

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTÉ DE MÉDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

Etude du profil lipidique et du risque athérogène chez les fumeurs actifs

Présenté par :

Monsieur AISSAOUI Abderrahmen

Monsieur BASSAID Ahmed Otmane

Soutenu le 21-06-2017

Le Jury

Président :

Dr N.BRIKCI NIGASSA

Chef de service du laboratoire de Biochimie CHU Tlemcen

Membres :

Dr N.SEDJELMACI

Maitre assistante en Toxicologie CHU Tlemcen

Dr I.BOUKLI HACENE

Assistante en Hydro-Bromatologie CHU Tlemcen

Encadreur

Dr L.RAHMOUN

Maitre assistante en Biophysique CHU Tlemcen

Co-encadreur:

Dr K.BENCHACHOU

Assistante en Hydro-Bromatologie CHU Tlemcen

الحمد لله والصلاة والسلام على رسول الله وعلى آله وصحبه ومن اتبع هداه
اما بعد:

قال الله تعالى:

«رَفَعَ اللهُ الَّذِينَ آمَنُوا مِنْكُمْ وَالَّذِينَ أُوتُوا الْعِلْمَ وَرَجَلَتِ بِمَا تَعْمَلُونَ خَيْرًا»

(المجادلة : 11)

وقال تعالى ايضا :

« وَكُلُّ رَبِّ زَيْنِي عَلِيمًا »

(طه : 114)

واخرج أبو داود والترمذي عن أبي الدرداء رضي الله عنه، قال: «سمعتُ رسول الله صلى الله عليه وسلم يقول: مَنْ سَلَكَ طَرِيقًا يَبْتَغِي فِيهِ عِلْمًا سَلَكَ اللَّهُ بِهِ طَرِيقًا إِلَى الْجَنَّةِ، وَإِنَّ الْمَلَائِكَةَ لَتَضَعُ أَجْنِحَتَهَا رِضَاءً لَطَالِبِ الْعِلْمِ، وَإِنَّ الْعَالَمَ لَيَسْتَغْفِرُ لَهُ مَنْ فِي السَّمَاوَاتِ وَمَنْ فِي الْأَرْضِ، حَتَّى الْخَيْتَانِ فِي الْمَاءِ، وَفَضْلُ الْعَالَمِ عَلَى الْعَابِدِ، كَفَضْلِ الْقَمَرِ عَلَى سَائِرِ الْكَوَاكِبِ، إِنَّ الْعُلَمَاءَ وَرَثَةُ الْأَنْبِيَاءِ، إِنَّ الْأَنْبِيَاءَ لَمْ يُوَرِّثُوا دِينَارًا وَلَا دِرْهَمًا، إِنَّمَا وَرَّثُوا الْعِلْمَ، فَمَنْ أَخَذَ بِهِ أَخَذَ بِحِطِّ وَافِرٍ.»

قد كانت هذه الآيات الكريمة وهذا الحديث الشريف حافزنا الأساسي في انجاز هذا العمل راجين من الله ان يكون علما ينتفع به.

باسعيد احمد عثمان.

عيساوي عبد الرحمن.

Remerciements

*A notre encadreur,
Dr RAHMOUN Leila
Et à notre co-encadreur,
Dr BENCHACHOU Khadidja,
Vous nous avez fait l'honneur de diriger notre travail et vous nous avez permis, grâce à vos
compétences, de le mener à terme.
En souvenir d'une agréable collaboration, veuillez recevoir l'expression de notre profonde
gratitude et de nos sincères remerciements et reconnaissance,
Nous espérons vous satisfaire.*

*A notre présidente de jury,
Madame le chef de service du laboratoire de biochimie
Dr HAMZAOUI née BRIKCI NIGUASSA Nawal
Vous nous faites l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse, nous vous en
remercions et vous témoignons notre profonde et respectueuse reconnaissance.*

*Aux membres de notre jury,
Dr SEDJELMACI Nesrine
Dr BOUKLI HACENE Imane
Vous avez accepté de siéger parmi nos juges
Soyez assurés de notre respectueuse considération.*

*A Monsieur le professeur **BENYOUCEF M**
Professeur en biophysique*

Merci pour vos conseils, merci d'avoir partagé vos connaissances et votre expérience.

*A Dr **CHABNI**
Maitre de conférences « A » en épidémiologie.*

*Et à Dr **REGAGBA**
Maitre assistant en épidémiologie.*

*Pour votre disponibilité, votre accueil toujours aussi chaleureux, pour le temps que vous nous
avez consacré pour analyser les données et pour votre aide précieuse.*

*A l'ensemble du personnel médical et paramédical du laboratoire central (CHU Tlemcen).
Merci pour votre aide.*

Dédicaces

*C'est avec profonde gratitude et sincères mots, que nous dédions ce modeste travail de fin d'étude :
A nos chers parents ;*

*Qui ont sacrifié leur vie pour notre réussite et nous ont éclairé le chemin par leurs conseils judicieux.
Nous espérons qu'un jour, nous pourrons leurs rendre un peu de ce qu'ils ont fait pour nous, que dieu leur prête bonheur et longue vie.*

A nos frères et sœurs,

A nos amis et collègues et à tous les professeurs qui nous ont enseigné.

...Abderrahmen

Et

...Otmane

Table des matières

Liste des abréviations.....	10
Liste des tableaux.....	12
Liste des figures	13
I. Introduction	15
II. Synthèse théorique	17
Chapitre I : Les lipides	18
I. Introduction	19
II. Lipides : classification, structure et fonction	19
II.1. Les acides gras	19
II.1.1 Structure	20
II.1.2 Les acides gras saturés	20
II.1.3 Les acides gras insaturés	21
II.1.4 Les acides gras Omega	22
II.1.5 Propriétés physiques et rôles	23
II.2. Les eïcosanoides	23
II.3. Les triglycérides	24
II.2.1 Structure et classification	24
II.4. Phospholipides, Sphingolipides	25
II.4.1. Les phospholipides	26
II.4.2. Les sphingolipides	26
II.5. Les stérols et les stéroïdes	27
II.5.1. Cholestérol	28
II.5.2. Autres stéroïdes	29
II.5.2.1. Les hormones stéroïdiennes	29
II.5.2.2. La vitamine D	29
III. Métabolisme des lipides	30

III.1. Introduction	30
III.2. Digestion, absorption et transport des lipides	30
III.3. Métabolisme des acides gras	32
III.3.1. La β -oxydation des acides gras	32
III.3.1.1. Activation de l'acide gras	32
III.3.1.2. Transport de l'acide gras dans la mitochondrie	32
III.3.1.3. La β -oxydation proprement dite	33
III.3.1.4. Bilan énergétique	33
III.3.1.5. La régulation de l'oxydation des AG	33
III.3.1.6. Oxydation des AG insaturés	34
III.3.1.7. L'oxydation peroxysomique des AG	34
III.3.2. L' α -oxydation et l' ω -oxydation des acides gras	34
III.3.3. Les corps cétoniques	35
III.3.4. La biosynthèse des AG	35
III.4. Métabolisme du glycérolipides	38
III.4.1. Synthèse et dégradation des glycérophospholipides	38
III.4.1.1. Biosynthèse des phosphatides	38
III.4.1.2. La dégradation des phosphatides	39
III.4.2. Synthèse et dégradation des acylglycérols (glycérides)	39
III.5. Métabolisme des sphingolipides	40
III.5.1. Biosynthèse des sphingolipides	40
III.5.2. Dégradation des sphingolipides	40
III.5.3. Rôle des sphingolipides	41
III.6. Métabolisme du cholestérol	41
III.6.1. Introduction	41
III.6.2. Etapes de la synthèse du cholestérol	41
III.6.3. Biosynthèse des acides biliaires	43
III.7. Métabolisme des triglycérides	43
III.7.1 Biosynthèse des triglycérides	43

III.7.2. Dégradation des triglycérides	44
VI. Les lipoprotéines	45
IV.1. Introduction	45
IV.2. Structure et composition	45
IV.3. Origine et classification	47
IV.4. Les Apo lipoprotéines	48
IV.5. Métabolisme des lipoprotéines	48
IV.5.1. Métabolisme des chylomicrons	49
IV.5.2. Métabolisme des HDL	50
IV.5.4. Métabolisme des VLDL, IDL et VLDL.....	50
IV.5.5. Régulation des lipoprotéines	50
V. Méthodes d'exploration des lipides	51
V.1. Introduction	51
V.2. Etude de l'aspect du sérum	51
V.3. Dosage du cholestérol et des triacylglycérols	52
V.3.1. Dosage du cholestérol	52
V.3.2. Dosage des triglycérides	53
V.4. Cholestérol des lipoprotéines	53
V.4.1. Dosage du cholestérol HDL : les méthodes de précipitation sélective	54
V.4.2. Calcul du Cholestérol LDL	54
VI. Les dyslipidémies	55
VI.1. Introduction	55
VI.2. Classification	55
VI.2.1. Les dyslipidémies primaires	55
VI.2.1.1. Hypercholestérolimies familiales	55
VI.2.1.2. Autres dyslipidémies primaires	59
VI.2.2. Les dyslipidémies secondaires	59
VI.2.2.1. Pathologies métaboliques et hyperlipoprotéïnémies secondaires	60
VI.2.2.3. Hyperlipoprotéïnémies iatrogènes	60

VI.3. Notions thérapeutiques	61
VI.3.1. Traitement diététique	61
VI.3.2. Traitements médicamenteux	62
VI.3.2.1. Hypocholestérolémiants	62
VI.3.2.2. Autres hypolipémiants	63
VI.4. Conclusion	63
VII. Athérosclérose	63
VII.1. Définition	63
VII.2. Facteurs de risque	64
VII.3. Physiopathologie	65
VII.3.1. La genèse de la lésion de d'athérosclérose	65
VII.3.2. Évolution de la lésion	66
VII.4. Mécanismes et points d'impacts des thérapeutiques	67
Chapitre II : Le tabagisme	68
I. Historique	69
II. Introduction	69
III. C'est quoi le tabac ?	70
IV. Composition d'une cigarette	70
V. La Nicotine	71
V.1. Introduction	71
V.2. Propriétés physico-chimiques	71
V.3. Structure	71
V.4. Biochimie et pharmacologie de la nicotine	72
V.4.1. Pharmacologie	72
V.4.2. Toxicocinétique	72
V.5. Méthode d'analyse dans les échantillons biologiques	74
V.6. Toxicité	74
V.6.1. Toxicité générale	74
V.6.2. La toxicité reproductible	75

V.7. Exposition à la nicotine	77
V.8. Exposition dangereuse	77
VI. Les effets du tabac sur l'organisme	77
VII. Le tabagisme et la santé mentale	78
VIII. Le sevrage tabagique	79
IX. Traitements proposés pour le sevrage tabagique	80
IX.1. Les substituts nicotiniques :	80
IX.2. La varénicline	81
IX.3. Le bupropion	81
X. Tabac et athérosclérose	81
XI. Etudes épidémiologiques	82
XII. La fumée passive	83
III. Partie pratique	85
Chapitre I : Matériel et méthodes	86
I. Problématique:	87
II. Objectifs de l'étude	87
III. But de l'étude	88
IV. Type, lieu et calendrier de l'étude	88
V.1. Population de l'étude	88
V.1.1. Population des sujets fumeurs	89
V.1.2. Populations des témoins « Non-fumeurs »	90
V.2. Collecte des données	91
V.3. Recueil des échantillons	92
V.4. Méthodes de dosage	93
V.5. Critères de jugement	102
V.6. Ethique	102
V.7. L'analyse statistique des résultats	102
VI. Résultats	104
VI.1. Présentation des deux populations	105

VI.1.1. Répartition des deux populations selon la tranche d'âge	105
VI.1.2. Répartition des deux populations selon l'état civil	105
VI.1.3. Répartition des deux populations selon le niveau d'instruction	106
VI.1.4. Répartition des deux populations selon l'activité professionnelle	107
VI.1.5. Répartition des deux populations selon la pratique du sport	108
VI.1.6. Les antécédents familiaux de maladies chez les deux populations	109
VI.1.7. Les antécédents personnels de maladies chez les deux populations	110
VI.1.8. Répartition des fumeurs selon les habitudes tabagiques	111
VI.1.8.1. Répartition de la population des fumeurs selon l'âge de la première cigarette	111
VI.1.8.2. Répartition des sujets fumeurs selon le nombre d'années de prise du tabac	111
VI.1.8.3. Répartition des fumeurs selon le nombre de cigarettes fumées par jour durant le dernier mois	112
VI.1.8.4. Répartition des fumeurs selon le nombre de <i>packyear</i>	112
VI.2. Présentation des données physiques chez les deux populations	113
VI.3. Présentation du profil lipidique chez les deux populations	113
VI.4. Les indices athérogènes chez les deux populations	115
VI. Discussion Des résultats	120
IV. Conclusion	125
Annexes	126
Références bibliographiques	136

Liste des abréviations

ACAT : Acyl CoA (choléstérol acyl transférase).

ACP : *Acyl carrier protein*.

ACTH : Adréno Cortico Tropic Hormone.

AG : Acides gras.

AGL : Acides gras libres.

AMP : Adénosine monophosphate.

ATCD fam : Antécédents familiaux.

ATCD perso : Antécédents personnel.

ATP : Adénosine triphosphate.

AVC : Accident vasculaire cérébral.

CDP : Cytidine-diphosphate.

Cer : Céramide.

CETP : *Cholesterol ester transferprotein*.

CHU : Centre hospitalo-universitaire.

Chol : Cholestérol.

CM : Chylomicrons.

CPTI : Carnitine palmitoyltransferase.

CTP : Cytidine-triphosphate.

CYP : Cytochrome P.

DDT : Dichlorodiphényltrichloroéthane.

DL : Dose létale.

DMAPP : Diméthylallyl pyrophosphate.

ESM : Erreur standard de la moyenne.

ETS : *Environnement tobacco smoking* (la fumée de tabac environnementale).

FABP : *Fatty-acid-binding proteins*.

Gal : *Galactose*.

Glc : *Glucose*.

HDL : *Hightdensitylipoproteins* (lipoprotéines de haute densité).

HF : Hypercholestérolémie familiale.

HMG-coA : Hydroxyméthylglutaryl coenzyme A.

HPLC : *High pressure liquid chromatography* (chromatographie en phase liquide à haute performance).

HTA : Hypertension artérielle.

ICAM : *InterCellular Adhesion Molecule*.

IDL : *Intermediatedensitylipoproteins* (lipoprotéines de densité intermédiaire).

IDLH : *immediately dangerous to life or health*.

IDM : Infarctus du myocarde.

IMC : Indice de masse corporelle.

IP : Intrapéritonéal.

IPPP : Isopentenyl pyrophosphate.

IV : Intraveineux.

LCAT : Lécithine cholestérol acyltransférase.

LDL : *Lowdensitylipoproteins* (lipoprotéines de basse densité).

LH : Lipase hépatique.

LP(a) : Lipoprotéine (a).

LPL : Lipoprotéine lipase.

LRP : LDL *-related receptor protein*.

LT : Leucotriène.

LX : Lipoxine.

MCP-1 : *Monocyte Chemotactic Protein-1*.

M-CSF : *Monocyte Colony Stimulating Factor*.

MDMA : 3,4-méthylènedioxy-méthamphétamine.

Nac : N-acetyl.

NANA : Acide N-acétyl neuraminique.

Nbr : Nombre.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

P diastolique : Pression diastolique.

P systolique : Pression systolique.

PF : Point de Fusion.

PG : Prostaglandines.

PGI : Prostacyclines.

PPARs : *Peroxisome proliferator-activated receptors*.

PPi : Pyrophosphate.

TA : Tension artérielle.

TG : Triglycérides.

TX : Thromboxane.

UDP : Uridine diphosphosphate.

UV : Ultra-violet.

VCAM : *Vascular cell adhesion molecule*.

Vit : Vitamine.

VLDL : *Verylowdensitylipoproteins* (lipoprotéines de très basse densité).

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les acides gras de chaîne constituée de 12 à 20 atomes de carbone.

Tableau 2 : Propriétés physiques des lipoprotéines.

Tableau 3 : Classification des dyslipidémies.

Tableau 4 : Mécanismes et points d'impact dans le traitement de l'athérosclérose.

Tableau 5 : Comparaison des moyennes \pm ESM de l'âge, le poids et l'IMC chez les deux populations.

Tableau 6 : Comparaison des moyennes \pm ESM des paramètres lipidiques entre fumeurs et non-fumeurs.

Tableau 7 : Comparaison des moyennes \pm ESM des paramètres lipidiques au sein du groupe des fumeurs.

Tableau 8 : Comparaison des moyennes \pm ESM des indices athérogéniques chez les deux populations.

Tableau 9 : Comparaison des moyennes \pm ESM des paramètres lipidiques entre les non-fumeurs et la classe « 1-10 *packyear* » des fumeurs.

Tableau 10 : Comparaison des moyennes \pm ESM des paramètres lipidiques entre les non-fumeurs et la classe « 10-20 *packyear* » des fumeurs.

Tableau 11 : Comparaison des moyennes \pm ESM des paramètres lipidiques entre les non-fumeurs et la classe « plus de 21 *packyear* » des fumeurs.

Tableau 12 : Comparaison des moyennes \pm ESM des indices athérogéniques entre les non-fumeurs et la classe « 1-10 *packyear* » des fumeurs.

Tableau 13 : Comparaison des moyennes \pm ESM des indices athérogéniques entre les non-fumeurs et la classe « 10-20 *packyear* » des fumeurs.

Tableau 14 : Comparaison des moyennes \pm ESM des indices athérogéniques entre les non-fumeurs et la classe « plus de 21 *packyear* » des fumeurs.

Tableau 15 : Comparaison des moyennes \pm ESM des indices athérogéniques entre les fumeurs de la classe « 1-10 *packyear* » et la classe « plus de 21 *packyear* ».

Liste des figures

Figure 1: Structure générale de l'acide laurique.

Figure 2: Structure de l'acide stéarique et l'acide linoléique.

Figure 3: Structure du monoacyl-glycérol.

Figure 4: Structure du diacyl-glycérol.

Figure 5 : Structure du glycérol et du triacyl-glycérol.

Figure 6 : Structure générale des phospholipides.

Figure 7 : Structure générale des sphingolipides.

Figure 8 : Le stérane et ces deux diastéro-isomères.

Figure 9 : Structure du cholestérol.

Figure 10 : Structure schématique d'une lipoprotéine.

Figure 11 : Structure 2D de la nicotine.

Figure 12 : Conformation 3D de la nicotine.

Figure 13 : Centrifugeuse HuMax 14K®.

Figure 14 : Automate SIEMENS Dimension Rxl Max®.

Figure 15 : Les étapes de préparation de la solution de chlorure du sodium.

Figure 16 : Les étapes de préparation de la solution de citrate trisodique.

Figure 17 : Les étapes de la préparation du réactif précipitant LDL.

Figure 18 : Les étapes de la préparation du réactif précipitant VLDL.

Figure 19 : Répartition des deux populations selon les tranches d'âge.

Figure 20 : Répartition des deux populations selon l'état civil.

Figure 21 : Répartition de la population des fumeurs selon le niveau d'instruction.

Figure 22 : Répartition de la population des non-fumeurs selon le niveau d'instruction.

Figure23 : Répartition de la population des fumeurs selon l'activité professionnelle.

Figure 24 : Répartition de la population des non-fumeurs selon l'activité professionnelle.

Figure 25 : Répartition de la population des fumeurs selon l'activité sportive.

Figure 26 : Répartition de la population des non-fumeurs selon l'activité sportive.

Figure 27 : Les antécédents familiaux de maladies chez les deux populations.

Figure 28 : Répartition des fumeurs selon les antécédents personnels de maladies.

Figure 29 : Répartition des non-fumeurs selon les antécédents personnels de maladies.

Figure 30 : Répartition des sujets fumeurs selon l'âge de la première cigarette.

Figure 31 : Répartition de la population «fumeurs» selon le nombre d'années de prise du tabac.

Figure 32 : Répartition des fumeurs selon le nombre de cigarettes fumées par jour durant le mois qui précède le prélèvement.

Figure 33 : Répartition de la population des fumeurs selon le nombre de *packyear*.

Figure 34 : Les moyennes des paramètres lipidiques chez les deux populations.

Figure 35 : Les moyennes des paramètres lipidiques chez les fumeurs en relation avec l'exposition au tabac.

Figure 36 : Comparaison des indices athérogéniques chez les deux populations.

I. Introduction :

Le tabagisme est l'une des principales causes évitables de maladies et de décès. Le nombre de fumeurs dans le monde est estimé d'être 1,3 milliards dont les deux tiers vivent dans les pays en voie de développement [1] où la consommation du tabac augmente de 3,4 % chaque année[2].

La mortalité mondiale due au tabagisme en 2015 était d'environ 7 millions de décès prématurés dont plus de 6 millions sont le résultat direct de l'imprégnation tabagique, ce chiffre va probablement atteindre les neuf millions en 2030 si la consommation actuelle de tabac continue telle qu'elle est [2].

La non-compréhension des effets nocifs du tabagisme, la publicité attractive du tabac, le comportement rebelle des adolescents et l'absence de maturité dans le jugement chez eux, le manque de législation adéquate contrôlant le tabagisme surtout dans les pays en voie de développement, les idées malsaines de consommation et l'utilisation du tabac dans la vie sociale et pour le plaisir, constituent les principales causes pour lesquelles les gens fument[3].

Les pathologies liées au tabac sont multiples; cependant les principales sont les maladies cardiovasculaires [4,5], les broncho-pneumopathies chroniques obstructives et les cancers en particulier le cancer bronchique primitif [6]. De plus, l'exposition environnementale passive au tabac conduit à des dommages vasculaires notamment une augmentation de l'épaisseur de l'intima-média de l'artère carotide [7,8,9].

La fumée du tabac contient certaines substances carcinogènes formées à partir de la plante Tobacco et elle conduit à la prise de plusieurs composés dangereux tels que les métaux lourds et les composés N-nitroso-. [10]. Mis à part les constituants naturels du tabac, plusieurs substances sont ajoutées à la cigarette pour améliorer la saveur.

Ces substances et leurs métabolites peuvent être électrophiles et réagissent avec les molécules biologiques ce qui conduit à l'augmentation du stress oxydatif par la formation des espèces réactives ou par l'initiation de la chaîne de réaction de peroxydation des lipides dans la membrane plasmique[11].

Plusieurs études ont démontré que le tabagisme modifie le profil lipidique; d'une part en augmentant les concentrations plasmatiques du cholestérol total, des triglycérides, des lipoprotéines de basse densité (LDL-c) et des lipoprotéines de très basse densité (VLDL-c) et d'autre part en diminuant les concentrations des lipoprotéines de haute densité (HDL-c)[12,13,14,15,16]. Les anomalies des lipoprotéines plasmatiques sont considérées comme

facteur de risque majeur voir essentiel dans l'apparition de la maladie vasculaire athéroscléreuse[17].

A partir de ce que nous venons de développer, se pose la question de savoir si la consommation habituelle du tabac altère réellement le profil lipidique chez les fumeurs.

L'objectif de ce modeste travail est de confirmer la vulnérabilité des sujets fumeurs à la maladie athéromateuse comparés aux non-fumeurs.

II. Synthèse théorique :

Chapitre I : Les lipides



I. Introduction :

Les lipides forment un groupe hétérogène de substances naturelles insolubles dans l'eau mais solubles dans certains solvants organiques tels que le méthanol, le chloroforme, l'acétone. Les lipides ont des structures et des fonctions très diverses; chez les êtres vivants, certains sont abondants, d'autres sont présents en faible quantité. On classe les lipides en fonction de leur nature chimique et du rôle qu'ils tiennent dans la structure et le fonctionnement des organismes[18,19]

Les lipides de réserve, c'est-à-dire les huiles et les graisses, sont des triglycérides (triacylglycérols) qui représentent une importante réserve d'énergie sous forme concentrée chez la plupart des êtres vivants ; de plus, lorsqu'ils sont localisés sous la peau, ils apportent une protection efficace contre le froid. Les lipides de structure sont des phospholipides et des sphingolipides qui s'associent pour former une double couche lipidique; cette dernière constitue, avec le cholestérol, les membranes biologiques qui délimitent les cellules ou les organites intracellulaires tels que le noyau, les mitochondries, les chloroplastes, le réticulum endoplasmique, les peroxysomes ou les lysosomes; pour cette raison, les phospholipides et des sphingolipides sont appelés habituellement lipides membranaires. Tous ces lipides contiennent dans leur structure des acides gras où ces derniers apparaissent comme les constituants élémentaires clés.

Par ailleurs, d'autres lipides, bien que présents en quantité moindre, jouent des rôles fonctionnels d'une grande importance. Ainsi, appartiennent au groupe des lipides les sels biliaires qui participent à la digestion et l'assimilation des lipides de l'alimentation, les hormones stéroïdes, les hormones eicosanoïdes, les vitamines liposolubles A, D, E et K qui interviennent dans la régulation de nombreux processus biologiques fondamentaux, des pigments susceptibles d'absorber la lumière, des cofacteurs enzymatiques, des transporteurs d'électrons, des ancras hydrophobes et des messagers intracellulaires.[18]

II. Lipides : classification, structure et fonction :

II.1. Les acides gras :

Les acides gras sont des acides carboxyliques $R-COOH$ dont le radical R est une chaîne aliphatique de type hydrocarbure de longueur variable qui donne à la molécule son caractère hydrophobe.

Les acides gras qui ne contiennent pas de double liaisons carbone-carbone sont saturés et ceux qui contiennent une ou plusieurs double liaisons carbone-carbone sont appelés insaturés. L'acide palmitique et l'acide stéarique sont les acides gras saturés les plus abondants chez les animaux. Le point de fusion des AG augmente avec l'augmentation de la longueur de la chaîne carbonée, les AG à nombre pair d'atomes de carbone ont un point de fusion plus élevé que ceux ayant un nombre impair.

A pH physiologique les AG libres sont majoritairement ionisés ($pK_a \sim 4,85$) et existent seulement en petites quantités; dans le plasma ils sont typiquement liés à l'albumine[20]

II.1.1. Structure :

La molécule d'acide gras est une chaîne aliphatique, formée d'une succession de $-CH_2-$, ayant de 4 à 36 atomes de carbone. On note deux caractères importants (Figure 1) :

- un groupement carboxyle $-COOH$, à une extrémité, qui donne le caractère acide. Il est dissocié à pH 7, et de caractère hydrophile;
- une chaîne linéaire hydrocarbonée à caractère hydrophobe.

On identifie les carbones par des numéros : C1 est le carbone du carboxyle de tête, on a ensuite C2, C3, etc., jusqu'au C terminal du groupement méthyle. Une autre identification attribue la lettre α au C2 et β au C3, le C terminal est noté oméga ω . [21]

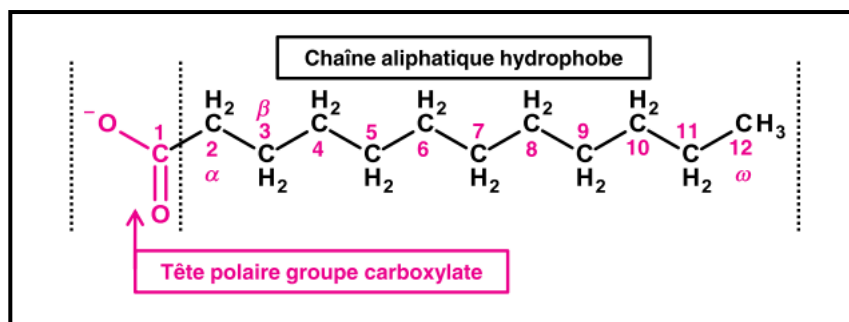


Figure 1: Structure générale de l'acide laurique[21].

II.1.2. Les acides gras saturés :

Les acides gras saturés sont constitués d'une chaîne hydrocarbonée ne comportant que des liaisons simples. Ils ont en général un nombre pair de carbones. La formule générale est: $CH_3 - (CH_2)_n - COOH$. On représente leur symbole par C suivi du nombre de carbones et de

0 pour l'absence de double liaison puisqu'ils sont saturés. Par exemple l'acide palmitique, à 16 atomes de carbone, s'écrit : C16 :0 (Tableau 1).

Dans la chaîne la distance entre 2 carbones est de 0,154 nm et l'angle formé par 2 liaisons successives C–C est de 111°. Les acides gras saturés ont une chaîne en zigzag, rectiligne dans son ensemble, et flexible car les groupes CH₂ peuvent tourner librement autour des liaisons C–C. Dans la cellule, les chaînes d'acides gras juxtaposées, établissent entre elles des liaisons de *Van-der-Waals* en nombre proportionnel à la longueur de la chaîne hydrocarbonée.

Les acides dont le nombre de carbones est inférieur à 12, sont trouvés dans le lait des mammifères et dans le beurre. Les acides gras dont le nombre de carbones est supérieur à 24, sont essentiellement des composants des cires protectrices fabriquées par des plantes, des bactéries et des insectes.[21]

Tableau 1: Les acides gras de chaîne constituée de 12 à 20 atomes de carbone[21].

n	d.l.	Nom commun	P.F. (°C)	Formule moléculaire	Symbole
12	0	laurique	44,2	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ COO ⁻	C12 :0
14	0	myristique	53,9	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ COO ⁻	C14 :0
16	0	palmitique	63,1	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ COO ⁻	C16 :0
18	0	stéarique	69,6	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ COO ⁻	C18 :0
20	0	arachidique	76,5	CH ₃ (CH ₂) ₁₈ COO ⁻	C20 :0
22	0	béhénique	80,0	CH ₃ (CH ₂) ₂₀ COO ⁻	C22:0
16	1	palmitoléique	-0,5	CH ₃ (CH ₂) ₅ CH=CH(CH ₂) ₇ COO ⁻	16:1Δ ⁹
18	1	oléique	13,4	CH ₃ (CH ₂) ₇ CH=CH(CH ₂) ₇ COO ⁻	18:1 Δ ⁹
18	2	linoléique	-5,0	CH ₃ (CH ₂) ₄ (CH=CHCH ₂) ₂ (CH ₂) ₆ COO ⁻	18:2 Δ ^{9,12} ω6
18	3	α linoléique	-11,0	CH ₃ CH ₂ (CH=CHCH ₂) ₃ (CH ₂) ₆ COO ⁻	18:3 Δ ^{9,12,15} ω3
18	3	γ linoléique	-11,0	CH ₃ (CH ₂) ₄ (CH=CHCH ₂) ₃ (CH ₂) ₃ COO ⁻	18:3 Δ ^{6,9,12} ω6
20	4	arachidonique	-49,5	CH ₃ (CH ₂) ₄ (CH=CHCH ₂) ₄ (CH ₂) ₂ COO ⁻	20:4 Δ ^{5,8,11,14} ω6

Col. 1 = Nombre de carbones ; Col. 2 = nombre de doubles liaisons

II.1.3. Les acides gras insaturés :

Les acides gras insaturés ont une ou plusieurs doubles liaisons entre deux atomes de carbone successifs –HC=CH–. Dans les acides gras insaturés, les doubles liaisons sont en configuration isomérique *cis* où les substituants H sont localisés du même côté. Cette configuration provoque une courbure de la chaîne d'un angle de flexion de 30°. Le symbole comporte le nombre de carbones suivi du nombre de doubles liaisons, et la position des doubles liaisons est indiquée, en exposant, sur la lettre delta Δ. L'acide oléique s'écrit C18 :1Δ⁹

- **Les acides gras mono-insaturés** ont une seule double liaison située, en général, entre les carbones C9 et C10. La chaîne présente une flexion de 30° par rapport à la chaîne saturée de même longueur.

- **Les acides gras polyinsaturés** comportent dans leurs chaînes plusieurs doubles liaisons toujours séparées par un ou plusieurs groupes méthylènes :



Les doubles liaisons sont en configuration *cis* et souvent en position C9, C12, C15. Chaque double liaison provoque une flexion de la chaîne de 30°; dans la succession de doubles liaisons les inflexions se compensent et la molécule est torsadée. Les acides gras poly-insaturés peuvent perdre un hydrogène c'est l'auto-oxydation. Il y a formation d'un radical libre lipidique qui en réagissant avec O₂ forme un radical peroxyde destructeur de la cellule.

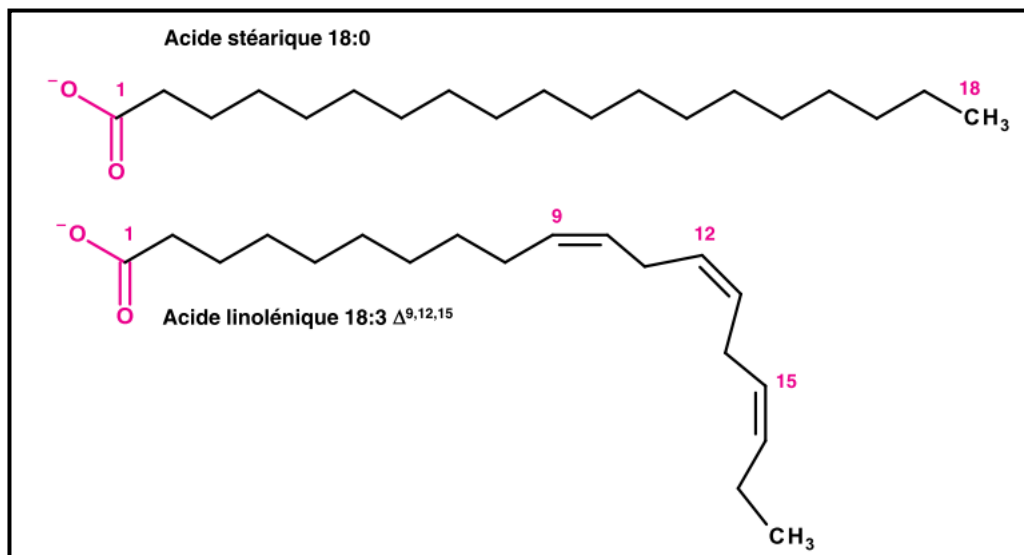


Figure 2: Structure de l'acide stéarique et l'acide linoléique[21].

Les familles les plus importantes des acides gras ont pour précurseurs l'acide oléique 18:1Δ 9, l'acide linoléique 18:3Δ 9, 12, 15 (Figure 2), et l'acide linoléique 18:2Δ 9, 12. À partir de ces trois composés, les autres acides gras les plus courants sont formés chez les animaux par une suite d'allongements et de désaturations.[21]

II.1.4. Les acides gras Omega :

Il s'agit d'acides gras poly-insaturés présentés dans la notation ω : le groupement méthyle terminal est noté ω1. Les ω3 ont une double liaison sur le troisième carbone en partant de ω1, ainsi 18:3 ω3 est l'acide α linoléique. Les végétaux produisent ces acides gras, par contre les

mammifères n'ayant pas l'enzyme qui permet l'introduction des doubles liaisons sur les atomes de carbone au-delà du carbone C9, ne peuvent pas synthétiser ces deux acides gras appelés « acides gras essentiels ». L'importance des ω_3 et ω_6 est due au fait qu'ils sont les précurseurs des prostaglandines et d'autres molécules indispensables ayant des activités biologiques [21].

II.1.5. Propriétés physiques et rôles :

Les propriétés des acides gras sont déterminées par la longueur des chaînes et par leur degré d'insaturation. La chaîne hydrocarbonée ne porte pas de charge, elle est non polaire, de ce fait les acides gras sont très peu solubles dans l'eau. Plus la chaîne est longue plus la solubilité est faible et d'autant plus faible que le nombre de doubles liaisons est élevé.

De même, le point de fusion dépend à la fois de la longueur et du degré d'insaturation de la chaîne. Dans les acides gras saturés le point de fusion augmente avec la longueur de la chaîne. Les associations inter-chaînes, par interactions de *Van-der-Waals*, sont d'autant plus nombreuses que la chaîne est longue et l'énergie nécessaire à la fusion sera alors plus élevée.

Les acides gras sont rarement libres et le plus souvent associés à une autre molécule pour former un lipide, c'est ainsi qu'ils participent à la structure des membranes biologiques, ils sont précurseurs d'hormones et fournisseurs d'énergie [21].

II.2. Les eïcosanoïdes :

Ces composés, dérivés d'acides gras polyénoïques, eico-(20C), comprennent les prostanoïdes et les leucotriènes (LT) et les lipoxines (LX).

Les prostanoïdes comprennent les prostaglandines (PG) et les prostacyclines (PGI) et les thromboxanes (TX).

Les prostaglandines ont d'abord été découvertes dans le liquide séminal, mais semblent aujourd'hui être présents dans presque tous les tissus de mammifères agissant comme hormones locale; elles ont des activités physiologiques et pharmacologiques importantes. Elles sont synthétisées *in vivo* par cyclisation du centre de la chaîne carbonée des AG eïcosaénoïques (tel l'acide arachidonique) pour former un anneau cyclopentane. Une série de composés apparentés, les TX, découverts dans les plaquettes, ont l'anneau cyclopentane interrompu par un atome d'oxygène (cycle oxane). Trois AG eïcosanoïques donnent naissance à trois groupes d'eïcosanoïdes, caractérisés par le nombre de double liaison dans les chaînes latérales,

notamment PG₁, PG₂ et PG₃. Des variations dans les groupes substituants attachés aux cycles donnent naissance à différents types dans chaque série de PG et de TX étiquetés A, B, etc...

Les LT et les LX constituent un troisième groupe de dérivés eicosanoïdes formés via la voie de la lipo-oxygénase plutôt que par la cyclisation de la chaîne de l'AG [18].

II.3. Les triglycérides :

Les lipides de réserve, encore dénommés graisses ou huiles, sont essentiellement des triacylglycérols car ce sont des esters de glycérol et d'acides gras. Le glycérol présente trois fonctions alcool qui peuvent être estérifiées par un acide gras, ce qui conduit successivement à des mono-, di- et tri-acylglycérols. Ces derniers sont dénommés d'après les acides gras qui les constituent; par exemple, tripalmitine, tristéarine ou trioléine, pour les triacylglycérols contenant trois palmitates, trois stéarates ou trois oléates, respectivement; pour les triacylglycérols mixtes, les plus habituellement rencontrés dans les graisses naturelles. La nature et la position de chaque acide gras sont indiquées, par exemple 1-stéaryl, 2-linoléyl, 3-palmityl glycérol [22].

II.3.1. Structure et classification :

Monoacylglycérols :

Ce sont des mono-esters de glycérol avec deux isomères selon la position de l'acide gras estérifié R₁ sur le C₁ ou R₂ en position sur C₂ (Figure 3).

