derniers sont des acides forts et leurs accumulations dans le sang engendrent une acidose métabolique organique (50).

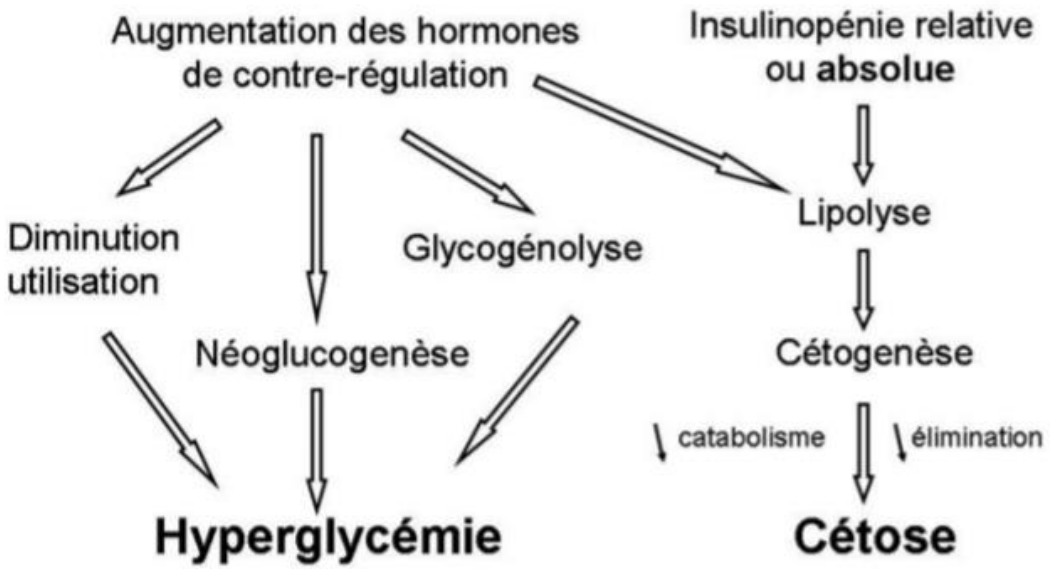


Figure 3. La physiopathologie de l'acidocétose diabétique (50).

2.6.1.3. Le coma hyperosmolaire

Il survient majoritairement chez les diabétiques de type 2, surtout les personnes ayant une altération de la fonction rénale et les personnes âgées, caractérisé par l'association d'une hyperglycémie supérieure à 30 mmol/l et d'une déshydratation majeure. Cet état d'hyperglycémie hyperosmolaire (SHH) peut entrainer une baisse de la pression artérielle et une altération de l'état de conscience voire un coma en absence d'une prise en charge médicale. Comme le cas d'acidocétose l'hyperglycémie est dû au manque d'insuline mais sans accumulation des cétones (51).

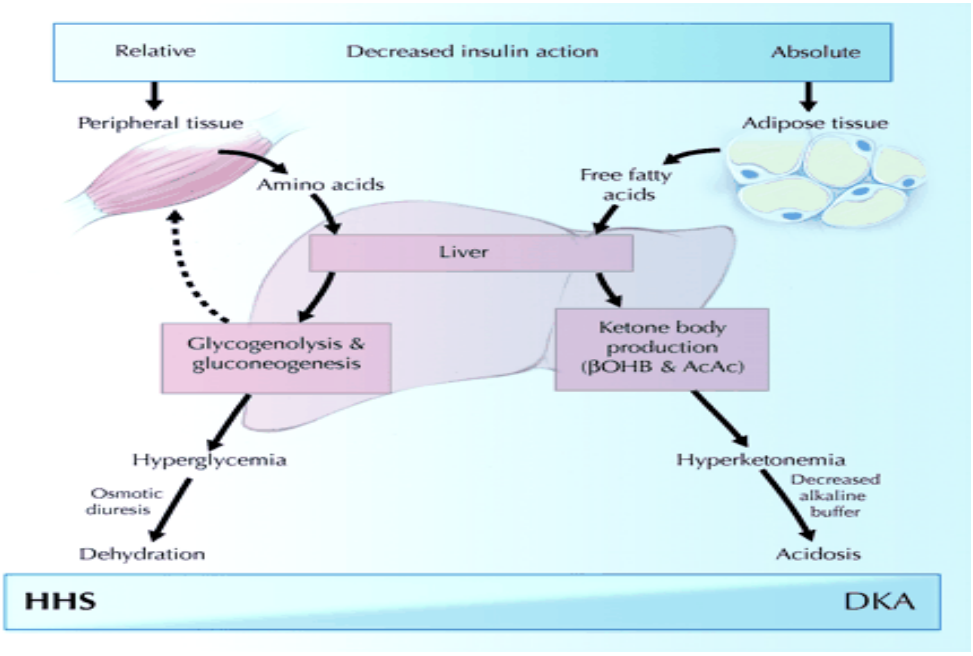


Figure 4. Schéma de la pathogénèse de l'acidocétose diabétique (DKA) et de l'état hyperosmolaire hyperglycémique (HHS) (52).

2.6.1.4 L'acidose lactique

C'est la conséquence d'une accumulation d'acide lactique soit par une augmentation de sa production, soit par un défaut d'élimination(50). On parle d'acidose lactique en présence de lactates >4mmol/l, d'un pH <7,38 et d'un trou anionique élevé (53).

Chez les diabétiques de type 2, la metformine est le traitement de première intention en raison de ses effets bénéfiques. L'acidose lactique est observée en cas de surdosage volontaire ou non en metformine, ou bien le plus fréquemment, lorsqu'il existe une cause d'acidose (l'insuffisance rénale) qui est aggravée par la metformine (53).

En effet, la metformine est un anti-hypoglycémiant : elle stimule le métabolisme anaérobie (glycolyse) d'une part et d'autre part elle inhibe la néoglucogenèse entrainant ainsi une augmentation de la concentration des lactates (53).

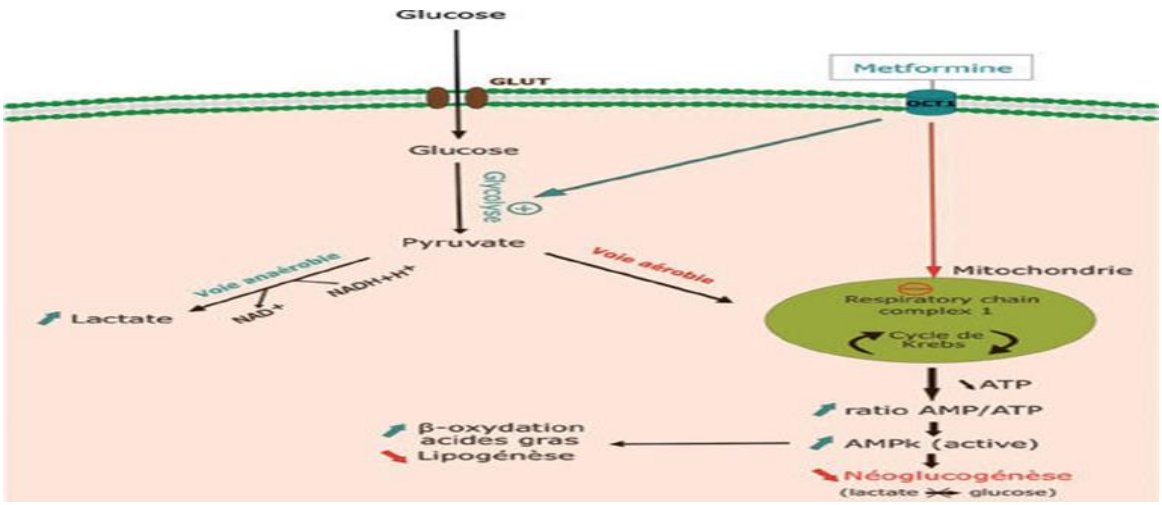


Figure 5. Mécanisme d'action et production des lactates par le metformine (53).

2.6.2. Les complications chroniques

L'hyperglycémie mal contrôlée entraîne de multiples complications, principalement vasculaires, qui affectent les petits (lésions microangiopathies) et/ou les gros vaisseaux (lésions macro-angiopathies).

2.6.2.1. Les macro-angiopathies (voir chapitre diabète et complications cardiovasculaires)

2.6.2.2. Les micro angiopathies

2.6.2.2.1. Rétinopathie diabétique (RD)

La rétinopathie diabétique est la quatrième cause de perte de l'acuité visuelle chez les diabétiques de plus de 65 ans. L'hyperglycémie chronique est le facteur de risque principal de cette affection, mais son évolution est aussi influencée par la pression artérielle (PA) et à un moindre degré l'équilibre lipidique (54).

2.6.2.2.2. Néphropathie diabétique (ND)

La néphropathie diabétique est la cause principale de maladie rénale chronique aux États-Unis (55).De plus, la prévalence de l'insuffisance rénale terminale est jusqu'à 10 fois supérieure chez les personnes vivant avec le diabète par rapport au reste de la population.

L'hyperglycémie entraine une hyperfiltration et des anomalies structurelles au niveau du rein qui se traduit par une albuminurie (54).

Le plus souvent, la ND est silencieuse jusqu'à l'installation d'un syndrome néphrotique ou d'une insuffisance rénale (55).

2.6.2.2.3. Neuropathie diabétique

Elle est la conséquence d'une ischémie du nerf (55), Sa prévalence est d'environ 50 % après 65 ans (54).

En fait, la physiopathologie de la neuropathie est due à la microangiopathie, aux effets directs de l'hyperglycémie sur les neurones et les modifications des métabolismes intracellulaires affectant la fonction nerveuse (55).

2.6.2.2.4. Le pied diabétique

Le pied diabétique est devenu un symbole des dégâts que peut entrainer le diabète de type 2.

50% des amputations des membres inférieurs surviennent chez les diabétiques, et 85% de ces amputations sont commencées par une ulcération du pied.

Les principaux mécanismes à l'origine des lésions trophiques du pied sont : la neuropathie périphérique responsable d'une insensibilité du pied aux traumatismes, l'artériopathie des membres inférieurs à l'origine d'une mauvaise cicatrisation et d'évolution vers la gangrène et l'augmentation du risque infectieux (54).

2.6.3. Autres complications

2.6.3.1. Le dysfonctionnement immunitaire

L'hyperglycémie entraine plusieurs effets indésirables sur les cellules immunitaires innées et adaptatives, ce qui prédispose les diabétiques aux infections (54), qui sont favorisées par l'insuffisance vasculaire du membre inférieur et par la neuropathie diabétique (55).

2.7. Prise en charge du diabète de type 2

2.7.1. Mesures hygiéno-diététiques

Selon les recommandations de l'HAS, l'application de règles hygiéno-diététiques doit être immédiatement mis en œuvre dès le diagnostic du diabète de type 2. Elles ont consistent en : (28)

•La pratique d'une activité physique régulière (30min/j de marche) qui va stabilise la glycémie et la pression artérielle ;

•L'amélioration de l'équilibre nutritionnelle avec une alimentation saine, variée et équilibrée.

•La restriction calorique en cas de surpoids, une perte de poids même modérée de 5% à 15% permet d'améliorer le contrôle glycémique chez le diabétique de type 2 ;

•La correction d'une dyslipidémie par des mesures diététiques et/ou l'observance thérapeutique médicamenteuse ;

•L'arrêt du tabac car il majeur le risque cardiovasculaire ;

•Limiter la consommation d'alcool ;

2.7.2. La stratégie thérapeutique

Selon l'HAS et L'ANMS, La stratégie médicamenteuse repose sur l'écart par rapport à l'objectif d'HbA1c, l'efficacité attendue des traitements, leur tolérance, leur sécurité et leur coût.

La metformine est le médicament de première intention en monothérapie. L'association metformine + sulfamide est la bithérapie à privilégier.

L'insuline est le traitement de choix lorsque les traitements oraux et non insuliniques ne permettent pas d'atteindre l'objectif glycémique (56).

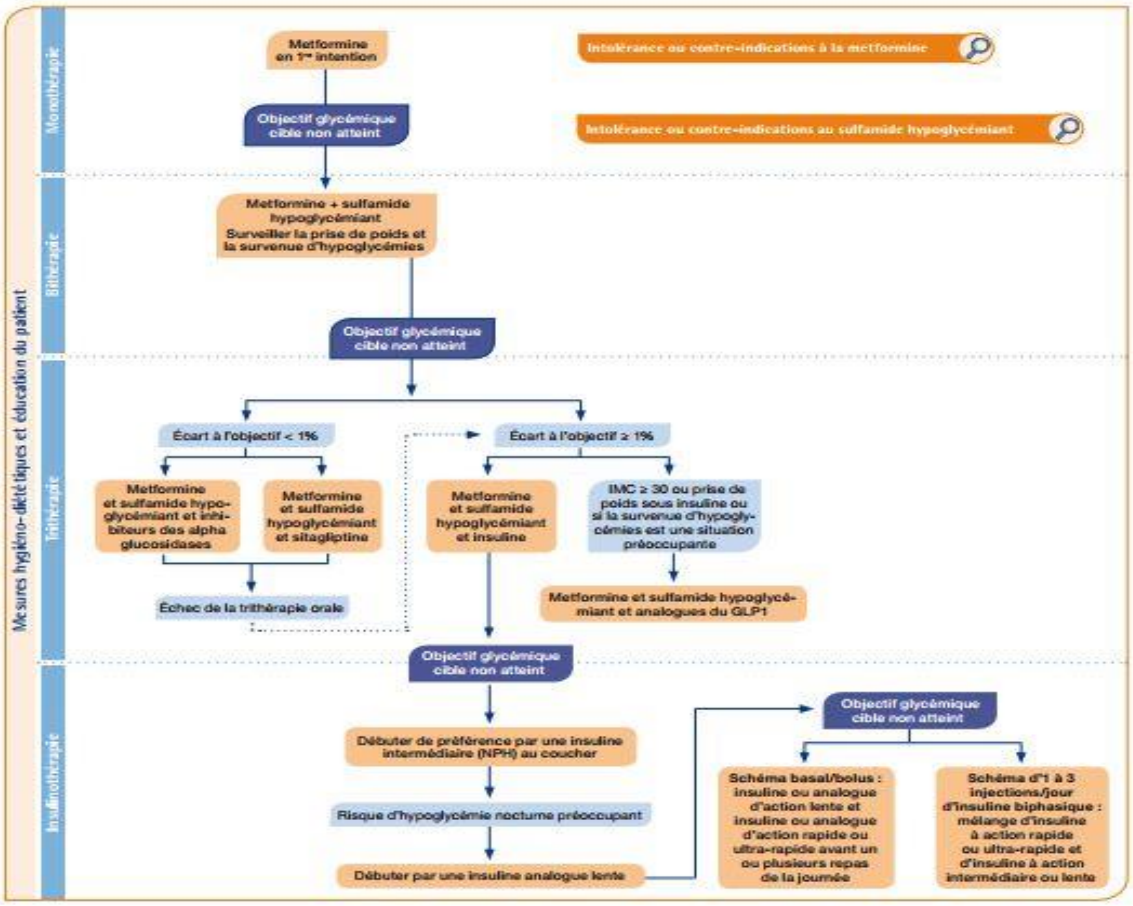


Figure 6. Schéma représente la stratégie médicamenteuse pour les patients diabétiques de type 2 (55).

2.8. Surveillance du diabète

2.8.1. L'auto surveillance glycémique

Selon l'HAS, il est recommandé d'utiliser l'autosurveillance glycémique pour les patients traités par les insulinosecreteurs ou l'insuline (57), elle peut être effectuée par le lecteur électronique qui est considéré comme le meilleur moyen d'assurer un suivi et autonomie correcte (57).

2.8.2. La mesure de l'hémoglobine glycquée HbA1c

L'HbA1c résulte de la formation d'une liaison entre le groupement CHO du glucose et le groupement NH2 de la valine en position N terminale de la chaîne β de l'hémoglobine (58).

Le dosage de l'HbA1c représente le paramètre clé de la surveillance de la glycémie des patients diabétiques. Il reflète l'équilibre glycémique des deux à trois mois ayant précèdes le

prélèvement. Toutefois, il conviendrait de prendre en compte les limites de ce dosage notamment les hémoglobinopathies, anomalies du métabolisme érythrocytaire et hémolyse (59,60).

2.8.3. Le dosage de fructosamine

La fructosamine est l'ensemble des protéines glycquée présentes dans le plasma. Son dosage est utile pour évaluer l'équilibre glycémique à plus court terme (1 à 3 semaines) que l'HbA1c et aussi pour les cas où le dosage de l'HbA1c est pris en défaut (59,60).

2.8.4. Contrôle de l'hypertension artérielle (HTA)

Une prise en charge précoce de l'HTA permet de prévenir les complications cardiovasculaires. La PA doit être mesuré à chaque consultation. En cas d'hypertension (PA≥130/80) des changements doivent apportés au mode vie. En cas d'inefficacité un traitement médicamenteux sera instauré (61).

2.8.5. Le bilan lipidique

Un traitement hypolipémiant est presque toujours indispensable même devant un profil lipidique d'apparence normal. Ce traitement doit d'abord viser à atteindre la cible de LDL-c via la statine combinée ou non à l'ézétimibe. En cas d'une dyslipidémie athérogène, l'association d'un fibrate est souvent nécessaire afin de réduire le taux de cholestérol non-HDL (62).

2.8.6. Le dosage de la microalbuminurie

La microalbuminurie correspond à une excrétion urinaire d'albumine comprise entre 30 et 300 mg/24h. Une fois le DT2 diagnostiqué, la recherche de l'albuminurie est recommandée chaque année, afin de détecter précocement une néphropathie diabétique (55).

2.8.7. La surveillance ophtalmologique

Une fois par an, chaque diabétique doit bénéficier d'un examen de la rétine (un font d'œil), à la recherche d'une rétinopathie (55).

2.8.8. La surveillance de la neuropathie diabétique

Elle nécessite une prise en charge pluridisciplinaire : amélioration du l'équilibre glycémique, des soins réguliers des pieds, et un traitement symptomatique de la douleur (55).

2.8.9. La prise en charge du pied diabétique

Des règles de prévention doivent être appliquées régulièrement afin d'éviter les traumatismes et les plais du pied comme les soins de pédicurie-podologie, une bonne hygiène du pied, une chaussure appropriée et une évaluation du risque podologique. Le dépistage des lésions des pieds doit être fait à chaque consultation (28).

Chapitre II : Lipides

1. lipides

1.1 Généralités

Les lipides, comme les protéines et les glucides, font partie de la famille des macronutriments qui fournissent de l'énergie à notre corps.

Les lipides présentent une grande variété moléculaire qui peuvent se présenter à l'état solide (cires) ou liquide (huiles). Néanmoins, ils ont un caractère commun d'être insolubles dans l'eau et solubles dans les solvants organiques apolaires tels que le benzène et le chloroforme (63).

Ce sont des molécules qui peuvent être:

-Hydrophobes

-ou amphiphiles : ce caractère est très accentué chez les phospholipides et moins accentué chez les glycérides et les stérides. En plus, il permet aux lipides de s'organiser dans l'eau en monocouches, bicouches (liposomes) ou micelles (64).

Il existe plusieurs classifications : selon la composition, la longueur de la chaîne carbonée, le degré d'insaturation (saturé et non saturé) ....

Les graisses végétales sont insaturées tandis que celles d'origine animale sont principalement saturées. Selon l'OMS ces dernières sont mauvaises pour la santé car elles augmentent le risque des maladies CV, donc il est important de s'intéresser aussi bien à la quantité qu'à la qualité des lipides apportés.

La part recommandée des lipides dans l'apport énergétique est de 25-30% : les graisses insaturées sont les plus recommandées alors que les saturées ne doivent pas dépasser 10%.

Un régime riche en graisses et pauvres en glucides (régime cétogène) peut être utilisé pour contrôler certaines maladies tels que l'épilepsie, l'obésité, l'hypercholestérolémie…(63).

1.2. Le rôle des lipides

Les lipides remplissent de nombreuses fonctions biologiques dans l'organisme (63).

1.2.1. Rôle structural

Les phospholipides, molécules amphiphiles, sont les composants essentiels de la membrane cellulaire qui agissent comme une barrière mécanique à l'environnement externe de la cellule et contribuent à moduler l'élasticité et la viscosité des membranes. On trouve aussi le cholestérol, les glycolipides et les sphingolipides (63,64).

1.2.2. Réservoir énergétique

Les TG stockés dans les adipocytes constituent la source principale d'énergie mobilisable (64).
Ils produisent deux fois plus d'énergie (9 kcal/g) que celle produite par les glucides et les protéines (4 kcal/g) (63).

1.2.3. Nutrition et santé

-Les lipides contribuent à l'absorption et le transport des vitamines liposolubles A, D, E et K (63,64).
-l'acide linolénique (oméga-3) joue un rôle important dans le développement physique et médical chez les nourrissons et dans la prévention des maladies cardiovasculaires et le cancer (63).

1.2.4. Signalisation cellulaire

Les lipides peuvent participer à la signalisation cellulaire en activant la protéine G, les récepteurs nucléaires, la protéine kinase…(63).
En plus, les AG sont les précurseurs de plusieurs messagers intra et extracellulaires dont l'acide arachidonique est le précurseur des eicosanoïdes, hormones intervenant dans le processus inflammatoire et la coagulation sanguine (64).

1.2.5. Autre utilisation

-Les huiles végétales hydrogénées sont utilisées pour la fabrication de la margarine et comme ingrédients dans les biscuits.
-Les lipides saponifiables permettent la production des savons (64).

1.3. Classification

Selon la base de leur composition, les lipides sont classés en deux familles (64) :

- lipides à base d'acides gras(AG): également appelés lipides saponifiables ;
- lipides à base d'isoprène (lipides polyisopréniques): qui sont dits insaponifiables ;

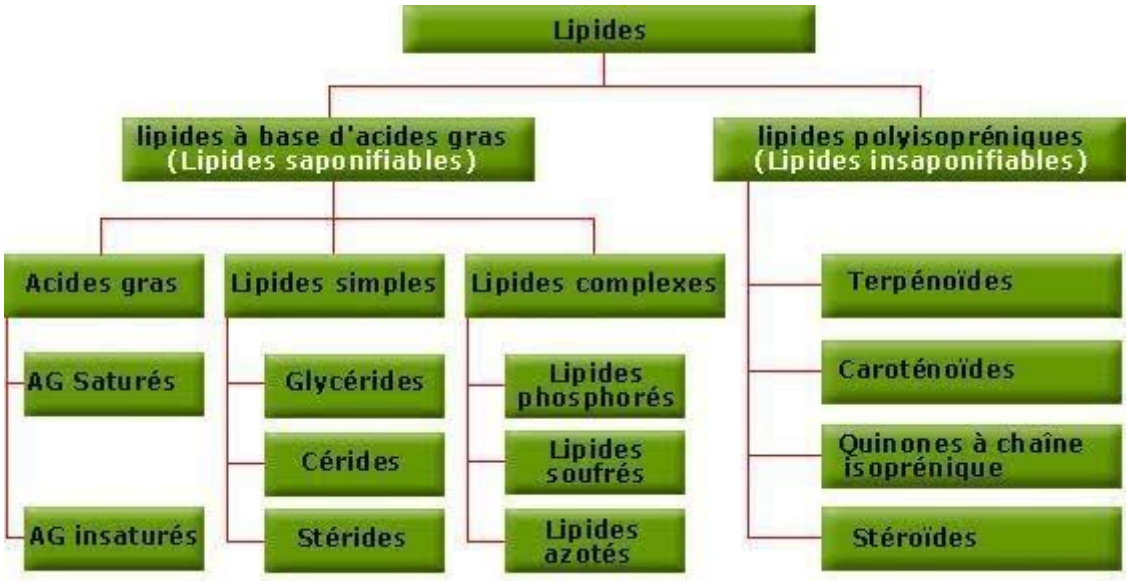


Figure 7 . Classification des lipides (64).

2. Lipoprotéines

Les lipides comme le cholestérol et les TG sont hydrophobes, les rendant insolubles dans les milieux biologiques aqueux. Ils doivent être intégrés au cœur de véhicules complexes qui assurent leur transport (65,66).

2.1. Structure

Les lipoprotéines sont un groupe complexe de macromolécules qui assurent le transport des lipides dans le sang, elles sont constituées d'un noyau central hydrophobe et d'une enveloppe externe amphiphile.

Le cœur central est constitué de lipides apolaires principalement les esters de cholestérol et les TG, quant à l'enveloppe périphérique est formée essentiellement de phospholipides, cholestérol non estérifié (libre) et les apolipoprotéines (Apo) (65,66).

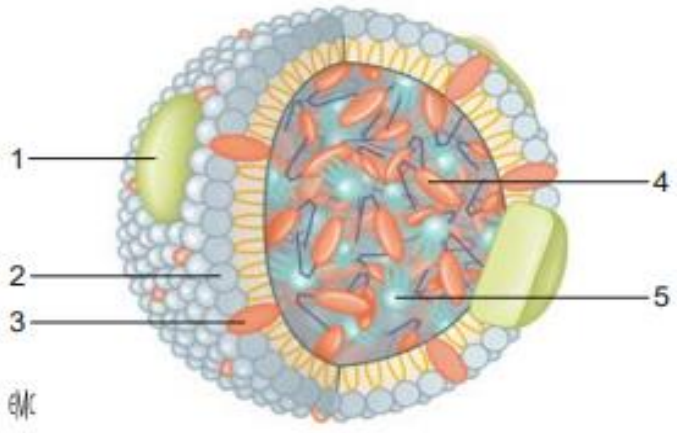


Figure 8. Structure générale d'une lipoprotéine (65).

1. Apolipoprotéine ; 2. Phospholipides ; 3. Cholestérol non estérifié ; 4. Cholestérol estérifié ; 5. triglycérides.

2.2. Classification

Les LP plasmatiques se répartissent en plusieurs classes selon leurs caractéristiques physicochimiques notamment leur densité, taille, mobilité électrophorétique…

Certaines classes comme le HDL et le LDL ont été subdivisées en sous classes suivant leur densité, taille, charge ou encore selon la composition en Apo (66).

Tableau 3. Classification des lipoprotéines (66)

Lipoprotéine	Mobilité électrophorétique	Densité (g/ml)	Taille (nm)	Principaux lipides	Principaux apoprotéines
Chylomicrons	Pas de migration	<0.930	75-1200	TG	Apo B-48, Apo C, Apo E, Apo A-I, A-II, A-IV
VLDL	Préβ	0,93-1,006	30-80	TG	Apo B-100, Apo E, Apo C
IDL	Préβ lent	1,006-1,019	25-35	TG Cholestérol	Apo B-100, Apo E, Apo C
LDL	B	1,019-1,063	18- 25	Cholestérol	Apo B-100
HDL	A	1.063- 1.210	5- 12	Cholestérol Phospholipides	Apo A-I, Apo A-II, Apo C, Apo E
Lp(a)		1.055- 1.085	~30	Cholestérol	Apo B-100, Apo (a)

- Les apoprotéines confèrent à chaque édifice lipoprotéique son identité, ses propriétés fonctionnelles et son devenir métabolique en activant ou en inhibant les enzymes impliquées dans le métabolisme et en agissant comme ligand des récepteurs des LP.
- De nombreuses Apo ont été identifiées par leur fonction, distribution plasmatique et expression tissulaires (65,66).

Tableau 4. Classification des apolipoprotéines (66).

Apoprotéine	Tissu	Distribution	Fonction
Apo A-I	Foie, intestine	HDL, chylomicrons	- Structurelle - Activateur physiologique de la LCAT
Apo A-II	Foie	HDL, chylomicrons	- Structurelle - Active la lipase hépatique
Apo A-IV	Intestin	HDL, chylomicrons	Rôle mal connu
Apo A-V	Foie	VLDL, chylomicrons, HDL	-Favorise la lipolyse des TG médiée par le LPL.
Apo B-48	Intestin	Chylomicrons	Protéine structurale des chylomicrons
Apo B-100	Foie	VLDL, IDL, LDL, Lp (a)	Protéine structurale, Ligand pour le récepteur LDL
Apo C-I	Foie	Chylomicrons, VLDL, HDL	Activation de la LCAT
Apo C-II	Foie	Chylomicrons, VLDL, HDL	Cofacteur de la LPL
Apo C-III	Foie	Chylomicrons, VLDL, HDL	Inhibe la LPL et l'absorption des lipoprotéines
Apo E	Foie	Chylomicron rémanents, IDL, HDL	Ligand pour le récepteur des LDL
Apo (a)	Foie	Lp (a)	Inhibe l'activation du plasminogène

2.3. Métabolisme des lipoprotéines

Le métabolisme des lipoprotéines peut être divisé en deux voies exogène et endogène.

2.3.1. La voie exogène

2.3.1.1. Absorption intestinale des lipides

La voie exogène commence dans l'intestin où les TG d'origine alimentaire sont clivées (hydrolysés) en AG libre et en monoacylglycérol grâce aux lipases intestinales. Le cholestérol apporté par l'alimentation n'est que partiellement absorbé, celui présent dans la lumière

intestinale provient essentiellement de la bile. Les AG et les monoacylglycérols sont émulsifiés avec les acides biliaires, le cholestérol et les vitamines liposolubles pour former des micelles, ils sont ensuite transportés dans les cellules intestinales.

L'absorption du cholestérol par les entérocytes est assurée par Niemann-Pic C1-like 1 (NPC1L1) qui est considéré comme étant le principal responsable de l'absorption intestinale du cholestérol, mais les mécanismes exacts mis en œuvre ne sont pas encore élucidés. Cette protéine a permis le développement de molécules permettant son inhibition et donc de réduire l'absorption du cholestérol chez l'homme.
Les transporteurs de type adenosin triphosphate (ATP)-binding cassette (ABC) comme ABC-A1 et surtout ABC-G5/G8 sont impliqués dans la sécrétion du cholestérol des entérocytes vers la lumière intestinale.

L'absorption des AG n'est pas bien comprise, elle peut être influencée par de nombreuses protéines telles fattyacid binding protein (FABP), CD36 ou fattyacid transport protein (FATP), à ce jour aucun transporteur indispensable pour l'absorption des AG libre n'a été défini. La diffusion passive transmembranaire joue aussi un rôle considérable dans l'absorption (65,66).

2.3.1.2. Formation des chylomicrons

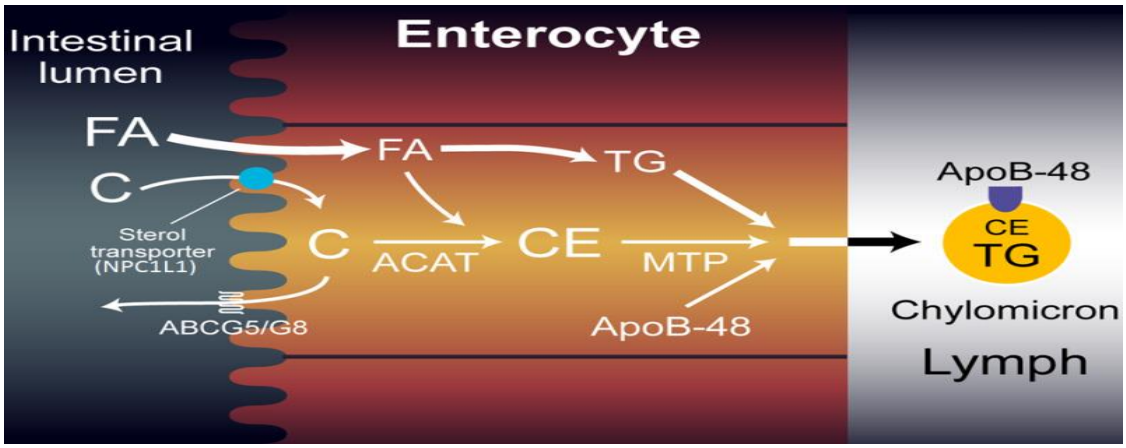


Figure 9 : Formation des chylomicrons(66).

Au sein de la cellule intestinale, les AG et les monoacylglycérols absorbés sont utilisés pour la synthèse des TG, celle-ci se fait grâce aux enzymes : la monoacylglycérol acyltransférase (MGAT) et la diacylglycérol transférase (DGAT). La MGAT catalyse l'addition d'un acide gras au monoacylglycérol, la DGAT quant à elle catalyse l'addition d'un acide gras au diacylglycérol pour former les TG.

Le cholestérol est quant à lui estérifié par l'acyl-coenzyme A : cholestérol acyltransférase (ACAT) pour former des esters de cholestérol.

Les TG et les esters de cholestérol sont par la suite assemblés en chylomicrons dans le réticulum endoplasmique. La formation des chylomicrons dans le réticulum endoplasmique nécessite la synthèse de l'ApoB48 qui est obtenue à partir de la traduction du gène Apo B.

Une autre protéine : la microsomal triglycéride transferprotein (MTP) est nécessaire au déplacement des lipides du réticulum endoplasmique vers l'ApoB48, L'absence de MTP entraîne l'incapacité de former des chylomicrons (65,66).

2.3.1.3. Métabolisme des chylomicrons

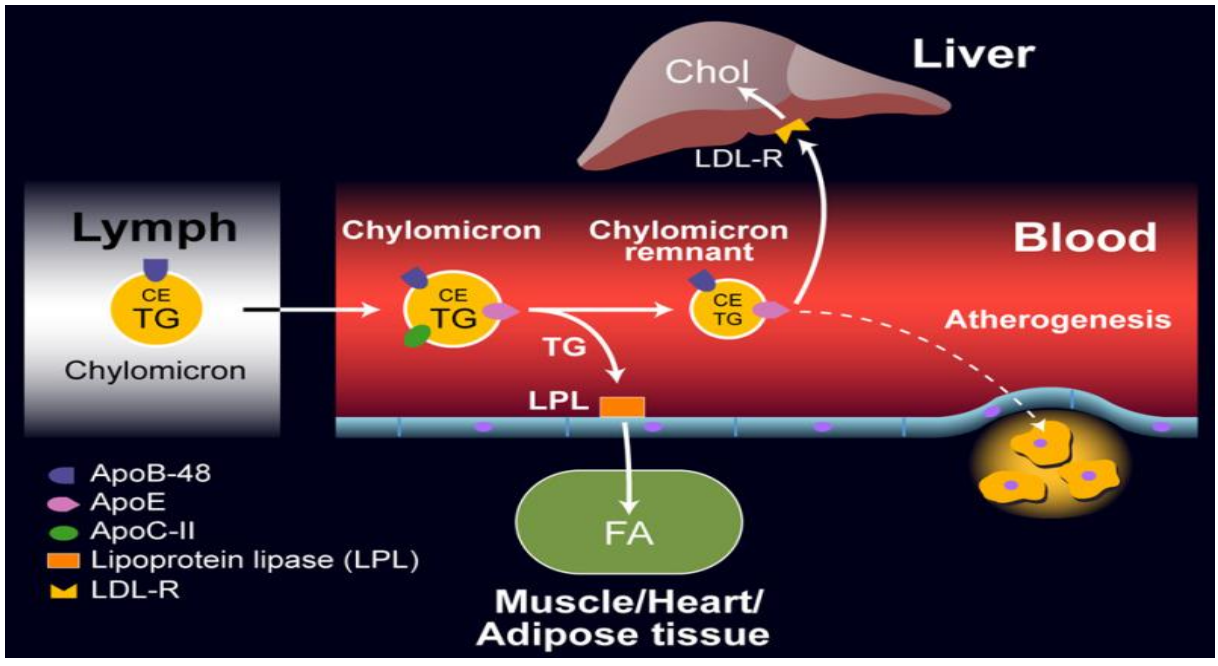


Figure 10. Métabolisme des chylomicrons (66).

Les chylomicrons natifs sont secrétés dans la lymphe puis gagne la circulation générale via le canal thoracique où ils acquièrent l'Apo C-II, E et A provenant des HDL.

-Hydrolyse des TG par la lipoprotéine lipase (LPL) : la LPL est une enzyme présente au niveau de l'endothélium des capillaires sanguins de nombreux tissus (tissu adipeux, cœur, muscle squelettique), son activation par l'Apo C-II (puissant cofacteur) transporté par les chylomicrons aboutit à l'hydrolyse des TG transportés par ces dernières entrainant la formation d'AG libres

-captage des AG : les AG libérés vont être rapidement captés par les cellules musculaires et les adipocytes adjacents pour la production d'énergie ou convertis en triglycérides et stockés dans le tissu adipeux.

-captage des particules résiduelles par les tissus périphériques et le foie : les chylomicrons débarrassés de leur TG diminuent en taille et deviennent plus denses, les Apo C et A sont transférées aux HDL, ceci aboutit à des particules résiduelles de chylomicrons (rémnents) qui sont ensuite catabolisés par les hépatocytes.

Le captage des rémnents se fait grâce à des récepteurs spécifiques : le récepteur des LDL et LDL receptor-related protein (LRP). La présence de l'Apo E est capitale pour ce processus.

Les particules internalisées subissent une lipolyse et une protéolyse, le cholestérol libéré peut être excrété dans les canicules biliaires (sous forme libre ou converti en acides biliaires) ou utilisé pour la formation de VLDL dans le foie (65,66).

2.3.2. La voie endogène

2.3.2.1. Métabolisme des VLDL

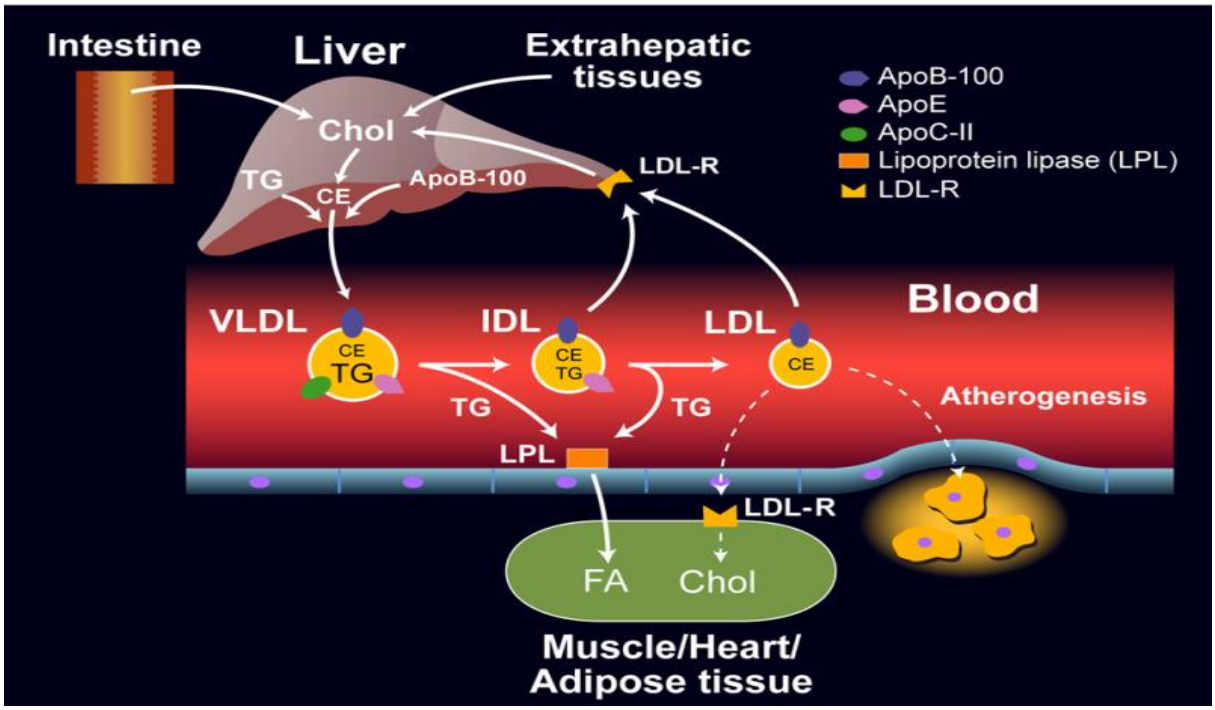


Figure 11.Métabolisme des VLDL (66).

La voie endogène du métabolisme débute par la formation des VLDL.
Au niveau du foie, les TG et les esters de cholestérol sont assemblés à l'Apo B100 grâce à la MTP présente dans le RE de l'entérocyte.

Les TG servant à la formation des VLDL sont synthétisés pour une large part à partir des AG provenant du tissu adipeux, le foie est aussi capable de remanier les lipides qui lui proviennent et les synthétisés à partir de molécules non lipidiques.

Le cholestérol (synthétisé par le foie et provenant des tissus extra hépatiques) est estérifié par l'ACAT hépatique pour être incorporer dans le cœur hydrophobe des VLDL.
A la sortie du foie, les VLDL se combinent avec l'Apo E nécessaire à leur reconnaissance par les récepteurs des tissus périphérique et l'Apo C pour l'activation de la LPL Ils sont transportés vers

les tissus périphériques où les TG vont être hydrolysés par la LPL libérant des AG qui sont ensuite utilisés comme source d'énergie ou convertis en TG et stockés dans le tissu adipeux, ceci génère des particules résiduelle VLDL ou lipoprotéines de densité intermédiaire IDL. Une partie (50% environ) est éliminée par le foie via la liaison Apo E aux récepteurs LDL, l'autre partie subira d'autres transformations (65,66).

2.3.2.2. Métabolisme des LDL

Une partie des IDL non éliminé par le foie va encore subir une hydrolyse des TG restants par la lipase hépatique et les apolipoprotéines E et C sont transférées des particules IDL à d'autres lipoprotéines (HDL), ce qui conduit à la formation de LDL qui n'est autre que le produit du métabolisme des VLDL. Les LDL contiennent essentiellement des esters de cholestérol et l'Apo B100, ils sont donc chargés de transporter le cholestérol aux tissus (65,66).

Les LDL circulantes se fixent sur leur récepteur, elles sont ensuite internalisées par endocytose dans des vésicules qui fusionnent avec les lysosomes où tous les constituants lipidiques et protéiques seront dégradés (65,66).

Les niveaux de récepteurs LDL dans le foie sont principalement régulés par la teneur en cholestérol de l'hépatocyte :(65,66)

- Lorsque le taux de cholestérol dans la cellule hépatique diminue, les protéines de liaison des éléments régulateurs des stérols SREBP inactives sont clivés en facteurs de transcription actifs qui se déplacent vers le noyau où ils stimulent la transcription du récepteur de LDL et d'autres gènes notamment la vitesse de synthèse endogène du cholestérol ;
- Si le taux de cholestérol est élevé les SREBP ne seront pas clivés et ne stimuleront pas la synthèse du récepteur LDL ;

2.3.2.3. Métabolisme des HDL

2.3.2.3.1. Formation des HDL

L'Apo A-I principalement synthétisée par le foie et l'intestin est sécrétée et acquiert du cholestérol et des phospholipides qui sont efflués par les hépatocytes et les entérocytes.

L'efflux de cholestérol et de phospholipides vers l'Apo A-I nouvellement synthétisée (pré-beta HDL-c) est facilité par ABCA1. Les HDL-c acquièrent également des lipides à partir d'autres tissus et d'autres lipoprotéines. Les cellules musculaires, les adipocytes et d'autres tissus expriment ABCA1 et sont capables de transférer le cholestérol et les phospholipides aux particules Apo A-I pauvres en lipides. Les HDL-c peuvent également obtenir du cholestérol et des phospholipides à partir des chylomicrons et des VLDL pendant leur lipolyse par la LPL, ils acquièrent aussi les apolipoprotéines de ces particules. Le cholestérol libre transféré des cellules à la surface des particules de HDL-c doit être estérifié et cela se fait grâce à la Lécithine-Cholestérol-Acyl-Transférase (LCAT), une enzyme associée aux HDL. Activée par l'Apo A-I, elle catalyse le transfert d'un acide gras des phospholipides au cholestérol libre, ce qui entraîne la formation d'esters de cholestérol (65,66).

2.3.2.3.2. Métabolisme des HDL

L'ester de cholestérol contenu dans le noyau des particules HDL peut être transféré aux particules contenant de l'Apo B en échange de triglycérides. Ce transfert est médié par la Cholesteryl Ester Transfer Protein (CETP) et donne des HDL enrichis en triglycérides qui peuvent ensuite être métabolisés par des lipases.

La lipase hépatique catabolise les TG transférés aux HDL entrainant la formation de petites particule d'HDL, la libération et la dégradation de l'Apo A-I. L'activité de la lipase hépatique est accrue dans les états d'insulinorésistance qui est associé à une diminution du taux de HDL.

Le cholestérol transporté par les HDL est principalement acheminé vers le foie. La captation du cholestérol HDL par le foie est médiée par SR-BI, qui favorise la captation sélective du cholestérol HDL. La particule HDL se lie à SR-BI et le cholestérol contenu dans les HDL est transporté dans le foie sans internalisation de la particule HDL. Une particule HDL plus petite, appauvrie en cholestérol, est formée, puis relâchée dans la circulation (65,66).

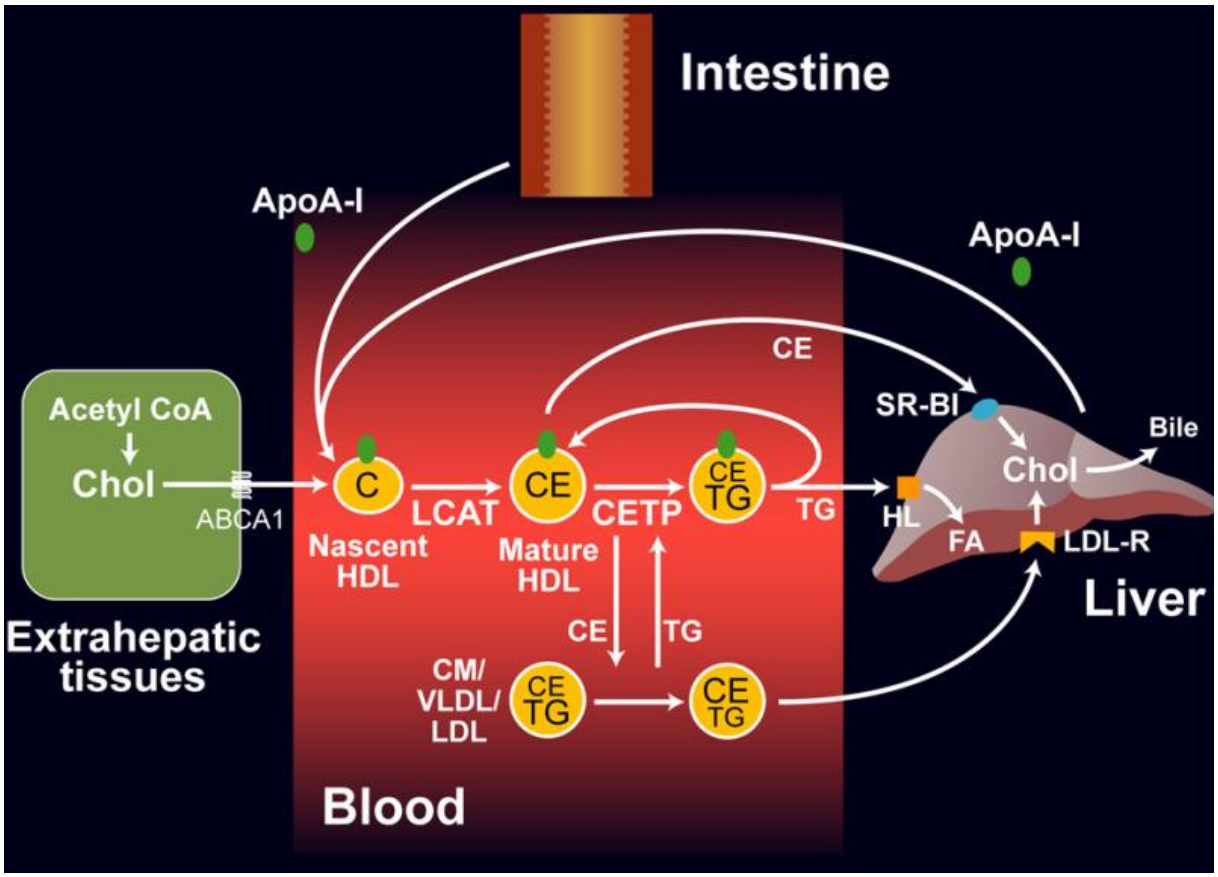


Figure 12.Métabolisme des HDL (66).

3. La lipoprotéine (a)

La lipoprotéine (a) est formée d'une molécule de LDL associée à une molécule d'Apo (a) dont cette dernière est liée à l'Apo B-100 par un pont disulfure (66).

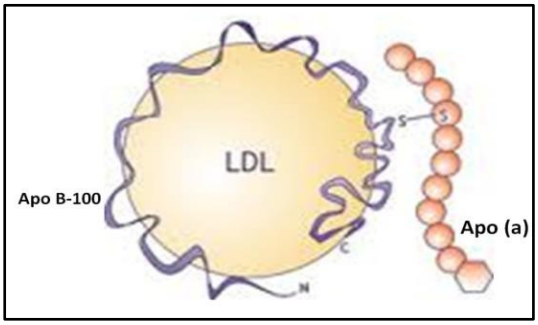


Figure 13.structure du Lp(a) (66).

Le taux plasmatique de Lp (a) est génétiquement contrôlé et présente une grande variation allant d'un niveau indétectable à plus 100 mg/dl. Toutefois, cette variation dépend non seulement du taux de production mais également du poids moléculaire (PM) de l'Apo (a) dont plus les gens possédant des Apo (a) de PM élevés, plus ils ont tendance à avoir des taux deLp (a) faibles et le contraire (66) .

La clairance de Lp (a) n'est pas bien caractérisée, mais les taux sont augmentés dans les maladies rénales. L'Apo (a) synthétisée au niveau du foie présente une analogie de séquence avec le plasminogène ce qui lui confère une action pro-thrombotique en inhibant la fibrinolyse et en activant la coagulation (67).

Elle peut aussi favoriser l'absorption des lipoprotéines par les macrophages (66).
La Lp(a) est considérée comme un facteur de risque athérogène indépendant lorsque sa concentration est > 0,30 g/L (68).

Cette athérogénicité est due à sa capacité de se déposer dans la matrice extracellulaire en se fixant plus fortement que LDL du fait de son interaction à la fois avec l'Apo(a) et l'Apo B100 (66)

4. Les dyslipidémies

4.1. Définition

La dyslipidémie correspond à des modifications qualitatives ou quantitatives d'un ou plusieurs paramètres des lipides sériques. La dyslipidémie athérogène correspond à une ou plusieurs des anomalies suivantes : hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, diminution du HDL-cholestérol, augmentation du LDL-cholestérol (69).

Celle-ci est l'un des principaux facteurs de risque cardiovasculaire, puisque 99 % des dyslipidémies sont responsables du développement de plaques d'athérosclérose. Ils sont généralement d'origine génétique, mais des facteurs environnementaux, notamment nutritionnels, peuvent affecter leur apparence. Par conséquent, leurs caractéristiques sont fondamentales, car l'évolution varie d'une situation à l'autre (70).

4.2. Classification

4.2.1. Les hyperlipoprotéinémies

4.2.1.1. Hyperlipoprotéinémies Primaires

Il existe 6 classes selon la classification internationale de Fredrickson qui est une classification phénotypique, elle se base sur les lipoprotéines selon leur densité déterminée par les taux de cholestérol et triglycérides, l'aspect du sérum à jeun et après décantation.

Une catégorisation simplifiée permet de diviser ces 6 éléments en 3 catégories selon De Gennes qui est aussi une classification phénotypique basée sur le rapport entre le taux de cholestérol et triglycérides (CT/TG en g/l). Elle est plus facile à utiliser en pratique car elle guide le choix de traitement : les hypertriglycéridémies, les hypercholestérolémies et les hyperlipidémies mixtes (71). Ce tableau regroupe les deux classifications :

Tableau 5. Classification des dyslipidémies selon Fredrickson et De Gennes (71,72,73,74)

	Classification de DeGennes	**Biologie**	**Athérogénicité**	**Fréquence**	**Mode de transmission**	**Etiologie**	**Clinique**
I	Hypertriglycéridémie majeure	Sérum : lactescent CT : ↑ TG :↑↑↑ Lp augmenté :CM	-	<1%	AR	mutation du gène de la LPL ou du gène de son activateur l'Apo CII	Risque de pancréatite aiguë Xanthomatose papulo-éruptive Hépatosplénomégalie
IIa	Hypercholestérolémie majeure	Sérum : clair CT :>2.5 g/l TG ; N Lp augmenté :LDL	+++	10%	AD	Mutation du récepteur des LDL ou de son ligand (Apo B-100)	Xanthélasma Arc cornéen Xanthomes tendineux
IIb	Dyslipidémie mixte	Sérum : opalescent CT :↑ TG :↑ Lp augmenté :VLDL+LDL	+++	40%	AD	probablement liée à une augmentation de la synthèse hépatique de L'Apo B-100	Gérontoxon Xanthélasma
III	Dyslipidémiemixte	Sérum : opalescent CT :↑ TG :↑↑↑ Lp augmenté IDL	+++	<1%	AR	Mutation du gène de l'Apo	Xanthomes palmaires
IV	Hypertriglycéridémie majeure	Sérum : trouble CT : N TG :↑↑↑ Lp augmenté :VLDL	+	45%	AD	Augmentation des VLDL endogènes et de la lipogenèse hépatique	Somnolence post prandiale Hépatosplénomégalie
V	Hypertriglycéridémie majeure	Sérum : opalescent CT : N TG : ↑↑↑ Lp augmenté :VLDL+CM	+	5%		Mal connu Souvent associé au diabète et à la prise excessive d'alcool	Risque de pancréatite

Chol : cholestérol ; TG : triglycérides ; Lp : Lipoprotéine ; N : concentration sérique normal

4.2.1.2. Hyperlipoprotéinémies secondaires

Ces dyslipidémies secondaires sont associées à une maladie responsable d'une modification du métabolisme lipidique ou d'origine iatrogène. Elles ne s'accompagnent pas de dépôts extravasculaires de cholestérol mais sont néanmoins athérogène (73).

Tableau 6. Causes de dyslipidémies secondaires (68,73).

Hypercholestérolémie	Hypertriglycéridémie
➢ Hypothyroïdie ➢ Syndrome néphrotique ➢ Cholestase chronique ➢ Anorexie mentale ➢ Iatrogène : -contraception orale ; -antiprotéases ; -Régime riche en AG saturés.	➢ Insuffisance rénale chronique ➢ Infection par VIH ➢ Grossesse ➢ Diabète de type 2 ➢ Syndrome métabolique ➢ Iatrogène : -bêtabloquants ; -diurétiques thiazidiques ; -contraception orale ; -glucocorticoïdes ; -antiprotéases ; -rétinoïdes ; -Régime hypoglucidique ; -Consommation excessive d'alcool

4.2.2. Hypolipoprotéinémies

4.2.2.1. Hypoalphalipoprotéinémie

C'est une anomalie monogénique du métabolisme du HDL-c, selon les recommandations de l'AFSSAPS et le rapport américain de la « National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel II » la limite à partir de laquelle la concentration de HDL-c est considérée comme facteur de risque est de 0,35 g/L (0,90 mmol/L). L'hypoHDL-cholestérolémie sévère est définie par une concentration de HDL-c inférieure à 0,1 g/L (0,26 mmol/L).

Ces formes monogéniques d'hypoHDLémie sont provoquées par la mutation de ces trois gènes apoA1, ABCA1, LCA. On distingue trois formes cliniques : HypoHDLcholestérolémie isolée, Déficit biallélique en ABCA1 (ou maladie de Tangier) et Déficit partiel ou complet en LCAT (71,75).

