

République Algérienne Démocratique et populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE DE TLEMCCEN
Faculté de Sciences de la Nature et de la Vie et Science de la Terre et de l'Univers

Département de Biologie

MEMOIRE

Présenté par

CHAIF KAOUTER

EN vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En : BIOLOGIE MOLECULAIRE ET CELLULAIRE

Thème :

**Profil lipidique et lipoprotéique d'une population de
diabétiques de type 2 sous traitement par statines**

Soutenu le 05/10/2020, devant le jury composé de :

Présidente Mme GUERMOUCHE BAYA MCA Université de Tlemcen

Examinatrice Mme SAKER MERIEM MCA Université Tlemcen

Promoteur Mme ELHASSAR CHAFIKA MCA Université Tlemcen

Année universitaire 2019/2020

ملخص:

العنوان: ملف تعريف الدهون والبروتينات الدهنية عند مرضى السكري تحت تأثير ادوية الستاتين.

ديسليبيديميا شائع عند المرضى الذين يعانون من مرض السكري من النوع 2، وتؤثر على ما يقارب 50% من هؤلاء المرضى، زيادة على أحداث اضطرابات في القلب والأوعية الدموية. من أجل إثبات فعالية الستاتين الأصلي والتقليدي على تشوهات الدهون عند فئة من مرضى السكري من النوع 2، أجرينا دراسة مقطعية شاملة لـ 22 مريضًا مصابًا ببدء السكري من النوع 2 الذين فحوصات لمدة 3 أشهر. كان ملف تعريف مرضانا كلاسيكي مع متوسط عمر 66.64 سنة ومتوسط مؤشر كتلة الجسم من 26.63 كجم / م². من خلال تقييم كل من الكوليسترول، الدهون الثلاثية، الدهون المنخفضة الكثافة والعالية الكثافة قبل أخذ جرعات الستاتين كانت مضطربة، بينما بعد استهلاك الستاتين لاحظنا تعديل في ملف الدهون. ولا يزال اضطراب الدهون مهمًا في مريض السكري من النوع 2، وبالتالي تصنيفها على أنها تشكل مخاطر عالية في القلب والأوعية الدموية. فعالية الستاتين في الوقاية من أحداث القلب والأوعية الدموية لا يمكن إنكارها ويجب التأكيد للمرضى أن فوائد الستاتين في الوقاية من أمراض القلب والأوعية الدموية تفوق بكثير المخاطر المحتملة للزيادة العرضية في مستويات السكر في الدم

الكلمات الرئيسية: ديسليبيديميا، مرض السكري من النوع 2، خطر القلب والأوعية الدموية، الستاتين

Résumé :

Titre : Profil lipidique et lipoprotéique d'une population diabétique de type 2 sous traitement par statines

La dyslipidémie est fréquente chez les patients diabétiques de type 2 : elle touche près de 50 % de ces patients augmentant ainsi la survenue d'événements cardiovasculaires. Dans le but d'établir l'efficacité des statines molécule mère et générique sur les anomalies lipidiques chez une population de diabétiques de DT2 nous avons mené une étude transversale auprès de 22 patients diabétiques de type 2 reçus en consultation pendant 3 mois. Le profil de nos patients était classique avec un âge moyen de 66,64 ans et un IMC moyen 26,63 kg/m². En évaluant les paramètres lipidiques nous avons constaté que le taux de cholestérol, triglycérides, HDL, LDL est perturbé alors qu'après statine le taux revient à la normale. Le désordre lipidique reste important chez le patient diabétique de type 2, les classant ainsi dans la catégorie du haut risque cardiovasculaire. L'efficacité des statines dans la prévention des événements cardiovasculaires est incontestable et les patients doivent être assurés que les avantages des statines dans la prévention des événements cardiovasculaires l'emportent largement sur le risque potentiel d'augmentation accidentelle de la glycémie

Mots clés : dyslipidémie, diabète de type 2, risque cardiovasculaire, statine

Abstract:

Title: Lipid and lipoprotein profile of a type 2 diabetic population under treatment with statins

Dyslipidemia is common in patients with type 2 diabetes, affecting nearly 50% of these patients and increasing the occurrence of cardiovascular events. In order to establish the efficacy of the original and generic statins on lipid abnormalities in a population of diabetics with type 2 we conducted a cross-sectional study of 22 type 2 diabetic patients seen in a diabetology consultation for 3 months. The profile of our patients was classic type 2 diabetic with a mean age of 66.64 years and a mean BMI of 26.63 kg/m². By evaluating the lipidic parameters we found that the cholesterol, triglyceride, HDL, LDL levels are disturbed whereas after statin the level is regulated. The efficacy of statins in preventing cardiovascular events is indisputable and patients should be assured that the benefits of statins in preventing cardiovascular events outweigh by far the potential risk of accidental blood glucose elevation.

Key Words: dyslipidemia, type 2 diabetes, cardiovascular risk, statin.

Remerciements

*Je tiens tout d'abord à remercier Madame **El Hassar Chafika** pour son encadrement, ses conseils, ses critiques constructives, ses qualités humaines et scientifiques qui m'ont amplement aidé à réaliser ce travail. Veuillez trouver ici, Madame, l'expression de ma reconnaissance et de mes Remerciements les plus sincères.*

Je tiens également à remercier les membres du jury qui m'a fait l'honneur de leur présence puissant et m'ont apporté leur jugement d'experts.