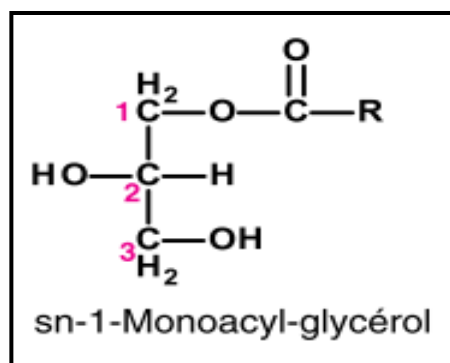


Figure 3: Structure du monoacyl-glycérol. [21]

Diacylglycérols :

Les diacylglycérols sont des diesters du glycérol avec des acides gras en position C₁ et C₂ ou en position C₁ et C₃. L'acide gras en position C₂ est très souvent insaturé. Les diacylglycérols sont formés lors de la digestion des triacylglycérols par les lipases. Il se forme des 1,2 et des 2,3-diacylglycérols qui s'isomérisent en 1,3-diacylglycérols (Figure 4).

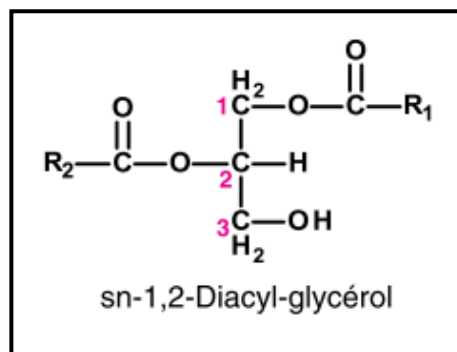


Figure 4: Structure du diacyl-glycérol[21].

Triacylglycérols :

Dans les triacylglycérols les trois fonctions alcool du glycérol sont estérifiées par des acides gras R_1 , R_2 , R_3 . Dans le cas où les acides gras en position 1 et 2 sont différents, un centre d'asymétrie apparaît au niveau du C_2 , on peut avoir les isomères I et II. La majorité des triacylglycérols naturels sont des isomères II, l'acide gras en position 2 est le plus souvent insaturé. Les triacylglycérols simples ont le même acide gras sur les trois carbones du glycérol. Sur les triacylglycérols mixtes on trouve 2 ou 3 acides gras différents, on les désigne en précisant la position des acides gras sur les carbones du glycérol (Figure 5).

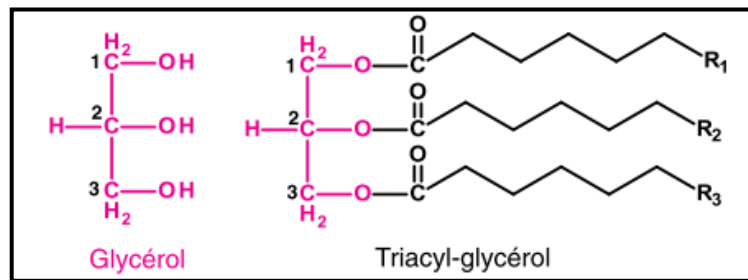


Figure 5: Structure du glycérol et du triacyl-glycérol[21].

Les graisses extraites des milieux biologiques contiennent habituellement un mélange complexe de triacylglycérols qui sont des lipides neutres, non polaires donc hydrophobes et de densité inférieure à celle de l'eau. Présentant fréquemment un acide gras insaturé au niveau du C_2 du glycérol.[21]

II.4. Phospholipides, Sphingolipides :

Les phospholipides et les glycosphingolipides sont des lipides amphiphiles qui constituent la membrane. Ils jouent un rôle important dans la synthèse des lipoprotéines plasmatiques et des eicosanoïdes et dans la transduction des messages entre les récepteurs cellulaires et les seconds messagers qui contrôlent les processus cellulaires [23].

Les sphingolipides, qui constituent le deuxième groupe de lipides membranaires, dérivent des céramides; certains sont d'importants constituants des membranes plasmiques des neurones et beaucoup sont des sites de reconnaissance de la surface cellulaire, tels ceux qui définissent les groupes sanguins [22].

II.4.1. Les phospholipides :

Ils dérivent de l'acide phosphatidique, constitué d'une molécule de glycérol dans laquelle les hydroxyles des carbones 1 et 2 sont estérifiés par des acides gras de 16 à 20 atomes de carbone. L'acide gras en position 2 est toujours insaturé. L'hydroxyle en 3 est estérifié par l'acide phosphorique (Figure 6).

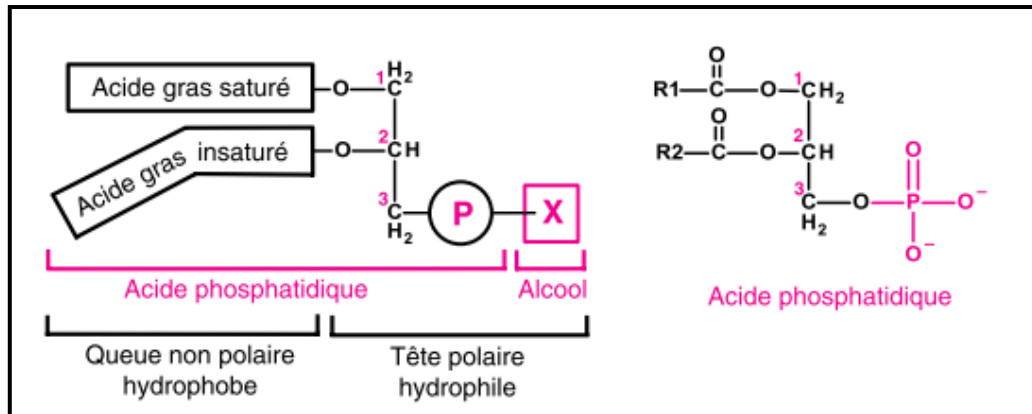


Figure 6: Structure générale des phospholipides[21].

Dans les phospholipides, le phosphate en position 3 estérifie une seconde fonction alcool appartenant à un substituant polaire de nature variée comme la sérine, l'éthanol amine, le glycérol ou l'inositol. La nature du substituant X définit le phospholipide (Annexe 1).

Dans son ensemble la molécule de phospholipide est amphiphile, présentant une partie apolaire qui est constituée des chaînes hydrocarbonées des acides gras et une partie polaire, le phosphoglycérol substitué. Ces deux parties sont spatialement bien distinctes. Ces molécules s'associent dans une organisation qui limite au maximum le contact entre les parties apolaires et l'eau [21].

II.4.2. Les sphingolipides :

Les sphingolipides sont constitués à partir de la sphingosine d'où le nom donné à ce groupe. La sphingosine est un alcool aminé à 18 carbones, porteur d'une double liaison *trans* en C4-C5, un groupe aminé en C2 et deux hydroxyles en C1 et C3.

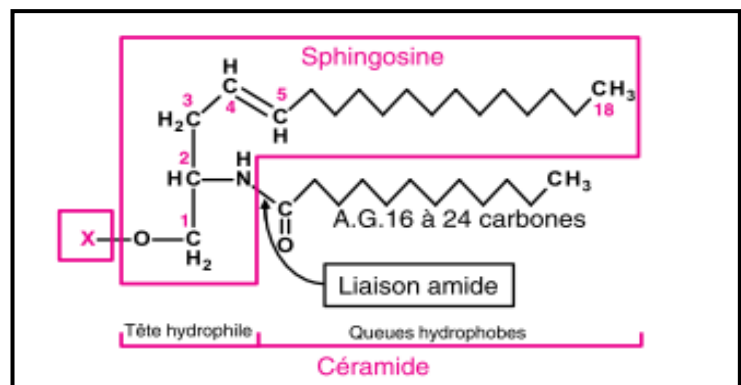


Figure 7: Structure générale des sphingolipides[21].

La sphingosine est acylée: le carboxyle d'un acide gras saturé s'unit par une liaison amide au NH_2 du C2 de la sphingosine, il se forme ainsi une céramide. Tous les sphingolipides sont construits sur cette unité de base.

C'est le substituant X lié sur l'alcool primaire du carbone C1 qui distingue les familles des sphingolipides: les sphingophospholipides, les cérébrosides, les gangliosides (Figure 7).

- **Les sphingophospholipides :**

C'est la seule famille contenant du phosphate. À titre d'exemple la sphingomyéline où le substituant X est la phosphorylcholine. On trouve ces molécules dans toutes les membranes mais elles sont surtout abondantes dans la gaine de myéline qui isole les axones des neurones, d'où leur nom.

- **Les cérébrosides :**

Le substituant X est un ose lié par une liaison β -osidique. Lorsque X est le galactose on a des galactosylcérébrosides situés surtout dans les membranes des tissus nerveux. Dans les autres tissus, X est le glucose, ce sont des glucosylcérébrosides, sphingolipides abondants sur la surface externe des membranes plasmiques.

- **Les gangliosides :**

Ils constituent le groupe le plus complexe, le substituant X est une chaîne glycanique ramifiée avec les mêmes oses que les glycolipides neutres, mais aussi la N-acétylgalactosamine et la N-acétylglucosamine ainsi que des molécules d'acide sialique (acide N-acétyl neuraminique ou NeuNac ou NANA) branchées sur la chaîne.

- **Oligosaccharidique :**

La présence du groupe carboxyle sur cette unité de la chaîne, donne aux gangliosides un caractère anionique, ce sont des glycolipides acides qui sont des constituants des membranes biologiques [21].

II.5. Les stérols et les stéroïdes :

Le gonane est le noyau de base des stérols et des stéroïdes. On distingue le 5α -gonane et le 5β -gonane, deux diastéréoisomères qui se différencient par la configuration du carbone C5. Ces deux molécules font partie des 64 stéréoisomères du cyclopentanoperhydrophénanthrène ($\text{C}_{17}\text{H}_{28}$), un alcane tétracyclique que l'on appelle aussi stérane (Figure 8). Ces molécules sont

constituées de quatre cycles accolés: A, B, C de type cyclohexane, et D de type cyclopentane, et compte six centres chiraux, d'où le nombre de stéréo-isomères ($2^6 = 64$). Dans les formules développées du gonane, comme dans celles des stérols et des stéroïdes, lorsqu'une liaison entre un carbone du noyau et un atome extérieur est orientée vers l'observateur, elle est notée « β », l'atome extérieur étant situé « au-dessus » de la molécule; une liaison est notée « α » lorsque qu'elle relie un carbone du noyau à un atome extérieur situé « en dessous » de la molécule [21].

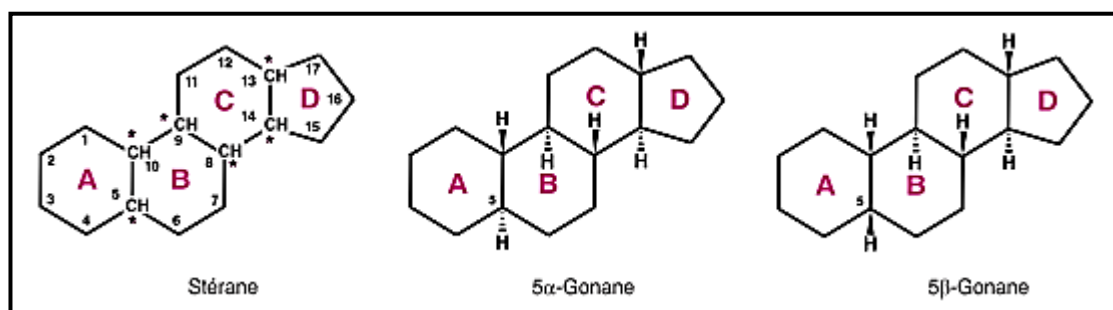


Figure 8: Le stérane et ces deux diastéro-isomères[21].

II.5.1. Cholestérol :

Le cholestérol est le principal stérol des tissus animaux où il est l'un des constituants des membranes, mais il est aussi le précurseur de nombre de molécules douées d'une activité biologique importante, tels que les sels biliaires qui interviennent dans la digestion des graisses, les hormones stéroïdes et la vitamine D qui régulent l'expression de certains gènes [22].

Structure : Le cholestérol (3-hydroxy-5,6-cholestène) est un stéroïde contenant un squelette carboné cyclopentanoperhydrophenanthrene constitué de trois cycles à six atomes de carbones et

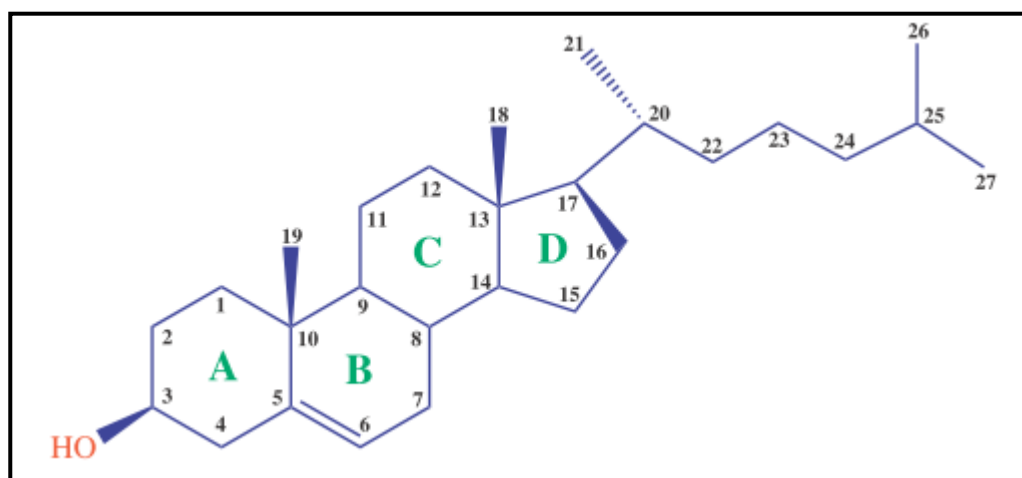


Figure 9: Structure du cholestérol[24].

un cycle à cinq atomes de carbone, il contient un groupement hydroxyle en C3, une double liaison entre C5 et C6, deux groupes méthyle axiaux, (18 en 13 β et 19 en 10 β) et une chaîne saturée à 8 atomes de carbone (2-méthyl heptane) en 17 β .

Cette structure est caractérisée par la présence de huit carbones asymétriques (carbones 3, 8, 9, 10, 13, 14, 17, et 20); il existe donc, en principe, $2^8 = 256$ stéréo-isomères, mais un seul est rencontré dans la nature. La chaîne latérale en 17 β possède une souplesse de conformation en raison des possibilités de rotation autour de l'axe des liaisons σ (Figure 9) [21,24].

II.5.2. Autres stéroïdes :

II.5.2.1. Les hormones stéroïdiennes :

Les stéroïdes dérivés du cholestérol comprennent 5 familles d'hormones (les androgènes, les œstrogènes, les progestatifs, les glucocorticoïdes, les minéralo-corticoïdes) et les sels biliaires. Les androgènes (testostérone), et les estrogènes (œstradiol) déterminent le développement des caractères sexuels secondaires et la fonction sexuelle chez les animaux. Les progestatifs (progestérone) participent à la régulation du cycle menstruel et à la gestation. Les glucocorticoïdes (dont le cortisol) participent à la régulation du métabolisme glucidique et aussi à celui des protéines et des lipides, tandis que les minéralo-corticoïdes régulent les équilibres salins (Na⁺, K⁺, Cl⁻) dans les tissus. Les acides biliaires (dont l'acide cholique et l'acide désoxycholique) sont des molécules à pouvoir détergent, contenues dans la bile sécrétée par la vésicule biliaire, qui contribuent à la digestion et à l'absorption intestinale des lipides alimentaires [25] (Annexe 2).

II.5.2.2. La vitamine D :

Le terme vitamine D regroupe des substances d'origine alimentaire qui empêchent le rachitisme. Son rôle principal est d'augmenter l'absorption intestinale du Ca²⁺ qui est finalement capté par l'os [26].

Les vitamines D qui sont en fait des hormones sont des dérivés des stérols dans lesquels le cycle B est rompu au niveau de la liaison 9-10.

- **Vitamine D₃ (Cholécalciférol) :**

C'est la forme naturelle de la vitamine D, elle est formée dans la peau des animaux par l'action photo lytique de la lumière UV sur le 7-Déhydrocholéstérol, sans intervention d'enzyme.

Cette vit D₃, inactive, est transformée en calcitriol (1,25 dihydrocholécalférol), la vitamine active après 2 hydroxylations, dans le foie en C25 puis dans le rein en C1 [21,26].

- **Vitamine D₂ (Ergocalciférol) :**

Elle ne diffère de la vitamine D₃ que par une double liaison et un groupement méthyle sur la chaîne latérale et elle est formée par l'irradiation UV de l'ergostérol (stérol présent chez les plantes) [21].

III. Métabolisme des lipides :

III.1. Introduction :

On peut, par commodité, diviser le métabolisme des lipides en réactions les unes de dégradation, les autres de synthèse, dont la plupart impliquent des AG, les briques élémentaires des lipides comme les triacylglycérols et les phospholipides membranaires. Le catabolisme des acides gras produit de l'acétyl-CoA, qui est ultérieurement métabolisée pour fournir de l'énergie libre, par le cycle de l'acide citrique et par la phosphorylation oxydative.

III.2. Digestion, absorption et transport des lipides:

Les triacylglycérols représentent ~ 90 % des lipides alimentaires et la forme principale de réserve énergétiques métaboliques chez les êtres humains. Comme le glucose, ils sont catabolisés en CO₂ et H₂O. Cependant, comme la plupart des atomes de carbone des triacylglycérols sont dans des états d'oxydation inférieurs à ceux du glucose, le métabolisme oxydatif des triacylglycérols libère 2 fois plus d'énergie que celui des glucides et des protéines à poids sec égal.

- **La digestion des lipides se fait aux interfaces lipide-eau :**

Les triacylglycérols étant insolubles dans l'eau alors que les enzymes de la digestion sont hydrosolubles, la digestion des triacylglycérols se fait aux interfaces lipides-eau, la vitesse de digestion des triacylglycérols dépend par conséquent de la surface de l'interface, qui se trouve fortement augmentée par les mouvements péristaltiques de l'intestin associés à l'action émulsifiante des sels biliaires.

- **L'activation inter faciale de la lipase pancréatique :**

La lipase pancréatique (ou triacylglycérol lipase) catalyse l'hydrolyse des triacylglycérols en positions 1 et 3 pour donner successivement des 1,2-diacylglycérols et des 2-acylglycérols ainsi que les sels de Na^+ et de K^+ des AG. Ces savons étant amphipatiques, ils favorisent le processus d'émulsion des lipides.

L'activité enzymatique de la lipase pancréatique augmente fortement lorsqu'elle est complexée à la Co-lipase pancréatique, ce complexe favorise l'adsorption de l'enzyme sur les gouttelettes d'huiles émulsifiées et stabilise l'enzyme sous sa conformation active.

- **L'absorption des lipides par l'intestin :**

Le mélange d'AG et de mono- et diacylglycérols produit par la digestion des lipides est absorbé par la muqueuse intestinale via un processus facilité par les sels biliaires. L'importance de ce processus est démontrée chez des personnes dont les canaux biliaires sont obstrués; très peu des lipides alimentaires sont absorbés, la majorité étant éliminée sous forme hydrolysée dans les fèces (stéatorrhée).

Une fois dans les cellules intestinales, les AG forment des complexes avec la protéine de liaison des AG intestinales (I-FABP), protéine cytoplasmique dont le rôle est d'augmenter la solubilité réelle de ces substances insolubles dans l'eau et aussi de protéger la cellule de leurs actions de type détergent.

- **Le transport des lipides sous forme de complexes lipoprotéiques :**

Les produits de la digestion des lipides absorbés au niveau de la muqueuse intestinale sont transformés par celle-ci en triacylglycérols puis enfermés dans des particules lipoprotéiques appelées chylomicrons. A leur tour, ceux-ci sont libérés dans le courant sanguin par le système lymphatique qui les transporte aux tissus. De même les triacylglycerols synthétisés par le foie sont enfermés dans des lipoprotéines à très faible densité (VLDL) puis libérés dans le sang.

Les triacylglycerols des chylomicrons et des VLDL sont hydrolysés en AG libres et en glycérol dans les capillaires du tissu adipeux et des muscles squelettiques par la lipoprotéine lipase. Les AG libres formés restent dans ces tissus tandis que le glycérol est transporté au foie et au rein pour être transformé en dihydroxyacétone phosphate sous les actions successives de la glycérol kinase et la glycérol-3-phosphate déshydrogénase.

La mobilisation des triacylglycérols en réserve dans le tissu adipeux implique leur hydrolyse en glycérol et AG libres par la triacylglycérol lipase hormono-sensible. Les AG libérés se lient à l'albumine [26].

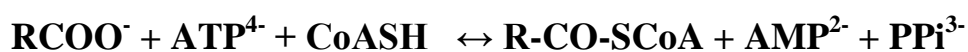
III.3. Métabolisme des acides gras :

III.3.1. La β -oxydation des acides gras :

Les acides gras sont principalement oxydés par la voie de la bêta-oxydation mitochondriale, mais celle-ci n'est pas la seule, il existe une voie peroxysomale, de même qu'il existe une alpha- et une oméga-oxydation, le préfixe bêta vient du fait que les enzymes catalysant les réactions de l'oxydation qui oxydent le carbone β des acides gras. L'oxydation s'effectue en trois grandes phases qui sont l'activation, le transport et l'oxydation proprement dite.

III.3.1.1. Activation de l'acide gras :

Il s'agit d'une réaction d'acylation ATP-dépendante qui donne un acyl-CoA. Cette réaction est catalysée par au moins trois acyl-CoA synthétases (thiokinases) plus ou moins spécifiques pour un acide gras de longueur donnée. Ces enzymes sont localisées dans la membrane du réticulum endoplasmique (RE) ou dans la membrane externe mitochondriale. Cette réaction est irréversible car le pyrophosphate (PPi) libéré est immédiatement hydrolysé par une pyrophosphatase [24].



III.3.1.2. Transport de l'acide gras dans la mitochondrie :

Comme l'oxydation de l'acide gras est matricielle, celui-ci traverse les membranes mitochondriales via un transporteur d'acyl-CoA qui fait intervenir la carnitine. On assiste à quatre réactions successives :

1. Transfert de l'acyl d'un acyl-CoA cytosolique sur la carnitine. Cette réaction, catalysée par la carnitine palmitoyl transférase I localisée sur la face externe de la membrane interne mitochondriale, donne un acyl-carnitine.
2. Transport de l'acyl-carnitine dans la matrice mitochondriale par le transporteur de carnitine.

3. Transfert de l'acyl de l'acyl-carnitine sur une molécule de Coenzyme A mitochondrial, réaction catalysée par la carnitine palmitoyltransférase II localisée sur la face interne de la membrane interne mitochondriale.
4. La carnitine libérée retourne dans le cytosol via le transporteur de carnitine.

III.3.1.3. La β -oxydation proprement dite :

Cette phase comprend 4 réactions successives :

1. Oxydation catalysée par une acyl-CoA déshydrogénase (il en existe quatre plus ou moins spécifiques en fonction du nombre d'atomes de carbone) agissant sur les carbones a et b. Le FADH₂ formé est réoxydé par la chaîne respiratoire.
2. Hydratation de la double liaison par l'énoyl-CoA hydratase qui donne un 3-L-hydroxyacyl-CoA.
3. Oxydation NAD⁺-dépendante du b-hydroxyacyl-CoA par la 3-L-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase. Le produit est le b-cétoacyl-CoA.
4. Thiolyse de la liaison Ca-Cb, catalysée par la b-cétoacyl-CoA thiolase. On obtient un acétyl-CoA et un nouvel acyl-CoA avec deux atomes de carbone de moins que l'acyl-CoA initial.

Ce cycle va se poursuivre jusqu'à oxydation complète de l'acide gras.

III.3.1.4. Bilan énergétique :

Le rôle de l'oxydation des AG est naturellement de fournir de l'énergie métabolique. Chaque tour de β -oxydation produit un NADH, un FADH₂ et un acétyl-CoA, l'oxydation de l'acétyl-CoA via le cycle de l'acide citrique forme d'autres FADH₂ et NADH, qui sont réoxydés par les phosphorylations oxydatives pour donner de l'ATP, l'oxydation complète d'un AG est donc un processus fortement exergonique qui assure la formation de nombreux ATP.

Par exemple l'oxydation d'une molécule de palmitate permet la formation nette de 106 molécules d'ATP [21,24,26].

III.3.1.5. La régulation de l'oxydation des AG :

Elle implique le régime alimentaire, les cofacteurs et la compétition avec d'autres substances et hormones. Le tissu adipeux est l'un des principaux sites de régulation de la

synthèse des triacylglycérols et de la lipolyse. L'autre site est la carnitine palmitoyltransferase I (CPTI).

Cette dernière est inhibée par le malonyl-CoA qui est impliqué dans la biosynthèse des AG. Ainsi la synthèse et l'oxydation des AG ne se passent pas simultanément. L'insuline bloque l'oxydation des AG par le blocage de la lipolyse dans le tissu adipeux et stimule la lipogénèse et la synthèse du malonyl-CoA. Le glucagon stimule l'oxydation des AG par inhibition de la synthèse de l'acétyl-CoA carboxylase ceci conduit à la diminution de la synthèse du malonyl-CoA. Ce qui conduit à une activité augmentée de la CPTI et la promotion de l'oxydation des AG.

III.3.1.6. Oxydation des AG insaturés :

Les ester de CoA de ces acides sont dégradés par des enzymes normalement responsables de la β -oxydation jusqu'à ce qu'un composé Δ^3 -cis-acyl-CoA ou un composé Δ^4 -cis-acyl-CoA soit formé, ce qui dépend de la position de la double liaison. Ce dernier composé est isomérisé (Δ^3 -cis \rightarrow Δ^2 -trans- enoyl-CoA isomérase) en Δ^2 -trans-CoA étape correspondante de la β -oxydation pour l'hydratation et l'oxydation qui suivent. Toute molécule de Δ^4 -cis-acyl-CoA restante, comme c'est le cas de l'acide linoléique, ou entrant dans cette voie à ce point, est transformée par l'acyl-CoA deshydrogénase en Δ^2 -trans- Δ^4 -cis-diényl-CoA. Ce dernier composé est transformé en Δ^3 -trans-énoyl-CoA par une enzyme dépendante du NADP, La Δ^2 -trans- Δ^4 -cis-diényl-CoA réductase. La Δ^3 -cis (ou trans) \rightarrow Δ^2 -trans- enoyl-CoA isomérase peut attaquer la double liaison du Δ^3 -trans pour produire le Δ^2 -trans- enoyl-CoA, un intermédiaire de la β -oxydation [18,21].

III.3.1.7. L'oxydation peroxysomique des AG :

La plus grande partie de l'oxydation cellulaire des AG chez les mammifères a lieu dans les mitochondries mais un petit pourcentage est effectué dans les peroxysomes. La voie de la β -oxydation peroxysomique diffère de la voie mitochondriale dans la première étape. Une acyl-CoA oxydase catalyse la réaction.

L'énoyl -CoA produit par la réaction est identique au produit de la réaction catalysée par l'acyl-CoA deshydrogénase mitochondriale, mais les électrons soustraits de l'acyl-CoA ne sont pas transférés à l'ubiquinone mais directement à l'oxygène moléculaire pour produire le H_2O_2 .

Les deuxième, troisième et quatrième réactions de l'oxydation des AG sont les mêmes que dans la mitochondrie.

Comme les enzymes de l'oxydation peroxysomique sont spécifiques des AG à très longues chaînes et ne se fixent aux AG à courtes chaînes qu'avec une faible affinité, le peroxysome sert de système de raccourcissement de chaînes. Les acyl-CoA d'AG partiellement dégradés prennent ensuite le chemin de mitochondrie pour une oxydation complète.

Le peroxysome est aussi responsable de la dégradation de certains AG ramifiés, qui ne sont pas reconnus par les enzymes mitochondriales. L'un de ces AG non usuels est le phytanate [18,20].

III.3.2. L' α -oxydation et l' ω -oxydation des acides gras :

La β -oxydation dans la mitochondrie est quantitativement la voie la plus importante de l'oxydation des acides gras. Cependant, l' α -oxydation, c'est-à-dire l'enlèvement d'un atome de carbone à partir de l'extrémité carboxylique de la molécule, a été détecté dans le tissu cérébral. Elle ne requiert pas d'intermédiaire CoA et ne génère pas de liaisons phosphates à haute énergie. L' ω -oxydation est normalement une voie catalytique très mineure et déclenchée par des enzymes d'hydroxylation dépendantes du cytochrome P450 dans le réticulum endoplasmique.

III.3.3. Les corps cétoniques :

La plus grande partie de l'acétyl-CoA conduit par la dégradation des acides gras est oxydée dans le cycle de Krebs. Cependant, une fraction de cet acétyl-CoA peut être transformée en trois différents métabolites traditionnellement appelés des corps cétoniques: l'acétone, l'acéto-acétate et le β -hydroxybutyrate. Le processus de leur formation est appelé la céto-genèse, bien que le β -hydroxybutyrate ne contienne pas de groupe cétonique. Les corps cétoniques sont synthétisés principalement dans le foie et sont utilisés par la plupart des tissus périphériques, en particulier le cerveau, le cœur et les muscles du squelette en cas de carence glucidique le glucose sera remplacé par les corps cétoniques.

La synthèse des corps cétoniques n'a lieu que dans la matrice mitochondriale. La première réaction, la condensation de deux molécules d'acétyl-CoA en acéto-acétyl-CoA, est catalysée par une thiolase, l'acéto-acétyl-CoA thiolase, encore appelée acétyl-CoA acétyltransférase. Il s'agit du même enzyme que celui qui catalyse la thiolase dans la dernière étape de la β -oxydation, mais, dans ce cas, elle catalyse la réaction inverse. La deuxième réaction ajoute une nouvelle molécule d'acétyl-CoA pour former le β -hydroxy- β -méthylglutaryl-CoA (HMG-CoA). Une réaction de clivage catalysée par la HMG-CoA lyase, convertit le HMG-

CoA en acéto-acétate et en acétyl-CoA. Enfin, une enzyme membranaire, la β -hydroxybutyrate déshydrogénase, réduit l'acéto-acétate en β -hydroxybutyrate.

L'acéto-acétate et le β -hydroxybutyrate passent, par la circulation sanguine, du foie aux tissus cibles qui les convertissent en acétyl-CoA. Ces corps cétoniques constituent une forme d'AG facilement transportables, sans être complexée par le sérum albumine ou par les autres protéines qui lient les AG [18,24,25].

III.3.4. La biosynthèse des AG :

Les voies de la synthèse des AG et leur dégradation doivent différer pour des raisons thermodynamiques, comme l'oxydation des AG est un processus thermodynamiquement favorable, une simple inversion des étapes de cette voie sera énergétiquement défavorable [20].

La synthèse des AG comprend une série de réactions complètement distinctes, sous plusieurs aspects, de celles de la dégradation :

1. Les intermédiaires de la synthèse des AG sont liés par une liaison Thio ester au groupe –SH de protéines particulières les ACP (protéines du transport des groupe acyle). Dans la dégradation des AG, les métabolites intermédiaires sont liés au groupe –SH d'un coenzyme A.
2. La Synthèse des AG a lieu dans le cytosol alors que leur dégradation s'effectue dans les mitochondries.
3. Chez les animaux, les activités enzymatiques de la synthèse des AG sont réparties sur une unique chaîne polypeptidique, la synthase des AG, alors que les enzymes de la dégradation sont indépendants les unes des autres.
4. Le coenzyme des réactions de réduction dans la biosynthèse des AG est le NADPH; pour les oxydations dans la dégradation, les coenzymes sont le FAD et le NAD^+ [25].

Toute biosynthèse comme la synthèse des lipides nécessite:

- De l'énergie apportée par l'ATP.
- Du pouvoir réducteur, fourni sous forme de NADPH, H^+ provenant essentiellement du fonctionnement de la voie des pentoses phosphates.
- Des précurseurs, le seul précurseur de la synthèse des acides gras est l'acétyl-CoA [18,24].

III.3.4.1. Origine de l'acétyl-CoA cytosolique et du pouvoir réducteur utilisés pour la synthèse des acides gras :

La production de grandes quantités de substrats pour la synthèse des AG pose un problème particulier propre aux cellules eucaryotes. Il faut que le cytosol contienne suffisamment d'acétyl-CoA, de malonyl-CoA et de NADPH. Le malonyl-CoA est produit dans le cytosol par carboxylation de l'acétyl-CoA, le problème se réduit donc à la formation de l'acétyl-CoA et du NADPH.

Les trois principales sources d'acétyl-CoA sont :

- 1- La dégradation cytosolique des acides aminés;
- 2- La β -oxydation des acides gras dans les mitochondries;
- 3- Enfin, la glycolyse qui produit des pyruvates dans le cytosol. Mais ce dernier est transporté dans la mitochondrie où il est oxydé en acétyl-CoA par la pyruvate déshydrogénase.

La quantité d'acétyl-CoA provenant de la dégradation des acides aminés est normalement trop faible pour la biosynthèse des AG, et l'acétyl-CoA résultant de l'action de la pyruvate déshydrogénase et de la β -oxydation des AG ne peut traverser la membrane interne de la mitochondrie pour participer directement à la synthèse. Le problème est résolu par la formation de citrate à partir d'acétyl-CoA et d'oxalo-acétate puis le transport du citrate de la matrice mitochondriale au cytosol où l'ATP-citrate lyase catalyse la conversion du citrate en acétyl-CoA et en oxalo-acétate. L'acétyl-CoA peut de cette façon servir de substrat à la synthèse cytosolique des AG.

La voie des pentoses phosphates permet la production du NADPH, ainsi que la réaction catalysée par l'enzyme malique. Le pouvoir réducteur accumulé dans le NADH au cours de la glycolyse peut aussi être transféré au NADPH par l'action combinée de la malate déshydrogénase et de l'enzyme malique [25] :



III.3.4.2. Biosynthèse de l'acide palmitique :

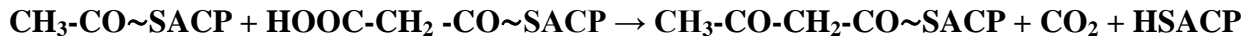
La synthèse des acides gras s'arrête dans le cytosol au niveau de l'acide palmitique. Elle nécessite la formation du malonyl-CoA par carboxylation de l'acétyl-CoA (la réaction est catalysée par l'acétyl-CoA carboxylase avec consommation d'une liaison phosphate riche en

énergie). Ce malonyl-CoA formé est le donneur des deux carbones au cours de l'élongation de la chaîne et la fixation des radicaux acyles intermédiaires à un transporteur, appelé HSACP, (Acyl carrier Protein), qui joue un rôle analogue à celui du coenzyme A fixé aux radicaux acyles pendant la β -oxydation des acides gras.

La synthèse du palmitate passe par les étapes enzymatiques suivantes :

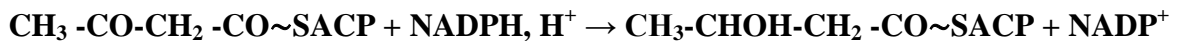
- **Condensation de l'acétyl-ACP et du malonyl-ACP**

Cette réaction est catalysée par l'acétoacétyl-ACP synthase (acyl malonyl enzyme condensante) qui est une enzyme condensant ces deux molécules. Le substrat accepteur est l'acétyl-ACP alors que le substrat donneur de radical est le malonyl-ACP. Ce dernier sera le donneur chaque fois qu'il y aura élongation de la chaîne. La réaction catalysée est :



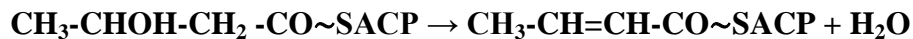
- **Réduction de l'acétoacétyl-ACP en β -hydroxybutyryl-ACP**

Cette réduction se fait en présence de NADPH, H^+ comme donneur d'électrons et de protons. Elle est catalysée par l'acétoacétyl-ACP réductase (β cétoacyl-ACP réductase)



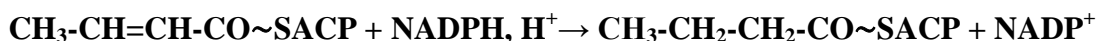
- **Déshydratation du β -hydroxyacyl-ACP**

L'enzyme responsable est la β -hydroxyacyl-ACP déshydratase avec formation d'une double liaison. On obtient un 2-énoyl-ACP



- **Réduction de la double liaison par NADPH, H^+**

Contrairement à tout ce que nous avons vu jusqu'ici la réduction de la double liaison se fera en présence de NADPH, H^+ qui fournira les électrons nécessaires.



La séquence des 4 dernières réactions que nous venons de voir: condensation, réduction, déshydratation et réduction, constitue un tour. L'acide gras que nous venons de synthétiser à 4 carbones deviendra le substrat accepteur de radical et sa chaîne aliphatique sera augmentée de 2 carbones apportés par le malonyl-ACP pendant le second tour. Ce processus va se poursuivre jusqu'au niveau du palmitoyl-ACP qui est le terme de la synthèse des acides gras dans le cytosol. Pour les acides gras à chaîne plus longue l'élongation se poursuit dans la mitochondrie et les microsomes, ce qui suppose le transport du radical palmitoyle dans la mitochondrie à travers la membrane interne par la navette acyl-carnitine. Mais dans la mitochondrie le donneur du groupement acétyle est l'acétyl-CoA.

III.4. Métabolisme des glycérolipides :

Les glycérophospholipides jouent un rôle très important dans le phénomène de l'hémostase et plus particulièrement dans l'agrégation plaquettaire par le biais du cycle de l'inositol triphosphate, ils ont ainsi un rôle primordial dans la synthèse et le catabolisme des N-acétyl-éthanamines. Chez les bactéries le cardiolipide et le phosphatidylglycérol sont nécessaires à l'initiation de la synthèse de l'ADN [27].

III.4.1. Synthèse et dégradation des glycérophospholipides :

Le précurseur commun de tous les phosphatides est l'acide phosphatidique. Il existe deux voies pour effectuer la biosynthèse de ce lipide. Dans la première, le glyceraldéhyde -3-phosphate, qui est l'un des intermédiaires de la glycolyse est d'abord réduit en présence de NADH, en acide L- α -glycérophosphorique. L'acide glycérophosphorique va réagir successivement avec deux molécules d'acyl-coenzyme A, en présence d'une acyl-transférase, pour donner l'acide phosphatidique. La deuxième voie part du dihydroxy-acétone-phosphate qui réagit avec un acyl-coenzyme A, donnant l'acyl-dihydroxy-acétone-phosphate. La fonction cétonique est alors réduite en présence de NADPH, et le composé obtenu conduira, après fixation d'une deuxième molécule d'acyl-Co A, à l'acide phosphatidique. Cette deuxième voie permet la fixation spécifique sur le glycérophosphate d'AG saturés en position 1 et insaturés en position 2.