4.2.2.2. Hypobêtalipoprotéinémies

Sont des anomalies monogéniques de métabolisme de LDL-c caractérisées par une diminution des concentrations plasmatiques de cholestérol liée à une diminution, voire à une absence totale des lipoprotéines plasmatiques contenant l'apolipoprotéine B c'est-à-dire les CM, VLDL et LDL. Il existe trois pathologies avec des mutations génétiques isolées ou multiples conduisant à une production insuffisante ou à une élimination accrue de LDL-c : l'abêtalipoprotéinémie (syndrome de Bassen-Kornzweig), l'hypobêtalipoprotéinémie familiale (HBLF) et la maladie d'Anderson (maladie de rétention des chylomicrons) (75,76).

4.3. Prise en charge des dyslipidémies

4.3.1. Modification de mode de vie

Les modifications du mode de vie seront recommandées à tous les sujets lorsque le LDL-c est supérieur à l'objectif fixé pour chaque niveau de risque.

Les conseils diététiques ont un double objectif de réduire le risque cardiovasculaire et d'améliorer le profil lipidique (77).

Ces modifications comportent :(71,76)

- Arrêt du tabac et de l'alcool ;
- Encourager une alimentation de type méditerranéenne ;
- Réduire la consommation d'acides gras saturés et d'acides gras Trans et consommer les acides gras insaturés ;
- Il est recommandé de pratiquer un exercice physique régulier pendant au moins 30 minutes par jour ;
- Assurer un apport suffisant en fibres ;

4.3.2. Stratégie thérapeutique

Lorsque l'objectif n'est pas atteint au bout de trois mois d'une intervention de première intention bien suivie par le patient, un traitement hypolipémiant sera initié ou intensifié en fonction de niveau de risque (78).

La stratégie thérapeutique varie en fonction du risque cardiovasculaire et de la concentration en LDL-c (75).

Tableau 7. Objectifs de LDL-c en fonction du niveau de risque cardiovasculaire (77).

Niveau de risque cardiovasculaire	Objectif de LDL-C	Intervention de première intention	Intervention de deuxième intention
Faible	< 1,9 g/L (4,9 mmol/L)	Modification du mode de vie	Modification du mode de vie + traitement hypolipémiant
Modéré	< 1,3 g/L (3,4 mmol/L)		
Elevé	< 1,0 g/L (2,6 mmol/L)	Modification du mode de vie + traitement hypolipémiant	Modification du mode de vie + intensification du traitement hypolipémiant
Très élevé	< 0,7 g/L (1,8 mmol/L)		

4.3.3. Traitement médicamenteux

Les statines sont des inhibiteurs de la HMGcoA réductase qui est l'enzyme clé de la synthèse endogène du cholestérol. Ils n'ont pas d'intérêt dans les hypertriglycéridémies isolées et ne majorent pas le cholestérol-HDL.

Les fibrates sont le traitement de référence pour les Hypertriglycéridémies. Ils entraînent une élévation modérée du HDL-c (5 à 15 %).

Inhibiteurs PCSK9 sont des anticorps monoclonaux permettent d'accélérer l'épuration des LDL en augmentant la durée de vie de ses récepteurs hépatiques (71).

5. Dyslipidémie chez les diabétiques types2

La présence d'une dyslipidémie est fréquente chez les patients diabétiques de type 2, elle touche près de 50% de ces patients et aggrave le risque de pathologies cardiovasculaires chez ces patients déjà à haut risque(3).

La perturbation du métabolisme lipidique semble être un évènement précoce dans le développement de DT2 (3).

L'insuline joue un rôle majeur dans la régulation du métabolisme lipidiques, les principaux sites d'action de l'insuline sur le métabolisme des lipoprotéines sont les suivants : (4)

- au niveau du tissu adipeux, l'insuline inhibe la lipase hormonosensible. Elle a ainsi un effet antilipolytique favorisant le stockage des triglycérides dans l'adipocyte et réduisant le déversement d'acides gras libres dans la circulation ;

- au niveau hépatique, l'insuline réduit la production de VLDL par la diminution de taux des acides gras libres dans la circulation et par inhibition directe des acides gras dans les hépatocytes ;

- par son action stimulatrice de la lipoprotéines lipase, l'insuline favorise le métabolisme des lipoprotéines riche en TG (chylomicrons, chylomicrons rémnents, VLDL et IDL) ;

- par ailleurs, l'insuline favorise le catabolisme des LDL-c. En effet, il est observé sous insuline qu'une augmentation d'activité des LDL récepteurs ;

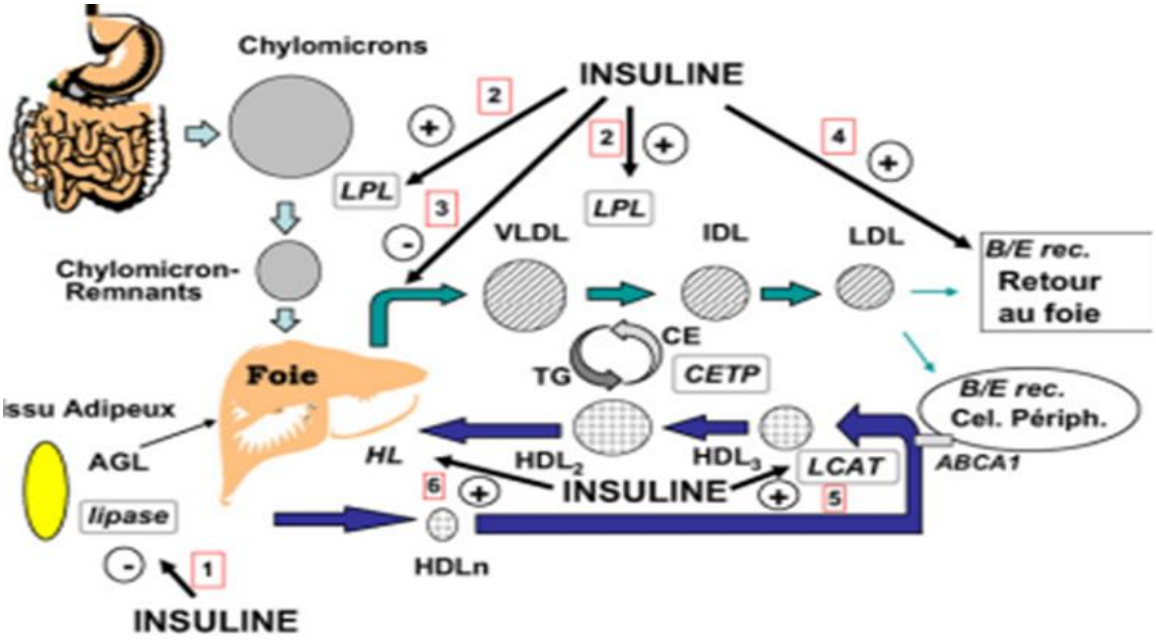


Figure 14. Principaux sites d'action de l'insuline dans le métabolisme des lipides (4).

Le désordre de l'insuline (insulinorésistance et le déficit en insuline) semble jouer un rôle majeur dans les modifications du métabolisme lipidique (3).

Les anomalies lipidiques sont fréquentes et particulières chez les patients diabétiques de type 2. Ces anomalies sont à la fois quantitatives et qualitatives. Les principales anomalies quantitatives sont l'augmentation des triglycérides plasmatiques et la diminution du HDL-c. en revanche, le taux plasmatique du LDL-c est le plus souvent normal ou légèrement augmenté (3).

Les anomalies qualitatives observées au cours de DT2 sont susceptibles de favoriser la survenue d'accident cardiovasculaire en raison de leur caractère athérogène. Parmi ces anomalies : Des VLDL de grande taille et riche en TG, une modification de la composition des LDL-c qui sont denses et de grande taille et une augmentation de leur oxydation (3).

Malgré que le traitement par les statines a prouvé son efficacité dans la réduction des événements cardiovasculaires, il persiste chez ces patients un risque cardiovasculaire résiduel et ce malgré un taux de LDL c dans l'objectif cible.

Ce risque est en partie lié au fait que les statines agissent principalement sur le LDL-C et faiblement sur les anomalies typiques de la dyslipidémie athérogène du patient diabétique de type 2 (3,4).

Chapitre III :
Le bilan lipidique

1. Définition

Le bilan lipidique correspond à un ensemble d'analyses permettant de mettre en évidence des anomalies du métabolisme des lipides et d'optimiser la prise en charge, le suivi, la surveillance et l'évaluation du risque athérogène. Ce bilan regroupe le dosage du cholestérol total , HDL cholestérol , LDL cholestérol, les triglycérides (TG) et les apolipoprotéines (79).

2. Les conditions de réalisations

L'exploration d'une anomalie lipidique (EAL) est réalisée sur un prélèvement de sang vineux, chez un sujet à jeun d'au moins 12 heures.

Il est important d'éviter la consommation d'alcool pendant les 3 jours qui précèdent l'examen. En revanche, la prise d'eau minérale est permise en tout temps.

Les mesures doivent être effectuées à distance d'une infection aiguë et en connaissance des traitements médicamenteux pouvant interférer le résultat des dosages (80).

3. Bilan lipidique systématique

Le bilan initial d'une EAL comprend : l'aspect du sérum, le dosage des TG, le dosage du CT, le dosage du HDL-c, le dosage ou calcul du LDL-c et le calcul du non HDL-c (81).

3.1. L'aspect du sérum

L'aspect du sérum doit être caractérise après centrifugation de l'échantillon, il est directement lié à l'aspect des lipoprotéines en solution.

Un sérum d'aspect limpide peut correspondre à un bilan lipidique normal, ou à une hypercholestérolémie (augmentation des LDL ou des HDL-c). En revanche, un sérum qui n'est pas limpide fait suspecter une augmentation des VLDL (en cas d'un sérum opalescent) et/ou une présence anormale de chylomicrons (en cas d'un sérum lactescent) (81).

3.2. Dosage de cholestérol

Le cholestérol peut être dosé par plusieurs méthodes. Les méthodes enzymatiques sont les plus utilisées car elles ont l'avantage d'être spécifiques et facilement automatisées (81).La méthode de référence est la chromatographie (67).

3.2.1. Les méthodes enzymatiques

Les techniques de dosage du CT utilisées actuellement sont toutes des méthodes utilisant une réaction enzymatique entrainant une coloration mesurée par spectrométrie. Elles peuvent être divisées en deux groupes, celles utilisant un chromogène phénolique et celles utilisant un chromogène non phénolique.

La quantification du chromogène formé peut être réalisée en mode cinétique ou en point final (82).

3.2.1.1. Méthodes utilisant un chromogène phénolique

Ces méthodes reposent sur l'action de deux enzymes : Le cholestérol estérase (CE) et la cholestérol oxydase (CO). Ces dernières dégradent les esters de cholestérol et le cholestérol libre en cholesténone ; le peroxyde d'hydrogène formé réagit alors avec le chromogène phénolique (4-aminoantipyrine) en présence de peroxydase (POD) donnant naissance un complexe d'une coloration rouge dont l'intensité mesurée à 512 nm est directement proportionnelle à la concentration en cholestérol (67).

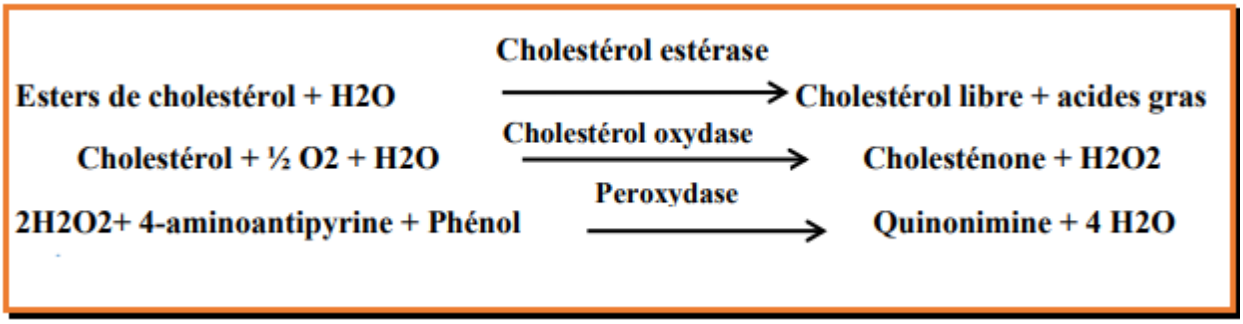


Figure 15. Dosage de CT par réaction enzymatique utilisant un chromogène phénolique (67).

3.2.1.2. Méthodes utilisant un chromogène non phénolique

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

3.2.1.2.1. Méthode par spectroréflectrométrie

Le principe de cette méthode est proche de celui utilisant un chromogène phénolique, le peroxyde d'hydrogène oxyde un leuco-colorant en présence de POD ce qui colore la solution proportionnellement à la concentration en cholestérol présent dans l'échantillon.

La détection utilise la spectroréflectrométrie à 540 nm qui mesure la quantité de lumière réfléchie (83).

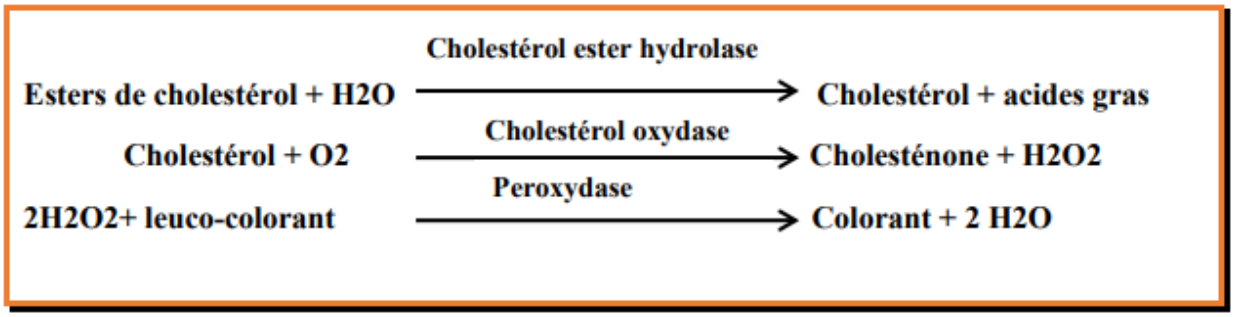


Figure 16. Dosage du cholestérol par spectroréflectométrie utilisant un chromogène non phénolique (83).

3.2.1.2.2. Méthode par spectrophotométrie

Cette méthode de spectrophotométrie est mise en œuvre exclusivement sur le système Dimension/Vista (Siemens). Elle utilise comme réactif non phénolique le N,N-diéthyl aniline HCl/aminoantipyrine (DEA, HCl /AAP) qui est oxydé par le peroxyde d'hydrogène (Figure 17). L'absorbance mesurée par spectrophotométrie est directement proportionnelle à la concentration en cholestérol total (84).

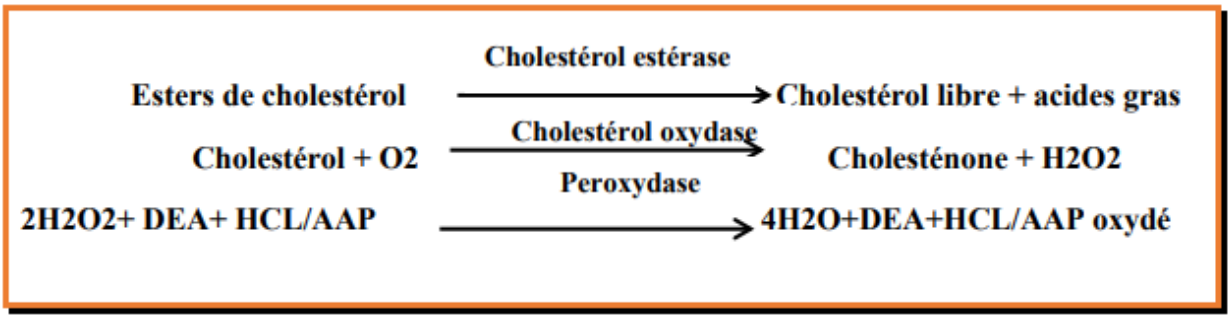


Figure 17. Réaction de dosage du cholestérol par spectrophotométrie utilisant un chromogène non phénolique (84).

3.3. Dosage des triglycérides

Le dosage des TG est basé sur la mesure du glycérol libéré après action d'une lipase. Sa quantification consiste, après phosphorylation par un glycérol kinase et oxydation par la glycérol-3-phosphate oxydase, à mesurer le peroxyde d'hydrogène formé par la réaction de Trinder modifiée (81).

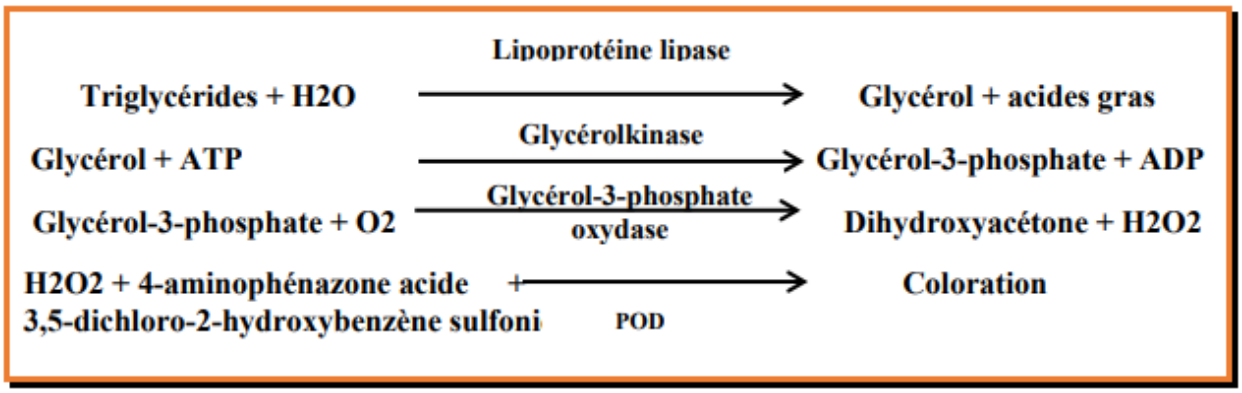


Figure 18. Principe de la méthode enzymatique de dosage des triglycérides (81).

3.4. Dosage du HDL-Cholestérol

Son dosage peut s'effectuer par deux méthodes différentes : les techniques par précipitation sélective (dosage indirect) et les techniques homogènes (dosage direct). Actuellement, ces dernières sont les plus recommandées (67).

3.4.1 Technique de précipitation sélective des lipoprotéines

Elle consiste sur la précipitation sélective des lipoprotéines sériques renfermant une Apo-B (VLDL et LDL) par un mélange de polyanions et de cations divalents ou d'autres réactifs. Ce mélange agrège ces lipoprotéines et les rend insolubles, elles sont ensuite sédimentées lors d'une étape de centrifugation et donc seuls les HDL restent en solution. Ces derniers sont alors dosés dans le surnagent. L'acide phosphotungstique en présence d'ions Mg^{2+} est le seul le plus utilisé dans les laboratoires de biologie médicale.

Les avantages : simples à mettre en œuvre, ne nécessitant pas d'équipements spéciaux, utilisant des réactifs couramment utilisés en laboratoire, peu coûteuse.

Les inconvénients : l'absence d'une automatisation totale car la séparation se faite manuellement ce qui entraîne des coefficients de variation et diminue la reproductibilité interlaboratoire (67,81).

3.4.2. Les techniques homogènes

Elles sont totalement automatisables, simples, précises et reproductibles.

Un premier réactif (R1) intervient pour masquer l'accessibilité des lipoprotéines contenant l'Apo-B au réactif du dosage du HDL-cholestérol (R2) (81).

Selon les réactifs utilisés on distingue plusieurs types, classés dans un ordre décroissant de leur utilisation par les laboratoires d'analyses médicales (67).

3.4.2.1. La méthode utilisant les enzymes modifiées avec du PEG

L'α-cyclodextrine et les ions Mg^{2+} forment des complexes hydrosolubles avec les CM, VLDL et LDL. Seules restent libres la totalité des HDL qui sont ensuite dosés par les enzymes CO et CE. La modification de ces enzymes par le PEG permet d'augmenter leur affinité pour le cholestérol des HDL par rapport aux cholestérols contenant Apo-B. Le peroxyde d'hydrogène formé réagit ensuite avec la 4- aminoantipyrine et le N, N-bis (4-sulfobutyl)-m-toluidine-disodium (DSBmT) en présence de POD et entraîne une coloration (67).

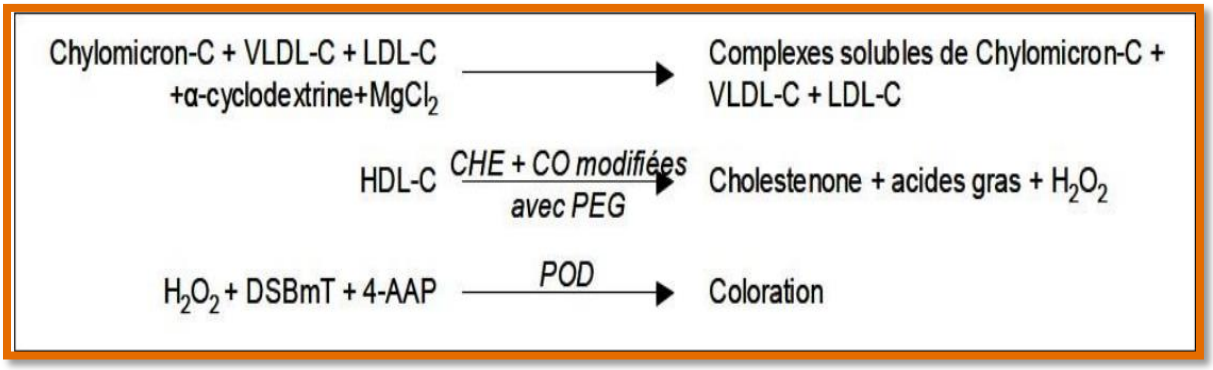


Figure 19. Principe de la méthode de dosage de HDL-c utilisant les enzymes modifiées avec du PEG (67).

3.4.2.2. La méthode utilisant un mélange d'accélérateur et de détergent spécifique

Le premier réactif (R1) contient un accélérateur de la réaction de la CO avec un cholestérol associé aux CM, VLDL et LDL et le peroxyde généré réagit avec le DSBmT en présence de peroxydase donnant un produit sans couleur.

Le second réactif (R2) consiste en un détergent capable de solubiliser le HDL spécifiquement, pour qu'il puisse réagir avec la CE et la CO. La présence de la POD entraîne la coloration de la solution (67).

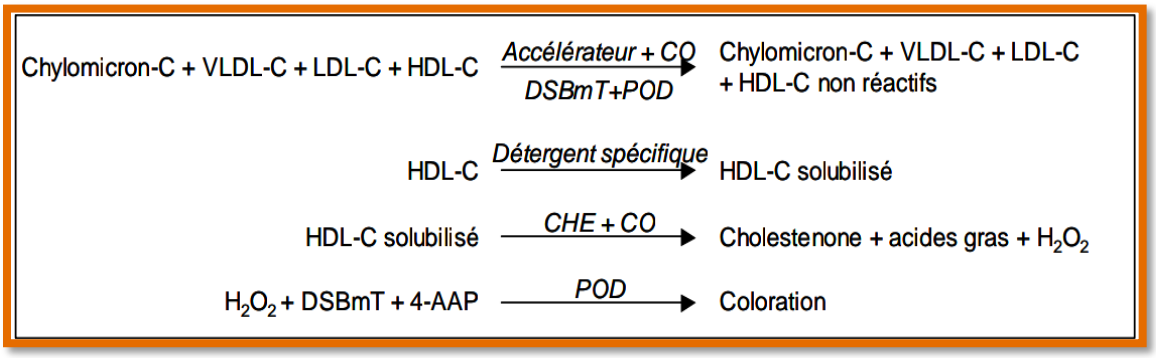


Figure 20. Principe de la méthode de dosage d'HDL-c en utilisant un mélange d'accélérateur et de détergent spécifique (67).

3.4.2.3. Principe de la méthode d'immuno-inhibition

Les lipoprotéines non-HDL sont complexées à l'aide d'anticorps anti-lipoprotéines et seul le cholestérol des HDL laissées libres, est accessible aux enzymes CE, CO et POD, en donnant une coloration de la solution proportionnelle à la quantité de HDL-cholestérol (67).

3.4.2.4. Principe de la méthode utilisant un mélange de poly-anions et de détergents

Le premier réactif (mélange de poly-anions) constitue un complexe stable avec les CM-c, VLDL-c et LDL-c. Le deuxième réactif (détergent) solubilise le cholestérol HDL. Comme précédemment, ce dernier réagira avec les enzymes CO, CE et POD (67).

3.4.2.5. Principe de la méthode utilisant une catalase

Le premier réactif permet aux enzymes de réagir sélectivement avec le cholestérol des CM, VLDL et des LDL. Le peroxyde d'hydrogène formé est dégradé par la catalase. Le deuxième réactif, inhibe la catalase, ce qui permet ensuite la réaction entre le HDL-C et les enzymes (67).

3.4.2.6. Méthode de référence

La méthode de référence est une méthode de β-quantification, non réalisée en routine ; elle se déroule en trois étapes : (81)

1) ultracentrifugation du sérum à la densité de 1,006 (élimination des CM et VLDL de la phase supérieure) et dosage du cholestérol dans la phase sous-nageante (contenant IDL, LDL, HDL et Lp(a) ;

2) précipitation des lipoprotéines contenant l'Apo B dans ce sous-nageant (soit IDL, LDL et Lp(a), par addition d'un mélange héparine/Mn^{2+} ;

3) quantification du cholestérol dans la fraction supérieure (HDL) ;

3.5. Dosage de LDL c

Dans le sang, la grande majorité du cholestérol total est composée de cholestérol LDL également appelé mauvais cholestérol, il est considéré comme le marqueur lipoprotéique essentiel dans l'évaluation du risque d'athérosclérose. C'est un élément essentiel dans la détermination des objectifs à atteindre et le suivi thérapeutique des patients (85).

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

Cette formule suppose que le cholestérol total est distribué dans trois classes majeures de lipoprotéine : les VLDL, les HDL et les LDL. Il repose sur la mesure de concentration sérique de cholestérol total, TG et HDL-c afin de déterminer la concentration en LDL-c en utilisant l'équation suivante :

LDL-C (mmol/L) = CT - HDL-C - TG/2,2

LDL-C (g/L) = CT - HDL-C - TG/5

La concentration en LDL-c estimée par cette équation prend également en compte la contribution du cholestérol associé aux IDL et Lp (a) qui sont avec les LDL, les lipoprotéines les plus athérogènes.

La concertation en VLDL est estimée par le rapport TG/5 ou TG/2.2 lorsque la concertation est exprimée respectivement en g/l ou en mmol/l.

Cependant, cette équation possède certain nombre de limites .D'une part, elle ne peut pas être utilisée pour des concentrations en TG supérieures à 3.88 mmol/l (3.43 g/l) ou avec des échantillons dont la concentration en CM est importante. D'autre part, elle ne peut être utilisée chez les patients atteints d'hyperlipoprotéménie de type III (67).

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

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

L'inconvénient de cette formule est qu'elle nécessite le taux de l'Apo B (dosage figurant dans le bilan de 2ème intention) (86).

LDL-c (mmol/l) = 0.41 CT (mmol/l)-0.32TG (mmol/l) +1.7 apo B (g/l)-0.27

3.5.3. Méthode de référence

La méthode de référence est une méthode de β-quantification, non réalisée en routine ; elle se déroule en trois étapes (81). (Voir méthode de référence pour le dosage du HDL-c)

3.5.4. Dosage directe

S'effectue par des méthodes dites homogènes permettant une automatisation du dosage, limitant ainsi les erreurs. Elles reposent sur un dosage enzymatique du cholestérol en présence d'un additif qui va masquer les lipoprotéines de basse et de très basse densité (85).

Globalement on peut répartir ces méthodes en deux groupes : (87,88)

-celles dont le principe est de bloquer les LP autres que les LDL, ainsi seul le cholestérol porté par les LDL sera dosé par une réaction enzymatique ;

-celles dont le principe est d'oxyder le cholestérol associé aux LP autres que les LDL. Une catalase est utilisée pour dégrader le peroxyde d'hydrogène formé lors de cette réaction, puis seul le cholestérol des LDL subit les réactions enzymatiques, permettant son dosage spécifique ;

3.6. Le non HDL

Le non HDL-c représente actuellement une nouvelle entité biologique d'appréciation du risque cardiovasculaire. Il évalue de façon plus complète que le LDL-c le RCV chez les patients hypertriglycéridémiques puisqu'il inclut toutes les fractions pouvant contribuer à la formation de la plaque de cholestérol dans les vaisseaux sanguins (LDL-c, VLDL, etc.). De plus, la mesure de non HDL-c n'est pas affectée par la prise d'aliments (89).

Non HDL-c = CT – HDL-c

Une relation forte a été montrée entre l'amplitude de la baisse du non HDL-c et la réduction du risque de maladie coronarienne (90).

4. Le bilan orienté

Ce sont des analyses qui ne s'effectuent pas de façon systématique mais elles sont réservées à certaines situations spécifiques.

4.1. Les apolipoprotéines A1 et B

Les apolipoprotéines A1 et B (Apo A1 et Apo B) sont respectivement des principaux composants dans la structure des HDL et LDL et VLDL et par conséquent de bons marqueurs dans l'évaluation du risque athérogène (67).

Le dosage de ces apolipoprotéines est limité, ne doit être réalisé que sur prescription médicale dans le cadre de quelques maladies génétiques rares (dyslipidémies d'origine génétique, maladie de Tangier...), ainsi que pour des formes extrêmes de dyslipidémies complexes. En plus, le dosage de l'Apo A1 est à effectuer en cas de concentrations basses de C-HDL (< 0,30 g/L, soit 0,77 mmol/L) ou s'il y a suspicion d'une interférence analytique (immunoglobuline monoclonale ou hyperbilirubinémie), tandis que l'Apo B (l'Apo B100 est la plus recommandée) est conseillée dans le cas où TG> 3,4 g/L ou 3,9 mmol/L. En 2008, la HAS a souligné l'intérêt de l'utilisation du dosage de l'Apo B et du rapport Apo B/Apo A1 dans les cas de diabète, de syndrome métabolique, de résistance à l'insuline et de dyslipidémies génétiques.

Le dosage des Apo A1 et B fait appel aux techniques immunologiques l'immunoturbidimétrie ou l'immunonéphélémétrie (67).

4.2. Dosage de la Lipoprotéine (a) Lp(a)

Elle est dosée par des méthodes immunologiques, utilisant un anticorps anti-apo(a) spécifique. Ce dosage se réalise chez les sujets présentant un risque élevé de MCV, une maladie coronarienne ou des événements précoces, une MCV récurrente malgré un traitement par statine et en cas de forts antécédents familiaux (68).

4.3. Lipoprotéinogramme (ou lipidogramme)

Le lipidogramme est une électrophorèse des lipoprotéines, une méthode qualitative ou pseudo-quantitative qui consiste à étudier la répartition des principales classes de lipoprotéines sériques en fonction de leur charge sur un gel d'agarose et sont révélées par un colorant spécifique, permettant une appréciation plus facile des proportions relatives de ces fractions lipoprotéiniques en comparant avec un sérum normolipidémique. Les CM normalement absents du sérum d'un sujet à jeun, restent au dépôt s'ils sont présents, alors que les alpha-lipoprotéines (HDL) sont les plus éloignées du dépôt (81).

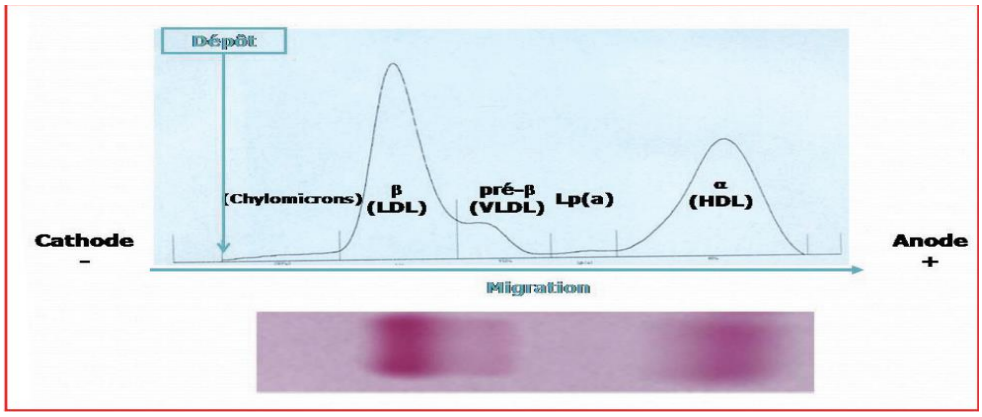


Figure 21. Lipoprotéinogramme d'un sujet normolipidémique obtenu après électrophorèse du sérum dans un gel d'agarose et coloration par le Fat Red (81).

Le lipidogramme trouve son intérêt en cas d'interprétation difficile de l'exploration du métabolisme des lipoprotéines. Il aide aussi en cas d'hyper-TG d'apprécier si cette élévation est due à une augmentation de la proportion de pré-β-lipoprotéines (VLDL) et/ou à la persistance anormale de CM après 12 h de jeûne. Ainsi, il permet d'établir la différence entre les

dyslipidémies de type IIb (fréquent) et de type III (rare) devant une augmentation concomitante de CT et de TG (81).

5. Valeurs de référence et interprétation de résultats

5.1. Valeurs de référence

Selon les recommandations américaines du NCEP *AdultTreatmentPanel III*, des valeurs usuelles et pathologiques des lipides sériques sont rapportées dans le tableau 8.

En pratique, les valeurs dites de référence correspondent à des limites descriptives obtenues dans un échantillon de population qui varient en fonction de l'âge et du sexe.

Le bilan lipidique suivant est considéré comme normal chez un patient sans facteur de risque :(81)

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

Triglycerides<1,5 g/L(1,7mmol/L)

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

En cas de valeurs anormales une confirmation est nécessaire.

Tableau 8. Valeurs des lipides sériques selon les recommandations américaines (81)

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

5.2. Interprétation des paramètres du bilan lipidique

5.2.1. Cholestérol total

A l'exception de l'hypercholestérolémie familiale avec des concentrations de CT très élevées et des TG normaux à évoquer quand la concentration de LDL-c est≥1,9 g/L (4,9mmol/L) l'interprétation de résultat de CT n'est pas recommandée, il ne doit être utilisé que comme moyen pour calculer le LDL- c.

Cependant, dans le cadre de l'utilisation de la table de SCORE pour évaluer le RCV, le CT est l'un des éléments d'évaluation du niveau de risque, et sa concentration sera basée sur les autres éléments de la table SCORE (âge, sexe, pression artérielle systolique, fumeur). Par conséquent, il est inutile de donner des valeurs usuelles pour le CT (68).

5.2.2. Triglycérides

Bien que le rôle direct des TG dans le RCV reste controversé, les sujets présentant un profil génétique induisant une faible triglycéridémie présentent une réduction du RCV d'environ 50 % par rapport à la population générale. L'hypertriglycéridémie sévère entraîne un risque de pancréatite aiguë, liée à la présence de chylomicrons. Le RCV en rapport avec une hypertriglycéridémie est plutôt en lien avec la présence de lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL) (68).

5.2.3. HDL-cholestérol

L'AFSSAPS mentionne dans ses recommandations de « Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique », qu'une concentration < 0,4 g/L (1 mmol/L) représente un FRCV à part entière indépendamment de la concentration du LDL-c; à l'inverse, une concentration de HDL-c> 0,6 g/L (1,5mmol/L) est considérée comme protectrice de ce risque (81).

5.2.4. LDL-cholestérol

La valeur de cholestérol LDL reste l'indicateur le plus utilisé pour les décisions thérapeutiques et le suivi des hyperlipidémies (91).

Il est interprété en fonction du niveau de RCV, calculé à l'aide de modèle européen SCORE qui définit 4 niveaux de risque : faible, intermédiaire, élevé et très élevé. Il est proportionnel aux risques d'athérosclérose (68).

Un cholestérol LDL > 5mmol/L (1.93g/l) souvent révélateur d'une maladie génétique et doit inciter au dépistage familial (91).

Chapitre IV : Diabète et complications cardiovasculaires.

Les maladies cardiovasculaires représentent la principale cause de mortalité chez les patients DT2 le risque de présenter ces maladies est deux fois plus important pour le patient ayant un DT par rapport à la population non diabétique d'âge équivalent, d'où la nécessité d'identifier et d'évaluer le niveau de RCV afin de mettre en place des mesures adéquates (92).

1. Facteurs de risque cardiovasculaire

Les études épidémiologiques notamment celle de Framingham ont permis d'identifier plusieurs facteurs de risque :

-Age et sexe : la probabilité d'avoir un accident CV augmente nettement après 50 ans chez l'homme et après 60 ans chez la femme. Cette différence s'explique par l'effet protecteur des œstrogènes naturels (93).

-Antécédents familiaux d'accident cardiovasculaire :

Un IDM ou une mort subite avant l'âge de 55 ans chez le père ou chez un parent de 1er degré de sexe masculin.

Un IDM ou une mort subite avant l'âge de 65 ans chez la mère ou chez un parent de 1er degré de sexe féminin.

Un AVC constitué avant l'âge de 45 ans (94).

-Tabagisme : il représente l'un des principaux facteurs de risques modifiables et ceci même pour les consommateurs faibles (95,96).

-L'hypertension : elle est définie par des valeurs de PAS ≥140 mmHg et/ou PAD ≥90 mmHg. L'HTA est l'un des plus importants facteurs de risque de presque toutes les MCV (95).

-Le diabète : il est associé à une augmentation de 2 à 3 fois de la probabilité de développer une MCV(96) . Les premiers stades des complications vasculaires peuvent déjà être présents avant le diagnostic ou associés à des stades de pré-diabète (97).

-La dyslipidémie : de nombreuses études épidémiologiques ont montrés une forte corrélation entre le cholestérol total sérique et le RCV. Le LDL-cholestérol est corrélé positivement au risque de maladie cardiovasculaire. D'autres études ont prouvé que les personnes ayant un taux élevé de HDL étaient moins susceptibles de présenter une coronaropathie que les personnes ayant un faible taux de HDL. Le rôle des triglycérides en tant que facteur de risque indépendant de coronaropathie a toujours été controversé (96).

-L'obésité

-La sédentarité

2. Les maladies cardiovasculaires

2.1. L'insuffisance cardiaque et la cardiomyopathie diabétique

L'IC est la deuxième pathologie CV la plus fréquente chez les diabétiques. Le risque est multiplié par 2,4 chez les hommes et par 5 chez les femmes diabétiques par rapport aux sujets non diabétiques.

Ce sur-risque d'IC n'est pas lié qu'à la maladie coronaire et l'HTA mais également du fait d'une atteinte myocardique spécifique appelée cardiomyopathie diabétique (98).

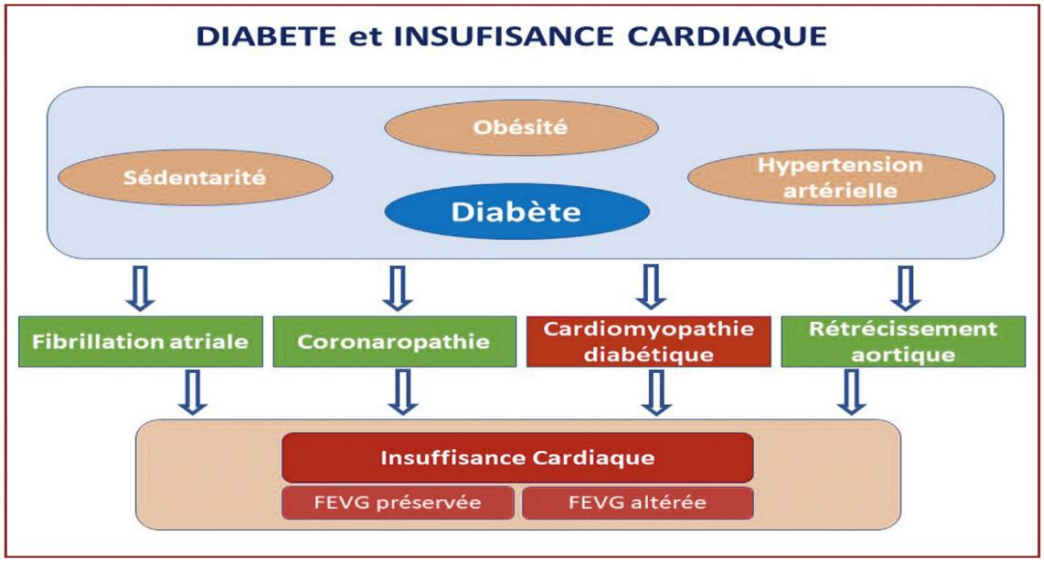


Figure 22. Diabète et insuffisance cardiaque (98).

la physiopathologie de la cardiomyopathie de diabétique est liée à l'hyperinsulinisme qui induit une hyperplasie-hypertrophie des cardiomyocytes, à l'hyper- glycémie responsable d'une modification de la structure des protéines contractiles par la glycation, à une dysfonction endothéliale des artérioles myocardiques, à une accumulation d'acides gras non estérifiés et de triglycérides qui altère la contractilité cellulaire myocardique et à l'inflammation de bas-grade (habituellement associée à l'insuffisance cardiaque).

Toutes ces modifications sont à l'origine d'une dysfonction d'abord diastolique puis plus tardivement systolique (99).

2.2L'hypertension artérielle

L'HTA présente un risque majeur de mortalité et d'incapacité en particulier chez les DT. En effet, environ 60 à 80% des DT2 décèdent de complications CV est jusqu'à 75 % de ces complications ont été attribuées à une TA élevée. Elle contribue au risque de survenue d'une néphropathie et des maladies oculaires chez les diabétiques (100).

2.3. L'infarctus de myocarde

L'IDM est fréquent chez les diabétiques : un tiers des personnes frappées par un IDM sont diabétiques. Le mauvais pronostic de l'IDM au cours de diabète est lié à la sévérité des lésions coronaires et l'association de plusieurs facteurs de risques cardiovasculaires (dyslipidémie, HTA, obésité), et par conséquent une fréquence élevée de récidive de l'IDM chez le coronarien diabétique. En effet, 30% de décès observés chez les diabétiques sont dus à l'IDM (101).

2.4. Les accidents vasculaires cérébraux

Les patients diabétiques présentent un risque 4 fois plus élevé d'AVC et une mortalité plus importante que les non diabétiques. Comme dans le cas d'IDM, la coexistence très souvent des facteurs de risque cardio-métaboliques (La dyslipidémie, l'obésité et l'HTA) avec le diabète, en particulier le DT2, multiplie encore le risque d'AVC.

Les AVC des patients diabétiques sont majoritairement de type ischémiques que hémorragiques et les infarctus lacunaires sont le type le plus fréquent (102).

2.5. L'artériopathie oblitérant des membres inférieurs

L'artériopathie périphérique oblitérant est une complication grave et expose les diabétiques à un risque majeur d'amputation. En effet, le diabète augmente de 4 à 6 fois le risque de développer une AOMI et 50% des DT2 présentent une AOMI (103).

3. Mécanismes des complications vasculaires du diabète

3.1. L'athérosclérose

Selon l'OMS ; l'athérosclérose est une association variable de remaniements de l'intima des artères de gros et moyen calibre, consistant en une accumulation focale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissus fibreux et de dépôts calciques, le tout s'accompagnant de modifications du média (104).

3.1.1. L'athérogenèse

L'athérogenèse est la suite des évènements qui aboutit à la formation d'une plaque d'athérosclérose (105).Elle se déroule selon les étapes suivantes : (106,107)

-L'extravasation des LDL et leur oxydation dans l'intima artérielle ;

-Les LDL oxydées induisent l'expression de chimiokines et de molécules d'adhésion à la surface des cellules endothéliales ;

-Les monocytes et les lymphocytes T se fixent à la barrière endothéliale et la traversent sous l'influence de chimiokines synthétisées par les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses ;

-Les monocytes/macrophages se chargent ensuite de lipides et se transforment en cellules spumeuses ;

- La lésion s'aggrave avec l'accumulation d'autres macrophages et de lipides extracellulaires qui forment un athérome ;

- Les cellules musculaires lisses vasculaires se différencient en myofibroblastes pour sécréter des fibres de collagène, constituants de la chape fibreuse qui assure la stabilisation de la plaque ;

- l'évolution de la plaque commence sous forme d'une strie lipidique qui va croitre progressivement jusqu'à devenir hémodynamiquement obstructive et cliniquement symptomatique ;

- la rupture et l'érosion de la plaque sont des mécanismes responsables de l'athérothrombose ou la déstabilisation de la plaque d'athérome ce qui est responsable des syndromes coronaires aigu (IDM, morts subites d'origine coronaire) (108).

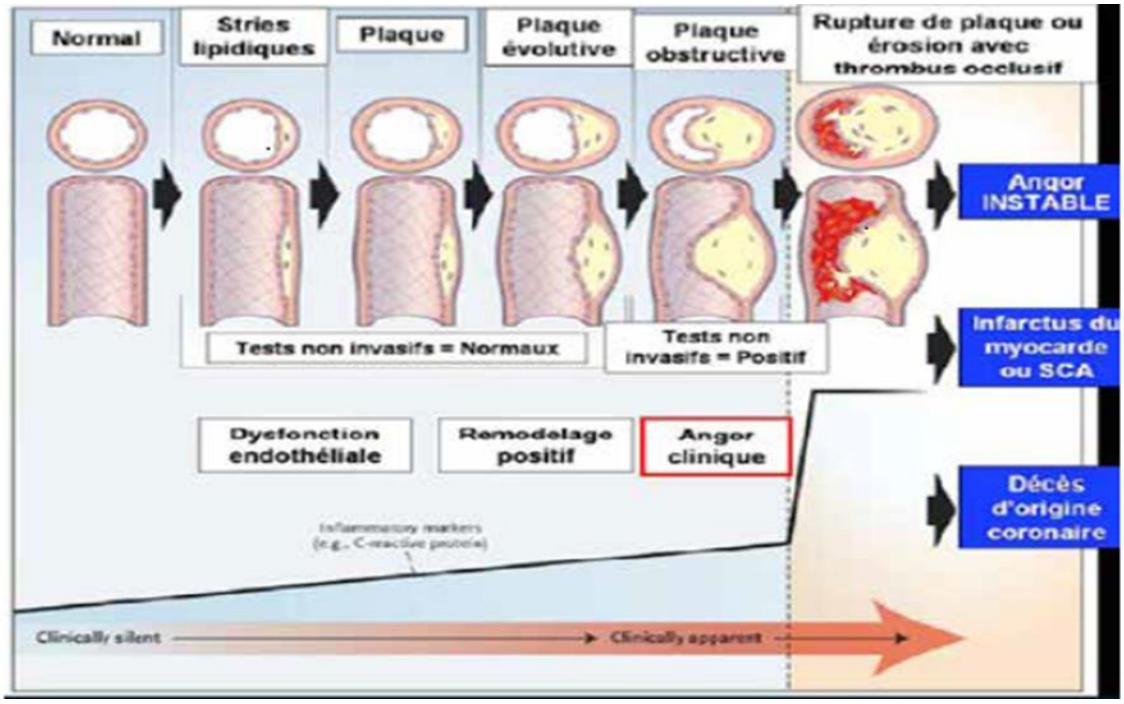


Figure23 : Schéma représentant les étapes évolutives de la plaque d'athérome (108).

3.2. Thrombose

Le diabète associe une tendance accrue à la coagulation et un défaut de fibrinolyse qui favorisent la thrombose artérielle et ceci par plusieurs mécanismes :

- Altérations des fonctions plaquettaires : diminution de la production du NO et de la prostacycline par l'endothélium ; augmentation de l'expression membranaire la glycoprotéine Ib (GPIb) et du complexe GPIIb/IIIa qui permettent l'interaction avec le facteur vonWillebrand sur les cellules endothéliales et le fibrinogène ; l'altération de l'homéostasie de calcium qui régule l'activation et l'agrégation des plaquettes.

- L'altération des propriétés de coagulation : le diabète augmente l'expression de facteurs procoagulants tels que le facteur tissulaire, ou de facteurs plasmatiques de la coagulation tels que le facteur VII, et diminue les taux de facteurs anticoagulants tels que l'antithrombine III et la protéine C réactive. La fibrinolyse est également altérée chez les patients atteints de diabète de type 2 en raison de niveaux élevés de PAI-1 dans les lésions d'athérosclérose ou les artères qui n'ont pas encore développé de lésions (106).

3.3. Inflammation chronique et la protéine C- réactive (CRP)

Le diabète est considéré comme un état pro-inflammatoire, marqué par des taux élevés de la CRP. Il est souvent accompagné d'un syndrome métabolique où l'état pro-inflammatoire est présent (109).

La CRP représente un facteur de risque indépendant des maladies cardiovasculaires. En effet, la CRP peut stimuler la sécrétion endothéliale de certains médiateurs de dysfonctionnement vasculaire, réduire la disponibilité de l'insuline et augmenter la résistance. Plusieurs études expérimentales suggèrent un rôle direct de la CRP dans l'initiation et la progression de l'athérosclérose et qu'elle possède un effet stimulateur de la production du facteur tissulaire par les cellules macrophagiques, active le système complément in vitro et favorise l'effet athérogène des lipoprotéines(110).

3.4. Hyperglycémie chronique

3.4.1. Glycation des protéines

Elle consiste en une réaction non enzymatique du glucose avec les protéines. Elle implique plusieurs étapes, aboutissant à des composés complexes appelés produits de glycation avancée (AGE) ou produits de Maillard.

Les effets toxiques des AGE proviennent à la fois d'altérations structurales et fonctionnelles des protéines et d'une interaction avec des récepteurs cellulaires :

-glycation des Apo lipoprotéines modifiant le métabolisme des lipoprotéines ;glycation du collagène rendant la matrice extracellulaire plus résistante à la dégradation enzymatique favorisant la captation dans le sous-endothélium d'albumine, de LDL, d'immunoglobulines et d'oxyde nitrique ;activation des monocytes avec augmentation de la production de cytokines et de facteurs de croissance après liaison a des récepteurs spécifiques des AGE; fixation des AGE sur des récepteurs spécifiques de la cellule endothéliale qui entraine la production d'endothéline vasoconstrictive et de facteur tissulaire prothrombotique ;glycation de 1'ADN des cellules musculaires lisses favorisant leur multiplication ;

Les AGE peuvent également se lier à la laminine, protéine structurale de la matrice extracellulaire, ce qui entraîne une moindre liaison d'autres composants majeurs, en particulier

les protéoglycannes qui empêchent la fuite rénale des protéines grâce à la charge négative conférée à la membrane basale glomérulaire. Les AGE jouent donc un rôle important dans la survenue de la protéinurie diabétique.

Au niveau oculaire, la modification du cristallin par les AGE explique en grande partie l'opacification progressive et l'apparition de cataracte survenant au cours du diabète (111,112).

La glycation favorise également une des premières étapes de la formation de la plaque d'athérosclérose par l'intermédiaire des LDL. Une fois glycquée, les LDL deviennent plus sensibles à l'oxydation et plus athérogènes, car elles peuvent se lier plus facilement aux protéines de la matrice extracellulaire et être phagocytées par les macrophages, qui se transforment en cellules spumeuses et aggravent la lésion (106).

3.4.2. Stress oxydatif

Plusieurs mécanismes peuvent être impliqués dans la genèse d'un stress oxydant dans des conditions d'hyperglycémie chronique : auto-oxydation du glucose, surproduction de radicaux superoxyde par la chaîne respiratoire mitochondriale et par activation de la NAD(P)H oxydase vasculaire, voie des polyols, et formation de produits de glycation avancée (112).

3.5. Insulinorésistance (voir chapitre diabète)

4. Evaluation du RCV selon les recommandations ESC

Le RCV est la probabilité de développer une MCV ou un accident cardiovasculaire dans une période de temps définie (souvent 10ans).

- L'évaluation du RCV permet la prévention et la prise en charge des MCV (113).

-Selon l'ESC 2021, la présence d'au moins un facteur de risque majeur (c'est-à-dire des antécédents familiaux de MCV, tabagisme, HTA, diabète, hyperlipidémie, obésité ou des comorbidités augmentant le RCV) doit déclencher une évaluation systématique du RCV (5).

-Chez les patients sans athérosclérose établie, diabète, insuffisance rénale chronique, hypertension artérielle ou dyslipidémie génétique, l'estimation du risque d'événement cardiovasculaire fatal ou non à 10 ans, doit désormais passer par l'utilisation du score SCORE2 chez les patients de moins de 70 ans et du score SCORE2-OP (older people) chez les patients de

plus de 70 ans. Il s'agit de scores de risque actualisés qui offrent la possibilité d'estimer le risque cardiovasculaire dans un éventail d'âge plus étendu qu'avec le score , allant de 40 à 89 ans (114).

- Ces scores sont adaptés selon le risque de mortalité cardiovasculaire de l'OMS estimé dans les pays membres de l'ESC classés en 4 zones de risque croissant (faible, modéré, haut et très haut), l'Algérie étant parmi les pays à très haut risque(114).

-La plupart des adultes atteints de diabète de type 2 présentent un risque élevé ou très élevé de développer des MCV, en particulier à partir de l'âge moyen. Les risques absolus sont les plus élevés chez les personnes présentant des lésions organiques cibles (TOD). Les risques relatifs (RR) de MCV dans le cas du DT2 sont plus élevés chez les jeunes femmes que chez les hommes.
-Les personnes atteintes de DT avec des lésions organiques cibles sévères peuvent être considérées comme présentant un risque très élevé de MCV, semblable à celui des personnes atteintes de MCV établies. La plupart des autres personnes atteintes de DT sont considérées comme présentant un risque élevé d'ASCVD. Les patients dont le diabète est de courte durée et bien contrôlé (p. ex., depuis moins de 10 ans), sans signes de lésions organiques cibles et aucun autre facteur de risque d'ASCVD peuvent être considérés comme présentant un risque modéré de MCV(5).

Patients with type 2 diabetes mellitus			
Patients with type 1 DM above 40 years of age may also be classified according to these criteria	Patients with well controlled short-standing DM (e.g. <10 years), no evidence of TOD and no additional ASCVD risk factors	**Moderate-risk**	N/A
	Patients with DM without ASCVD and/or severe TOD, and not fulfilling the moderate risk criteria.	**High-risk**	Residual 10-year CVD risk estimation after general prevention goals (e.g. with the ADVANCE risk score or DIAL model). Consider lifetime CVD risk and benefit estimation of risk factor treatment (e.g. DIAL model).
	Patients with DM with established ASCVD and/or severe TOD:[87,93-95] • eGFR <45 mL/min/1.73 m² irrespective of albuminuria • eGFR 45-59 mL/min/1.73 m² and microalbuminuria (ACR 30 -300 mg/g) • Proteinuria (ACR >300 mg/g) • Presence of microvascular disease in at least 3 different sites (e.g. microalbuminuria plus retinopathy plus neuropathy)	**Very high-risk**	Residual 10-year CVD risk estimation after general prevention goals (e.g. with the SMART risk score for established CVD or with the ADVANCE risk score or with the DIAL model). Consider lifetime CVD risk and benefit estimation of risk factor treatment (e.g. DIAL model).

Figure 24 . Risque cardiovasculaire chez le DT2(5).

4.1. Moyens pour réduire le risque cardiovasculaire

Ces nouvelles recommandations introduisent une stratégie étape par étape pour réduire le risque cardiovasculaire, avec 2 étapes distinctes.

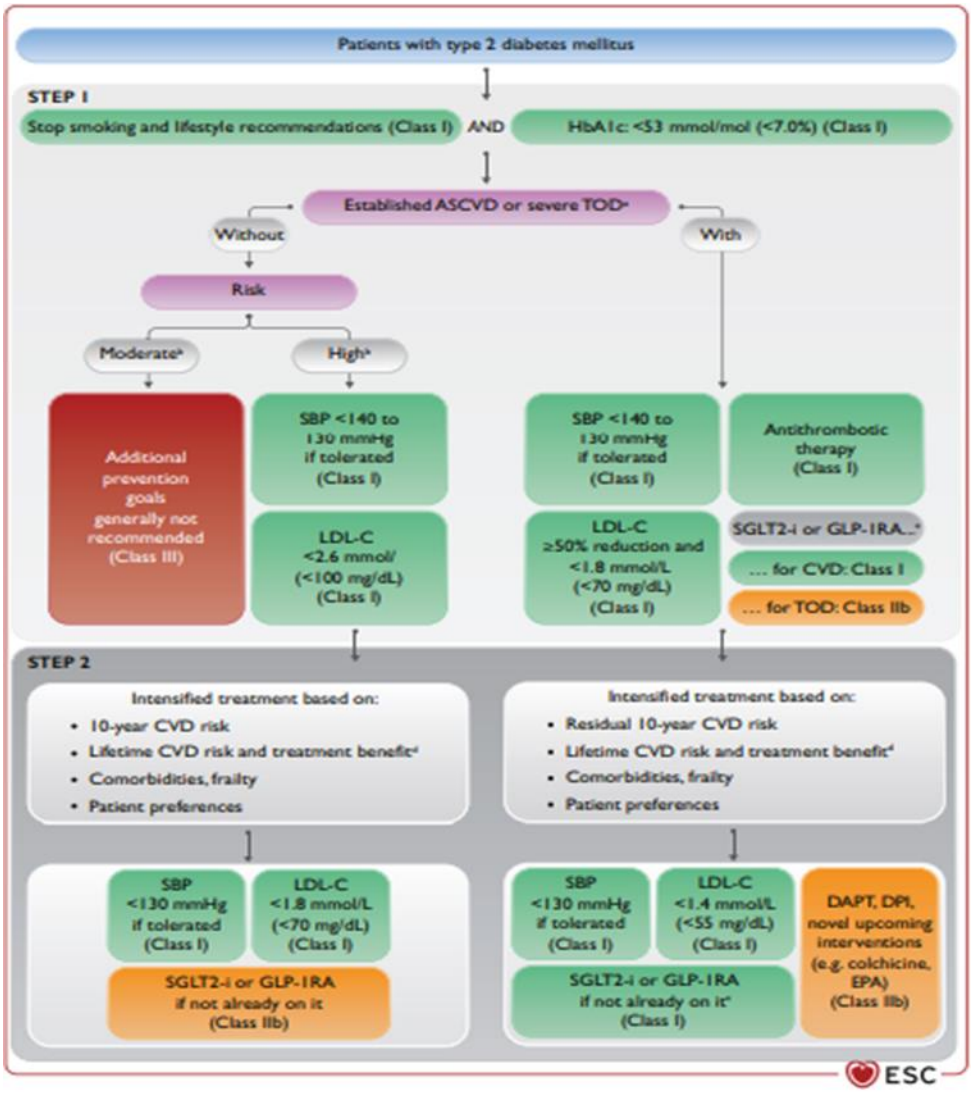


Figure 25. Approche étape par étape pour réduire le RCV chez le DT2 (5).

Patient category	Prevention goals (STEP 1)	Intensified/additional prevention goals[a] (STEP 2)
People with type 2 DM		
Well-controlled short-standing DM (e.g. <10 years), no evidence of TOD and no additional ASCVD risk factors	Stop smoking and lifestyle optimization	
Without established ASCVD or severe TOD (see *Table 4* for definitions)	Stop smoking and lifestyle optimization SBP <140 down to 130 mmHg if tolerated[b] LDL-C <2.6 mmol/L (100 mg/dL) HbA1c <53 mmol/mol (7.0%)	SBP <130 mmHg if tolerated[b] LDL-C <1.8 mmol/L (70 mg/dL) and ≥50% reduction SGLT2 inhibitor or GLP-1RA
With established ASCVD and/or severe TOD (see *Table 4* for definitions)	Stop smoking and lifestyle optimisation SBP <140 down to 130 mmHg if tolerated[b] LDL-C <1.8 mmol/L (70 mg/dL) HbA1c <64 mmol/mol (8.0%) SGLT2 inhibitor or GLP1-RA CVD: antiplatelet therapy	SBP <130 mmHg if tolerated[b] LDL-C <1.4 mmol/L (55 mg/dL) and ≥50% reduction SGLT2 inhibitor or GLP-1RA if not already on *May additionally consider novel upcoming treatments:* *DAPT, dual pathway inhibition,a colchicine, icosapent ethyl*

Figure 26. Objectifs de traitement chez les DT2 (5).

Partie pratique

Chapitre I : Matériel et méthodes

1. Type, contexte, durée et but de l'étude

Il s'agit d'une étude transversale de type descriptive, qui s'est déroulée au sein du laboratoire de biochimie du CHU NEDIR Mohamed de Tizi-Ouzou en collaboration avec l'EHS de cardiologie et de chirurgie cardiaque de DRAA BEN KHEDDA Omar Yacef et le service de cardiologie du CHU NEDIR Mohamed de Tizi-Ouzou. Elle s'est étalée sur une période de 3mois allant du 04 mai au 04 aout 2022.

Les objectifs principaux de notre étude étaient :

- Déterminer le pourcentage des patients ayant atteint leurs objectifs lipidiques.
- Rechercher d'éventuelle corrélation entre l'Apo B, LDL-c, HDL-c et l'Apo A.

2. Population étudiée

Notre étude a porté sur un échantillon de 116 patients diabétiques de type 2, dont 47 femmes et 69 hommes, d'âge compris entre 42 et 94 ans et provenant de différentes wilayas de l'Algérie.

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

2.1. Les critères d'inclusion

- Diabète de type 2 ;
-Maladie cardiovasculaire ;
- Adultes (âge >18 ans) ;
- Tous sexes confondus ;
- La disponibilité des prélèvements sanguins réalisés à la fois sur les trois tubes (tube sec, tube hépariné et tube EDTA) ;

2.2. Les critères d'exclusion

- Les questionnaires rendus vides sans réponses ou incomplètement remplis ;
- Le non-respect des conditions de prélèvement ;
-Des complications non liées au diabète type 2 (BAV, endocardite infectieuse…) ;

3. La phase pré-analytique

Cette étape est primordiale dans la réalisation d'un acte de biologie médicale. Elle consiste principalement à recueillir des informations cliniques auprès des patients. Deuxièmement, il est nécessaire d'assurer un bon déroulement du prélèvement sanguin selon la procédure et les recommandations concernant la sélection des tubes de prélèvement sanguin.

3.1. Modalités de recueil des données

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

- ✓ **Les données sociodémographiques du patient :**

- Nom ;
- Prénom ;
- Age ;
- Sexe ;
- Numéro de téléphone ;
- Lieu de résidence ;
- Activité physique ;
- Régime alimentaire ;
- Alimentation déséquilibrée ;
- Alcool ;
- Tabac.

- ✓ **Les données anthropométriques :**

- Poids ;
- Taille;
- IMC;

- ✓ **L'histoire du diabète**

- L'année de diagnostic du diabète ;
- Type du traitement antidiabétique ;

- ✓ **Antécédents personnels :**

-les antécédents pathologiques : HTA, Dyslipidémie, Cardiopathies, AVC, IR.

- Traitement de la dyslipidémie ;
- Complications macroangiopathiques (AVC, coronaropathies, artériopathies des membres inférieurs) ;
- Complications microangiopathiques (rétinopathie, néphropathie, neuropathie, pied diabétique)

✓ **Les antécédents pathologiques familiaux** :

- Diabète ;
- HTA ;
- Dyslipidémie ;
- Maladies cardiovasculaires ;
- IR ;

3.2. Ordonnance

Il s'agit d'une fiche qui enregistre tous les paramètres analytiques à effectuer ainsi que le nom et le prénom du patient, notamment pour faciliter le travail pré-analytique lors du prélèvement (Annexe II).

3.3. Ressources et matériels

3.3.1. Ressources humaines

- Quatre internes en pharmacie ;
- Infirmiers du service de cardiologie du CHU NEDIR Mohamed ;
-Infirmiers de l'EHS de cardiologie et de chirurgie cardiaque Omar Yacef.
-Les cardiologues du service de cardiologie du CHU NEDIR Mohamed et de l'EHS de cardiologie et de chirurgie cardiaque Omar Yacef ;
-Les épidémiologistes du service d'épidémiologie du CHU NEDIR Mohamed ;
- Personnel du laboratoire de biochimie du CHU NEDIR Mohamed ;

3.3.2. Matériel de prélèvement

- Epicrânienne taille G20 ;
- Gants non stériles ;
- Garrot ;
- Coton et alcool chirurgical à 90° pour la désinfection ;

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

3.3.3. Matériels d'analyse

- Centrifugeuses ;
- Micropipettes et des embouts ;
- Des eppendorfs ;
- Réfrigérateurs ;
- Des réactifs chimiques conservés dans le réfrigérateur entre 2 et 8° C ;
- Congélateur -8° C ;
- Automate de la marque Cobas 6000®
- Automate de la marque Cobas Integra® 400+ de Roche ;
-Automate de la marque D-10® de Bio-Rad ;

3.3.4. Matériels biologiques :

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

3.3.5. Autres

- Logiciel Ikolab ;
- Logiciel IBM Spss version 22 ;
- Office Word 2016 ;
- Office Excel 2016 ;
- Micro-ordinateur ;

- Imprimante ;
- Papier blanc A4 et A5 ;
- Glacière.

3.4. Le déroulement de l'étude

3.4.1. Recrutement des patients

Les sujets recrutés sont des patients diabétiques de type 2 hospitalisés au niveau de service de cardiologie du CHU NEDIR Mohamed et l'EHS de cardiologie et de chirurgie cardiaque Omar Yacef, où nous avons pu remplir soigneusement les fiches de renseignement. Les données ont été recueillies par entretien direct avec les patients, complétées par une consultation de leurs dossiers médicaux en collaboration avec les médecins cardiologues.

3.4.2. Prélèvement et préparation des échantillons

3.4.2.1. Sanguins

Les prélèvements sanguins ont été effectués après 12 heures de jeûne au minimum, entre 7h30 et 9h, au niveau du service de cardiologie du CHU NEDIR Mohamed et le service d'hospitalisation de l'EHS de cardiologie de de chirurgie cardiaque Omar Yacef. Avant la réalisation du prélèvement, nous nous sommes assurées que les patients n'ont pas fait d'efforts physiques intenses et qu'ils se sont bien reposés. Les prélèvements ont été effectués en position semi-assise par des infirmiers habilités, par ponction du sang veineux au niveau du pli du coude ou du revers de la main.

Pour éviter les interférences par transfert des additifs entre les tubes via l'aiguille ou le bouchon nous avons respecté l'ordre suivant des tubes : d'abord un tube sec (pour le bilan lipidique et le fructosamine), puis le tube hépariné, réalisé sans garrot (pour le reste des examens de routine) et enfin le tube EDTA (pour mesurer l'HbA1c et la NFS dans le sang total). Apres remplissage les tubes héparinés et EDTA ont été soigneusement mélangés. Le nom et prénom du patient sont transcrits sur le tube après vérification de leur identité.

3.4.2.2. Urinaires

Les urines fraiches du matin ont été recueillies dans un pot à urine qui porte l'identité du patient, pour dépister une éventuelle néphropathie grâce à la détermination du RAC .

3.4.3. Transport

Les échantillons ont été acheminés à l'intérieur d'une glacière dans une position verticale (sur des portoirs) le plus rapidement possible au laboratoire.

3.4.4. Réception et programmation

Une fois les prélèvements réceptionnés au laboratoire, le nom et prénom du patient ainsi que tous les paramètres à analyser sont programmés sur le logiciel Ikolab et affectés sur l'automate pour un bilan sanguin complet qui comprend les paramètres détaillés dans l'étape analytique. Deux numéros successifs d'enregistrement sont donnés pour chaque patient (un pour le tube hépariné et EDTA et le pot à urine et l'autre pour le tube sec). Des étiquettes avec code barre sont par la suite imprimées et apposées sur les tubes après vérification de la concordance des informations avec les renseignements présents sur les tubes.

3.4.5. Centrifugation

La centrifugation des tubes secs (après avoir cassé le caillot) et héparinés a été immédiatement faite pour séparer le sérum et le plasma des éléments figurés à une vitesse de 4000 tour par minutependant5 à 10 minutes.

4. La phase analytique

4.1. L'analyse biochimique

- Sur le tube sec : bilan lipidique complet (Cholestérol total, HDL-c, LDL-c, LDL-d, triglycérides, Apo A, Apo B, Lp (a)) et le fructosamine.
- Sur le tube hépariné : bilan biochimique complet (glycémie, urée, créatinine, acide urique, ionogramme sanguin, protéines totales, albumine, ASAT, ALAT, PAL, GGT)
- Sur le tube EDTA : HbA1c et NFS (pour exclure toute anémie et valider l'hémoglobine glycquée)
- Sur le pot à urine : microalbuminurie et créatinurie.

Tous les paramètres ont été dosés sur Cobas 6000® de Roche, à l'exception de l'ionogramme qui a été analysé sur AVL 9180®, et l'HbA1c sur D-10® de Bio-Rad et HDL-c, LDL-c, Lp(a), la microalbuminurie, la créatinurie, et le fructosamine sur Cobas Integra® 400+ de Roche.

4.2. Les résultats

Les résultats des analyses sont enregistrés informatiquement sur le logiciel Ikolab. Ils subissent une validation technique par le technicien de laboratoire puis une validation biologique par les pharmaciens/médecins biologistes.

4.3. Elimination des déchets

Après la réalisation des analyses, nous nettoyons et désinfectons les plans de travail et nous plaçons les déchets dans des emballages spécifiques (DASRI). Les emballages sont entreposés temporairement au poste de travail, puis regroupés pour être transportés et éliminés par incinération en fonction du processus d'élimination des déchets appliqué au niveau du CHU de Tizi-Ouzou.

4.4. Description des automates

- **CSOBAS® 6000 ROCHE**

L'analyseur COBAS®6000 ROCHE est un système complètement automatisé, composé de deux modules. Il utilise des échantillons type sérique /plasma, LCR, surnageant et sang total, effectuant des tests qualitatifs et quantitatifs in vitro sur un vaste ensemble d'analyses. Des dosages photométriques et des mesures avec électrodes sélectives d'ions (ISE) sur les modules c 501 ainsi que des dosages en utilisant la technologie d'électrochimiluminescence (ECL) sur les modules e 601 sont également réalisables. L'unité photométrique du module c 501 peut analyseur jusqu'à 600 tests in vitro par heure sur un vaste ensemble d'échantillons. Le module e 601 est un analyseur immunologique multi-tests avec accès sélectif et une capacité allant jusqu'à 170 tests par heure. (Dans notre étude on a utilisé que le module c 501).

Figure27.CSOBAS® 6000 ROCHE (originale 2022).

- **Cobas Integra® 400+ de Roche**

Le COBAS INTEGRA® PLUS ROCHE est un analyseur sélectif patient par patient, à accès aléatoire et en continu de différents types d'échantillons (Sérum, plasma, urine, LCR, hémolysât et sang total) capable d'effectuer jusqu'à 400 analyses par heure. Il existe trois systèmes de mesure séparés reconnaissant quatre principes de mesure différents : photométrie, turbidimétrie, polarisation de fluorescence et potentiométrie à ions sélectifs.

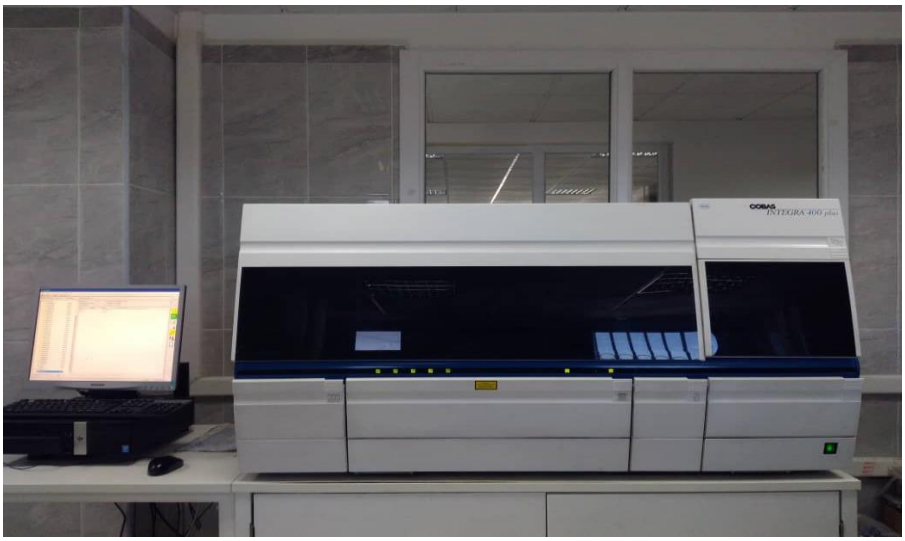


Figure 28. Cobas Integra ® 400+ de Roche (originale 2022).

❖ **D-10® de Bio-Rad**

Le D-10®Hemoglobin Testing System de Bio-Rad est un analyseur entièrement automatisé, constitué d'un seul module qui fournit une méthode intégrée pour la préparation des échantillons, la séparation et la détermination du pourcentage relatif des hémoglobines spécifiques (A_2, F, A_1c) dans le sang total. La séparation est basée sur les principes de la chromatographie liquide à haute performance (HPLC) par échange d'ions.

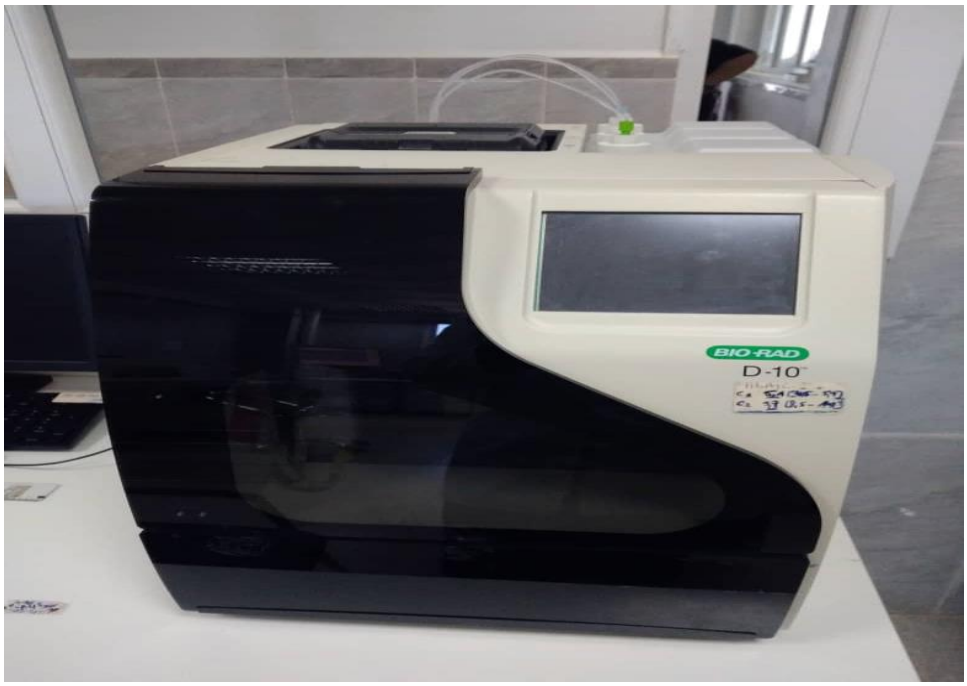


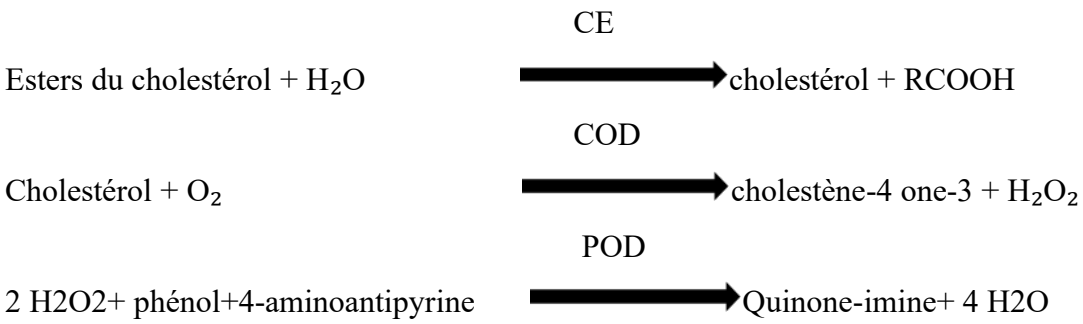
Figure 29 .D-10® de Bio-Rad (originale 2022).

4.5. Méthodes de dosage

➢ **Dosage du cholestérol total**

Il s'agit d'une méthode enzymatique colorimétrique utilisant la cholestérol estérase(CE) qui hydrolyse les esters de cholestérol en cholestérol et en AG libres. Dans une réaction ultérieure le Cholesterol est converti en cholestène-4 one-3 par la cholestérol oxydase(COD) en présence d'oxygène pour former du peroxyde d'hydrogène .L'eau oxygénée formée réagit avec 4-aminoantipyrine et le phénol sous l'action de peroxydase (POD) formant un dérivé coloré rouge

dont l'intensité est mesurée par spectrophotométrie à une longueur d'onde de 512 nm, et est directement proportionnelle à la concentration du cholestérol.



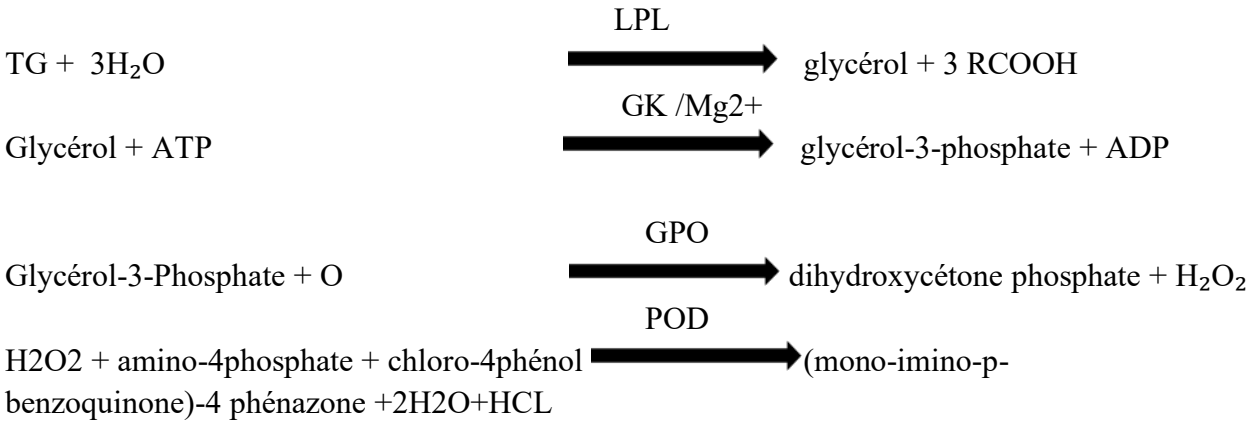
Valeurs de référence :

1,5 - 2 g/L

- **Dosage des triglycérides**

Méthode colorimétrique enzymatique.

Les triglycérides incubés avec de la lipoprotéinlipase (LPL) libèrent du glycérol et des acides gras libres. Le glycérol est phosphorylé par du glycérophosphate déshydrogénase (GPO) et de l'ATP en présence de glycérolkinase (GK) pour produire du glycérol-3-phosphate (G3P) et de l'adénosine-5-diphosphate (ADP). Le G3P est alors transformé en dihydroxiacétone phosphate et en peroxyde d'hydrogène (H2O2) par le GPO. Au final, l'eau oxygénée formée en présence de peroxydase réagit dans une réaction selon Trinder, avecl'amino-4 phénazone et le chloro-4 phénol avec formation d'un dérivé coloré rouge (méthode en point final). L'intensité de la coloration rouge développée est directement proportionnelle à la concentration en triglycéride présents dans l'échantillon testé.



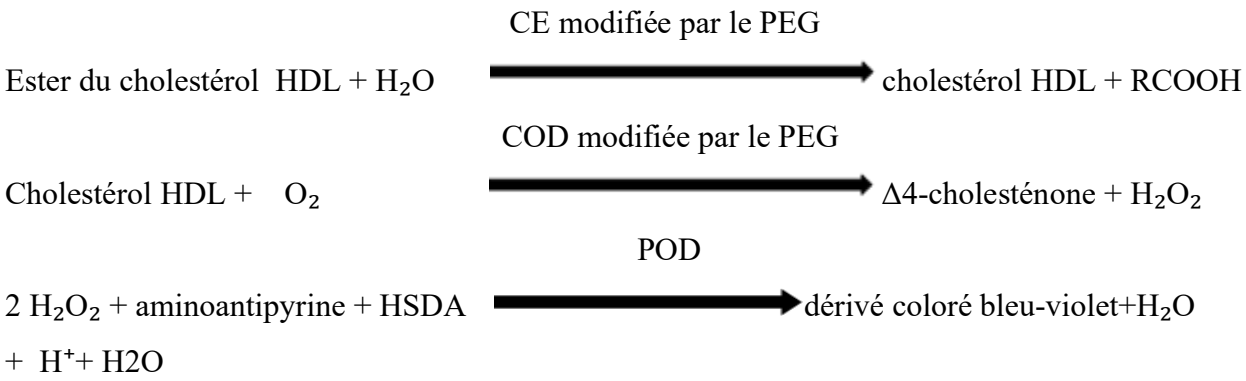
Valeurs de référence :

0,35 - 1,5 g/L.

- **Dosage du HDL**

Méthode colorimétrique enzymatique en phase homogène.

En présence d'ions magnésium et de sulfate de dextran, il se forme des complexes hydrosolubles avec les LDL, les VLDL et les chylomicrons ; ces complexes sont résistants vis-à-vis d'enzymes modifiées par du PEG. Seules restent libres la totalité des HDL qui sont ensuite dosées par les enzymes cholestérol oxydase et cholestérol estérase modifiées par du PEG. Sous l'action de la cholestérol-estérase, les esters du cholestérol sont scindés en cholestérol libre et en acides gras. Ensuite sous l'action catalytique de la cholestérol oxydase modifiée par le PEG le cholestérol est transformé, en présence d'oxygène en Δ4-cholesténone avec formation d'eau oxygénée. Dans une réaction selon Trinder, avec l'aminoantipyrine et le Sodium N-(hydroxy-2 sulfo-3 propyl) diméthoxy-3,5 aniline (HSDA) avec formation d'un dérivé coloré bleu. L'intensité de la coloration développée est directement proportionnelle à la concentration en cholestérol HDL. Elle est déterminée par l'augmentation de l'absorbance à 583 nm.



Valeurs de référence :

0.4≤ HDL-c≤ 0.65 (g/L) ou 1,0≤ HDL-c≤ 1,5 (mmol/L)

- **LDL cholestérol**

La méthode directe de dosage du cholestérol LDL fait appel à la solubilisation micellaire sélective du cholestérol LDL à l'aide d'un détergent non ionique et à l'interaction d'un dérivé glucidique et de lipoprotéines (VLDL et chylomicrons). Si l'on intègre un détergent dans le dosage enzymatique du cholestérol effectué à l'aide de CE et de COD, le cholestérol des différentes fractions lipoprotéiques présente une réactivité croissante dans l'ordre suivant : HDL < chylomicrons < VLDL < LDL. En présence de Mg2+, la réaction enzymatique du cholestérol des VLDL et des chylomicrons est considérablement diminuée par un dérivé glucidique. L'utilisation conjointe d'un dérivé glucidique et d'un détergent rend possible le dosage sélectif du cholestérol LDL dans le sérum. Dans une réaction ultérieure catalysée par la COD modifiée par le PEG, le cholestérol est transformé, en présence d'oxygène, en 4-cholesténone avec formation d'eau oxygénée qui réagit, dans une réaction selon Trinder, avec l'aminoantipyrine et le HSDA avec formation d'un dérivé coloré bleu violet. L'intensité de la coloration développée est directement proportionnelle à la concentration en cholestérol LDL. Elle est déterminée par l'augmentation de l'absorbance à 583 nm.

Détergent cholestérol-estérase

Ester du cholestérol des LDL $+H_2$ ⟶ cholestérol+acide gras libre + (solubilisation sélective de micelles)

COD

Cholestérol LDL + O_2 ⟶ Δ4-cholesténone + H_2O_2

POD

$2H_2O_2$ + aminoantipyrine + HSDA $+H^+ + H_2O$ ⟶ dérivé coloré bleu-violet+5 H_2O

Valeurs de référence :

Les objectifs lipidiques selon le risque cardiovasculaire (recommandation ESC 2021) :

Niveau de risqué	Objectifs LDL-c en g/L (mmol/L)
Très haut risqué	< 0,55 (1,4)
Haut risqué	< 0,70 (1,8)
Risque modéré	<1 (2,6)
Risque faible	<1,16 (3)

- **Calcul du LDL**

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

C-LDL = CT – [C-HDL + TG/5] en g/L (TG/5 =VLDL)

C-LDL = CT – [C-HDL + TG/2,2] en mmol/L

- Limites du calcul :

- Patient non à jeun notamment.

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

- Patients atteints d'hyperlipoprotéménie de type III.

- **Dosage de l'Apo A**

Test immunoturbidimétrique.

L'apolipoprotéine A1 contenue dans l'échantillon à doser réagit spécifiquement avec un antisérum anti-apolipoprotéine A1humaine et la turbidité induite par la formation du complexe immun antigène-anticorps est mesurée à 340nm. La turbidité mesurée est proportionnelle à la concentration en apolipoprotéine A1 contenue dans l'échantillon.

Valeurs de référence :

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

- **Dosage de l'Apo B**

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

Valeurs de référence :

Femmes	0,60 - 1,17 g/L	1,17 - 2,28 µmol/L
Hommes	0,66 - 1,33 g/L	1,29 - 2,59 µmol

- **Dosage de la Lp (a)**

Test immunoturbidimétrique sur particules de latex.

La lipoprotéine (a) s'agglutine sur les particules de latex recouvertes d'anticorps anti-Lp(a). Le précipité est mesuré par turbidimétrie à 552 nm.

Valeurs de référence :

Femmes	0,11 g/l	11 mg/dl
Hommes	0,09 g/l	9 mg/dl

- **Glycémie**

La méthode de référence est la méthode enzymatique utilisant l'hexokinase (HK) qui catalyse la phosphorylation du glucose par l'ATP en glucose-6-phosphate (G6P). Le glucose-6-phosphate créé est réduit en 6-phosphogluconate en présence de la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6P-DH) avec réduction parallèle de NAD en NADH dont l'absorbance est mesurée à 340nm.

$$\text{Glucose} + \text{ATP} \xrightarrow{\text{HK}} \text{Glucose-6-phosphate} + \text{ADP}$$

$$\text{G6P} + \text{NADP}^{+} \xrightarrow{\text{G6PDH}} \text{G6-phosphogluconate} + \text{NADPH} + \text{H}^{+}$$

L'augmentation de la concentration de NADH dans le milieu est proportionnelle à la concentration de glucose présente dans l'échantillon testé.

Valeurs usuelles :

A jeun :

0,74 - 1,09 g/L (4,11 - 6,05 mmol/L)

- **Microalbuminurie**

Le dosage de la microalbuminurie est un dosage immunoturbidimétrique accéléré par le PEG (Polyéthylène glycol). Il s'effectue sur un échantillon d'urines contenant de l'albumine humaine qui réagit avec un antisérum spécifique pour former un précipité mesurable à 340 nm en point final. En traçant une courbe à partir de l'absorbance des étalons, on peut déterminer la concentration en albumine de l'échantillon.

Valeurs de référence :

Première miction du matin : 0 - 20 mg/L

- **Créatinine urinaire et sanguine**

Réaction de Jaffé cinétique tamponnée sans déprotéinisation.

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

$$\text{Créatinine} + \text{acide picrique} \xrightarrow{\text{pH alcalin}} \text{complexe jaune-rouge}$$

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

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

Valeurs de référence

- **Créatinurie :** Première miction du matin :

Femmes	280-2170 mg/L	2,47-19,2 mmol/L
Hommes	390-2590 mg/L	3,45-22,9 mmol/L

- **Créatininémie**

Femmes	5,1-9,5 g/L	45 - 84 µmol/L
Hommes	6,7-11,7 g/L	59 - 104 µmol/L

➢ **Calcul du rapport albumine/créatinine RAC :**

RAC = microalbuminirie (mg/L) / créatininurie (g/L)

Valeurs de référence :

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

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

➢ **HbA1c**

Le dosage de l'HBA1c repose sur le principe de la séparation des analytes par chromatographie liquide à haute performance (HPLC) par échange d'ions. Les échantillons de sang total sont soumis à un processus automatique de dilution et d'hémolyse et sont introduits dans le circuit d'écoulement analytique. Un gradient programmé de tampon de force ionique croissante envoie l'échantillon dans la cartouche analytique où les molécules d'hémoglobine sont alors séparées en fonction de leurs interactions ioniques avec la substance contenue dans la cartouche. Les molécules d'hémoglobine séparées traversent ensuite la cuve à circulation du photomètre à filtre

où sont mesurés les changements d'absorbance à 415 nm. Une fiche de résultat et un chromatogramme sont générés pour chaque échantillon.

Valeurs de référence :

4,2 – 6,2 %

- **Fructosamine**

Test colorimétrique avec réaction par le nitrobleutétrazolium.

Ce test est fondé sur l'aptitude des cétoamines à réduire le nitrobleutétrazolium en milieu alcalin. La vitesse de formation du formazane (coloration violette) est directement proportionnelle à la concentration en fructosamine et est mesurée par photométrie à 552 nm.

Le dosage est réalisé à l'aide du calibrateur Fructosamine de Roche standardisé par rapport à la poly-L-lysine glycquée

$$\text{Fructosamine} + \text{nitrobleutétrazolium} \xrightarrow{\text{pH alcalin}} \text{formazane}$$

Valeurs de référence :

205- 285 µmol/l

- **L'acideurique**

Test colorimétrique enzymatique.

L'acide urique est catalysé par l'uricase pour former de l'allantoïne et de peroxyde d'hydrogène. Ce dernier, en présence de la POD et l'acide hydroxy-2 [N-éthyl N-(m-tolyl) -amino] -3 propanesulfonique-1(TOOS) forme un composé quinone imine rosacé :

$$\text{Acideurique} + 2\,H_2O + O_2 \xrightarrow{\text{Uricase}} \text{allantoïne} + CO_2 + H_2O_2$$

$$2H_2O_2 + H^+ + \text{TOOS} + \text{amino-4 phénazone} \xrightarrow{\text{POD}} \text{colorant quinonéimine} + 4\,H_2O$$

L'intensité de la couleur de la quinonéimine formée est directement proportionnelle à la concentration d'acide urique et est mesurée avec l'augmentation de l'absorbance à 552 nm.

Valeurs de référence :

	µmol/l	g/l
Femmes	<340	<0,057
Hommes ≤65ans	<420	<0,07
Hommes > 65ans	<500	<0,084

5. Phase post analytique

5.1. Conservation

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

5.2. Résultats

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

6. Analyse statistique

6.1. Exploitation statistique

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

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

6.2. Définition des variables utilisées

Les variables utilisées sont :

6.2.1. Variables qualitatives

Le sexe, l'activité physique, le suivi du régime alimentaire, le tabac, l'alcool, le lieu de résidence, le type de traitement antidiabétique, l'équilibre glycémique, le traitement de la dyslipidémie, les antécédents personnels, les complications du diabète, les antécédents pathologiques familiaux.

6.2.2. Variables quantitatives l'âge, l'ancienneté du diabète, l'IMC, le taux d'Apo A, le taux d'Apo B, le taux de la Lp (a), le taux des lipides (CT, TG, LDL-c, HDL-c), le taux de la glycémie à jeun, le taux de l'HbA1c, le taux de la microalbuminurie, le taux de fructosamine et le taux d'acide urique.

6.3. Tests statistiques

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

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

7. Considérations éthiques

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

Chapitre II : Résultats.

Résultats :

Notre population d'étude est constituée de 116 diabétiques de type 2 qui ont développé au moins une complication cardiovasculaire hospitalisés au niveau du service de cardiologie du CHU NEDIR Mohamed de Tizi-Ouzou ou à l'EHS de cardiologie et de chirurgie cardiaque Omar Yacef de Draa Ben Khedda. Les caractéristiques descriptives sont dessous**.**

1. Volet descriptif

1.1. Description de la population d'étude

1.1.1. Le sexe

Notre population d'étude avait un sex-ratio (H/F) = 1,47 (Figure 30).

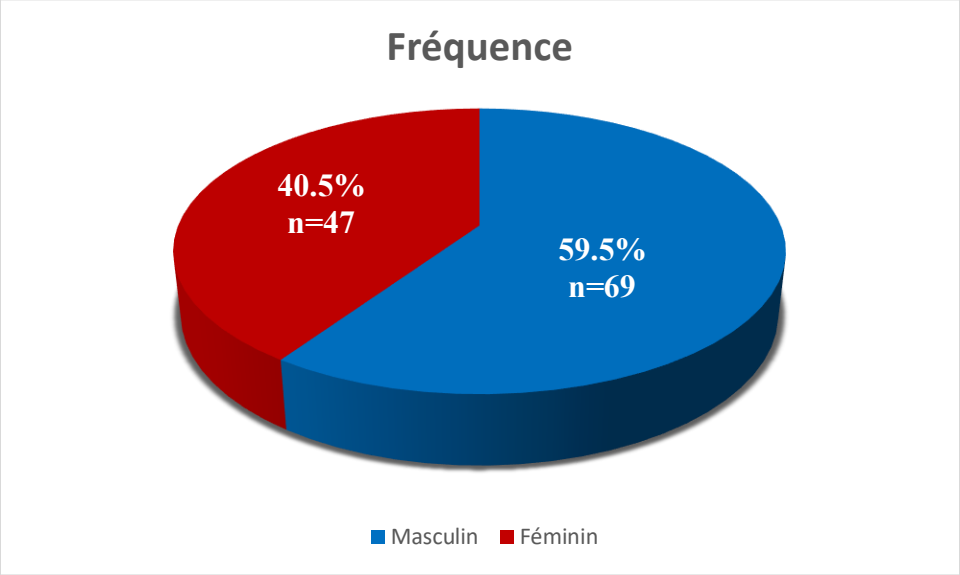


Figure 30.Répartition de la population d'étude selon le sexe (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)

1.1.2. L'âge

L'âge moyen des patients ayant participé à l'étude était de 63,96 ± 10,139 ans avec des extrêmes allant de 42 à 94 ans.

La majeure partie de notre population avaient un âge supérieur à 50 ans (92,2%). Les tranches d'âge les plus touchées étaient de [60 -70[ans avec un tiers de la population (36.9 %), suivies par ordre décroissant, par les tranches d'âge ≥70ans, [50-60 [ans et [40-50[ans avec des taux de32%, 23,3% et 7,7% respectivement (Figure31).

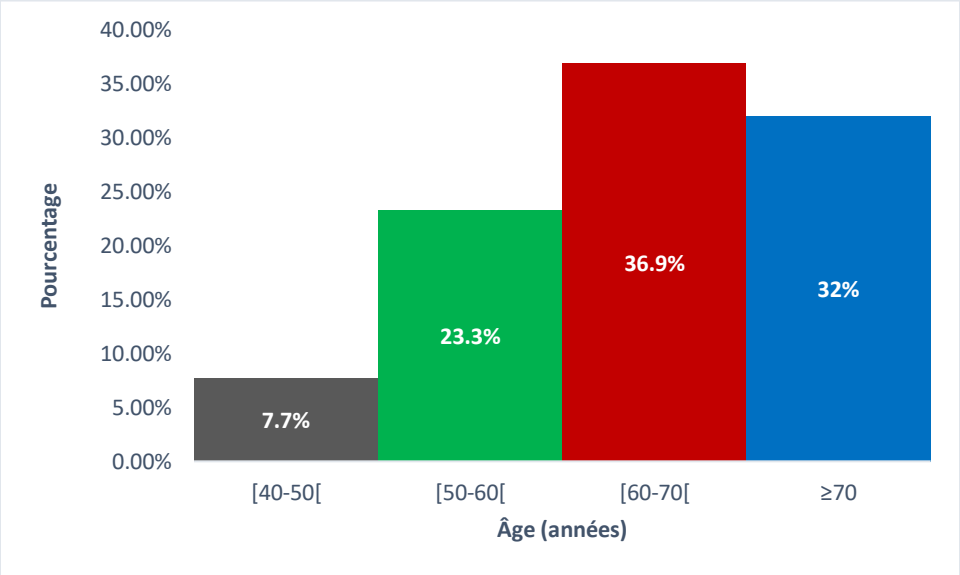


Figure 31. Répartition des patients diabétiques selon les tranches d'âge (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)

1.1.3. L'IMC

La moyenne de l'indice de masse corporelle était de 28,0052 ± 4,13 kg/m² avec des extrêmes allant de 19,5 à 39,1 kg/m². La majorité de nos patients (80.2 %) avaient un IMC > 25 kg/m² dont la moitié (50,9 %) étaient en surpoids ; Près d'un quart (23.3%) présentaient une obésité modérée et six pour cent (6 %) étaient en obésité sévère (Figure 32).

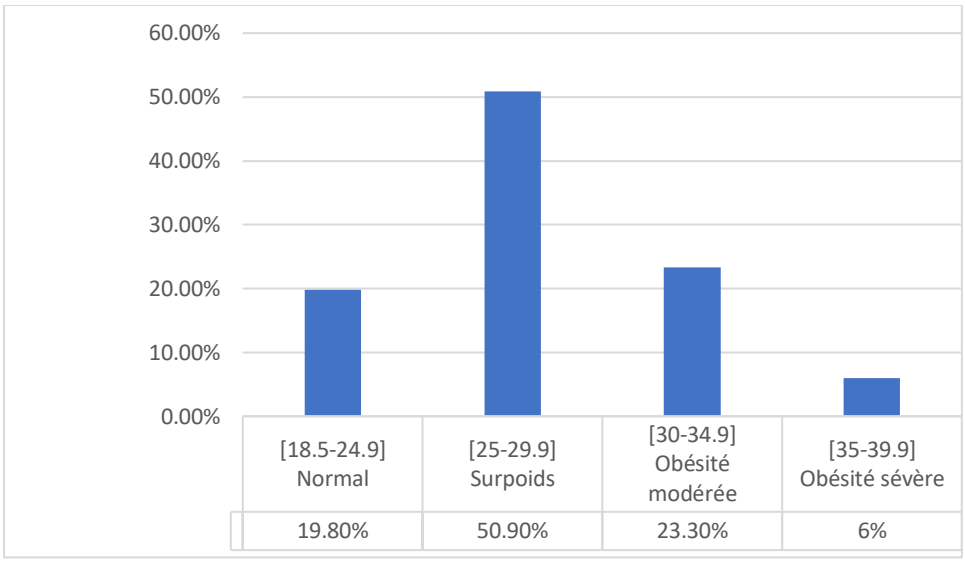


Figure 32. Répartition des patients diabétiques selon l'IMC (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)

1.1.4. La wilaya de résidence

Plus d'un quart de nos patients étaient de la wilaya de Tizi-Ouzou (39,7 %) suivi par ceux de la wilaya de Boumerdes (28,4%**)** puis de Bouira (8,6%) (Figure 33).

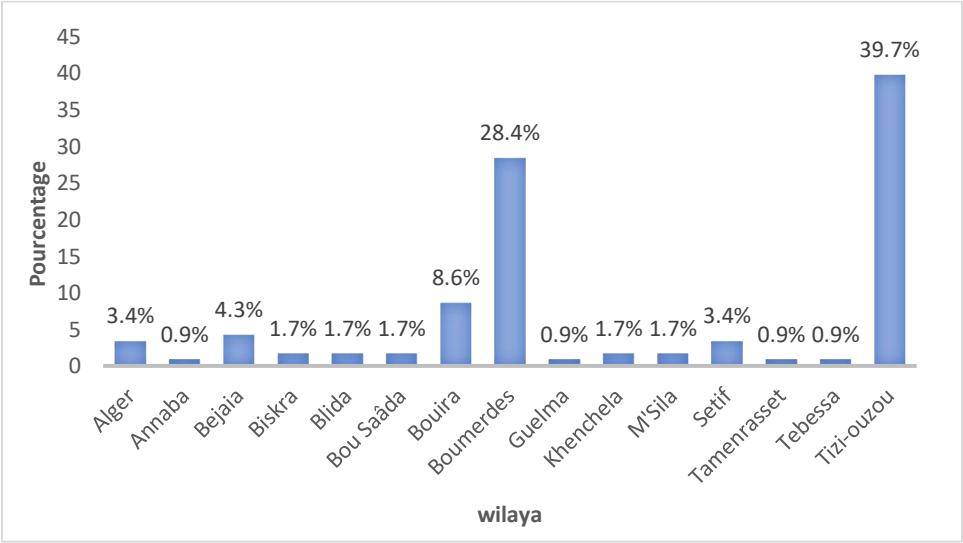


Figure 33.Répartition des patients diabétiques selon la wilaya de résidence (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)

1.1.5. La zone de résidence :

Deux tiers de notre population (67.2%) vivaient dans les zones urbaines soit 78 patients (Figure 34).

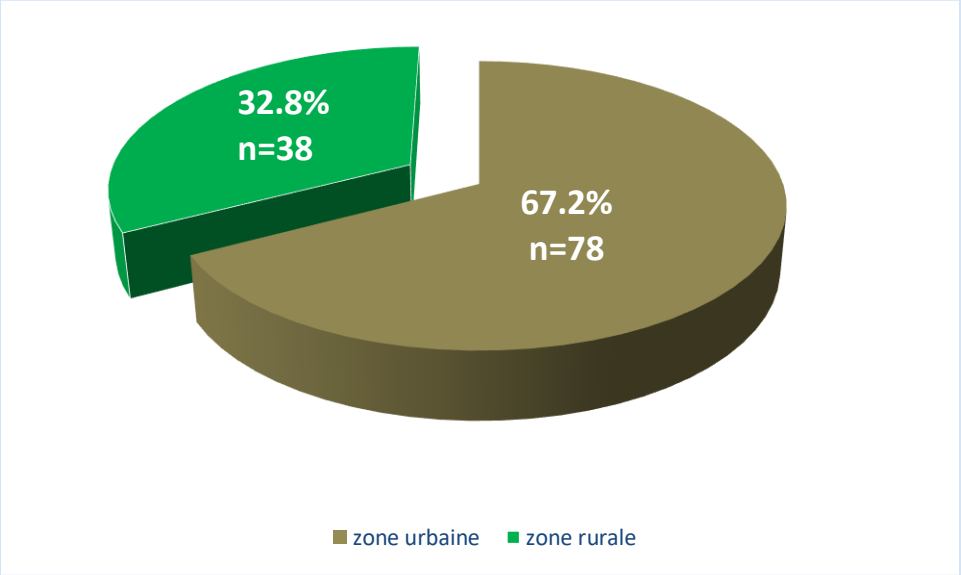


Figure 34. Répartition des patients diabétiques selon la zone de résidence (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)

1.1.6. L'activité physique

Plus de deux tiers des patients (78.4%) n'exerçaient pas une activité physique (Figure 35).

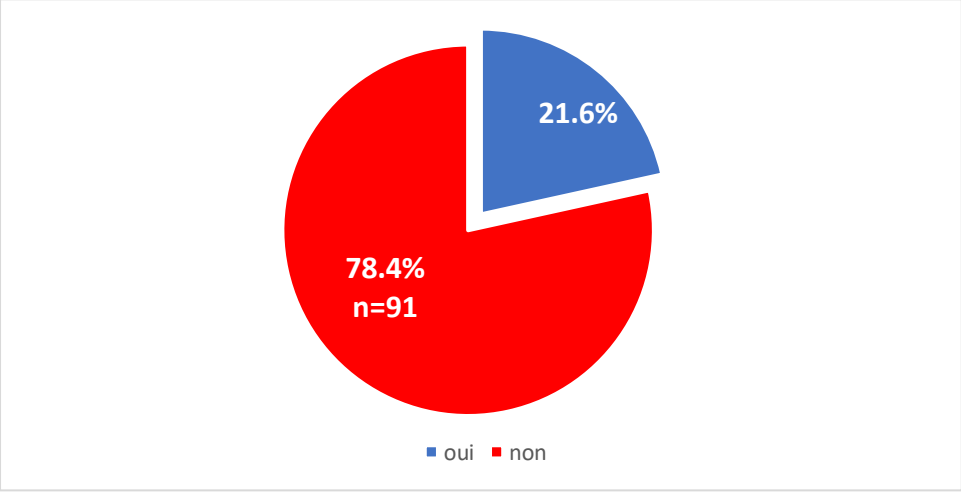


Figure 35. Répartition des patients diabétiques selon l'activité physique (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022).

1.1.7. Le suivi du régime alimentaire

Sur l'ensemble des patients inclus, plus d'un tiers de nos patient soit (41.4 %) ne respectaient absolument pas leurs régimes alimentaires (Figure 36).

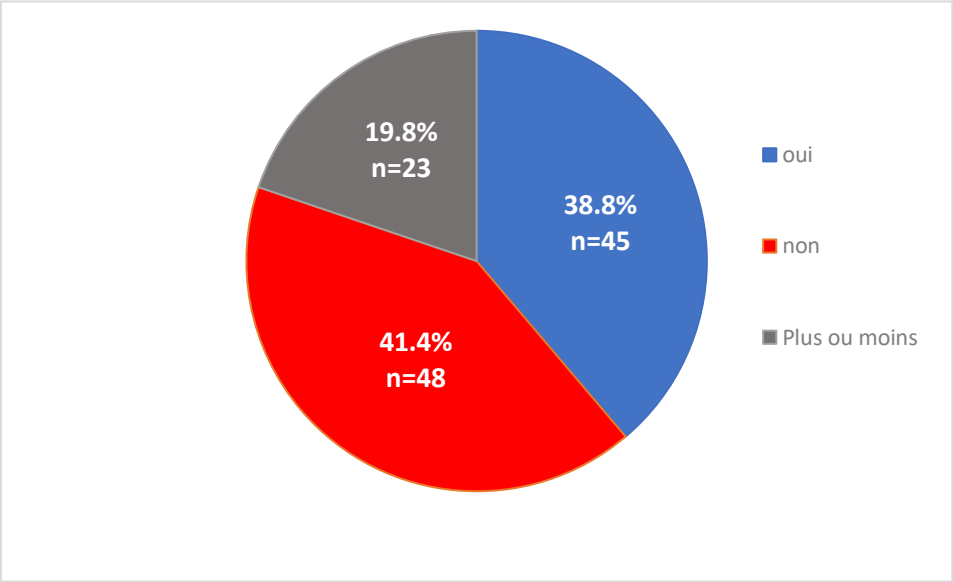


Figure 36. Répartition des patients diabétiques selon le suivi du régime alimentaire (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022).

1.1.8. Répartition selon les habitudes toxiques

- **Alimentation déséquilibrée**

On remarque que prés de la moitié de notre population (42,2%) soit 49 patients. avaient une alimentation déséquilibré. (Figure 37)

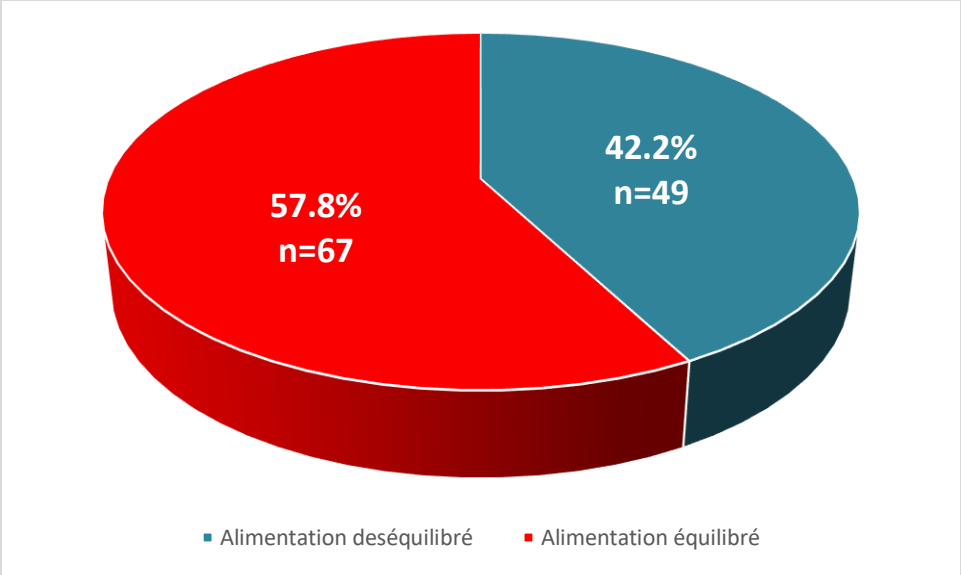


Figure 37. Répartition des patients diabétiques selon présence ou l'absence d'une alimentation déséquilibrée (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022).

- **Tabagisme**

Dans notre population, près d'un tiers (29,3%) étaient des fumeurs (activement tabagique ou sevré depuis moins de 3 ans) soit 34 patients, tous de sexe masculin (Figure 38).

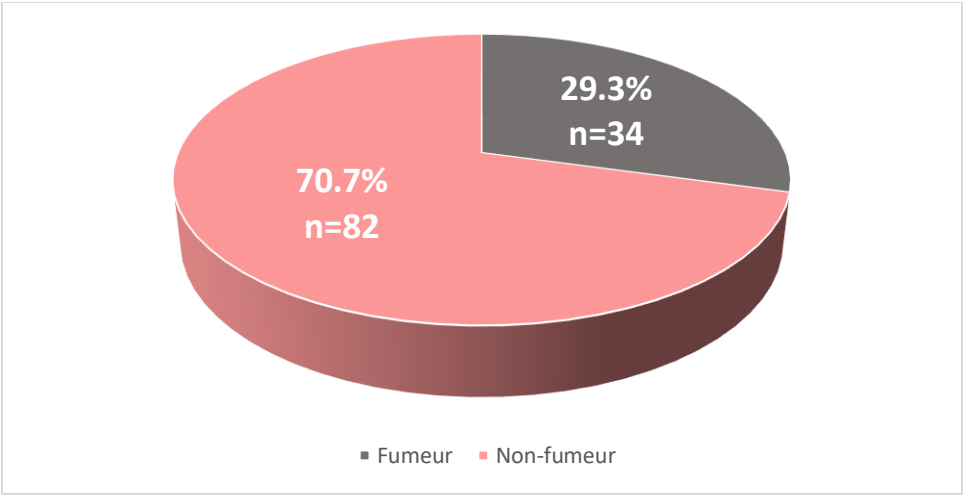


Figure 38. Répartition des patients diabétiques en fumeurs et non-fumeurs (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022).

- **Consommation d'alcool**

D'après les résultats obtenus, seulement (5,2%) de la population étudiée étaient des consommateurs d'alcool soit 6 patients de sexe masculin (Figure 39).