III.4.1.1. Biosynthèse des phosphatides :

- La biosynthèse des **phosphatides non azotés** (phosphatidyl-glycérol, cardiolipide...) s'effectue à partir de l'acide phosphatidique. Celui-ci fournit d'abord, après réaction avec le cytidine-triphosphate ou CTP, le CDP-diacylglycérol. Après transfert de la fraction « P-

diacylglycérol » sur l'inositol, on obtient le phosphatidyl-inositol. Par une réaction similaire, on obtient le phosphatidylglucérol, précurseur du cardiolipide.

- La biosynthèse des phosphatides azotés (phosphatidyl-choline, phosphatidyl-éthanolamine) débute par une hydrolyse de l'acide phosphatidique sous l'influence d'une phosphatase spécifique puis un alcool sous forme activée, la CDP-éthanolamine ou la CDP-choline, par exemple, est transféré à un diacylglycérol pour former la phosphatidyl éthanolamine ou la phosphatidyl choline.

III.4.1.2. La dégradation des phosphatides :

Le catabolisme des phosphatides est effectué par le système des phospholipase-phosphoésterase. À côté des enzymes lysosomiaux impliquées dans la dégradation des phosphatides, existent des phospholipases A₁ et A₂ localisées dans les autres fractions membranaires de la cellule. Ces dernières enzymes permettent de changer la nature des AG des phosphatides.

III.4.2. Synthèse et dégradation des acylglycérols (glycérides) :

Les diacylglycérols provenant de la déphosphorylation de l'acide phosphatidique peuvent aussi être acylés par une troisième molécule d'acyl-CoA, conduisant ainsi aux triacylglycérols. Ces derniers sont également formés par réactions successives de monoacylglycérols avec des acyl-CoA, fournissant des di- et triacylglycérols. Cette voie est connue chez les végétaux, les insectes et les vertébrés. Chez les mammifères, elle est très secondaire, sauf dans la muqueuse intestinale où elle contribue à la synthèse du TG à partir des produits de digestion des glycérides alimentaires. La phosphatase qui permet la synthèse des diacylglycérols serait l'enzyme régulant cette synthèse.

Les glycérides sont dégradées par les lipases. Chez les mammifères, l'activité de certaines lipases tissulaires, en particulier dans le cas du tissu adipeux, est très sensible à l'action d'hormones comme l'insuline (inhibiteur), le glucagon et l'adrénaline (activateurs), qui règlent ainsi la dégradation des glycérides stockés dans ces tissus [27].

III.5. Métabolisme des sphingolipides :

III.5.1. Biosynthèse des sphingolipides :

La biosynthèse des sphingolipides passe par la création d'une céramide qui permet ensuite la formation d'une sphingomyéline ou d'un cérébroside. La synthèse de la céramide fait intervenir trois étapes: synthèse d'une amine en C 18, la sphinganine, à partir du palmityl CoA et de la sérine; amidification par un acide gras de longueur et de degré d'insaturation variables, ce qui conduit à une N-acylsphinganine; désaturation de la partie sphinganine de cet amide avec création d'une double liaison et formation d'une N-acylsphingosine ou céramide.

La réaction de la céramide avec la phosphatidylcholine forme une sphingo-myéline, constituant de la gaine de myéline qui entoure les fibres nerveuses.

La réaction de la céramide avec l'UDP-glucose ou l'UDP-galactose conduit à un cérébroside.

Les gangliosides, sphingolipides complexes où une chaîne oligosaccharidique contenant au moins un ose acide (N-acétylneuraminase ou N-glycolylneuraminase), sont synthétisés par l'addition successive et ordonnée de résidus osidiques activés au céramide [23,27,28].

III.5.2. Dégradation des sphingolipides :

Le catabolisme se fait en général par une réaction inverse de la synthèse. Cependant, les enzymes catalysant la dégradation des sphingolipides sont différentes de celles intervenant dans la synthèse.

Les céramides sont dégradées par une céramidase en sphingosine. Celle-ci peut être soit ré-acylée en céramide, soit phosphorylée. Une lyse coupe la sphingosine-1-phosphate en 2-hexadécénal et phosphoéthanolamine. Les sulfatides sont désulfatés par une phosphoéthanolamine.

III.5.3. Rôle des sphingolipides :

Les sphingoglycolipides sont localisés essentiellement dans la membrane plasmique cellulaire. Un rôle que l'on pense être général est d'assurer la régulation des propriétés physiques des membranes cellulaires au même titre que les phosphatides et les stérols. De nombreux glycolipides et gangliosides ont, du moins chez les mammifères, des propriétés antigéniques. Certains gangliosides sont des récepteurs cellulaires pour des toxines bactériennes. D'autre

gangliosides modulent l'accessibilité de récepteurs, ou la sécrétion de facteurs de croissance (lymphokines) par les lymphocytes.

III.6. Métabolisme du cholestérol :

III.6.1. Introduction :

Le corps humain synthétise approximativement 1g de cholestérol par jour dans le foie et l'intestin et consomme à peu près 0,3g, il est apporté essentiellement par l'alimentation (les œufs et la viande) [24].

Le cholestérol est un précurseur des hormones stéroïdes et de la vitamine D3. Lorsqu'une cellule a besoin de cholestérol, notamment pour son rôle structural, elle le récupère en captant les lipoprotéines plasmatiques mais si ce mécanisme devient insuffisant, la synthèse endocellulaire au niveau hépatique du cholestérol s'active.

La biosynthèse du cholestérol s'effectue dans le cytoplasme avec un passage par le réticulum endoplasmique en synthétisant les isoprénoïdes et les stérols à partir de l'acétyl coenzyme A.

III.6.2. Etapes de la synthèse du cholestérol :

La biosynthèse se fait par une série de réactions de condensation distribuées entre le cytosol et les microsomes. Tous les carbones du cholestérol sont dérivés de l'acétyl-CoA qui provient de l'oxydation mitochondriale des AG.

On peut subdiviser cette synthèse en 6 étapes :

- **La conversion du l'acétyl coA en (HMG-CoA) :**

L'HMG-CoA provient de la condensation de 3 molécules de l'acétyl-CoA venant des peroxyosomes sous l'action de HMG-CoA réductase. Les AG à chaînes courtes (C8) et la leucine sont aussi de bons substrats pour la synthèse du cholestérol

- **La conversion du HMG-CoA en mevalonate :**

L'HMG-CoA est réduit en mévalonate sous l'action de l'HMG-CoA réductase en présence du NADPH, cette étape est importante dans la régulation du taux de cholestérol intracellulaire.

En effet quand le taux de cholestérol est suffisant, il y a une inhibition de l'HMG-CoA réductase.

En revanche quand le taux est insuffisant, l'HMG-CoA réductase est activée ainsi que l'expression de son gène. Cette enzyme est la cible des statines appelées inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase.

- **Conversion de mevalonate en isoprenyl pyrophosphates :**

Les isoprenyl pyrophosphates sont synthétisées par des phosphorylations successives du mevalonate en présence d'ATP pour produire le 5-monophosphate, 5-pyrophosphate et les dérivés 5-pyrophospho-3-monophospho, ce dernier composé est très instable et libère le 3-phosphate et le groupement carboxyle pour produire l'isopentenyl pyrophosphate (IPPP) qui s'isomérisent en 3,3-diméthylallyl pyrophosphate (DMAPP). Ces réactions sont catalysées par des enzymes cytosoliques.

- **Condensation de l'isoprenyl pour former le squalène :**

L'IPPP est nucléophile et DMAPP est électrophile se condensent avec élimination du PPI pour produire le géranyl pyrophosphate (électrophile) qui se condense avec une molécule de IPPP donnant un farnésyl pyrophosphate et PPI. Deux molécules de farnésyl pyrophosphate se condensent par la suite tête-à-tête pour former le squalène sous l'action de la squalène synthase microsomiale.

- **Conversion du squalène en lanostérol :**

C'est l'étape de cyclisation du squalène en lanostérol (le premier stérol à être formé) qui commence par la conversion du squalène en squalène-2,3-époxyde catalysée par une oxydase microsomiale à fonction mixte en présence d'O₂, NADPH et FAD. L'oxydosqualène cyclase (lanostérol synthase) transforme cet époxyde en lanostérol.

- **Conversion du lanostérol en cholestérol :**

C'est un processus très complexe à plusieurs étapes catalysées par les enzymes du réticulum endoplasmique (les microsomes). Les réactions consistent en l'arrachement des 3 groupements méthyles attachés au C3 et C14, la migration de la position 8,9 à la position 5,6 et la saturation de la double liaison de la chaîne latérale. La conversion du lanostérol en cholestérol se fait majoritairement via le 7-dihydrocholestérol et d'une façon minoritaire via le dermatostérol [24,26].

III.6.3. Biosynthèse des acides biliaires :

La transformation du cholestérol en acides biliaires se fait par deux processus distincts. Le raccourcissement de la chaîne latérale nécessite d'abord l'oxydation d'un des méthyl terminaux avec création d'un carboxyle. Un processus de β -oxydation des acides gras ramifiés permet d'obtenir un dérivé à 24 carbones possédant une fonction carboxylique terminant la chaîne latérale. Parallèlement il y a introduction d'hydroxyles (de stéréochimie α) sur les carbones 7 ou 12. La transformation de la fonction alcool 3β du cholestérol en 3α se fait par oxydation de l'alcool en cétone puis réduction en une nouvelle fonction alcool [27].

III.7. Métabolisme des triglycérides :

III.7.1 Biosynthèse des triglycérides :

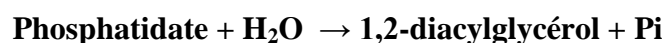
Les triglycérides (triacylglycérols) et les principaux phospholipides partagent deux précurseurs communs et quelques étapes enzymatiques communes au cours de leur biosynthèse dans les tissus animaux. Les précurseurs communs sont les acyl-CoA et le glycérol 3-phosphate. Le glycérol phosphate peut être formé de deux façons. Il provient du dihydroxyacétone-phosphate formé au cours de la glycolyse par l'action de la glycérophosphate déshydrogénase cytosolique à NAD. Il peut être aussi formé à partir du glycérol par l'action de la glycérol-kinase.

Les autres précurseurs des triacylglycérols sont les acyl-CoA formés à partir des AG par les acyl-CoA synthétases.

La première étape dans la biosynthèse des triacylglycérols est l'acylation des deux hydroxyles libres du glycérol-phosphate par deux molécules d'acyl-CoA pour donner un diacylglycérol 3-phosphate :



Le diacylglycérol 3-phosphate, plus communément appelé acide phosphatidique, n'existe qu'à l'état de trace dans les cellules mais est un intermédiaire important dans la biosynthèse des lipides. Dans la voie conduisant aux triacylglycérols le phosphatidate est hydrolysé par la phosphatidate-phosphatase en 1,2-diacylglycérol :



Les diacylglycérol sont alors transformés en triacylglycérols par réaction avec une troisième molécule d'acyl-CoA :



La formation de chaque liaison ester des triacylglycérols nécessite l'apport d'une quantité considérable d'énergie libre [23].

III.7.2. Dégradation des triglycérides :

L'hydrolyse enzymatique, par des lipases, libère les acides gras dont la dégradation fournit l'énergie métabolique nécessaire à la cellule. Par exemple un palmitate libéré et dégradé procure 106 molécules d'ATP.

- **Lipase pancréatique (triacylglycérol lipase) :**

Elle agit sur les triacylglycérols alimentaires dans l'intestin. Elle catalyse l'hydrolyse des triacylglycérols en position 1 et 3 pour donner des 1,2-diacylglycérols puis des 2-monoacylglycérols. Cependant les triglycérides hydrophobes sont inaccessibles à la lipase qui est en solution aqueuse; c'est pourquoi ils sont émulsifiés par les sels biliaires, formant des micelles dans lesquelles les liaisons esters sont orientées en surface.

L'activité de la lipase est augmentée lorsqu'elle est complexée à une colipase et à des micelles de phosphatidylcholine. Les produits libérés passent la membrane des entérocytes, et, dans ces cellules intestinales les triacylglycérols sont resynthétisés au niveau du réticulum endoplasmique. Ils s'associent au cholestérol, aux vitamines liposolubles et sont inclus, avec des protéines, dans les particules appelées chylomicrons. Les triacylglycérols sont dégradés en acides gras et monoacylglycérol, puis transportés dans la cellule et resynthétisés pour y être stockés.

- **Lipase adipocytaire sensible aux hormones :**

La libération des acides gras des triacylglycérols stockés dans les adipocytes est une réponse immédiate à une hypoglycémie. Quand la source d'énergie venant de l'alimentation diminue, l'organisme répond à cette déficience par un signal hormonal qui est transmis aux tissus adipeux. L'hormone (glucagon) se lie à son récepteur spécifique et déclenche une cascade d'activations: (1) l'adénylate cyclase membranaire synthétise l'AMPc dans le cyto-sol, (2) l'AMPc active une lipase kinase qui (3) phosphoryle et active la lipase adipocytaire; l'action de cette dernière sur des triacylglycérols libère les acides gras qui diffusent dans le sang où ils se lient à l'albumine et sont alors transportés vers les tissus.

IV. Les lipoprotéines :

IV.1. Introduction :

Les lipoprotéines sont des agrégats de macromolécules de lipides et de protéines qui ont pour fonction le transport des molécules lipidiques à travers le plasma. Le cholestérol et les TG constituent les principaux lipides portés par ces particules lipoprotéiques. Les lipoprotéines transportent les TG vers les muscles qui utilisent les AG issus de leur dégradation comme une principale source d'énergie. Les TG sont aussi transportés vers le tissu adipeux où les AG sont captés par les adipocytes, réassemblés et stockés pour l'utilisation ultérieure.

Le cholestérol est un régulateur important de la structure et la fonction de la membrane. Sa concentration dans cette dernière préserve la fluidité de la bicouche lipidique.

En plus de son rôle membranaire le cholestérol est le substrat des sels biliaires et de la synthèse des hormones stéroïdes. Bien que des quantités stables de cholestérol sont absorbées par l'intestin, il n'y a pas de recommandations d'apport journalier en cholestérol, ceci est dû au fait que pratiquement toutes les cellules du corps synthétisent le cholestérol.

Le foie est le seul organe capable de dégrader le cholestérol et de l'éliminer du corps donc l'excès du cholestérol doit être transporté par les lipoprotéines vers le foie à travers le plasma, ce processus est communément appelé transport inverse du cholestérol (reverse cholesterol transport) [29].

IV.2. Structure et composition :

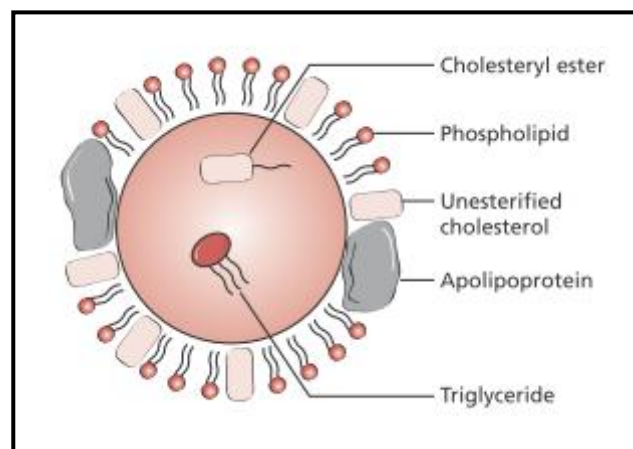


Figure 10: Structure schématique d'une lipoprotéine[29].

Malgré que différents types de particules de lipoprotéines circulent dans le plasma, leurs structures sont similaires, ce qui reflète des mécanismes physico-chimiques communs de transport des lipides non solubles dans l'eau [29].

Les lipoprotéines sont souvent appelés pseudo micelles parce que leur surface externe est partiellement composée de phospholipides amphiphiles (Figure 10). Contrairement aux micelles les lipoprotéines contiennent des Apo lipoprotéines ou apoprotéines sur leur surface externe et un corps hydrophobe de TG et d'ester de cholestérol. Non estérifié, le cholestérol contient un groupement hydroxyle polaire et peut être trouvé comme composant de surface et dans la région entre le corps et la surface, les phospholipides s'orientent sous forme de monocouche couvrant le corps hydrophobe et les apoprotéines s'alignent sur l'interface lipides-plasma. La majorité des lipoprotéines sont sphériques. Cependant les HDL nouvellement secrétés par le foie et l'intestin sont discoïdes et requièrent l'action de la lecithin-cholestérol acétyl transférase (LCAT) dans le plasma pour développer leurs corps lipidiques et devenir sphériques. Le corps hydrophile du LDL peut contenir deux molécules concentriques: une du TG et l'autre de l'ester de cholestérol [24,29].

Après avoir subi une ultracentrifugation, on distingue selon leur densité croissante les chylomicrons, VLDL, IDL, LDL et HDL qui correspondent à des noms abrégés en anglais : les particules les plus denses (HDL) sont riches en protéines (50%) tandis que les chylomicrons, les VLDL sont moins denses en protéines, occupent un volume plus important et sont plus riches en lipides.

Tableau 2: Propriétés physiques des lipoprotéines[24]

	Densité g/mL	Mobilité électrophorétique	Diamètre nm	Poids moléculaire kDa
Chylo	0,93	origine	75-1200	100 000
VLDL	0,93-1,006	pré-β	30-80	6 000
IDL	1,006-1,019	pré-β- lente	25-35	4 000
LDL	1,019-1,063	β	18-25	1 800
HDL ₂	1,063-1,125	α	9-12	400
HDL ₃	1,125-1,210	α	5-9	200

La taille des lipoprotéines augmente proportionnellement avec la quantité de TG et du cholestérol présents dans le corps, tandis que le pourcentage des phospholipides diminue comme résultat de la diminution correspondante du ratio surface-volume.

La densité des lipoprotéines est proportionnelle à leur contenance en protéines et inversement proportionnelle à leurs contenance en lipides (Tableau 2).

IV.3. Origine et classification :

- **Les chylomicrons** : sont synthétisés par les entérocytes et permettent le passage des lipides alimentaires dans le torrent circulatoire. Après avoir subi l'action de la lipoprotéine lipase endothéliale, les particules résiduelles (remnants) de chylomicrons sont captées par des récepteurs présents sur les hépatocytes. Cette captation se fait grâce à la présence de l'apoprotéine B48 à la surface de ces particules.

- **Very low density lipoprotein (VLDL)** : sont synthétisées et secrétées par le foie. Elles jouent un rôle fondamental dans la voie endogène. Elles présentent à leur surface l'Apo B100.

- **Intermediate Density Lipoprotein (IDL)** : résultent de la dégradation des VLDL sous l'action de la lipoprotéine lipase. Elles présentent également à leur surface l'Apo B100.

- **Low Density Lipoprotein (LDL)** : sont issues du remaniement des IDL par la lipoprotéine lipase. L'Apo B100 qu'elle possède en surface est essentielle à leur captation par les récepteurs Apo B/E présents sur les cellules de l'organisme. Il existe différentes sous familles de LDL classées selon leur taille. Leurs propriétés peuvent légèrement différer.

Bien qu'elles soient toutes athérogènes, les LDL les plus denses et donc la plus petite en taille sont considérées comme les plus athérogènes.

- **High Density Lipoprotein (HDL)** : synthétisées dans l'intestin et le foie, elles assurent le retour du cholestérol des tissus périphériques vers le foie. Il existe 3 catégories de HDL selon leur densité de flottation. Les HDL naissantes, les HDL 2 et les HDL 3. Les HDL naissantes ont une forme discoïde et présentent à leur surface les apoprotéines A-I, C-II, C-III et E. Il y a de nombreux échanges d'apoprotéines et de lipides entre les différentes lipoprotéines. Par exemple, les Apo C-II, C-III et E sont échangées avec les lipoprotéines riches en TG comme les VLDL tandis que les HDL acquièrent les Apo A-II et A-IV ce qui entraîne un changement de conformation, les HDL naissantes passent donc d'une forme discoïde à une forme sphérique correspondant aux HDL 2 et HDL 3.

- **La lipoprotéine(a), Lp(a)** : est riche en cholestérol estérifié. Il s'agit en fait d'une LDL sur laquelle est fixée une molécule d'Apo(a) sur l'Apo B100. Cette modification augmente la densité de cette lipoprotéine. Les Lp(a) sont réputés être très athérogènes comme les LDL.

IV.4. Les Apo lipoprotéines :

Les Apo lipoprotéines sont identifiées en utilisant l'abréviation « Apo » suivi d'une majuscule qui identifie les particules de protéines.

Les fonctions biologiques des Apo lipoprotéines (liaison aux récepteurs, activation d'enzymes, transport des lipides) impliquent de façon globale leurs interactions avec des lipides.

Les Apo lipoprotéines participent au maintien de la structure des lipoprotéines et orientent leur métabolisme par leurs rôles de cofacteurs enzymatiques et de ligands spécifiques de récepteurs cellulaires. Les interactions lipides/protéines vont jouer un rôle essentiel dans la structure et la fonction des Apo lipoprotéines et donc dans le métabolisme des lipoprotéines.

Les différentes Apo lipoprotéines peuvent s'échanger entre les différentes lipoprotéines, à l'exception de l'Apo B 100 et de l'Apo B48. Toutes ces Apo lipoprotéines sont caractérisées par la présence de structures de types hélices α -amphipathiques.

Les Apo lipoprotéines peuvent ainsi interagir avec les lipides par des liaisons hydrophobes (entre régions hydrophobes des Apo lipoprotéines et chaînes d'acides gras) et par des liaisons ioniques (entre régions hydrophiles et groupements polaires des molécules voisines).

IV.5. Métabolisme des lipoprotéines :

Le métabolisme des lipoprotéines est principalement divisé en trois voies: la voie exogène transportant les lipides de l'intestin vers les tissus, la voie endogène transportant les lipides du foie vers les tissus et la voie inverse transportant les lipides des tissus vers le foie.

- **Voie exogène**

Elle permet la distribution des lipides alimentaires dans l'organisme. Les lipides alimentaires sont hydrolysés dans l'intestin, puis absorbés au niveau de l'épithélium intestinal. Une fois dans les entérocytes, les lipides sont estérifiés et intégrés dans les chylomicrons portant l'apo B48. Les chylomicrons sont excrétés dans la lymphe puis ils rejoignent la circulation sanguine. Ils sont responsables de l'opalescence du sang en période postprandiale due à leur richesse en triglycérides. Ces derniers sont hydrolysés par une lipoprotéine lipase (LPL).

L'action de la LPL est régulée par les apoprotéines : l'Apo C-II active la LPL tandis que l'Apo C-III l'inhibe. Les chylomicrons se débarrassant ainsi des TG, les particules résiduelles appelées remnants s'enrichissent donc en cholestérol estérifié. Les lipoprotéines ont la capacité de s'échanger leurs apoprotéines. Pour résumer, les lipides absorbés par l'intestin sont transportés par les chylomicrons jusqu'aux tissus cibles, puis sous l'action de la LPL, ils deviennent des remnants qui seront captés par le foie afin d'y être catabolisés.

- **Voie endogène**

Les apports alimentaires sont discontinus tandis que les besoins de l'organisme sont continus. La voie endogène permet l'apport continu des TG et du cholestérol nécessaires aux différents tissus et organes. Comme pour la voie exogène les TG sont hydrolysés par la LPL, il en résulte une libération d'acides gras libres. Les VLDL sont ainsi transformés en IDL. Les IDL sont captés par le foie et subissent l'action de la lipase hépatique (LH) ou sont transformés en LDL par échange de lipides et d'apoprotéines avec les HDL sous l'action de la CETP. Toutes les lipoprotéines comportant une apo-B100 sont sensibles à l'action de la lipoprotéine lipase endothéliale (LPL). Les LDL correspondent au produit final de cette voie et assurent le B100, également présente sur les VLDL, IDL, LDL et Lp(a)

- **Voie inverse ou reverse :**

Contrairement aux voies exogène et endogène assurant le transport des lipides vers les tissus, la voie inverse transporte les lipides excédentaires des tissus vers le foie. Les HDL assurent ce transport. Ils présentent sur leur surface des Apo AI échangeables. Leur membrane externe est constituée de phospholipides ainsi que de cholestérol. Les HDL échangent facilement le cholestérol. Ces échanges sont contrôlés par la LCAT qui a pour action d'estérifier le cholestérol libre. Une fois estérifié, le cholestérol migrera au cœur des HDL qui prendront alors une forme sphérique caractéristique. Puis, l'activité de la LCAT diminue, et les particules s'enrichissent alors en Apo E et C (échangeables). Dans le même temps, les HDL échangent leurs lipides avec les autres lipoprotéines par l'intermédiaire de la CETP (cholestérol-ester transfer protein) pour aboutir en ce qui les concerne à un enrichissement en TG et un appauvrissement en esters de cholestérol.

IV.5.1. Métabolisme de chylomicrons :

Les chylomicrons sont synthétisés dans l'intestin. L'apoprotéine B est de grande taille et n'est pas échangeable, elle est présente sur les LDL, VLDL, et les chylomicrons. Les chylomicrons présentent en leurs surfaces une Apo B48, le chiffre 48 représente le pourcentage du fragment de l'Apo B100 présent sur la lipoprotéine.

Les chylomicrons une fois formés s'enrichissent en Apo E et en Apo C-II leur permettant d'assurer leur rôle via la messagerie cellulaire. Les chylomicrons présentant notamment l'Apo C-II perdent donc leur TG sous l'action de la LPL et deviennent des résidus de chylomicrons.

Ces résidus sous l'action de la CETP s'enrichissent en ester de cholestérol tout en s'appauvrissant en TG. Les résidus de chylomicrons sont recaptés par le foie. La TG lipase cellulaire hydrolysera les derniers TG présents. Le cholestérol libre sera soit éliminé tel quel par la bile, soit transformé en acides biliaires, soit incorporé dans les VLDL pour retourner vers les tissus.

IV.5.2. Métabolisme des HDL :

Elles sont synthétisées dans l'intestin et le foie sous forme d'HDL native discoïdale. Elles présentent alors les Apo, C et E. Associées avec la LCAT, elles échangent leurs lipides avec les chylomicrons et les VLDL ainsi que leurs apoprotéines. En effet elles échangent des Apo C et E contre des Apo A. La LCAT activée par l'Apo A-I estérifie le cholestérol.

Le cholestérol estérifié passe donc dans le cœur hydrophobe rendant les HDL sphériques. Ils échangent également du cholestérol contre des TG sous l'action de la CETP. Pour finir les HDL sont captées par le foie.

IV.5.3. Métabolisme des VLDL, des IDL et des LDL :

Les VLDL sont synthétisées dans le foie à partir de triglycérides et de cholestérol endogène.

Contrairement aux chylomicrons, elles présentent à leur surface une Apo B100. La LPL activée par l'Apo C-II hydrolyse les triglycérides en AG et en glycérol. La LCAT estérifie le cholestérol en ester de cholestérol. Les résidus de VLDL sont appelés IDL. Ils subissent l'action de la LH pour devenir des LDL. Les IDL sont également captées par le foie via les récepteurs au LDL.

Les LDL peuvent être captées par les tissus périphériques par endocytose grâce aux récepteurs se liant à l'Apo B100 ou l'Apo E. Dans ces tissus périphériques, le cholestérol estérifié est hydrolysé par une cholestérol estérase lysosomiale.

IV.5.5. Régulation des lipoprotéines :

Bien que les facteurs héréditaires jouent un rôle primordial dans la régulation du cholestérol, l'alimentation joue également un rôle important. Elle régule le métabolisme des lipoprotéines.

Bien qu'il n'y ait pas de régulation de l'absorption des lipides au niveau intestinal, celle-ci s'effectue au niveau hépatique. Les TG excédentaires rapportés par la voie inverse au foie constituent de puissants inducteurs de la biosynthèse hépatique des VLDL.

Pour limiter les dyslipidémies, il est préférable d'avoir de bons apports en acides gras mono ou polyinsaturés au détriment des acides gras saturés car ces derniers stimuleraient la

production des récepteurs aux LDL, augmentant ainsi leur captation du torrent circulatoire et leur catabolisme.

L'activité physique va également jouer un rôle. En effet les muscles striés et cardiaques sont de gros consommateurs d'AG. Lors d'un exercice physique, le premier substrat disponible est le glucose puisé dans les réserves de glycogène principalement musculaire et hépatique. Ces réserves sont rapidement épuisables tandis que les réserves en lipides ne le sont pas. Ainsi les TG constituent une source d'énergie pour les muscles, encore plus si l'effort est prolongé. Ce dernier provoque une lipolyse au niveau du tissu adipeux par activation de la triglycéride lipase. Celle-ci hydrolyse les TG pour libérer des acides gras ainsi que du glycérol.

V. Méthodes d'exploration des lipides :

V.1. Introduction :

L'exploration des lipides et lipoprotéines a pour but de mettre en évidence les dyslipoprotéïnémies qui représentent un facteur prédisposant majeur au développement de l'athérosclérose. Leur mise en évidence précoce permet l'instauration de mesures diététiques et (ou) thérapeutiques appropriées en fonction de leur nature.

Les LDL et IDL, ainsi que la lipoprotéine Lp(a) et à degré moindre les VLDL sont athérogènes, alors que les HDL assurent le retour du cholestérol périphérique vers le foie et sont dites anti-athérogènes. Ainsi, une augmentation des concentrations plasmatiques des lipoprotéines légères (LDL, IDL, VLDL) de la Lp (a) et/ou une diminution des HDL constituent des «marqueurs» du risque athérogène.

L'exploration des lipides et des lipoprotéines comprend :

- L'étude de l'aspect du sérum ;
- La quantification des constituants lipidiques totaux du sérum: cholestérol total et TG;
- L'analyse des lipoprotéines ou de leurs constituants: c-HDL, Apo lipoprotéines, lipoparticules, lipoprotéinogramme et lipoprotéine Lp(a).

V.2. Etude de l'aspect du sérum :

C'est un examen très simple, préliminaire à toute autre investigation. Son interprétation, correctement effectuée, permet de typer d'emblée certaines dyslipoprotéïnémies ou d'éviter une erreur d'interprétation. L'aspect du sérum découle directement de l'aspect des LP en solution: les HDL et les LDL du faite de leur petite taille sont limpides, les chylomicrons et les VLDL présentent un aspect trouble. Les chylomicrons par leur très faible densité auront en outre la

propriété de remonter spontanément à la surface du sérum à +4°C (test de crémage). Ainsi, un sérum opalescent ou lactescent correspond à une augmentation des VLDL ou à un défaut d'épuration des chylomicrons (test de crémage positif). Un sérum d'aspect limpide traduit un bilan lipidique normal ou, en cas d'hyperlipoprotéïnémie, une augmentation des LDL ou des HDL.

V.3. Dosage du cholestérol et des triacylglycérols :

Les dosages de ces constituants, compte-tenu de leur présence dans toutes les lipoprotéines, mais en proportions différentes, doivent être associés. C'est en effet la comparaison des résultats obtenus qui permettra d'orienter vers un type ou un autre de dyslipoprotéïnémie.

V.3.1. Dosage du cholestérol :

Les méthodes enzymatiques sont actuellement les plus employées par les laboratoires d'analyse, parmi lesquelles la réaction utilisant une estérase et une oxydase est la plus employée.

Elles utilisent des enzymes assurant l'hydrolyse des esters du cholestérol (cholestérol estérase) puis l'oxydation du cholestérol non estérifié (cholestérol oxydase) pour aboutir à la formation de peroxyde d'hydrogène. La quantification du peroxyde d'hydrogène est le plus souvent effectuée, en présence de peroxydase et d'un chromogène phénolique. Ces méthodes donnent des résultats très proches de ceux fournis par la méthode de référence.

Dans les conditions d'utilisation actuelle de ces techniques, les réactions enzymatiques mises en œuvre pour l'hydrolyse des stérides et l'oxydation du cholestérol sont spécifiques (les autres stérols pouvant interférer sont présents en trop faible proportion). Cependant les réactions de révélation du peroxyde d'hydrogène et notamment la réaction de TRINDER sont sujettes à plusieurs interférences ou causes d'erreurs (hémolyse, bilirubine, certains substances réductrices comme l'acide ascorbique par exemple...). Ces interférences affectent tous les dosages dont la réaction de révélation utilise une peroxydase et un chromogène phénolique (cholestérol, triglycérides, phospholipides...)

La méthode de référence pour le dosage du cholestérol repose sur une séparation chromatographique gaz liquide utilisant une colonne capillaire.

V.3.2. Dosage des triglycérides :

Les triglycérides sont dosés par des méthodes enzymatiques dans la majorité des laboratoires. Toutes les méthodes enzymatiques de dosage des triglycérides reposent sur la mesure du glycérol libéré après action d'une lipase. La réaction de dosage du glycérol consiste :

- soit à mesurer l'absorbance à 340 nm après action d'une glycérol déshydrogénase en présence de NADH,
- soit à procéder à une mesure colorimétrique après action d'une glycérol kinase et d'une glycérol phosphate oxydase, en présence d'une peroxydase et d'un chromogène phénolique.

Ces techniques mesurent donc le glycérol provenant de l'hydrolyse des triglycérides, mais aussi le glycérol présent sous forme libre dans le plasma. Les valeurs physiologiques dépassent rarement 0,1 mmol/l, mais une élévation de sa concentration peut s'observer dans :

- Les déficits congénitaux en Glycéro kinase (affections très rares et non graves où la glycérolémie peut atteindre des valeurs très élevées: plus de 10 mmol/l);
- Les troubles du rythme cardiaque et le diabète (on peut observer des glycérolémies allant jusqu'à 2-3 mmol/l);
- Certaines thérapeutiques: héparine (comme activateur de la lipoprotéine lipase assurant l'hydrolyse des triglycérides), glycérol (utilisé en neurologie), les dérivés trinitrés... ;
- Certains états physiologiques comme le jeûne.

Dans ces circonstances, avec les techniques dosant le glycérol total, il en résulte de fausses « Hyper triglycéridémies » que le biologiste peut détecter par les incohérences existant entre les éléments de l'exploration (« triglycérides » élevés avec aspect du sérum limpide et absence d'augmentation des VLDL ou préβ lipoprotéine à l'électrophorèse). Dans ces conditions un dosage du glycérol libre devra être pratiqué (par exemple, par une méthode manuelle en supprimant l'hydrolyse par la lipase) afin d'obtenir, par déduction du glycérol total, le taux de triglycérides « vrais ».

Le dosage des triglycérides est toujours couplé avec celui du cholestérol total.

V.4. Cholestérol des lipoprotéines :

Il s'agit de l'analyse des lipoprotéines par leur contenu en lipides. Du fait de la répartition de tous les constituants lipidiques dans toutes les lipoprotéines, un isolement préalable des lipoprotéines est nécessaire. Le dosage du cholestérol des lipoprotéines séparées par différents procédés en fonction des critères physico-chimiques a pris une grande importance depuis que des

études épidémiologiques prospectives ont montré notamment, que le risque cardiovasculaire est proportionnel à la concentration des lipoprotéines légères (LDL – VLDL) et inversement proportionnel à la concentration des lipoprotéines HDL.

Les différentes méthodes utilisées pour la séparation des lipoprotéines (ultracentrifugation, électrophorèse, précipitation sélective) ne donnent pas des résultats comparables, ne séparant pas les mêmes types de particules. Si l'ultracentrifugation constitue la méthode de référence elle ne peut pas, par son coût et sa durée de mise en œuvre, être utilisée en routine. L'électrophorèse est à déconseiller, la reproductibilité de cette méthode n'étant pas suffisante. Elle n'est pratiquement plus utilisée actuellement.

V.4.1. Dosage du cholestérol HDL : les méthodes de précipitation sélective

Les méthodes utilisant la précipitation sélective des lipoprotéines sont les plus répandues car elles sont simples à mettre en œuvre, peu coûteuses et fiables si elles sont correctement pratiquées. Différents agents précipitants sont décrits (Héparine/ Ca^{2+} ou Mn^{2+} , Sulfate de Dextrane/ Ca^{2+} ou Mg^{2+} , Acide phosphotungstique / Mg^{2+} , PEG 6 000)

Les résultats obtenus peuvent varier en fonction de l'agent de précipitation et de la composition lipidique des sérums.

Précautions pour une bonne exécution du cholestérol HDL :

- La centrifugation des lipoprotéines précipitées doit être effectuée à 5 000 g pendant au moins 10 minutes.
- Après précipitation des LDL-VLDL et centrifugation, le surnageant contenant les HDL doit être séparé rapidement du précipité.
- Il est nécessaire de s'assurer que le surnageant de précipitation est limpide.

Les résultats obtenus ne sont fiables que si la précipitation des lipoprotéines légères est totale. En cas d'hyper VLDLémies ou en présence de chylomicrons la précipitation est incomplète et le surnageant de centrifugation, outre les HDL, peut renfermer des lipoprotéines très légères ce qui conduit à un résultat erroné. Dans ces circonstances le surnageant de précipitation n'est pas limpide mais opalescent ou lactescent (présence de VLDL et/ou de chylomicrons). Ces limites de validité de la technique peuvent être observées pour des triglycéridémies supérieures à 4 mmol/l.

V.4.2. Calcul du Cholestérol LDL :

La détermination du cholestérol-HDL permet l'appréciation de la fraction lipoprotéinique assurant le retour du cholestérol des tissus périphériques vers le foie (lipoprotéines anti athérogènes) et d'évaluer par calcul le cholestérol des LDL directement impliqué dans le risque athérogène.

La formule de FRIEDEWALD permet cette approche :

$$\text{LDL-c} = \text{Cholestérolémie totale} - \text{HDL-c} - \text{TG}/5$$

VI. Les dyslipidémies :

VI.1. Introduction :

Il existe plusieurs maladies héréditaires, associées entre autres à une accumulation tissulaire des lipides, et d'autres caractères par une diminution des concentrations plasmatiques de certaines classes de lipoprotéines. Cependant les plus fréquentes sont de loin les hyperlipidémies, qui peuvent être primaires (génétique) ou secondaires.

VI.2. Classification :

Les hyperlipidémies sont classées selon les recommandations de l'OMS, sur la base des travaux de *Fredrickson* et de *Germes*. Ces 2 classifications sont regroupées dans le tableau 3.

VI.2.1. Les dyslipidémies primaires :

Trois hyperlipoprotéïnémies représentent 90 % des cas: l'hypercholestérolémie essentielle (type IIa de Fredrickson), l'hyperlipémie mixte type IIb et l'hypertriglycéridémie de type IV.

VI.2.1.1. Hypercholestérolimies familiales :

VI.2.1.1.1. Hypercholestérolémies essentielles (hypercholestérolémies pure type II a) :

Elles atteignent 0,2 % de la population générale. L'anomalie primitive porte principalement sur le gène codant le récepteur Apo B/E des c-LDL avec plusieurs types de mutations entraînant des modifications sur différents domaines du récepteur.