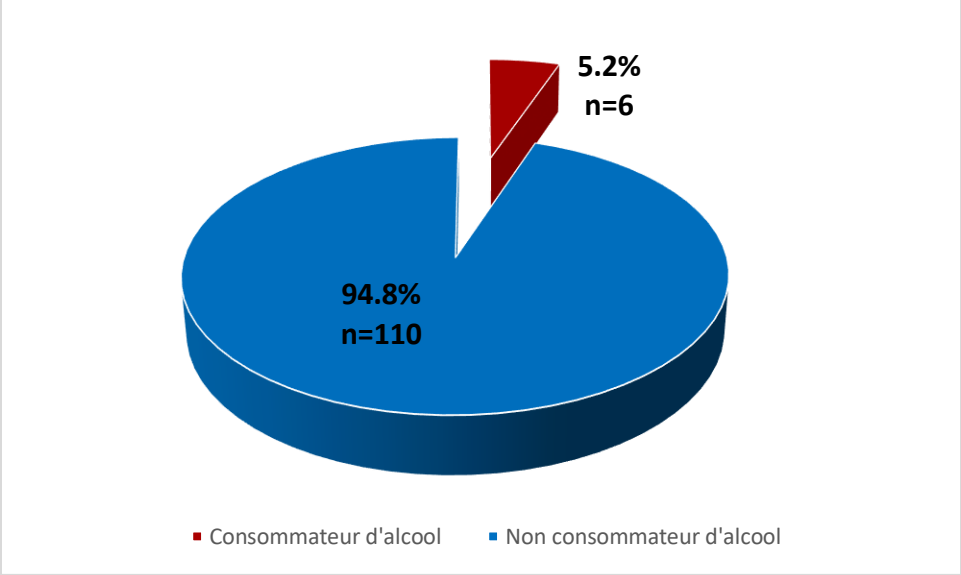


Figure 39. Répartition des patients diabétiques en consommateurs et non consommateurs d'alcool (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)

1.2. Histoire du diabète

1.2.1. Selon l'ancienneté du diabète

La durée moyenne de l'évolution du diabète de type 2 était de 13,1 ± 9,29 ans, avec une durée minimale de 1 mois et une durée maximale de 40 ans.

Près de deux tiers de nos sujets diabétiques (63.8%) soit 74 personnes ont développé le diabète depuis plus de 10 ans (Figure 40).

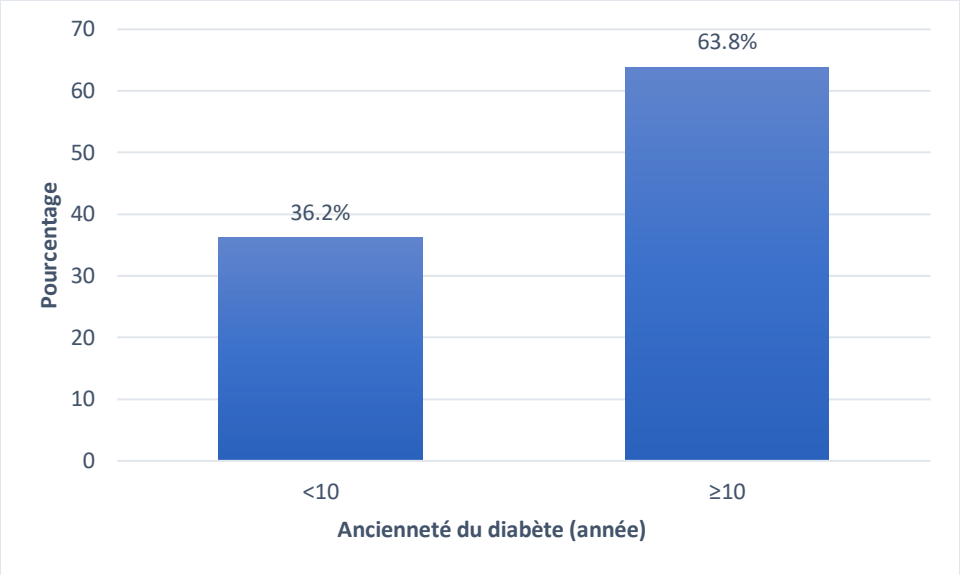


Figure 40.Répartition des patients diabétiques selon l'ancienneté du diabète (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)

1.2.2. Selon le type de traitement antidiabétique

Près de deux tiers de nos patients soit (63,8 %) étaient sous ADO ; et (19%) étaient sous l'insulinothérapie et (17,2 %) étaient mis sous ADO en association avec l'insuline. (Figure 41)

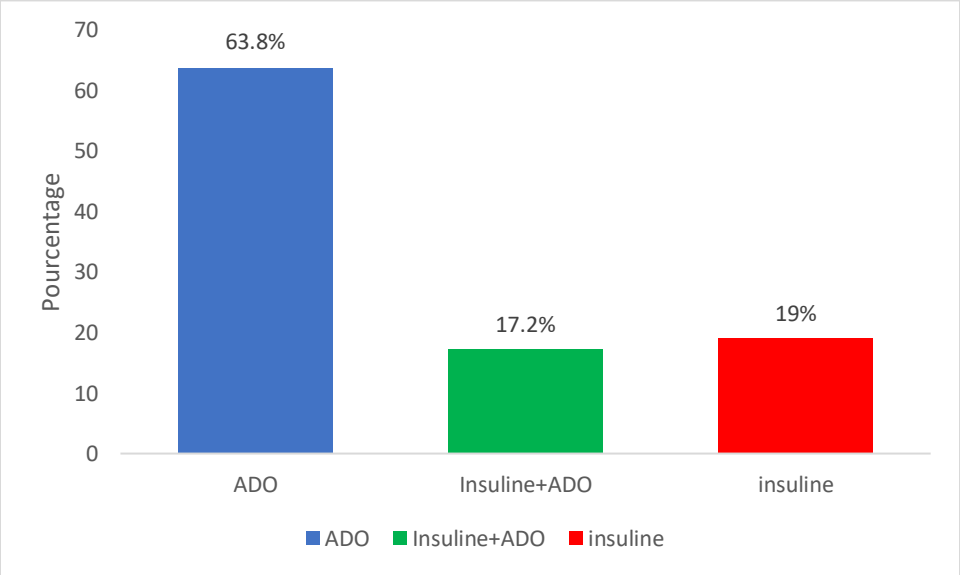


Figure 41.Répartition des patients diabétiques selon le type de traitement antidiabétique (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)

1.2.3. Selon le traitement de la dyslipidémie

Près de deux tiers (64,7%) de nos patients étaient sous statines et (0.9%) étaient sous fibrates. Un tiers (34,5 %) de notre population d'étude ne prenait aucun traitement (Figure 42).

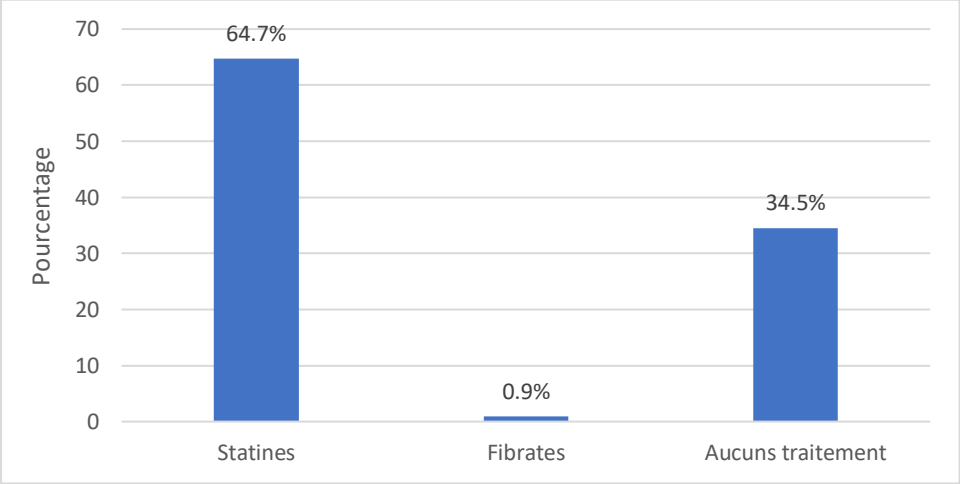


Figure 42.Répartition des patients diabétiques selon le traitement de la dyslipidémie (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)

1.3. Comorbidités associés

1.3.1. HTA

L'hypertension artérielle a été retrouvée chez la majorité de nos patients (75,9%) (figure 43).

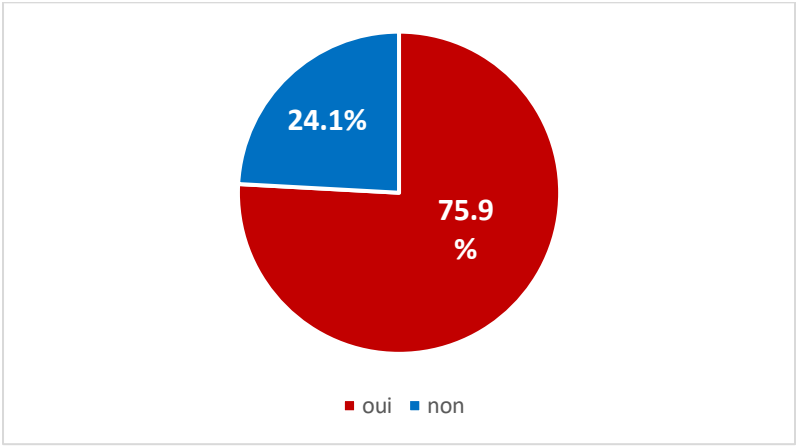


Figure 43.Répartition des diabétiques selon les antécédents d'HTA (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)

1.3.2. La dyslipidémie

Selon le bilan lipidique, la dyslipidémie (une hyperTG, hyperCT ou une hyperHDLémie) a été retrouvé chez la majorité de nos patients 85.3% soit 99 patients (Figure 44).

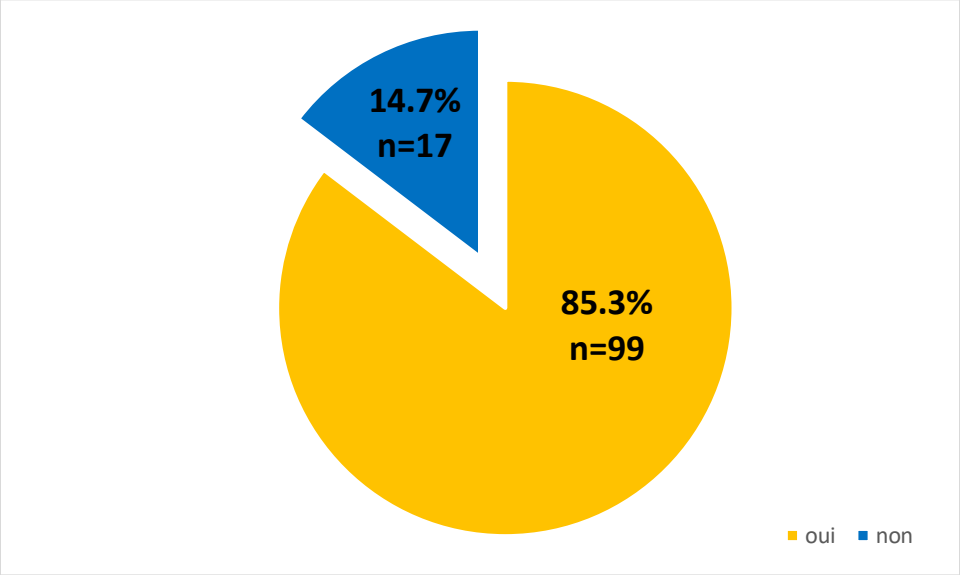


Figure 44.Répartition des patients diabétiques selon l'antécédent de dyslipidémie (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)

1.3.3. L'insuffisance rénale

Dans notre population, l'insuffisance rénale a été retrouvée uniquement chez un seul patient soit (0,9%) (Figure45).

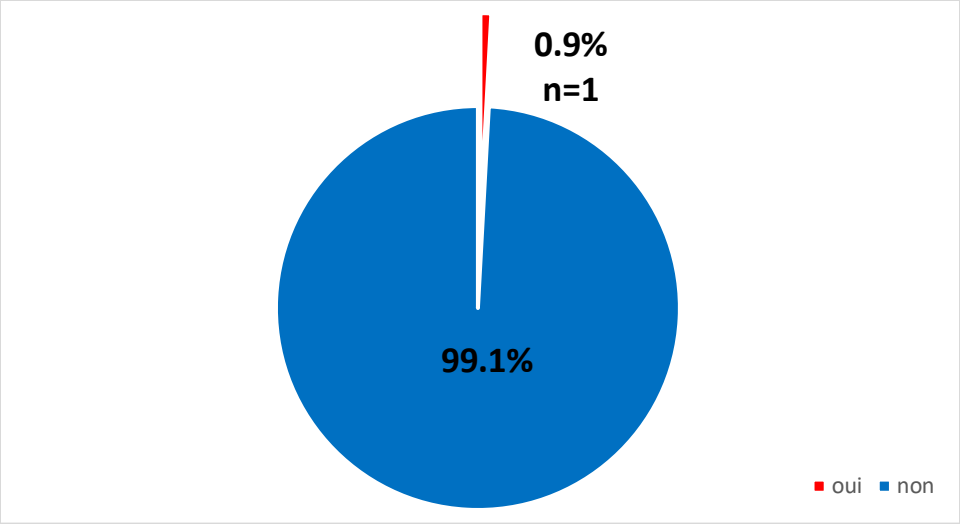


Figure 45.Répartition des patients diabétiques selon l'antécédent d'IR (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)

1.4. Selon la cause d'admission

On note que les principaux motifs d'admission au service de cardiologie chez nos patients étaient : l'occlusion coronaire et l'IDM chez près d'un quart, l'angine de poitrine chez (16,4%) et le NSTEMI (15,5%), suivies par ordre décroissant STEMI chez (10.3%) ; AOMI, Angioplastie chez (6%) ; IC chez (4,3%) et enfin CMD chez (0,9%) (figure 46).

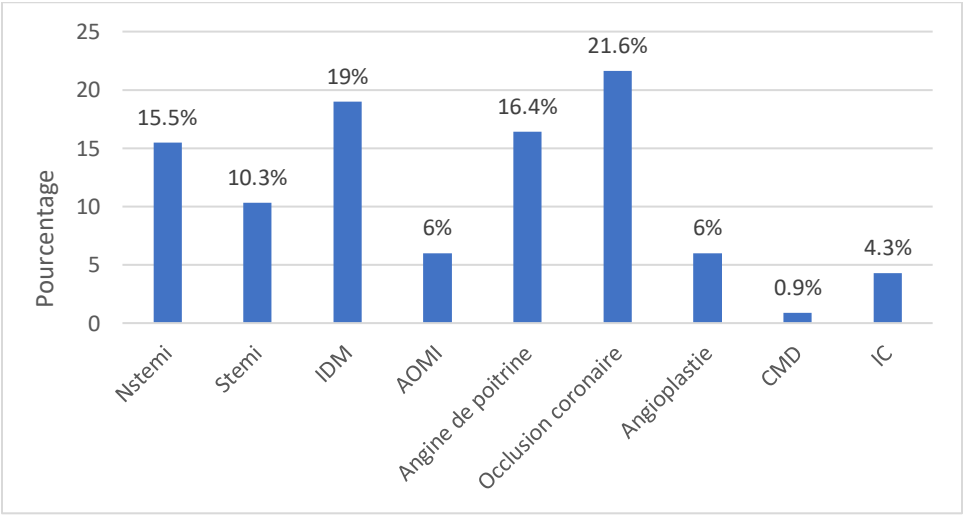


Figure 46. Répartition des patients selon la cause d'admission (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022).

1.5. Selon les complications

1.5.1. Les complications microangiopathies

L'analyse de notre série d'étude a noté la présence d'une ou de plusieurs complications microangiopathiques chez près d'un tiers de la population (29.3 %).

Parmi ces complications, la rétinopathie occupait la première place (50%) suivie de la nephropathie (22,5%), la neuropathie (15%) et le pied diabétique (12,5%) (Figure 47.48)

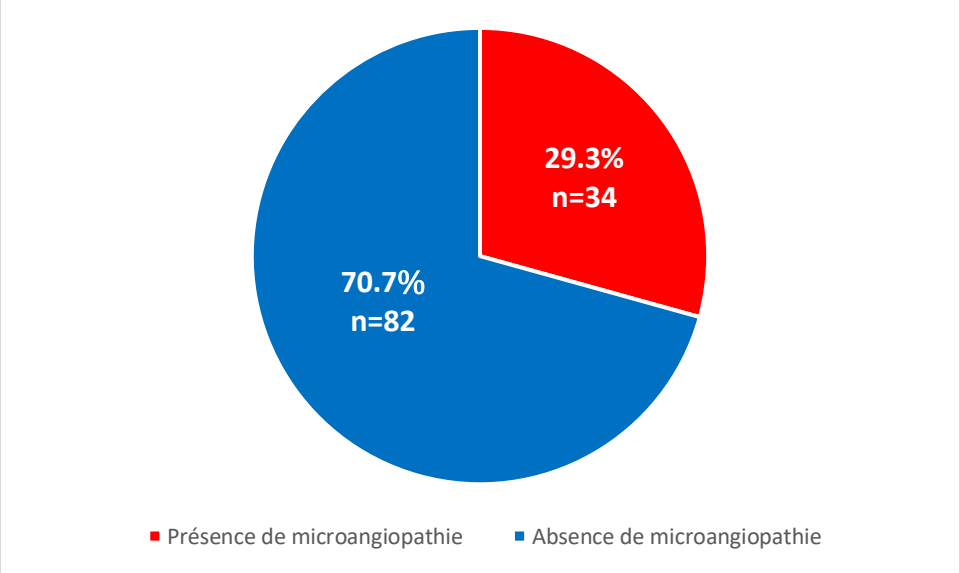


Figure47.Répartition des patients selon la présence ou l'absence de microangiopathie (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)

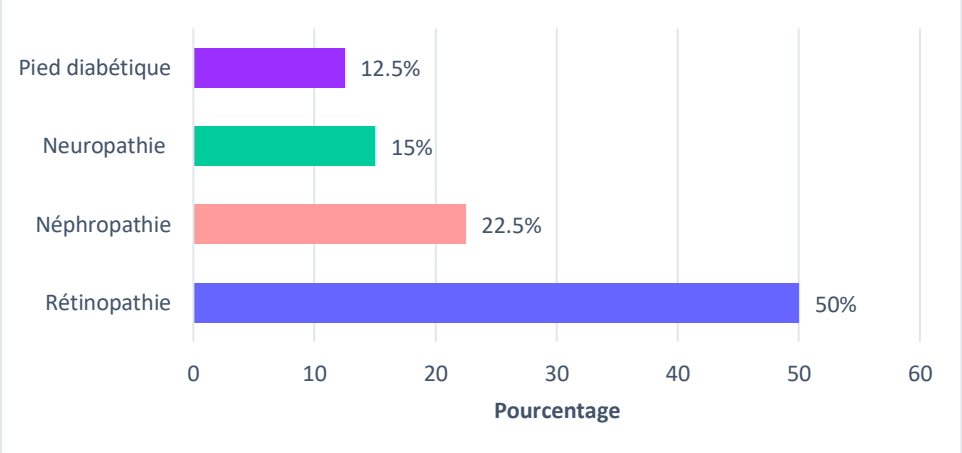


Figure 48. Répartition des patients selon le type de microangiopathie (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)

1.5.2. Les complications macroangiopathies

L'analyse de notre série a retrouvé que la totalité des patients présentaient des complications macroangiopathiques. En effet, la quasi-totalité des patients (94 %) avaient un antécédent de coronaropathie diabétique, (6.9 %) avaient un antécédent d'AOMI et (6 %) avaient un AVC (Figure 49).

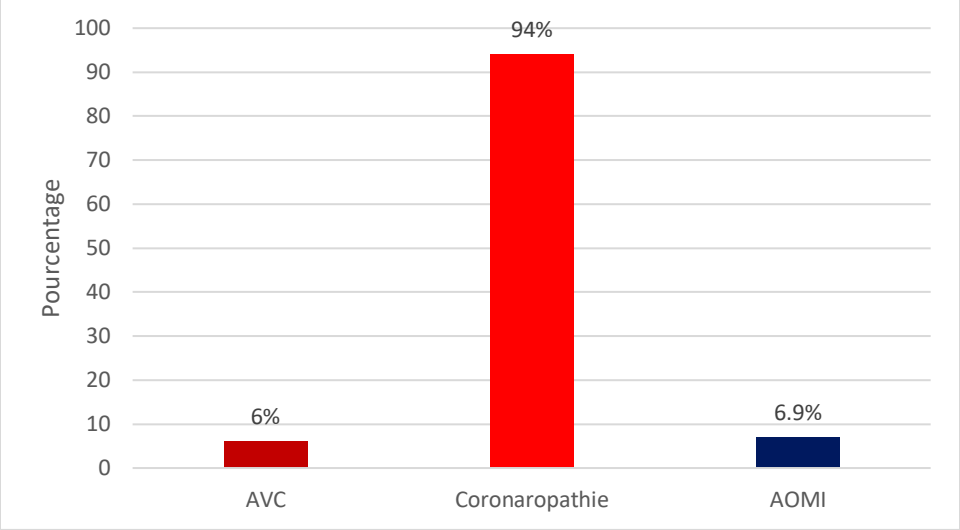


Figure 49. Répartition des patients selon le type de macroangiopathie (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)

1.6. Selon les antécédents pathologiques familiaux

1.6.1. Selon la présence ou l'absence d'antécédents familiaux :

Parmi les 116 patients de notre étude, la quasi-totalité (92.2%) avait des antécédents pathologiques familiaux soit 107 patients (figure 50).

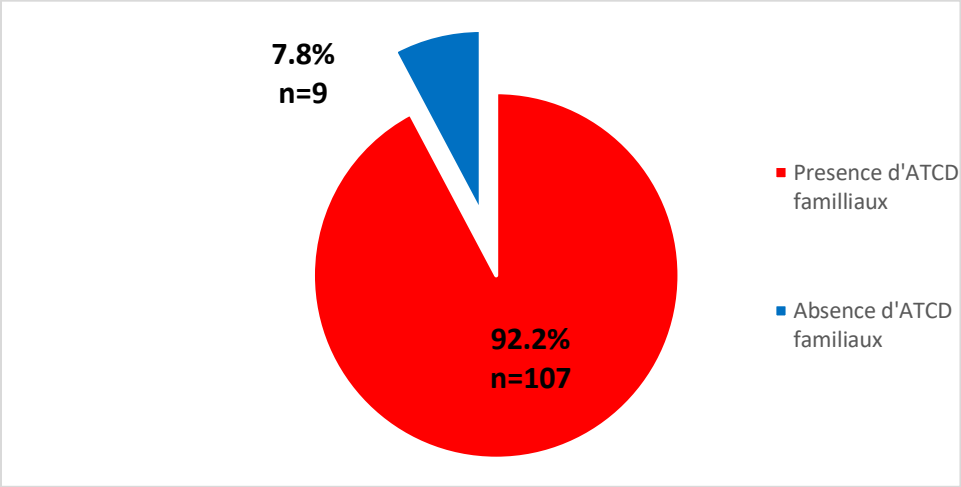


Figure50.Répartition selon la présence et l'absence d'antécédents familiaux (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)

1.6.2.Selon le type d'antécédents familiaux :

Sur l'ensemble des malades inclus, la majorité de nos patients (83,6 %) avaient des antécédents familiaux de diabète soit 97 patients, plus de la moitié (57,7 %) avaient des antécédents familiaux d'HTA soit 67 patients un tiers (31%) soit 36 patients avaient des antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires ; (12 %) soit 14 patients avaient des antécédents familiaux de la dyslipidémie et aucun patient n'avait des antécédents familiaux de l'IR (figure51)

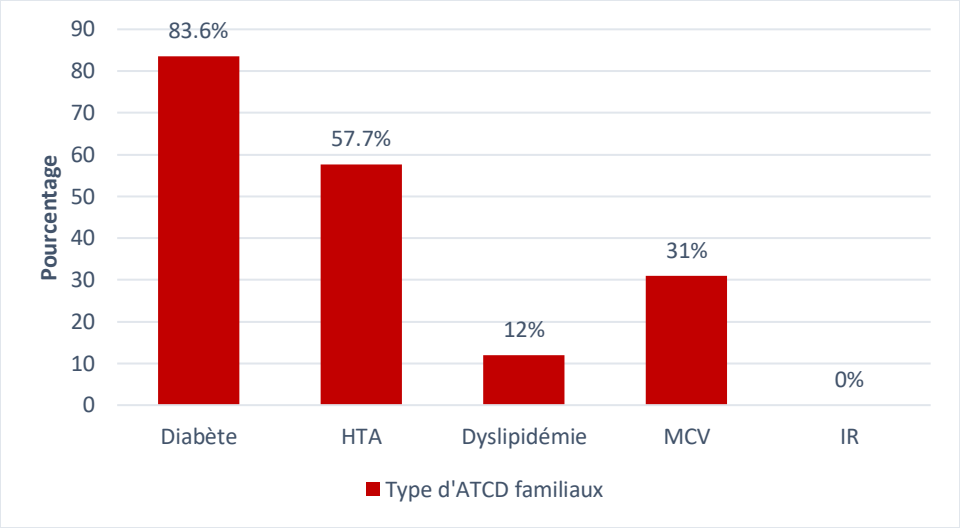


Figure 51. Répartition des patients selon le type d'antécédents familiaux (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022).

1.7. Les données biologiques :

1.7.1. L'anémie :

Parmi les 104 patients pour lesquels une NFS a été réalisé, plus d'un tiers (38,5%) soit 40 patients avaient une anémie (Figure 52) .

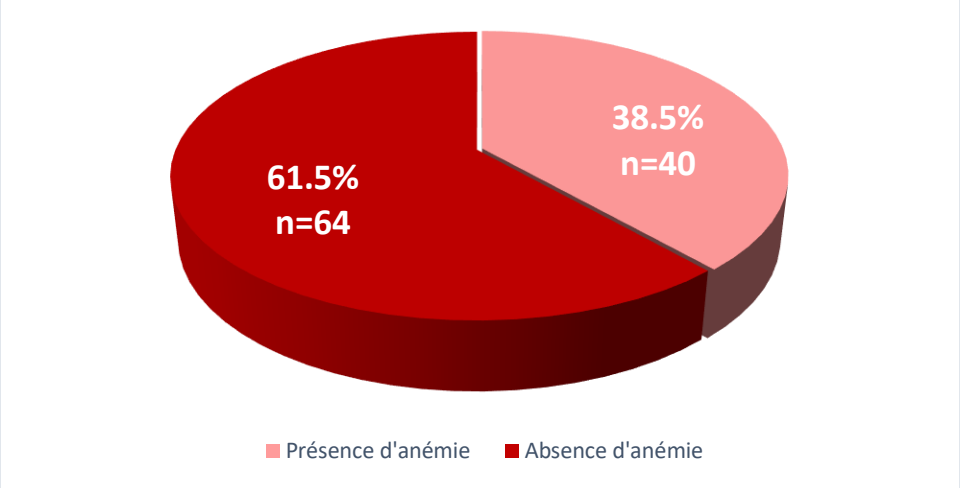


Figure 52. Répartition des patients selon la présence ou l'absence d'anémie (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022).

1.7.2. Equilibre glycémique

On observe que plus de la moitié de nos patients (55.2%) avaient un déséquilibre glycémique (HbA1c > 7 ou fructosamine > 285 µmol/l) (Figure 53).

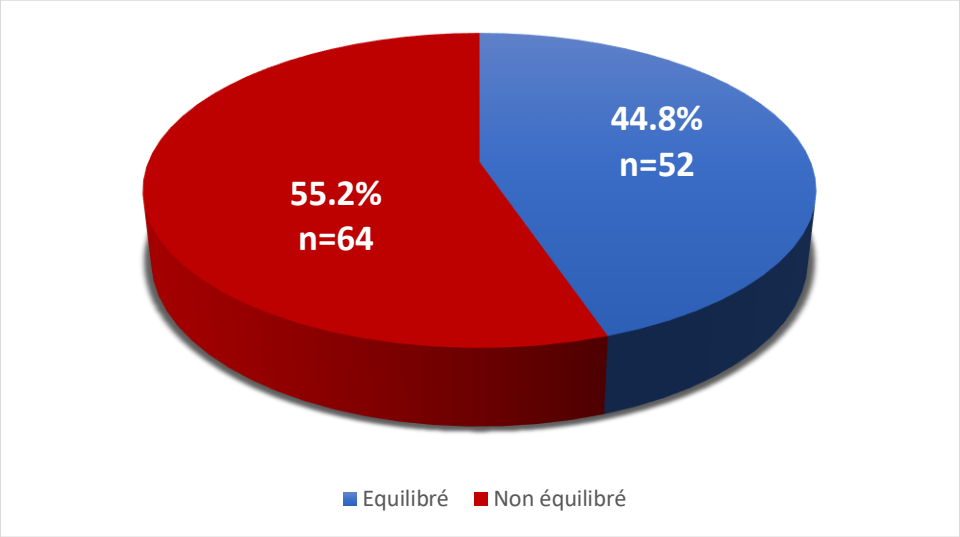


Figure 53. Répartition des patients diabétiques selon l'équilibre glycémique (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022).

1.7.3. Débit de Filtration Glomérulaire :

Dans notre population d'étude, la moyenne du DFG est de 75,72 ± 25,15 ml/min/1,73m2, avec une valeur minimale de 19,72 ml/min/1,73m2 et une valeur maximale de 133,18 ml/min/1,73m2. L'insuffisance rénale a concerné près d'un quart de notre population (21,6 %) soit 25 patients, dont 19 patients souffraient d'une IRC modérée ; 6 patients souffraient d'une IRC sévère (Figure 54).

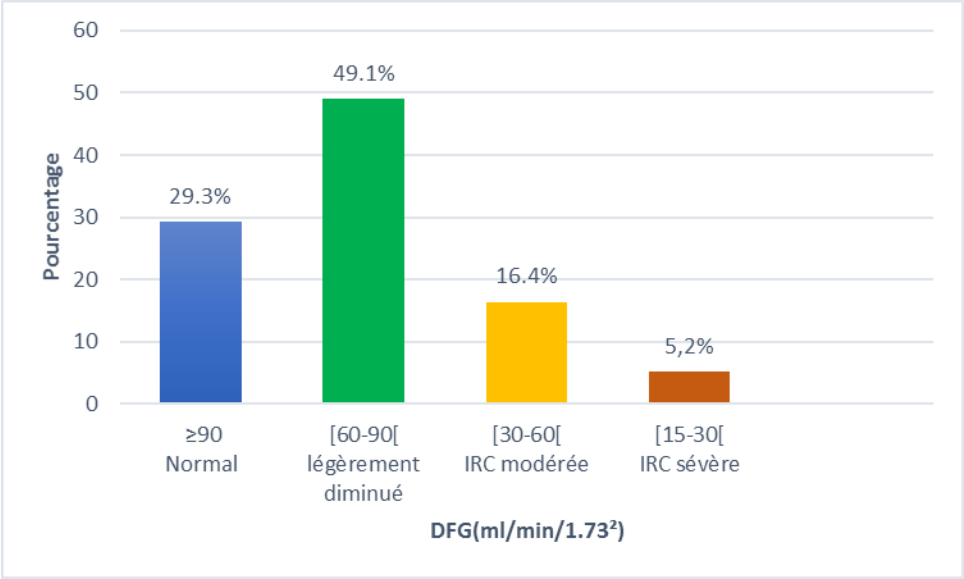


Figure 54. Répartition des patients selon le DFG (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022).

1.7.4. Rapport Albuminurie /Créatinurie (RAC) :

Parmi les 99 patients diabétiques pour lesquels le RAC a été déterminé, la valeur moyenne du RAC était de 45,50 ± 122,25 mg d'albumine/g de créatinine, allant de 1,83 mg d'albumine/g de créatinine jusqu'à 869,92 mg d'albumine/g de créatinine.

La majorité (79,8 %) avaient un RAC < 30 mg d'albumine/ g de créatinine, 16 patients soit (16,2 %) avaient un RAC compris entre 30 et 300 mg d'albumine/ g de créatinine. Par ailleurs, 4 patients soit (4 %) de l'échantillon avaient un RAC > 300 mg d'albumine/ g de créatinine (Figure 55).

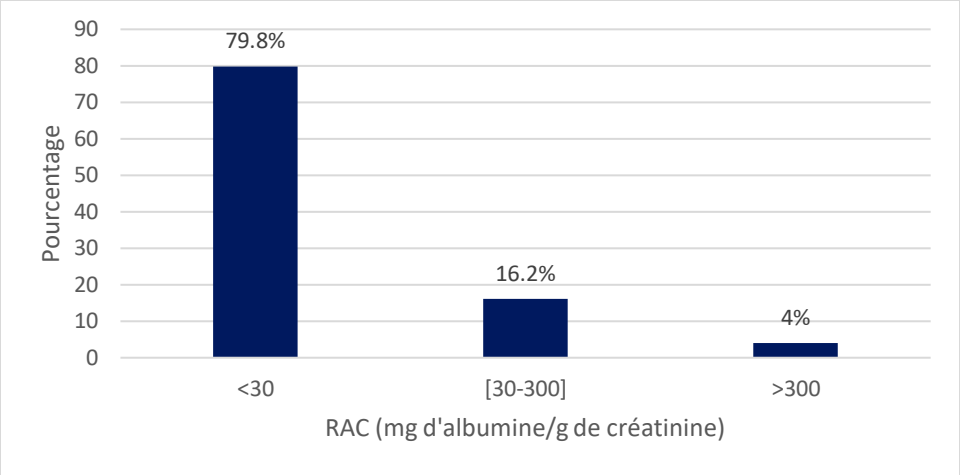


Figure 55. Répartition des diabétiques selon le RAC (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022).

1.7.5. Selon le risque cardiovasculaire :

Nous avons adopté les critères de recommandations de l'ESC 2021 afin d'estimer le niveau de risque cardiovasculaire de notre population d'étude.

Les résultats montrent que la totalité de nos patients était classée à très haut risque cardiovasculaire**.**

1.7.6. L'acide urique

Notre population présente un taux d'acide urique moyen de 69.18 ± 20.98 mg/l, avec une valeur minimale de 25 mg/l et une valeur maximale de 124 mg/l. Parmi les 76 patients diabétiques pour lesquels l'acide urique été dosée, la moitié des patient (51.3 %) présentaient une hyperuricémie (Figure 56).

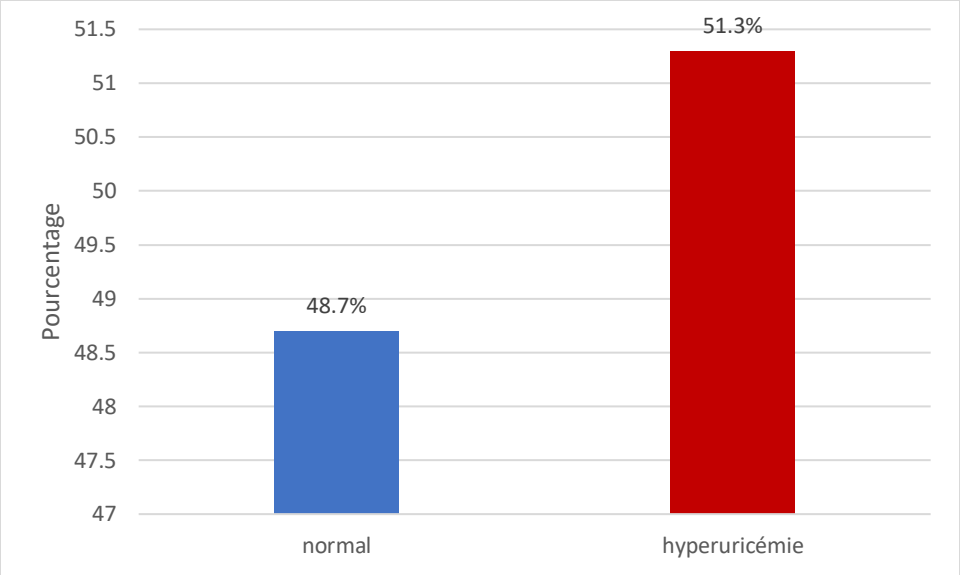


Figure 56. Répartition des patients selon le taux sanguin d'acide urique (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022).

1.8. Bilan lipidique

1.8.1. Le Cholestérol

Notre population présentait un taux de CT moyen de 1.36±0.38 g/L avec une valeur minimale de 0.51 g/l et une valeur maximale de 2.43 g/l.

Nos résultats indiquent que la majorité de nos patients (93.9%) avaient un taux de cholestérol < 2g/l (Figure 57).

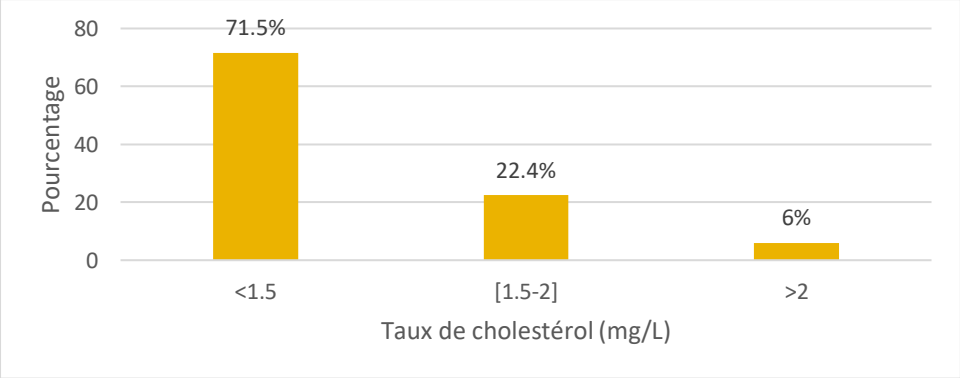


Figure 57. Répartition des patients selon le taux sanguin de cholestérol (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022).

1.8.2. Triglycéride

Notre population présentait un taux de TG moyen de 1.47 ± 0.73 g/l, avec une valeur minimale de 0,52 g/l et une valeur maximale de 4.55 g/l. Nos résultats indiquent que plus un tiers (34.5%) des sujets diabétiques présentaient une hypertriglycéridémie dont 32.5% avaient un taux de TG > 2.5 g/l (Figure 58).

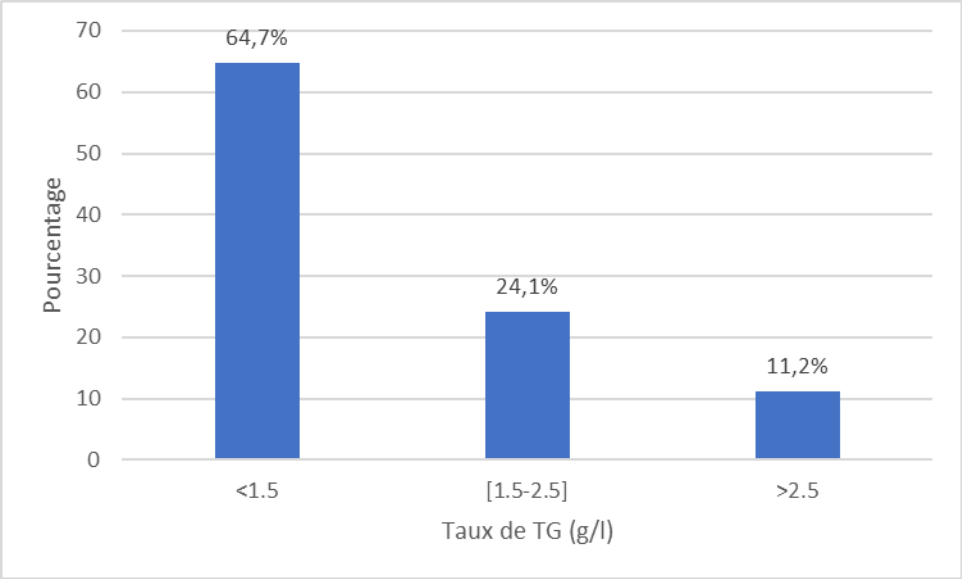


Figure 58. Répartition des patients selon le taux de TG (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)

1.8.3. HDL-c

Notre population présentait un taux de HDL-c moyen de 0,35 ± 0,083 g/L, avec une valeur minimale de 0,2 g/L et une valeur maximale de 0,64 g/L. Nos résultats indiquent que la majorité 72.4 % soit 84 patients avaient des taux de HDL-c inférieurs à la norme (Figure 59).

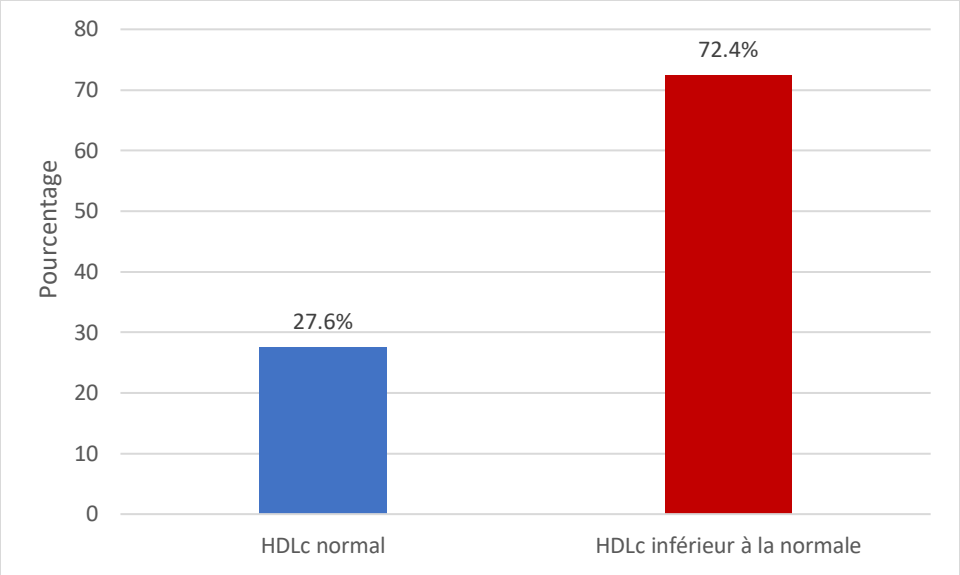


Figure 59. Répartition des patients selon le taux d'HDL-c (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022).

1.8.4. Apo A

Notre série montre un taux d'Apo A moyen de 1,1 ± 0,26, avec une valeur minimale de 0,31 g/l et une valeur maximale de 1,93 g/l. Nos résultats indiquent que un tiers (38,8%) soit 45 patients avaient des taux inférieurs à la norme (figure 60).

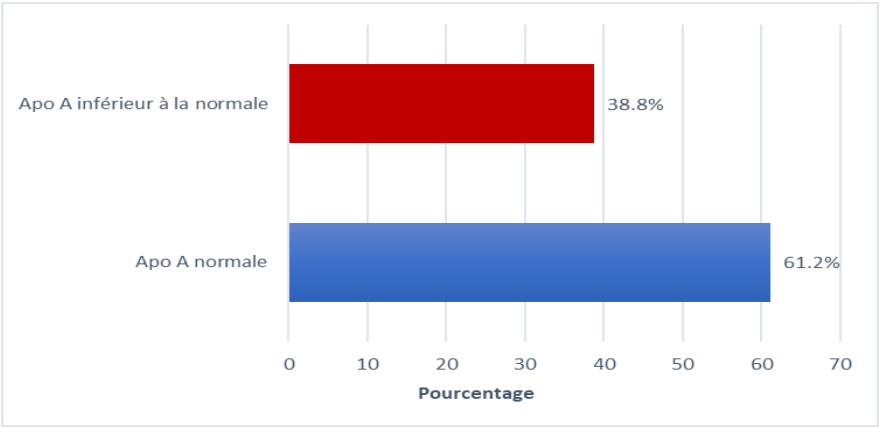


Figure 60. Répartition des patients selon le taux de l'Apo A : (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022).

1.8.5. Lp(a)

D'après les résultats obtenus, le taux de Lp (a) moyen est de 106,5 ± 79,11nmol/l, avec une valeur minimale de 0 nmol/l et une valeur maximale de 478nmol/l. Nos résultats indiquent que la moitié (50,9%) soit 59 patients avaient un taux de Lp (a) élevé (Figure 61).

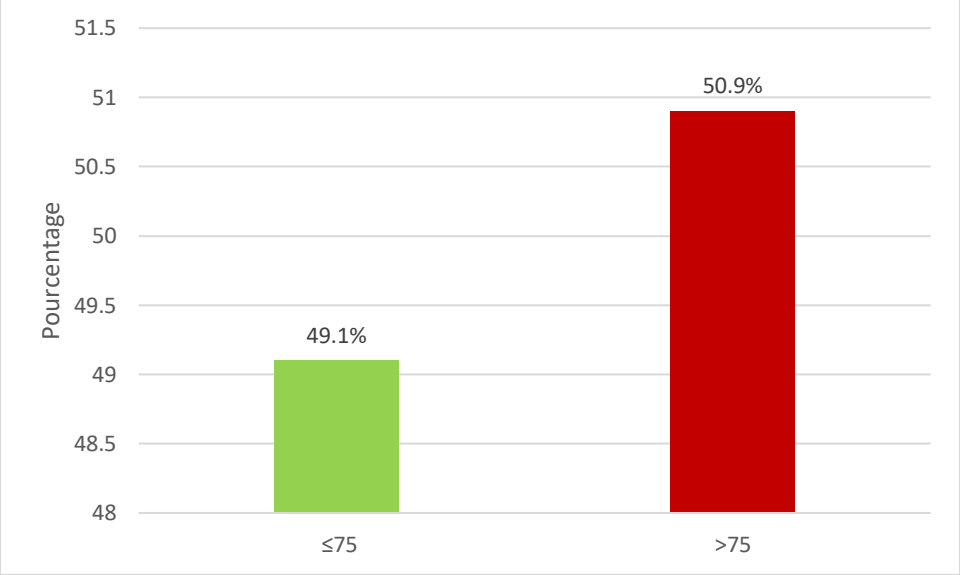


Figure 61. Répartition des patients selon le taux de Lp (a) (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022).

1.9. Objectif lipidique

1.9.1. LDL-c

Notre population présentait un taux de LDL-c moyen de 0,69 ± 0,288 g/L, avec une valeur minimale de 0,03 g/L et une valeur maximale de 1,51 g/L. Nos résultats indiquent que, selon les recommandations ESC 2016, prés de la moitié de nos patients (41.4%) soit 48 patients n'ont pas atteint leur objectif lipidique du LDL-c (≥0,7g/l), tandis que selon les recommandations ESC 2021, plus de deux tiers (68.1%) de notre population d'étude soit 79 patients n'ont pas atteint leur objectif lipidique (≥0,55g/l) (figure 62).

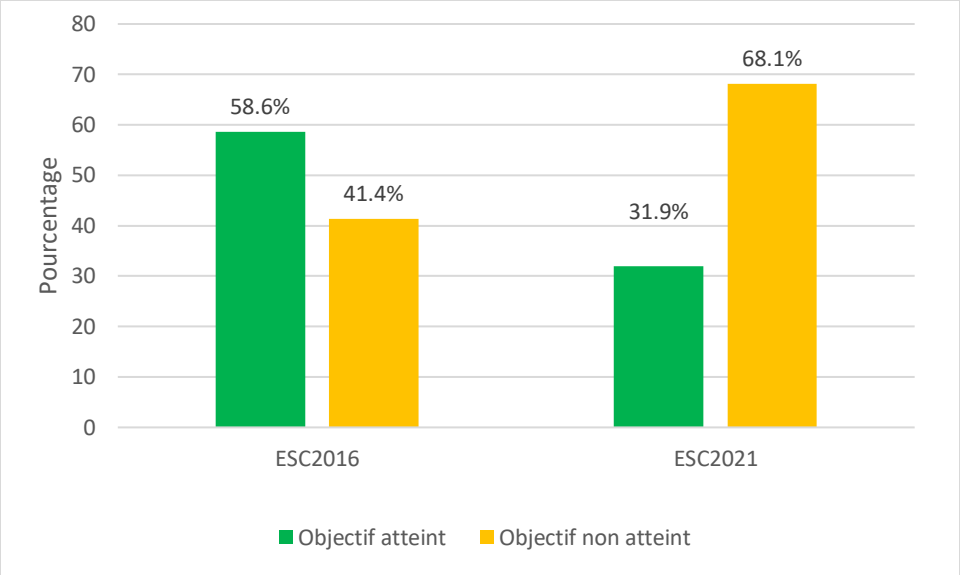


Figure 62. Répartition des patients diabétiques selon l'atteinte ou non de l'objectif LDLc (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022).

1.9.2. Apo B

D'après les résultats obtenus, le taux d'Apo B moyen est de 0,77± 0,299 g/L, avec une valeur minimale de 0,17 g/l et une valeur maximale de 1,89 g/l. Nos résultats indiquent que, selon les recommandations ESC 2016, un tiers de nos patients (34.5%) soit 40 patients n'ont pas atteint leur objectif lipidique du Apo B (≥0,8g/l), tandis que selon les recommandation ESC 2021, plus de deux tiers (65.5%) de notre population d'étude soit 76 patients n'ont pas atteint leur objectifs lipidique (≥0,65g/l) (figure 63).

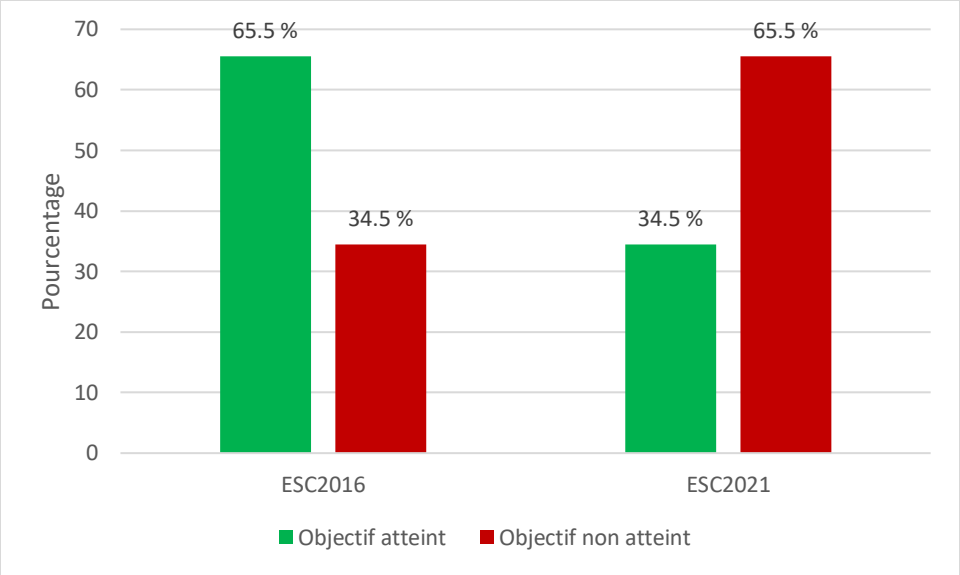


Figure 63. Répartition des patients selon le taux d'Apo B (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)

1.9.3. Non-HDL-c

D'après les résultats obtenus, le taux de non HDL-c moyen est de 1,01± 0,37 g/L, avec une valeur minimale de 0,23 g/l et une valeur maximale de 2,23 g/l. On note que, selon les recommandations ESC 2016, prés de la moitié de nos patients (49.1%) soit 57 patients n' ont pas atteint leur objectif lipidique du non-HDL-c (≥1g/l), par contre selon les recommandations ESC 2021, près de deux tiers (66.4%) de notre population d'étude soit 77 patients n'ont pas atteint leur objectifs lipidique (≥0,85 g/l) (figure 64).

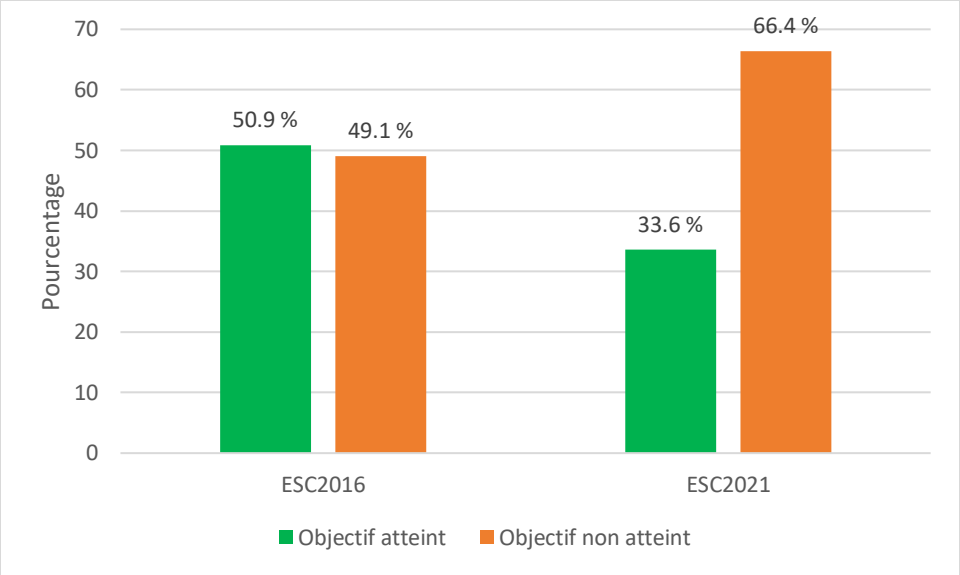


Figure 64. Répartition des patients selon le taux sanguin de non-HDL-c (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022).

2. Volet analytique

On a classé notre population en deux groupes selon le taux de LDL-c suivant les recommandations ESC 2021 en :

-Groupe 1 : les patients qui ont atteint leur objectif LDL-c (LDL-c <0,55 g/l).

-Groupe 2 : les patients qui n'ont pas atteint leur objectif LDL-c (LDL-c ≥0,55 g/l).

2.1. La relation entre le sexe et les différents paramètres anthropométriques

2.1.1. Répartition des sujets diabétiques selon les tranches d'âge et le sexe

Pour les hommes la tranche d'âge la plus touchée est celle de [60-70[ans (39,1%), tandis que pour les femmes la tranche d'âge ≥70ans est la plus touchée (42,6%), sans que la différence ne soit statistiquement significative (P = 0,095) **(tableau 9)**.

Tableau 9. Répartition des sujets diabétiques selon les tranches d'âge et le sexe (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)

les tranches d'âge	Masculin	Féminin	P valeur
[40-50[	8(11,6%)	1(2,1%)	0,095
[50-60[	17(24,6%)	10(21,3%)	
[60-70[	27(39,1%)	16(34%)	
≥70	17(24,6%)	20(42,6%)	
Total	69(100%)	47(100%)	

2.1.2. Répartition des sujets diabétiques selon l'IMC et le sexe

Il existe une différence statistiquement significative (p=0.024) entre l'IMC et le sexe, avec une prédominance de surpoids et d'obésité chez les femmes (82,9%) que chez les hommes (78,2%) **(Tableau 10).**

Tableau 10.Répartition des sujets diabétiques selon l'IMC et le sexe (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022).

IMC	Masculin	Féminin	P valeur
Poids normal	15(21,7%)	8(17%)	0,024
Surpoids	41(59,4%)	18(38,3%)	
Obésité modérée	11(15,9%)	16(34%)	
Obésité sévère	2(2,9%)	5(10,6%)	
Total	69(100%)	47(100%)	

2.1.3. Répartition des sujets diabétiques selon le suivi régime alimentaire et le sexe

On ne constate pas de différence statistiquement significative entre le suivi du régime alimentaire et le sexe (p=0,706) **(Tableau 11)**.

Tableau 11.Répartition des sujets diabétiques selon le suivi régime alimentaire et le sexe (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022).

Le régime alimentaire	Masculin	Féminin	P valeur
Oui	27(39,1%)	18(38,3%)	0,706
Non	30(43,5%)	18(38,3%)	
Plus ou moins	12(17,4%)	11(23,4%)	
Total	69(100%)	47(100%)	

2.1.4. Répartition des sujets diabétiques selon la consommation des produits malsains et le sexe

L'étude de la relation entre la consommation des produits malsains et le sexe ne montre pas une différence statistiquement significative (p=0,289) **(Tableau 12)**.

Tableau 12.Répartition des sujets diabétiques selon la consommation des produits malsains et le sexe (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022).

la consommation de produits malsains	Masculin	Féminin	P valeur
Oui	33(47,8%)	16(34%)	0,289
Non	36(52,2%)	31(66%)	
Total	69(100%)	47(100%)	

2.1.5. Répartition des sujets diabétiques selon l'activité physique et le sexe

On remarque que l'exercice d'une activité physique ou non est similaire pour les deux sexes, avec une valeur (P=0,953) **(Tableau 13)**.

Tableau 13.Répartition des sujets diabétiques selon l'activité physique et le sexe (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022).

L'activité physique	Masculin	Féminin	P valeur
Oui	15(21,7%)	10(21,3%)	0,953
Non	54(78,3%)	37(78,7%)	
Total	69(100%)	47(100%)	

2.1.6. Répartition des sujets diabétiques selon le tabagisme et le sexe

On constate qu'aucune femme ne fume et la moitié des hommes (50,7%) sont des fumeurs, avec une relation statiquement significative (p=0,000) **(Tableau 14)**.

Tableau 14.Répartition des sujets diabétiques selon le tabagisme et le sexe (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022).

Le tabagisme	Masculin	Féminin	P valeur
Oui	34(49,3%)	0(0%)	0,000
Non	35(50,7%)	47(100%)	
Total	69(100%)	47(100%)	

2.1.7. Répartition des sujets diabétiques selon l'éthylisme et le sexe

On constate qu'aucune femme n'est alcoolique et uniquement 8,7% des hommes (50,7%) sont des consommateurs d'alcool, avec une relation statiquement significative (p=0,038) **(Tableau 15)**.

Tableau 15.Répartition des sujets diabétiques selon l'éthylisme et le sexe (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022).

L'éthylisme	Masculin	Féminin	P valeur
Oui	6(8,7%)	0(0%)	0,038
Non	63(91,3%)	47(100%)	
Total	69(100%)	47(100%)	

2.2. La relation entre l'équilibre glycémique et les paramètres concernant l'histoire du diabète

2.2.1. Répartition des sujets diabétiques selon l'ancienneté du diabète et l'équilibre glycémique

Pour une durée <10ans le diabète est plus équilibré par rapport à une durée ≥ 10 ans où la supériorité est pour les sujets ayant un diabète non équilibré (71,9%) avec une différence statistique significative (P = 0,045) **(Tableau 16)**.

Tableau 16.Répartition des sujets diabétiques selon l'ancienneté du diabète et l'équilibre glycémique (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022).

L'ancienneté du diabète	Equilibré	Non équilibré	P valeur
<10	24(46,2%)	18(28,1%)	0,045
≥10	28(53,8%)	46(71,9%)	
Total	52(100%)	64(100%)	

2.2.2. Répartition des sujets diabétiques selon le traitement antidiabétiques et l'équilibre glycémique

On ne constate pas de différence statistiquement significative entre le traitement antidiabétiques et l'équilibre glycémique (p=0,257) **(Tableau 17)**.

Tableau 17.Répartition des sujets diabétiques selon le traitement antidiabétiques et l'équilibre glycémique (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)

le traitement antidiabétique	Equilibré	Non équilibré	P valeur
ADO	17(71,2%)	37(57,8%)	0,257
Insuline + ADO	6(11,5%)	14(21,9%)	
Insuline	9(17,3%)	13(20,3%)	
Total	52(100%)	64(100%)	

2.3. La relation entre le bilan lipidique et l'équilibre glycémique

2.3.1. Répartition des sujets diabétiques selon l'équilibre glycémique et le taux de CT

Plus de deux tiers (71,4%) des sujets diabétiques avec un taux élevé de CT ont un diabète non équilibré, sans que la différence ne soit statistiquement significative (P = 0,372)**(Tableau 18)**.

Tableau 18.Répartition des sujets diabétiques selon l'équilibre glycémique et le taux de CT (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)

	Diabétiques avec taux de CT normal	Diabétiques avec hypercholestérolémie	P valeur
Equilibré	50(45,9%)	2(28,6%)	0,372
Non équilibré	59(54,1%)	5(71,4%)	
Total	109(100%)	7(100%)	

2.3.2. Répartition des sujets diabétiques selon l'équilibre glycémique et le taux de TG

Il existe une prédominance de l'hypertriglycéridémie chez les patients diabétiques non équilibrés par rapport aux patients diabétiques équilibrés (65% vs 35%), mais sans qu'il existe une différence statistiquement significative (P =0.123) **(Tableau 19)**.

Tableau 19.Répartition des sujets diabétiques selon l'équilibre glycémique et le taux de TG (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)

	Diabétiques avec taux de TG normal	Diabétiques avec Hypertriglycéridémie	P valeur
Equilibré	38(50%)	14(35%)	0,123
Non équilibré	38(50%)	26(65%)	
Total	76(100%)	40(100%)	

2.3.3. Répartition des sujets diabétiques selon le taux de HDL-c et l'équilibre glycémique

Plus de la moitié (54,8%) de diabétiques avec une hypoHDLémie ont un diabète non équilibré mais avec une différence statistique non significative (P = 0,885) **(Tableau 20)**.

Tableau 20.Répartition des sujets diabétiques selon l'équilibre glycémique et le taux de HDL-c (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)

	Diabétiques avec taux de HDL normal	Diabétiques avec Hypo HDLémie	P valeur
Equilibré	14(43,8%)	38(45,2%)	0,885
Non équilibré	18(56,3%)	46(54,8%)	
Total	32(100%)	84(100%)	

2.3.4. Répartition des sujets diabétiques selon l'équilibre glycémique et l'objectif de LDL-c

Il n'existe pas une différence statistiquement significative entre l'équilibre glycémique et l'équilibre glycémique (p=0,525) .Cependant, (53,2%) des patients diabétiques avec une hyperLDLémie ont un diabète non équilibré **(Tableau 21)**.

Tableau 21.Répartition des sujets diabétiques selon l'équilibre glycémique et l'objectif de LDL-c (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022).

	Objectif de LDL-c atteint	Objectif de LDL-c non atteint	P valeur
Equilibré	15(40,5%)	37(46,8%)	0,525
Non équilibré	22(59,5%)	42(53,2%)	
Total	37(100%)	79(100%)	

2.3.5. Répartition des sujets diabétiques selon l'équilibre glycémique et le taux de non-HDL-c

Il n'y pas de différence statistiquement significative (p=0.838) entre l'équilibre glycémique et le taux de non-HDL-c. Cependant, plus de la moitié (53,2%) des patients diabétiques avec un taux élevé de non-HDL-c ont un diabète non équilibré **(Tableau 22)**.

Tableau 22.Répartition des sujets diabétiques selon l'équilibre glycémique et le taux de non-HDL-c(CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)

	Un taux de non HDL normal	Un taux de non-HDL-c supérieur à la norme	P valeur
Equilibré	18(46,2%)	34(44,2%)	0,838
Non équilibré	21(53,8%)	43(55,8%)	
Total	39(100%)	77(100%)	

2.3.6. Répartition des sujets diabétiques selon l'équilibre glycémique et le taux de l'Apo A

Il n'existe pas de différence statistiquement significative (p=0,751) entre l'équilibre glycémique et le taux de l'Apo A **(Tableau 23)**.

Tableau 23. Répartition des sujets diabétiques selon l'équilibre glycémique et le taux de l'Apo A (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)

	Un taux d'Apo A normal	Un taux d'Apo A inférieur à la norme	P valeur
Equilibré	31(43,7%)	21(46,7%)	0,751
Non équilibré	40(56,3%)	24(53,3%)	
Total	71(100%)	45(100%)	

2.3.7. Répartition des sujets diabétiques selon l'équilibre glycémique et le taux de l'Apo B

L'étude de la différence entre les taux de l'Apo B chez les patients équilibrés et les patients non équilibrés ne montre pas de différence statistiquement significative (p=0,250) entre ces deux paramètres **(Tableau 24)**.

Tableau 24.Répartition des sujets diabétiques selon l'équilibre glycémique et le taux de l'Apo B CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)

	Un taux d'Apo B normal	Un taux d'Apo B supérieur à la norme	P valeur
Equilibré	15(37,5%)	37(48,7%)	0,250
Non équilibré	25(62,5%)	39(51,3%)	
Total	40(100%)	76(100%)	

2.3.8. Répartition des sujets diabétiques selon l'équilibre glycémique et le taux de la Lp (a)

Près de deux tiers (62,7%) des diabétiques avec un taux élevé de Lp (a) ont un diabète non équilibré, mais sans qu'il existe une différence statistiquement significative (P=0,097) **(Tableau 25)**.

Tableau 25.Répartition des sujets diabétiques selon l'équilibre glycémique et le taux de la Lp (a) (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)

	Un taux de la Lp (a) normal	Un taux de la Lp (a) supérieur à la norme	P valeur
Equilibré	30(52,6%)	22(37,3%)	0,097
Non équilibré	27(47,4%)	37(62,7%)	
Total	57(100%)	59(100%)	

2.3.9. Répartition des sujets diabétiques selon l'équilibre glycémique et la dyslipidémie

Plus de la moitié (54,5%) des patients ayant une dyslipidémie sont non équilibrés contre (45,5%) des patients équilibrés, mais avec une différence statistique non significative (P=0,743) **(Tableau 26)**.

Tableau 26.Répartition des sujets diabétiques selon l'équilibre glycémique et la dyslipidémie (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)

	La dyslipidémie		P valeur
	Oui	Non	
Equilibré	45(45,5%)	7(41,2%)	0,743
Non équilibré	54(54,5%)	10(58,8%)	
Total	99(100%)	17(100%)	

2.4. La relation entre le bilan lipidique et la prise de traitement hypolipémiant

2.4.1. Répartition des sujets diabétiques selon la prise de traitement hypolipémiant et le taux de CT

Il existe une différence statistiquement significative (p=0,003) entre la prise de traitement hypolipémiant et le taux de CT. En effet, plus de deux tiers (68,8%) des patients diabétiques sous traitement présentent un taux normal de CT tandis que presque la majorité (85,7%) des patients sans traitement ont une hypercholestérolémie **(Tableau 27)**.

Tableau 27.Répartition des sujets diabétiques selon la prise de traitement hypolipémiantet le taux de CT (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)

	Un taux de CT normal	Un taux de CT supérieur à la norme	P valeur
Sous traitement	75(68,8%)	1(14,3%)	0,003
Sans traitement	34(31,2%)	6(85,7%)	
Total	109(100%)	7(100%)	

2.4.2. Répartition des sujets diabétiques selon la prise de traitement hypolipémiant et le taux de TG

Plus de deux tiers (68,4%) des diabétiques qui sont sous traitement présentent un taux normal de TG avec une différence statistique non significative (P =0,364)**(Tableau 28)**.

Tableau 28.Répartition des sujets diabétiques selon la prise de traitement hypolipémiant et le taux de TG(CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)

	Un taux de TG normal	Un taux de TG supérieur à la norme	P valeur
Sous traitement	52(68,4%)	24(60%)	0,364
Sans traitement	24(31,6%)	16(40%)	
Total	76(100%)	40(100%)	

2.4.3. Répartition des sujets diabétiques selon la prise de traitement hypolipémiant et le taux de HDL-c

L'étude de la différence entre la prise de traitement hypolipémiant etle taux de HDL-cne montre pas de différence statistiquement significative (p=0,083) entre ces deux paramètres **(Tableau 29)**.

Tableau 29.Répartition des sujets diabétiques selon la prise de traitement hypolipémiant et le taux de HDL-c (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)

	Un taux de HDL-c normal	Un taux de HDL-c inférieur à la norme	P valeur
Sous traitement	17(53,1%)	59(70,2%)	0,083
Sans traitement	15(46,9%)	25(29,8%)	
Total	32(100%)	84(100%)	

2.4.4. Répartition des sujets diabétiques selon la prise de traitement hypolipémiant et l'objectif de LDL-c

Près de deux tiers (63,3%) des diabétiques sous traitement n'atteignent pas leur objectif de LDL-c. La différence entre l'objectif de LDL-c et la prise de traitement hypolipémiant est statistiquement non significative (P =0,461) **(Tableau 30)**.

Tableau 30.Répartition des sujets diabétiques selon la prise de traitement hypolipémiant et l'objectif de LDL-c (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)

	l'objectif de LDL-c atteint	l'objectif de LDL-c non atteint	P valeur
Sous traitement	26(70,3%)	50(63,3%)	0,461
Sans traitement	11(29,7%)	29(36,7%)	
Total	37(100%)	79(100%)	

2.4.5. Répartition des sujets diabétiques selon la prise de traitement hypolipémiant et le taux de non-HDL-c

L'étude de la différence entre la prise de traitement hypolipémiant et le taux de non-HDL-c ne montre pas de différence statistiquement significative (p=0,154) entre ces deux paramètres **(Tableau 31)**.

Tableau 31.Répartition des sujets diabétiques selon la prise de traitement hypolipémiant et le taux de non-HDL-c (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)

	Un taux de non-HDL-c normal	Un taux de non-HDL-c supérieur à la norme	P valeur
Sous traitement	29(74,4%)	47(61%)	0,154
Sans traitement	10(25,6%)	30(39%)	
Total	39(100%)	77(100%)	

2.4.6. Répartition des sujets diabétiques selon la prise de traitement hypolipémiant et le taux de l'Apo A

Il n'existe pas une différence statistiquement significative (p=0,543) entre la prise de traitement hypolipémiant et le taux de l'Apo A **(Tableau 32)**.

Tableau 32.Répartition des sujets diabétiques selon la prise de traitement hypolipémiant et le taux de l'Apo A (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022).

	Un taux de l'Apo A normal	Un taux de l'Apo A inférieur à la norme	P valeur
Sous traitement	45(63,4%)	31(68,9%)	0,543
Sans traitement	26(36,6%)	14(31,1%)	
Total	71(100%)	45(100%)	

2.4.7. Répartition des sujets diabétiques selon la prise de traitement hypolipémiant et le taux de l'Apo B

Plus de la moitié (59,2%) des diabétiques sous traitement présentent un taux de l'Apo B supérieur à la norme avec une différence statistiquement significative (p=0,049) entre selon la prise de traitement hypolipémiant et le taux de l'Apo B **(Tableau 33)**.

Tableau 33.Répartition des sujets diabétiques selon la prise de traitement hypolipémiant et le taux de l'Apo B (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022).

	Un taux de l'Apo B normal	Un taux de l'Apo B supérieur à la norme	P valeur
Sous traitement	31(77,5%)	45(59,2%)	0,049
Sans traitement	9(22,5%)	31(40,8%)	
Total	40(100%)	76(100%)	

2.4.8. Répartition des sujets diabétiques selon la prise de traitement hypolipémiant et le taux de la Lp (a)

Les résultats du tableau 33 ne mettent pas en évidence une relation significative entre le taux de la Lp (a) et la prise de traitement hypolipémiant (p=0,191) **(Tableau 34)**.

Tableau 34.Répartition des sujets diabétiques selon le taux de la Lp (a) et la prise de traitement hypolipémiant (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022).

	Un taux de Lp (a)normal	Un taux de Lp (a)inférieur à la norme	P valeur
Sous traitement	34(59,6%)	42(71,2%)	0,191
Sans traitement	23(40,4%)	17(28,8%)	
Total	57(100%)	59(100%)	

2.4.9. Répartition des sujets diabétiques selon la prise de traitement hypolipémiant et la dyslipidémie

Près d'un tiers (32,3%) des patients ayant une dyslipidémie ne sont pas sous traitement, avec une différence statistiquement non significative (p=0,238) **(Tableau 35)**.

Tableau 35.Répartition des sujets diabétiques selon la prise de traitement hypolipémiant et la dyslipidémie (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022).

	La dyslipidémie		P valeur
	Oui	Non	
Sous traitement	67(67,7%)	9(52,9%)	0,238
Sans traitement	32(32,3%)	8 (47,1%)	
Total	99(100%)	17(100%)	

2.5. La relation entre l'ancienneté du diabète et l'équilibre glycémique et les différentes complications cardiovasculaire

2.5.1. Les microangiopathies

2.5.1.1. Répartition des sujets diabétiques selon l'ancienneté du diabète et la présence des microangiopathies

La majorité des patients (82,4%) ayant une microangiopathie ont un diabète de plus de dix ans, avec une différence statistique significative (p=0,007) **(Tableau 36)**.

Tableau 36.Répartition des sujets diabétiques selon l'ancienneté du diabète et la présence des microangiopathies (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022).

L'ancienneté du diabète	Microangiopathies		P valeur
	Oui	Non	
< 10	6(17,6%)	36(43,9%)	
≥ 10	28(82,4%)	46(56,1%)	0,007
Total	34(100%)	82(100%)	

2.5.1.2. Répartition des sujets diabétiques selon l'équilibre glycémique et la présence des microangiopathies

Deux tiers des patients (67,6%) ayant une microangiopathie présentent un diabète non équilibré, avec une différence statistique significative (p=0,028) **(Tableau 37)**.

Tableau 37.Répartition des sujets diabétiques selon l'équilibre glycémique et la présence des microangiopathies (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022).

L'équilibre glycémique	Microangiopathies		P valeur
	Oui	Non	
Equilibré	11(32,4%)	41(50%)	0,028
Non équilibré	23(67,6%)	41(50%)	
Total	34(100%)	82(100%)	

2.5.2. Les macroangiopathies

2.5.2.1. Répartition des sujets diabétiques selon l'ancienneté du diabète et la présence des coronaropathies

Près de deux tiers des patients (65,1%) ayant une coronaropathie ont un diabète de plus de dix ans, avec une différence statistique non significative (p=0,234) **(Tableau 38)**.

Tableau 38.Répartition des sujets diabétiques selon l'ancienneté du diabète et la présence des coronaropathies (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022).

L'ancienneté du diabète	Coronaropathies		P valeur
	Oui	Non	
< 10	38(34,9%)	4(57,1%)	0,234
≥ 10	71(65,1%)	3(42,9%)	
Total	109(100%)	7(100%)	

2.5.2.2. Répartition des sujets diabétiques selon l'équilibre glycémique et la présence des coronaropathies

Plus de la moitié des patients (55%) ayant une coronaropathie ont un diabète non équilibré, avec une différence statistique non significative (p=0,914) **(Tableau 39)**.

Tableau 39. Répartition des sujets diabétiques selon l'équilibre glycémique et la présence des coronaropathies (CHU de Tizi-Ouzou ou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022).

L'équilibre glycémique	Coronaropathies		P valeur
	Oui	Non	
Equilibré	49(45%)	3(42,9%)	0,914
Non équilibré	60(55%)	4(57,1%)	
Total	109(100%)	7(100%)	

2.5.2.3. Répartition des sujets diabétiques selon l'ancienneté du diabète et la présence des AOMI

L'étude de la relation entre l'ancienneté du diabète et la présence des AOMI ne montre pas une différence statistique significative (0,109) **(Tableau 40)**.

Tableau 40. Répartition des sujets diabétiques selon l'ancienneté du diabète et la présence des AOMI (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022).

L'ancienneté du diabète	AOMI		P valeur
	Oui	Non	
< 10	5(62,5%)	37(34,3%)	0,109
≥ 10	3(37,5%)	71(65,7%)	
Total	8(100%)	108(100%)	

2.5.2.4. Répartition des sujets diabétiques selon l'équilibre glycémique et la présence des AOMI

Le tableau 40 montre qu'il n'existe pas une différence statistique significative entre selon l'équilibre glycémique et la présence des AOMI (p=0,760) **(Tableau 41)**.

Tableau 41.Répartition des sujets diabétiques selon l'équilibre glycémique et la présence des AOMI (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022).

L'équilibre glycémique	AOMI		P valeur
	Oui	Non	
Equilibré	4(50%)	48(44,4%)	0,760
Non équilibré	4(50%)	60(55,6%)	
Total	4(100%)	108(100%)	

2.5.2.5. Répartition des sujets diabétiques selon l'ancienneté du diabète et la présence des AVC

La majorité des patients (85,7%) qui ont fait un AVC présentent un diabète de plus de dix ans, avec une différence statistique non significative (p=0,213) **(Tableau 42)**.

Tableau 42. Répartition des sujets diabétiques selon l'ancienneté du diabète et la présence des AVC (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022).

L'ancienneté du diabète	AVC		P valeur
	Oui	Non	
< 10	1(14,3%)	41(37,6%)	0,213
≥ 10	6(85,7%)	68(62,4%)	
Total	7(100%)	109(100%)	

2.5.2.6. Répartition des sujets diabétiques selon l'équilibre glycémique et la présence des AVC

Le tableau 42 ne montre pas une différence statistique (p=0,499) entre l'équilibre glycémique et la présence des AVC **(Tableau 43)**.

Tableau 43. Répartition des sujets diabétiques selon l'équilibre glycémique et la présence des AVC (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)

L'équilibre glycémique	AVC		P valeur
	Oui	Non	
Equilibré	4(57,1%)	48(44%)	0,499
Non équilibré	3(42,9%)	61(56%)	
Total	7(100%)	108(100%)	

2.5.3. L'HTA

2.5.3.1. Répartition des sujets diabétiques selon l'ancienneté du diabète et la présence de l'HTA

La relation entre l'ancienneté du diabète et l'HTA montre une différence statistiquement significative entre ces deux paramètres (p=0,028). En effet, plus de deux tiers des patients hypertendus (69,3%) ont un diabète plus de dix ans **(Tableau 44)**.

Tableau 44. Répartition des sujets diabétiques selon l'ancienneté du diabète et la présence de l'HTA (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022).

L'ancienneté du diabète (année)	HTA		P valeur
	Oui	Non	
< 10	27(30,7%)	15(53,6%)	0,028
≥ 10	61(69,3%)	13(46,4%)	
Total	88(100%)	28(100%)	

2.5.3.2. Répartition des sujets diabétiques selon la présence de l'HTA et l'équilibre glycémique

Plus de la moitié des patients hypertendus (56,8%) ont un diabète non équilibré, avec une différence statistique non significative (p=0,527) **(Tableau 45)**.

Tableau 45. Répartition des sujets diabétiques selon la présence de l'HTA et l'équilibre glycémique (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022)

L'équilibre glycémique	HTA		P valeur
	Oui	Non	
Equilibré	38(43,2%)	14(50%)	0,527
Non équilibré	50(56,8%)	14(50%)	
Total	88(100%)	28(100%)	

2.5.3.3. Répartition des sujets diabétiques selon la présence de l'HTA et les microangiopathies

la majorité des patients (91,2%) ayant une macroangiopathie sont hypertendus, avec une différence statistique significative (p=0,013) **(Tableau 46)**.

Tableau 46. Répartition des sujets diabétiques selon la présence de l'HTA et les microangiopathies (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022).

HTA	Microangiopathies		P valeur
	Oui	Non	
Oui	31(91,2%)	57(69,5%)	0,013
Non	3(8,8%)	25(30,5%)	
Total	34(100%)	82(100%)	

2.6. La relation entre les facteurs de risque cardiovasculaires et l'objectif LDL-c

2.6.1. Répartition des sujets diabétiques selon l'objectif LDL-c et le sexe

On remarque que l'objectif LDL-c non atteint est plus élevé chez le sexe masculin (58,2%) que le sexe féminin (41,8%), avec une différence statistiquement non significative (p=0,687) **(Tableau 47)**.

Tableau 47. Répartition des sujets diabétiques selon l'objectif LDL-c et le sexe (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022).

Sexe	Objectif LDL-c atteint	Objectif LDL-c non atteint	P valeur
Masculin	23(62,2%)	46(58,2%)	0,687
Féminin	14(37,8%)	33(41,8%)	
Total	37(100%)	79(100%)	

2.6.2. Répartition des sujets diabétiques selon l'objectif LDL-c et les tranches d'âge

Plus de deux tiers (73.4%) des personnes qui n'ont pas atteint leurs objectifs ont un âge ≥ 60ans%), avec une différence statistiquement non significative (p=0,171) **(Tableau 48)**.

Tableau 48.Répartition des sujets diabétiques selon les tranches d'âge et l'objectif LDL-c (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022).

les tranches d'âge (année)	Objectif LDL-c atteint	Objectif LDL-c non atteint	P valeur
[40-50[	3(8,1%)	6(7,6%)	0,171
[50-60[	12(32,4%)	15(19%)	
[60-70[	15(40,5%)	28(35,4%)	
≥70	7(18,9%)	30(38%)	
Total	37(100%)	79(100%)	

2.6.3 Répartition des sujets diabétiques selon l'IMC et l'objectif LDL-c

La majorité de nos patients (80,2 %) avaient un IMC ≥ 25 kg/m² dont 66,7 % n'ont pas atteint leur objectif LDL-c, avec une relation statistiquement non significative (P =0,261)**(Tableau 49)**.

Tableau 49. Répartition des sujets diabétiques selon l'IMC et l'objectif LDL-c (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022).

IMC	Objectif LDL-c atteint	Objectif LDL-c non atteint	P valeur
Poids normal	6(16,2%)	17(21,5%)	0,261
Surpoids	16(43,2%)	43(54,4%)	
Obésité modérée	11(29,7%)	16(20,3%)	
Obésité sévère	4(10,8%)	3(3,8%)	
Total	37(100%)	79(100%)	

2.6.4. Répartition des sujets diabétiques selon le régime alimentaire et l'objectif LDL-c

Les résultats du tableau 49ne mettent pas en évidence une relation significative (p=0,852) entre l'objectif de LDL-c et le régime alimentaire **(Tableau 50)**.

Tableau 50.Répartition des sujets diabétiques selon le régime alimentaire et l'objectif LDL-c (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022).

Le régime alimentaire	Objectif LDL-c atteint	Objectif LDL-c non atteint	P valeur
Oui	13(35,1%)	32(40,5%)	0,852
Non	16(43,2%)	32(40,5%)	
Plus ou moins	8(21,6%)	15(19%)	
Total	37(100%)	79(100%)	

2.6.5. Répartition des sujets diabétiques selon la consommation de produits malsains et l'objectif LDL-c

Les résultats du tableau 50 ne montrent pas de différence statistiquement significative entre l'objectif de LDL-c et la consommation de produits malsains (P=0,289) **(Tableau 51)**.

Tableau 51.Répartition des sujets diabétiques selon la consommation de produits malsains et l'objectif LDL-c (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022).

la consommation de produits malsains	Objectif LDL-c atteint	Objectif LDL-c non atteint	P valeur
Oui	13(35,1%)	36(45,6%)	0,289
Non	24(64,9%)	43(54,4%)	
Total	37(100%)	79(100%)	

2.6.6. Répartition des sujets diabétiques selon l'activité physique et l'objectif LDL-c

Plus de deux tiers (74,7%) des diabétiques qui n'ont pas atteint leur objectif LDL-c ne pratiquent pas une activité physique, avec une relation statistiquement non significative (P =0,150) **(Tableau 52)**.

Tableau 52.Répartition des sujets diabétiques selon l'activité physique et l'objectif LDL-c (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022).

L'activité physique	Objectif LDL-c atteint	Objectif LDL-c non atteint	P valeur
Oui	5(13,5%)	20(25,3%)	0,150
Non	32(86,5%)	59(74,7%)	
Total	37(100%)	79(100%)	

2.6.7. Répartition des sujets diabétiques selon le tabagisme et l'objectif LDL-

Parmi les 34 diabétiques fumeurs, 25 n'ont pas atteint leur objectif LDL-c, avec une relation statistiquement non significative (P =0,419) **(Tableau 53)**.

Tableau 53.Répartition des sujets diabétiques selon le tabagisme et l'objectif LDL-c (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022).

Tabagisme	Objectif LDL-c atteint	Objectif LDL-c non atteint	P valeur
Oui	9(24,3%)	25(31,6%)	0,419
Non	28(75,7%)	54(68,4%)	
Total	37(100%)	79(100%)	

2.6.8. Répartition des sujets diabétiques selon l'éthylisme et l'objectif LDL-c

La totalité des sujets alcooliques (6 patients) n'ont pas atteint leur objectif lipidique de LDL-c, avec une relation statistiquement non significative (p=0,085) **(Tableau 54)**.

Tableau 54. Répartition des sujets diabétiques selon l'éthylisme et l'objectif LDL-c (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022).

Ethylisme	Objectif LDL-c atteint	Objectif LDL-c non atteint	P valeur
Oui	0(0,00%)	6(7,6%)	0,085
Non	37(100%)	73(92,4%)	
Total	37(100%)	79(100%)	

2.7. La relation entre les objectifs lipidiques et le nombre de FRCV

La majorité des patients qui n'ont pas atteint leurs objectifs lipidiques pour LDL-c (84,8%), Apo B (81,6%) et non-HDL-c (84,4%) présentent plus de 4 FRCV, avec une différence statistique non significative entre les objectifs lipidiques et le nombre de FRCV (p=392 pour LDL-c, p=0,062 pour Apo B et p=0,571 pour non-HDL-c) **(Tableaux 55, 56, 57)**.

Tableau 55.Répartition des sujets diabétiques selon l'objectif thérapeutique de LDL et le nombre de FRCV (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022).

Le nombre de FRCV	Objectif de LDL-c atteint	Objectif de LDL-c non atteint	P valeur
2 FRCV	1(2,7%)	1(1,3%)	0,392
3 FRCV	1(2,7%)	4(5,1%)	
4 FRCV	7(18,9%)	7(8,9%)	
Plus de 4 FRCV	28(75,7%)	67(84,8%)	
Total	37(100%)	79(100%)	

Tableau 56.Répartition des sujets diabétiques selon le taux de l'Apo B et le nombre de FRCV(CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022).

Le nombre de FRCV	Un taux de de l'Apo B normal	Un taux de l'Apo B supérieur à la norme	P valeur
2 FRCV	1(2,5%)	1(1,3%)	0,062
3 FRCV	4(10%)	1(1,3%)	
4 FRCV	2(5%)	12(15,8%)	
Plus de 4 FRCV	33(82,5%)	62(81,6%)	
Total	40(100%)	76(100%)	

Tableau 57.Répartition des sujets diabétiques selon le taux de non-HDL-c et le nombre de FRCV (CHU de Tizi-Ouzou et EHS de Draa Ben Kheda, 2022).

Le nombre de FRCV	Un taux de de non HDL normal	Un taux de non HDL supérieur à la norme	P valeur
2 FRCV	1(2,6%)	1(1,3%)	0,571
3 FRCV	3(7,7%)	2(2,6%)	
4 FRCV	5(12,8%)	9(11,7%)	
Plus de 4 FRCV	30(76,9%)	65(84,4%)	
Total	39(100%)	77(100%)	

2.8. Corrélations entre les différents paramètres

2.8.1. Corrélation entre le taux d'Apo B et le taux de LDL-c

Il existe une corrélation linéaire positive (r =0,59) statistiquement significative (p< 0,0001) entre les taux de l'Apo B et le taux de LDL-c. Sur le total des valeurs de LDL-c, 34,3 % sont expliqués par les valeurs de l'Apo B (R2= 0,343). Le taux de LDL-c évolue avec le taux de l'Apo B selon l'équation de régression linéaire suivante : LDL-c (g/L)= 0,56 Apo B (g/L) + 0,25. La corrélation entre le taux d'Apo B et le taux de LDL est représenté sur la figure (65).

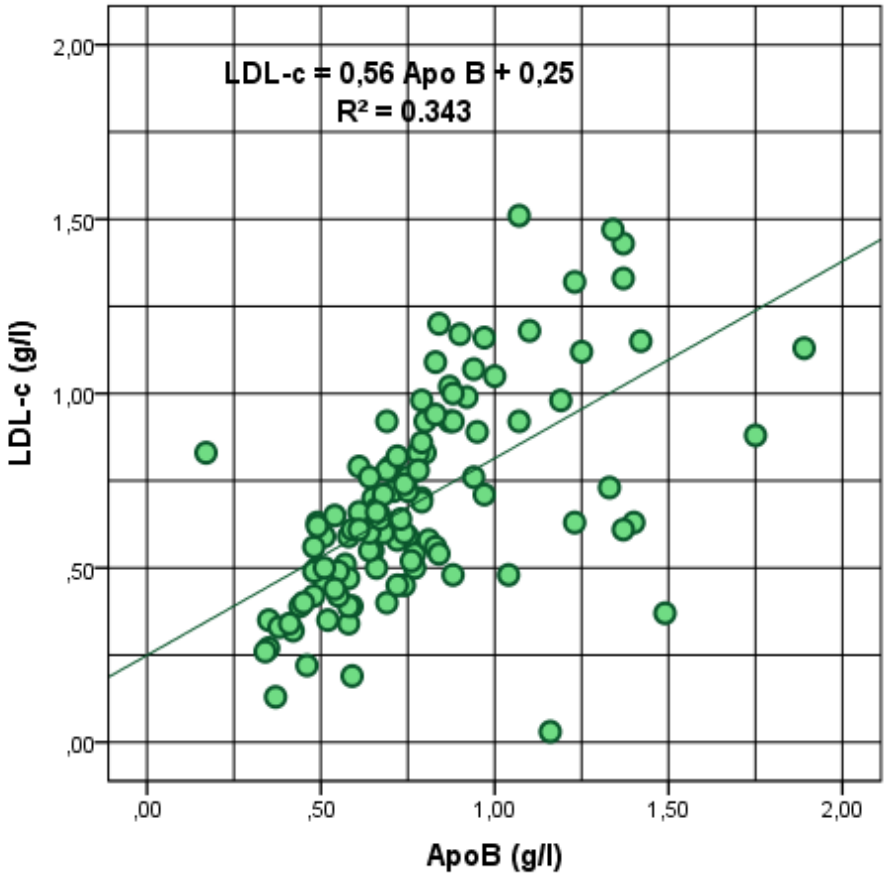


Figure 65 . Corrélation entre le taux d'Apo B et le taux de LDL-c

2.8.2. Corrélation entre le taux d'Apo B et le taux de non-HDL-c

Il existe une corrélation linéaire positive (r =0,72) statistiquement significative (p< 0,0001) entre les taux de l'Apo B et le non-HDL-c. Sur le total des valeurs de non-HDL-c, 51,2 % sont expliqués par les valeurs de l'Apo B (R2= 0,512). Le taux de non-HDL-c évolue avec le taux de l'Apo B selon l'équation de régression linéaire suivante : non-HDL-c(g/L) = 0,89 ApoB(g/L)

+ 0,33. La corrélation entre le taux d'Apo B et le taux de non-HDL-cest représentée sur la figure (66).

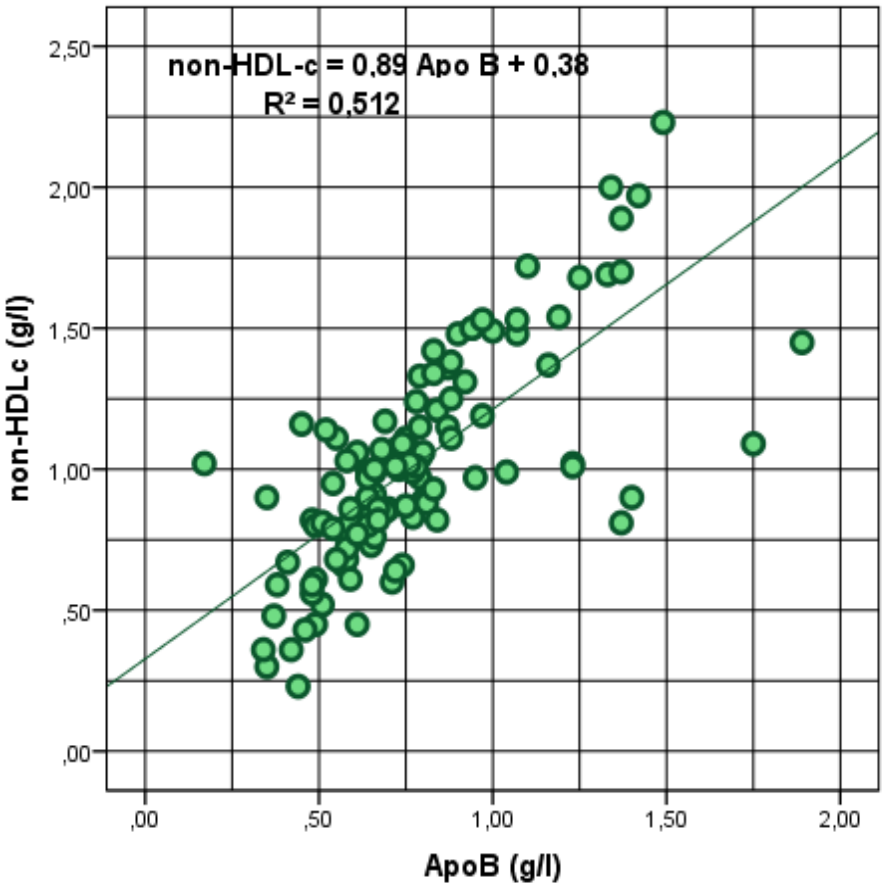


Figure 66 . Corrélation entre le taux d'Apo B et le taux de non-HDL-c

2.8.3. Corrélation entre le taux de LDL et le taux de non HDL

Il existe une corrélation linéaire positive (r =0,69) statistiquement significative (p < 0,0001) entre les taux de LDL-c et le non-HDL-c. Sur le total des valeurs de non-HDL-c, 47,7 % sont expliqués par les valeurs de LDL-c (R2= 0,477). Le taux de non-HDL-c évolue avec le taux de LDL-c selon l'équation de régression linéaire suivante : non HDL (g/L) =0,89 LDL-c (g/L) + 0,4. La corrélation entre le taux de LDL-c et le taux de non-HDL-c est représentée sur la figure 67.

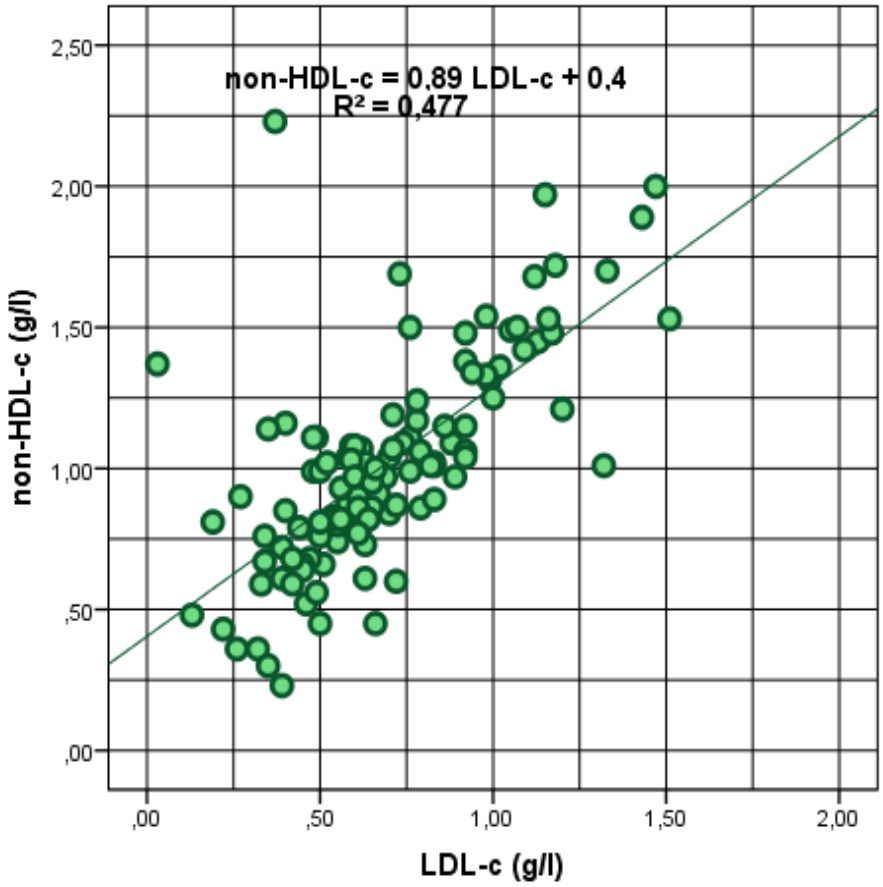


Figure 67 . Corrélation entre le taux de LDL-c et le taux de non-HDL-c

2.8.4. Corrélation entre le taux de HDL-c et le taux de l'Apo A

Il existe une corrélation linéaire positive (r =0,59) statistiquement significative (p < 0,0001) entre les taux de HDL-c et l'Apo A. Sur le total des valeurs de l'Apo A, 34,4 % sont expliqués par les valeurs de HDL-c (R2= 0,344). Le taux de l'Apo A évolue avec le taux de HDL-c selon l'équation de régression linéaire suivante : Apo A (g/L) = 1,83HDL-c (g/L) + 0,45. La corrélation entre le taux de HDL-c et le taux de l'Apo A est représentée sur la figure 68.

.

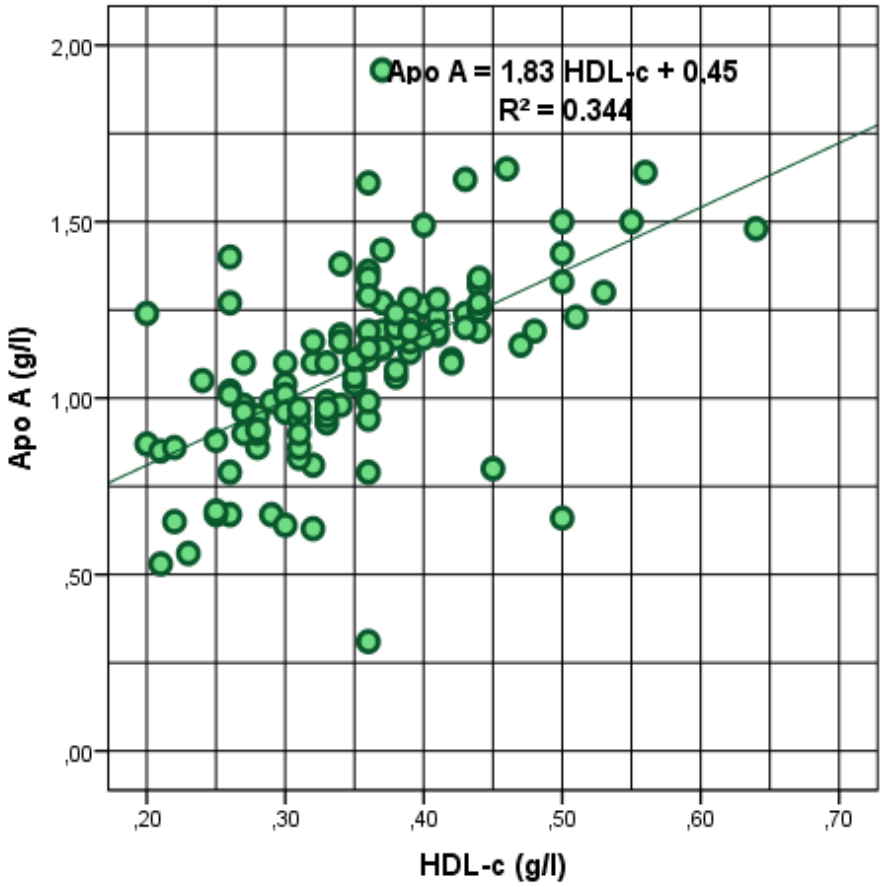


Figure 68. Corrélation entre le taux de HDL-c et le taux de l'Apo A

2.8.5. Corrélation entre le taux de LDL-c calculé et le taux de LDL-c dosé

Il existe une corrélation linéaire positive (r =0,72) statistiquement significative (p < 0,0001) entre les taux de LDL-c dosé et LDL-c calculé. Sur le total des valeurs de LDL-c calculé, 52,3 % sont expliqués par les valeurs de LDL-c dosé (R2= 0,523). Le taux de LDL-c calculé évolue avec le taux de LDL-c dosé selon l'équation de régression linéaire suivante : LDL-c calculé (g/L) = 0,83 LDL-c dosé (g/L) + 0,15. La corrélation entre le taux de LDL-c dosé et le taux de LDL-c calculé est représentée sur la figure 69.

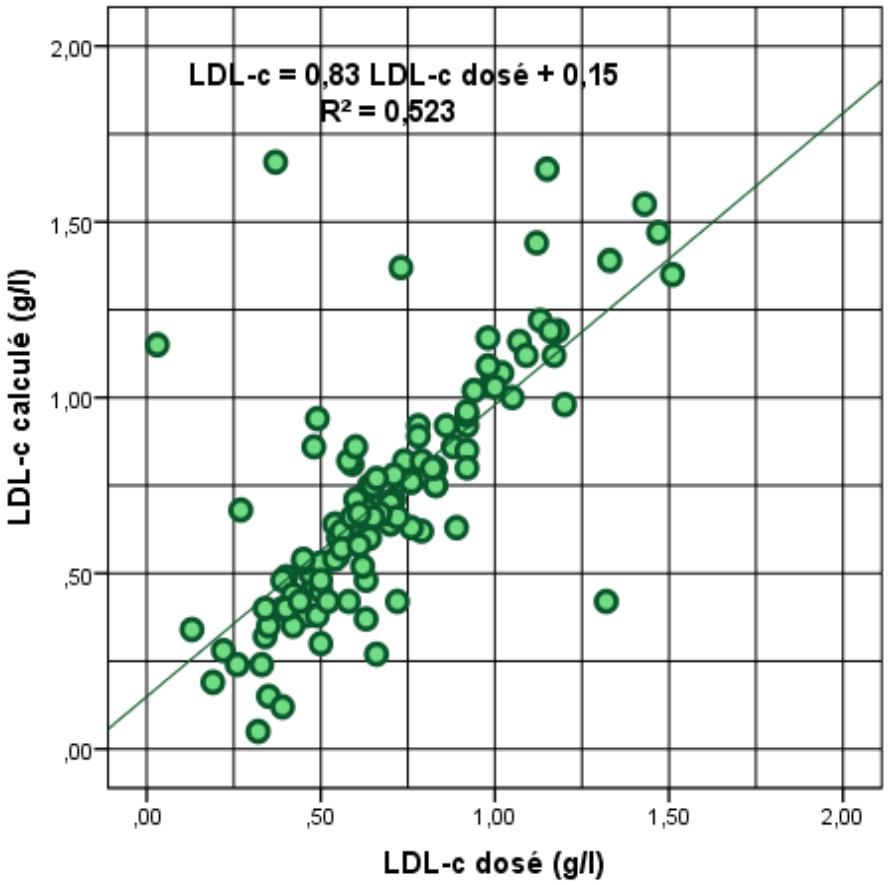


Figure 69. Corrélation entre le taux de LDL-c calculé et le taux de LDL-c dosé

Chapitre III : Discussion

1. Contraintes et biais

Notre présente étude s'est retrouvée face à de nombreuses contraintes et biais, on cite :

1.1. Contraintes

- Le manque de réactifs a fait que la microalbuminurie et l'acide urique n'ont pas pu être dosés pour tous les patients.
- Le manque de coopération des patients à fait que le dosage de la microalbuminurie et créatinine urinaire n'ont pas pu être dosées pour tous les patients.

1.2. Biais

Biais d'information

- Notre étude est de type transversal descriptif et le recueil de données s'est fait à l'aide d'une fiche de renseignement après discussion avec les patients ce qui expose l'étude au biais d'information : certaines données sont incomplètes et manquent de précision.
- L'étude est aussi exposée au biais de mémorisation : certains patients ne se souviennent pas de la date exacte de la découverte de leur diabète et surtout lorsque celle-ci est ancienne. L'étude s'est confrontée aussi au biais de subjectivité en ce qui concerne le suivie du régime alimentaire et l'exercice d'une activité physique.

➢ Nous espérons que ces limites seront corrigées dans d'autres études. Cependant, notre étude fait ressortir des résultats exploitables.

2. Discussion

Notre étude est de type descriptif, réalisée sur une période de trois mois sur un échantillon de 116 patients DT2 et ayant présenté un évènement cardiovasculaire, recueillit au niveau du service cardiologie du CHU NEDIR Mohamed de Tizi-Ouzou et de l'EHS de cardiologie et de chirurgie cardiaque Omar Yacef de Draa Ben Khedda.

2.1. Les caractéristiques démographiques et anthropométriques

Les résultat de notre étude montrent que le diabète touche les deux sexe avec une prédominance masculine (59.5% d' hommes et 40.5% de femmes) , ces résultats concordent avec les résultats de Charfi N et al (115) qui rapportent que les hommes sont plus touchés que les femmes (63.3% d'homme et 36.7% de femmes) et l'étude de Zaoui et al (116) (54.2% d'hommes et 45.8% de femmes) expliquant ceci par le fait que les hommes sont quelques fois des fumeurs ou des anciens tabagiques ce qui pourrait favoriser une insulinorésistance impliquée dans la physiopathologie du DT2.

La distribution de notre série a révélé que l'âge moyen des patients au moment de l'étude était de 63,96 ± 10.13 ans. Nos résultats sont cohérents avec les résultats de Affangla et al et Lapalu J qui ont trouvé un âge moyen de 59,27 ± 11,26 ans et 63 ± 10 ans successivement (117,118).

La moyenne de l'indice de masse corporelle était de 28,0052 ± 4,13 kg/m² dans notre population d'étude, ceci concorde avec les résultats de l'étude de diabCare et al (28,9 ± 4,9 kg/m²) (10) et l'étude de Chelebi et al (28,15 ± 6,17 kg/m²) (119). Par ailleurs, nos résultats montrent que le surpoids et l'obésité prédominent plus chez les femmes (82,6%) que chez les hommes (78,2%°) avec une différence statistiquement significative (p = 0,024) et ceci concorde avec plusieurs études dont on cite :

-L'étude de Guira O et al. (120) à Ouagadougou avait retrouvé cette prédominance féminine à 87,62%.

-L'étude de Nait amer K et al (121) (Tizi Ouzou, 2017) qui a trouvé que le surpoids et l'obésité concernaient plus les femmes (n : 65 ; 72,31%) que les hommes (n : 43 ; 65,12%).

-L'étude de Logue J et al (122) à l'Ecosse sur 95057 diabétiques a trouvé que l'IMC moyen des hommes (31.83 kg/m2) était plus faible que celui des femmes (33.69 kg/m2).

L'ancienneté moyenne de diabète de nos patients était 13,1 ± 9,29 ans. Nos résultats concordent avec ceux de l'étude de Charrada I et al (123) (Tunisie) et l'étude de Oulahiane A et al (124) (Maroc) qui avaient retrouvé respectivement 12±2,1 ans et 14 ans.

La corrélation entre l'équilibre glycémique et l'ancienneté du diabète montre une différence statistiquement significative entre ces deux paramètres (p=0,04). En effet, plus le diabète est ancien et plus c'est difficile de l'équilibrer à cause des comorbidités associées et des

complications micro et macroangiopathiques installées. Ces résultats concordent avec le travail de Faraoun et al (125) qui a trouvé que plus le diabète évolue dans le temps, plus l'HbA1c augmente.

2.2. Dyslipidémie chez les DT2

Les anomalies lipidiques sont fréquentes et particulières chez les patients DT2. Elles sont définies par des taux élevés de TG, des taux bas d'HDL-c et des anomalies qualitatives des lipoprotéines athérogènes.

Selon les bilans réalisés, 85.3% de notre population présente une dyslipidémie, ceci concorde avec les résultats des études suivantes :

Tableau58. Répartition des patients selon la prévalence de la dyslipidémie dans différentes études.

Etude	Nombre de patients	Prévalence de dyslipidémie(%)	Références
Charrada I et al (Tunisie, 2021)	41	90.5	123
Mehta RK et al (Népal, 2020)	355	63.3	126
Omodanisi EI et al (South africa, 2020)	100	89	127
Haile K et al (Ethiopie, 2020)	248	68.1	128
Bello-Ovosi BO (Nigeria, 2016)	322	69.3	129

Dans le but de mieux comprendre ces anomalies, on a étudié la variation des lipides (CT, HDL-c, LDL-c, TG). Les résultats trouvés sont comme suit :

Une hypoHDLémie est retrouvée chez 72,4% des diabétiques de notre étude. Nos résultats sont conformes avec ceux décrits par VERGES (75) suggérant la baisse du taux du HDL-c au cours du DT2. En effet, plusieurs études confirment ces résultats (tableau 59).

Tableau59. Prévalence de l'hypoHDLémie chez les patients DT2 dans différentes études

Etude	Nombre de patients	Prévalence de l'hypoHDLémie (%)	Référence
Notre étude (Tizi Ouzou,2022)	116	72,4	
Hachour C et al (Tizi Ouzou, 2021)	165	84,24	130
Ben toumi E et al (M'sila, 2019)	78	65,38	131
Diagne N et al (Sénégal,2018)	147	50	132
Diallo IS (2017,Mali)	77	45	133
Raharinavalona SA et al (Madagascar, 2016)	219	61,64	134
Damoune I et al(Maroc,2012)	219	69,4	135
Oulahiane A et al (Maroc, 2009)	120	45	124

La population de notre série d'étude compte 34,5 % de cas d'hypertriglycéridémie. Ceci concorde avec les données de la littérature, et avec les résultats des études figurants dans le tableau suivant :

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

Etude	Nombre de patients	Prévalence de l'hypertriglycéridémie (%)	Référence
Notre étude (Algérie, 2022)	116	34,5	
Hachour C et al (Algérie, 2021)	165	34	130
Ben toumi E et al (M'sila, 2019)	78	33,33	131
Diallo IS (2017,Mali)	77	27	133
Sanogo et al. (Guinée, 2016)	100	26	136
Oulahiane et al. (Maroc, 2010)	120	42	124

Une cholestérolémie normale est retrouvée chez 94 % des patients de notre série. Des taux de cholestérol légèrement augmentés sont retrouvés chez 6%. Ceci rejoint les données de la littérature qui soulignent la normalité des taux du cholestérol chez les diabétiques et concorde avec les résultats des études figurant dans le tableau suivant :

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

Etude	Nombre de patients	Prévalence de l'hypercholestérolémie (%)	Référence
Notre étude (Tizi Ouzou-Algérie, 2022)	116	6	
L.Boukli Hacènea L et al (Tlemcen, 2017)	864	6.6	137

2.3. Les complications cardiovasculaires chez les DT2

2.3.1. La cause d'admission des DT2 au service de cardiologie

Dans notre étude, le syndrome coronarien aigu (SCA) était le motif d'hospitalisation le plus dominant avec une fréquence de 66,4% soit 77 patients. Nos résultats rejoignent les données de la littérature qui soulignent la fréquence importante des MCV notamment l'IDM et le pronostic défavorable chez la population diabétique par rapport aux non diabétiques. Cela est lié à la sévérité des lésions coronaires et la coexistence de plusieurs facteurs de risques cardiovasculaires (dyslipidémie, HTA, obésité) chez cette population (101,138).

Ces résultats sont confirmés avec l'étude de H. Ben Salem et al, où le groupe des patients diabétiques de type 2 ont présenté par rapport au groupe non diabétique un taux majeur des évènements cardiovasculaires (49,3% versus 31,6%), un pronostic plus sévère et un taux plus élevé de récidive du SCA sans sus de décalage (42% versus 25%) (139).

2.3.2 .Les macroangiopathies

Dans notre population d'étude, la coronaropathie était la complication la plus dominante (94%) soit 109 cas, suivi des AOMI (6,9%) et AVC (6%) ce qui classe nos patients à très haut risque cardiovasculaire confirmant ainsi les informations précédentes. Cependant aucune relation statistiquement significative n'a été retrouvée entre les complications macroangiopathies et l'ancienneté du diabète (p =0,234 pour la coronaropathie, p =0,109 pour l'AOMI et p =0,213

pour l'AVC) ainsi que l'équilibre glycémique (p =0,914 pour la coronaropathie, p =0,760 pour l'AOMI et p =0,499 pour l'AVC).