Exemples :

- Récepteur synthétisé mais non fixé sur la membrane plasmique;
- Pas de fixation possible de c-LDL;
- Fixation de c-LDL mais pas d'internalisation;
- Il peut aussi y avoir des mutations sur le gène de l'Apo B au niveau de son site de fixation sur le récepteur.

Tableau 3: Classification des dyslipidémies[30].

Classification de DE GENNE	Classification de Fredrickson	Lipoprotéines élevées	Cholestérol plasmatique	Triglycérides plasmatiques	Complications
Hyper-cholestérolémie	Ila	LDL↑	↑↑	N	Athérome, IDM, AVC...
hypertriglycéridémie	I	Chylomicrons ↑	N ou ↑	↑↑	Pancréatite
	IV	VLDL↑	N ou ↑	↑↑	Pancréatite Athérome
	V	Chylomicrons + VLDL ↑	↑↑	↑↑	Athérome
Dyslipidémies mixtes	Iib	VLDL, IDL, LDL ↑	↑	↑	Athérome
	III	VLDL, IDL↑	↑↑	↑↑	athérome

Dans tous les cas, les c-LDL ne sont pas captées par les cellules. Les sujets de type Ila n'ont alors pas de récepteurs ou ont des récepteurs Apo B déficients. Il y a trois degrés d'atteintes :

- Une forme hétérozygote mineure avec un cholestérol total < 4 g/l ou 10 mmol /L ;
- Une forme hétérozygote avec xanthomes (accumulation de cholestérol au niveau des tendons) et un taux de cholestérol total de 4 à 6 g/l ou de 10 à 15 mmol/L ;
- Une forme homozygote avec xanthomes et cholestérol > 6 g/l ou 15 mmol/l.

Ce type se caractérise par un aspect du sérum qui est clair. Le cholestérol total, le cholestérol c-LDL et l'Apo B sont augmentés. Le cholestérol c-HDL est normal ou diminué. Les triglycérides sont normaux [30].

Le pronostic vasculaire est très mauvais avec une augmentation des c-LDL circulantes qui peuvent être modifiées par oxydation ou acétylation ce qui augmente les charges négatives de la lipoprotéine. Le catabolisme de ces c-LDL chez ces sujets se fait par l'intermédiaire des récepteurs macrophagiques (récepteurs « scavenger ») qui ne sont pas régulés par le taux de cholestérol. Le macrophage pourra absorber un excès de c-LDL modifiées qui le transformera en cellule spumeuse. Le risque athérogène sera donc très important.

Les c-LDL présentes à des concentrations élevées peuvent aussi être captées par fixation et internalisation « récepteur indépendant » par micro pinocytose; cet autre procédé en l'absence de récepteurs Apo B-E permet de fournir du cholestérol aux tissus mais il n'y a plus aucune régulation de l'internalisation et du métabolisme intracellulaire du cholestérol.

VI.2.1.1.2. Hyperlipémies mixtes (IIb) :

Elles concernent 2 à 3 % de la population. La nature des anomalies génétiques est encore inconnue. Il y a une augmentation de la synthèse de l'Apo B et des c-VLDL, donc une augmentation des c-LDL.

Un vrai type IIb présente une augmentation du cholestérol et des triglycérides, mais sous l'influence des conditions diététiques on peut observer un cholestérol élevé avec des triglycérides normaux (pseudo type IIa) ou un cholestérol normal avec des triglycérides élevés (pseudo type IV). L'aspect du sérum est plus ou moins opalescent.

Le cholestérol total, le cholestérol des c-LDL, les triglycérides totaux, les triglycérides des c-VLDL, l'Apo B sont augmentés. Cholestérol des c-HDL et Apo AI sont généralement diminués. Le risque athérogène est important [30].

- **Hyperlipémies mixtes (III) / La dys-bêta-lipoprotéinémie :**

Les lipoprotéines intermédiaires, c-IDL et les « remnants » de chylomicrons, ne sont pas épurés par la lipase hépatique car les sites récepteurs hépatiques à ApoE (génotypes E2, E3, E4) ne reconnaissent pas le phénotype E2/E2. Les sujets atteints sont soit homozygotes E2/E2 soit hétérozygotes E2/E3 mais seulement 1 % des sujets portant l'allèle E2 développent un type III; donc cette anomalie n'est pas suffisante pour le développement systématique de cette dyslipoprotéinémie. Le phénotype E3/E3 est le plus fréquent chez l'homme mais chez les sujets atteints par la maladie d'Alzheimer la fréquence des phénotypes avec Apo E4 atteint 50 %. La présence d'Apo E4 serait un facteur de risque de développement de la maladie alors que l'Apo E2 pourrait avoir un effet protecteur.

L'accumulation du c-IDL et du c-VLDL se traduit par un catabolisme différent de ces lipoprotéines: la voie macrophagique génératrice d'athérome comme dans le type IIa est utilisée. Le risque cardiovasculaire est élevé. Elle touche 1 individu sur 10 000 [30,31].

VI.2.1.1.3. Hypertriglycéridémies familiales (type IV) :

Elles représentent 1 % de la population. L'hypertriglycéridémie d'origine endogène est due à une augmentation de la synthèse hépatique des c-VLDL et à un ralentissement de leur catabolisme. L'Apo CIII inhibitrice de la LPL peut être augmentée.

Le sérum est opalescent, le cholestérol est normal ou légèrement augmenté, les triglycérides sont très élevés et surtout les triglycérides des VLDL.

Le cholestérol HDL et l'Apo AI sont diminués. Le risque athérogène est important.

L'hyper insulinémie souvent associée suggère la participation d'un phénomène de résistance à l'insuline dans le développement de l'hypertriglycéridémie. Cette hypertriglycéridémie peut être intensifiée par des facteurs diététiques comme glucides, alcool, obésité. Il faut éliminer toutes les causes secondaires d'hypertriglycéridémie avant de conclure à un type IV familial [30].

- **Hypertriglycéridémie Mixte Exogène Et Endogène (Type V) :**

C'est une hypertriglycéridémie due à l'augmentation des chylomicrons et du c-VLDL c'est-à-dire une combinaison des types I et IV. L'hypertriglycéridémie peut être aggravée par une forte consommation de glucides, alcool et graisses [30,31].

VI.2.1.1.4. Hyperchylomicronémie (type I) :

Elles résultent d'une mutation génétique d'expression récessive sur le gène de la lipoprotéine lipase qui aboutit à un défaut de celle-ci. Ce défaut entraîne une augmentation des TG jusqu'à 100 fois la normale. C'est une maladie très rare, généralement diagnostiquée précocement dès l'enfance, elle est caractérisée par une forte hypertriglycéridémie d'origine exogène avec accumulation de chylomicrons. Elle est donc dépendante de l'apport en graisses alimentaires. Le défaut génétique porte soit sur la lipoprotéine lipase, soit sur son activateur l'Apo C. L'enzyme est donc soit absente, soit inactive et les chylomicrons ne sont plus dégradés.

Parmi les symptômes principaux, il faut noter des troubles du transit, anoxie etc. La principale complication est la pancréatite aiguë mais le type 1 n'est pas athérogène [30].

VI.2.1.2. Autres dyslipidémies primaires :

VI.2.1.2.1. Hyperapobetalipoprotéïnémie :

Identifiée par *Sniderman*, elle est caractérisée par une augmentation de l'Apo B avec un cholestérol LDL normal ou légèrement élevé mais athérogènes.

VI.2.1.2.2. Augmentation de la Lp (a) :

Le taux de Lp(a) est supérieur à 0,3 g/l. Cette lipoprotéine est alors visible à l'électrophorèse sur agarose ou en gel de polyacrylamide. Elle est associée ou non à une hyperlipémie. Le risque athérogène est très élevé.

VI.2.1.2.3. Hyperalphalipoprotéïnémie :

Ces sujets présentent une augmentation du cholestérol HDL avec un cholestérol LDL normal. Les familles atteintes ont une grande longévité et une bonne protection contre l'athérosclérose.

VI.2.1.2.4. Hypoalphalipoprotéïnémie familiale:

Le cholestérol HDL est diminué ainsi que l'Apo AI. Il existe des analphalipoprotéïnémies qui relèvent d'un défaut de synthèse des Apo AI ou des Apo AI et Apo CII car les deux gènes sont voisins.

La maladie de *Tangier* est une analphalipoprotéïnémie autosomique récessive avec mutation sur le gène de l'Apo AI. Le transport « reverse » du cholestérol n'est plus effectué et il se dépose dans différents tissus.

Des hypolipoprotéïnémies peuvent être rencontrées au cours de maladies de la nutrition et de la maladie cœliaque.

VI.2.2. Les dyslipidémies secondaires :

Elles sont fréquentes et, dans la mesure où la normalisation du bilan lipidique est une conséquence d'un traitement approprié de la cause sous-jacente, la prise en charge doit être de

nature causale. Bien que l'anomalie primitive soit à relier à la notion d'histoire familiale, il est toujours important d'exclure une origine secondaire dans l'exploration d'un patient dyslipidémique.

VI.2.2.1. Pathologies métaboliques et hyperlipoprotéïnémies secondaires :

- **Le diabète sucré :**

L'hyperlipoprotéïnémie de type IV est la plus fréquemment associée au diabète mais sont également trouvés les types IIb et V. L'activité LPL est diminuée car l'insuline est diminuée. La lipolyse intra-adipocytaire n'est plus freinée par l'insuline et entraîne une activation de la synthèse des VLDL.

- **Obésité :**

Le type IV est le plus fréquent, provoqué par une augmentation de la synthèse des VLDL. L'association clinico-biologique de l'obésité, hypertension, insulino-résistance avec hyperinsulinisme secondaire est dénommée « syndrome X »: chez ces sujets il y a une augmentation des VLDL due à l'insulino-résistance. Le cholestérol HDL est souvent diminué et le risque cardiovasculaire est très augmenté chez ces sujets.

- **Hyper uricémie :**

Le type IV et le type IIb sont fréquemment associés à l'hyper uricémie et à la goutte.

- **Cholestase intra ou extra hépatique :**

Les types IIa et IIb sont rencontrés. Le foie sécrète dans le sang des lipoprotéines anormales dites lipoprotéines X riches en cholestérol libre, phospholipides et en Apo C et E. L'activité LCAT serait diminuée par la présence de sels biliaires dans le sang.

VI.2.2.3. Hyperlipoprotéïnémies iatrogènes :

Différents troubles lipidiques peuvent être provoqués par la prise de médicaments. Les plus importants sont :

- **Traitement avec contraceptifs stéroïdiens :**

Les œstrogènes diminuent l'activité lipase hépatique donc provoquent une hypertriglycémie et une augmentation des HDL2.

Les progestatifs norstéroïdes augmentent l'activité lipase hépatique donc diminuent les triglycérides et les HDL2.

Les progestatifs non androgéniques n'ont pas d'influence.

- **Au cours du traitement de l'hypertension artérielle :**

Certains β -bloquants peuvent diminuer l'activité LPL entraînant une hypertriglycéridémie.

Les diurétiques thiazidiques provoquent une augmentation du cholestérol, surtout du cholestérol LDL, et une augmentation des triglycérides.

- **Au cours des corticothérapies de longue durée :**

Elles peuvent provoquer l'installation de types IIb ou IV.

VI.3. Notions thérapeutiques :

Dans toutes les dyslipoprotéïnémies athérogènes, le régime est appliqué systématiquement et constitue la première mesure thérapeutique. L'indication d'un médicament sera discutée dans un deuxième temps après trois à six mois de régime.

VI.3.1. Traitement diététique :

- **En cas d'hypercholestérolémie :**

Il ne faut pas dépasser un apport quotidien en cholestérol de 300 mg. Les graisses d'origine animale sont à proscrire: jaune d'œuf, beurre, charcuterie...

Il faut diminuer la consommation en graisses saturées en évitant les graisses d'origine animale mais aussi certaines graisses végétales, huile de coco, végétaline, huile de palme, beurre de cacao, margarines dures...

Il faut augmenter les graisses insaturées: acides gras monoinsaturés (acide oléique) et polyinsaturés. Les huiles végétales (tournesol, maïs, colza, soja, noix, pépin de raisin) et les margarines dérivées de ces huiles sont à utiliser; l'huile d'olive est riche en acide oléique mono-insaturé. Les poissons, même les poissons gras comme saumon, sardine... sont une source importante d'acides gras polyinsaturés.

Dans le cadre de la prévention des maladies cardiovasculaires, il faut préférer les glucides complexes et riches en fibres (pain complet, pain, légumes verts et secs, fruits, pommes de terre, pâtes, riz) aux sucres d'absorption rapide (sucre, confitures, confiseries, jus de fruits sucrés...).

- **En cas d'hypertriglycémie :**

Dans ce cas il faut diminuer l'apport calorique (en particulier les graisses, les sucres d'absorption rapide et l'alcool) et en même temps augmenter les dépenses énergétiques en pratiquant des exercices physiques.

VI.3.2. Traitements médicamenteux :

VI.3.2.1. Hypocholestérolémiants :

- **Fibrates :**

Différents dérivés des fibrates: fénofibrate, bezafibrate, ciprofibrate sont utilisés dans les hyperlipémies mixtes mais aussi pour les hypercholestérolémies.

Leurs actions s'exercent à plusieurs niveaux en particulier en activant les oxydations d'acides gras dans les peroxyosomes. En effet ces molécules agiraient par l'intermédiaire de récepteurs d'activation des peroxyosomes (PPARs « a » et « y ») qui en leur présence migreraient vers le noyau entraînant la transcription et la traduction de protéines enzymatiques du peroxyosome. Le PPAR « a », présent dans foie, rein, cœur et muscle, serait un régulateur essentiel du métabolisme lipidique en augmentant l'expression du gène de la lipoprotéine lipase et en diminuant la synthèse de l'apo CIII. La modulation par les PPARs « a » permet d'expliquer la diminution de la synthèse des VLDL et l'augmentation de leur catabolisme sous fibrates. Les fibrates sont particulièrement indiqués dans les hyperlipoprotéinémies mixtes avec augmentation du cholestérol LDL et des triglycérides, après échec du régime.

- **Inhibiteurs de la p-hydroxy, p-méthyl, glutaryl-CoA réductase :**

Cette enzyme (HMG-CoA réductase) régulatrice de la synthèse intracellulaire du cholestérol peut être inhibée par des « statines ». La concentration intracellulaire de cholestérol diminue, il y a alors stimulation de la synthèse des récepteurs à LDL et captation augmentée des LDL.

Différentes statines sont commercialisées: pravastatine, simvastatine, fluvastatine, cérvastatine et atorvastatine. Leur effet biologique majeur est d'abaisser le LDL cholestérol. Les statines sont utilisées principalement dans les hypercholestérolémies type IIa.

VI.3.2.2. Autres hypolipémiants :

- **Acide nicotinique :**
- **Probucol :**

Ancien hypocholestérolémiant, il diminue le cholestérol LDL mais aussi le cholestérol HDL. Cependant il est efficace dans la régression des xanthomes.

- **Acides gras polyinsaturés de la série (MAXEPA®) :**

Ces extraits d'huile de chair de poisson sont efficaces sur les hypertriglycéridémies de type IV et V. Ils diminuent la synthèse hépatique des triglycérides et augmentent le catabolisme des VLDL par activation de la lipoprotéine lipase. Ils ont également un effet antiagrégant plaquettaire.

- **Huiles avec acides gras à chaînes courtes :**

Elles sont utilisées dans les régimes des hypertriglycéridémies exogènes car ces acides gras à chaîne courtes sont libérés directement par l'entérocyte sans entraîner la synthèse des chylomicrons.

VI.4. Conclusion

En épidémiologie, pour diminuer la mortalité cardiovasculaire, deux causes majeures devraient pouvoir être évitées: le tabagisme et l'hypercholestérolémie. Pour celle-ci, il faut un dépistage systématique des hyperlipémies, associé à une modification du régime alimentaire général. Ce dernier devrait comprendre 30 % seulement de la ration sous forme de graisses, elles-mêmes représentées à parties égales de graisses saturées, mono-insaturées et polyinsaturées [30].

VII. Athérosclérose :

VII.1. Définition :

L'Athérosclérose de la langue Gr. (athere = bouillie, skleros = épaissement) est une maladie chronique caractérisée par l'épaississement et la rigidité des parois artérielles avec le rétrécissement progressif du lumen vasculaire [32].

En 1938 l'Organisation Mondiale de la Santé définissait l'athérosclérose comme « une association variable de remaniements de l'intima et de la média des artères de gros et moyen calibre. Elle constitue une accumulation focale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissus fibreux et de dépôts calcaires. Le tout est accompagné de modifications de la média. ». Cette définition est purement histologique; l'analyse actuelle intègre des notions physiopathologiques. On considère que l'athérosclérose est une réponse inflammatoire à une lésion de la paroi artérielle. La définition de l'OMS paraît complémentaire car elle détaille bien les différents éléments impliqués dans le processus [33].

VII.2. Facteurs de risque :

Le terme “facteurs de risque” est largement utilisé pour décrire les caractéristiques trouvés dans les études observationnelles chez les individus présentant des maladies cardiovasculaires. Ces facteurs sont classés dans différentes catégories:

- **Mode de vie :**
 - Tabagisme.
 - Régime alimentaire.
 - Activité physique.
 - Stress.
 - Prise d'alcool.
 - Obésité.
- **Facteurs biochimiques / physiologiques :**
 - Cholestérolémie totale élevée.
 - Hypertension artérielle.
 - Taux plasmatique bas de c-HDL
 - Triglycéridémie élevée.
 - Diabète.
 - Facteurs thrombogéniques.
- **Facteurs personnels :**
 - Age.
 - Sexe.
 - ATCD familiaux.
 - ATCD personnels [33].

VII.3. Physiopathologie:

VII.3.1. La genèse de la lésion de d'athérosclérose :

Historiquement deux grandes théories se sont opposées pour expliquer l'athérogenèse. La première reposait sur la théorie de l'inflammation (*Virchow*) secondaire à une irritation de la paroi. La seconde était la théorie de l'incrustation (*Von Rokitansky*) par dépôt de fibrine.

Actuellement les hypothèses physiopathogéniques incluent ces deux théories. L'athérosclérose est considérée comme une réponse active de la paroi du Vaisseau, en particulier de l'intima, à des agressions mécaniques, chimiques ou infectieuses.

- **Les cibles pariétales artérielles :** l'intima, la média et la matrice extracellulaire.
- **Les différents intervenants de l'athérosclérose:**
 - Des éléments cellulaires: macrophages/ monocytes, CML, cellules endothéliales, lymphocytes T, plaquettes;
 - Des médiateurs (cytokines, facteurs de croissance);
 - Des enzymes (métalloprotéases et inhibiteurs des métalloprotéases);
 - Des lipoprotéines [33].
- **Les principales étapes :**

La première étape de l'athérosclérose est l'accumulation des LDL dans l'intima qui deviennent alors oxydées. Cette oxydation est fondamentale car à l'origine de la présence dans la paroi artérielle de macrophages, cellules clefs dans le processus d'athérosclérose.

Du fait d'un dysfonctionnement de l'endothélium exprimant à sa surface des molécules d'adhésion (VCAM-1 et ICAM), les monocytes adhèrent à la paroi, la traversent et se transforment, sous l'influence de divers facteurs (MCP-1 : *Monocyte Chematactic Protein-1*, M-CSF: *Monocyte Colony Stimulating Factor*) en macrophages. Ces derniers se transforment alors en cellules spumeuses en captant les LDL oxydées par l'intermédiaire de récepteurs scavengers (« éboueurs »). Ils induisent également une réaction inflammatoire chronique, par production de nombreuses cytokines pro- inflammatoires, auto-entretenant le dysfonctionnement endothélial et induisant la sécrétion de métalloprotéases délétères (activité de dégradation de la MEC).

Dans un deuxième temps, les cellules spumeuses s'accumulent dans l'intima, s'organisent en amas dans le sous-endothélium pour donner les stries lipidiques. Les lipides d'abord intracellulaires deviennent extracellulaires, sous les cellules spumeuses. Ils se regroupent pour

former un amas nommé centre lipidique. Celui-ci est recouvert par une chape fibreuse constituée par de la matrice extracellulaire et des cellules musculaires lisses, provenant de la média.

La migration en parallèle des cellules musculaires lisses Vers le sous-endothélium est facilitée par l'activation des plaquettes (sécrétion de PDGF: *Platelet Derived Growth Factor*). Les cellules musculaires lisses changent de phénotype; elles passent d'un phénotype « contractile » différencié, à un phénotype « sécrétant », dédifférencié. À l'état dédifférencié, les cellules musculaires lisses synthétisent des facteurs de croissance et de la matrice extracellulaire (collagène, élastine, protéoglycanes) [31].

VII.3.2. Évolution de la lésion :

L'évolution d'une lésion d'athérosclérose est le plus souvent progressive sur de nombreuses années. Elle peut être compliquée par un accident aigu avec ou sans traduction clinique. La persistance des facteurs initiateurs avec constitution d'un état inflammatoire chronique local concourt au développement des lésions. La correction des facteurs de risque pourrait faciliter le contrôle voire la régression des lésions.

VII.3.2.1. Évolution progressive :

- **Progression :**

La progression est un phénomène lent dû à l'augmentation de la composante lipidique et de la matrice extracellulaire. Les plaques très évoluées peuvent aussi résulter de l'incorporation de matériel thrombotique formé lors d'un épisode aigu sans manifestation clinique. On considère qu'une lésion devient significative sur le plan hémodynamique à partir d'une réduction de 70% de diamètre par rapport au segment sain adjacent.

- **Remodelage :**

Le développement de l'athérosclérose entraîne une augmentation de l'épaisseur pariétale. Le phénomène du remodelage se traduit par une augmentation compensatrice du diamètre du Vaisseau; il limite dans un premier le retentissement sur le calibre de la lumière artérielle. Plus tardivement la progression de la lésion athéromateuse finit par constituer une sténose avec retentissement hémodynamique.

- **Régression :**

Celle-ci a été constatée au niveau de lésions précoces, chez l'animal.

VII.3.2.2. Evolution aigue :

La gravité de l'athérosclérose tient essentiellement au risque permanent d'accident aigu qui fait intervenir un processus thrombotique. Au niveau coronaire par exemple, la thrombose est responsable des épisodes d'angor instable, des infarctus et aussi de certaines progressions rapides et silencieuses des plaques. Il est maintenant bien établi qu'une sténose coronaire peu sévère (« non significative ») peut être responsable d'un épisode d'angor instable ou d'un infarctus du myocarde.

Les différents mécanismes évolutifs des plaques sont encore en partie méconnus. Deux mécanismes principaux interviennent dans l'évolution brutale de la plaque: la rupture de la chape fibreuse et la thrombose [32].

VII.4. Mécanismes et points d'impacts des thérapeutiques :

Les thérapeutiques développées dans le domaine de l'athérosclérose peuvent intervenir à différents niveaux :

- prévention de l'athérogénèse et du développement des lésions;
- prise en charge du retentissement de la lésion (Tableau 4).

Tableau 4: Mécanismes et points d'impact dans le traitement de l'athérosclérose[32].

Points d'impacts	Mécanismes	Thérapeutiques
Lésion endothéliale	Limitation de la lésion mécanique ou chimique	Régime alimentaire, contrôle du tabagisme, d'un diabète d'une dyslipidémie, d'une hypertension, d'une hyperhomocystéinémie...
Accumulation des LDL	Diminution du cholestérol, (<i>stabilisation de la plaque ?</i>)	Régime alimentaire, hypolipémiants...
Inflammation	Diminution	Aspirine, (<i>statines</i>)...
Contraintes mécaniques sur la rupture	Diminution	Antihypertenseurs...
Thrombose	<ul style="list-style-type: none">• Antiagrégants• Anticoagulants	<ul style="list-style-type: none">• Aspirine, dihydropyridines...• Héparine en urgence

Chapitre II : Le tabagisme



I. Historique :

Le tabac a commencé à être mâché et fumé pendant des cérémonies culturelles ou religieuses et des événements, il y'a plus de 2.000 ans.

En 1531 le tabac a été cultivé pour la première fois en Europe (à Santo Domingo). Et vers les années 1700, le tabac est devenu plus répandu et l'industrie du tabac s'était développée.

En 1795 *Sammuel Thomas von Soemmering* a rapporté qu'il devenait plus conscient des cancers de la lèvre chez les fumeurs de pipe.

En 1798 le médecin des USA *Benjamin Rush* a écrit sur les dangers médicaux du tabac.

Pendant les années 1920, les premiers rapports médicaux liant le tabagisme au cancer du poumon ont commencé à apparaître. Beaucoup de chefs des journaux ont refusé de rapporter ces découvertes comme ils n'ont pas voulu offenser les entreprises de tabac qui fait de la publicité forte dans les médias.

Une série de rapports médicaux majeurs dans les années 1950 et les années 1960 a confirmé que le tabac a causé une gamme de maladies graves.

La fréquence de fumer accru dramatiquement pendant les guerres mondiales, principalement en raison de la politique de fournir des cigarettes libres pour se détendre.

Les premiers procès réussis contre des entreprises de tabac sur la maladie liée au tabagisme sont arrivés dans la dernière partie du XXème siècle.

Si les modèles actuels continuent, l'utilisation du tabac tuera environ 10 millions de personnes chaque année avant 2020; 70 pour cent de ces morts arriveront des pays émergents [34].

II. Introduction :

Après la fin de la seconde guerre mondiale, certains médecins se sont inquiétés du nombre anormalement élevé de décès précoces chez les hommes jeunes rescapés du conflit. En quelques années, des études anglaises et américaines de type cas-témoin puis prospectives ont montré que la consommation du tabac était associée à cette mortalité accrue, le quart des décès étant du aux cancers, et plus de la moitié aux maladies cardiovasculaires [35].

Le tabac est maintenant considéré comme un problème de santé publique majeur parce qu'il est responsable au niveau mondial de 5 millions de morts par an, et de 9 cancers du poumon sur 10. Cela est d'autant plus désespérant que c'est la principale et probablement la seule cause évitable de décès [36].

Ce titre révèle le contenu toxique du tabac et ses effets de santé sur le corps humain et traite aussi les idées fausses sur ses risques.

III. C'est quoi le tabac ?

Le tabac est fait par le séchage des feuilles de la plante de Tobacco. La cigarette est un mélange de presque 4,000 composés chimiques différents, incluant la nicotine, goudron, monoxyde de carbone, acétone, ammoniac et cyanure hydrogène. Quarante-trois de ces produits chimiques ont été prouvés comme cancérigènes.

Le tabac est ingéré par des cigarettes, des pipes et cigares. Il peut être sniffé ou parfois vendu dans des boîtes à être mâché. Il peut aussi être ingéré seulement par une inhalation par le nez (la fumée passif) [34].

IV. Composition d'une cigarette :

Tobacco est cultivé et vendu par beaucoup de pays. Les plus grands producteurs de tabac sont La Chine, les USA, les anciens états soviétiques, Le Brésil et l'Inde.

Les cigarettes sont faites des feuilles séchées des plantes de tabac. Elles sont séchées en brûlant les arbres dans les fours. Un hectare d'arbres est nécessaire pour sécher chaque hectare de tabac. C'est presque 5 millions d'hectares de forêt chaque année.

Après que les feuilles du tabac sont séchées elles sont traitées avec beaucoup de produits chimiques différents. Et parmi ces produits on note :

- **Le Goudron** : une substance noire, collante qui contient beaucoup de produits chimiques toxiques comme: ammoniac, toluène et acétone. Le goudron est la cause principale du cancer du poumon et de la gorge. Le goudron cause aussi les taches brunes jaunâtres sur les doigts de fumeurs et leurs dents.
- **La Nicotine** : c'est la substance qui contribue à la dépendance. La nicotine est toxique et a un certain nombre d'effets sur le corps tels que la stimulation du système nerveux et augmentation de la fréquence cardiaque.
- **Monoxyde de carbone** : c'est un gaz toxique qui réduit la quantité d'oxygène prise par les globules rouges d'une personne. Cela signifie que moins d'oxygène alimente les organes du corps et le cœur commence à travailler plus dur.
- **Cyanure hydrogène** : c'est un poison utilisé dans les chambres à gaz dans la deuxième Guerre mondiale. Il endommage les poils minuscules qui agissent comme des nettoyeurs naturels

du poumon dans nos corps. En conséquence, les substances toxiques peuvent se développer dans les poumons.

- **Métaux** : plomb, nickel, arsenic et cadmium.
- **Pesticides** : comme DDT, methoprene. D'autres produits chimiques comme le benzène et la naphthaline sont ajoutés à la cigarette [34].

V. La Nicotine :

V.1. Introduction :

La nicotine est un alcaloïde naturel trouvé principalement dans les membres de la famille de Solanacées, qui inclut du tabac, la pomme de terre et la tomate. La nicotine a été d'abord isolée et déterminée comme le constituant majeur de tabac en 1828. Dans le tabac commercial, l'alcaloïde majeur est la nicotine, représentant environ 95 % du contenu d'alcaloïde total [37].

V.2. Propriétés physico-chimiques :

- **Formule chimique** : $C_{10}H_{14}N$
- **Nom selon IUPAC**: 3-[2-(N-méthylpyrrolidiny)] pyridine
- **Poids moléculaire** : 162.23156 g/mol
- **Aspect** : liquide hygroscopique gras (huileux), incolore, avec odeur caractéristique, tourne vers la couleur brune à l'exposition d'air.
- **Le point d'ébullition** : 247 °C.
- **Le point de fusion** : -76 ° C
- **Densité** : 1.01 g .cm³.
- **Solubilité dans l'eau** : miscible.
- **Pression de vapeur à 20°C** : 0.006kPa.
- **Stabilité** : La nicotine est photosensible et tournera progressivement vers la couleur brune quand elle est aérée [38].

V.3. Structure :

- Structure 2D :

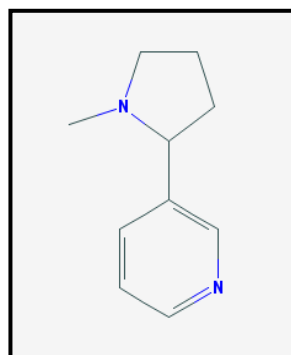


Figure 11: Structure 2D de la nicotine[38].

- Conformation 3D :

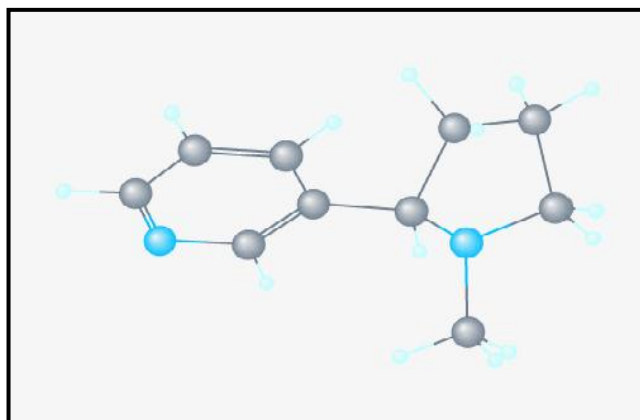


Figure 12: Conformation 3D de la nicotine[38].

V.4. Biochimie et pharmacologie de la nicotine :

V.4.1. Pharmacologie :

La nicotine, l'alcaloïde principal (primaire) dans les constituants du tabac qui se lie stéréoselectivement aux récepteurs nicotiques-cholinergique dans les ganglions autonomes la moelle surrénale, jonctions neuromusculaires et dans le cerveau. La nicotine exerce deux effets, un effet stimulant exercé au lieu ceruleus et une récompense effectuent dans le système limbique. L'administration IV de nicotine favorise la sécrétion de d'acétylcholine, norépinephrine, la dopamine, la sérotonine, vasopressine, l'endorphine bêta et ACTH. La nicotine est une substance qui provoque une dépendance. Elle incite aussi la vasoconstriction périphérique, la tachycardie et l'HTA. Les inhalateurs de nicotine et les patches sont utilisés pour traiter le syndrome de withdrawal chez les fumeurs [38].

V.4.2. Toxicocinétique :

- Absorption :

L'absorption de la nicotine peut se faire par la cavité buccale, la peau, le poumon, la vessie urinaire et la partie gastro-intestinale, l'absorption de nicotine à travers les membranes biologiques dépend du pH. Dans son état ionisé, comme dans les milieux acides, la nicotine ne

ne passe pas rapidement les membranes mutuelles. L'absorption respiratoire de nicotine est de 60 % à 80 %. L'absorption rapide de la nicotine de la fumée de cigarette au poumon se fait à cause de la superficie énorme des alvéoles et à cause de la dissolution de la nicotine à pH physiologique (~7.4), ce qui facilite le transfert à travers les membranes cellulaires. L'absorption par les alvéoles dépend aussi de la concentration de nicotine dans la fumée. La nicotine est mal absorbée dans l'estomac en raison de l'acidité du liquide gastrique, mais elle est bien absorbée dans l'intestin grêle, qui a plus de pH alcalin et une grande superficie. La nicotine base peut être absorbée par la peau et il y a eu des cas d'empoisonnement après le contact de la peau avec des pesticides contenant la nicotine de même, il y a une preuve d'absorption cutanée et la toxicité de la nicotine chez les travailleurs dans les champs du tabac [38].

- **Métabolisme de la nicotine :**

La majorité de la nicotine (70 % à 80 %) est métabolisée en cotinine par C-oxydation. Le mécanisme proposé de conversion de nicotine en cotinine implique l'hydroxylation de nicotine par les cytochrome P 450 mono oxygénases (CYP) et conversion à l'aldéhyde correspondant et production de cotinine par une enzyme cytosolique. La plupart des enzymes impliquées dans la C-oxydation de nicotine ont été identifiées. L'enzyme la plus importante est le CYP2A6. D'autres voies du métabolisme de la nicotine impliquent la formation de nornicotine, Diméthyle cotinine, l'acide trans-3-hydroxy-cotinine and δ -(3-pyridyl)- γ -méthylaminobutyrique, N-oxydation, N-méthylation de nicotine. La phase II du métabolisme implique N - et O-glucuronidation de nicotine et ses métabolites [38].

- **Distribution :**

Le modèle d'assimilation tissulaire, examinée dans les (tissus) de lapins en mesurant les concentrations de nicotine dans des tissus divers après infusion IV de nicotine constante durant 24 heures, a montré que la rate, le foie, les poumons et le cerveau ayant la haute affinité pour la nicotine tandis que l'affinité du tissu adipeux est relativement basse. La nicotine traverse aisément le placenta et le fœtus d'une mère qui fume est exposé à des concentrations de nicotine plus hautes [38].

- **Excrétion :**

Il a été démontré que la nicotine est excrétée dans les urines, bile, salive, suc gastrique et la sueur. Quand on donne nicotine-C14 à un animal, on remarque qu'environ 55 % de la radioactivité est excrétée dans l'urine. Cependant, seulement 1 % de la radioactivité a été observée sous forme de nicotine inchangée. La nicotine disparaît rapidement du sang, avec une demi-vie de 2 h à 3 h chez l'homme. La nicotine et la cotinine sont aussi détectées dans les

urines des enfants dont les mères fument. Dans une autre étude, les chercheurs ont rapporté que la consommation de nicotine quotidienne était 18 % plus haute chez les personnes avec une excrétion de nicotine accrue et a conclu que le taux d'élimination de nicotine affecte le taux de consommation. Le taux d'excrétion de nicotine est aussi influencé par le pH des urines. Quand le pH de l'urine est alcalin, il y'aura une augmentation de la proportion de nicotine non chargée et de la réabsorption de nicotine, donc moins de nicotine est excrétée [38].

V.5. Méthode d'analyse dans les échantillons biologiques :

On a proposé plusieurs marqueurs biologiques pour l'évaluation de l'exposition à la nicotine. Les plus utilisés sont la nicotine des urines, cheveux, salive, plasma; et cotinine qui est le métabolite majeur de nicotine, dans l'urine, salive et plasma, est actuellement un des bio marqueurs le plus largement utilisé pour l'exposition de nicotine. Mais leurs inconvénients principaux sont la variabilité interindividuelle dans l'excrétion de la cotinine pour des niveaux d'expositions semblables et relativement de courte demi-vie. Nicotine et cotinine indiquent seulement l'exposition récente à cause de leur élimination rapide (La demi-vie de la cotinine dans des liquides de corps est environ 15 h, comparée avec 2 h pour nicotine). Leurs concentrations de cheveux, en revanche, peuvent fournir les mesures d'exposition cumulative, à long terme.

Une large variété de méthodes pour l'analyse de nicotine et la cotinine dans des échantillons biologiques a été publiée : Chromatographie à gaz couplée par phosphore d'azote, détecteur ou spectromètre de masse, HPLC, radioimmunoassay etc...[38]

V.6. Toxicité :

V.6.1. Toxicité générale :

- **Toxicité aigüe :**

Chez les animaux expérimentaux, la dose mortelle à 50 % des animaux (DL 50) varie largement, selon l'administration et l'espèce utilisée. La DL 50 de nicotine chez les souris est de 7.1 mg.kg⁻¹ du poids corporel par administration IV directe. La DL 50 aux rats a été déterminé à 1 mg.kg⁻¹. La variation large de la sensibilité aux effets toxiques de nicotine chez les rongeurs est génétiquement déterminée [39]. La Toxicité aiguë dermique (DL 50) chez les lapins est de 140 mg.kg⁻¹ [40]. Dans l'interprétation des données de toxicité animales il est important de connaître que le parcours d'administration est un déterminant important de toxicité. En revanche, l'administration IP exige des doses plus hautes pour la toxicité. Ceci est dû en partie à pré

systémique ("Premier passage") métabolisme de nicotine par lequel, après absorption dans la veine porte de la circulation veineuse, la nicotine est métabolisée par le foie. Avant qu'il n'atteigne la circulation veineuse systémique.

La dose mortelle orale probable chez l'homme est moins de 5 mg.Kg⁻¹. On peut dire que l'ingestion de 40 à 60 mg de nicotine est mortelle aux humains. Aucune donnée de toxicité d'inhalation n'est disponible c'est pour cela on base sur la notion « *immediately dangerous to life or health* » qui est de 5 mg.m⁻³ pour la nicotine, basée sur des données de toxicité orale aiguë chez les hommes et les animaux.

Un certain nombre d'empoisonnements et de morts suite à l'ingestion de nicotine, impliquant principalement les pesticides contenant la nicotine, ont été rapportés chez l'être humain.

L'empoisonnement en nicotine provoque des nausées, vomissements, douleur abdominale, diarrhée, maux de tête, transpiration et pâleur. L'empoisonnement le plus sévère aboutit au vertige, la faiblesse, confusion, des convulsions, hypotension et le coma. La mort est probable en raison de la paralysie des muscles respiratoires et/ou d'insuffisance respiratoire. L'exposition dermique à la nicotine peut aussi mener à l'empoisonnement. De telles expositions ont été rapportées après avoir renverser ou utiliser des insecticides contenant la nicotine sur la peau ou les vêtements et en conséquence de contact professionnel avec des feuilles de tabac. L'intoxication aiguë peut arriver chez les enfants après l'ingestion de matériels de tabac [38].