Tableau 62. Répartition des patients selon la prévalence des AOMI et de l'AVC dans différentes études.

Etude	Nombre de patients	AOMI (%)	AVC (%)	Référence
Notre étude (2022, Algérie)	116	6,9	6	
Sama Diallo (2019, Bamako)	77	9	15	140
Taylord B(2019, Mali)	582	8	-	141
SY D(2013, Bamako)	380	7	-	142

2.3.3. Les microangiopathies

Dans notre étude, une relation significative a été mise en évidence entre la présence d'une microangiopathie et l'ancienneté du diabète (p = 0,007) mais elle e

st non significative entre la présence d'une microangiopathie et le déséquilibre glycémique (p = 0,082).

La rétinopathie représentait la principale complication suivie de la néphropathie et de la neuropathie.

Ces résultats rejoignent celui de l'étude de Messaoudi et al (143) :

Tableau 63. Répartition des patients selon la prévalence des complications microangiopathies dans différentes études.

Etude	Nombre de patients	Néphropathie	Rétinopathie	Neuropathie
Notre étude (2022, Algérie)	116	7,8%	17,2%	5,2%
Messaoudi et al (2021, Maroc)	413	24,4%	20%	15,7%

2.3.4. L'hypertension artérielle chez les DT2

Il est bien connu actuellement la forte association entre le diabète et l'HTA, dans notre série parmi les 116 diabétiques, 75,9% étaient hypertendus soit 88 patients. Cette fréquence est comparable à celle de Sow DS et al (144) (71,77%) et Dibia G.O et al (145) (71,6%) et relativement supérieure à celle de Coulibaly D et al (146) (62,66%) et à celle Konaté M et al (147) (52,4%).

Une relation statistiquement significative a été retrouvée entre l'ancienneté du diabète et l'HTA (p=0,028). En effet, parmi les 88 sujets diabétique hypertendus, 61 (69,3%) ont un diabète de plus de 10 ans. Ce résultat rejoint celui de l'étude de Sow DS et al (144) où il a trouvé aussi une relation statistiquement significative (p=0,048) entre ces deux paramètres avec 91,67% des sujets diabétiques de plus de 10 ans étaient hypertendus.

Comme dans les études de Sow DS et al (144) et Coulibaly D et al (146), nous avons trouvé une prédominance des microangiopathies chez les diabétiques hypertendus avec une relation statistique significative (p =0,013), ceci confirme que l'association entre diabète et l'HTA augmente la survenue des complications cardiovasculaires.

3. Les objectifs lipidiques

Nous avons évalué l'atteinte des objectifs en matière de LDL-c chez les patients (DT2) selon les directives d'ESC 2021.

Nos résultats montrent que plus de deux tiers de notre population (68.1%) n'ont pas atteint l'objectif cible de LDL-c < 0.55g/l.

Ceci concorde avec une récente étude coréenne (148) qui a démontré que chez les patients DT2 à très haut risque cardiovasculaire 84.4% n'ont pas atteint leur objectif, une autre étude vietnamienne (149) a démontré que 89.2% des patients n'ont pas atteint l'objectif ciblé. Ce qui nous laisse supposer des facteurs associés au non atteint de l'objectif de LDL-c.

L'objectif LDL-c non atteint est plus élevé chez le sexe masculin 58.2% que le sexe féminin ceci peut être expliqué par le fait que les femmes font plus attention quant à la prise des médicaments, et l'application des conseils des médecins.

On note que 73.4% des personnes qui n'ont pas atteint leurs objectifs ont un âge ≥ 60ans. En effet, l'atteinte de l'objectif chez les personnes âgées est plus difficile car ils présentent souvent d'autres problèmes de santé liés au vieillissement.

La majorité des patients dont le LDL-c est ≥ 0.55 g/l sont en surpoids voire obèses. Effectivement l'obésité peut induire des changements anormaux dans le métabolisme des lipides, entraînant une augmentation des taux de triglycérides, de LDL-c et de non-HDL-c, ce qui rend ces patients moins susceptibles d'atteindre leurs objectifs.

On remarque que 70.9% des patients qui n'ont pas atteint la cible de LDL-c sont sous statines, ceci laisse penser que peut être la dose de statine n'est pas adapté à ce groupe de très haut risque CV, ou peut-être qu'il faut une association de molécules comme le suggèrent plusieurs études. Cependant on ne dispose pas d'informations suffisantes pour pouvoir exploiter cette piste.

On observe que 84.8% de la population présentant un LDL-c≥0.55g/l avait plus de 4FRCV, 62% des patients n'ayant pas atteint leur objectif ont un diabète non équilibré et une ancienneté de

plus de 10 ans. La prise en charge de cette population particulière doit se faire en prennent en compte tous les facteurs de risques et en adaptent les stratégies thérapeutiques au cas par cas.

Néanmoins, même les patients DT2 dont le LDL-c se situe dans la fourchette cible présentent des événements CV, ce qui indique qu'il existe un risque CV résiduel qui n'est pas pris en compte par l'évaluation du LDL-c. Conformément, la mise à jour des lignes directrices de 2021 a souligné l'importance de la détermination de l'Apo et du non-HDL-c chez ces patients.

Dans notre étude 66.4% des patients n'ont pas atteint l'objectif de non-HDL-c, cela concorde avec l'étude vietnamienne cité précédemment et qui démontre que 87.9% n'ont pas atteint cet objectif. 65.5% de notre population n'ont pas atteint l'objectif d'Apo B.

L'Apo B et le non-HDL-c ne sont pas systématiquement déterminés, car ils sont considérés comme des cibles secondaires, Il est prouvé que le cholestérol non-HDL-c et l'Apo B sont de meilleurs prédicteurs de l'incidence des MCV chez les hommes diabétiques que le LDL-c bien que ce dernier soit une cible incontestable (150)

4. Les corrélations

4.1. Le non-HDL-c avec le LDL-c et l'Apo B :

Les recommandations de l'ESC et de l'EAS de 2019 ont permis de préciser la stratification du RCV en proposant une prise en charge plus personnalisée. Sur le plan des paramètres lipidiques, pour spécifier le degré de RCV, il est recommandé d'inclure, en plus des paramètres classiques, le non-HDL-c et l'Apo B. Le non- HDL-c fait d'ailleurs partie intégrante des tables Score2 et Score2-OP des recommandations de 2021 de l'ESC pour la prévention des maladies cardiovasculaires. Il semble donc que la meilleure stratégie à envisager dans le but d'une meilleure appréciation du risque soit l'utilisation du LDL-C, du non-HDL-C et de l'Apo B comme marqueurs complémentaires plutôt que compétitifs (151).

Dans notre étude nous avons trouvé une corrélation positive statistiquement significative entre les taux du non-HDL-c et le LDL-c ($p < 0,0001$; $R2 = 0,477$) une corrélation positive statistiquement significative entre les taux de non-HDL-c et l'Apo B ($p < 0,0001$; $R2=0,512$), plusieurs études ont démontré une relation significative entre ces paramètres dont on cite :

- L'étude menée par Fonseca et al (152) chez 96 patients atteints de DT2, a trouvé que le non-HDL-c était fortement corrélé avec le LDL-c (R2=0,7225). De même, il y avait une forte corrélation entre le non-HDL-c et l'Apo B (R2=0,653) ;

- La méta-analyse menée par Matthijs Boekholdt et al (153) en 2012, qui avait évalué la force relative des associations du LDL-c et du non-HDL-c avec le risque cardiovasculaire, a trouvé que les taux de LDL-c et de non-HDL-c étaient chacun associés au risque d'événements cardiovasculaires majeurs futurs, mais la force de cette association était significativement plus élevée pour le non-HDL-c que pour le LDL-c (p = 0,002)

- L'étude de Ines N (154) et al a trouvé une forte corrélation entre le non-HDL-c et le LDL-c (R2=0,98) et conclu qu'il existe une association entre le taux de non-HDL-c élevé et le risque d'apparition des pathologies cardiovasculaires chez les DT2.

- L'étude de Idris I et al (155) en 2009 sur 11055 diabétiques a trouvé une corrélation significative (p<0,001) entre le LDL-c et le non HDL-c.

- L'étude NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatement Panel III) (156) qui a conclu que le non-HDL-c et l'Apo B sont très fortement corrélés, et qui sont équivalents en termes de prédication du RCV.

- L'étude japonaise Hirohito Sone et al (157) menée sur 1771 patients DT2 qui a évalué les performances de huit variables lipidiques conventionnelles (CT, LDL-c, HDL-c, TG, non HDL-c, le rapport CT/HDL-c, le rapport LDL-c/HDL-c et le rapport TG/HDL-c), en tant que prédicteurs de l'incidence des maladies coronariennes. Bien que toutes les variables aient permis de prédire de manière significative les événements coronariens, le non-HDL-c avait les meilleures performances prédictives, surtout par rapport au LDL-c (p < 0,001).

- D'après les résultats de la méta-analyse Sniderman (158), le non HDL-c semble être un indice de risque vasculaire plus précis que le LDL-c compte tenu de leur degré de corrélation très élevé. Les relations entre le non-HDL-c et l'Apo B et le risque ischémiques sont très similaires

4.2. LDL-c avec l'Apo B

L'étude qu'on a menée a démontré une corrélation positive statistiquement significative entre les taux du LDL-c et l'Apo B ($p < 0,0001$; $R2 = 0,343$). Ceci est en accord avec les résultats de plusieurs études, dont on cite essentiellement :

- L'étude Fonseca et al (152) le LDL-c était fortement corrélé avec l'Apo B ($r = 0,656$). D'après lui, cibler uniquement le LDL-c pourrait entraîner des occasions manquées de réduire le risque cardiovasculaire chez les patients atteints de DT2. Ces données suggèrent que les niveaux de non HDL-c, d'Apo B et de LDL-c oxydé pourraient être considérés comme une partie importante de l'évaluation de ces patients, permettant une estimation plus précise du RCV.

- L'étude menée par Sierra-johnson et al en 2009 (159) qui a conclu que la capacité prédictive de l'Apo B seul à détecter la mort par maladie coronarienne était meilleure que n'importe laquelle des mesures cliniques de routine des lipides. D'après lui, l'inclusion des mesures des apolipoprotéines dans les futures directives cliniques ne doit pas être écartée.

- Les recommandations de l'EAS/ESC de 2019 pour l'estimation du risque de MCV attachent une plus grande importance que par le passé à la détermination de l'Apo B (classe I, niveau C). La mesure directe de la concentration des lipoprotéines athérogènes contenant de l'Apo B permet à la fois d'estimer le risque et de suivre le traitement. En effet, toutes les lipoprotéines contenant de l'Apo B contiennent une seule molécule Apo B. La quantification de l'Apo B est alors le reflet du nombre de particules athérogènes dans le plasma, en particulier chez les patients hypertriglycéridémiques. De plus l'Apo B

pourrait être un marqueur plus précis du risque résiduel de MCV après traitement sous statines que le LDL-c ou le non-HDL-c (160)

- La méta-analyse de Sniderman (158) qui a trouvé que l'Apo B était le marqueur le plus puissant du risque cardiovasculaire (RRR 1,43), le LDL-c'était le moins important (RRR 1,25) et le non HDL-c était intermédiaire (RRR 1,34). Les comparaisons globales des différences intra-études ont montré que le RRR de l'Apo B était de 5,7 % > non HDL-c ($p < 0,001$) et de 12,0 % > LDL-c ($p < 0,0001$) et que le RRR du non HDL-c était de 5,0 % > LDL-c ($p=0,017$). Sur une période de 10 ans, une stratégie non HDL-c permettrait d'éviter 300 000 événements de plus qu'une stratégie avec LDL-c, tandis qu'une stratégie avec Apo B permettrait d'éviter 500 000 événements de plus qu'une stratégie non HDL-c.

- L'étude AMORIS (Apolipoproteine-related MOrtality RISk) a montré que les taux élevés d'Apo B sont fortement liés à l'augmentation du risque cardiovasculaire à la fois chez les hommes et les femmes. Dans cette étude, l'Apo B est un marqueur de risques cardiovasculaires beaucoup plus fort que le LDL-c, et ce quel que soit le niveau de cholestérol. Le lien potentiel Apo B et particules LDL-c petites et denses est très grand surtout chez les patients diabétiques ou les sujets avec un syndrome métabolique qui ont des taux de LDL-c autour de la médiane mais un nombre de particules LDL-c petites et denses plus élevé, démontré par les taux élevés d'Apo B. Ces observations ont également été confirmées par l'étude INTERHEART qui relate des résultats pratiquement identiques (161).

- L'étude de Belhabib M et al (162) qui a trouvé que l'Apo B était fortement corrélé avec le LDL-c ($p < 0,001$;$R2= 0,504$)

- L'étude Lamarche et al (163) : suivi prospectif de 2 155 hommes pendant 5 ans dans l'étude « Quebec Cardiovascular Study » : le dosage Apo B à l'entrée est la variable métabolique la plus fortement associée à la survenue d'une cardiopathie ischémique.

On note que la corrélation entre le non-HDL-c (R2=0,512) et l'Apo B était supérieure à celle existe entre le non-HDL-c et le LDL-c (R2=0,477) et entre le LDL-c et l'Apo B (R2=0,343).

4.3. HDL et Apo A

Dans notre étude, nous avons trouvé une corrélation positive statistiquement significative entre les taux d'Apo A-I et le HDL-c (R2= 0,344 ; p < 0,0001) et ceci rejoint les résultats de plusieurs études dont celles de AMOPRIS et INTERHEART qui ont trouvé que l'Apo A-I était fortement corrélée avec le HDL-c (161).

4.4. LDL-c dosé et LDL-c calculé

Dans notre étude on a trouvé une corrélation positive statistiquement significative entre le LDL-c dosé et le LDL-c calculé (r=0,72 ; (p < 0,0001)

- L'étude Arnaud R et al (164) en 2012 sur 451 patients a trouvé une différence significative entre les valeurs calculés et dosés de LDL-c (r=0,97 ; p < 00001).
- L'étude Kanna S et al (165) a conclu que le LDL-c calculé par la formule de Friedewald est corrélé avec le LDL-c dosé (r =0.89) lorsque les taux de TG sont entre 1 g/l et 1,5 g/l

Notre étude discorde avec plusieurs études dont on cite :

- L'étude menée par P Bayer et al (166) portant sur l'évaluation multicentrique de quatre réactifs de dosage direct du LDL-c (Daiichi, Denka Seiken, Kyowa, Wako) a été réalisée dans huit laboratoires utilisant différents automates d'analyse, et sur 45 échantillons sériques (TG inférieurs à 3,1 mmol/L). Pour trois de ces méthodes (Daiichi, Kyowa, Wako), la reproductibilité inter-laboratoire est nettement améliorée par rapport à celle du LDL-c calculé

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

conséquence, le risque cardiovasculaire et conduit à un mauvais ajustage des traitements (167)

- Dans une étude portant sur la Comparaison entre la détermination du cholestérol LDL-c par la formule de Friedwald et le dosage direct en phase homogène de Zendjabil M et al (168) publié en mars 2015 dans la revue Elsevier, il en ressort que les performances analytiques en matière de précision et d'exactitude du dosage direct du LDL-c sur l'analyseur Dimension® RxL Max®(Siemens®) satisfont aux recommandations du NCEP contrairement à l'estimation par la formule de Friedwald. Toutefois la corrélation entre ces deux méthodes est satisfaisante pour des valeurs de triglycérides inférieures à 3,88 mmol/L et la formule de Friedewald reste donc utilisable.

- L'étude de Edjème-aké A et al (169) qui a comparé la méthode directe de dosage sérique du LDL-c par l'alpha-cyclodextrine à l'estimation de la concentration sérique du LDL-c par la formule de Friedewald a conclu que la méthode de dosage directe du LDL-c est plus précise et plus exacte que l'estimation du LDL-c par la formule de Friedewald. Ainsi, la méthode directe doit être une alternative à la formule de Friedewald. Cependant, la formule de Friedewald garde son utilité en laboratoire.

On pourrait expliquer nos résultats par le fait que les taux de TG de nos patients sont majoritairement inférieurs à 3,4g/l(3,9mmol/l) et donc la formule de Friedewald est applicable dans notre cas.

Conclusion

Conclusion

Les MCV représentent la principale cause de morbi-mortalité chez les sujets diabétiques de type 2. Les dyslipidémies, fréquentes chez ces patients, sont l'une des principales causes d'apparition et de progression de ces complications.

Les sujets diabétiques de type 2 présentent un profil lipidique pro-athérogène. En effet, ces patients présentent un risque résiduel et ce même devant un profil lipidique d'apparence normal.

Un DT2 avec un antécédent d'évènement CV est considéré comme à très haut risque CV, selon les recommandations de l'ESC 2021 qui propose un objectif lipidique selon le niveau de risque CV. Il est recommandé chez cette catégorie d'atteindre un objectif de LDL-c <0.55 g/l et de réduire de 50% les taux de LDL-c. D'autres objectifs d'Apo B et de non-HDL-c ont été également proposés.

Notre étude a porté principalement sur la détermination du taux d'atteinte de ces objectifs. Plus de deux tiers (68.1%) de nos patients n'ont pas atteint l'objectif de LDL-c. 66.4% et 65.5% des patients n'ont pas atteint les objectifs de non-HDL-c et d'Apo B respectivement.

Notre modeste travail nous a permis de déceler des corrélations positives statiquement significatives entre : le LDL-c et l'Apo B ($p<0.0001$; $R2=0.477$), le non-HDL-c et l'Apo B ($p<0.0001$; $R2=0.512$), le non-HDL-c et le LDL-c ($p<0.0001$; $R2=0.477$). Ce qui affirme l'intérêt du dosage du non-HDL-c et de l'Apo B, surtout chez cette catégorie à très haut risque CV.

En conclusion, plusieurs facteurs peuvent interférer avec l'atteinte des objectifs lipidiques recommandés, ceci justifie l'intérêt de la prise en charge globale des patients diabétiques ciblant aussi bien le diabète que les autres facteurs de risques (HTA, tabac, obésité…) afin d'éviter la survenue d'autres éventements CV qui peuvent être mortels.

Plusieurs pistes de non atteinte de l'objectifs doivent être exploitées par d'autres études plus ciblées afin de déterminer avec précisions les facteurs interagissant avec l'atteinte des objectifs lipidiques.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

1. Goldenberg R, Punthakee Z. Définition, classification et diagnostic du diabète, du prédiabète et du syndrome métabolique. Can J Diabetes. 1 oct 2013;37:S369-72.
2. Dyslipidemia in diabetes mellitus and cardiovascular disease - PMC [Internet]. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6768535/
3. de LIMOGES C. ➞ B. TANGUY, V. ABOYANS. :5.
4. Physiopathologie de la dyslipidémie du diabète de type 2 : nouvelles perspectives - ScienceDirect [Internet]. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1957255719300434
5. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice | European Heart Journal | Oxford Academic [Internet]. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/34/3227/6358713
6. Atlas du diabète de la FID.Huitième édition 2017[Internet].[cité 26 février2022]. Disponible sur : https://diabetesatlas.org/
7. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Stein C, et al. Global, regional and country-leveldiabetesprevalenceestimatesfor 2021 and projections for 2045 :IDFDiabetes Atlas. DiabetesResClinPract. Janv2022 ;183 :109119.
8. IDF_diabetes_atlas_ninth_edition_en.pdf [Internet]. [cité 3 avr 2022]. Disponible sur: https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2019/07/IDF_diabetes_atlas_ninth_edition_en.pdf
9. Atlas du diabète de la FID 10ème édition 2021[Internet].[cité 26 février2022].Disponible sur :https://diabetesatlas.org/
10. Belhadj M, Arbouche Z, Bouri M, Malek R, Semrouni M, Zekri S, et al. BAROM7TRE Algérie : enquête nationale sur la prise en charge des personnes diabétiques . Médecine des Maladies Métaboliques. 1 mars 2019 ;13(2) :188-94.
11. Diabète de type 1 - symptômes, causes, traitements et prévention [Internet]. VIDAL. [cité 14 mars 2022]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/maladies/metabolisme-diabete/diabete-type-1.html
12. Diabète de type 1 : causes, symptômes, diagnostic, traitements [Internet]. Infos diabète. [cité 14 mars 2022]. Disponible sur: https://infos-diabete.com/diabete/diabete-de-type-1/
13. Rigalleau V, Lang J, Gin H. Étiologie et physiopathologie du diabète de type 2. EMC - Endocrinologie - Nutrition. janv 2007;4(3):1-12.

14. Le diabète gestationnel | Fédération Française des Diabétiques [Internet]. [cité 17 mars 2022]. Disponible sur: https://www.federationdesdiabetiques.org/information/diabete-gestationnel

15. Dépistage du diabète gestationnel [Internet]. [cité 14 mars 2022]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/diabete-gestationnel/depistage-diabete-gestationnel

16. Diabète de type MODY : une entité souvent méconnue [Internet]. Revue Medicale Suisse. [cité 14 mars 2022]. Disponible sur: https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2021/revue-medicale-suisse-741/diabete-de-type-mody-une-entite-souvent-meconnue

17. Classification du diabète : vers une hétérogénéité croissante [Internet]. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2015/revue-medicale-suisse-477/classification-du-diabete-vers-une-heterogeneite-croissante#

18. Diabète sucré secondaire à une endocrinopathie : quand y penser ? [Internet]. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2017/revue-medicale-suisse-565/diabete-sucre-secondaire-a-une-endocrinopathie-quand-y-penser

19. Les autres types de diabète | Diabéte Québec [Internet].]. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur :https://www.diabete.qc.ca/fr/comprendre-le-diabete/tout-sur-le-diabete/types-de-diabete/les-autres-types-de-diabete/

20. Rahman MS, Hossain KS, Das S, Kundu S, Adegoke EO, Rahman MA, et al. Role of Insulin in Health and Disease: An Update. Int J Mol Sci. janv 2021;22(12):6403.

21. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus - UpToDate [Internet]. [cité 25 mars 2022]. Disponible sur: https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-type-2-diabetes-mellitus?source=bookmarks_widget

22. Insulin resistance: Definition and clinical spectrum - UpToDate [Internet]. [cité 26 mars 2022]. Disponible sur: https://www.uptodate.com/contents/insulin-resistance-definition-and-clinical-spectrum?search=Insulin%20resistance:%20Definition%20and%20clinical%20spectrum&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

23. La gestion du poids chez l'adulte [Internet]. Diabète Québec. [cité 17 mars 2022]. Disponible sur: https://www.diabete.qc.ca/fr/vivre-avec-le-diabete/soins-et-traitements/gestion-du-poids/la-gestion-du-poids-chez-ladulte/

24. Ahmed B, Sultana R, Greene MW. Adipose tissue and insulin resistance in obese.Biomed Pharmacother. 1 mai2021;137:111315.

25. Voies de signalisation de l'insuline : mécanismes affectés dans l'insulino-résistance | médecine/sciences [Internet]. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2003/07/medsci2003198-9p834/medsci2003198-9p834.html

26. Interleukin-6 and insulin sensitivity: friend or foe? | SpringerLink [Internet]. [cité 21 sept 2022].: httpsDisponible sur://link.springer.com/article/10.1007/s00125-004-1447-y

27. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. Int J Mol Sci. 30 août 2020;21(17):6275.

28. HAS, Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS) Prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète, Haute Autorité de Santé, Saint-Denis La Plaine, 2015.

29. John LibbeyEurotext - Sang Thrombose Vaisseaux - Spécificités du diabète de type 2 chez le sujet âgé [Internet]. [cité 21 mars 2022]. Disponible sur: https://www.jle.com/fr/revues/stv/e-docs/specificites_du_diabete_de_type_2_chez_le_sujet_age_290420/article.phtml?cle_doc=00046E74

30. Le diabète de type II | Planet-Vie [Internet]. [cité 23 mars 2022]. Disponible sur: https://planet-vie.ens.fr/thematiques/le-diabete-de-type-ii?fbclid=IwAR3h1te8OhjWrvNg-8zqmSabX4U0OokxpsFfDgSTIvvxi9NA8ru1y4sgWVc

31. Diabète de type 2 et hérédité - Doctissimo [Internet]. [cité 23 mars 2022]. Disponible sur: https://www.doctissimo.fr/html/dossiers/diabete/articles/15503-diabete-type-2-heredite.htm?utm_campaign=&utm_source=google%20services&utm_medium=google%20discover&fbclid=IwAR2FzA0ZhOFi9BCgUiH8p-Ow-jJYFpfpySaeMUkYw9Z8zJbO07lqppj0vjk

32. Hu FB, van Dam RM, Liu S. Diet and risk of Type II diabetes: the role of types of fat and carbohydrate. Diabetologia. 1 juill 2001;44(7):805-17.

33. Misra A, Singhal N, Khurana L. Obesity, the metabolic syndrome, and type 2 diabetes in developing countries: role of dietary fats and oils. J Am CollNutr. juin 2010;29(3 Suppl):289S-301S.

34. Féry F, Paquot N. [Etiopathogenesis and pathophysiology of type 2 diabetes]. Rev Med Liege.juin 2005;60(5-6):361-8.

35. Hu FB. Sedentary lifestyle and risk of obesity and type 2 diabetes.Lipids. févr 2003;38(2):103-8.

36. Obésité et surpoids [Internet]. [cité 17 mars 2022]. Disponible sur: https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight

37.2011_09_27_surpoids_obesite_adulte_v5_pao.pdf [Internet]. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur:https://www.hassante.fr/upload/docs/application/pdf/2011_09_27_surpoids_obesite_adulte_v5_pao.pdf

38. Malone JI, Hansen BC.Doesobesity cause type 2 diabetes mellitus (T2DM)? Or isit the opposite?PediatrDiabetes. févr 2019;20(1):5-9.

39. Gruyer B, Vergès B. Association tabac et diabète de type 2 : preuves et mécanismes physiopathologiques. Médecine Mal Métaboliques. mars 2020;14(2):148-51.

40. Masson E. Association tabac et diabète de type 2 : preuves et mécanismes physiopathologiques [Internet]. EM-Consulte. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: https://www.em-consulte.com/article/1356935/association-tabac-et-diabete-de-type-2 -preuves-et

41. L'HYPERTENSION artérielle conduit-elle au diabète? [Internet]. santé log. 2017 [cité 21 mars 2022]. Disponible sur: https://www.santelog.com/actualites/lhypertension-arterielle-conduit-elle-au-diabete

42. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. Lancet LondEngl. 16 juin 2012;379(9833):2279-90.

43. Johns EC, Denison FC, Norman JE, Reynolds RM. Gestational Diabetes Mellitus: Mechanisms, Treatment, and Complications. Trends EndocrinolMetab. 1 nov2018;29(11):743-54.

44. Le diabète de grossesse [Internet]. Diabète Québec. [cité 18 mars 2022]. Disponible sur: https:/ www.diabete.qc.ca/fr/comprendre-le-diabete/tout-sur-le-diabete/types-de-diabete/diabete-de-grossesse/

45. Zoom sur le syndrome métabolique [Internet]. FFC. [cité 18 mars 2022]. Disponible sur: https://fedecardio.org/je-m-informe/zoom-sur-le-syndrome-metabolique/

46. Metabolic syndrome - ScienceDirect [Internet]. [cité 18 mars 2022]. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1357303914003302

47. Diabète de type 2 - symptômes, causes, traitements et prévention - VIDAL [Internet]. [cité 19 mars 2022]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/maladies/metabolisme-diabete/diabete-type-2.html

48. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabete Care ; 2017:11p.

49. Organisation mondiale de la santé. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosisof Diabetes Mellitus. Abbreviated Report of a WHO Consultation. WHO/NMH/CHP/CPM/11.1. Genève: WHO; 2011:26p

50. Orban J, Ichai C. Complications métaboliques aiguës du diabète. Réanimation. déc 2008;17(8):761-7.

51. Les urgences hyperglycémiques [Internet]. Diabète Québec. [cité 24 mars 2022]. Disponible sur: https://www.diabete.qc.ca/fr/vivre-avec-le-diabete/soins-et-traitements/hypoglycemie-et-hyperglycemie/les-urgences-hyperglycemiques/

52. Chiasson JL, Aris-Jilwan N, Bélanger R, Bertrand S, Beauregard H, Ékoé JM, et al. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. CMAJ. 1 avr 2003;168(7):859-66

53. Acidose lactique associée à la metformine : mythe ou réalité ? [Internet]. Revue Medicale Suisse. [cité 26 mars 2022]. Disponible sur: https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2019/revue-medicale-suisse-639/acidose-lactique-associee-a-la-metformine-mythe-ou-realite

54. Schlienger J-L. Complications du diabète de type 2. Presse Médicale. mai 2013;42(5):839-48.

55. Complications du diabète sucré - Troubles endocriniens et métaboliques [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 25 mars 2022]. Disponible sur: https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-endocriniens-et-m%C3%A9taboliques/diab%C3%A8te-sucr%C3%A9-et-troubles-du-m%C3%A9tabolisme-glucidique/complications-du-diab%C3%A8te-sucr%C3%A9?fbclid=IwAR3vXpEGcBPYdIV38diEI86JoLth5YmQKMTbn2yHPqeHqijMwwGETYKsQ7Y

56. HAS,ANSM, Recommandation de bonne pratique stratégie médicamenteuse du control glycemique du diabète de type 2, Haute Autorité de santé 2013.

57. Guerci B, Benhamou P-Y, Durain D, Bahloul A, Jeanbat V, Detournay B. Pratique de l'auto-surveillance glycémique en France : données d'une enquête nationale. Sante Publique. 9 mai 2017;Vol. 29(2):229 40.

58. Netgen. Hémoglobine glycquée : mise au point et nouveautés [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 29 mars 2022]. Disponible sur: https://www.revmed.ch/RMS/2006/RMS-68/31392

59. Gillery., P. Le dosage de l'hémoglobine A1c en 2013. Médecine des Maladies Métaboliques. Juin 2013;7(3):256-61.

60. Gillery P. Quelles perspectives pour le dosage des fructosamines en 2014 ? Médecine des Maladies Métaboliques. 1 juin 2014;8(3):306 10

61. Type_2_CPG_French_0.pdf [Internet]. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: https://www.worlddiabetesfoundation.org/sites/default/files/Type_2_CPG_French_0.pdf

62. RECOMMANDATIONS DANS LE TRAITEMENT DES DYSLIPIDÉMIES CHEZ LES PATIENTS DIABÉTIQUES: UN CHOIX RAISONNÉ ? | Louvain Médical [Internet]. [cité 4 oct 2022]. Disponible sur: https://www.louvainmedical.be/fr/article/recommandations-dans-le-traitement-des-dyslipidemies-chez-les-patients-diabetiques-un-choix

63. View of Lipids: Classification, functions and role in humanhealth [Internet]. [cité 21 sept 2022].Disponible sur: https://thinkindiaquarterly.org/index.php/think-india/article/view/18496/13459?fbclid=IwAR2xvJJS-opU-GO87W5fQxv9MQnSfc8L83E-DuA5zbR9YGIsimCn7MoGpXs

64. Lipides : Acides gras, lipides simples et complexes | SCIENTECAL.COM [Internet]. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: https://www.scientecal.com/lipides-acides-gras-lipides-simples-et-complexes?fbclid=Iw AR07hxQJe62DzbuibLS7Fpim9bO3Li3cV_pJ0iWNGQpO-FbSUL-FupOgpOc

65. Sci-Hub | Métabolisme des lipides et des lipoprotéines chez l'homme | 10.1016/s1155-1941(10)51260-5 [Internet]. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: https://sci-hub.hkvisa.net/10.1016/s1155-1941(10)51260-5

66. Feingold KR. Introduction to Lipids and Lipoproteins. In:Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al., éditeurs. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 repete f lipoproteine 1er sirte ici

67. Heuillet M. Développement de méthodes de référence pour les biomarqueurs du bilan lipidique: application au contrôle qualité en biologie clinique. :230

68. Couder R, Antar M, Bonnefont-rousselotD , Paul JL, TherondP.Bloodlipid tests in2017.Annales de biologie clinique .nov 2017 ;75(6) :646-52

69. Les Dyslipidémies [Internet]. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: https://www.caducee.net/DossierSpecialises/endocrinologie/dyslipidemies.asp

70. Plissart MH. Prise en charge des dyslipidémies: revue de la littérature et recommandations actuelles. 2006;121.

71. 23 dyslipidemie.pdf [Internet]. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: https://www.medecinesfax.org/useruploads/files/23%20dyslipidemie.pdf

72. Dyslipidémies [Internet]. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: https://www.memobio.fr/html/bioc/bi_dy_fr.html?fbclid=IwAR32WgRERyB-8ghrEnv9DfdP5aypbLq4ydpTB-c0SxMtZYdUw2Bsc6ra_kI

73. Wémeau J-L. Chapitre 40 - Athérome et dyslipidémies. In:Wémeau J-L, éditeur. Endocrinologie, Diabète, Métabolisme et Nutrition pour le Praticien .Paris: Elsevier Masson; 2014. p. 417 22

74. Sci-Hub | Les dyslipoprotéinémies athérogènes. Annales de l'Institut Pasteur / Actualités, 11(1), 41–61 | 10.1016/s0924-4204(00)80016-5 [Internet]. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1016/S0924-4204(00)80016-5

75. Les dyslipidémies héréditaires | Philippe Couvert - Academia.edu [Internet]. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: https://www.academia.edu/23683570/Les_dyslipid%C3%A9mies_h%C3%A9r%C3%A9ditaires

76. Hypolipidémie - Troubles endocriniens et métaboliques - Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-endocriniens-et-m%C3%A9taboliques/dyslipid%C3%A9mies/hypolipid%C3%A9mie

75. Vergès B. Prise en charge des dyslipidémies : quelles nouvelles recommandations? Archives)) des Maladies du Cœur et des Vaisseaux - Pratique. oct 2017;2017(261):3-8.

78. Prise en charge des dyslipidémies, nouvelles recommandations. Actualités Pharmaceutiques, 57(577), 36–40

79. Laboratoire de biochimie. Faculté de médecine BenyoucefBenkheda Alger-1 - Algérie, Habak N, Bouaichi D, Abbache H, OuldBessi N, Chikouche A. Interest of fasting in the exploration of the lipid balance. Batna J Med Sci BJMS. 9 nov 2020;7(2):102-4.

80. Berthélémy S. Le bilan lipidique. Actualités Pharmaceutiques. 1 mars 2014;53(534):59-61.

81. Bonnefont-Rousselot D. Bonnefont-Rousselot D. Le bilan lipidique en 2016. Feuillets de Biologie N° 330. feuillets de Biologie. 2016;14.

82. Srisawasdi P, Kroll MH, Lolekha PH (2007) Advantages and disadvantages of serumcholesteroldetermination by the kinetic vs the end point method. American Journal of ClinicalPathology 127:906–918.

83. Ignazi G (1966) Réflectométrie cutanée d'enfants mélano-africains et européens. bmsap 9:123–135

84. Abel LL, Levy BB, Brodie BB, Kendall FE. A simplifiedmethod for the estimation of total cholesterol in serum and demonstration of itsspecificity. J BiolChem. 1952 ; 195:357– 366

85. Benlian P, Cansier C, Hennache G, Khallouf O, Bayer P, Duron F, et al. Comparison of a New Method for the Direct and SimultaneousAssessment of LDL- and HDL-Cholesterolwith Ultracentrifugation and EstablishedMethods. ClinicalChemistry. 1 avr 2000;46(4):493-505

86. Panteghini M. Recentadvances in the measurement of LDL cholesterol in serum. LaboratoriumsMedizin. 2001; 25 : 284-287

87. Sugiuchi H, Irie T, Uji Y, Ueno T, Chaen T, Uekama K, et al. Homogeneousassay for measuringlow-densitylipoproteincholesterol in serumwithtriblockcopolymer and alphacyclodextrin sulfate. Clin Chem. mars 1998;44(3):522-31.

88. Nauck M, Warnick GR, Rifai N. Methods for measurement of LDL-cholesterol: acriticalassessment of direct measurement by homogeneousassays versus calculation. Clin Chem. févr 2002;48(2):236-54.

89. Lu W, Resnick HE, Jablonski KA, Jones KL, Jain AK, Howard WJ, et al. Non-HDL Cholesterol as a Predictor of CardiovascularDisease in Type 2 Diabetes: The StrongHeartStudy. Diabetes Care. 1 janv 2003;26(1):16-23.

90. Jiang R, Schulze MB, Li T, Rifai N, Stampfer MJ, Rimm EB, et al. Non-HDL Cholesterol and Apolipoprotein B PredictCardiovascularDisease Events Among Men With Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 1 août 2004;27(8):1991-7

91. Côté G. Les dyslipidémies: dépistage, diagnostic et traitement : document de référence. Rimouski, Québec: Agence de la santé et des services sociaux du Bas-Saint-Laurent; 2008

92 .Bonnet F. Le risque cardiovasculaire du diabétique : les évidences. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine. 1 mai 2018;202(5):887-95.

93. 129 : Facteurs de risque cardiovasculaire et prévention. :11.

94. guide_aps_chapitre_2_evaluation_du_niveau_de_risque_cardiovasculaire.pdf [Internet]. [cité 20 sept 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-10/guide_aps_chapitre_2_evaluation_du_niveau_de_risque_cardiovasculaire.pdf

95. Kjeldsen SE. Hypertension and cardiovascularrisk: General aspects. PharmacologicalResearch. 1 mars 2018;129:95-9.

96. CardiovascularRiskFactors. Insights From Framingham HeartStudy [Internet]. [cité 20 sept 2022]. Disponible sur: https://www.revespcardiol.org/en-pdf-13117552

97. Diabetes as a cardiovascularriskfactor: An overview of global trends of macro and micro vascular complications - Elisa Dal Canto, Antonio Ceriello, Lars Rydén, Marc Ferrini, Tina B Hansen, Oliver Schnell, Eberhard Standl, Joline WJ Beulens, 2019 [Internet]. [cité 20 sept 2022]. Disponible sur: https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2047487319878371

98. Ernande L. La cardiomyopathie diabétique : une vraie entité ? Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux - Pratique. 1 janv2019;2019(274):7-12.

99. Complications du diabète de type 2 - EM consulte [Internet]. [cité 20 sept 2022]. Disponible sur: https://www.em-consulte.com/article/814258/figures/complications-du-diabete-de-type-2?fbclid=IwAR1j91u-OAjTO4s2EGhqXWNP06qUj_HoUAujP-iZmQ5FfgdG-qnXxJVUhyU

100. Campbell NRC, Gilbert RE, Leiter LA, Larochelle P, Tobe S, Chockalingam A, et al. L'hypertension chez les diabétiques de type 2. Can Fam Physician. sept 2011;57(9):e347-53.

101. Sabry M, Benyass A, Lakhal Z, Raissouni M, Kendoussi M, Moustaghfir A, et al. Infarctus du myocarde chez le diabétique: Présentation d'une série de 85 patients diabétiques comparée à 106 patients non diabétiques. La Presse Médicale. 1 févr2006;35(2, Part 1):207-11.

102. Diabetes mellitus and stroke: A clinical update - PMC [Internet]. [cité 20 sept 2022]. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5483423/#!po=46.9512

103. 04.pdf [Internet]. [cité 20 sept 2022]. Disponible sur: https://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2013/11/04

104. Cours [Internet]. [cité 20 sept 2022]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_4/site/html/4.html

105. Sci-Hub | Diabète sucré et athérosclérose. Physiopathologie de la macroangiopathie diabétique | 10.1016/0248-8663(96)80662-x [Internet]. [cité 20 sept 2022]. Disponible sur: https://sci-hub.hkvisa.net/10.1016/0248-8663(96)80662-x

106. Renard C, Fredenrich A, Obberghen EV. L athérosclérose accélérée chez les patients diabétiques. Mise au point. :6.

107. Tedgui A. Actualités dans la physiopathologie de l'athérosclérose. Revue Francophone des Laboratoires. 1 juin 2022;2022(543):26-34.

108. Bououdina Y, Chettibi M. Physiopathologie de l'athérothrombose. 2019;7.

109. Sci-Hub | Le diabète, une pathologie prothrombotique. Annales de Cardiologie et d'Angéiologie, 66(6), 385–392 | 10.1016/j.ancard.2017.10.011 [Internet]. [cité 20 sept 2022]. Disponible sur: https://sci-hub.se/10.1016/j.ancard.2017.10.011

110. Sci-Hub | CRP et micro-albuminurie : nouveaux marqueurs du risque cardiovasculaire chez les diabétiques de type 2 | 10.1016/j.ancard.2010.12.026 [Internet]. [cité 20 sept 2022]. Disponible sur: https://sci-hub.hkvisa.net/10.1016/j.ancard.2010.12.026

111. Leutenegger M, Bertin E. Diabète sucr6 et ath6rosclб6rose. Physiopathologie de la macroangiopathiediabbtique. :12.

112. Bonnefont-Rousselot D, Beaudeux JL, Thérond P, Peynet J, Legrand A, Delattre J. Diabète sucré, stress oxydant et produits de glycation avancée. Annales Pharmaceutiques Françaises. mai 2004;62(3):147-57.

113. Scores de risque cardiovasculaire : pourquoi, comment et quand les utiliser ? [Internet]. [cité 20 sept 2022]. Disponible sur: https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2010/revue-medicale-suisse-264/scores-de-risque-cardiovasculaire-pourquoi-comment-et-quand-les-utiliser

114.2021-N14-Journal du CCF.pdf [Internet]. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: https://www.sfcardio.fr/sites/default/files/2021-10/2021-N14-Journal%20du%20CCF.pdf

115. Sci-Hub | P69 Neuropathie diabétique atypique : À propos d'un cas. Diabetes & Metabolism, 36, A55–A56 | 10.1016/s1262-3636(10)70217-2 [Internet]. [cité 2 oct 2022]. Disponible sur: https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1016/S1262-3636(10)70217-2

116. Zaoui S, Biémont C, Meguenni K. Approche épidémiologique du diabète en milieux urbain et rural dans la région de Tlemcen (Ouest algérien). Sante. 1 janv 2007;17(1):15 21.

117. Affangla DA, Pene S, Ba DM, Dione JMA, Wabo AS, Ka MM, et al. Profil du risque cardiovasculaire du diabétique de type 2 suivi en ambulatoire à l'Hôpital Saint Jean de Dieu, Thiès (Sénégal). Revue Africaine de Médecine Interne. 11 juin 2019;6(1 1):21 6.

118. Lapula J., Lahayni A ., Borget I ., Christin –Maitre S., Duron F., Fromigue J., Bouchard P., Tilleur P.Evaluation de l'atteinte des objectifs du traitement hypolipémiant et de l'obsevance chez 100 patients atteunt de diabéte de type 2.J Pharm Clin 2007 ; 26(2) : 91 -100.

119. Chelbi S, Ben Naceur K, Oueslati I, Bendag N, Smida A, Sellami S, et al. Insulinorésistance: dose d'insuline et équilibre du diabète de type 2. Annales d'Endocrinologie. sept 2018;79(4):500.

120. Masson E. Profil clinique du syndrome métabolique et facteurs associés à sa présence au cours du diabète de type 2 à Ouagadougou (Burkina Faso) [Internet]. EM-Consulte. [cité 1 oct 2022]. Disponible sur: https://www.em-consulte.com/article/1037074/profil-clinique-du-syndrome-metabolique-et-facteur

121. Nait Amer K, Mansouri K. Le Profil Lipidique Chez Le Diabétique Type Deux Et Le Risque Cardiovasculaire. 4 juill 2017 [cité 1 oct 2022]; Disponible sur: https://www.ummto.dz/dspace/handle/ummto/9481

122. Logue J, Walker JJ, Colhoun HM, Leese GP, Lindsay RS, McKnight JA, et al. Do men develop type 2 diabetes at lower body mass indices thanwomen?Diabetologia. déc 2011;54(12):3003-6.

123. Charrada I, Alaya W, Boubaker F, Zantour B, Sfar H. Prévalence de la dyslipidémie chez le diabétique âgé. Annales d'Endocrinologie. 1 oct 2021;82(5):471.

124. Oulahiane A, El Haddad N, El Mazouni Z, Iraqi H, Gharbi M-H, Chraibi A. P185 - Dyslipidémie et risque cardio-vasculaire chez le diabétique de type 2. Diabetes & Metabolism.mars 2011;37(1):A78.

125. 33e Congrès de la Société Française d'Endocrinologie - du 5 au 8 octobre 2016, Bordeaux | [Internet]. [cité 28 juill 2021]. Disponible sur: https://www.congressfe.com/2016/getabstract!fr!!!!ab07debe-1088-11e6-8c81-059e095386a7

126. Mehta RK, Koirala P, Mallick RL, Parajuli S, Jha R. Dyslipidemia in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in a Tertiary Care Centre: A Descriptive Cross-sectional Study. JNM

127. Omodanisi EI, Tomose Y, Okeleye BI, Ntwampe SKO, Aboua YG. Prevalence of Dyslipidaemia among Type 2 Diabetes Mellitus Patients in the Western Cape, South Africa. Int J

Environ Res Public Health. déc 2020;17(23):8735.A J Nepal Med Assoc. avr 2021;59(236):305-9.

128. Dyslipidemia and Its Associated Risk Factors Among Adult Type-2 Diabet | DMSO [Internet]. [cité 2 oct 2022]. Disponible sur: https://www.dovepress.com/dyslipidemia-and-its-associated-risk-factors-among-adult-type-2-diabet-peer-reviewed-fulltext-article-DMSO

129. Bello-Ovosi BO, Ovosi JO, Ogunsina MA, Asuke S, Ibrahim MS. Prevalence and pattern of dyslipidemia in patients with type 2 diabetes mellitus in Zaria, Northwestern Nigeria. The Pan African Medical Journal [Internet]. 31 oct 2019 [cité 2 oct 2022];34(123). Disponible sur:https://www.panafrican-med-journal.com/content/article/34/123/full

130. Intérêt du dosage de l'apoprotéine B chez le sujet diabétique de type 2 [Internet]. [cité 27 sept 2022]. Disponible sur: https://www.ummto.dz/dspace/handle/ummto/14912

131. Toumi B, Chouakri E romayssa, Chama. Évaluation du syndrome métabolique chez des diabétiques de type 2 reçus en consultation de médecine interne : à propos de 78 cas de la ville de M'sila [Internet] [Thesis]. Université Mohamed BOUDIAF de M'Sila; 2019 [cité 3 oct 2022]. Disponible sur: http://localhost:8080/xmlui/handle/123456789/15523

132. Diagne N, Sow M, Ndao AC, Faye A, Djiba B, Dieng M, et al. Profil du syndrome métabolique chez les sujets diabétiques de type 2 : étude rétrospective dans un service de médecine interne à Dakar. Revue Africaine de Médecine Interne. 11 déc 2021;8(2):43-9.

133. Diallo IS. La frequence de la dyslipidemie chez les patients diabetiques de type 2. 2019 [cité 3 oct 2022]; Disponible sur: https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/2088

134. Raharinavalona SA, Razanamparany T, Raherison RE, Rakotomalala ADP. Prévalence du syndrome métabolique et des facteurs de risque cardiovasculaire chez les diabétiques de type 2 vu au service d'endocrinologie, Antananarivo. Pan African Medical Journal [Internet]. 4 juin 2020 [cité 3 oct 2022];36(1). Disponible sur: https://www.ajol.info/index.php/pamj/article/view/211378

135. Damoune I, Lahlou A, El Ouahabi H, Ajdi F, Sy O, Nejjari C. P232 Acide urique et diabète type 2. Diabetes & Metabolism. 1 mars 2014;40:A83.

136. Sanogo SDS, Diallo M. Profil lipidique des patients diabétiques de type 2 au centre de référence de la commune III de Bamako, Mali. Annales d'Endocrinologie. 1 sept 2016;77(4):530.

137. Boukli Hacène L, Khelil MA, Chabane Sari D, Meguenni K, Meziane Tani A. Prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire au sein des communautés urbaine et rurale dans la Wilaya de Tlemcen (Algérie) : l'étude de deux communes. Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique. 1 août 2017;65(4):277-84.

138. Henry P. Insuffisance coronaire aiguë. Spécificité du diabète. Sang Thrombose Vaisseaux. 22 mars 2001;13(1):37-43.

139. Influence du diabète sucré sur le pronostic des syndromes coronariens aigus sans sus décalage de ST - ScienceDirect [Internet]. [cité 3 oct 2022]. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S000339281000185X?fbclid=IwAR0jbEppBv7ycJAZx9RV8BsWfDJ-SDEbs33TDtcWfMgSlCbcP1v1hi-zSjo

140. Diallo MIS. Fréquence de la dyslipidémie chez les diabétiques de type 2 dans le service de Médecine Interne du CHU du Point G. :106.

141. Coulibaly PS, Traore DMD, Sy DD, Soukho PKA. Président : Membre : Co-directeur : Directrice : 2020;76.

142. Artériopathie des membres inférieurs chez les diabétiques de type 2 dans le service de médecine interne au CHU du Point G. [Internet]. [cité 3 oct 2022]. Disponible sur: https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/5318

143. La prévalence de la microangiopathie chez le patient diabétique de type 2. Annales d'Endocrinologie. 1 oct 2021;82(5):490.

144. Sow DS, Konaté M, Traoré D, Bah M, Guindo I, Mariko M, et al. Hypertension Artérielle chez les Patients Diabétiques de Type 2 au Centre de Santé de Référence de la Commune I du District de Bamako. Health Sci Dis [Internet]. 28 juill 2020 [cité 3 oct 2022];21(8). Disponible sur: https://www.hsd-fmsb.org/index.php/hsd/article/view/2229

145. Dibia GO. L'hypertension artérielle chez les patients diabétiques de type 2 suivis au CHU Obafemi d'Ile-Ife. Thèse Med Bamako 2009; 141: 123-96

146. Coulibaly D et al Coulibaly D. L'hypertension artérielle chez les patients diabétiques suivis dans le service de Médecine et Endocrinologie de l'hôpital du Mali: Thèse Med Bamako 2016.

147. Konaté M, Mariko S, Toure M, Traoré D, Sow DS, Ganame Y, et al. Profil de Risque Cardiovasculaire des Patients Diabétiques de Type 2 Hospitalisés dans le Service de Médecine à

L'Hôpital du Mali - Bamako. Health Sci Dis [Internet]. 30 mars 2022 [cité 1 oct 2022];23(4). Disponible sur: https://www.hsd-fmsb.org/index.php/hsd/article/view/3549

148. Current Status of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Target Achievement in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Korea Compared with Recent Guidelines - PMC [Internet]. [cité 3 oct 2022]. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9171162/

149. Nguyen HT, Ha KPT, Nguyen AH, Nguyen TT, Lam HM. Non-achievement of the Low-Density Lipoprotein Cholesterol Goal in Older Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and a Very High Cardiovascular Disease Risk: A Multicenter Study in Vietnam. Annals of Geriatric Medicine and Research. déc 2021;25(4):278.

150. R J, Mb S, T L, N R, Mj S, Eb R, et al. Non-HDL cholesterol and apolipoprotein B predict cardiovascular disease events among men with type 2 diabetes. Diabetes care [Internet]. août 2004 [cité 3 oct 2022];27(8). Disponible sur: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15277429/

151. Thérond P. Place des marqueurs lipidiques dans la stratification du risque cardiovasculaire : LDL cholestérol, HDL cholestérol, triglycérides, apolipoprotéine B. Revue Francophone des Laboratoires. 1 juin 2022;2022(543):51-6.

152. Fonseca L, Paredes S, Ramos H, Oliveira JC, Palma I. Apolipoprotein B and non-high-density lipoprotein cholesterol reveal a high atherogenicity in individuals with type 2 diabetes and controlled low-density lipoprotein-cholesterol. Lipids Health Dis. déc 2020;19(1):127.

153. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. JAMA. 28 mars 2012;307(12):1302-9.

154. Ines N, Rania G. Le cholestérol non-HDL et les risques de maladies cardiovasculaires chez les diabétiques de type 2 [Internet]. SNV.STU; 2020 [cité 28 sept 2022]. Disponible sur: http://dspace.univ-guelma.dz/jspui/handle/123456789/10732

155. Sci-Hub | Discordance between non-HDL cholesterol and LDL cholesterol levels in patients with diabetes without previous cardiovascular events. Diabetes & Metabolism, 36(4), 299–304 | 10.1016/j.diabet.2010.02.002 [Internet]. [cité 30 sept 2022]. Disponible sur: https://sci-hub.se/10.1016/j.diabet.2010.02.002

156. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection,Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III).Third Report of

the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel onDetection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult TreatmentPanel III) final report. Circulation. 17 déc 2002;106(25):3143-421.

157. Sone H, Tanaka S, Tanaka S, Iimuro S, Ishibashi S, Oikawa S, et al. Comparison of Various Lipid Variables as Predictors of Coronary Heart Disease in Japanese Men and Women With Type 2 Diabetes. Diabetes Care. mai 2012;35(5):1150-7.

158. Sniderman AD, Williams K, Contois JH, Monroe HM, McQueen MJ, de Graaf J, et al. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. mai 2011;4(3):337-45.

159. Sierra-Johnson J, Fisher RM, Romero-Corral A, Somers VK, Lopez-Jimenez F, Öhrvik J, et al. Concentration of apolipoprotein B is comparable with the apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio and better than routine clinical lipid measurements in predicting coronary heart disease mortality: findings from a multi-ethnic US population. Eur Heart J. mars 2009;30(6):710-7.

160. Elsevier. Place des marqueurs lipidiques dans la stratification du risque cardiovasculaire [Internet]. Elsevier Connect. [cité 30 sept 2022]. Disponible sur: https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/paramedicaux-pro/place-des-marqueurs-lipidiques-dans-la-stratification-du-risque-cardiovasculaire

161. La supériorité de la mesure des apo B et apo A-I par rapport au cholestérol LDL ou HDL enfin démontrée [Internet]. Nouvelle Société Francophone d'Athérosclérose | La Santé au Coeur de nos Artères. [cité 30 sept 2022]. Disponible sur: https://www.nsfa.asso.fr/professionnels/la-superiorite-de-la-mesure-des-apo-b-et-apo-a-i-par-rapport-au-cholesterol-ldl-ou-hdl-enfin-demontree/

162. Belhabib M, Chahed H, Added F, Marzouk Z, Ferchichi S, Miled A. Étude des corrélations entre les apoliprotéines B liées aux LDL denses (small dense ApoB : SdApoB) et les apoliprotéines B totales chez des coronariens tunisiens. Immuno-analyse & Biologie Specialisee - IMMUNO-ANAL BIOL SPEC. 1 avr 2011;26:88-88.

163. Lamarche B, Moorjani S, Lupien PJ, Cantin B, Bernard PM, Dagenais GR, et al. Apolipoprotein A-I and B levels and the risk of ischemic heart disease during a five-year follow-up of men in the Québec cardiovascular study. Circulation. 1 août 1996;94(3):273-8.

164. Reignier A, Sacchetto É, Hardouin JB, Orsonneau JL, Le Carrer D, Delaroche O, et al. Comparison of calculated LDL cholesterol (LDL-C) versus measured LDL cholesterol (LDL-M) and potential impact in terms of therapeutic management. Annales de biologie clinique. sept 2014;72(5):593-8.

165. Kannan S, Mahadevan S, Ramji B, Jayapaul M, Kumaravel V. LDL-cholesterol: Friedewald calculated versus direct measurement-study from a large Indian laboratory database. Indian J Endocrinol Metab. 2014;18(4):502-4.