- **La toxicité chronique :**

Depuis 1964, le tabac a causé les maladies coronaires et vasculaires, le cancer, l'obstruction chronique du poumon, l'ulcère de l'estomac et la reproduction perturbée, y compris la prématurité. La nicotine peut contribuer à la maladie liée au tabac mais la causalité n'a pas été déterminée parce que la nicotine est prise simultanément avec une multitude d'autres substances potentiellement nuisibles qui constituent le tabac.

V.6.2. La toxicité reproductible :

- **La tératogénicité :**

La nicotine traverse rapidement le placenta et arrive au fœtus [41]. *Khan et autres*[42] ont décrit les effets tératogènes des hautes doses de nicotine. Dans des études chez les animaux conçues pour examiner les effets neurotoxiques de la nicotine, il a été trouvé que les récepteurs

neurotransmetteurs dans le cerveau fœtal diminuent la prolifération cellulaire et, par conséquent, l'activité synaptique est altérée. *Sandberg et al.* ont trouvé que l'exposition prénatale à la nicotine (1.5 mg.kg-1 par jour pendant le dernier trimestre fœtal) résulte un changement structurel des poumons d'agneau fœtal, il apparaît que la nicotine agit aussi sur le système respiratoire et les systèmes nerveux du fœtus.

La nicotine peut avoir un effet toxique direct sur le système cardio-vasculaire aboutissant à un flux de sang réduit [43].

- **Grossesse :**

L'exposition à la nicotine dans des singes de rhesus a montré une diminution de la motilité tubaire, qui peut augmenter la chance d'implantation tubaire et la grossesse extra-utérine. Dans des rats, la nicotine a causé un avortement après application dermique d'une quantité basse (1.75 mg.kg-1 par jour) pendant la gestation. Le mécanisme probable chez les fumeuses enceintes est l'insuffisance placentaire [44].

- **Genotoxicité et carcinogénéité :**

Les études ont évalué les potentiels génotoxiques de la nicotine par l'essai de mutagénicité des salmonelles et dans l'essai d'échange de *Sœur-Chromatid* d'ovaire de hamster chinois (SCE). La nicotine n'a pas montré des mutations dans les *Sœur-Chromatid* dans les systèmes expérimentaux. Cependant, les résultats opposés ont été établis dans une autre étude utilisant des cellules d'ovaire de hamster chinoises [45]. On a rapporté que la nicotine a augmenté des aberrations de chromosome dans la fréquence d'échange sœur-chromatid et on a conclu que la nicotine agit comme un clastogène. Il a été aussi rapporté que la nicotine était génotoxique et co-cancérogène dans des animaux.

- **Maladies cardiovasculaires :**

La nicotine joue un rôle important dans le développement de maladie cardiovasculaire. Elle pourrait promouvoir la maladie athérosclérotique par ses actions sur le métabolisme de lipide et coagulation, par les effets hémodynamiques, et/ou en causant la blessure endothéliale. La peroxydation des lipides et de radicaux libres est élevée chez les fumeurs. Les produits de la peroxydation lipidique peuvent causer des dégâts irréversibles à la structure membranaire des cellules. Quelques études montrent que l'administration de nicotine aux animaux aboutit aux

anomalies cellulaires endothéliales et diminue la synthèse de prostacycline. La nicotine augmente la fréquence cardiaque par l'activation du système nerveux sympathique.

- **La toxicité pulmonaire :**

Le tabagisme est la cause majeure de l'obstruction chronique du poumon. La nicotine, qui est aisément absorbée par le poumon et distribuée au tissu, y compris la moelle osseuse, augmente aussi l'expression du gène d'élastase, menant à l'augmentation de la concentration de protéine d'élastase dans la cellule, ce qui favorise le mécanisme physiopathologique de l'emphysème.

La nicotine inhalée produit une obstruction de la voie aérienne chez des sujets sains, probablement à cause de la stimulation des centripètes dans les terminaisons nerveuses dans la muqueuse des bronches et obtenu par médiation parasymphatique cholinergique [46].

- **Toxicité gastro-intestinale :**

La nicotine et d'autres composants de cigarette augmentent le reflux du contenu duodéal dans l'estomac et la bouche, diminuent la sécrétion de bicarbonate pancréatique, diminuent la production de mucus gastrique et augmentent la production de radicaux libres [38].

V.7. Exposition à la nicotine :

La fumée de tabac est la source principale d'exposition à la nicotine. Selon la communauté Européenne le contenu de nicotine est limité à un maximum de 1 mg par cigarette du 1 janvier 2004. Soixante-quinze pour cent ou plus de nicotine émise d'une cigarette sont émis dans l'air comme fumée passive, qui contribue considérablement à la fumée de tabac environnementale (ETS). On inhale la nicotine dans ETS dans les poumons par les non-fumeurs. Les données de *Jarvis Et autres* [47] sur des adultes assistants à l'hôpital de Londres sont un exemple d'évaluation de la consommation de nicotine quotidienne de ETS. En utilisant les concentrations d'urine, l'estimation quotidienne de la consommation de nicotine par des non-fumeurs était 100 µg pour ceux qui sont exposés à la fumée passive et 20 µg pour ceux qui n'ont aucune exposition à ETS [47].

V.8. Exposition dangereuse :

Une contamination nuisible de l'air peut être atteinte rapidement par l'évaporation de cette substance à 20 °C aboutissant à des nausées, vomissements, convulsions, douleur abdominale, diarrhée, maux de tête, transpiration, faiblesse, vertige et confusion.

Les effets de nicotine peuvent être retardés, ainsi le contrôle médical est indiqué [48].

VI. Les effets du tabac sur l'organisme :

Les maladies causées par tabagisme à long terme :

- Cancer du poumon, bouche, nez, larynx, langue, sinus nasal, œsophage, gorge, pancréas, moelle osseuse (leucémie myéloïde), rein, col de l'utérus, uretère, foie, vessie et estomac.
- Maladies des poumons comme l'obstruction chronique du poumon, la bronchite chronique et emphysème.
- IDM, AVC et maladies coronaires.
- Ostéoporose
- La mauvaise circulation sanguine dans des pieds et des mains, qui peuvent mener dans des cas extrêmes à la gangrène ou l'amputation [34].

Quelques idées fausses sur le tabagisme :

- Faire diminuer le nombre de cigarettes que je fume quotidiennement réduit mes risques d'être malade?

Il n'y a aucun niveau sûr de consommation de cigarettes. Juste trois cigarettes un jour peuvent causer des maladies cardiaques potentiellement fatales.

- Ce sont les hommes ou les femmes les plus en danger ?

Les hommes et les femmes sont également susceptibles aux dégâts causés par les produits chimiques dans des cigarettes.

Pour les femmes, le tabagisme augmente le risque d'un certain nombre de problèmes de santé spécifiques; les femmes qui fument peuvent éprouver des périodes irrégulières et l'aménorrhée secondaire (Absence de menstruation), et ceux qui prennent la pilule ont un plus grand risque de la crise cardiaque et d'autre maladie cardiovasculaire.

- Est-ce que le tabac présente un danger en période de grossesse ?

Les femmes qui fument peuvent fréquenter des difficultés pendant la grossesse et l'accouchement, y compris complications et naissance prématurée ainsi que les bébés qui ne vivent pas très longtemps [34].

VII. Le tabagisme et la santé mentale :

La plupart des personnes sont maintenant conscientes de l'effet du tabac sur la santé comme le risque accru de cancer et maladies cardiaques.

Symptômes de santé mentale : On croit généralement que le tabagisme améliore une certaine capacité des gens de se concentrer et exécuter des tâches et peut aider à corriger quelques symptômes de schizophrénie, cependant la preuve pour ceci n'est pas forte et ces 'avantages' peuvent simplement être dus à soulager le retrait de nicotine. Le tabagisme est lié aussi aux problèmes de santé mentale comme l'anxiété et l'abus de l'alcool.

Médication : le tabagisme se heurte à un certain nombre de médicaments comme ceux pris pour la schizophrénie et la dépression. Il affecte le dosage des médicaments.

Stress : beaucoup de personnes disent qu'ils se sont soulagés et qu'ils se sentent moins stressés après une cigarette. Mais il y a beaucoup de preuve qui montre que le tabagisme pourrait en réalité causer le stress et cela est remarqué chez les gens qui cessent de fumer qui sont, après un moment, moins inquiet et moins déprimés [34].

VIII. Le sevrage tabagique :

Le tabagisme est une addiction : le sevrage est difficile et se caractérise souvent par des rechutes. Il existe des traitements efficaces : toujours associé à un soutien psychologique.

Le rôle des professionnels de santé est fondamental. Tout soignant devrait ainsi proposer une aide, savoir prescrire un traitement d'aide, assurer le suivi soit lui-même, soit par le médecin traitant ou le cas échéant faire appel aux structures spécialisées de tabacologie si nécessaire.

Résultante d'une rencontre entre une substance psychoactive, un environnement socio-culturel plus ou moins tolérant, et un individu avec sa vulnérabilité propre, le tabagisme entraîne une triple dépendance : physique, psychologique mais également comportementale (liée aux interactions sociales) ; s'installant rapidement, la dépendance physique qui est principalement liée à l'addiction à la nicotine qui peut être puissante et difficile à surmonter. Elle se caractérise par des pulsions à fumer (« craving ») et un syndrome de manque à l'arrêt. On estime que 70 à 80 % des consommateurs deviennent dépendants[49,50].

- **Impacts généraux du sevrage :**

Le sevrage tabagique entraîne également un grand nombre de bénéfices généraux qui peuvent apparaître même après une très courte période ; ainsi après 12 h d'arrêt, la tension artérielle et le taux de monoxyde de carbone (CO expiré), mesuré par le CO-testeur (qui constitue par ailleurs un outil de motivation et de sensibilisation incontestable)[51] diminue fortement et dans les douze semaines après l'arrêt on note une amélioration du goût, de l'odorat, de la respiration, au total de la qualité de vie.

- **Sevrage tabagique et cancer bronchique :**

La diminution du tabagisme dans les pays où la lutte anti-tabac est efficace, s'accompagne d'une diminution de l'incidence des cancers bronchiques. La diminution du risque est corrélée à la précocité de l'arrêt. La plupart des recommandations internationales et nationales de prise en charge du cancer bronchique, conseille fortement le sevrage tabagique en raison de l'efficacité plus grande des traitements, de l'amélioration de la qualité de vie, de la réduction des risques de complication post-opératoires en cas de chirurgie thoracique.

Le sevrage tabagique est un facteur clé pour diminuer les risques de cancer : les études épidémiologiques indiquent une réduction de 40 à 90 % du risque de cancer bronchique dans les 10 ans après l'arrêt du tabac[52,53].

- **Effets de la poursuite du tabagisme en cas de cancer bronchique :**

Bien que le diagnostic de cancer bronchique soit un élément fortement motivateur pour la plupart des fumeurs, les études montrent qu'entre 8 et 17 % des fumeurs vont poursuivre leur tabagisme [54,55]. Dans une étude de la *Mayo Clinic* [56] chez des patients atteints de cancer bronchique stade III, 78 % s'arrêtent de fumer au moment du diagnostic. Les patients qui doivent bénéficier d'un traitement chirurgical [57] et qui sont fumeurs au moment de l'intervention ont un risque augmenté de complications post-opératoires en particulier au niveau du sevrage après ventilation mécanique, de l'augmentation du risque d'infections, en particulier de pneumopathie, enfin de l'augmentation du risque de mortalité dans l'année [57].

Quel moment pour l'arrêt du tabac ?

Il apparaît que le sevrage tabagique devrait être aussi précoce que possible surtout avant une chirurgie thoracique [58]. Dans une étude portant sur 300 patients porteurs d'un cancer bronchique primitif chirurgical, il n'est pas retrouvé d'augmentation paradoxale des complications pulmonaires chez les patients ayant stoppé dans les deux mois avant la chirurgie [58]. Du fait de l'effet de la fumée du tabac sur les métabolismes des cytochromes

hépatiques, l'arrêt du tabac peut entraîner une activation enzymatique et accélère le métabolisme de certains médicaments en particulier de chimiothérapies (irinotecan, erlotinib) [59]. Ces facteurs peuvent aboutir à une variation interindividuelle de l'efficacité et la tolérance des traitements antinéoplasiques [60].

Cet impact du tabagisme sur la survie est maintenant bien précisé : la poursuite de l'intoxication tabagique diminue significativement les chances de survie des patients traités pour cancer bronchique.

IX. Traitements proposés pour le sevrage tabagique :

IX.1. Les substituts nicotiniques :

Les substituts sont destinés à remplacer la nicotine, agent principal responsable de la dépendance tabagique ce qui permet de réduire les symptômes de sevrage[61]. On distingue toute une série de substituts différents : les patchs à la nicotine dont il existe deux types : les patchs 24 h avec trois dosages 21 mg, 14 mg, 7 mg et les patchs 16 h avec également trois dosages 25 mg, 15 mg, 10 mg. L'efficacité est identique à 1 an pour les patchs 24 h ou 16 h. Ils permettent une diffusion progressive et continue de la nicotine pendant la journée. Il existe également des formes orales : des gommes commercialisées à 4 mg pour les patients fortement dépendants, à 2 mg avec divers parfums, des tablettes à 2 mg, des pastilles à 2,5 mg, à 1,5 mg, à 1 mg. On cite comme exemple le NRT.

IX.2. La varénicline :

Le tartrate de varénicline (Champix ®) est un agoniste partiel des récepteurs nicotiniques destinés à activer les récepteurs alpha-4-bêta-2 mimant l'action de la nicotine et entraînant la libération au niveau du système mésolimbique de dopamine[62] Les études randomisées double aveugle contre placebo, ont démontré l'efficacité de la varénicline qui améliore les chances de succès en doublant voir triplant les taux de réussite par rapport au placebo[63].

IX.3. Le bupropion :

Le bupropion (Zyban ®) est un inhibiteur de la recapture de la norépinephrine et de la dopamine ; il s'agit d'un produit initialement proposé comme antidépresseur dont on a constaté l'effet sur la diminution du craving et sur les symptômes de manque[63]. L'effet sur

le sevrage tabagique est indépendant de l'effet antidépresseur du produit. Le bupropion est efficace comparé au placebo, cependant des effets secondaires limitent sa prescription, les plus importants sont l'insomnie (le bupropion possède certaines caractéristiques que l'on retrouve dans les produits stimulants, tels que l'amphétamine), la bouche sèche et les nausées.

X. Tabac et athérosclérose :

Si l'effet délétère de la consommation de tabac sur la morbidité et sur la mortalité cardiovasculaires est affirmé par les études épidémiologiques, les moyens par lesquels le tabac provoque ces effets sont moins connus. Le monoxyde de carbone et la nicotine étant mis à part [64] on ne sait pas s'il existe d'autres éléments, parmi les centaines participant à la composition du tabac, qui jouent un rôle dans le développement de l'athérosclérose, ni à quelle étape. Ils pourraient ainsi influencer le risque d'ulcération ou de rupture de la plaque, augmenter la thrombose réactionnelle ou conférer une vulnérabilité accrue des tissus, mais ces mécanismes possibles ne sont pas démontrés [35].

XI. Etudes épidémiologiques :

C'est grâce aux études épidémiologiques que le tabac est désormais reconnu comme un facteur de risque cardiovasculaire. Il est associé à un risque vasculaire accru dans tous les territoires artériels (artères coronaires, des membres inférieurs et du système nerveux central), dans les deux sexes et quel que soit l'âge. Historiquement, c'est pour l'athérosclérose des coronaires que le rôle délétère du tabac a d'abord été reconnu.

• Tabac et maladie coronaire :

L'étude de *Framingham* montre que toutes les manifestations cliniques de l'insuffisance coronaire ne sont pas égales devant le tabac. Ainsi, la survenue d'un infarctus du myocarde ou d'une mort subite est associée à la consommation de tabac tandis que l'angine de poitrine stable ne l'est pas, comme si seules les manifestations brutales de la maladie coronaire étaient influencées par l'habitude de fumer [65]. Le risque de mort subite est dix fois supérieur chez le fumeur par rapport au non-fumeur. On sait en revanche que le risque relatif d'infarctus du myocarde est de 2 à 3 chez le fumeur, indépendamment des autres facteurs de risque[35].

Une étude récente a montré que le premier infarctus du myocarde survient en moyenne 10 ans plus tôt chez le fumeur. L'arrêt de la consommation de tabac diminue très rapidement le risque d'infarctus du myocarde ou de récurrence d'infarctus. En 5 ans, ce risque est le même que chez le non-fumeur, avec un bénéfice net dès la deuxième année de sevrage[35].

- **Les AVC :**

La consommation de tabac est statistiquement associée à la survenue des trois types d'accidents vasculaires cérébraux (accident vasculaire cérébral ischémique y compris les lacunes, hémorragie intracérébrale et hémorragie méningite). Le risque relatif se situe autour de 2,5 chez le fumeur[66] indépendamment du sexe et de l'âge, et il pourrait dans certains cas varier en fonction de l'intensité de l'intoxication[67]. Comme pour l'IDM l'arrêt de la consommation de tabac diminue rapidement le risque d'accident vasculaire cérébral pour atteindre le risque des non-fumeurs après de 5 ans[68].

- **L'athérosclérose des membres inférieurs :**

L'étude de *Framingham* a montré que les fumeurs développaient deux à trois fois plus souvent des symptômes d'artérite des membres inférieurs que les non-fumeurs[69]

- **La mortalité :**

L'augmentation des cancers et des maladies vasculaires chez les fumeurs contribue à une augmentation de la mortalité. Le suivi prospectif des médecins anglais montre que la mortalité des fumeurs est trois fois celle des non-fumeurs à âge égal, ce qui conduit à une diminution de la durée de vie de 10 ans en moyenne[70]. Le tabagisme passif existe bel et bien, et il est responsable d'une mortalité accrue[35].

XII.La fumée passive :

La fumée passive est l'aspiration de la fumée exhalée produite par la cigarette des autres personnes.

La quantité de fumée aspirée dépend de :

- Combien de personnes fument et la distance qui vous sépare.
- la ventilation de la zone où vous êtes présents.
- Le temps d'exposition.

La fumée de tabac est absorbée rapidement des poumons dans le système sanguin. Les dégâts causés sont semblables à celles causés en fumant dans la réalité. Elle résulte :

- Ralentissement du flux sanguin.
- accélération du processus d'encrassement d'artère.
- Endommagement de l'alignement des artères où les caillots peuvent se former. Cela commence à arriver même dans des jeunes adultes sains[71].

La fumée passive est particulièrement risquée pour des enfants et les bébés[72]. Elle est associée à :

- Bébés à poids de naissance bas.
- mort subite du nourrisson.
- Bronchite et pneumopathie.
- L'asthme [34].

Notion *packyear* (paquet année)

Définition du *packyear* (paquet année PA ou unité paquet année UPA) :

C'est une façon pour mesurer la quantité de tabac que la personne a fumé pendant une longue période de temps. Il est calculé en multipliant le nombre de paquets de cigarette consommés par jour (en prenant en référence le paquet américain contenant 20 cigarettes) par le nombre d'année où la personne a fumé cette quantité de paquets. Ainsi 1 packyear (1 PA) correspond à la consommation de 1 paquet par jour pendant 1ans (soit 365 paquets réels) [73,74]

III. Partie pratique

Chapitre I :

Matériel et méthodes

Pour assurer la faisabilité de l'étude et avoir de l'aide au cours de la réalisation de ce modeste travail, l'équipe médicale et paramédicale du service de biochimie a été suffisamment informée sur notre sujet d'étude.

I. Problématique:

D'après ce que nous venons de développer dans la synthèse théorique se pose la question suivante:

Le tabac est-il réellement responsable d'anomalies du bilan lipidique ? et augmente-il le risque athérogène chez les fumeurs ???

Dans ce qui suit nous allons essayer de répondre à cette question.

II. Objectifs de l'étude:

Notre travail a pour objectif principal de décrire et de comparer les profils des lipides sériques des sujets présumés sains non-fumeurs constituant la population témoin à ceux des fumeurs actifs et d'évaluer le risque cardiovasculaire lié à l'imprégnation tabagique, par :

- Dosage du cholestérol total, le cholestérol HDL (HDL-c), le cholestérol LDL (LDL-c), le cholestérol VLDL (VLDL-c) et les triglycérides dans les sérums des sujets fumeurs habituels du tabac et chez les non consommateurs de tabac,
- Calcul des indices d'athérogénicité chez ces sujets,
- Détermination des variations du taux de chacun des paramètres lipidiques selon la durée de la consommation de tabac d'une part et la quantité journalière de tabac consommé d'autre part.

Secondairement, nous allons essayer de décrire les caractéristiques des deux populations de l'étude :

- **Sociodémographiques:** âge, état civil, niveau d'instruction, activité professionnelle...

- **Physiques** : IMC, poids ...
- **Cliniques** : Antécédents personnels et familiaux de maladies.
- **Habitudes tabagiques** : (pour les fumeurs) âge de la première cigarette, nombre de packyear (paquet année) ...

III. But de l'étude :

Le but recherché via cette étude est de :

- Sensibiliser et attirer l'attention de la population générale sur l'incidence de l'imprégnation tabagique sur les constituants lipoprotéiques,
- Prévenir et prendre en charge le risque cardiovasculaire chez les consommateurs habituels de tabac tout en optimisant la prise en charge du sevrage tabagique,
- Etablir des recommandations.

IV. Type, lieu et calendrier de l'étude :

Notre étude est de type cas-témoin. Elle s'est déroulée au niveau du service de biochimie du laboratoire central du Centre Hospitalo-Universitaire Dr. TIDJANI DAMERDJI de Tlemcen du mois d'octobre 2016 jusqu'au mai de l'année 2017.

V. Population de l'étude :

La population de l'étude était constituée de 50 sujets fumeurs actifs et de 50 sujets témoins non consommateurs de tabac.

A été considéré comme consommateur habituel de tabac, tout sujet ayant fumé au moins une cigarette par jour pendant 30 jours.

Ont été retenus dans notre étude des sujets qui se présentaient au niveau du laboratoire central pour un bilan biochimique comportant les paramètres lipidiques et qui ont déjà effectué un régime hypo lipidique préalable de trois jours. Ces sujets ont été sélectionnés dans la salle des prélèvements d'une façon aléatoire (au hasard), selon nos critères d'inclusion, après avoir consenti librement de participer à l'étude.

1. Population des sujets fumeurs :

Cette population est constituée de 50 hommes fumeurs en bonne santé, âgés de 19 à 56 ans (avec une moyenne de $31,94 \pm 10,32$).

- Critères d'inclusion :

- Sexe: masculin ;
- Age: plus de 18 ans ;
- Fumeur depuis au moins un mois ;
- Fume au moins une cigarette par jour.

- Critères de non inclusion :

- Sexe féminin (à cause des raisons culturelles dans notre pays) ;
- Obésité ;
- Troubles métaboliques ;
- Régime hypocalorique ;
- Sujets sous traitement :
 - spécifique des troubles lipidiques ;
 - antihypertenseur ;
 - antidiabétique ;
 - connu comme pouvant contribuer au développement de perturbations métaboliques (antidépresseurs, anti-inflammatoires stéroïdiens...)
- Alcoolisme chronique et autres habitudes toxiques (marijuana, mésusage des psychotropes, cocaïne, MDMA...).

- **Critères d'exclusion :**

- Taux des triglycérides supérieur à 3,5 g.l⁻¹.

2. Populations des témoins « Non-fumeurs »:

La population des témoins était composée de 50 hommes, non-fumeurs en bonne santé, âgés de 19 à 58 ans (avec une moyenne de 31,80 ± 10,66).

- **Critères d'inclusion :**

- Sexe : masculin ;
- Non-fumeurs ;
- Agé au moins de 18 ans.

Critères de non-inclusion :

- Tabagisme quel que soit la forme (fumé, chiqué ou prisé) ;
- Sexe féminin (à cause des raisons culturelles dans notre pays) ;
- Obésité ;
- Troubles métaboliques (exemple: le diabète);
- Régime hypocalorique ;
- Sujets sous traitement :
 - Spécifique des troubles lipidiques ;
 - Antihypertenseur ;
 - Antidiabétique ;
 - Connus comme pouvant contribuer au développement de perturbations métaboliques (antidépresseurs, anti-inflammatoires stéroïdiens...)
- Alcoolisme chronique et autres habitudes toxiques (marijuana, mésusage des psychotropes, cocaïne, MDMA...).

- **Les critères d'exclusion :**

- Taux des triglycérides supérieur à 3,5 g.l⁻¹.
- Glycémie > 1.10 g.l⁻¹.

3. Paramètres d'appariement :

L'appariement des sujets des deux populations est fait selon l'âge.

V.2. Collecte des données :

La récolte des données s'est faite d'une manière active auprès des participants eux même, et ce à l'aide d'un questionnaire écrit, à remplir avant d'effectuer les prélèvements sanguins.

Pour chaque sujet, nous avons relevé des données d'ordre :

- **Sociodémographique :**

- Age ;
- Etat civil ;
- Lieu de résidence ;
- Niveau d'instruction ;
- Activité professionnelle.

- **Physique :**

- Tension artérielle ;
- Taille ;
- Poids.

- **Clinique :**

- Antécédents personnels (médicaux et chirurgicaux) ;
- Antécédents familiaux (diabète, HTA, hypercholestérolémies etc...) ;
- Prise de médicaments ;
- Habitudes toxiques (Alcool, drogues...)

Pour les fumeurs, une partie « Habitudes tabagiques » a été ajoutée comportant les données suivantes :

- Age de la première cigarette ;
- Nombre de cigarettes fumées par jour pendant le mois qui précède le prélèvement ;
- Sevrage tabagique (nombre de fois et durée) ;
- Nombre de packyear (paquet année).

V.3. Recueil des échantillons :

V.3.1. Les condition du prélèvement :

Pour une meilleure standardisation, le prélèvement sanguin a été effectué, le matin chez des sujets à jeun (8 à 12 heures de jeun) en position assise depuis au moins 15 minutes avant le prélèvement et soumis à un minimum de stress, par ponction veineuse sur deux tubes, l'un contient l'héparinate de sodium, destiné au dosage du cholestérol, des triglycérides et de la glycémie, et l'autre est un tube sec avec un activateur du culot, pour le dosage des fractions lipidiques (HDL-c, LDL-c, VLDL-c).

Pour assurer la traçabilité de nos résultats, les tubes sont identifiés par le nom, le prénom du patient et un numéro d'enregistrement.

V.3.2. Phase pré-analytique :

Les tubes ont été centrifugés dans une centrifugeuse de type Human HuMax 14K[®] (*Figure 13*) avec une vitesse de 4000 tours par minute pendant une durée de 5 minutes puis les plasmas (= surnageants dans les tubes héparinés) et les sérums (= surnagants dans les tubes secs) ont été décantés séparément, à l'aide d'une micropipette, dans des tubes secs étiquetés et identifiés comme précédemment pour servir à la phase du dosage.



Figure 13: Centrifugeuse HuMax 14K[®]

Une partie aliquote (= 500 µl) des sérums de chacun des patients, a été prélevée dans des tubes eppendorf et congelée à une température de – 80 °C, pour le dosage ultérieur des LDL-c et des VLDL-c, à cause de la non-disponibilité temporaire des réactifs nécessaires à ces analyses. Le sérum restant va servir au dosage des HDL-c.

V.4. Méthodes de dosage :

Le dosage quantitatif du cholestérol total, des triglycérides et du glucose ont été réalisés directement depuis le plasma sur un automate SIEMENS Dimension RxL Max[®] (**Figure 14**), en utilisant les méthodes *CHOL*, *TGL* et *GLUC* respectivement.



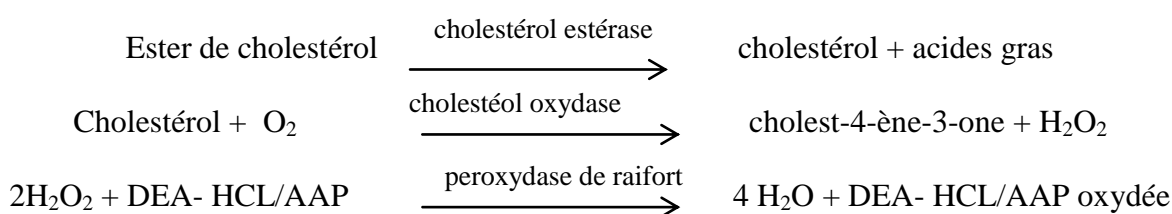
Figure 14: Automate SIEMENS Dimension RxL Max[®]

V.4.1. Dosage du cholestérol total:

La méthode *CHOL* utilisée sur le système de chimie clinique Dimension[®] est un test de diagnostic *in vitro* conçu pour la détermination quantitative du cholestérol total dans le sérum et le plasma humains.

Principe de la méthode :

La *cholestérol estérase* catalyse l'hydrolyse des ester du cholestérol pour produire du cholestérol libre qui, ainsi que le cholestérol libre préexistant, est oxydé lors d'une réaction catalysée par la *cholestérol oxydase* pour former du **cholest-4-ène-3-one** et du **peroxyde d'hydrogène**. En présence de peroxydase de raifort, le peroxyde d'hydrogène ainsi formé sert à oxyder la N,N diéthylaniline-HCL/4-aminoantipyrine (DEA-HCL/AAP) pour produire un chromogène absorbant à 540 nm. L'absorbance causée par la DEA-HCL/AAP oxydée est directement proportionnelle à la concentration du cholestérol total et se mesure grâce à une technique polychromatique (452, 540, 700 nm) en point final.

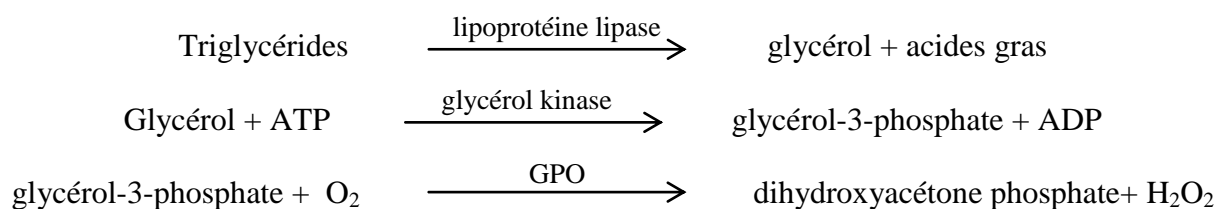


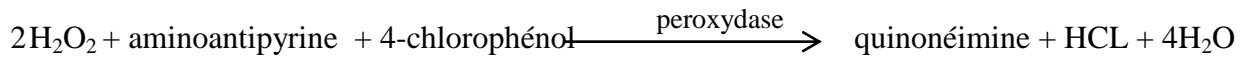
V.4.2. Dosage des triglycérides:

La méthode *TGL* utilisée sur le système de chimie clinique Dimension[®] est un test diagnostic *in vitro* conçu pour la détermination quantitative des triglycérides dans le sérum et plasma humains.

Principe de la méthode :

La méthode des triglycérides se fonde sur une procédure enzymatique. L'échantillon est incubé avec un réactif enzymatique, la lipoprotéine lipase, qui transforme les triglycérides en glycérol libre et en acides gras. La glycérol kinase catalyse la phosphorylation du glycérol par l'adenosine-5-triphosphate en glycérol-3-phosphate. La glycérol-3-phosphate-oxydase oxyde le glycérol-3-phosphate en dihydroxyacétone phosphate et en peroxyde d'hydrogène. L'action catalytique de la peroxydase forme de la quinonéimine à partir de l'H₂O₂, de l'aminopyrine et du 4-chlorophénol. Le changement d'absorbance dû à la formation de quinonéimine est directement proportionnel à la quantité totale de glycérol et de ses précurseurs dans l'échantillon et se mesure grâce à une technique bichromatique (510, 700 nm) en point final.



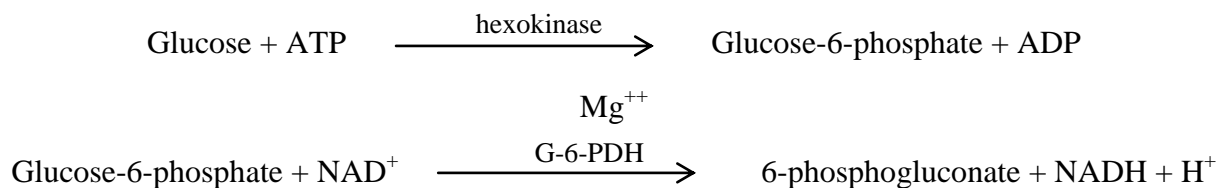


V.4.3. Dosage du glucose :

La méthode **GLUC** utilisée sur le système de chimie clinique Dimension[®] est un test de diagnostic *in vitro* conçu pour la détermination quantitative du glucose dans le liquide céphalorachidien, l'urine, le sérum et le plasma humains.

Principe de la méthode :

L'hexokinase catalyse la phosphorylation du glucose en présence d'adénosine-5'-triphosphate et de magnésium pour former du glucose-6-phosphate (G-6-P) et de l'adénosine diphosphate. Le G-6-P est ensuite oxydé par la glucose-6-phosphate déshydrogénase en présence de NAD pour produire 6-phosphogluconate et du NADH. Une mole de NAD est réduite en une mole de NADH pour chaque mole de glucose présente. L'absorbance due au NADH (et donc, à la concentration de glucose) est déterminée grâce à une technique bichromatique (340, 383 nm) en point final.



V.4.4. Dosage des fractions lipidiques :

V.4.4.1. Dosage du HDL-c :

Les HDL-c ont été dosés par la technique de précipitation des lipoprotéines qui repose sur la propriété de l'apoprotéine B de précipiter en présence de certains agents chimiques. Après précipitation et centrifugation les HDL-c sont estimés directement par leur contenu en cholestérol et sont exprimées en termes de HDL-cholestérol.

1. Préparation du réactif HDL :

Pour préparer 20 ml du précipitant nous avons besoin de:

- 200 mg de dextran sulfate
- 5 ml de MgCl₂ 2 M

- 15 ml d'eau distillée
- 10 mg d'acide de sodium pour éviter toute contamination bactérienne.

2. Protocole du dosage :

200 µl de sérum sont prélevés dans un tube sec auquel 20 µl de réactif HDL sont ajoutés. Après agitation manuelle, Le produit est incubé pendant 15 minutes puis centrifugé à 4000 tours par minute pendant 15 minutes. Ensuite, nous récupérons, à l'aide d'une micropipette, le surnageant contenant les lipoprotéines de haute densité (HDL) qui servira au dosage des HDL sur automate (SIEMENS Dimension RxL Max[®]).

V.4.4.2 Dosage du LDL-c et VLDL-c :

1. Préparation des réactifs :

A- Etape préliminaire : préparation des différentes solutions entrant dans la composition des réactifs de précipitation.

- **Solution de Citrate trisodique 1M (50 ml):**

- Calcul de la masse (m) du citrate trisodique nécessaire à la préparation :

$$M = 294,10 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

$$C = n/V = m/M\cdot V$$

$$m = C\cdot M\cdot V$$

$$m = 1 \times 294,10 \times 0,05$$

$$m = 14,7 \text{ g}$$

On introduit ensuite cette masse dans une fiole jaugée de 50 ml et on complète avec de l'eau distillée jusqu'au trait de jauge.

- **Solution de chlorure de sodium NaCl à 150 mmol.l⁻¹ (500 ml) : $M_{\text{NaCl}} = 58,44 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$**

$$C = n/V = m/M\cdot V \Rightarrow m = C\cdot M\cdot V \text{ donc } m = 0,15 \times 58,44 \times 0,5$$

$$m = 4,383 \text{ g}$$

Dans une fiole jaugée de 500 ml, on dissout 4.383 g de NaCl dans de l'eau distillée (jusqu'au trait de jauge).

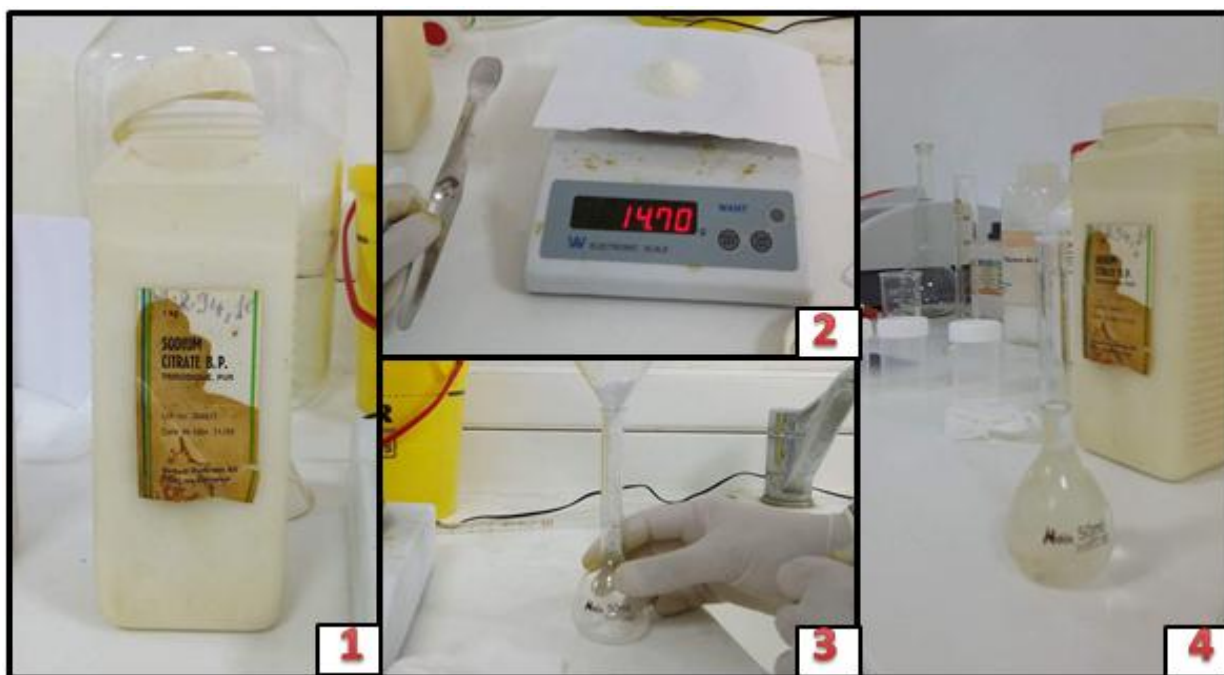


Figure 16: Les étapes de préparation de la solution de citrate trisodique. (photos prises par BASSAID A.O. CHUT)

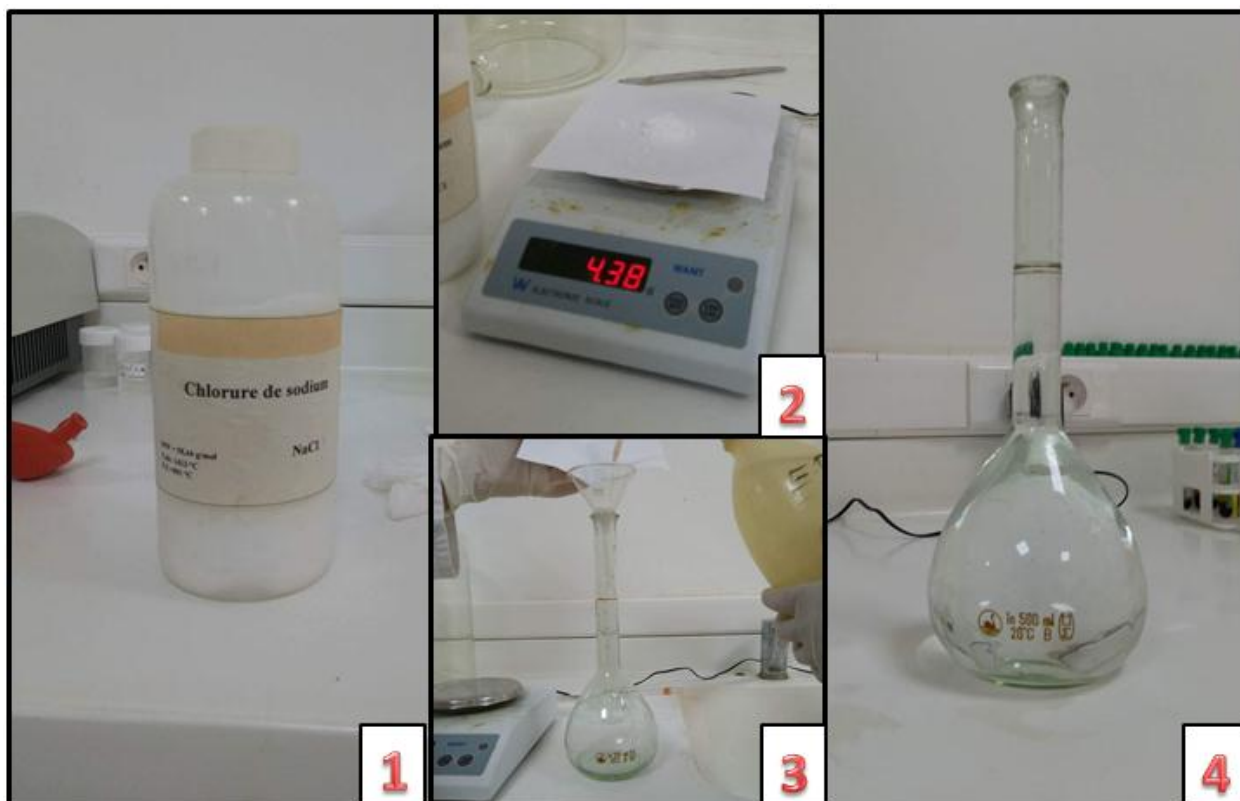


Figure 15: Les étapes de préparation de la solution de chlorure du sodium. (Photos prises par BASSAID A.O. CHUT)

- **Solution de chlorure de lithium 2M (50 ml) :** $M_{\text{LiCl}} = 42,4 \text{ g.mol}^{-1}$

$$C = n/V = m/M.V \Rightarrow m = C.M.V \text{ donc } m = 2 \times 42,4 \times 0,05$$

$$m = 4,24 \text{ g}$$

De la même manière que précédemment, on dissout 4.24 g de LiCl dans de l'eau distillée en utilisant une fiole jaugée de 50 ml de capacité.

- **Solution de chlorure de magnésium 2M (10 ml) :** $M_{\text{MgCl}_2} = 95,211 \text{ g.mol}^{-1}$

$$C = n/V = m/M.V \Rightarrow m = C.M.V$$

$$m = 4,07 \text{ g}$$

Cette prise d'essai (4.07 g de MgCl_2) sera dissoute dans 10 ml d'eau distillée.

B- Préparation du réactif précipitant des LDL (200 ml):

Pour préparer 200 ml de ce réactif nous avons besoin de :

- 12.8 ml de citrate trisodique 1M.
- 160 ml d'eau distillée.
- 4 ml d'héparine (5000UI/l).
- Ajuster le pH à 5,10 à l'aide d'une solution pure d'acide chlorhydrique HCl (lecture faite par un pH mètre).

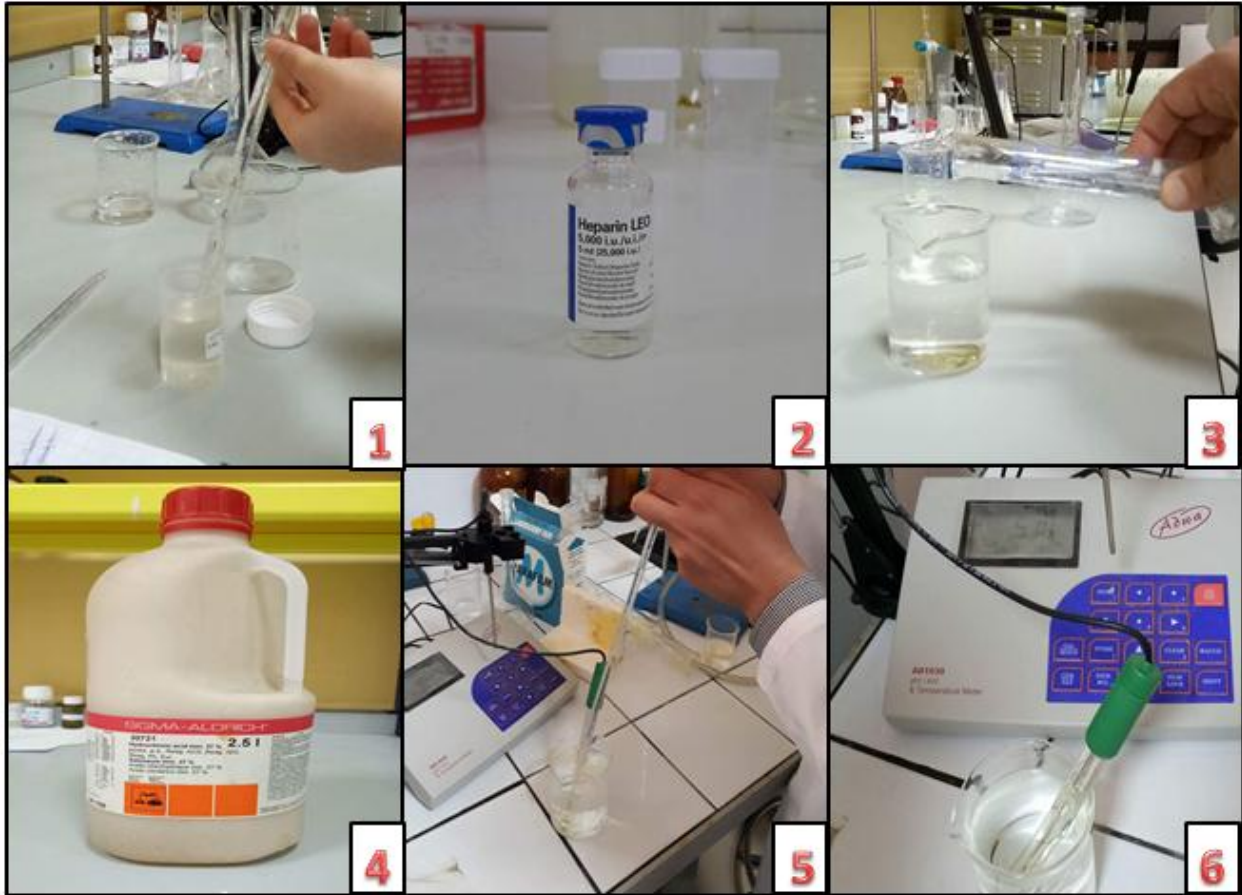


Figure 17: Les étapes de la préparation du réactif précipitant LDL. (Photos prises par AISSAOUI A. CHUT laboratoire de biochimie ; Faculté de médecine de Tlemcen)

C- Préparation du réactif précipitant des VLDL (100ml) :

La composition de 100 ml de ce réactif est la suivante:

- 200 μ l de LiCl 2M.
- 3 ml de MgCl₂ 2M.
- 4 ml d'héparine (5000UI/l).
- Eau distillée QSP 100 ml.

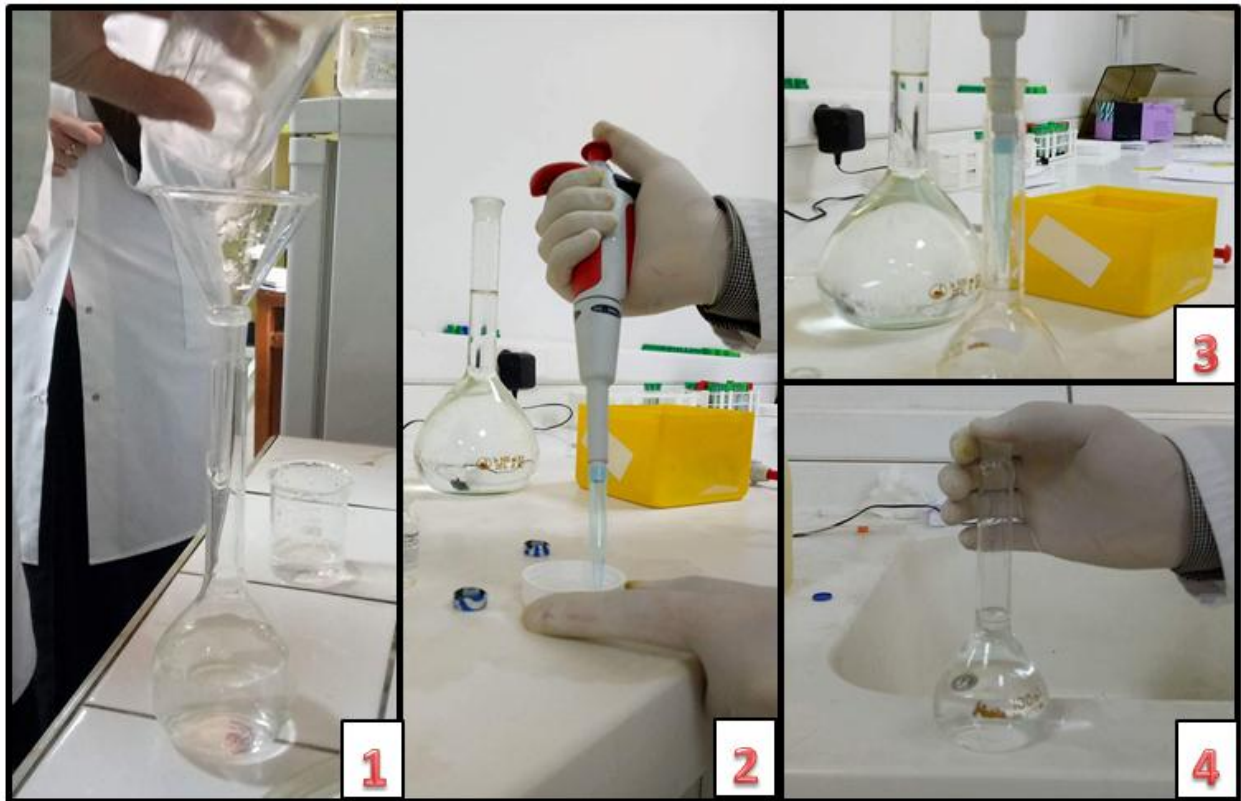


Figure 18: Les étapes de la préparation du réactif précipitant VLDL. (Photos prises par AISSAOUI A. CHUT laboratoire de biochimie)

D- Préparation de la solution de solubilisation (50 ml):

Un volume de 50 ml de cette solution renferme :

- 43,33 ml de NaCl 150 mmol.l⁻¹.
- 5,5 ml de citrate trisodique 1M.
- 1,17 ml d'H₂O distillée.

2. Protocole du dosage du LDL-c :

200 µl de sérum sont prélevés dans un tube sec auquel 2 ml de précipitant LDL sont ajoutés. Après agitation au vortex, Le produit est incubé pendant 15 minutes puis centrifugé à 4000 tours par minute pendant 15 minutes. Ensuite, nous récupérons dans un autre tube sec le surnageant qui servira ultérieurement au dosage des VLDL-c, après séchage des parois du tube avec du papier filtre 200µl de la solution de solubilisation sont ajouté au culot et le dosage du cholestérol et des triglycérides sera effectué sur automate (SIEMENS Dimension RxL Max[®]).

- Nous avons aussi utilisé la méthode de FRIEDWALD pour le calcul du taux plasmatique du VLDL-c :

$$\text{LDL-c} = \text{Cholestérolémie totale} - \text{HDL-c} - \text{TG}/5$$

(Qui n'est valable que si le taux des triglycérides est inférieur à 3,5 g.l⁻¹)

Nous n'avons trouvé aucune différence significative entre les deux méthodes (dosage vs calcul) et par conséquent nous avons adopté les résultats issus du dosage par précipitation.

3. Protocole du dosage du VLDL-c :

1 ml du surnageant récupéré est prélevé dans un tube sec auquel 1 ml de précipitant VLDL est ajoutés. Après agitation au vortex, Le produit est incubé pendant 15 minutes puis centrifugé à 4000 tours par minute pendant 15 minutes. Ensuite, nous jetons le surnagent, après séchage des parois du tube avec du papier filtre, 200µl de la solution de solubilisation sont ajoutés au culot et le dosage du cholestérol et des triglycérides sera effectué sur automate (SIEMENS Dimension RxL Max[®]).

V.4.5. Calcul des indices athérogènes :

Pour estimer le risque cardiovasculaire nous avons utilisé les nouveaux indices athérogènes :

- **L'indice athérogène de Castilli : CRI-I et CRI-II** (*Castelli's Risk Index*) qui sont calculés comme suit :

$$\text{CRI-I} = \text{Cholestérolémie totale} / \text{c-HDL}$$

$$\text{CRI-II} = \text{c-LDL}/\text{C-HDL}$$

- **Le ratio TG/c-HDL**
- **L'indice athérogène du plasma : AIP** (*Atherogenic Index of Plasma*) : un marqueur très fort pour la prédiction du risque athérogène calculé par la formule suivante :

$$\text{AIP} = \log (\text{TG}/\text{c-HDL})$$

- **Le coefficient d'athérogénécité : AC** (*Atherogenic Coefficient*) c'est le rapport entre le cholestérol non-HDL et le c-HDL

$$\text{AC} = (\text{cholestérolémie totale} - \text{c-HDL}) / \text{c-HDL}$$

V.5. Critères de jugement :

Ce sont les valeurs seuil des indices athérogènes au-delà desquelles l'individu présente un risque de développer une maladie athéromateuse (proposées par *Castelli* [75] et *Ranjit* [76]) :

CRI-I >4,8

CRI-II >3,5

Ainsi que la valeur du c-HDL qui représente un facteur de risque lorsqu'elle est <0,40 g.l⁻¹[77].

V.6. Ethique :

A l'accueil des patients, nous leurs ont proposé ce travail de recherche, tout en leurs révélant le protocole et ses modalités cliniques, en plus des explications sur le déroulement de toutes les étapes. Un consentement verbal était suffisant pour inclure ces sujets dans notre étude.

V.7. L'analyse statistique des résultats:

- Les données ont été analysées statistiquement à l'aide du logiciel SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 21.
- L'exposition des sujets au tabac a été exprimée en packyear (paquet année).
- Les résultats ont été présentés sous forme de moyennes \pm l'erreur standard de la moyenne.

- Les associations simples ou multiples entre les différentes variables ont été testées au seuil de 5% au moyen des tests de comparaison de Khi^2 de Person et F de Fisher.
- L'analyse de la variance (ANOVA) affinée par le test t de student a permis de comparer les moyennes entre les différents groupes de la population de l'étude.

- La différence était significative pour $p < 0,05$.

Chapitre II : Résultats

VI.1. Présentation des deux populations :

VI.1.1. Répartition des deux populations selon la tranche d'âge :

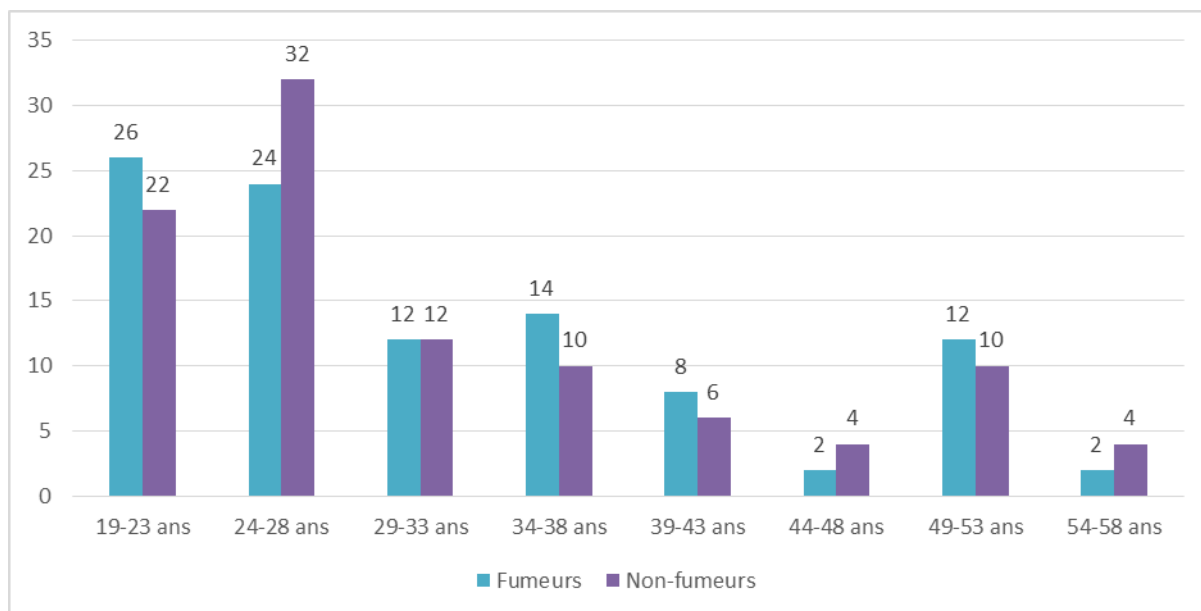


Figure 19: Répartition des deux populations selon les tranches d'âge.

Les tranches d'âge de 19 à 23 ans et de 24 à 28 ans étaient les plus représentées chez les deux populations.

VI.1.2. Répartition des deux populations selon l'état civil :

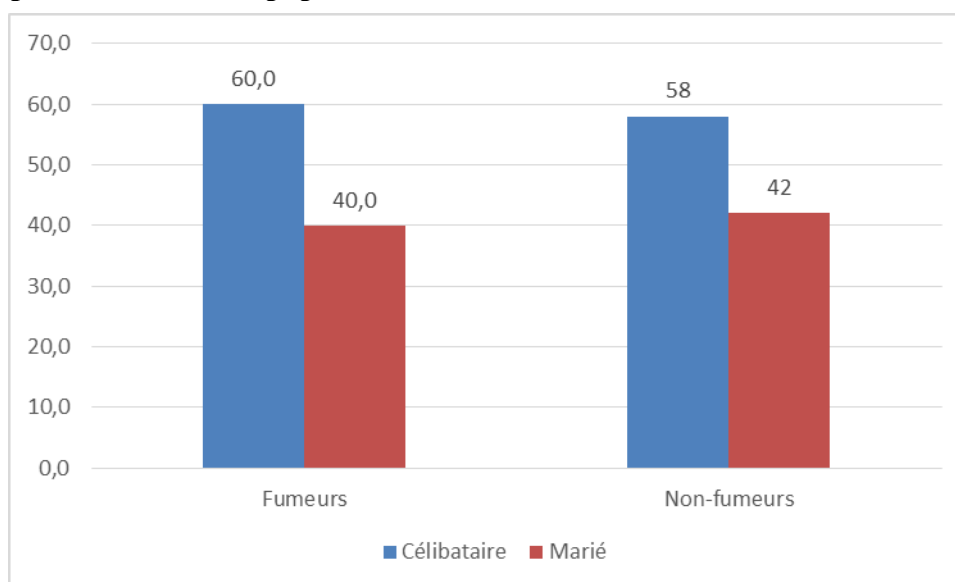


Figure 20: Répartition des deux populations selon l'état civil.

Les deux populations renfermaient plus de sujets célibataires que de mariés.

VI.1.3. Répartition des deux populations selon le niveau d'instruction :

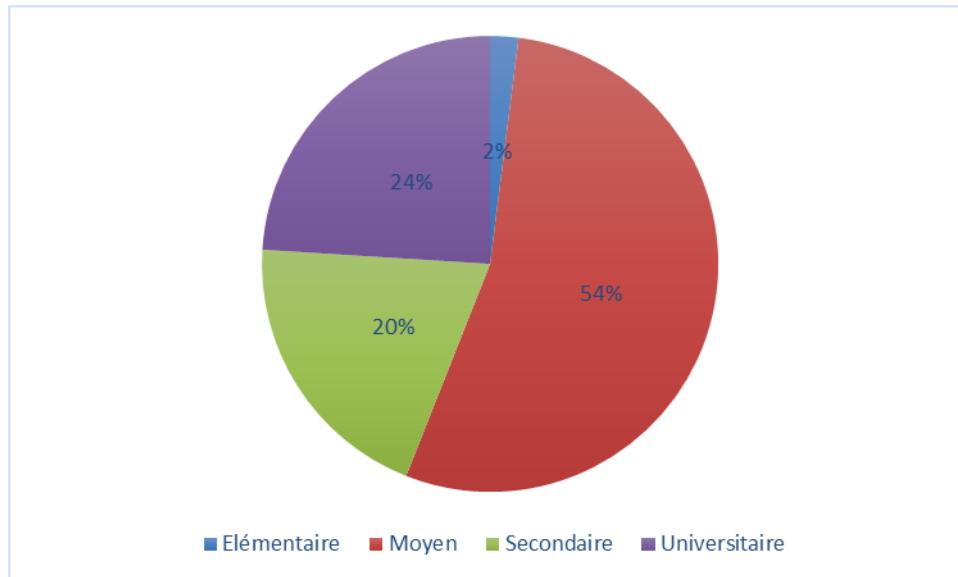


Figure 21: Répartition de la population des fumeurs selon le niveau d'instruction.

La moitié des fumeurs (54%) avait un niveau d'instruction moyen alors que 24% d'entre eux étaient des universitaires.

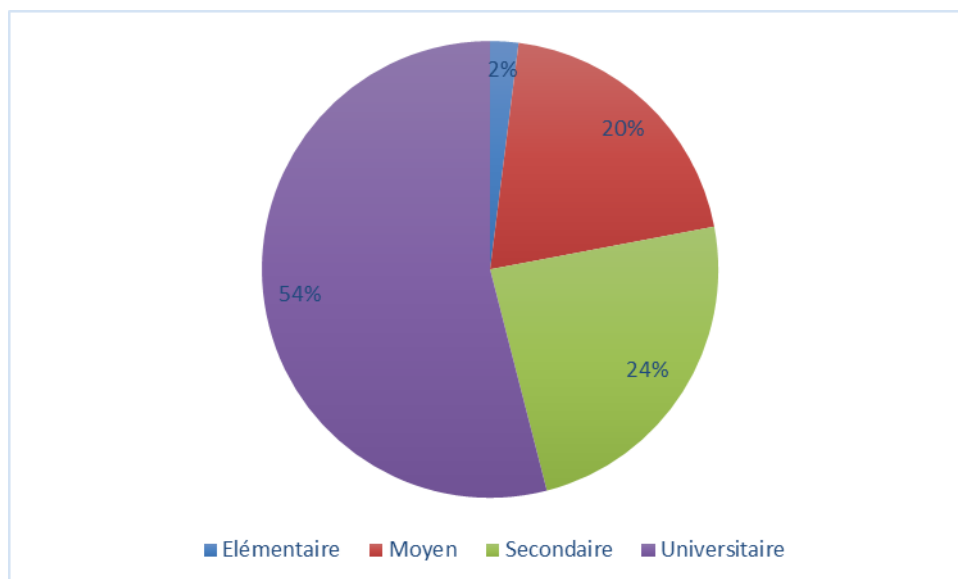


Figure 22: Répartition de la population des non-fumeurs selon le niveau d'instruction.

En tenant compte du niveau d'étude, la moitié des non-fumeurs avait le niveau universitaire et 24 % le niveau secondaire.

VI.1.4. Répartition des deux populations selon l'activité professionnelle :

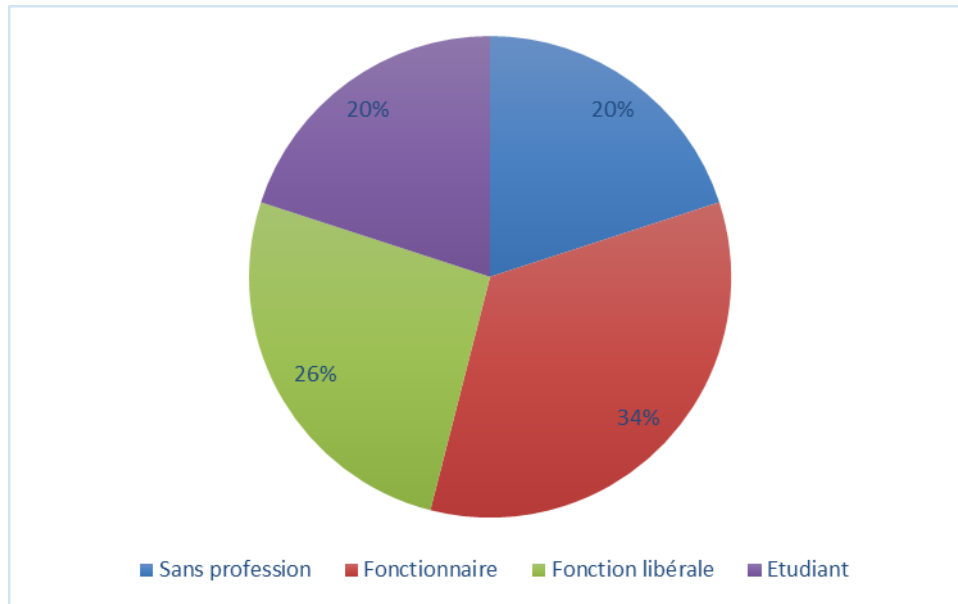


Figure 23: Répartition de la population des fumeurs selon l'activité professionnelle.

En considérant la profession des sujets, la majorité des fumeurs étaient actifs dont: 34% remplissaient une fonction de l'état (fonctionnaires), 26% exerçaient une fonction libérale et 20% étaient des étudiants.

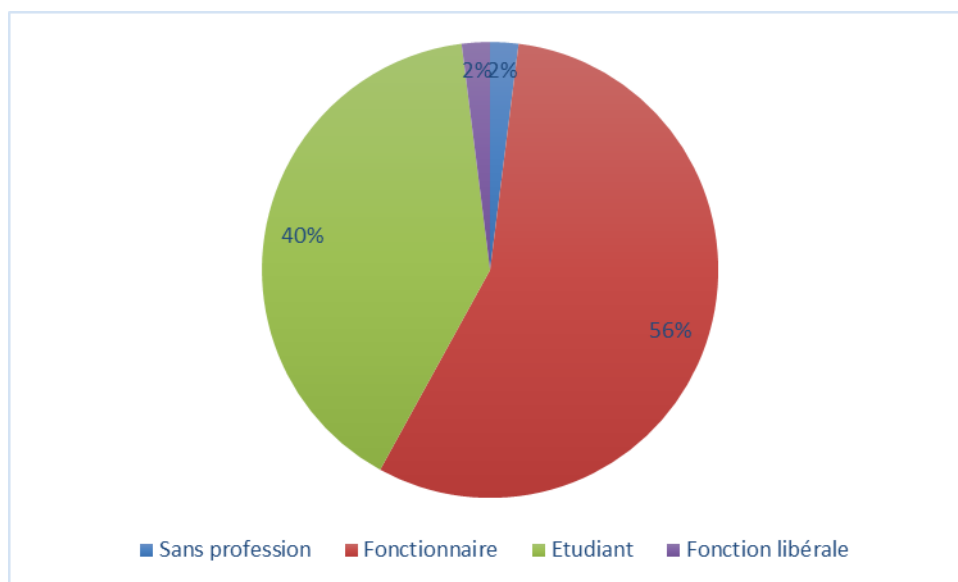


Figure 24: Répartition de la population des non-fumeurs selon l'activité professionnelle.

Dans la population témoin, la plupart des sujets non-fumeurs étaient actifs (56% fonctionnaires, 40% étudiants).

VI.1.5. Répartition des deux populations selon la pratique du sport :

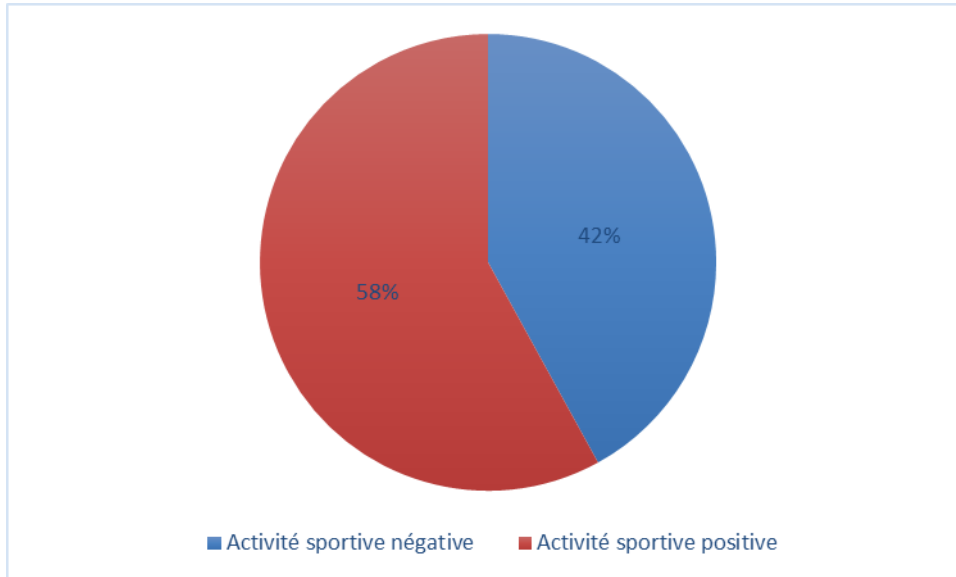


Figure 25: Répartition de la population des fumeurs selon l'activité sportive.

Dans cette population plus de la moitié des fumeurs (58%) exerçait une activité sportive.

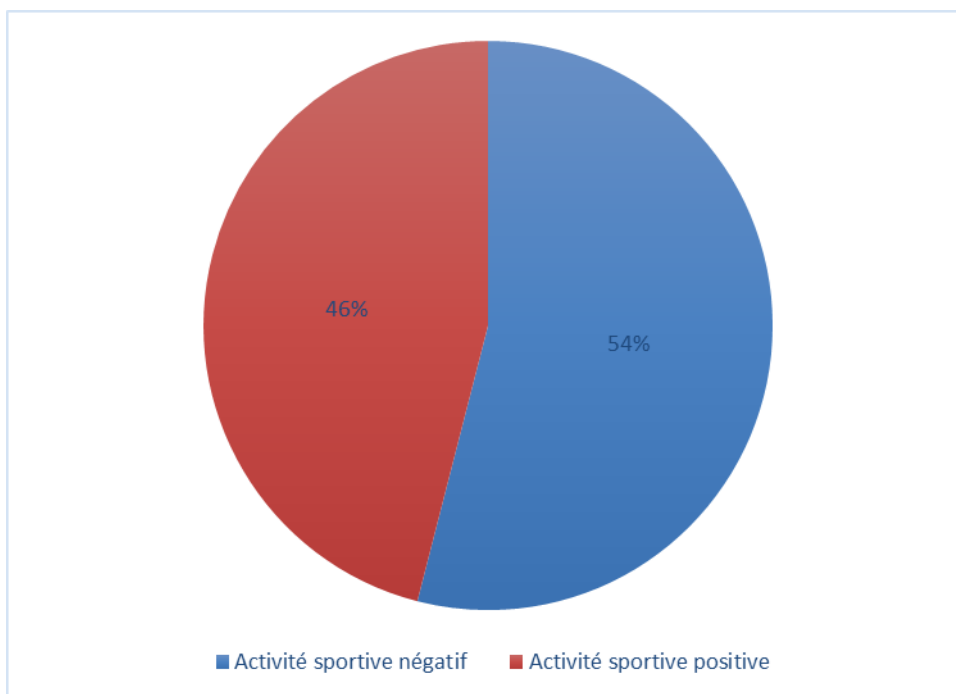


Figure 26: Répartition de la population des non-fumeurs selon l'activité sportive

Dans la population témoin presque la moitié des sujets (46%) pratiquait une activité sportive.

VI.1.6. Les antécédents familiaux de maladies chez les deux populations :

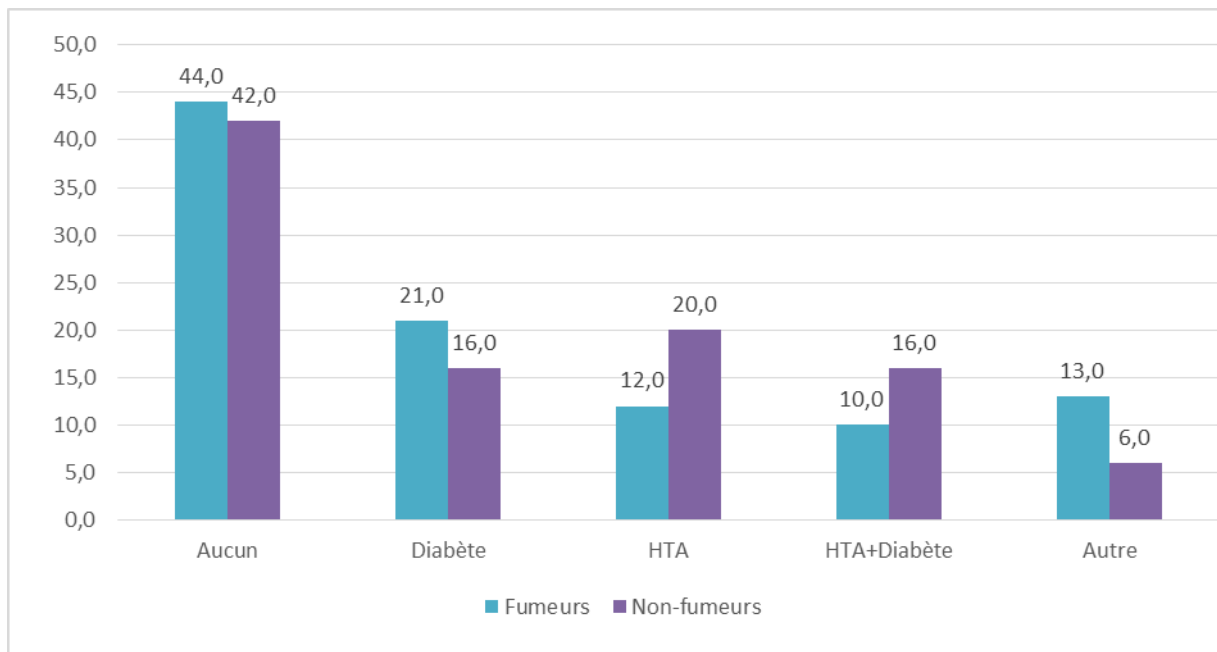


Figure 27: Les antécédents familiaux de maladies chez les deux populations.

Dans la population des fumeurs, 21 % des sujets avaient des antécédents familiaux de diabète seul, 12% d'hypertension artérielle HTA et 10% de diabète associé à l'HTA. Les autres participants (44%) ne présentaient aucun antécédent familial de maladies.

Dans le groupe des témoins, 42% des sujets non consommateurs de tabac ne présentaient pas d'antécédents familiaux de maladies tandis que 16% avaient des antécédents de diabète, 20% d'hypertension artérielle HTA et 16 % de diabète associé à l'HTA.

VI.1.7. Les antécédents personnels de maladies chez les deux populations :

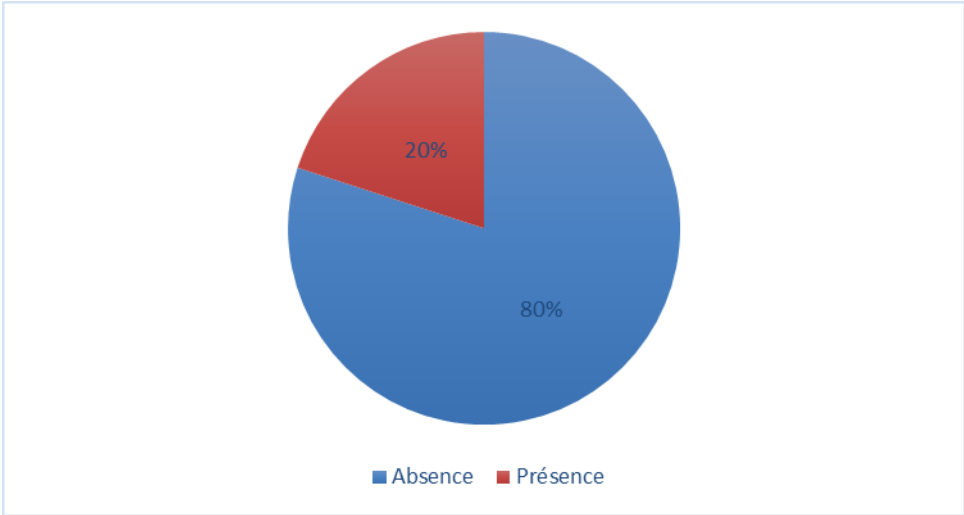


Figure 28: Répartition des fumeurs selon les antécédents personnels de maladies.

La majorité des fumeurs (80%) ne présentaient aucun antécédent personnel de maladie et (20%) seulement avaient des antécédents chirurgicaux ou médicaux.