166. Évaluation multicentrique de quatre méthodes de dosage direct du cholestérol-LDL [Internet]. Nouvelle Société Francophone d'Athérosclérose | La Santé au Coeur de nos Artères. [cité 30 sept 2022]. Disponible sur: https://www.nsfa.asso.fr/professionnels/evaluation-multicentrique-de-quatre-methodes-de-dosage-direct-du-cholesterol-ldl/

167. Pascale B, Gilbert B. Une nouvelle méthode de dosage direct du LDL cholestérol [Internet]. EM-Consulte. [cité 30 sept 2022]. Disponible sur: https://www.em-consulte.com/article/191727/une-nouvelle-methode-de-dosage-direct-du-ldl-chole

168. Zendjabil M, Abbou O. P182 Comparaison entre la détermination du cholestérol LDL par la formule de Friedwald et le dosage direct en phase homogène. Diabetes & Metabolism. 1 mars 2015;41:A78-9.

169. FICHIR_ARTICLE_1485.pdf [Internet]. [cité 30 sept 2022]. Disponible sur: httw. ps://wwrevues-ufhb-ci.org/fichiers/FICHIR_ARTICLE_1485.pdf

Annexes

Annexe I

CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE DE TIZI OUZOU UNITE NEDIR

Fiche de renseignements

- ***Les données socio-démographies du patient***

1-Nom : …… 2-Prénom : …….. 3- Âge :……

4- Sexe : ☐ Homme ☐ Femme 5- N° de téléphone :

6-Lieu de résidence : ……..☐ Rural ☐ Urbain

7-Poids : 8- Taille : 9- IMC

10-Activité physique : ☐Oui ☐ Non

11- Régime alimentaire : ☐Oui ☐Non

12- Produits malsains (boissons gazeuses , restaurations rapides…) : ☐ Oui ☐ Non

13-Prise d'alcool : ☐ Oui ☐ Non 14-Tabac : ☐ Oui ☐ Non

- ***L'histoire du diabète :***

1-l'année de diagnostic du diabète :

2-Le traitement antidiabétique : ☐ Insuline ☐ ADO ☐ADO + Insuline

- ***Les antécédents personnels :***

1-ATCD pathologique : ☐ HTA ☐Dyslipidémie ☐Cardiopathies ☐ AVC ☐ IR

2- Traitement de la dyslipidémie : ☐Oui ☐ Non. Si ouilequel : ……

3-Complications :

Micro angiopathies : ☐ Oui ☐ Non		Macro angiopathies : ☐ Oui ☐ Non	
Rétinopathie		AVC	
Néphropathie		Coronaropathie	
Neuropathie diabétique		Artériopathie des membres inférieurs	
Pied diabétique			

4-Cause(s) d'admission : ……

- ***Les antécédents familiaux :***

☐ Diabète ☐ HTA ☐ Dyslipidémie ☐ Maladies cardiovasculaires ☐ IR

AnnexeII

CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE DE TIZI OUZOU UNITE NEDIR MOUHAMED

LABORATOIRE DE BIOCHIMIE

Nom : …… Prénom : ……Age : ……..

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

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

Dr Dahmani

AnnexeIII

COBAS
INTEGRA 400/700/800

Roche

Diagnostics

Cholesterol Gen.2
Cholestérol 2e génération

Références des réactifs

COBAS INTEGRA Cholesterol Gen.2	400 tests	Réf. 03039773 190 System-ID 07 6726 3
Calibrator f.a.s.	12 × 3 ml	Réf. 10759350 190
Calibrator f.a.s. (pour les USA)	12 × 3 ml	Réf. 10759350 360 System-ID 07 3718 6
Precinorm U	20 × 5 ml	Réf. 10171743 122 System-ID 07 7997 0
Precipath U	20 × 5 ml	Réf. 10171778 122 System-ID 07 7998 9
Precinorm U plus	10 × 3 ml	Réf. 12149435 122 System-ID 07 7999 7
Precipath U plus	10 × 3 ml	Réf. 12149443 122 System-ID 07 8000 6
Precinorm L	4 × 3 ml	Réf. 10781827 122 System-ID 07 9026 5
Precipath L	4 × 3 ml	Réf. 11285874 122 System-ID 07 9500 3

● Cassette utilisable sur les analyseurs suivants :

COBAS INTEGRA 400/400 plus	COBAS INTEGRA 700	COBAS INTEGRA 800
●	●	●

Domaine d'utilisation
La cassette COBAS INTEGRA Cholesterol Gen.2 (CHOL2) contient des réactifs destinés à la détermination quantitative *in vitro* du cholestérol total dans le sérum et le plasma sur les analyseurs COBAS INTEGRA. Cette fiche de méthode décrit l'application pour le cholestérol total (test CHOL2, 0-586).

Généralités
Le cholestérol est un stéroïde possédant un groupe hydroxyle secondaire en position C3. Il est synthétisé dans de nombreux tissus, en particulier dans le foie et la paroi intestinale. Les trois quarts environ du cholestérol sont synthétisés dans l'organisme et un quart est apporté par l'alimentation. Les dosages de cholestérol sont utilisés pour le dépistage d'un risque d'athérosclérose, ainsi que pour le diagnostic et le traitement de maladies avec taux de cholestérol élevé et de troubles du métabolisme des lipides et des lipoprotéines.

La première méthode de dosage du cholestérol a été décrite par Liebermann en 1885 et, par la suite, par Burchard en 1889. Dans la réaction de Liebermann-Burchard le cholestérol donne en présence d'acide acétique, d'anhydride acétique et d'acide sulfurique concentré des dérivés colorés bleu-vert constitués d'hydrocarbures insaturés polymérisés. La méthode d'Abell et Kendall est plus spécifique, mais compliquée sur le plan technique, et fait aussi appel à des réactifs corrosifs. Roeschlau et Allain ont décrit la première méthode entièrement enzymatique de dosage du cholestérol en 1974. La méthode décrite ci-dessous repose sur le dosage de la Δ4-cholesténone formée par l'hydrolyse enzymatique des esters du cholestérol par la cholestérol-estérase, suivie de la transformation, en présence de cholestérol-oxydase, du cholestérol en Δ4-cholesténone ; l'eau oxygénée formée au cours de cette dernière réaction est mesurée à l'aide d'une réaction de Trinder. L'optimisation de l'hydrolyse des esters (> 99,5%) permet une standardisation à l'aide de standards primaires et secondaires et une comparaison directe avec les méthodes de référence du C.D.C. (Center for Disease Control) et du N.I.S.T. (National Institute of Standards and Technology).[1-9] Les résultats obtenus pour les échantillons non prélevés à jeun peuvent être légèrement inférieurs à ceux obtenus à jeun.[10-12]

La méthode de dosage du cholestérol de Roche répond aux objectifs de performance de 1992 du N.I.H. (National Institute of Health) (précision et erreur systématique < 3%).[13]

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

$$\text{Esters du cholestérol} + H_2O \xrightarrow{CE} \text{cholestérol} + \text{RCOOH}$$

$$\text{Cholestérol} + O_2 \xrightarrow{CHOD} \text{cholestène-4 one-3} + H_2O_2$$

$$2\,H_2O_2 + \text{4-AAP} + \text{phénol} \xrightarrow{POD} \text{colorant quinonéimine} + 4\,H_2O$$

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

Réactifs - composition et concentrations
R Monoréactif, flacon A (liquide)

Principes actifs

Composants	Concentrations R	Test	
Tampon PIPES[a]	225	75	mmol/l
Mg^{2+}	10	3,3	mmol/l
Cholate de sodium	0,6	0,2	mmol/l
Amino-4 phénazone	≥0,45	0,15	mmol/l
Phénol	≥12,6	4,2	mmol/l
Ether d'alcool gras de polyéthylène-glycol	3	1	%
CE (de *pseudomonas*)	≥25	≥8,3	µkat/l (≥ 0,5 kU/l)
CHOD (d'*E. coli*)	≥7,5	≥ 2,5	µkat/l (≥ 0,15 kU/l)
POD (de raifort)	≥12,5	≥4,1	µkat/l (≥ 0,25 kU/l)
pH	6,8	6,8	

a) PIPES = acide pipérazine-1,4-bis(éthane-2 sulfonique)

Le réactif contient un stabilisateur et un conservateur non réactifs.
Pour le volume des réactifs, se reporter à l'étiquette de la cassette.

Précautions d'emploi et mises en garde
Il est impératif d'observer toutes les précautions d'emploi et mises en garde figurant au Chapitre 1, Introduction.

Préparation des réactifs
Prêt à l'emploi.

Conservation et stabilité

Conservation entre 2 et 8°C : voir la date de péremption sur la cassette.

Analyseurs COBAS INTEGRA 400/400 plus
Sur l'analyseur, entre 10 et 15°C : 8 semaines
Analyseurs COBAS INTEGRA 700/800
Sur l'analyseur, à 8°C : 8 semaines

Prélèvement et préparation des échantillons
Pour le prélèvement et la préparation des échantillons, utiliser uniquement des tubes ou récipients de recueil appropriés.
Seuls les échantillons suivants ont été testés et peuvent être utilisés.
Sérum.
Plasma : recueilli sur héparinate de lithium ou EDTA tripotassique.
L'utilisation d'EDTA conduit à l'obtention de résultats légèrement abaissés.
Ne pas utiliser d'échantillons de plasma recueillis sur citrate, oxalate ou fluorure.
Les échantillllons prélevés à jeun ou non peuvent être utilisés pour l'analyse.[11]
En cas d'utilisation de tubes primaires, suivre les instructions données par le fabricant.

Stabilité :[14,15] 7 jours entre 15 et 25°C
7 jours entre 2 et 8°C
3 mois entre -15 et -25°C

Les échantillons qui contiennent un précipité doivent être centrifugés avant l'analyse.

Matériel fourni
Voir paragraphe « Réactifs - composition et concentrations »

Mode opératoire
Pour garantir le bon fonctionnement du test, se conformer aux instructions relatives à l'analyseur utilisé indiquées dans la présente notice. Pour les instructions spécifiques de l'analyseur, se référer au manuel d'utilisation approprié.

Application pour le sérum et le plasma

Analyseurs COBAS INTEGRA 400/400 plus Définition du test

Mode de mesure	Absorbance
Mode de calcul	Point final
Mode réactionnel	R-S
Sens de la réaction	Augmentation
Longueur d'onde A/B	512/659 nm
Calc. premier/dernier	17/69
Domaine de mesure	0-20,7 mmol/l (0-800 mg/dl)
avec postdilution	0-207 mmol/l (0-8000 mg/dl)
Facteur de postdilution	10 recommandé
Unité	mmol/l

Paramètres de pipetage

		Diluant (H_2O)
R	47 µl	70 µl
Echantillon	2 µl	23 µl
Volume total	142 µl	

Analyseurs COBAS INTEGRA 700/800 Définition du test

Mode de mesure	Absorbance
Mode de calcul	Point final
Mode réactionnel	R-S
Sens de la réaction	Augmentation
Longueur d'onde A/B	512/659 nm
Calc. premier/dernier	17/98
Domaine de mesure	0-20,7 mmol/l (0-800 mg/dl)
avec postdilution	0-207 mmol/l (0-8000 mg/dl)
Facteur de postdilution	10 recommandé
Unité	mmol/l

Paramètres de pipetage

		Diluant (H_2O)
R	47 µl	73 µl
Echantillon	2 µl	20 µl
Volume total	142 µl	

Calibration

Calibrateur	Calibrator f.a.s. Utiliser de l'eau désionisée pour le calibrateur zéro.
Mode de calibration	Régression linéaire
Nombre de répliques	Duplication recommandée
Fréquence des calibrations	A chaque lot et si le contrôle de qualité l'exige

Traçabilité : la méthode été standardisée par rapport à la DI-SM[b] et selon Abell-Kendall.[12]
Cette standardisation répond aux exigences du National Institute of Standards and Technology (N.I.S.T.).
b) Dilution isotopique-spectrométrie de masse

Contrôle de qualité

Valeurs de référence	Precinorm U, Precinorm U plus ou Precinorm L
Limites pathologiques	Precipath U, Precipath U plus ou Precipath L
Fréquence des contrôles	24 h recommandé
Séquence de contrôle	Au choix de l'utilisateur
Contrôle après calibration	Recommandé

Calcul des résultats
Les analyseurs COBAS INTEGRA calculent automatiquement la concentration en analyte de chaque échantillon. Pour plus de détails, se référer au Chapitre 7, Données analytiques, Manuel d'utilisation (pour l'analyseur COBAS INTEGRA 700), ou à la partie Données analytiques de l'Aide en ligne (pour les analyseurs COBAS INTEGRA 400/400 plus/800).

Facteur de conversion : mmol/l x 38,66 = mg/dl

Limites d'utilisation - interférences
Critère d'acceptabilité : recouvrement ± 10% par rapport à la valeur initiale.
Sérum, plasma

Hémolyse	Pas d'interférence significative de l'hémoglobine jusqu'à 503 µmol/l (810 mg/dl). [c]
Ictère	Pas d'interférence significative par la bilirubine conjuguée jusqu'à 274 µmol/l (16 mg/dl) et la bilirubine non conjuguée jusqu'à 188 µmol/l (11 mg/dl).[c]
Lipémie	Pas d'interférence significative.[c]
Autres	Dans de très rares cas, la gammapathie, en particulier de type IgM (macroglobulinémie de Waldenström), peut conduire à des résultats erronés.

c) Mesuré à des taux de cholestérol allant jusqu'à 5,28 mmol/l

Pour le diagnostic, les résultats doivent toujours être confrontés aux données de l'anamnèse du patient, au tableau clinique et aux résultats d'autres examens.

Valeurs de référence
Interprétation clinique d'après les recommandations de la Société Européenne d'Athérosclérose : [16]

	mmol/l	mg/dl	Trouble du métabolisme des lipides
Cholestérol Triglycérides	< 5,2 < 2,3	(< 200) (< 200)	Non
Cholestérol	5,2-7,8	(200-300)	Oui, si le cholestérol HDL est < 0,9 mmol/l (< 35 mg/dl)
Cholestérol Triglycérides	> 7,8 > 2,3	(> 300) (> 200)	Oui

Recommandations de l'Adult Treatment Panel du N.C.E. (National Cholesterol Education Program) pour la population américaine :[17]

Taux de cholestérol idéal :	< 5,2 mmol/l	(< 201 mg/dl)
Taux limite :	5,2-6,2 mmol/l	(200-240 mg/dl)
Taux élevés :	≥ 6,2 mmol/l	(≥ 240 mg/dl)

Chaque laboratoire devra vérifier la validité de ces valeurs et établir au besoin ses propres domaines de référence selon la population examinée.

Performances analytiques[12]
Les résultats indiqués ci-dessous ont été obtenus avec des analyseurs COBAS INTEGRA. Les résultats obtenus au laboratoire peuvent différer de ceux-ci.

Précision
La reproductibilité a été déterminée à l'aide d'échantillons humains et de contrôles selon un protocole interne (précision intra-série n = 21, inter-série n = 21). Les résultats suivants ont été obtenus :

	Taux 1	Taux 2
Moyenne	2,74 mmol/l (106 mg/dl)	6,20 mmol/l (240 mg/dl)
CV intra-série	0,51%	0,81%
Moyenne	2,61 mmol/l (101 mg/dl)	5,96 mmol/l (230 mg/dl)
CV inter-série	1,9%	1,4%

Sensibilité analytique (limite inférieure de détection)
0,003 mmol/l (0,116 mg/dl)
La limite de détection correspond au plus faible taux d'analyte mesurable pouvant être distingué de zéro. Elle est obtenue par le calcul et correspond au triple de l'écart-type du standard zéro (standard 0 + 3s, précision intra-série, n = 21).

Comparaison de méthodes
Les taux de cholestérol dans le sérum et le plasma humains obtenus avec la cassette COBAS INTEGRA Cholesterol Gen.2 (CHOL2) sur l'analyseur COBAS INTEGRA 700 ont été comparés avec les taux déterminés par DI-SM.

DI-SM	n = 50
Passing/Bablok	Régression linéaire
$y = 0,99x + 0,04$ mmol/l	$y = 0,98x + 0,09$ mmol/l
$\tau = 0,971$	$r = 0,999$
s (md 95) = 0,115	Sy.x = 0,058

Les concentrations obtenues étaient situées entre 1,51 et 10,94 mmol/l (58,4 et 423 mg/dl).

Bibliographie

1. Greiling H, Gressner AM, éds. Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie, 3e édition. Stuttgart/New York: Schattauer, 1995.
2. Liebermann C. Ber Dtsch chem Ges 1885;18:1803.
3. Burchard H. Beiträge zur Kenntnis der Cholesterine. Dissertation, Rostock 1889.
4. Abell L et al. Standard Methods in Clinical Chemistry 1958;26:2.
5. Allain CC et al. Clin Chem 1974;20:470.
6. Roeschlau P et al. Z Klin Chem Klin Biochem 1974;12:226.
7. Trinder P. Ann Clin Biochem 1969;6:24.
8. Siedel J, Hägele EO, Ziegenhorn J et al. Clin Chem 1983;29:1075.
9. Wiebe DA, Bernert JT. Clin Chem 1984;30:352.
10. Cohn JS, McNamara JR, Schaefer EJ. Lipoprotein Cholesterol Concentrations in the Plasma of Human Subjects as Measured in the Fed and Fasted States. Clin. Chem. 1988;34:2456-2459.
11. Pisani T, Gebski CP, Leary ET, et al. Accurate Direct Determination of Low-density Lipoprotein Cholesterol Using an Immunoseparation Reagent and Enzymatic Cholesterol Assay. Arch Pathol Lab Med 1995;119:1127.
12. Documentation de Roche Diagnostics
13. Recommendations for Improving Cholesterol Measurement: A Report from the Laboratory Standardization Panel of the National Cholesterol Education Program. NIH Publication No. 90-2964, February 1990.
14. Tietz NW, éd. Clinical Guide to Laboratory Tests, 3e édition. Philadelphie, PA: WB Saunders Company, 1995:130-131.
15. Use of Anticoagulants in Diagnostic Laboratory Investigations. WHO publication WHO/DIL/LAB/99.1 Rev. 2. Janvier 2002.
16. Study Group, European Atherosclerosis Society. Strategies for the prevention of coronary heart disease: A policy statement of the European Atherosclerosis Society. European Heart Journal 1987;8:77.
17. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). NIH Publication No 01-3670; Mai 2001.

Les modifications importantes par rapport à la version précédente sont signalées par une barre verticale dans la marge.
©2005 Roche Diagnostics

Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim

CE

Annexe IV

COBAS
INTEGRA 400/700/800

Roche

Diagnostics

Triglycerides
Triglycérides

Références des réactifs

COBAS INTEGRA® Triglycerides	250 tests	Réf. **20767107** 322 System-ID 07 6710 7
Calibrator f.a.s.	12 × 3 ml	Réf. **10759350** 190
Calibrator f.a.s. (pour les USA)	12 × 3 ml	Réf. **10759350** 360 System-ID 07 3718 6
Precinorm® U	20 × 5 ml	Réf. **10171743** 122 System-ID 07 7997 0
Precipath® U	20 × 5 ml	Réf. **10171778** 122 System-ID 07 7998 9
Precinorm® U plus	10 × 3 ml	Réf. **12149435** 122 System-ID 07 7999 7
Precipath® U plus	10 × 3 ml	Réf. **12149443** 122 System-ID 07 8000 6
COBAS INTEGRA Cleaner Cassette	150 tests	Réf. **20764337** 322 System-ID 07 6433 7

● Cassette utilisable sur les analyseurs suivants :

INTEGRA 400/ 400 plus	INTEGRA/ INTEGRA 700	INTEGRA 800
●	●	●

Domaine d'utilisation
La cassette COBAS INTEGRA Triglycerides (TRIGL) contient des réactifs de diagnostic *in vitro* destinés à la détermination quantitative des triglycérides dans le sérum et le plasma (test TRIGL, 0-010) sur les analyseurs COBAS INTEGRA.

Généralités[1,2,3]
Les triglycérides sont les principaux lipides présents dans le plasma humain, les autres étant le cholestérol, les phospholipides et les acides gras non estérifiés. Ils sont synthétisés dans la muqueuse intestinale par estérification du glycérol et des acides gras libres. Ils sont ensuite libérés au niveau des lymphatiques mésentériques et distribués vers la plupart des tissus pour y être stockés. Les triglycérides sont les principaux lipides de stockage de l'organisme et constituent environ 95% des lipides des tissus adipeux.

Les taux élevés de triglycérides sont associés à un risque élevé d'athérosclérose sévère. En général, les taux de triglycérides élevés et l'hyperlipidémie peuvent être héréditaires ou secondaires à des troubles tels que le diabète, une néphrose, une obstruction biliaire et des troubles métaboliques associés à des troubles endocriniens.

Principe
Méthode enzymatique, colorimétrique (GOP/PAP) utilisant la glycérol-phosphate-oxydase et l'amino-4 phénazone.

Les triglycérides sont hydrolysés par la lipoprotéine-lipase (LPL) en glycérol et acides gras. Le glycérol est alors phosphorylé en glycérol-3-phosphate par l'ATP lors d'une réaction catalysée par la glycérol-kinase (GK). L'oxydation du glycérol-3-phosphate est catalysée par la glycérol-phosphate-oxydase (GPO) pour former du dihydroxyacétone-phosphate et de l'eau oxygénée (H_2O_2).

Triglycérides $\xrightarrow{LPL}$ glycérol + acides gras

Glycérol + ATP $\xrightarrow{GK}$ glycérol-3-phosphate + ADP

Glycérol-3-phosphate + O_2 $\xrightarrow{GPO}$ dihydroxyacétone-phosphate + H_2O_2

$2\,H_2O_2$ + amino-4 phénazone + chloro-4 phénol $\xrightarrow{POD}$ dérivé coloré quinonéimine + $4\,H_2O$

En présence de peroxydase (POD), l'eau oxygénée formée entraîne le couplage du chloro-4 phénol et de l'amino-4 phénazone pour former un dérivé coloré quinonéimine rouge qui est mesuré à 512 nm. L'augmentation d'absorbance est directement proportionnelle à la concentration en triglycérides de l'échantillon.

Réactifs - composition et concentrations
R Monoréactif, flacons A et B (liquide)

Principes actifs

Composants	Concentrations R	Test	
PIPES	50	40	mmol/l
LPL (microbienne)	≥ 83	≥ 66	µkat/l (≥ 4 kU/l)
GK (microbienne)	≥ 3	≥ 2,4	µkat/l (≥ 0,14 kU/l)
GPO (microbienne)	≥ 41	≥ 33	µkat/l (≥ 2 kU/l)
POD (de raifort)	≥ 1,6	≥ 1,3	µkat/l (≥ 0,08 kU/l)
ATP	1,4	1,1	mmol/l
Mg^{2+}	40	32	mmol/l
Amino-4 phénazone	0,13	0,1	mmol/l
Chloro-4 phénol	4,2	3,4	mmol/l
Cholate de sodium	0,2	0,16	mmol/l
pH	6,8	6,8	

Le réactif contient des tensio-actifs et des stabilisateurs non réactifs. Pour le volume des réactifs, se reporter à l'étiquette de la cassette.

Précautions d'emploi et mises en garde
Il est impératif d'observer toutes les précautions d'emploi et mises en garde figurant au Chapitre 1, Introduction.

Préparation des réactifs
Prêt à l'emploi.

Conservation et stabilité

Conservation entre 2 et 8°C :	voir la date de péremption sur la cassette.
COBAS INTEGRA 400/400 plus	
Sur l'analyseur, entre 10 et 15°C :	8 semaines
COBAS INTEGRA 700/800	
Sur l'analyseur, à 8°C :	8 semaines

Prélèvement et préparation des échantillons[1]

Pour le prélèvement et la préparation des échantillons, utiliser uniquement des tubes ou récipients de recueil appropriés.
Seuls les échantillons suivants ont été testés et peuvent être utilisés.
Sérum de patients à jeun.
Plasma de patients à jeun : plasma recueilli sur héparinate de lithium ou EDTA.
L'utilisation de tubes contenant de l'EDTA remplis à moins de la moitié peut conduire à l'obtention d'un taux de récupération des triglycérides trop faible.
Les patients doivent éviter de manger pendant 10 à 14 heures avant le prélèvement de sang. Le matériel utilisé pour le prélèvement des échantillons doit être exempt de savon et de glycérol.
En cas d'utilisation de tubes primaires, suivre les instructions données par le fabricant.

Stabilité : 7 jours à 4°C
3 mois à -20°C
plusieurs années à -70°C

Les échantillons qui contiennent un précipité doivent être centrifugés avant l'analyse.

Matériel fourni

Voir paragraphe « Réactifs - composition et concentrations »

Matériel auxiliaire nécessaire

COBAS INTEGRA Cleaner Cassette, Réf. 20764337, System-ID 07 6433 7. Il est recommandé de programmer des cycles de lavage supplémentaires pour l'analyse simultanée de certains tests sur les analyseurs COBAS INTEGRA. Pour plus d'informations sur les combinaisons de tests nécessitant des cycles de lavage supplémentaires, se référer au Chapitre 1, Introduction, Partie III.

Mode opératoire

Pour garantir le bon fonctionnement du test, se conformer aux instructions relatives à l'analyseur utilisé indiquées dans la présente notice. Pour les instructions spécifiques de l'analyseur, se référer au manuel d'utilisation approprié.

Application pour le sérum et le plasma

COBAS INTEGRA 400/400 plus Définition du test

Mode de mesure	Absorbance
Mode de calcul	Point final
Mode réactionnel	R-S
Sens de la réaction	Augmentation
Longueur d'onde A/B	512/659 nm
Calc. premier/dernier	17/42
Domaine de mesure	0-10 mmol/l (0-885 mg/dl)
avec postdilution	0-100 mmol/l (0-8850 mg/dl)
Facteur de postdilution	10 recommandé
Unité	mmol/l

Paramètres de pipetage

		Diluant (H_2O)
R	120 µl	
Echantillon	2 µl	28 µl
Volume total	150 µl	

COBAS INTEGRA 700/800 Définition du test

Mode de mesure	Absorbance
Mode de calcul	Point final
Mode réactionnel	R-S
Sens de la réaction	Augmentation
Longueur d'onde A/B	512/659 nm
Calc. premier/dernier	17/60
Domaine de mesure	0-10 mmol/l (0-885 mg/dl)
avec postdilution	0-100 mmol/l (0-8850 mg/dl)
Facteur de postdilution	10 recommandé
Unité	mmol/l

Paramètres de pipetage

		Diluant (H_2O)
R	120 µl	
Echantillon	2 µl	28 µl
Volume total	150 µl	

Calibration

Calibrateur	Calibrator f.a.s. Utiliser de l'eau désionisée pour le calibrateur zéro.
Mode de calibration	Régression linéaire
Nombre de répliques	Duplication recommandée
Fréquence des calibrations	A chaque lot et si le contrôle de qualité l'exige

Traçabilité : la méthode a été standardisée par rapport à la DI-SM.[a6]
a) Dilution isotopique-spectrométrie de masse

Contrôle de qualité

Valeurs de référence	Precinorm U ou Precinorm U plus
Limites pathologiques	Precipath U ou Precipath U plus
Fréquence des contrôles	24 h recommandé
Séquence de contrôle	Au choix de l'utilisateur
Contrôle après calibration	Recommandé

Calcul des résultats

Les analyseurs COBAS INTEGRA calculent automatiquement la concentration en analyte de chaque échantillon. Pour plus de détails, se référer au Chapitre 7, Données analytiques, Manuel d'utilisation (pour l'analyseur COBAS INTEGRA 700), ou à la partie Données analytiques de l'Aide en ligne (pour les analyseurs COBAS INTEGRA 400/400 plus/800).

Facteur de conversion : mmol/l x 88,5 = mg/dl

Limites d'utilisation - interférences

Le glycérol non estérifié endogène à l'échantillon conduit à l'obtention de taux sériques de triglycérides faussement élevés. Critère d'acceptabilité : recouvrement ± 10% par rapport à la valeur initiale.

Sérum, plasma

Hémolyse	Pas d'interférence significative par l'hémoglobine jusqu'à 0,36 mmol/l (6,0 g/l).
Ictère	Pas d'interférence significative par la bilirubine jusqu'à 86 µmol/l (5,0 mg/dl).

Médicaments — Les interférences médicamenteuses ont été testées *in vitro* selon les recommandations du Symposium Drug Effects in Clinical Chemistry Methods (1996).[7] Le dobésilate de calcium, la L-α-méthyldopa, la lévodopa et la phénylbutazone donnent, aux concentrations testées, des taux de triglycérides artificiellement bas. Une liste des médicaments testés avec leur concentration figure au Chapitre 1, Introduction.

Autres — Pas d'interférence significative par l'acide ascorbique aux concentrations physiologiques. Les concentrations en acide ascorbique supérieures à 114 µmol/l (2 mg/dl) diminuent la concentration apparente de triglycérides de façon significative.

Dans de très rares cas, la gammapathie, en particulier de type IgM (macroglobulinémie de Waldenström), peut conduire à des résultats erronés.

Pour le diagnostic, les résultats doivent toujours être confrontés aux données de l'anamnèse du patient, au tableau clinique et aux résultats d'autres examens.

Valeurs de référence

selon le NCEP :[5] < 2,3 mmol/l (< 200 mg/dl)

Interprétation clinique d'après les recommandations de la Société Européenne d'Athérosclérose : [9]

	mmol/l	mg/dl	Trouble du métabolisme des lipides
Cholestérol	<5,2	(<200)	Non
Triglycérides	<2,3	(<200)	
Cholestérol	5,2-7,8	(200-300)	Oui, si le cholestérol HDL est < 0,9 mmol/l (< 35 mg/dl)
Cholestérol	>7,8	(>300)	Oui
Triglycérides	>2,3	(>200)	

Chaque laboratoire devra vérifier la validité de ces valeurs et établir au besoin ses propres domaines de référence selon la population examinée.

Performances analytiques[6]

Les résultats indiqués ci-dessous ont été obtenus avec des analyseurs COBAS INTEGRA. Les résultats obtenus au laboratoire peuvent différer de ceux-ci.

Précision

La reproductibilité a été déterminée à l'aide d'échantillons humains et de contrôles selon un protocole interne (précision intra-série n = 20, inter-série n = 20). Les résultats suivants ont été obtenus :

	Taux 1	Taux 2
Moyenne	0,97 mmol/l (85,9 mg/dl)	1,63 mmol/l (144 mg/dl)
CV intra-série	1,6%	1,6%
CV inter-série	1,9%	1,9%

Sensibilité analytique (limite inférieure de détection)

0,04 mmol/l (3,5 mg/dl)

La limite de détection correspond au plus faible taux d'analyte mesurable pouvant être distingué de zéro. Elle est obtenue par le calcul et correspond au triple de l'écart-type du standard zéro (standard 0 + 3s, précision intra-série, n = 30).

Comparaison de méthodes

Les taux de triglycérides dans le sérum et le plasma humains obtenus sur l'analyseur COBAS INTEGRA 700 avec la cassette COBAS INTEGRA Triglycerides (TRIGL) ont été comparés avec ceux obtenus avec des réactifs pour la détermination des triglycérides du commerce sur COBAS INTEGRA 700 (cassette COBAS INTEGRA TRIG) et sur un analyseur de chimie clinique d'un autre fabricant. Les échantillons ont été déterminés en double. La taille de l'échantillon (n) correspond à l'ensemble des répliques. Les concentrations obtenues étaient situées entre 0,53 et 7,0 mmol/l (46,9 et 620 mg/dl).

		COBAS INTEGRA 700	Autre analyseur
n	(n)	222	200
Coeff. de corrélation	(r)	1,000	1,000
	(r_s)	0,994	0,996
Régr. linéaire		$y = 1{,}04x$ - 0,06 mmol/l	$y = 1{,}00x + 0{,}04$ mmol/l
Passing/Bablok		$y = 1{,}01x$ - 0,03 mmol/l	$y = 1{,}01x + 0{,}01$ mmol/l

Bibliographie

1. Stein EA. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. Dans: Tietz NW, édit. Fundamentals of Clinical Chemistry. 3e édition. Philadelphie: WB Saunders 1987:448-481.
2. Naito HK. Disorders of lipid metabolism. Dans: Kaplan LA, Pesce AJ, éds. Clinical Chemistry, theory, analysis, and correlation. St. Louis: Mosby Company 1984:550-593.
3. Fredrickson DS, Levy RI, Lees RS. Fat transport in lipoproteins - an integrated approach to mechanisms and disorders. N Engl J Med 1967;276:34-43.
4. Fossati P, Prencipe L. Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide. Clin Chem 1982;28:2077-2080.
5. McGowan MW, Artiss JD, Strandbergh DR, Zak B. A peroxidase-coupled method for the colorimetric determination of serum triglycerides. Clin Chem 1983;29:538-542.
6. Documentation de Roche Diagnostics
7. Breuer J. Report on the Symposium "Drug Effects in Clinical Chemistry Methods". Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996;34:385-386.
8. Stein EA, Myers GL. National Cholesterol Education Program Recommendations for Triglycerides Measurement: Executive Summary. Clin Chem 1995;41:1421-1426.
9. Study Group, European Atherosclerosis Society. Strategies for the prevention of coronary heart disease: A policy statement of the European Atherosclerosis Society. European Heart Journal 1987;8:77.

Les modifications importantes par rapport à la version précédente sont signalées par une barre verticale dans la marge.

Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim

CE

Annexe V

COBAS INTEGRA 400/700/800

Roche

Diagnostics

HDL-Cholesterol plus 2nd generation
Cholestérol HDL plus 2e génération

Références des réactifs

COBAS INTEGRA® HDL-Cholesterol plus 2nd generation	175 tests	Réf. **03038637** 322 System-ID 07 6626 7
Calibrator f.a.s. Lipids	3 × 1 ml	Réf. **12172623** 122
Calibrator f.a.s. Lipids (pour les USA)	3 × 1 ml	Réf. **12172623** 160 System-ID 07 6570 8
Precinorm® L	4 × 3 ml	Réf. **10781827** 122 System-ID 07 9026 5
Precipath® HDL/LDL-C	4 × 3 ml	Réf. **11778552** 122 System-ID 07 9028 1
NaCl Diluent 9%	6 × 22 ml	Réf. **20756350** 322 System-ID 07 5635 0
COBAS INTEGRA Cleaner Cassette	150 tests	Réf. **20764337** 322 System-ID 07 6433 7

● Cassette utilisable sur les analyseurs suivants :

INTEGRA 400/ 400 plus	INTEGRA/ INTEGRA 700	INTEGRA 800
●	●	●

Domaine d'utilisation

La cassette COBAS INTEGRA HDL-Cholesterol plus 2nd generation (HDL_C) contient des réactifs de diagnostic *in vitro* pour la détermination quantitative du cholestérol HDL dans le sérum et le plasma (test HDL_C, 0-201) sur les analyseurs COBAS INTEGRA.

Généralités[1]

Les HDL (High Density Lipoproteins) sont des lipoprotéines de haute densité. Elles ramènent le cholestérol des tissus périphériques vers le foie où il est transformé en acides biliaires qui seront excrétés par les voies biliaires dans l'intestin. Sur le plan clinique, la surveillance du taux sérique de cholestérol HDL présente de l'intérêt, car le risque de maladie cardio-vasculaire est inversement proportionnel à la concentration en cholestérol HDL. Une concentration élevée en cholestérol HDL a un effet protecteur vis-à-vis de l'athérosclérose, alors qu'un faible taux de cholestérol HDL augmente le risque de maladie cardio-vasculaire, surtout si le taux de triglycérides est également augmenté.

Il existe plusieurs méthodes de dosage du cholestérol HDL : l'ultracentrifugation, l'électrophorèse, la chromatographie liquide haute performance (HPLC) et les méthodes par précipitation. Ces dernières sont utilisées en routine. Dans les méthodes par précipitation les lipoprotéines contenant l'apolipoprotéine B sont précipitées par un agent de précipitation constitué d'un polyanion et d'un cation divalent (acide phosphotungstique/chlorure de magnésium ou sulfate de dextran/chlorure de magnésium par ex.) ; Ces méthodes par précipitation sont longues et non automatisables. Une méthode de dosage simple et fiable sans prétraitement de l'échantillon devenait donc une nécessité. Les méthodes directes de dosage du cholestérol HDL font appel aux propriétés magnétiques de particules (résultant de combinaisons avec un mélange polyanion/cation métallique), ou reposent sur l'utilisation conjointe de polyéthylèneglycol (PEG) et d'anticorps anti-apolipoprotéine B et anti-apolipoprotéine CIII.[2-12]

La cassette COBAS INTEGRA HDL-Cholesterol plus 2nd generation est destinée à la détermination spécifique directe du cholestérol HDL en présence de LDL, de VLDL et de chylomicrons. Aucun prétraitement des échantillons n'est nécessaire.

Principe[13]

Test colorimétrique enzymatique en phase homogène
En présence de sulfate de magnésium, le sulfate de dextran forme des complexes hydrosolubles avec les LDL, les VLDL et les chylomicrons ; ces complexes sont résistants vis-à-vis d'enzymes modifiées par du PEG. La concentration en cholestérol HDL est déterminée par voie enzymatique à l'aide de cholestérol-estérase et de cholestérol-oxydase modifiées par du PEG (env. 40% des groupes aminés de ces enzymes sont couplés à du PEG). Sous l'action de la cholestérol-estérase modifiée par le PEG, les esters du cholestérol des HDL sont scindés en cholestérol et en acides gras. Dans une réaction ultérieure catalysée par la cholestérol-oxydase modifiée par le PEG, le cholestérol est transformé, en présence d'oxygène, en Δ4-cholesténone avec formation d'eau oxygénée.

Cette méthode directe de dosage du cholestérol HDL répond aux objectifs de performance du NCEP (National Cholesterol Education Program, 1995) avec une erreur analytique globale de 13%.[14]

$$\text{Ester du cholestérol HDL} + H_2O \xrightarrow{\textit{cholestérol-estérase modifiée par le PEG}} \text{cholestérol HDL} + \text{RCOOH}$$

$$\text{cholestérol HDL} + O_2 \xrightarrow{\textit{cholestérol-oxydase modifiée par le PEG}} \Delta 4\text{-cholesténone} + H_2O_2$$

$$2\,H_2O_2 + \text{amino-4 phénazone} + \text{HSDA} + H^+ \xrightarrow{\textit{peroxydase}} \text{dérivé coloré bleu-violet} + 4\,H_2O$$

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

Réactifs - composition et concentrations

R1 Tampon, flacons A (liquide) et B (liquide)
R2 = SR Enzymes, flacon C (liquide)

Principes actifs

Composants	Concentrations R1	SR	Test	
MOPS[a]	19,1		14,1	mmol/l
Sulfate de dextran	0,001		0,0007	mmol/l
Sulfate de magnésium · 7 H_2O	≥ 8,1		≥ 6,0	mmol/l
HSDA[b]	0,958		0,709	mmol/l
AOD (recombinante)	≥ 50		≥ 37	µkat/l (≥ 2,2 kU/l)
POD (de raifort)	≥167	≥ 334	≥ 206	µkat/l (≥ 12 kU/l)
PIPES[c]		9,9	2,44	mmol/l
CE (microbienne)		≥ 3,3	≥ 0,8	µkat/l (≥0,05 kU/l)
CHOD (microbienne)		≥ 127	≥ 31	µkat/l (≥ 1,9 kU/l)
Amino-4 phénazone		2,46	0,60	mmol/l
pH	7,0	7,0	7,1	

a) acide morpholino-3 propanesulfonique
b) N-(hydroxy-2 sulfo-3 propyl) diméthoxy-3,5 aniline
c) acide pipérazine-1,4-bis(éthane-2 sulfonique)

Les deux réactifs contiennent des stabilisateurs et un conservateur.
Pour le volume des réactifs, se reporter à l'étiquette de la cassette.

Précautions d'emploi et mises en garde

Il est impératif d'observer toutes les précautions d'emploi et mises en garde figurant au Chapitre 1, Introduction.

Préparation des réactifs

Prêt à l'emploi.
La couleur rose du réactif cholestérol est sans influence sur le test.

Conservation et stabilité

Conservation entre 2 et 8°C : voir la date de péremption sur la cassette.

COBAS INTEGRA 400/400 plus
Sur l'analyseur, entre 10 et 15°C : 12 semaines

COBAS INTEGRA 700/800
Sur l'analyseur, à 8°C : 12 semaines

Prélèvement et préparation des échantillons

Pour le prélèvement et la préparation des échantillons, utiliser uniquement des tubes ou récipients de recueil appropriés.
Seuls les échantillons suivants ont été testés et peuvent être utilisés.
Sérum.
Plasma recueilli sur héparinate de lithium, de sodium, d'ammonium ou EDTA tripotassique (*cf.* Limites d'utilisation - interférences).
Conserver le plasma à 4°C avant le dosage. Le plasma recueilli sur EDTA est intéressant dans la mesure où les lipoprotéines sont plus stables en cas de conservation à 4°C.
Les échantilllons prélevés à jeun ou non peuvent être utilisés pour l'analyse. Recueillir le sang à l'aide d'un tube de prélèvement sous vide ou d'une seringue. Les échantillons doivent être dosés de préférence le jour du prélèvement.
En cas d'utilisation de tubes primaires, suivre les instructions données par le fabricant.

Stabilité :[15] 7 jours entre 2 et 8°C
30 jours à -70°C

Après 7 à 14 jours à -20°C, le cholestérol HDL diminue de façon significative mais cette diminution n'est pas pertinente cliniquement.[16]
Les échantillons qui contiennent un précipité doivent être centrifugés avant l'analyse.

Matériel fourni

Voir paragraphe « Réactifs - composition et concentrations »

Matériel auxiliaire nécessaire

1. NaCl 9% (solution saline isotonique 10 fois plus concentrée) pour la post-dilution automatique des échantillons. Utiliser NaCl Diluent 9% Réf. 20756350, System-ID 07 5635 0, ou préparer la solution de NaCl 9% à partir de comprimés de chlorure de sodium ou de solutions de sérum physiologique concentrées du commerce. La solution de NaCl est placée dans la position prédéfinie du portoir.
2. INTEGRA 700/800 uniquement
   COBAS INTEGRA Cleaner Cassette, Réf. 20764337, System-ID 07 6433 7. Il est recommandé de programmer des cycles de lavage supplémentaires pour l'analyse simultanée de certains tests sur les analyseurs COBAS INTEGRA. Pour plus d'informations sur les combinaisons de tests nécessitant des cycles de lavage supplémentaires, se référer au Chapitre 1, Introduction, Partie III.

Mode opératoire

Pour garantir le bon fonctionnement du test, se conformer aux instructions relatives à l'analyseur utilisé indiquées dans la présente notice. Pour les instructions spécifiques de l'analyseur, se référer au manuel d'utilisation approprié.

Application pour le sérum et le plasma

COBAS INTEGRA 400/400 plus Définition du test

Mode de mesure	Absorbance
Mode de calcul	Point final
Mode réactionnel	R1-S-SR
Sens de la réaction	Augmentation
Longueur d'onde A/B	583/659 nm
Calc. premier/dernier	33/69
Domaine de mesure	0-3,12 mmol/l (0-120 mg/dl)
avec postdilution	0-12,48 mmol/l (0-480 mg/dl)
Facteur de postdilution	4[d]
Unité	mmol/l

d) L'utilisation d'un facteur de dilution < 4 n'est pas autorisée.

Paramètres de pipetage

	Diluant (H_2O)
R1	150 µl
Echantillon	2,5 µl
SR	50 µl
Volume total	202,5 µl

COBAS INTEGRA 700/800 Définition du test

Mode de mesure	Absorbance
Mode de calcul	Point final
Mode réactionnel	R1-S-SR
Sens de la réaction	Augmentation
Longueur d'onde A/B	583/659 nm
Calc. premier/dernier	44/98
Domaine de mesure	0-3,12 mmol/l (0-120 mg/dl)
avec postdilution	0-12,48 mmol/l (0-480 mg/dl)
Facteur de postdilution	4[e]
Unité	mmol/l

e) L'utilisation d'un facteur de dilution < 4 n'est pas autorisée.

Paramètres de pipetage

	Diluant (H_2O)
R1	150 µl
Echantillon	2,5 µl
SR	50 µl
Volume total	202,5 µl

Calibration

Calibrateur	C.f.a.s. Lipids Utiliser de l'eau désionisée pour le calibrateur zéro.
Mode de calibration	Régression linéaire
Nombre de répliques	Duplication recommandée
Fréquence des calibrations	A chaque lot et si le contrôle de qualité l'exige

Traçabilité : la méthode a été standardisée selon le CDC.[f] (précipitation par le sulfate de dextran et selon Abell-Kendall)[15]
f) Center for Disease Control

Contrôle de qualité

Contrôle de qualité	Precinorm L, Precipath HDL/LDL-C
Fréquence des contrôles	24 h recommandé
Séquence de contrôle	Au choix de l'utilisateur
Contrôle après calibration	Recommandé

Les matériaux de contrôle de qualité ne doivent être utilisés que pour évaluer l'exactitude et la précision. Le Comité de Standardisation des Laboratoires (Laboratory Standardization Panel) du NCEP (National Cholesterol Education Program) aux Etats-Unis recommande l'utilisation de deux concentrations de contrôle, l'une dans le domaine de la normale (entre 0,9 et 1,7 mmol/l ou 35 et 65 mg/dl) et l'autre proche de la concentration du seuil de décision (< 0,9 mmol/l ou < 35 mg/dl).

Calcul des résultats

Les analyseurs COBAS INTEGRA calculent automatiquement la concentration en analyte de chaque échantillon. Pour plus de détails, se référer au Chapitre 7, Données analytiques, Manuel d'utilisation (pour l'analyseur COBAS INTEGRA 700), ou à la partie Données analytiques de l'Aide en ligne (pour les analyseurs COBAS INTEGRA 400/400 plus/800).

Facteur de conversion : mmol/l x 38,66 = mg/dl

Limites d'utilisation[17] - Interférences

Les recommandations du NCEP (National Cholesterol Education Program) se basent sur les taux obtenus dans le sérum. Pour la classification des patients, il est donc nécessaire d'utiliser les taux sériques ou des valeurs équivalentes. De ce fait, le NCEP recommande de convertir les taux déterminés dans le plasma recueilli sur EDTA en taux sériques en utilisant le facteur 1,03. Néanmoins, des recherches internes ont montré qu'un facteur de 1,06 était plus approprié pour le réactif COBAS INTEGRA HDL plus 2nd generation. Afin de respecter l'objectif d'un biais < 5% fixé par le NCEP en 1998, il est recommandé à chaque laboratoire de valider ce facteur de conversion et de le saisir lors de la programmation des réglages de l'analyseur pour le test HDL_C (0-201).
Les affections hépatiques ont une influence sur le métabolisme des lipides ; les taux de cholestérol HDL et de cholestérol LDL ne présentent de ce fait qu'un intérêt diagnostique limité. Chez certains patients atteints de maladies hépatiques, le taux de cholestérol HDL déterminé avec le test HDL_C peut être significativement inférieur à celui déterminé par la méthode de référence de dosage du cholestérol HDL.

Critère d'acceptabilité : recouvrement ± 10% par rapport à la valeur initiale.
Sérum, plasma

Hémolyse	Pas d'interférence significative par l'hémoglobine jusqu'à 0,93 mmol/l (15,0 g/l).
Ictère	Pas d'interférence significative par la bilirubine jusqu'à 410 µmol/l (24 mg/dl). Ces données reposent sur le modèle de Glick. Pour plus de détails, voir commentaire ci-dessus (affections hépatiques).
Lipémie	Pas d'interférence significative (modèle de Glick). Pas d'interférence significative par des taux de triglycérides endogènes jusqu'à 1200 mg/dl. Il n'y a pas de concordance satisfaisante entre la turbidité et la concentration en triglycérides.[18]
Autres	Des concentrations élevées en acides gras libres et en lipoprotéines dénaturées peuvent conduire à l'obtention de taux de cholestérol HDL faussement élevés. Dans de rares cas, des concentrations élevées d'immunoglobulines peuvent conduire à l'obtention de résultats faussement élevés.[19] Dans de très rares cas, la gammapathie, en particulier de type IgM (macroglobulinémie de Waldenström), peut conduire à des résultats erronés.

Pour le diagnostic, les résultats doivent toujours être confrontés aux données de l'anamnèse du patient, au tableau clinique et aux résultats d'autres examens.

Valeurs de référence

	Pas de risque	Risque modéré	Risque élevé
Femmes[20,21,22]	> 1,68 mmol/l (> 65 mg/dl)	1,15-1,68 mmol/l (45-65 mg/dl)	< 1,15 mmol/l (< 45 mg/dl)
Hommes[20,21,22]	> 1,45 mmol/l (> 55 mg/dl)	0,90-1,45 mmol/l (35-55 mg/dl)	< 0,90 mmol/l (< 35 mg/dl)

Directives du NCEP (National Cholesterol Education Program) :[23]
< 40 mg/dl : cholestérol HDL bas (facteur de risque majeur de maladie coronarienne)
≥ 60 mg/dl : cholestérol HDL élevé (facteur de risque négatif de maladie coronarienne)
Le taux de cholestérol HDL est influencé par de nombreux facteurs tels que le tabagisme, l'exercice physique, les hormones, le sexe et l'âge.
Chaque laboratoire devra vérifier la validité de ces valeurs et établir au besoin ses propres domaines de référence selon la population examinée.

Performances analytiques[15]

Les résultats indiqués ci-dessous ont été obtenus avec des analyseurs COBAS INTEGRA. Les résultats obtenus au laboratoire peuvent différer de ceux-ci.
Cette procédure a été certifiée par le CRMLN (Cholesterol Reference Method Laboratory Network).

Précision

La reproductibilité a été déterminée à l'aide d'échantillons humains et de contrôles selon un protocole interne (précision intra-série n = 21, inter-série n = 21). Les résultats suivants ont été obtenus :

	Taux 1	Taux 2
Moyenne	0,56 mmol/l	1,19 mmol/l
	(21,7 mg/dl)	(46,0 mg/dl)
CV intra-série	0,75%	0,85%
Moyenne	0,89 mmol/l	1,42 mmol/l
	(34,4 mg/dl)	(54,9 mg/dl)
CV inter-série	2,1%	1,7%

Sensibilité analytique (limite inférieure de détection)

0,04 mmol/l (1,55 mg/dl)
La limite de détection correspond au plus faible taux d'analyte mesurable pouvant être distingué de zéro. Elle est obtenue par le calcul et correspond au triple de l'écart-type du standard zéro (standard 0 + 3s, précision intra-série, n = 21).

Comparaison de méthodes

Les taux de cholestérol HDL dans le sérum et le plasma humains, obtenus avec la cassette COBAS INTEGRA HDL-Cholesterol plus 2nd generation sur l'analyseur COBAS INTEGRA 700, ont été comparés à ceux obtenus avec le même réactif sur l'analyseur Roche/Hitachi 917.
Les concentrations obtenues étaient situées entre 0,41 et 2,34 mmol/l (15,6 et 90 mg/dl).

	Roche/Hitachi 917
n	55
Coeff. de corrélation (r)	0,997
Régr. linéaire	$y = 0{,}97x - 0{,}04$ mmol/l
Passing/Bablok[24]	$y = 0{,}97x - 0{,}03$ mmol/l

Bibliographie

1. Dominiczak MH, McNamara JR. The system of cardiovascular prevention; Nauck M, Wiebe DA, Warnick GR. Measurement of High-Density Lipoprotein Cholesterol. Dans: Rifai N, Warnick GR, Dominiczak MH, ed. Handbook of Lipoprotein testing. 2e édition. Washington, DC: AACC Press 2000, chapter 6:103-125; chapter 11:221-244.
2. Zawta B, Klüber J. Brochure "Wissenswertes zu Apolipoproteinen". Fragen/Antworten (Roche 1991)
3. AVP Fettstoffwechselstörungen, Therapieempfehlungen 1, 1ère édition. 1996:2-16.
4. Hatch FT, Lees RS. Practical methods for plasma lipoprotein analysis. Adv Lipid Res 1968;6:1-68.
5. Narayan KA, Kummerow FA. Disk electrophoresis of human sérum lipoprotein. Nature 1965;205:246-248.
6. Okazaki M, Shiraishi K, Ohno Y et al. Heterogeneity of human high density lipoproteins on high performance liquid chromatography. J Biochem 1982;92:517-524.
7. Burstein M, Scholnick HR, Morfix R. Rapid method for the isolation of lipoproteins from human sérum by precipitation with polyanions. J Lipid Res 1970;11:583-595.
8. Musto J, Lawlor JF. HDL-cholesterol: online separation and analysis utilizing an automated chemistry analyzer [Abstract]. Clin Chem 1993;39:1125.
9. Kakuyama T, Kimura S, Hashiguchi Y. Fully automated determination of HDL-cholesterol from human sérum with Hitachi 911 [Abstract]. Clin Chem 1994;40:1104.
10. Harris N, Galpchian V, Rifai N. Three routine methods for measuring high-density lipoprotein cholesterol compared with the Reference method. Clin Chem 1996;42:738-743.
11. Cohn JS, McNamara JR, Schaefer EJ. Lipoprotein Cholesterol Concentrations in the Plasma of Human Subjects as Measured in the Fed and Fasted States. Clin Chem 1988;34:2456-2459.
12. Assmann G, Schriewer H, Schmitz G et al. Quantification of high-density lipoprotein cholesterol by precipitation with phosphotungstic acid/$MgCl_2$. Clin Chem 1983;29:2026-2030.
13. Sugiuchi H, Uji Y, Okabe H, Irie T et al. Direct Measurement of High-Density Lipoprotein Cholesterol in Serum with Polyethylene Glycol-Modified Enzymes and Sulfated α-Cyclodextrin. Clin Chem 1995;41:717-723.
14. Kimberly M, Leary E, Cole T, Waymack P. Selection, Validation, Standardization and Performance of a Designated Comparison Method for HDL-Cholesterol for Use in the Cholesterol Reference Method Laboratory Network. Clin Chem 1999;45:1803-12.
15. Documentation de Roche Diagnostics
16. Stein EA. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. Dans: Tietz NW, édit. Fundamentals of Clinical Chemistry. 3e édition. Philadelphie: WB Saunders; 1987:448-481.
17. National Cholesterol Education Program Recommendations for Measurement of High-Density Lipoprotein Cholesterol: Executive Summary. Clin Chem. 1995;41:1427-1433.
18. Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. Clin Chem 1986;32:470-474.
19. Kadri N, Douville P, Lachance P. Monoclonal Paraprotein May Interfere with the Roche Direct HDL-C Plus Assay. Lettre à l'éditeur: Clin Chem 2002;48:964.
20. Thomas L, éditeur. Labor und Diagnose, 4e édition Marburg: Die Medizinische Verlagsgesellschaft 1992:208.
21. Assmann G. At what levels of total low- or high-density lipoprotein cholesterol should diet/drug therapy be initiated? European guidelines. Amer J Cardiol 1990;65:11F.
22. Assmann G, Schriewer H, Schmitz G et al. Quantification of high-density lipoprotein cholesterol by precipitation with phosphotungstic acid/$MgCl_2$. Clin Chem 1983;29:2026-2030.
23. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). NIH Publication No 01-3670; Mai 2001.
24. Bablok W et al. A General Regression Procedure for Method Transformation. J Clin Chem Clin Biochem 1988;26:783-790.

Les modifications importantes par rapport à la version précédente sont signalées par une barre verticale dans la marge.

Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim

CE

Annexe VI

COBAS INTEGRA 400/700/800

Roche

Diagnostics

LDL-Cholesterol plus 2nd generation
LDL-Cholestérol plus 2e génération

Références des réactifs

COBAS INTEGRA®	175 tests	Réf. 03038866
LDL-Cholesterol plus 2nd generation		System-ID 07 6627 5
Calibrator f.a.s. Lipids	3 × 1 ml	Réf. 12172623
		System-ID 07 6570 8
Precinorm® L	4 × 3 mL	Réf. 10781827
		System-ID 07 9026 5
Precipath® HDL/LDL-C	4 × 3 mL	Réf. 11778552
		System-ID 07 9028 1
NaCl Diluent 9%	6 × 22 ml	Réf. 20756350
		System-ID 07 5635 0
COBAS INTEGRA	150 tests	Réf. 20764337
Cleaner Cassette		System-ID 07 6433 7

● Cassette utilisable sur les analyseurs suivants :

INTEGRA 400/ 400 plus	INTEGRA/ INTEGRA 700	INTEGRA 800
●	●	●

Domaine d'utilisation
La cassette COBAS INTEGRA LDL-Cholesterol plus 2nd generation (LDL_C) contient des réactifs de diagnostic *in vitro* destinés à la détermination quantitative du cholestérol LDL dans le sérum et le plasma (test LDL_C, 0-301 sur COBAS INTEGRA 400 et 0-300 sur COBAS INTEGRA 700/800).

Généralités
Les LDL (Low Density Lipoproteins) jouent un rôle clé dans la genèse et l'évolution de l'athérosclérose, en particulier de l'athérosclérose coronarienne. Elles résultent de l'action de diverses enzymes lipolytiques sur les VLDL (Very Low Density Lipoproteins) riches en triglycérides synthétisées dans le foie. Les LDL sont principalement élimi-nées du plasma par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques des LDL à la surface des cellules du parenchyme hépatique. Une concentration élevée de LDL dans le sang, une augmentation de la durée de séjour de ces lipoprotéines dans le sang associée à une augmentation de la vitesse de transformation biologique conduisent à une perturbation de la fonction de l'endothélium de la paroi vasculaire et à une captation accrue du cholestérol LDL par le système des "phagocytes mononucléés" ainsi que par les fibres musculaires lisses de la paroi vasculaire. Le cholestérol emmagasiné dans une plaque d'athérome provient donc, dans sa majeure partie, des LDL.
Le cholestérol LDL possède, de tous les paramètres, la plus grande valeur clinique pour la prédiction de l'athérosclérose coronarienne. Les traitements hypolipémiants visent de ce fait essentiellement à diminuer le taux de cholestérol LDL afin d'améliorer la fonction de l'endothélium, d'empêcher l'athérosclérose de s'installer ou de progresser et finalement d'éviter la rupture d'une plaque d'athérome.[1,2,3,4]
Il existe plusieurs méthodes de dosage du cholestérol LDL: l'ultracentrifugation (comme méthode de référence), l'électrophorèse des lipoprotéines et les méthodes par précipitation. Dans les méthodes par précipitation, les LDL riches en apolipoprotéine B sont précipitées par le sulfate de polyvinyle, le sulfate de dextran ou des anions polycycliques. La concentration en cholestérol LDL est habituellement obtenue par le calcul, par la différence entre le cholestérol total et le cholestérol des VLDL et HDL contenu dans le surnageant après précipitation des LDL par le sulfate de polyvinyle et le sulfate de dextran. Les "Lipid Research Clinics" recommandent de combiner ultracentrifugation et précipitation à l'aide de polyanions en présence de cations divalents. Les méthodes par précipitation sont longues, non automatisables, et sujettes à des perturbations lorsque les sérums sont hyperlipidémiques, particulièrement si la concentration en acides gras libres est élevée. Une méthode plus récente est basée sur le dosage du cholestérol LDL après immunoadsorption et centrifugation.[5,6]
Le calcul de la concentration en cholestérol LDL à l'aide de la formule de Friedewald est très usité.[7] Cette dernière requiert deux dosages de cholestérol, un dosage de triglycérides ainsi qu'une précipitation des LDL et part du principe qu'il existe une corrélation entre les taux de cholestérol VLDL et de triglycérides dans le sérum à jeun. Dès lors que l'échantillon contient une faible quantité de chylomicrons ou des lipoprotéines anormales, la formule de Friedewald conduit déjà à de faux résultats de cholestérol LDL. Une méthode de détermination simple et fiable du cholestérol LDL sans prétraitement de l'échantillon et sans calcul devenait donc une nécessité.

Principe[8]
Test colorimétrique enzymatique en phase homogène.
La méthode directe de dosage du cholestérol LDL décrite ci-après fait appel à la solubilisation micellaire sélective du cholestérol LDL à l'aide d'un détergent non ionique et à l'interaction d'un dérivé glucidique et de lipoprotéines (VLDL et chylomicrons). Si l'on intègre un détergent dans le dosage enzymatique du cholestérol effectué à l'aide de cholestérol-estérase et de cholestérol-oxydase, le cholestérol des différentes fractions lipoprotéiques présente une réactivité croissante dans l'ordre suivant: HDL < chylomicrons < VLDL < LDL. En présence de Mg^{++}, la réaction enzymatique du cholestérol des VLDL et des chylomicrons est considérablement diminuée par un dérivé glucidique. L'utilisation conjointe d'un dérivé glucidique et d'un détergent rend possible le dosage sélectif du cholestérol LDL dans le sérum. Dans une réaction ultérieure catalysée par la cholestérol-oxydase modifiée par le PEG, le cholestérol est transformé, en présence d'oxygène, en Δ4-cholesténone avec formation d'eau oxygénée.
Cette méthode directe de dosage du cholestérol LDL répond aux objectifs du NCEP (National Cholesterol Education Program, 1995) avec un CV inter-série < 4%, erreur systématique ≤ 4% par rapport à la méthode de référence, erreur analytique totale ≤ 12%.[9]

Ester du cholestérol des LDL + H_2O $\xrightarrow{\text{détergent cholestérol estérase}}$

cholestérol + acides gras libres (solubilisation sélective de micelles)

cholestérol LDL + O_2 $\xrightarrow{\text{cholestérol oxydase}}$ Δ4-cholesténone + H_2O_2

2 H_2O_2 + amino-4 phénazone + HSDA + H^+ + H_2O

$\xrightarrow{\text{peroxydase}}$ dérivé coloré bleu-violet + 5 H_2O

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

Réactifs - composition et concentrations

R1 Tampon, flacons A (liquide) et B (liquide)
R2 = SR Enzymes, flacon C (liquide)

Principes actifs

Composants	Concentrations R1	R2	Test		
MOPS[a]	20,1	20,1	19,2	mmol/l	
HSDA[b]	0,958		0,688	mmol/l	
AOD (recombinante)	≥50		≥36	µkat/l	(≥ 2,2 kU/l)
POD (raifort)	≥167	≥334	≥200	µkat/l	(≥ 12 kU/l)
Sulfate de magnésium 7 H_2O	8,11	1,94	mmol/l		
Amino-4 phénazone	2,46	0,58	mmol/l		
CE (microbienne)	≥50	≥12	µkat/l	(≥ 0,7 kU/l)	
CHOD (microbienne)	≥33	≥8	µkat/l	(≥ 0,5 kU/l)	
pH	6,5	6,8	6,4		

a) acide morpholino-3 propanesulfonique
b) N-(hydroxy-2 sulfo-3 propyl) diméthoxy-3,5 aniline

Les deux réactifs contiennent des stabilisateurs et un conservateur. Pour le volume des réactifs, se reporter à l'étiquette de la cassette.

Précautions d'emploi et mises en garde

Il est impératif d'observer toutes les précautions d'emploi et mises en garde figurant au Chapitre 1, Introduction.

Préparation des réactifs

Prêt à l'emploi.

Conservation et stabilité

Conservation entre 2 et 8°C :	voir la date de péremption sur la cassette.
INTEGRA 400	
Sur l'analyseur, entre 10 et 15°C :	12 semaines
INTEGRA 700/800	
Sur l'analyseur, à 8°C :	12 semaines

Prélèvement et préparation des échantillons

Seuls les échantillons suivants ont été testés et peuvent être utilisés.
Sérum : sérum recueilli sur tubes standard.
Plasma : plasma recueilli sur héparinate de lithium, de sodium, d'ammonium ou EDTA tripotassique (*cf.* Limites d'utilisation - interférences). Conserver le plasma à 4°C avant le dosage. Le plasma recueilli sur EDTA est intéressant dans la mesure où les lipoprotéines sont plus stables en cas de conservation à 4°C.
Les échantillons prélevés à jeun ou non peuvent être utilisés pour l'analyse. Les valeurs post-prandiales sont légèrement inférieures aux valeurs à jeun. Des valeurs post-prandiales comparables ont été obtenues avec la méthode Bêta-Quant.[10,11]
Recueillir le sang à l'aide d'un tube de prélèvement sous vide ou d'une seringue. Les échantillons doivent être dosés de préférence le jour du prélèvement.
En cas d'utilisation de tubes primaires, suivre les instructions données par le fabricant.

Stabilité :[12] 7 jours entre 2 et 8°C
30 jours à -70°C

Ne pas utiliser d'échantillons conservés à -20°C. La congélation est uniquement recommandée à -70°C.
Les échantillons qui contiennent un précipité doivent être centrifugés avant l'analyse.

Matériel fourni

Voir paragraphe « Réactifs - composition et concentrations »

Matériel auxiliaire nécessaire

1. NaCl à 9,0% (solution saline isotonique 10 fois plus concentrée) pour la post-dilution automatique des échantillons. Utiliser le NaCl Diluent 9% Réf. 20756350, System-ID 07 5635 0, ou préparer la solution de NaCl à 9,0% à partir de comprimés de chlorure de sodium ou de solutions de sérum physiologique concentrées du commerce. La solution de NaCl est placée dans la position prédéfinie du portoir.
2. COBAS INTEGRA Cleaner Cassette, Réf. 20764337, System-ID 07 6433 7. Il est recommandé de programmer des cycles de lavage supplémentaires pour l'analyse simultanée de certains tests sur les analyseurs COBAS INTEGRA. Pour plus d'informations sur les combinaisons de tests nécessitant des cycles de lavage supplémentaires, se référer au Chapitre 1, Introduction, Partie III.

Mode opératoire

Pour garantir le bon fonctionnement du test, se conformer aux instructions relatives à l'analyseur utilisé indiquées dans la présente notice. Se référer au manuel d'utilisation approprié ainsi qu'aux instructions spécifiques concernant le réglage des appareils.

Application pour le sérum et le plasma

INTEGRA 400 Définition du test

Mode de mesure	Absorbance
Mode de calcul	Point final
Mode réactionnel	R1-S-SR
Sens de la réaction	Croissant
Longueur d'onde A/B	583/659 nm
Calc. premier/dernier	33/69
Domaine de mesure	0-14,2 mmol/l (0-550 mg/dl)
avec postdilution	0-56,8 mmol/l (0-2 200 mg/dl)
Facteur de postdilution	4[c]
Unité	mmol/l

c) L'utilisation d'un facteur de dilution < 4 n'est pas autorisée.

Paramètres de pipetage

		Diluant (H_2O)
R1	150 µl	
Echantillon	2 µl	7 µl
SR	50 µl	
Volume total	209 µl	

INTEGRA 700/800 Définition du test

Mode de mesure	Absorbance
Mode de calcul	Point final
Mode réactionnel	R1-S-SR
Sens de la réaction	Croissant
Longueur d'onde A/B	583/659 nm
Calc. premier/dernier	44/98
Domaine de mesure	0-14,2 mmol/l (0-550 mg/dl)
avec postdilution	0-56,8 mmol/l (0-2 200 mg/dl)
Facteur de postdilution	4[d]
Unité	mmol/l

d) L'utilisation d'un facteur de dilution < 4 n'est pas autorisée.

Paramètres de pipetage

		Diluant (H_2O)
R1	150 µl	
Echantillon	2 µl	7 µl
SR	50 µl	
Volume total	209 µl	

Calibration

Calibrateur	C.f.a.s. Lipids Utiliser de l'eau désionisée pour le calibrateur zéro.
Mode de calibration	Régression linéaire
Nombre de répliques	Duplication recommandée
Fréquence des calibrations	A chaque lot

Traçabilité : la méthode a été standardisée selon le CDC.[e]. (précipitation par ultracentrifugation par héparine/manganèse et selon Abell-Kendall)[12]
e) Center for Disease Control

Contrôle de qualité

Contrôle de qualité	Precinorm L, Precipath HDL/LDL-C
Fréquence des contrôles	24 h recommandé
Séquence de contrôle	Au choix de l'utilisateur
Contrôle après calibration	Recommandé

Les matériaux de contrôle de qualité ne doivent être utilisés que pour évaluer l'exactitude et la précision. Le Comité de Standardisation des Laboratoires (Laboratory Standardization Panel) du National Cholesterol Education Program aux Etats-Unis recommande l'utilisation de deux concentrations de contrôle, l'une dans le domaine de la normale (< 3,37 mmol/l ou < 130 mg/dl) et l'autre dans le domaine de risque élevé (< 4,14 mmol/l ou < 160 mg/dl).

Calcul des résultats

Les analyseurs COBAS INTEGRA calculent automatiquement la concentration en analyte de chaque échantillon. Pour plus de détails, se référer au Chapitre 7, Données analytiques, Manuel d'utilisation (pour COBAS INTEGRA 700), ou à la partie Données analytiques de l'Aide en ligne (pour COBAS INTEGRA 400/800).

Facteur de conversion : mmol/l x 38,66 = mg/dl

Limites d'utilisation - interférences

Les recommandations du National Cholesterol Education Program (NCEP) sont fondées sur les valeurs dans le sérum, et lors de la classification des patients, il faut utiliser les valeurs dans le sérum ou des valeurs équivalentes. Par conséquent, le NCEP recommande d'utiliser un facteur de 1,03 pour convertir les valeurs déterminées dans le plasma recueilli sur EDTA en valeurs dans le sérum. Cependant, des recherches internes ont montré qu'un facteur de 1,06 est plus approprié pour le réactif COBAS INTEGRA LDL plus. Afin de respecter l'objectif d'un biais < ±4% fixé par le NCEP en 1995, il est recommandé à chaque laboratoire de valider ce facteur de conversion et de le saisir lors de la programmation des réglages de l'analyseur pour le test LDL_C (0-301 sur COBAS INTEGRA 400 et 0-300 sur COBAS INTEGRA 700/800). Les affections hépatiques ont une influence sur le métabolisme des lipides ; les taux de cholestérol HDL et de cholestérol LDL ne présentent de ce fait qu'un intérêt diagnostique limité. Chez certains patients atteints de maladies hépatiques, le taux de cholestérol LDL peut être significativement inférieur à celui obtenu par la méthode de référence (Bêta-Quant).
Critère d'acceptabilité : recouvrement ± 10% par rapport à la valeur initiale.

Sérum, plasma

Hémolyse	Pas d'interférence significative de l'hémoglobine jusqu'à 0,62 mmol/l (10 g/l).
Ictère	Pas d'interférence significative de la bilirubine jusqu'à 684 µmol/l (40 mg/dl). Ces données reposent sur le modèle de Glick. Pour plus de détails, voir commentaire ci-dessus (affections hépatiques).
Lipémie	Pas d'interférence significative par Intralipid jusqu'à 400 mg/dl (modèle de Glick). Pas d'interférence significative par des taux de triglycérides endogènes jusqu'à 1200 mg/dl. Il n'y a pas de concordance satisfaisante entre la turbidité et la concentration en triglycérides.[13]
Autres	Dans de rares cas, des concentrations élevées d'immunoglobulines peuvent conduire à l'obtention de résultats faussement élevés. Dans de très rares cas, la gammapathie, en particulier de type IgM (macroglobulinémie de Waldenström), peut conduire à des résultats erronés.

Pour le diagnostic, les résultats doivent toujours être confrontés aux données de l'anamnèse du patient, au tableau clinique et aux résultats d'autres examens.

Valeurs de référence[14]

Valeurs guides pour l'estimation du risque de maladie coronarienne

Adultes :		
Optimal	< 2,59 mmol/l	(< 100 mg/dl)
Proche optimal/ supérieur optimal	2,59-3,34 mmol/l	(100-129 mg/dl)
Limite supérieure	3,37-4,12 mmol/l	(130-159 mg/dl)
Risque élevé	4,14-4,89 mmol/l	(160-189 mg/dl)
Risque très élevé	≥ 4,92 mmol/l	(≥ 190 mg/dl)

Chaque laboratoire devra vérifier la validité de ces valeurs et établir au besoin ses propres domaines de référence selon la population examinée.

Performances analytiques[12]

Les résultats indiqués ci-dessous ont été obtenus avec des analyseurs COBAS INTEGRA. Les résultats obtenus au laboratoire peuvent différer de ceux-ci.

Précision

La reproductibilité a été déterminée à l'aide d'échantillons humains et de contrôles selon un protocole interne (précision intra-série n = 21, inter-série n = 21). Les résultats suivants ont été obtenus :

	Taux 1	Taux 2
Moyenne	0,62 mmol/l (24,0 mg/dl)	4,29 mmol/l (166 mg/dl)
CV intra-série	1,5%	1,1%
Moyenne	2,03 mmol/l (78,5 mg/dl)	5,57 mmol/l (215 mg/dl)
CV inter-série	1,9%	1,8%

Sensibilité analytique (limite inférieure de détection)

0,10 mmol/l (3,87 mg/dl)
La limite de détection correspond au plus faible taux d'analyte mesurable pouvant être distingué de zéro. Elle est obtenue par le calcul et correspond au triple de l'écart-type résultant de 21 mesures du standard zéro (standard 0 + 3s, précision intra-série, n = 21).

Comparaison de méthodes

Les taux de cholestérol LDL dans le sérum et le plasma humains, obtenus avec la cassette COBAS INTEGRA LDL-Cholesterol plus 2nd generation sur l'analyseur COBAS INTEGRA 700, ont été comparés à ceux obtenus avec le même réactif sur l'analyseur Roche/Hitachi 917.
Les concentrations obtenues étaient situées entre 0,72 et 7,02 mmol/l (27,7 et 270 mg/dl).

	Roche/Hitachi 917
n	55
Coeff. de corrélation (r)	0,996
Régr. linéaire	$y = 0{,}96x + 0{,}11$ mmol/l
Passing/Bablok[15]	$y = 1{,}01x + 0{,}01$ mmol/l

Bibliographie

1. Rifai N, Warnick GR, McNamara JR, Belcher JD, Grinstead GF, Frantz Jr ID. Measurement of Low-Density-Lipoprotein Cholesterol in Serum: a Status Report. Clin Chem 1992;38:150-160.
2. Bachorik PS. Measurement of Low-Density Lipoprotein Cholesterol. Dans: Rifai N, Warnick GR, Dominiczak MH, éds. Handbook of Lipoprotein testing. 2e édition. Washington , DC: AACC Press 2000;12:245-263.
3. National Cholesterol Education Program. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). NIH Publication No. 93-3095, 1995.
4. Naito HK, Strong JP, Scott MG, Roheim PS, Asztalos BF, Zilversmit DB, Srinivasan SR, Berenson GS, Wilson PWF, Scanu AM, Malikow MR. Atherogenesis: current topics on etiology and risk factors. Clin Chem No. 1, 1995;41:132-133.
5. Wieland H, Seidel D. Quantitative Lipoprotein Electrophoresis. Dans: Handbook of Electrophoresis, Vol III, ed. Lewis A., Boca Raton: CRC Press 1983:83-102.
6. Armstrong V, Seidel D. Evaluation of a Commercial Kit for the Determination of LDL-Cholesterol in Serum Based on Precipitation of LDL with Dextran Sulfate. Ärztl Lab 1985;31:325-330.
7. Friedewald WF, Levy RI, Frederickson DS. Estimation of LDL-Cholesterol Concentration without Use of the Preparative Ultra-centrifuge. Clin Chem 1972;18:499-502.
8. Sugiuchi H, Irie T, Uji Y, Ueno T, Chaen T, Uekama K, Okabe H, Homogenous assay for measuring low-density lipoprotein cholesterol in serum with triblock copolymer and α-cyclodextrin sulfate Clin Chem 1998;44:522-531.
9. LDL Cholesterol Method Certification Protocol for Manufacturers. National Reference System for Cholesterol. Cholesterol Reference Method Laboratory Network. October 1997.
10. Cohn JS, McNamara JR, Schaefer EJ. Lipoprotein Cholesterol Concentrations in the Plasma of Human Subjects as Measured in the Fed and Fasted States. Clin Chem 1988;34:2456-2459.
11. Pisani T, Gebski CP, Leary ET, et al. Accurate Direct Determination of Low-Density Lipopotein Cholesterol Using an Immunoseparation Reagent and Enzymatic Cholesterol Assay. Arch Pathol Lab Med 1995;119:1127.
12. Documentation de Roche Diagnostics
13. Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. Clin Chem 1986;32:470-474.
14. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). NIH Publication No 01-3670; Mai 2001.
15. Bablok W et al. A General Regression Procedure for Method Transformation. J Clin Chem Clin Biochem 1988;26:783-790.

Les modifications importantes par rapport à la version précédente sont signalées par une barre verticale dans la marge.

Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim

CE

Annexe VII

COBAS INTEGRA 400/700/800

Roche

Diagnostics

Tina-quant Ⓐ Apolipoprotein A-1 ver.2

Tina-quant Ⓐ Apolipoprotéine A-1 version 2

Références des réactifs

COBAS INTEGRA Tina-quant Ⓐ Apolipoprotein A-1 ver.2	100 tests	Réf. **03032566** 122 System-ID 07 6568 6
Calibrator f.a.s. Lipids	3 × 1 ml	Réf. **12172623** 122
Calibrator f.a.s. Lipids (pour les USA)	3 × 1 ml	Réf. **12172623** 160 System-ID 07 6570 8
Precinorm L	4 × 3 ml	Réf. **10781827** 122 System-ID 07 9026 5
Precipath L	4 × 3 ml	Réf. **11285874** 122 System-ID 07 9500 3
NaCl Diluent 9%	6 × 22 ml	Réf. **20756350** 322 System-ID 07 5635 0

● Cassette utilisable sur les analyseurs suivants :

COBAS INTEGRA 400/400 plus	COBAS INTEGRA 700	COBAS INTEGRA 800
●	●	●

Domaine d'utilisation

La cassette COBAS INTEGRA Tina-quant Ⓐ Apolipoprotein A-1 ver.2 (APOAT) contient des réactifs de diagnostic *in vitro* destinés à la détermination immunologique quantitative de l'apolipoprotéine A-1 humaine dans le sérum et le plasma sur les analyseurs COBAS INTEGRA (test APOAT, 0-568).

Généralités[1,2]

Les apolipoprotéines constituent la partie protéique des lipoprotéines. Les lipoprotéines sont classées en fonction de leur densité en ultracentrifugation de flottation. L'apolipoprotéine A-1 est le constituant protéique majeur des HDL (High Density Lipoproteins). Les HDL sont synthétisées dans l'intestin et le foie. Elles transportent le cholestérol excédentaire des cellules des tissus extra-hépatiques et des cellules périphériques vers le foie. En outre, l'apolipoprotéine A-1 active la lécithine-cholestérol-acyl-transférase (LCAT) qui catalyse l'estérification du cholestérol, ce qui entraîne une augmentation de la capacité de transport des lipides des lipoprotéines. Les taux d'apolipoprotéine A-1 augmentent en cas de maladie hépatique, lors de la grossesse, et à la suite d'une administration d'œstrogènes (contraceptifs oraux, par ex.). Les taux d'apolipoprotéine A-1 diminuent en cas d'hypoalphalipoprotéinémie héréditaire (maladie de Tangier, par ex.), de cholestase, de septicémie et d'athérosclérose.
Le foie synthétise également les VLDL (Very Low Density Lipoproteins) qui contiennent principalement des triglycérides et du cholestérol. En présence de lipoprotéine-lipase, les triglycérides sont hydrolysés et les LDL (Low Density Lipoproteins) comportant une proportion élevée de cholestérol sont formées. L'apolipoprotéine B est le constituant majeur des LDL.

Le dosage simultané de l'apolipoprotéine A-1 et de l'apolipoprotéine B et le calcul du rapport apolipoprotéine B / apolipoprotéine A-1 reflètent particulièrement bien un trouble du métabolisme des lipides et le risque d'athérosclérose ou de maladie coronarienne, et constituent de ce fait un excellent complément aux dosages classiques de cholestérol HDL et LDL. Un taux élevé d'apolipoprotéine A-1 (HDL) et un faible taux d'apolipoprotéine B (LDL) sont en étroite corrélation avec un faible risque de développer de telles maladies.

Principe[3,4,5,6]

Test immunoturbidimétrique

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

Réactifs - composition et concentrations

R1 Tampon TRIS : 50 mmol/l, pH 8,0 ; PEG : 3,8% ; détergent ; conservateur, flacon A (liquide)

SR Anticorps (de mouton) anti-apolipoprotéine A-1 humaine : dépend du titre de l'antisérum ; tampon TRIS : 100 mmol/l, pH 8,0 ; conservateur, flacon C (liquide)

Pour le volume des réactifs, se reporter à l'étiquette de la cassette.

Précautions d'emploi et mises en garde

Il est impératif d'observer toutes les précautions d'emploi et mises en garde figurant au Chapitre 1, Introduction.

Préparation des réactifs

Prêt à l'emploi.

Conservation et stabilité

Conservation entre 2 et 8°C :	voir la date de péremption sur la cassette.
Analyseurs COBAS INTEGRA 400/400 plus	
Sur l'analyseur, entre 10 et 15°C :	12 semaines
Analyseurs COBAS INTEGRA 700/800	
Sur l'analyseur, à 8°C :	12 semaines

Prélèvement et préparation des échantillons

Pour le prélèvement et la préparation des échantillons, utiliser uniquement des tubes ou récipients de recueil appropriés.
Seuls les échantillons suivants ont été testés et peuvent être utilisés.
Sérum : Séparer immédiatement le sérum du caillot et l'analyser rapidement.
Plasma : Plasma recueilli sur héparinate de lithium, de sodium, d'ammonium ou EDTA disodique, dipotassique ou tripotassique.
En cas d'utilisation de tubes primaires, suivre les instructions données par le fabricant.
Les échantillons et les contrôles sont automatiquement prédilués au 1/21 (rapport 1+20) à l'aide de solution de NaCl.

Stabilité :[7,8] 1 jour entre 20 et 25°C
3 jours entre 4 et 8°C
2 mois à -20°C (une seule congélation possible)

Les échantillons qui contiennent un précipité doivent être centrifugés avant l'analyse.

Matériel fourni
Voir paragraphe « Réactifs - composition et concentrations »

Matériel auxiliaire nécessaire
NaCl 9% (solution saline isotonique 10 fois plus concentrée) pour la post-dilution automatique. Utiliser la solution NaCl Diluent 9%, Réf. 20756350, System-ID 07 5635 0, ou préparer la solution de NaCl 9% à partir de comprimés de chlorure de sodium ou de solutions de sérum physiologique concentrées du commerce. La solution de NaCl 9% est placée sur le rack dans sa position prédéfinie. Elle est stable 28 jours sur les analyseurs COBAS INTEGRA 400/400 plus/700/800.

Mode opératoire
Pour garantir le bon fonctionnement du test, se conformer aux instructions relatives à l'analyseur utilisé indiquées dans la présente notice. Pour les instructions spécifiques de l'analyseur, se référer au manuel d'utilisation approprié.

Application pour le sérum et le plasma

Analyseurs COBAS INTEGRA 400/400 plus Définition du test

Mode de mesure	Absorbance
Mode de calcul	Point final
Mode réactionnel	D-R1-S-SR
Sens de la réaction	Augmentation
Longueur d'onde A/B	340/659 nm
Calc. premier/dernier	33/68
Domaine de mesure typique	0,20-4,0 g/l (20-400 mg/dl ou 7,14-143 µmol/l)
en cas de réanalyse	0,10-4,0 g/l (10-400 mg/dl ou 3,57-143 µmol/l)
Effet prozone typique	> 6 g/L (> 600 mg/dl ou > 214 µmol/l)
Vérification excès antigène	Non
Facteur de prédilution	21
Facteur de postdilution	Non
Facteur de postconcentration	2 recommandé
Unité	g/l

Paramètres de pipetage

		Diluant (H_2O)
R1	100 µl	
Echantillon	3 µl	20 µl
SR	25 µl	10 µl
Volume total	158 µl	

Analyseurs COBAS INTEGRA 700/800 Définition du test

Mode de mesure	Absorbance
Mode de calcul	Point final
Mode réactionnel	D-R1-S-SR
Sens de la réaction	Augmentation
Longueur d'onde A/B	340/659 nm
Calc. premier/dernier	44/96
Domaine de mesure typique	0,20-4,0 g/l (20-400 mg/dl ou 7,14-143 µmol/l)
en cas de réanalyse	0,10-4,0 g/l (10-400 mg/dl ou 3,57-143 µmol/l)
Effet prozone typique	> 6 g/L (> 600 mg/dl ou > 214 µmol/l)
Vérification excès antigène	Non
Facteur de prédilution	21
Facteur de postdilution	Non
Facteur de postconcentration	2 recommandé
Unité	g/l

Paramètres de pipetage

		Diluant (H_2O)
R1	100 µl	
Echantillon	3 µl	20 µl
SR	25 µl	10 µl
Volume total	158 µl	

Calibration

Calibrateur	Calibrator f.a.s. Lipids
Rapports de dilution du calibrateur	1/10,5 ; 1/16 ; 1/21 ; 1/51 ; 1/101 Dilution automatique avec une solution de NaCl à 0,9% comme calibrateur zéro
Mode de calibration	Logit/log 4
Nombre de répliques	Duplication recommandée
Fréquence des calibrations	A chaque lot et si le contrôle de qualité l'exige

Entrer la valeur théorique de l'apolipoprotéine A-1 spécifique du lot du calibrateur non dilué indiquée sur la notice du calibrateur C.f.a.s. Lipids.
Traçabilité : la méthode a été standardisée par rapport à la préparation de référence de l'IFCC SP1-01 (WHO-IRP, octobre 1992) pour l'apolipoprotéine A-1 et par rapport à la préparation de référence de l'IFCC SP3-07 pour l'apolipoprotéine B.[9,10,11,12]

Contrôle de qualité

Valeurs de référence	Precinorm L
Limites pathologiques	Precipath L
Fréquence des contrôles	24 h recommandé
Séquence de contrôle	Au choix de l'utilisateur
Contrôle après calibration	Recommandé

Calcul des résultats
Les analyseurs COBAS INTEGRA calculent automatiquement la concentration en analyte de chaque échantillon. Pour plus de détails, se référer au Chapitre 7, Données analytiques, Manuel d'utilisation (pour l'analyseur COBAS INTEGRA 700), ou à la partie Données analytiques de l'Aide en ligne (pour les analyseurs COBAS INTEGRA 400/400 plus/800).

Facteurs de conversion [13]: g/l x 35,7 = µmol/l
g/l x 100 = mg/dl
mg/dl x 0,357 = µmol/l

Limites d'utilisation - interférences
Critère d'acceptabilité : recouvrement ± 10% par rapport à la valeur initiale.
Sérum, plasma

Hémolyse	Pas d'interférence significative.
Ictère	Pas d'interférence significative.
Lipémie (Intralipid)	Pas d'interférence significative jusqu'à un indice L de 1000. Il n'y a pas de concordance satisfaisante entre la turbidité et la concentration en triglycérides.
Facteurs rhumatoïdes	Pas d'interférence significative.
Autres	Dans de très rares cas, la gammapathie, en particulier de type IgM (macroglobulinémie de Waldenström), peut conduire à des résultats erronés.

Pour le diagnostic, les résultats doivent toujours être confrontés aux données de l'anamnèse du patient, au tableau clinique et aux résultats d'autres examens.

Valeurs de référence[14]
Les valeurs suivantes ont été déteminées sur des échantillons de sérum d'adultes sains :

Apolipoprotéine A-1

Femmes	1,08-2,25 g/l
n = 150	(108-225 mg/dl ou 38,6-80,3 µmol/l)
Hommes	1,04-2,02 g/l
n = 150	(104-202 mg/dl ou 37,1-72,1 µmol/l)

Chaque laboratoire devra vérifier la validité de ces valeurs et établir au besoin ses propres domaines de référence selon la population examinée.

Performances analytiques[14]
Les résultats indiqués ci-dessous ont été obtenus avec des analyseurs COBAS INTEGRA. Les résultats obtenus au laboratoire peuvent différer de ceux-ci.

Précision
La reproductibilité a été déterminée à l'aide d'échantillons humains et de contrôles selon un protocole interne (précision intra-série n = 21, inter-série n = 21). Les résultats suivants ont été obtenus :

	Taux 1	Taux 2
Moyenne	0,88 g/l (88 mg/dl ou 31,4 µmol/l)	1,64 g/l (164 mg/dl ou 58,5 µmol/l)
CV intra-série	1,0%	0,8%
CV inter-série	2,4%	1,7%

Sensibilité analytique (limite inférieure de détection)
0,058 g/L (5,8 mg/dl ou 2,07 µmol/l)
La limite de détection correspond au plus faible taux d'analyte mesurable pouvant être distingué de zéro. Elle est obtenue par le calcul et correspond au triple de l'écart-type du standard zéro (standard 0 + 3s, précision intra-série, n = 21).

Comparaison de méthodes
Les taux d'apolipoprotéine A-1 dans le sérum humain obtenus avec la cassette COBAS INTEGRA ▣ Apolipoprotein A-1 ver.2 (APOAT) sur l'analyseur COBAS INTEGRA 400 ont été comparés avec ceux obtenus avec le test COBAS INTEGRA Apolipoprotein A-1 (APOA) précédent sur les analyseurs COBAS INTEGRA 400 et Roche/Hitachi 917.
Les concentrations obtenues étaient situées entre 0,10 et 3,05 g/l (10 et 305 mg/dl ou 3,57 et 109 µmol/l).

		Analyseur COBAS INTEGRA 400	Roche/Hitachi 917
n	(n)	78	104
Coeff. de corrélation	(r)	0,940	0,999
Régr. linéaire		$y = 0{,}82x + 0{,}32$ g/l	$y = 0{,}97x + 0{,}05$ g/l
Passing/Bablok		$y = 0{,}87x + 0{,}25$ g/l	$y = 0{,}96x + 0{,}05$ g/l

Bibliographie
1. Riesen WF. Apolipoproteine. Dans: Thomas L, éd. Labor und Diagnose. 5e édition. Francfort 1998:171-190
2. Brewer HB, Gregg RE, Hoeg JM, Fojo SS. Apolipoproteins and lipoproteins in human plasma: an overview. Clin Chem. 1988;34:B4-B8.
3. Becker W, Rapp W, Schwick HG, Störiko K. Methoden zur quantitativen Bestimmung von Plasmaproteinen durch Immunpräzipitation. Z Klin Chem Klin Biochem 1968;6:113-122.
4. Siedel J, Schiefer S, Rosseneu M, Bergeaud R, De Keersgieter W, Pautz B, Vinaimont N, Ziegenhorn J. Immunoturbidimetric method for routine determinations of apolipoproteins A-I, A-II, and B in normo- and hyperlipemic sera compared with immunonephelometry. Clin Chem 1988;34:1821-1825.
5. Rifai N, King ME. Immunoturbidimetric assays of apolipoproteins A, AI, AII, and B in serum. Clin Chem 1986;32:957-961.
6. Naito HK. Reliability of lipid, lipoprotein, and apolipoprotein measurements. Clin Chem 1988;34:B84-B94.
7. Guder WG, Narayanan S, Wisser H, Zawta B. List of Analytes; Pre-Analytical Variables . Brochure dans: Samples: From the Patient to the Laboratory. Darmstadt: GIT-Verlag 1996.
8. Evans K, Mitcheson J, Laker M. Effect of Storage at 4°C and -20°C on Lipid, Lipoprotein, and Apolipoprotein Concentrations. Clin Chem 1995;41:392-396.
9. Marcovina SM, Albers JJ, Dati F, Ledue TB, Ritchie RF. International federation of clinical chemistry standardization project for measurements of apolipoproteins A-I and B. Clin Chem 1991;37:1676-1682.
10. Albers JJ, Marcovina SM, Kennedy H. International federation of clinical chemistry standardization project for measurements of apolipoproteins A-I and B. II. Evaluation and selection of candidate reference materials. Clin Chem 1992;38:658-662.
11. Marcovina SM, Albers JJ, Henderson LO, Hannon WH. International federation of clinical chemistry standardization project for measurements of apolipoproteins A-I and B. III. Comparability of apolipoprotein A-I values by use of international reference material. Clin Chem 1993;39:773-781.
12. Marcovina SM, Albers JJ, Kennedy H, Mei JV, Henderson LO, Hannon WH. International federation of clinical chemistry standardization project for measurements of apolipoproteins A-I and B. IV. Comparability of apolipoprotein B values by use of international reference material. Clin Chem. 1994;40:586-592.
13. Young DS, Huth EJ. SI Units For Clinical Measurement. American College of Physicians, 1998.
14. Documentation de Roche Diagnostics

Les modifications importantes par rapport à la version précédente sont signalées par une barre verticale dans la marge.
©2005 Roche Diagnostics

Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim

CE

Annexe VIII

COBAS INTEGRA 400/700/800

Roche

Diagnostics

Tina-quant® Ⓐ Apolipoprotein B ver.2

Tina-quant® Ⓐ Apolipoprotéine B 2e version

Références des réactifs

COBAS INTEGRA®	100 tests	Réf. **03032574** 122
Tina-quant Ⓐ Apolipoprotein B ver.2		ID 07 6569 4
Calibrator f.a.s. Lipids	3 × 1 ml	Réf. **12172623** 122
Calibrator f.a.s. Lipids (pour les USA)	3 × 1 ml	Réf. **12172623** 160 System-ID 07 6570 8
Precinorm® L	4 × 3 ml	Réf. **10781827** 122 System-ID 07 9026 5
Precipath® L	4 × 3 ml	Réf. **11285874** 122 System-ID 07 9500 3
NaCl Diluent 9%	6 × 22 ml	Réf. **20756350** 322 System-ID 07 5635 0

● Cassette utilisable sur les analyseurs suivants :

INTEGRA 400/ 400 plus	INTEGRA/ INTEGRA 700	INTEGRA 800
●	●	●

Domaine d'utilisation

La cassette COBAS INTEGRA Tina-quant Ⓐ Apolipoprotein B ver.2 (APOBT) contient des réactifs de diagnostic *in vitro* destinés à la détermination immunologique quantitative de l'apolipoprotéine B humaine dans le sérum et le plasma sur les analyseurs COBAS INTEGRA (test APOBT, 0-569).

Généralités[1,2]

Les apolipoprotéines constituent la partie protéique des lipoprotéines. Les lipoprotéines sont classées en fonction de leur densité en ultracentrifugation de flottation. Le foie synthétise les VLDL (Very Low Density Lipoproteins) qui contiennent principalement des triglycérides et du cholestérol. En présence de lipoprotéine-lipase, les triglycérides sont hydrolysés et les LDL (Low Density Lipoproteins) comportant une proportion élevée de cholestérol sont formées. L'apolipoprotéine B est le constituant majeur des LDL. Environ un tiers de ces particules de LDL apporte le cholestérol aux cellules périphériques. Les deux autres tiers sont métabolisés par le foie. La fixation de LDL dans ces tissus se fait par l'intermédiaire de récepteurs LDL. Les concentrations en apolipoprotéine B augmentent au cours de la grossesse, lors d'hypercholestérolémie, de dysfonctionnement des récepteurs LDL, d'obstruction biliaire, d'hyperlipémie de type II et de syndrome néphrotique. Les concentrations en apolipoprotéine B diminuent lors de maladies hépatiques, de l'α-β-lipoprotéinémie, des septicémies et en cas d'administration d'œstrogènes.

Le dosage simultané de l'apolipoprotéine A-1 et de l'apolipoprotéine B et le calcul du rapport apolipoprotéine B / apolipoprotéine A-1 reflètent particulièrement bien un trouble du métabolisme des lipides et le risque d'athérosclérose ou de maladie coronarienne, et constituent de ce fait un excellent complément aux dosages classiques de cholestérol HDL et LDL. Un taux élevé d'apolipoprotéine A-1 (HDL) et un faible taux d'apolipoprotéine B (LDL) sont en étroite corrélation avec un faible risque de développer de telles maladies.

Principe[3,4,5,6]

Test immunoturbidimétrique
En présence d'un antisérum spécifique, l'apolipoprotéine B humaine forme un précipité qui peut être mesuré par turbidimétrie à 340 nm.

Réactifs - composition et concentrations

R1 Tampon TRIS : 50 mmol/l, pH 8,0 ; PEG : 4,2% ; détergent ; conservateur, flacon A (liquide)
SR Anticorps (de mouton) anti-apolipoprotéine B humaine : dépend du titre de l'antisérum ; tampon TRIS : 100 mmol/l, pH 8,0 ; conservateur, flacon C (liquide)
Pour le volume des réactifs, se reporter à l'étiquette de la cassette.

Précautions d'emploi et mises en garde

Il est impératif d'observer toutes les précautions d'emploi et mises en garde figurant au Chapitre 1, Introduction.

Préparation des réactifs

Prêt à l'emploi.

Conservation et stabilité

Conservation entre 2 et 8°C :	voir la date de péremption sur la cassette.
COBAS INTEGRA 400/400 plus	
Sur l'analyseur, entre 10 et 15°C :	12 semaines
COBAS INTEGRA 700/800	
Sur l'analyseur, à 8°C :	12 semaines

Prélèvement et préparation des échantillons

Pour le prélèvement et la préparation des échantillons, utiliser uniquement des tubes ou récipients de recueil appropriés.
Seuls les échantillons suivants ont été testés et peuvent être utilisés.
Sérum : séparer immédiatement le sérum du caillot et l'analyser rapidement.
Plasma : recueilli sur héparinate de lithium, de sodium, d'ammonium ou EDTA disodique, dipotassique ou tripotassique.
En cas d'utilisation de tubes primaires, suivre les instructions données par le fabricant.
Les échantillons et les contrôles sont automatiquement prédilués au 1/21 (rapport 1+20) à l'aide de solution de NaCl.

Stabilité :[7,8] 1 jour entre 20 et 25°C
3 jours entre 4 et 8°C
2 mois à -20°C (une seule congélation possible)

Les échantillons qui contiennent un précipité doivent être centrifugés avant l'analyse.

Matériel fourni
Voir paragraphe « Réactifs - composition et concentrations »

Matériel auxiliaire nécessaire
NaCl à 9% (solution saline isotonique 10 fois plus concentrée) pour la dilution automatique des échantillons et les séries de dilution pour standards. Utiliser NaCl Diluent 9%, Réf. 20756350, System-ID 07 5635 0, ou préparer la solution de NaCl 9% à partir de comprimés de chlorure de sodium ou de solutions de sérum physiologique concentrées du commerce. La solution de NaCl est placée dans la position prédéfinie du portoir.

Mode opératoire
Pour garantir le bon fonctionnement du test, se conformer aux instructions relatives à l'analyseur utilisé indiquées dans la présente notice. Pour les instructions spécifiques de l'analyseur, se référer au manuel d'utilisation approprié.

Application pour le sérum et le plasma

COBAS INTEGRA 400/400 plus Définition du test

Mode de mesure	Absorbance
Mode de calcul	Point final
Mode réactionnel	D-R1-S-SR
Sens de la réaction	Augmentation
Longueur d'onde A/B	340/659 nm
Calc. premier/dernier	33/68
Domaine de mesure typique	0,20-4,0 g/l (20-400 mg/dl ou 0,76-15,2 µmol/l)
en cas de réanalyse	0,10-4,0 g/l (10-400 mg/dl ou 0,38-15,2 µmol/l)
Effet prozone typique	> 6 g/l (> 600 mg/dl ou > 22,7 µmol/l)
Vérification excès antigène	Non
Facteur de prédilution	21
Facteur de postdilution	Non
Facteur de postconcentration	2 recommandé
Unité	g/l

Paramètres de pipetage

		Diluant (H_2O)
R1	100 µl	
Echantillon	6 µl	20 µl
SR	25 µl	10 µl
Volume total	161 µl	

COBAS INTEGRA 700/800 Définition du test

Mode de mesure	Absorbance
Mode de calcul	Point final
Mode réactionnel	D-R1-S-SR
Sens de la réaction	Augmentation
Longueur d'onde A/B	340/659 nm
Calc. premier/dernier	44/96
Domaine de mesure typique	0,20-4,0 g/l (20-400 mg/dl ou 0,76-15,2 µmol/l)
en cas de réanalyse	0,10-4,0 g/l (10-400 mg/dl ou 0,38-15,2 µmol/l)
Effet prozone typique	> 6 g/l (> 600 mg/dl ou > 22,7 µmol/l)
Vérification excès antigène	Non
Facteur de prédilution	21
Facteur de postdilution	Non
Facteur de postconcentration	2 recommandé
Unité	g/l

Paramètres de pipetage

		Diluant (H_2O)
R1	100 µl	
Echantillon	6 µl	20 µl
SR	25 µl	10 µl
Volume total	161 µl	

Calibration

Calibrateur	Calibrator f.a.s. Lipids
Rapports de dilution du calibrateur	1/6 ; 1/10 ; 1/13 ; 1/35 ; 1/65 Dilution automatique avec du NaCl 0,9% comme calibrateur zéro
Mode de calibration	Logit/log 4
Nombre de répliques	Duplication recommandée
Fréquence des calibrations	A chaque lot et si le contrôle de qualité l'exige

Entrer la valeur théorique de l'apolipoprotéine B spécifique au lot du calibrateur non dilué indiquée sur la notice du calibrateur C.f.a.s. Lipids.
Traçabilité : la méthode a été standardisée par rapport à la préparation de référence de l'IFCC SP1-01 (WHO-IRP, octobre 1992) pour l'apolipoprotéine A-1 et par rapport à la préparation de référence de l'IFCC SP3-07 pour l'apolipoprotéine B.[9,10,11,12]

Contrôle de qualité

Valeurs de référence	Precinorm L
Limites pathologiques	Precipath L
Fréquence des contrôles	24 h recommandé
Séquence de contrôle	Au choix de l'utilisateur
Contrôle après calibration	Recommandé

Calcul des résultats
Les analyseurs COBAS INTEGRA calculent automatiquement la concentration en analyte de chaque échantillon. Pour plus de détails, se référer au Chapitre 7, Données analytiques, Manuel d'utilisation (pour l'analyseur COBAS INTEGRA 700), ou à la partie Données analytiques de l'Aide en ligne (pour les analyseurs COBAS INTEGRA 400/400 plus/800).

Facteurs de conversion :[13]	g/l x 3,79 = µmol/l g/l x 100 = mg/dl mg/dl x 0,0379 = µmol/l

Limites d'utilisation - interférences
Critère d'acceptabilité : recouvrement ± 10% par rapport à la valeur initiale.
Sérum, plasma

Hémolyse	Pas d'interférence significative.
Ictère	Pas d'interférence significative.
Lipémie (Intralipid®)	Pas d'interférence significative jusqu'à un indice L de 1000. Il n'y a pas de concordance satisfaisante entre la turbidité et la concentration en triglycérides.
Facteurs rhumatoïdes	Pas d'interférence significative.
Autres	Dans de très rares cas, la gammapathie, en particulier de type IgM (macroglobulinémie de Waldenström), peut conduire à des résultats erronés.

Pour le diagnostic, les résultats doivent toujours être confrontés aux données de l'anamnèse du patient, au tableau clinique et aux résultats d'autres examens.

Valeurs de référence[14]

Les valeurs suivantes ont été déteminées sur des échantillons de sérum d'adultes sains :

Apolipoprotéine B

Femmes	0,60-1,17 g/l
n = 150	(60-117 mg/dl ou 2,27-4,43 µmol/l)
Hommes	0,66-1,33 g/l
n = 150	(66-133 mg/dl ou 2,50-5,04 µmol/l)

Chaque laboratoire devra vérifier la validité de ces valeurs et établir au besoin ses propres domaines de référence selon la population examinée.

Performances analytiques[14]

Les résultats indiqués ci-dessous ont été obtenus avec des analyseurs COBAS INTEGRA. Les résultats obtenus au laboratoire peuvent différer de ceux-ci.

Précision

La reproductibilité a été déterminée à l'aide d'échantillons humains et de contrôles selon un protocole interne (précision intra-série n = 21, inter-série n = 21). Les résultats suivants ont été obtenus :

	Taux 1	Taux 2
Moyenne	0,8 g/l (80 mg/dl ou 3,03 µmol/l)	1,5 g/l (150 mg/dl ou 5,69 µmol/l)
CV intra-série	1,2%	1,1%
CV inter-série	2,9%	3,2%

Sensibilité analytique (limite inférieure de détection)

0,046 g/L (4,6 mg/dl ou 0,17 µmol/l)

La limite de détection correspond au plus faible taux d'analyte mesurable pouvant être distingué de zéro. Elle est obtenue par le calcul et correspond au triple de l'écart-type du standard zéro (standard 0 + 3s, précision intra-série, n = 21).

Comparaison de méthodes

Les taux d'apolipoprotéine B dans le sérum humain obtenus avec la cassette COBAS INTEGRA ® Apolipoprotein B ver.2 (APOBT) sur l'analyseur COBAS INTEGRA 400 ont été comparés avec ceux obtenus avec le test COBAS INTEGRA Apolipoprotein B (APOB) précédent sur les analyseurs COBAS INTEGRA 400 et Roche/Hitachi 917.

Les concentrations obtenues étaient situées entre 0,04 et 2,3 g/l (4 et 230 mg/dl ou 0,15 et 8,72 µmol/l).

		COBAS INTEGRA 400	Roche/Hitachi 917
n	(n)	93	105
Coeff. de corrélation	(r)	0,954	0,999
Régr. linéaire		$y = 1{,}00x + 0{,}08$ g/l	$y = 1{,}02x - 0{,}01$ g/l
Passing/Bablok		$y = 1{,}02x + 0{,}03$ g/l	$y = 1{,}03x - 0{,}01$ g/l

Bibliographie

1. Riesen WF. Apolipoproteine. Dans: Thomas L, éd. Labor und Diagnose. 5e édition. Francfort 1998:171-190
2. Brewer HB, Gregg RE, Hoeg JM, Fojo SS. Apolipoproteins and lipoproteins in human plasma: an overview. Clin Chem 1988;34:B4-B8.
3. Becker W, Rapp W, Schwick HG, Störiko K. Methoden zur quantitativen Bestimmung von Plasmaproteinen durch Immunpräzipitation. Z Klin Chem Klin Biochem 1968;6:113-122.
4. Siedel J, Schiefer S, Rosseneu M, Bergeaud R, De Keersgieter W, Pautz B, Vinaimont N, Ziegenhorn J. Immunoturbidimetric method for routine determinations of apolipoproteins A-I, A-II, and B in normo- and hyperlipemic sera compared with immunonephelometry. Clin Chem 1988;34:1821-1825.
5. Rifai N, King ME. Immunoturbidimetric assays of apolipoproteins A, AI, AII, and B in serum. Clin Chem 1986;32:957-961.
6. Naito HK. Reliability of lipid, lipoprotein, and apolipoprotein measurements. Clin Chem 1988;34:B84-B94.
7. Guder WG, Narayanan S, Wisser H, Zawta B. List of Analytes; Pre-analytical Variables. Brochure dans: Samples: From the Patient to the Laboratory. Darmstadt: GIT-Verlag 1996.
8. Evans K, Mitcheson J, Laker M. Effect of Storage at 4°C and -20°C on Lipid, Lipoprotein, and Apolipoprotein Concentrations. Clin Chem 1995;41:392-396.
9. Marcovina SM, Albers JJ, Dati F, Ledue TB, Ritchie RF. International federation of clinical chemistry standardization project for measurements of apolipoproteins A-I and B. Clin Chem 1991;37:1676-1682.
10. Albers JJ, Marcovina SM, Kennedy H. International federation of clinical chemistry standardization project for measurements of apolipoproteins A-I and B. II. Evaluation and selection of candidate reference materials. Clin Chem. 1992;38:658-662.
11. Marcovina SM, Albers JJ, Henderson LO, Hannon WH. International federation of clinical chemistry standardization project for measurements of apolipoproteins A-I and B. III. Comparability of apolipoprotein A-I values by use of international reference material. Clin Chem 1993;39:773-781.
12. Marcovina SM, Albers JJ, Kennedy H, Mei JV, Henderson LO, Hannon WH. International federation of clinical chemistry standardization project for measurements of apolipoproteins A-I and B. IV. Comparability of apolipoprotein B values by use of international reference material. Clin Chem 1994;40:586-592.
13. Young DS, Huth EJ. SI Units For Clinical Measurement. American College of Physicians, 1998.
14. Documentation de Roche Diagnostics

Les modifications importantes par rapport à la version précédente sont signalées par une barre verticale dans la marge.

Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim

CE

Résumé

Le diabète de type 2 (DT2) est une maladie grave de par ses complications notamment les complications cardiovasculaires. Les dyslipidémies, fréquentes chez les sujets diabétiques, sont l'une des principales causes d'apparition et de progression de ces complications.

Dans le but de déterminer le pourcentage de patients DT2 avec des complications cardiovasculaires ayant atteints leur objectif lipidique nous avions mené une étude transversale auprès de 116 patients DT2 2 qui s'est étalée sur une période de 3 mois (du 4 mai au 4 aout 2022).
Le profil de nos patients était un profil classique du sujetDT2 avec un âge moyen de 63,96 ± 10,139 ans, une prédominance masculine (H/F=1,47), une durée moyenne d'évolution du DT2 de 13,1 ± 9,29 ans, un IMC moyen était de 28,0052 ± 4,13 kg/m² et29, 3% de nos patients présentaient une ou plusieurs microangiopathies. En évaluant les paramètres lipidiques nous avons constaté une hypertriglycéridémie (34,5%)et une hypoHDLémie(72,4%).Selon les recommandations de l'ESC 2021, 68,1% ; 66,4% ; 65,5% des patients n'avaient pas atteint leurs objectifs lipidiques de LDL-c, de non HDL-c et d'Apo B respectivement.
Une corrélation positive statistiquement significative a été trouvée entre le LDL-c et l'Apo B, entre le non HDL-c et l'Apo B, entre le LDL-c et le non HDL-c, entre le HDL-c et l'Apo A et entre le LDL dosé et le LDL calculé par la formule de Friedewald.
Le désordre lipidique reste important chez le patient DT2 ayant une comorbidité cardiovasculaire, les classant ainsi dans la catégorie du très haut risque cardiovasculaire.

Mots clés : diabète type 2, complications cardiovasculaire, objectifs lipidiques, dyslipidémie.

Abstract

Type 2 diabetes (T2DM) is a serious disease due to its complications, particularly cardiovascular complications. Dyslipidemia, frequent in diabetic subjects, is one of the main causes of the appearance and progression of these complications.
In order to determine the percentage of T2DM patients with cardiovascular complications who have reached their lipid target, we conducted a cross-sectional study of 116 T2DM patients over a period of 3 months (from May 4 to August 4, 2022).
The profile of our patients was a classic profile of the T2DM subject with a meanage of 63.96 ± 10.139 years, a male predominance (M/F=1.47), a mean duration of T2DM evolution of 13.1 ± 9.29 years, a mean BMI of 28.0052 ± 4.13 kg/m² and 29.3% of our patients had one or more microangiopathies. In assessing lipid parameters we found hypertriglyceridemia (34.5%) and hypoHDLemia (72.4%). According to ESC 2021 recommendations, 68.1%; 66.4% ; 65.5% of patients had not reached their lipid targets of LDL-c, non-HDL-c, and Apo B, respectively.
A statistically significant positive correlation was found between LDL-c and Apo B, between non-HDL-c and Apo B, between LDL-c and non-HDL-c, between HDL-c and Apo A, and between measured LDL and LDL calculated by the Friedewald formula
The lipid disorder remain significant in the T2DM patient with cardiovascular comorbidity, thus classifying them as being at very high cardiovascular risk.

Keywords : type 2 diabetes, cardiovascular complications, lipidtargets, dyslipidemia.