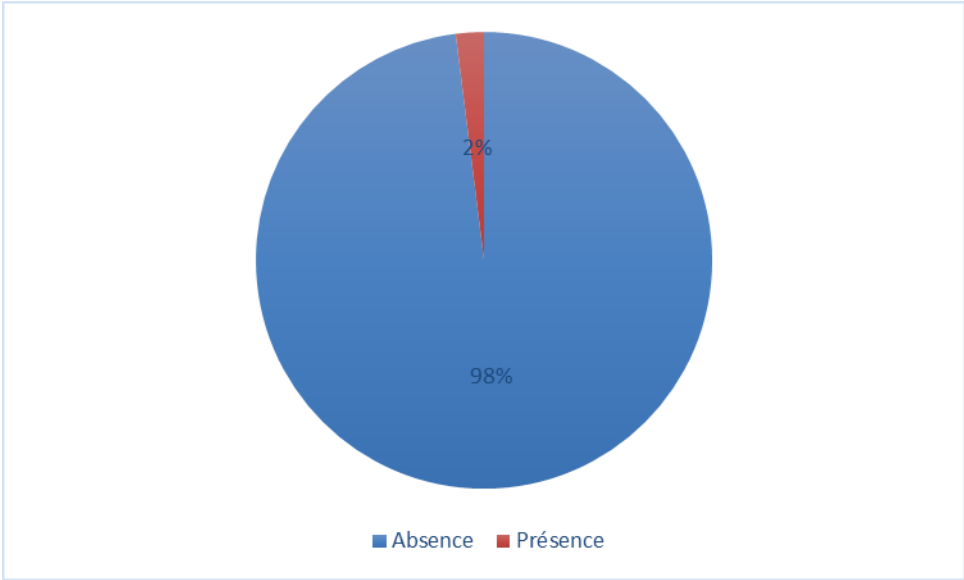


Figure 29: Répartition des non-fumeurs selon les antécédents personnels de maladies.

La quasi-totalité des sujets témoins n'avait aucun antécédent personnel de maladies.

VI.1.8. Répartition des fumeurs selon les habitudes tabagiques :

VI.1.8.1. Répartition de la population des fumeurs selon l'âge de la première cigarette :

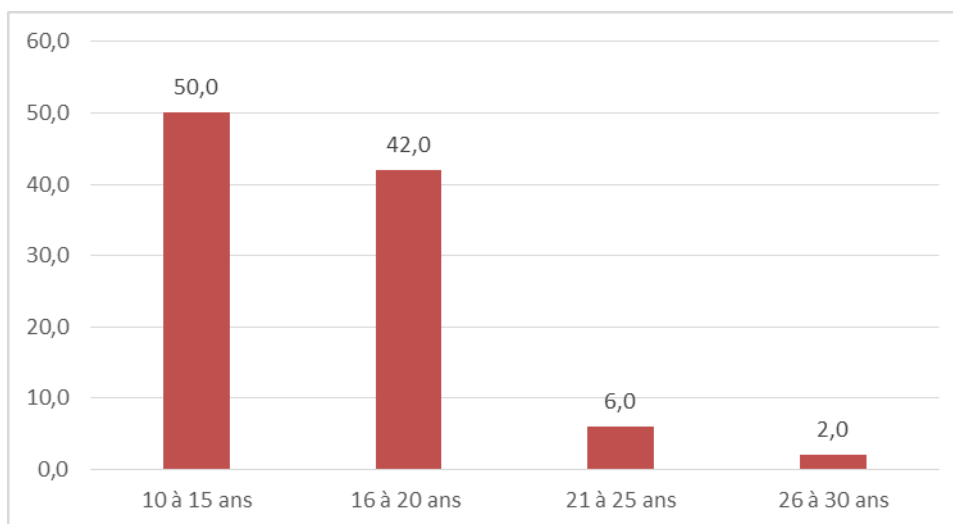


Figure 30 : Répartition des sujets fumeurs selon l'âge de la première cigarette

L'âge moyen de la première cigarette était de 16 ans et la moitié des sujets ont commencé à fumer avant l'âge de 15 ans.

VI.1.8.2. Répartition des sujets fumeurs selon le nombre d'années de prise du tabac :

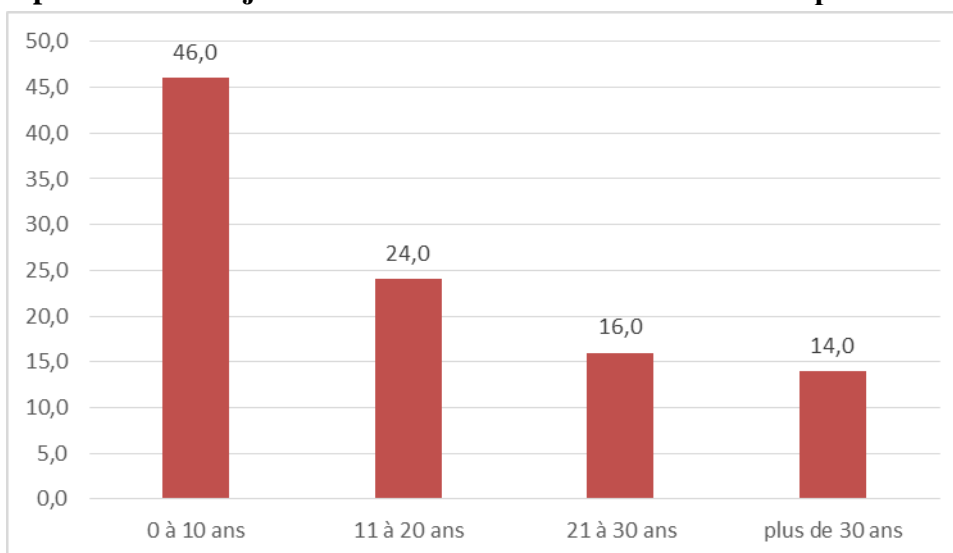


Figure 31: Répartition de la population «fumeurs» selon le nombre d'années de prise du tabac

Le nombre moyen d'années de prise du tabac était de ≈ 15 ans et demi, la moitié des sujets ont fumé durant plus de 11 ans et 25% d'entre eux dépassaient 23 ans d'exposition au tabac.

VI.1.8.3. Répartition des fumeurs selon le nombre de cigarettes fumées par jour durant le dernier mois :

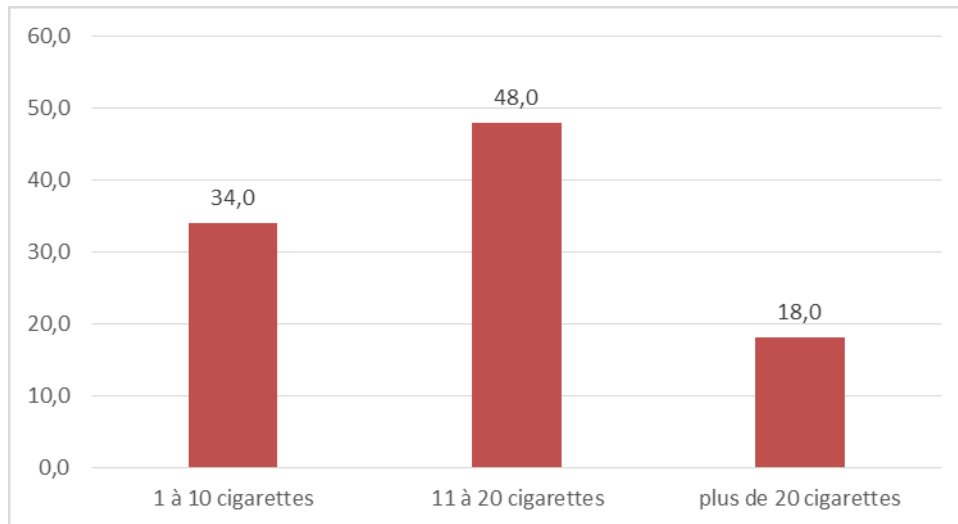


Figure 32: Répartition des fumeurs selon le nombre de cigarettes fumées par jour durant le mois qui précède le prélèvement.

La moitié des fumeurs consommait au moins un paquet de cigarettes chaque jour avec une moyenne de consommation de 17,30 cigarettes par jour.

VI.1.8.4. Répartition des fumeurs selon le nombre de *packyear* :

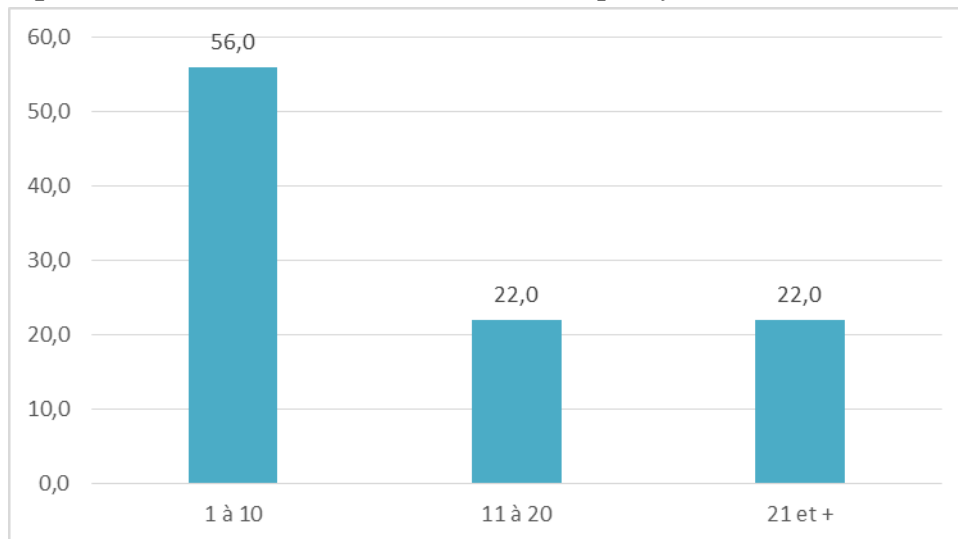


Figure 33: Répartition de la population des fumeurs selon le nombre de *packyear*.

La consommation moyenne du tabac était de 13,73 *packyear*, 1/4 des fumeurs a consommé moins de 5 *packyear* alors que 25% prenaient plus de 20 *packyear* durant les années d'exposition.

VI.2. Présentation des données physiques chez les deux populations :

Tableau 5: Comparaison des moyennes \pm ESM de l'âge, le poids et l'IMC chez les deux populations.

Paramètres	Fumeurs (n=50)	Non-fumeurs (n=50)	<i>p</i>
Age (ans)	31,94 \pm 1,459	31,80 \pm 1,508	0,947
Poids (Kg)	73,32 \pm 1,307	71,64 \pm 1,314	0,367
IMC (Kg/m ²)	23,29 \pm 0,414	22,71 \pm 0,382	0,300

IMC = Indice de masse corporelle.

Il n'existe pas de différence significative dans les moyennes d'âge et d'IMC entre les deux populations d'étude (fumeurs et non-fumeurs).

VI.3. Présentation du profil lipidique chez les deux populations :

Tableau 6: Comparaison des moyennes \pm ESM des paramètres lipidiques entre fumeurs et non-fumeurs.

Paramètres (mg/dl)	Fumeurs	Non-fumeurs	<i>p</i>
Cholestérol total	1,525 \pm 0,055	1,562 \pm 0,054	0,637
Triglycérides	1,043 \pm 0,078	0,976 \pm 0,080	0,557
HDL-c	0,360 \pm 0,014	0,400 \pm 0,014	0,049*
LDL-c	0,957 \pm 0,048	0,937 \pm 0,046	0,773
VLDL-c	0,366 \pm 0,015	0,322 \pm 0,012	0,027*

*Différence significative ($p < 0,05$).

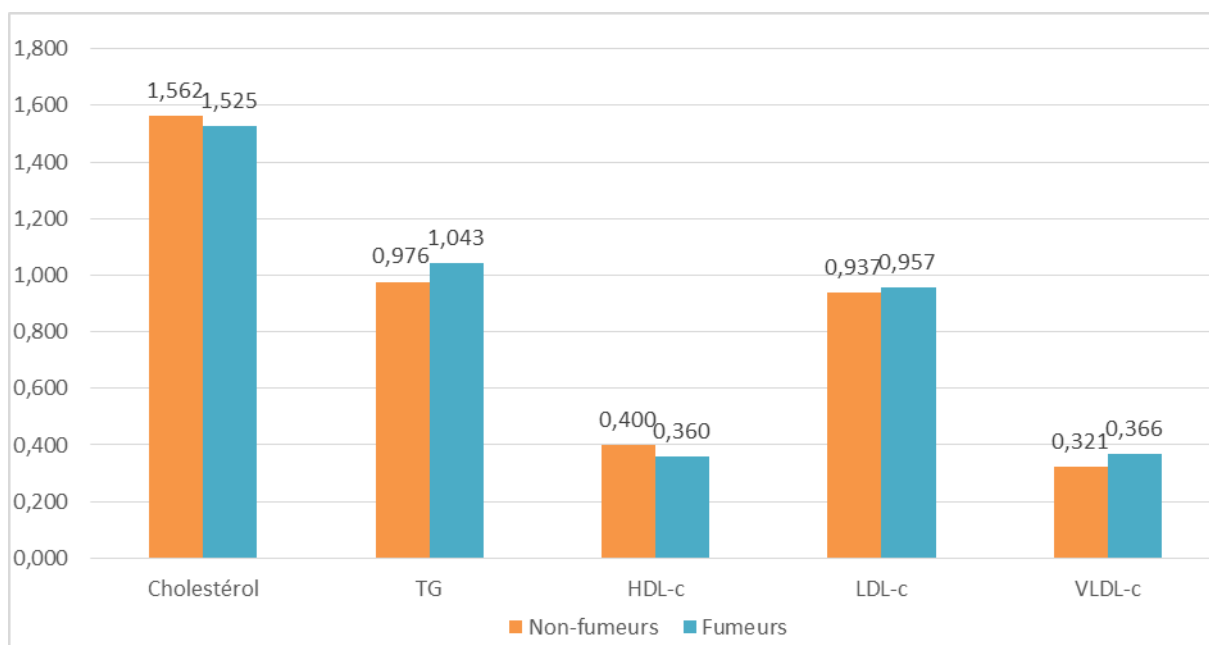


Figure 34 : Les moyennes des paramètres lipidiques chez les deux populations.

Le tableau 6 et la figure 34 montrent que:

- ✓ D'une part, les taux plasmatiques des HDL-c des sujets fumeurs sont significativement plus bas que ceux des non-fumeurs;
- ✓ Et d'autre part les valeurs des VLDL-c sont significativement plus élevées chez les consommateurs habituels du tabac que chez les témoins.

Tableau 7: Comparaison des moyennes \pm ESM des paramètres lipidiques au sein du groupe des fumeurs.

Paramètres (g/l)	1-10 packyear (n=28)	11-20 packyear (n=11)	> 21 packyear (n=11)	<i>p</i>
Cholestérol total	1,490 \pm 0,075	1,488 \pm 0,112	1,653 \pm 0,117	0,479
Triglycérides	0,934 \pm 0,092	1,086 \pm 0,195	1,275 \pm 0,178	0,220
HDL-c	0,386 \pm 0,020	0,336 \pm 0,014	0,317 \pm 0,030	0,106
LDL-c	0,910 \pm 0,068	0,935 \pm 0,085	1,097 \pm 0,102	0,309
VLDL-c	0,354 \pm 0,017	0,352 \pm 0,033	0,409 \pm 0,044	0,344

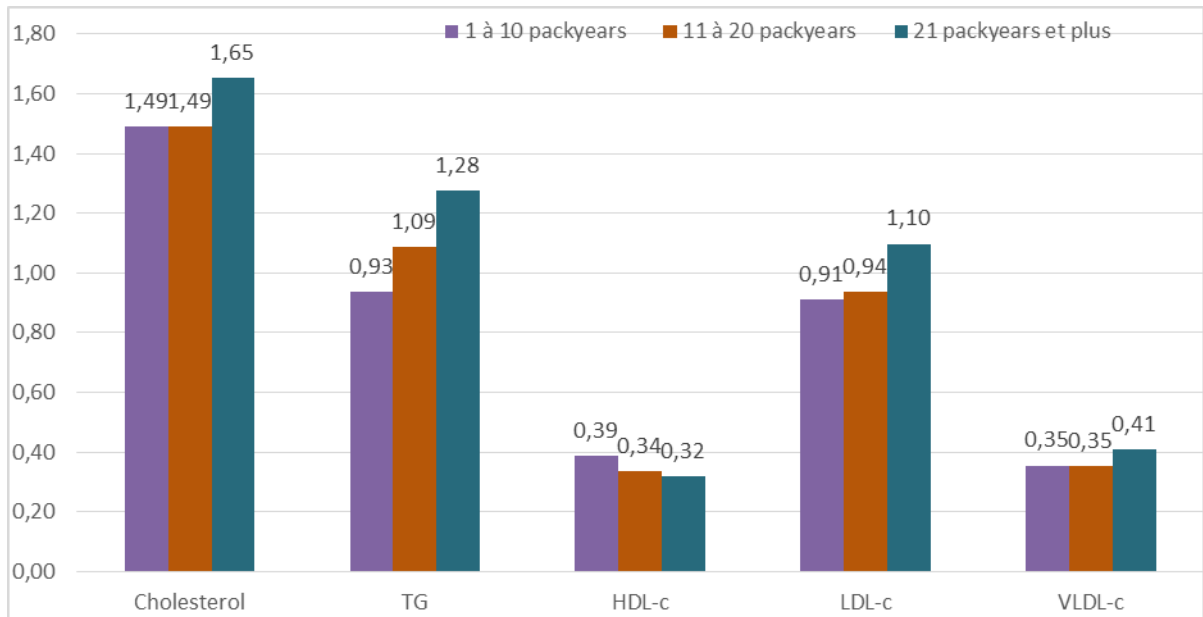


Figure 35: Les moyennes des paramètres lipidiques chez les fumeurs en relation avec l'exposition au tabac.

Le tableau 7 et la figure 35 montrent que les sujets les plus exposés au tabac présentaient des taux plasmatiques du cholestérol, des triglycérides, des LDL-c et des VLDL-c plus élevés et des valeurs d'HDL-c plus basses par rapport aux sujets moins exposés, cependant aucune différence significative n'a été observée.

VI.4. Les indices athérogéniques chez les deux populations :

Tableau 8: Comparaison des moyenne \pm ESM des indices athérogéniques chez les deux populations.

Indice	Fumeurs (n=50)	Non-fumeurs (n=50)	<i>p</i>
CRI-I	4,53 \pm 0,235	4,13 \pm 0,213	0,221
CRI-II	2,90 \pm 0,206	2,50 \pm 0,167	0,143
TG/HDL-c	3,28 \pm 0,355	2,74 \pm 0,306	0,254
AIP	0,42 \pm 0,039	0,33 \pm 0,040	0,142
AC	3,53 \pm 0,235	3,13 \pm 0,213	0,221

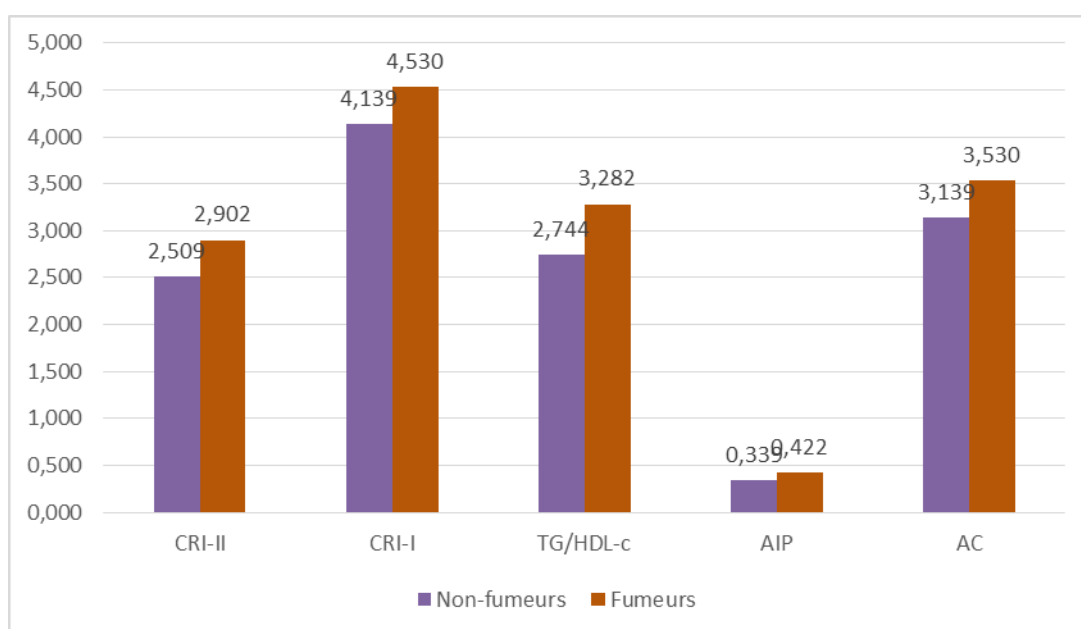


Figure 36: Comparaison des indices athérogéniques chez les deux populations.

Les moyennes des indices athérogéniques sont plus élevées chez les sujets fumeurs que chez les non-fumeurs sans différence statistiquement significative.

Tableau 9: Comparaison des moyennes \pm ESM des paramètres lipidiques entre les non-fumeurs et la classe « 1-10 packyear » des fumeurs

Paramètres (g/l)	Non-fumeurs (n=50)	1-10 packyear (n=28)	F	P
Cholestérol total	1,562 \pm 0,054	1,490 \pm 0,075	0,613	0,436
Triglycérides	0,976 \pm 0,080	0,934 \pm 0,092	0,107	0,745
HDL-c	0,400 \pm 0,014	0,386 \pm 0,020	0,333	0,565
LDL-c	0,937 \pm 0,046	0,910 \pm 0,068	0,116	0,735
VLDL-c	0,322 \pm 0,012	0,354 \pm 0,017	2,439	0,123

Il n'existe pas de différence significative dans les profils des lipides sériques entre les non-fumeurs et les sujets fumant moins de 10 packyear.

Tableau 10: Comparaison des moyennes \pm ESM des paramètres lipidiques entre les non-fumeurs et la classe « 10-20 *packyear* » des fumeurs.

Paramètres (g/l)	Non-fumeurs (n=50)	11-20 <i>packyear</i> (n=11)	F	p
Cholestérol total	1,562 \pm 0,054	1,488 \pm 0,112	0,331	0,567
Triglycérides	0,976 \pm 0,080	1,086 \pm 0,195	0,317	0,576
HDL-c	0,400 \pm 0,014	0,336 \pm 0,014	4,122	0,047 *
LDL-c	0,937 \pm 0,046	0,935 \pm 0,085	0,000	0,984
VLDL-c	0,322 \pm 0,012	0,352 \pm 0,033	0,997	0,322

*Différence significative (p<0,05).

Les sujets fumant entre 11 et 20 *packyear* avaient des taux plasmatiques d'HDL-c significativement plus bas que ceux des non-fumeurs, cependant il n'existe pas de différence significative dans les autres paramètres.

Tableau 11: Comparaison des moyennes \pm ESM des paramètres lipidiques entre les non-fumeurs et la classe « plus de 21 *packyear* » des fumeurs.

Paramètres (g/l)	Non-fumeurs (n=50)	> 21 <i>packyear</i> (n=11)	F	p
Cholestérol total	1,562 \pm 0,054	1,653 \pm 0,117	0,494	0,485
Triglycérides	0,976 \pm 0,080	1,275 \pm 0,178	2,437	0,124
HDL-c	0,400 \pm 0,014	0,317 \pm 0,030	6,035	0,017*
LDL-c	0,937 \pm 0,046	1,097 \pm 0,102	2,128	0,150
VLDL-c	0,322 \pm 0,012	0,409 \pm 0,044	6,647	0,012*

*Différence significative (p<0,05).

Les sujets fumant plus de 21 *packyear* avaient des taux plasmatiques d'HDL-c significativement plus bas et des taux plasmatiques des VLDL-c plus élevés que ceux des sujets témoins.

Les taux du cholestérol, des triglycérides et des LDL-c étaient plus élevés sans différence statistiquement significative.

Tableau 12: Comparaison des moyennes \pm ESM des indices athérogéniques entre les non-fumeurs et la classe « 1-10 packyear » des fumeurs.

Indice	Non-fumeurs (n=50)	1-10 packyear (n=28)	F	p
CRI-I	4,13 \pm 0,213	4,189 \pm 0,334	0,018	0,894
CRI-II	2,50 \pm 0,167	2,654 \pm 0,309	0,206	0,651
TG/HDL-c	2,74 \pm 0,306	2,789 \pm 0,442	0,080	0,930
AIP	0,33 \pm 0,040	0,346 \pm 0,055	0,140	0,907
AC	3,13 \pm 0,213	3,189 \pm 0,334	0,180	0,894

Tableau 13: Comparaison des moyennes \pm ESM des indices athérogéniques entre les non-fumeurs et la classe « 10-20 packyear » des fumeurs.

Indice	Non-fumeurs (n=50)	11-20 packyear (n=11)	F	p
CRI-I	4,13 \pm 0,213	4,394 \pm 0,198	0,300	0,586
CRI-II	2,50 \pm 0,167	2,751 \pm 0,171	0,435	0,512
TG/HDL-c	2,74 \pm 0,306	3,289 \pm 0,682	0,564	0,456
AIP	0,33 \pm 0,040	0,454 \pm 0,067	1,599	0,211
AC	3,13 \pm 0,213	3,394 \pm 0,019	0,300	0,586

Les moyennes des indices athérogéniques étaient plus élevées chez les sujets fumant entre 1-10 packyear et entre 11-20 packyear que chez les non-fumeurs sans différence statistiquement significative.

Tableau 14: Comparaison des moyennes \pm ESM des indices athérogéniques entre les non-fumeurs et la classe « plus de 21 *packyear* » des fumeurs.

Indice	Non-fumeurs (n=50)	>21 <i>packyear</i> (n=11)	F	p
CRI-I	4,13 \pm 0,213	5,533 \pm 0,542	7,207	0,009**
CRI-II	2,50 \pm 0,167	3,681 \pm 0,430	8,210	0,006**
TG/HDL-c	2,74 \pm 0,306	4,525 \pm 0,883	5,350	0,024*
AIP	0,33 \pm 0,040	0,583 \pm 0,077	6,968	0,011*
AC	3,13 \pm 0,213	4,533 \pm 0,542	7,207	0,009**

* Différence significative ($p < 0,05$) ; ** Différence hautement significative ($p < 0,01$).

Les moyennes des indices athérogéniques étaient significativement plus élevées chez les sujets fumant plus de 21 *packyear* que chez les non-fumeurs.

Tableau 15: Comparaison des moyennes \pm ESM des indices athérogéniques entre les fumeurs de la classe « 1-10 *packyear* » et la classe « plus de 21 *packyear* ».

Indice	1-10 <i>packyear</i> (n=28)	>21 <i>packyear</i> (n=11)	F	p
CRI-I	4,189 \pm 0,334	5,533 \pm 0,542	4,511	0,040*
CRI-II	2,654 \pm 0,309	3,681 \pm 0,430	3,312	0,024*
TG/HDL-c	2,789 \pm 0,442	4,525 \pm 0,883	3,767	0,060
AIP	0,346 \pm 0,055	0,583 \pm 0,077	5,559	0,077
AC	3,189 \pm 0,334	4,533 \pm 0,542	4,511	0,040*

* Différence significative ($p < 0,05$).

Les moyennes des indices CRI-I, CRI-II et AC étaient significativement plus élevées chez les sujets fumant plus de 21 *packyear* que chez ceux fumant entre 1 et 10 *packyear*.

Chapitre III. Discussion des résultats

Plusieurs études sur le profil lipidique chez les fumeurs ont été établies dans différents pays dans le monde.

Notre étude entre dans le cadre de la comparaison des lipides plasmatiques et les risques athérogènes entre une population de fumeurs et celle de non-fumeurs.

La totalité des sujets des deux populations étaient de sexe masculin vu les caractéristiques socio-culturelles de notre pays. Cette prédominance masculine est présente dans la plupart des études liées au tabac surtout dans le continent africain et asiatique [78,79] Cependant il existe d'autres études qui ont pu traiter le tabagisme chez les femmes comme l'étude de *Berrouiguet et al.* à Tlemcen qui a révélé une prévalence de 0,3 % de femmes fumeuses [80] et celle de *Lekehel et al.* qui ont traité le tabagisme chez les étudiantes de l'université d'Oran et qui ont trouvé une prévalence de 20,3 % [81].

Les deux populations sur lesquelles l'étude a porté étaient comparables selon l'âge. La moyenne d'âge (\pm écart type) des fumeurs était de 32 ± 10 ans, le plus âgé avait 56 ans et le plus jeune 19 ans.

Concernant les tranches d'âge, les sujets entre 19 et 28 ans représentent presque la moitié chez les deux populations. Des résultats différents ont été rapporté par l'enquête nationale de santé Algérie où le maximum de fumeurs était retrouvé dans la tranche 40-44 ans cette disparité pourrait s'expliquer par le fait que cette enquête a été mené sur une population constituée de sujets dont l'âge était compris entre 35 et 70 ans [82] alors que la population sur laquelle nous avons travaillé était constituée de sujets plus jeunes (19 à 56 ans).

Dans la présente étude, nous avons prouvé statistiquement que les individus faiblement instruits fument davantage que ceux dont le niveau d'instruction est élevé (54% des fumeurs ont un niveau élémentaire vs 54% des non-fumeurs sont des universitaires). Ainsi, nous avons remarqué que plus l'individu est mieux placé dans la société en étant un cadre supérieur ou un étudiant il fume moins que les autres groupes socioprofessionnels; tels que les simples fonctionnaires et les gens sans emploi (20% des fumeurs sans emploi vs 2% des non-fumeurs). Ces résultats sont en accord avec ce qui a été rapporté par *Fakhfakh et al.* en Tunisie[83] et *Peretti-Watel et al* en France[84].

Presque la moitié des sujets dans les deux populations n'ont pas d'antécédents familiaux de maladie (44% des fumeurs et 42% des non-fumeurs), les pathologies du diabète et de l'hypertension artérielle ainsi que l'association entre les deux ont été notées comme les antécédents les plus fréquents.

Sur l'ensemble de la population enquêtée, 20% des fumeurs et seulement 2% des témoins avaient des antécédents personnels de maladie. Ce qui nous a mené à éviter l'influence d'autres facteurs sur le métabolisme des lipides.

Notre enquête a montré que 50% des fumeurs ont commencé à fumer avant l'âge de 15 ans et 42% entre l'âge de 16 à 20 ans et l'âge moyen de la première cigarette était de 16 ans, des résultats similaires ont été rapportés par *Barataud* en France[85] et *Fakhfakh et al.* en Tunisie[83].

Nos résultats ont montré que la quantité moyenne de cigarettes consommées par jour était de $17,30 \pm 9$ et que la moitié des fumeurs fume entre 11 et 20 cigarettes par jour. Le pourcentage des personnes fumant 20 cigarettes ou plus par jour était de 18 %. L'enquête nationale de santé a rapporté des résultats en concordance avec ce que nous avons trouvé [82].

Le nombre de paquets-années (*packyear*) accumulés par les fumeurs de cigarettes est de $13,7 \pm 8,9$ en moyenne. 53% d'entre eux fument entre 1 à 10 *packyear* et 22% fument plus de 21 *packyear*.

Nous avons trouvé aussi que 74% des fumeurs ont déjà arrêté de fumer volontairement pendant plus d'une semaine. Ces résultats concordent avec l'étude réalisée sur la consommation de tabac en France en 2014 par *Guignard et al.*[86] Ainsi que d'autres enquêtes montrant que les tentatives d'arrêt sont en hausse (INPES France vert) dans les pays développés à cause des mesures gouvernementales d'interdiction de fumer dans les lieux publics et l'augmentation du prix du paquet, par contre les données statistiques présentées par *Zatout* en 2014 montre que la consommation de tabac a triplé en Algérie durant ces trois dernières décennies.

En ce qui concerne les lipides et lipoprotéines plasmatiques la différence entre la cholestérolémie totale des non-consommateurs de tabac et celle des fumeurs n'était pas statistiquement significative dans notre étude ce qui converge avec les travaux de *Saengdith* [87] *Gomina et al.* [88] et *Wahid et Alharbi* [89]. Des résultats différents ont été rapportés dans des études antérieures (*Venkatesan et al.* ; *Haj Mouhamed et al.*). Cette disparité pourrait s'expliquer par le fait que *Haj Mouhamed et al.* ont travaillé sur un échantillon plus grand que celui sur lequel nous avons travaillé (102 fumeurs et 98 non-consommateurs) et renfermant des femmes[90] alors que nos sujets étaient tous des hommes. Aussi il faut noter que *Venkatesan et al.* qui travaillaient sur une population masculine ont sélectionné des sujets fumant au moins dix (10) cigarettes par jour[91].

Les moyennes des taux des triglycérides et du cholestérol LDL plasmatiques étaient élevées chez les fumeurs par rapport aux non-consommateurs mais aucune différence

significative n'a été observée. Des résultats similaires ont été rapportés par *Oyedeji et al.* [92] et par *Adedeji et Etukudo* [93]. Cependant nos résultats diffèrent de ceux de *Edjème-Aké et al.* et *Waqar et al.* qui ont trouvé que les taux des triglycérides et des VLDL étaient plus élevés chez les fumeurs avec une différence statistiquement significative [7,77], une divergence de résultats qui peut s'expliquer par le fait que *Waqar et al.* ont travaillé sur une population constituée d'adolescents alors que notre population était constituée exclusivement d'adultes. Il y'a plusieurs autres facteurs qui sont impliqués dans ces résultats différents, notons le régime et les traditions alimentaires qui diffèrent d'une région à l'autre et les conditions psychosociales[94].

Nous avons trouvé que les fumeurs ont des taux plasmatiques de cholestérol HDL significativement plus bas que ceux observés chez les témoins. Plusieurs études ont décrit des variations similaires du profil lipidique (*Neki* [95], *Shenoi et al.* [78]). Les taux bas de cholestérol HDL peuvent être le résultat d'une activité accrue de la lipase hépatique et de la lécithine-cholestérol acyltransférase (LCAT) induite par la nicotine ce qui est en corrélation avec le rapport de *Robbert KM* qui affirme que les concentrations du cholestérol HDL varient directement avec l'activité de la lipase hépatique ainsi que la LCAT[96]. *Briton et al.* ont aussi affirmé que la lipase hépatique et la LCAT sont toutes les deux des enzymes à activité induite par la nicotine. Le tabagisme entraîne une inhibition de l'activité de la paraoxonase 1(PON1) ce qui a été rapporté par *Haj Mouhamed et al.*, ils ont aussi trouvé qu'il existe une corrélation positive entre l'activité de la paraoxonase 1(PON1) et le taux plasmatique du cholestérol HDL[90]. Des concentrations plasmatiques diminuées de cholestérol HDL sont associées avec l'athérosclérose [97]. Ce qui confirme que les fumeurs sont prédisposés à développer une maladie coronarienne plus précocement comparés aux non-fumeurs[79].

La moyenne des concentrations plasmatiques du cholestérol VLDL chez les non-consommateurs était statistiquement inférieure à celle des fumeurs. *Zamir et al.* ont rapporté des résultats identiques aux nôtres[98]. La fumée de la cigarette contient des goudrons dont la pyrolyse entraîne la production de monoxyde de carbone responsable d'une accumulation de graisse avec libération de triglycérides (VLDL = TG/5). En outre chez le tabagique on note une stimulation de la synthèse de VLDL[88].

Les moyennes des différents paramètres lipidiques ne diffèrent pas en fonction de la sévérité de l'exposition au tabac exprimée en *packyear*. *Yan-ling et al.* ont rapporté des résultats similaires[99].

Nous avons trouvé que les moyennes des différents indices athérogéniques chez les fumeurs n'étaient pas statistiquement différentes de celles des non-fumeurs. *Ranjit et al.* [76] ont

rapporté des résultats différents des nôtres ceci peut s'expliquer par le fait qu'ils ont mené une étude cas-témoins où la population des fumeurs était constituée de sujets obèses avec une moyenne d' IMC égale à $26,36 \text{ kg.m}^{-2}$, une moyenne qui était statistiquement plus élevée que celle des non-fumeurs constituant la population de l'étude [76] alors que notre population était constituée de sujets normaux sur le plan poids et IMC et sans différences significatives entre les cas et les témoins et nous avons exclus les sujets obèses.

Ces indices qui ont prouvé leur utilité dans l'estimation du risque athérogène sont maintenant utilisés chez les fumeurs. La moyenne du ratio Cholestérolémie totale / c-HDL (CRI-I) chez les individus sains est inférieure ou égale à 3,5 avec une limite de dangerosité de 4,5 [75,100] dans notre étude la moyenne du CRI-I chez les fumeurs était de 4,53 ce qui représente un risque athérogène élevé nécessitant une intervention(10). Le ratio TG / c-HDL, initialement proposé par *Gaziano et al.*, est un indice athérogénique qui est avéré être un moyen très fort pour prédiction de l'infarctus du myocarde même plus fort que les indices TC / c-HDL et c-LDL / c-HDL [101].

Les fumeurs les plus exposés au tabac (fumant plus de 21 *packyear*) avaient des moyennes des indices athérogéniques significativement plus élevées que celles observées chez les non-fumeurs. Plusieurs études ont rapporté des résultats identiques, *Gomina et Ngobi* ont trouvé que la moyenne du ratio CT/c-HDL (CRI-I) chez les consommateurs du tabac était statistiquement inférieure que celle des non-consommateurs[88]. *Ranjit et al.* ont rapporté des résultats similaires aux nôtres avec des différences hautement significatives[76].

Nous avons trouvé que les moyennes des indices CRI-I, CRI-II et AC des sujets fumant plus de 21 *packyear* étaient statistiquement plus élevées que celles des sujets fumant entre 1 et 10 *packyear* ce qui montre une corrélation positive entre la sévérité de l'exposition au tabac et le risque athérogène. En effet un CRI-I de 5,533 ($>4,5$) chez les sujet dépassant 21 *packyear* représente un risque majeur de maladie cardiovasculaire.

VI. Conclusion

IV. Conclusion

Dans la présente étude, nous avons observé des profils lipidiques perturbés chez les fumeurs comparés aux non-consommateurs de tabac. Ces résultats viennent renforcer les conclusions des enquêtes précédentes, les habitudes tabagiques de l'individu modifient son métabolisme lipidique aboutissant à l'augmentation des taux plasmatiques du cholestérol total, des triglycérides, du c-LDL et du c-VLDL et à la diminution de celui du c-HDL.

Nous avons aussi traité la comparaison des indices athérogènes, qui ont montré dans des études antérieures leur efficacité dans l'estimation du risque de maladie cardiovasculaire même en cas d'absence d'anomalies apparentes dans le profil lipidique, des valeurs élevées sont observées chez les sujets fumeurs avec une corrélation positive entre ces indices et la sévérité d'exposition au tabac.

Par conséquent, la contribution des cliniciens dans le conseil et le suivi des fumeurs en matière de paramètres biologiques est rendu indispensable.

Dans le cas où la perturbation du profil lipidique est déjà survenue chez un fumeur, il est recommandé de le sensibiliser sur l'importance de modifier sérieusement ses habitudes de vie, en lui conseillant d'abord d'essayer d'arrêter de fumer, de faire de l'activité physique et d'adopter une alimentation saine. Il a été démontré que le sevrage tabagique augmente le taux plasmatique du c-HDL dans un délai de 17 jours, ce dernier continue à augmenter jusqu'à normalisation si le sevrage est maintenu.

Nous recommandons aussi que soit pris en compte en matière de santé publique des mesures pour réduire la consommation de tabac en Algérie.

La taille de l'échantillon ainsi que la durée limitée du temps constituent la limite de cette étude. Le dosage des Apo lipoprotéines, des sous classes HDL2 et HDL3, de la lipoprotéine (a) et de l'activité de la paraoxonase 1 auraient rendu ce travail plus exhaustif. Toutefois, la réalisation d'une étude cas-témoins, le mode d'échantillonnage et appariement utilisé, les méthodes statistiques utilisés nous ont permis d'aboutir à des résultats qui contribuent à l'établissement d'une base de données.

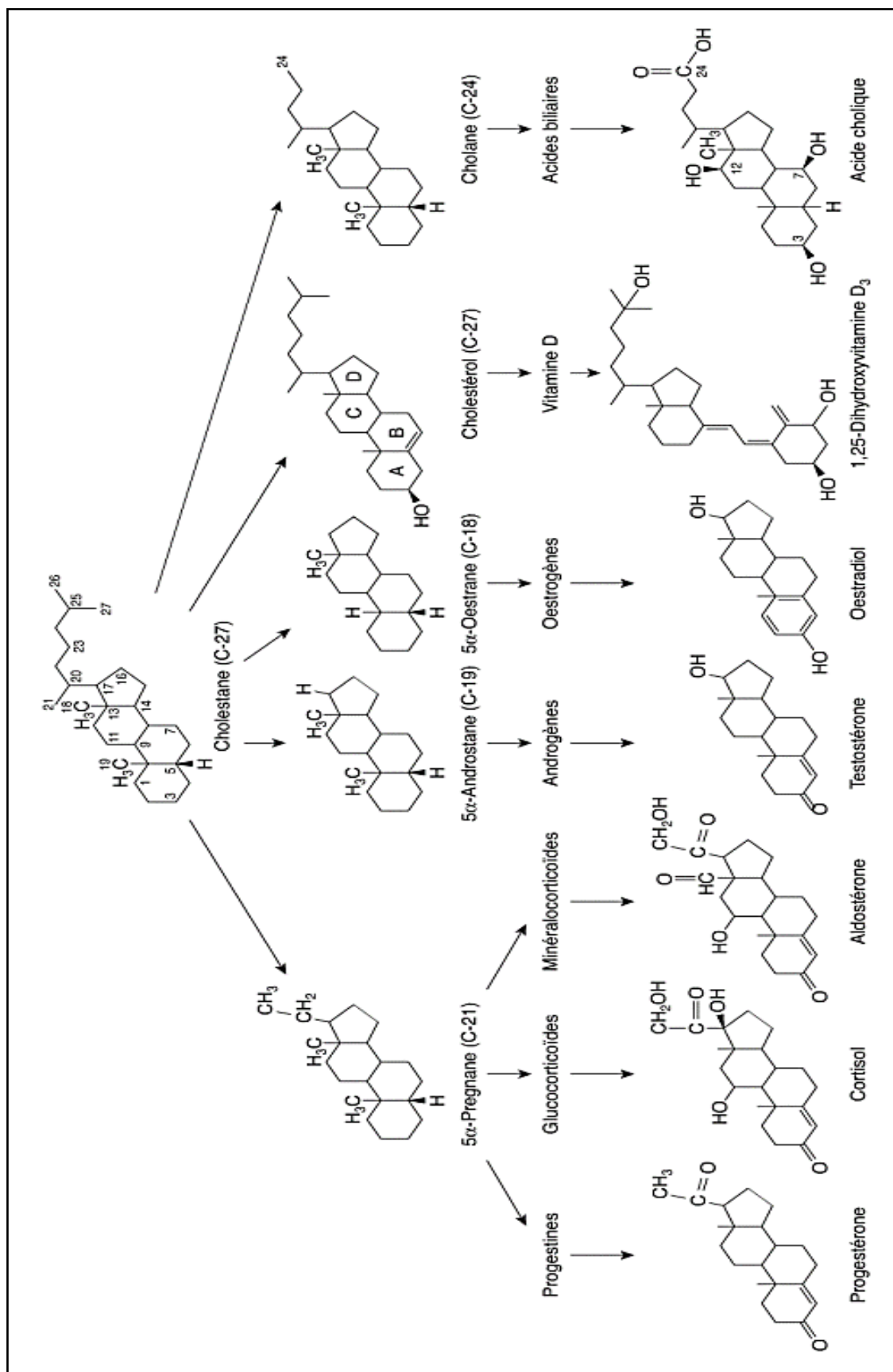
Enfin nous espérons par ce modeste travail avoir attiré l'attention du public sur l'un des effets néfastes du tabac et nous souhaitons que cette étude soit poursuivie et complétée par d'autres recherches, à plus grande échelle, pour affiner les résultats trouvés.

Annexes

Annexe 1: Les différents sphingolipides[21].

Substituant	Formule de X	Nom du phospholipide
Choline	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{C}-\text{N}^+-\text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{H}_2 \quad \text{H}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Phosphatidyl choline (PC)
Éthanolamine	$-\text{C}-\text{C}-\text{NH}_3^+ \\ \quad \\ \text{H}_2 \quad \text{H}_2$	Phosphatidyléthanolamine (PE)
Sérine	$\begin{array}{c} \text{NH}_3^+ \\ / \\ -\text{C}-\text{HC} \\ \quad \backslash \\ \text{H}_2 \quad \text{COO}^- \end{array}$	Phosphatidylsérine (PS)
Glycérol	$\begin{array}{c} \text{H}_2 \\ \\ \text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{HC}-\text{OH} \\ \\ -\text{C} \\ \\ \text{H}_2 \end{array}$	Phosphatidyl glycérol (PG)
Phosphatidyl glycérol		Diphosphatidyl-glycérol ou cardiolipide (CL)
Myo-inositol		Phosphatidyl inositol (PI)

Annexe 2 : Les différents stérols et leurs précurseurs [25].



Annexe 3 : Composition de la fumée de tabac dans le courant principal et le courant secondaire [34].

Phase	Composés	Type de toxicité	Quantité dans le courant principal par cigarette	Ration courant secondaire/courant principal
Gaseuse	Monoxyde de carbone	Toxique	26,8-61 mg	2,5-14,9
	Benzene	Cancérogène	400-500 µg	8-10
	Formaldéhyde	Cancérogène	1 500 µg	50
	3-vinylpyridine	Suspect cancérogène	300-450 µg	24-34
	Cyanure d'hydrogène	toxique	14-110 ng	0,06-0,4
	Hydrazine	Suspect cancérogène	90 ng	3
	Oxyde d'azote (NOx)	Toxique	500-2 000 µg	3,7-12,8
	N-nitrosodiméthylamine	Suspect cancérogène	200-1 040 ng	20-130
	N-nitrosopyrrolidine	Suspect cancérogène	30-390 ng	6-120
Particulaire	Goudrons	Cancérogène	14-30 mg	1,1-15,7
	Nicotine	Toxique	2,1-46 mg	1,3-21
	Phénol	Promoteur	70-250 µg	1,3-3,0
	Catéchol	Suspect cancérogène	58-290 µg	58-290 µg
	O-toluidine	Cancérogène	3 µg	18,7
	2-naphtylamine	Cancérogène	70 ng	39
	4-aminobiphényl	Cancérogène	140 ng	3,1
	Benz(a)anthracène	Cancérogène	40-200 ng	2-4
	Benz(a)pyrène	Cancérogène	40-70 ng	2,5-20
	Quinoléine	Cancérogène	15-20 µg	8-11
	N-nitrosornicotine	Suspect cancérogène	0,15-1,7 µg	0,5-5,0
	Nor nitrosomicotine	Suspect cancérogène	0,2-1,4 µg	1,0-22
	N-nitrosodiéthanolamine	Cancérogène	43 ng	1,2
	Cadmium	Cancérogène	0,72 µg	7,2

Annexe 4 : Principales complications du tabagisme actif et passif[34].

Tabagisme actif

Types de complications	Caractéristiques des complications
Cancers	Poumons : le plus fréquent, lié au tabac dans 90 % des cas Autres : langue, larynx, pharynx, œsophage, rein, vessie, pancréas, estomac
Cardiovasculaires	Infarctus du myocarde augmenté, surtout avant l'âge de 45 ans Accident vasculaire cérébral (AVC), anévrisme de l'aorte, artérite des membres inférieurs
Respiratoires	Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) Aggravation d'un asthme préexistant
Reproduction	Impuissance chez l'homme Baisse de la fertilité chez la femme
Osseuses	Fractures pathologiques et d'ostéoporose post-ménopausique augmentées
Peau et phanères	Dessèchement de la peau, accentuation des rides, ongles et cheveux cassants
Infections	Infections bactériennes
Grossesse	Fausse couche, grossesse extra-utérine, retard de croissance du fœtus Faible poids de naissance

Tabagisme passif

Risque cardiovasculaire	Principal risque Risque augmenté de 25 % pour un sujet vivant avec un fumeur
Cancer du poumon	Risque augmenté de 25 %
Risques sur le jeune enfant	Infections respiratoires, otites, asthmes Troubles déficitaires de l'attention, risque de dépression et d'anxiété généralisée

Annexe 5 : Questionnaire pour étude épidémiologique.

Etude du profil lipidique et du risque athérogène chez les fumeurs actifs		N° <input type="text"/>
• Nom prénom :	• Etat civil actuel :	
• Age : ans	• Niveau d'instruction :	
• Lieu de résidence :	• Activité professionnelle :	
Données physiques :		
• Poids : Kg	• Taille : cm	• TA : /
Données cliniques :		
• ATCD familiaux :		
• ATCD personnels :		
• Etes-vous actuellement sous un traitement ?		
Oui <input type="checkbox"/> lequel ? :		
Non <input type="checkbox"/>		
• Habitudes toxiques : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>		
• Pratique de sport :		
Oui <input type="checkbox"/> lequel ? :		
Non <input type="checkbox"/>		
Données biologiques :		
• Cholestérol total :		
• Triglycérides :		
• HDL-c :		
• LDL-c		
• VLDL-c :		
• Glycémie :		
• EP des lipides :		
1/2		



Données en relation avec le tabagisme :

- Age de la première cigarette :
 - Date de la première cigarette : (Si le sujet se rappelle)
 - Fumez-vous **actuellement** du tabac
 - Tous les jours ?
 - Moins d'une fois par jours ? dans le passé
 - ↳ - Tous les jours ?
 - Moins d'une fois par jours ?
 - Pas du tout ? dans le passé
 - ↳ - Tous les jours ?
 - Moins d'une fois par jours ?
- Conclusion : chronique aigu

- Nombre de cigarettes fumées par jour : cigarette/jour
- Sevrage tabagique :
(Q : avez-vous des périodes où vous avez arrêté de fumer ?)
Oui période(s) :
Non
- Calcul du nbr « pack year »
(Nbr de cigarettes fumées par jour x nombre d'années)/20 = pack year

Annexe 6:

Identificateur de produit

Nom commercial	Citrate trisodique dihydraté
Noms chimiques	sel trisodique de l'acide du 2-hydroxy-1,2,3-propane tricarboxylique ou sel trisodique de l'acide citrique.
Formule chimique	$C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2 H_2O$
Masse moléculaire	294,1 g/mol

Propriétés physiques et chimiques

Etat physique à 20 °C	Solide
Couleur	Blanche
Odeur	Inodore.
Solubilité	Très solubles dans l'eau, insolubles dans l'alcool (96%)
Point de fusion [°C]	150
Masse volumique [g/cm³]	1,76



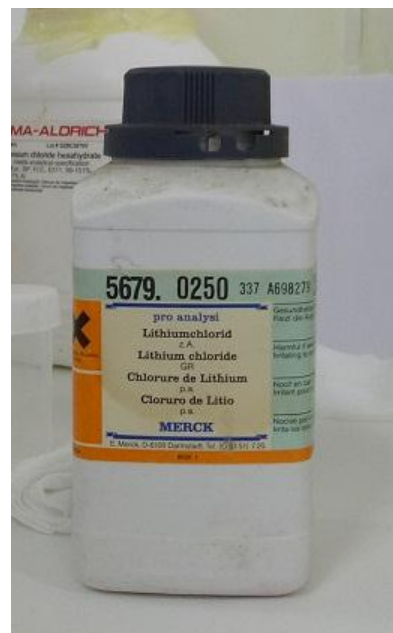
Annexe 7:

Identificateur de produit

Nom commercial	Chlorure de lithium
Formule chimique	LiCl
Masse moléculaire	42,39 g/mol

Propriétés physiques et chimiques

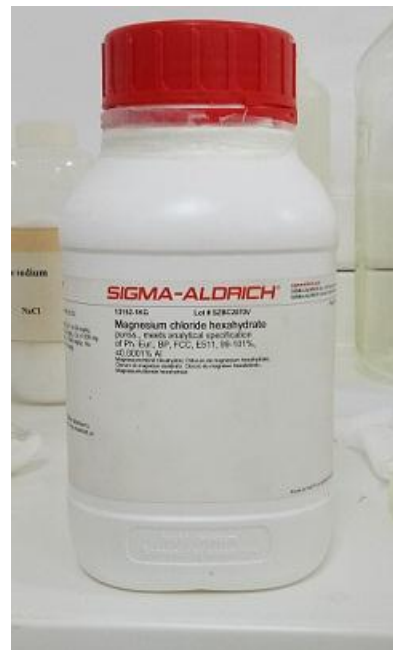
Etat physique à 20 °C	Solide
Couleur	Blanche
Odeur	Inodore.
Solubilité	solubles dans l'eau, très hygroscopique
Point de fusion [°C]	614
Masse volumique [g/cm³]	2,07



Annexe 8:

Identificateur de produit

Nom commercial	Chlorure de magnésium
Noms chimiques	Chlorure de magnésium
Formule chimique	Anhydre : $MgCl_2$; Hexahydrate : $MgCl_2 \cdot 6 H_2O$
Masse moléculaire	203,31 g/mol
Propriétés physiques et chimiques	
Etat physique à 20 °C	Solide
Couleur	Poudre ou cristaux blancs ou blanc cassé.
Odeur	Inodore.
Solubilité	167 % (20 °C). (3) Hygroscopique
Point de fusion [°C]	116
Masse volumique	800 - 900 kg/m ³ .



Références bibliographiques

- [1] M.J. Thun, V. Da Costa, V. Silva, Introduction and overview of global tobacco surveillance, The 12th World Conference on Tobacco or Health. Tobacco Control Country Profiles (Second Edition). American Cancer Society, Inc., World Health Organization, and International Union Against Cancer, 2003.
- [2] W.H.O, Smoking statistics; disponible sur <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/en/> consulté le 1 juin 2017, 2017.
- [3] T.O. Cheng, Teenage smoking in China, *Journal of adolescence* 22 (1999) 607-620.
- [4] N.J. Wald, A.K. Hackshaw, Cigarette smoking: an epidemiological overview, *British medical bulletin* 52 (1996) 3-11.
- [5] J.B. Lakier, Smoking and cardiovascular disease, *The American journal of medicine* 93 (1992) S8-S12.
- [6] D.R. Brenner, R.J. Hung, M.-S. Tsao, F.A. Shepherd, M.R. Johnston, S. Narod, W. Rubenstein, J.R. McLaughlin, Lung cancer risk in never-smokers: a population-based case-control study of epidemiologic risk factors, *BMC cancer* 10 (2010) 285.
- [7] A. Edjème-Aké, H. Ahibo, H. Yapi, E. Blehoua, M. Hauhouot-Attoungbré, D. Monnet, Tabagisme et risque athérogène chez le fumeur actif et passif Ivoirien, *Cahier Santé Publique* 10 (2011) 47-54.
- [8] K. Kallio, E. Jokinen, O.T. Raitakari, M. Hämäläinen, M. Siltala, I. Volanen, T. Kaitosaari, J. Viikari, T. Rönnemaa, O. Simell, Tobacco smoke exposure is associated with attenuated endothelial function in 11-year-old healthy children, *Circulation* 115 (2007) 3205-3212.
- [9] K. Kallio, E. Jokinen, M. Saarinen, M. Hämäläinen, I. Volanen, T. Kaitosaari, T. Rönnemaa, J. Viikari, O.T. Raitakari, O. Simell, Arterial intima-media thickness, endothelial function, and apolipoproteins in adolescents frequently exposed to tobacco smoke, *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes* 3 (2010) 196-203.
- [10] W.S. Godwin, V.R. Subha, K.M. Feroz, 210 Po radiation dose due to cigarette smoking, *Current Science* 98 (2010) 681.
- [11] J. Loeper, J. Goy, L. Rozensztajn, O. Bedu, P. Moisson, Lipid peroxidation and protective enzymes during myocardial infarction, *Clinica chimica acta* 196 (1991) 119-125.
- [12] C.S. Brischetto, W.E. Connor, S.L. Connor, J.D. Matarazzo, Plasma lipid and lipoprotein profiles of cigarette smokers from randomly selected families: enhancement of hyperlipidemia and depression of high-density lipoprotein, *The American journal of cardiology* 52 (1983) 675-680.
- [13] A.D. Gepner, M.E. Piper, H.M. Johnson, M.C. Fiore, T.B. Baker, J.H. Stein, Effects of smoking and smoking cessation on lipids and lipoproteins: outcomes from a randomized clinical trial, *American heart journal* 161 (2011) 145-151.
- [14] K.S. Gamit, M.G. Nanavati, P.M. Gohel, R. Gonsai, Effects of smoking on lipids profile, *International Journal of Current Research and Review* 5 (2013) 36.
- [15] J.A. Ambrose, R.S. Barua, The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update, *Journal of the American college of cardiology* 43 (2004) 1731-1737.
- [16] J.E. Muscat, R.E. Harris, N.J. Haley, E.L. Wynder, Cigarette smoking and plasma cholesterol, *American heart journal* 121 (1991) 141-147.
- [17] I. Shai, E.B. Rimm, S.E. Hankinson, G. Curhan, J.E. Manson, N. Rifai, M.J. Stampfer, J. Ma, Multivariate assessment of lipid parameters as predictors of coronary heart disease among postmenopausal women, *Circulation* 110 (2004) 2824-2830.
- [18] H.A. Harper, R.K. Murray, *Biochimie de Harper*, Presses Université Laval, 2002.

- [19] J.E. Vance, D.E. Vance, *Biochemistry of lipids, lipoproteins and membranes*, Elsevier, 2008.
- [20] C. Pratt, K. Cornely, *Biochimie*. Édité par De Boeck, ISBN 978-2-8041-6574-1, 2012.
- [21] F. Quentin, P.F. Gallet, M. Guilloton, B. Quintard, *Maxi fiches - Biochimie - 2e éd.: en 84 fiches*, Dunod, 2015.
- [22] S. Weinman, P. Méhul, *Toute la biochimie*, Dunod, 2004.
- [23] A.L. Lehninger, D.L. Nelson, M.M. Cox, *Lehninger's Principles of Biochemistry*, W. H Freeman (2005).
- [24] N.V. Bhagavan, C.-E. Ha, *Essentials of Medical Biochemistry: With Clinical Cases*, Academic Press, 2015.
- [25] R. Garrett, C. Grisham, *Biochimie*. 2 édition. Édité par De Boeck et Larcier, ISBN 2-7445-0020-8. ième, 2000.
- [26] D. Voet, J.G. Voet, *Biochimie*, De Boeck Supérieur, 2005.
- [27] J.-H. Weil, J. Auwerx, *Biochimie générale: cours et questions de révision: licence, PECEM, PCEP, prépas*, Dunod, 2005.
- [28] L. Stryer, *La biochimie de Lubert Stryer 1992*, Médecine-Sciences Flammarion 10.
- [29] J. Rodes, J.-P. Benhamou, A. Blei, J. Reichen, M. Rizzetto, *The textbook of hepatology: from basic science to clinical practice*, Wiley-Blackwell, 2008.
- [30] P. Valdiguié, P.d. Puytorac, *Biochimie clinique*, *Annee Biologique* 34 (1995) 56-56.
- [31] F. Delahaye, P.Y. Courand, B. Harbaoui, *Cardiologie*, Pradel, 2009.
- [32] J. Loscalzo, *Molecular mechanisms of atherosclerosis*, CRC Press, 2004.
- [33] S.J. George, J. Johnson, *Atherosclerosis: molecular and cellular mechanisms*, John Wiley & Sons, 2010.
- [34] J. Healey, *Tobacco Smoking*, Spinney Press, 2011.
- [35] C.V. Belot, *Consommation de tabac et risque cardiovasculaire*, *La Revue de médecine interne* 18 (1997) 702-708.
- [36] J. Daver, *Le tabac*, *Journal de pediatrie et de puericulture* 10 (1997) 244.
- [37] P. Jacob, L. Yu, G. Liang, A.T. Shulgin, N.L. Benowitz, *Gas chromatographic—mass spectrometric method for determination of anabasine, anatabine and other tobacco alkaloids in urine of smokers and smokeless tobacco users*, *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications* 619 (1993) 49-61.
- [38] I. Brčić Karačonji, *Facts about nicotine toxicity*, *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju* 56 (2005) 363-371.
- [39] M. Marks, J. Burch, A. Collins, *Genetics of nicotine response in four inbred strains of mice*, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 226 (1983) 291-302.
- [40] R.J. Lewis, *Sax's dangerous properties of industrial materials*, (1996).
- [41] E. Hellström-Lindahl, A. Nordberg, *Smoking during pregnancy: a way to transfer the addiction to the next generation?*, *Respiration* 69 (2002) 289-293.
- [42] M. Khan, D. Provenza, N. Olson, D. Overman, *Nicotine toxicity in chick vertebral chondrocytes in vitro*, *Chemico-biological interactions* 35 (1981) 363-367.
- [43] J. Bruner, I. Forouzan, *Smoking and buccally administered nicotine. Acute effect on uterine and umbilical artery Doppler flow velocity waveforms*, *The Journal of reproductive medicine* 36 (1991) 435-440.
- [44] R.L. Naeye, E.C. Peters, *Mental development of children whose mothers smoked during pregnancy*, *Obstetrics & Gynecology* 64 (1984) 601-607.
- [45] A. Trivedi, B. Dave, S. Adhvaryu, *Assessment of genotoxicity of nicotine employing in vitro mammalian test system*, *Cancer letters* 54 (1990) 89-94.
- [46] L. Hansson, N.B. Choudry, J. Karlsson, R.W. Fuller, *Inhaled nicotine in humans: effect on the respiratory and cardiovascular systems*, *Journal of Applied Physiology* 76 (1994) 2420-2427.

- [47] M. Jarvis, H. Tunstall-Pedoe, C. Feyerabend, C. Vesey, Y. Salloojee, Biochemical markers of smoke absorption and self reported exposure to passive smoking, *Journal of Epidemiology and community Health* 38 (1984) 335-339.
- [48] D. Trout, J. Decker, C. Mueller, J.T. Bernert, J. Pirkle, Exposure of casino employees to environmental tobacco smoke, *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 40 (1998) 270-276.
- [49] G. Lagrue, *Arrêter de fumer?*, Odile Jacob, 2006.
- [50] N.L. Benowitz, Nicotine addiction, *New England Journal of Medicine* 362 (2010) 2295-2303.
- [51] M. Underner, G. Peiffer, Interprétation des valeurs du CO expiré en tabacologie, *Revue des maladies respiratoires* 27 (2010) 293-300.
- [52] K. Wong, A. Seow, W. Koh, A. Shankar, H. Lee, M. Yu, Smoking cessation and lung cancer risk in an Asian population: findings from the Singapore Chinese Health Study, *British journal of cancer* 103 (2010) 1093-1096.
- [53] N.S. Godtfredsen, E. Prescott, M. Osler, Effect of smoking reduction on lung cancer risk, *Jama* 294 (2005) 1505-1510.
- [54] M.E. Cooley, R.L. Sipples, M. Murphy, L. Sarna, Smoking cessation and lung cancer: oncology nurses can make a difference, *Seminars in oncology nursing*, Elsevier, 2008, pp. 16-26.
- [55] M.E. Cooley, L. Sarna, J.K. Brown, R.D. Williams, C. Chernecky, G. Padilla, L.L. Danao, D. Elashoff, Tobacco use in women with lung cancer, *Annals of Behavioral Medicine* 33 (2007) 242-250.
- [56] L. Sanderson Cox, J.A. Sloan, C.A. Patten, J.A. Bonner, S.M. Geyer, W.L. McGinnis, P.J. Stella, R.S. Marks, Smoking behavior of 226 patients with diagnosis of stage IIIA/IIIB non-small cell lung cancer, *Psycho-Oncology* 11 (2002) 472-478.
- [57] B. DAUTZENBERG, Arrêt du tabac avant chirurgie, *La Lettre du cardiologue* (2013) 31-32.
- [58] R. Barrera, W. Shi, D. Amar, H.T. Thaler, N. Gabovich, M.S. Bains, D.A. White, Smoking and timing of cessation: impact on pulmonary complications after thoracotomy, *Chest Journal* 127 (2005) 1977-1983.
- [59] J. Li, M. Zhao, P. He, M. Hidalgo, S.D. Baker, Differential metabolism of gefitinib and erlotinib by human cytochrome P450 enzymes, *Clinical Cancer Research* 13 (2007) 3731-3737.
- [60] X. Quantin, A. Stoebner-Delbarre, P. Guichenez, J.-L. Pujol, Indications et méthodes d'aide au sevrage tabagique chez un patient fumeur atteint de cancer bronchique, *Revue des Maladies Respiratoires* 24 (2007) 16-21.
- [61] R. West, S. Shiffman, Effect of oral nicotine dosing forms on cigarette withdrawal symptoms and craving: a systematic review, *Psychopharmacology* 155 (2001) 115-122.
- [62] H.J. Aubin, A. Luquiens, I. Berlin, Pharmacotherapy for smoking cessation: pharmacological principles and clinical practice, *British journal of clinical pharmacology* 77 (2014) 324-336.
- [63] M. Fiore, C.R. Jaen, T. Baker, W. Bailey, N. Benowitz, S.e. Curry, emsp14, al, S. Dorfman, E. Froelicher, M. Goldstein, C. Heaton, Treating tobacco use and dependence: 2008 update, Rockville, MD: US Department of Health and Human Services (2008).
- [64] B. Zhu, Y. Sun, R.E. Sievers, S. Glantz, W.W. Parmley, C.L. Wolfe, Exposure to environmental tobacco smoke increases myocardial infarct size in rats, *Circulation* 89 (1994) 1282-1290.
- [65] W.B. Kannel, D.L. McGee, W.P. Castelli, Latest perspectives on cigarette smoking and cardiovascular disease, *Journal of Cardiac Rehabilitation* 4 (1984) 267-277.

- [66] R. Shinton, G. Beevers, Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke, *Bmj* 298 (1989) 789-794.
- [67] M. Giroud, R. Dumas, Rôle du tabac dans les accidents vasculaires cérébraux, *La Presse médicale* 23 (1994) 1037-1039.
- [68] I. Kawachi, G.A. Colditz, M.J. Stampfer, W.C. Willett, J.E. Manson, B. Rosner, F.E. Speizer, C.H. Hennekens, Smoking cessation and decreased risk of stroke in women, *Jama* 269 (1993) 232-236.
- [69] W.B. Kannel, D. Shurtleff, The Framingham Study. Cigarettes and the development of intermittent claudication, *Geriatrics* 28 (1973) 61.
- [70] R. Peto, Smoking and death: the past 40 years and the next 40, *BMJ: British Medical Journal* 309 (1994) 937.
- [71] D.S. Celermajer, M.R. Adams, P. Clarkson, J. Robinson, R. McCredie, A. Donald, J.E. Deanfield, Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults, *New England Journal of Medicine* 334 (1996) 150-155.
- [72] U.D.o. Health, H. Services, Health effects of exposure to environmental tobacco smoke: the report of the California Environmental Protection Agency, Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Cancer Institute (1999).
- [73] NCI, NCI Dictionary of Cancer Terms disponible sur <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?cdrid=306510> consulté 04 juin 2017, 2017.
- [74] FMPMC, Cancérologie - Niveau DCEM3 [archive], sur www.chups.jussieu.fr (consulté le 15 novembre 2016).
- [75] W.P. Castelli, R.D. Abbott, P.M. McNamara, Summary estimates of cholesterol used to predict coronary heart disease, *Circulation* 67 (1983) 730-734.
- [76] P.M. RANJIT, R.B. Pothineni, G. GUNTUKU, ESTIMATION OF LIPID PROFILE AND ASSESSMENT OF CARDIOVASCULAR RISK IN SMOKERS BY USING NEW ATHEROGENIC INDICES, *Asian J Pharm Clin Res* 8 (2015) 247-250.
- [77] A. Waqar, Effect of tobacco smoking on the lipid profile of teenage male population in Lahore City, *International Journal of Medicine and Medical Sciences* 2 (2010) 171-177.
- [78] A.S. Shenoi, V. Kadam, J. Ghanekar, Effect of Smoking on Serum Lipid Levels: A Hospital-based Study, (2015).
- [79] O.T. OKE, Research Article Lipid Profile of Cigarette Smokers in an Ancient City.
- [80] A. Yahia-Berrouiguet, M. Benyoucef, K. Meguenni, M. Brouri, Enquête sur la prévalence des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires à Tlemcen (Algérie), *Médecine des maladies Métaboliques* 5 (2011) 42-48.
- [81] N. Lekehal, B. Ziane, Y. Berrabah, Tabagisme chez l'étudiante à la faculté d'Oran: enquête, *Revue des Maladies Respiratoires* 29 (2012) A106.
- [82] INSP, Projet TAHINA 2007 (Epidemiological Transition And Health Impact In North Africa) : Le tabagisme chez l'adulte de 35 à 70 ans en Algérie, Contract N° ICA3-CT-2002-10011 (2007).
- [83] R. Fakhfakh, M. Hsairi, M. Maalej, N. Achour, T. Nacef, Tabagisme en Tunisie: comportements et connaissances, *Bull World Health Organ* 80 (2002) 350-356.
- [84] P. Peretti-Watel, F. Beck, J.-L. Wilquin, Les Français et la cigarette en 2005: un divorce pas encore consommé, Editions Inpes, 2007.
- [85] L. Barataud, Le tabagisme, données épidémiologiques et statistiques, *Actualités Pharmaceutiques* 55 (2016) 18-21.
- [86] R. Guignard, F. Beck, J. Richard, A. Lermenier, J. Wilquin, V. Nguyen-Thanh, La consommation de tabac en France en 2014: caractéristiques et évolutions récentes, *Évolutions, INPES* (2015) 6.

- [87] P. Saengdith, Effects of cigarette smoking on serum lipids among priests in Bangkok, *J Med Assoc Thai* 91 (2008) S41-44.
- [88] M. Gomina, G.Y. Ngobi, S.A. Akpona, PROFIL DES LIPIDES SERIQUES DES SUJETS ADULTES BENINOIS CONSOMMATEURS HABITUELS DE TABAC, *European Scientific Journal* 9 (2013).
- [89] W.D. Alharbi, Influence of cigarette smoking on lipid profile in male university students, *Pak J Pharma* 28 (2011) 45-49.
- [90] D.H. Mouhamed, A. Ezzaher, M. Araoud, F. Neffati, W. Douki, M.F. Najjar, Etude de l'activité de la paraoxonase 1 (PON1) et du profil lipidique dans une population de fumeurs tunisiens, *Annales de Biologie Clinique*, 2010, pp. 143-147.
- [91] A. Venkatesan, A. Hemalatha, Z. Bobby, N. Selvaraj, V. Sathiyapriya, Effects of smoking on lipid profile and lipid peroxidation in normal subjects, *Indian journal of physiology and pharmacology* 50 (2006) 273.
- [92] A.A. Adesina, Samuel Oyewole Oyedeji Adeyemi Adeleke Adesina Olusegun Taiwo Oke Nihinlade Romoke Oguntuase Ayokunle Esan.
- [93] O. Adedeji, M. Etukudo, Lipid profile of cigarette smokers in Calabar municipality, (2006).
- [94] A. Thelin, E.-L. Stiernström, S. Holmberg, Blood lipid levels in a rural male population, *Journal of cardiovascular risk* 8 (2001) 165-174.
- [95] N. Neki, Lipid profile in chronic smokers—A clinical study, *Journal, Indian Academy of Clinical Medicine* 3 (2002) 51-54.
- [96] R.K. Murray, D.K. Granner, P.A. Mayes, V.W. Rodwell, *Harper's Illustrated Biochemistry*, Mcgraw-hill, 2003.
- [97] W.P. Castelli, J.T. Doyle, T. Gordon, C.G. Hames, M.C. Hjortland, S.B. Hulley, A. Kagan, W.J. Zukel, HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease. The cooperative lipoprotein phenotyping study, *Circulation* 55 (1977) 767-772.
- [98] Z. Akbari, M.S. Bhatti, M. Shakoor, Lipid profile in smoking, *JAMC* 12 (2000) 19-21.
- [99] Z. Yan-Ling, Z. Dong-Qing, H. Chang-Quan, D. Bi-Rong, Cigarette smoking and its association with serum lipid/lipoprotein among Chinese nonagenarians/centenarians, *Lipids in health and disease* 11 (2012) 94.
- [100] S.R. Kilim, S.R. Chandala, A comparative study of lipid profile and oestradiol in pre-and post-menopausal women, *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR* 7 (2013) 1596.
- [101] J.M. Gaziano, C.H. Hennekens, C.J. O'Donnell, J.L. Breslow, J.E. Buring, Fasting triglycerides, high-density lipoprotein, and risk of myocardial infarction, *Circulation* 96 (1997) 2520-2525.

Résumé : Le tabagisme entraîne l'altération du profil lipidique, augmentant ainsi le risque cardiovasculaire. L'objectif de cette étude était de décrire et de comparer les profils des lipides sériques des sujets présumés sains non-fumeurs à ceux des fumeurs actifs et d'évaluer le risque cardiovasculaire lié à l'imprégnation tabagique.

Nous avons mené une étude de type cas-témoins sur une population constituée de 50 fumeurs actifs âgés de $31,94 \pm 10,32$ et 50 non-consommateurs de tabac âgés de $31,80 \pm 10,66$, les sujets des deux groupes ne présentaient aucun antécédent d'obésité, d'alcoolisme chronique ou de maladie perturbant le métabolisme lipidique.

Le taux plasmatique du c-HDL ($0,360 \pm 0,101 \text{ g.l}^{-1}$) était significativement plus bas chez les fumeurs et celui du c-VLDL ($0,366 \pm 0,109 \text{ g.l}^{-1}$) était significativement plus élevé chez ces derniers comparés aux non-fumeurs. De plus, les indices athérogéniques (CRI-I, CRI-II, TG / c-HDL, AIP et AC) des fumeurs consommant plus 21 *packyear* étaient plus élevés que ceux des non-consommateurs.

En conclusion, le tabagisme génère des effets néfastes sur le profil des lipides sériques conduisant à un risque cardiovasculaire plus élevé.

Mots clés : Tabagisme, Profil lipidique, Risque cardiovasculaire, Indices athérogènes

Abstract : Smoking leads to the alteration of the lipid profile, increasing cardiovascular risk. The objective of this study was to describe and compare the serum lipid profiles of suspected healthy non-smokers with those of active smokers and to assess the cardiovascular risk associated with tobacco impregnation.

We conducted a case-control study of a population of 50 active smokers aged of 31.94 ± 10.32 and 50 non-smokers aged 31.80 ± 10.66 , the subjects in both groups had no previous obesity, chronic alcoholism, or disease disrupting lipid metabolism.

Plasma HDL- c ($0.360 \pm 0.101 \text{ g.l}^{-1}$) was significantly lower in smokers, and that of VLDL-c ($0.366 \pm 0.109 \text{ g.l}^{-1}$) was significantly higher in smokers compared to non-smokers. In addition, the atherogenic indices (CRI-I, CRI-II, TG / c-HDL, AIP and AC) of smokers consuming more than 21 packyear were higher than those of non-consumers.

In conclusion, smoking causes adverse effects on the serum lipid profile leading to a higher cardiovascular risk.

Key words: Smoking, Lipid profile, Cardiovascular risk, Atherogenic indices.

ملخص:التدخين يسبب اضطراب في نسبة الدهون المتواجدة في جسم الانسان. متسببا في زيادة خطر الإصابة بأمراض القلب و الشرايين. الهدف من خلال هذه الدراسة هو المقارنة بين نسب الدهون للأشخاص المدخنين والأشخاص الغير مدخنين و تقييم مدى تأثير التدخين على الإصابة بأمراض القلب و الشرايين.

لقد أجرينا دراسة من نوع (حالة – شاهد) على مجموعة متكونة من 50 شخص مدخن معدل أعمارهم 31.94 سنة و 50 شخص غير مدخن معدل أعمارهم 31.80 سنة. بحيث ان هؤلاء الاشخاص لا يعانون من اية سوابق مرضية تذكر على غرار السمنة او تعاطي المشروبات الكحولية او أي مرض يسبب اضطراب في ايض الدهون.

المستويات البلازمية للبروتين الدهني المرتفع الكثافة (c-HDL) ($0.360 \pm 0.36 \text{ g/l}$) كانت منخفضة لدى المدخنين مقارنة بالغير مدخنين اما نسب البروتين الدهني الجذ منخفض الكثافة (c-VLDL) ($0.366 \pm 1.109 \text{ g/l}$) فكانت مرتفعة لدى المدخنين. إضافة الى مؤشرات مرض تصلب الشرايين - (AC,AIP,TG/c-HDL,CRI-II,CRI-I) للأشخاص الذين يدخنون اكثر من 21 علبة -عام فكانت مرتفعة مقارنة بالأشخاص الغير مدخنين.

وفي الخلاصة. نستنتج ان التدخين يؤثر بشكل سلبي على نسب الدهون الموجودة في البلازما مما يؤدي الى زيادة احتمال خطر الإصابة بمرض تصلب الشرايين.

الكلمات الرئيسية: التدخين , مستوى الدهون, خطر الإصابة بمرض تصلب الشرايين, مؤشرات مرض تصلب الشرايين.