*Madame **Guermouche Baya**, maitre de conférences à la Faculté des Sciences de la Vie et de la Nature et des Sciences de la Terre et de l'Univers, département de biologie moléculaire de l'Université Abou BakrBelkaïd de Tlemcen qui a bien voulu examiner ce travail.*

*Madame **Saker Meriem**, maitre de conférences à la Faculté des Sciences de la Vie et de la Nature et des Sciences de la Terre et de l'Univers, département de biologie moléculaire de l'Université Abou BakrBelkaïd de Tlemcen qui a bien voulu examiner ce travail.*

Enfin, je tiens également à remercier tous nos enseignants et les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicace

Avant tout je remercie Dieu le tout puissant et miséricordieux de m'avoir donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

Je dédie ce mémoire à celle qui m'a donné la vie, le symbole de tendresse, qui sacrifie pour mon bonheur et ma réussite, à ma très chère mère...

A mon père, écolle de mon enfance qui a été mon ombre durant toutes les années des études, et qui a veillé tout au long de ma vie à m'encourager, à me donner l'aide et à me protéger. Je les remercie du fond du cœur d'être présents pour moi ; A ma sœur Meriem et mes frères

A mes amis(es) : Douaa, Asma, Naima, fatima, Lahcen, et tous mes amis(es) avec lesquelles j'ai partagé mes meilleurs années d'étude ;

A tous les membres de ma famille Chaïf et Lagha;

A tous ceux qui m'ont aidé et encouragé pour l'élaboration de ce modeste travail.

Que le dieu les garde et les protège.

Liste de figures

Figure 01 : Répartition mondiale du diabète selon la Fédération Internationale du Diabète

Figure 02 : Structure d'un TG

Figure 03 : Structure du cholestérol

Figure 04 : Structure phospholipides

Figure 05 : Structure d'une lipoprotéine

Figure 06 : Métabolisme des lipides chez l'homme et principaux sites d'action de l'insuline

Figure 07 : Métabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides

Figure 08 : Principales anomalies lipidiques au cours du diabète de Type 2

Figure 09 : les statines en Algérie

Figure 10 : Schéma de l'HMG-CoA

Figure 11 : Mécanismes d'action de différentes molécules.

Figure 12 : Exploration du métabolisme des lipides

Figure 13 : Carte géographique de la Wilaya de Tlemcen

Figure 14 : Récupérations des données chez le médecin

Figure 15 : Répartition des diabétiques inclus dans notre étude selon le sexe

Figure 16 : Répartition des diabétiques inclus dans notre étude selon les tranches d'âge.

Figure 17 : répartition des sujets diabétiques selon l'IMC

Figure 18 : répartition des diabétiques fumeurs et non-fumeurs.

Figure 19 : répartition des diabétiques selon l'origine de statines

Figure 20 : répartition des diabétiques selon le type de statine

Figure 21 : la concentration de taux de cholestérol avant et après statine

Figure 22 : le taux de triglycérides chez les diabétiques avant et après statine

Figure 23 : le taux de HDL chez les diabétiques avant et après statine

Figure 24 : le taux de LDL chez les diabétiques avant et après statine

Figure 25 : les moyennes de bilan lipidique selon la molécule mère et générique

Liste des tableaux

Tableau 01 : Classification des hyperlipidémies primitives

Tableau 02 : Les hyperlipidémies secondaires

Tableau 03 : Inhibiteurs de l'HMG CoA-reductase(ou statines) commercialisés en Algérie

Tableau 04 : Répartition du bilan lipidique selon le sexe

Tableau 05 : Répartition du bilan lipidique selon la molécule mère et générique

Tableau 06 : La corrélation entre dosage de statine et les caractères du patient

Tableau 07 : Répartition des diabétiques selon les caractères quantitatives avant et après statine

Liste des abréviations

ABCA1 : ATP binding cassette transporter A

ADA : American Diabetes Association

AG : acides gras

Apo : apolipoprotéines

ASCVD : the development of atherosclerotic cardiovascular disease

ASP : l'acylation stimulating protein

AVC : accidents vasculaires cérébraux

B/E rec. : récepteur B/E (LDL récepteur)

CE : cholestérol estérifié.

CETP : cholesteryl ester transfer protein

Chol : cholestérol

Chol1 : cholestérol avant traitement

Chol2 : cholestérol après traitement

CM : Les chylomicrons

CRP : protéine C-réactive

CT: cholestérol total.

CTT: the cholesterol treatment trialists

DCI : dénomination commune internationale

DG: Diabète gestationnel.

DLCN: Dutch Lipid Clinic Network

DT1 : Diabète type 1.

DT2 : Diabète type 2.

FAAD : Fédération algérienne des associations des diabétiques

FID : Fédération Internationale du Diabète

G : gramme

HbA1c: hémoglobine glyquée.

HDL: High Density Lipoproteins

HDL c : HDL-cholestérol

HDL1 : HDL avant traitement

HDL2 : HDL après traitement

HL : hépatique lipase ;

HMG CoA : Hydroxy-3-Méthyl-Glutaryl-Coenzyme A

HTA : Hypertension artérielle

IDL : intermediatedensitylipoprotein

IL : interleukine

IMC : Indice de masse corporelle.

L : litre

LCAT: lecithin-cholesterol acyl transferase

LDL c : LDL-cholestérol

LDL: Les Low Density Lipoproteins

LDLI : IntermediateDensityLipoproteins sous fraction de LDL

LDL1 : LDL avant traitement

LDL2 : LDL après traitement

LP : lipoprotéine

LPL : lipoprotéine lipase

LRP : LDL-receptor-relatedprotein

MCV : maladie cardiovasculaire

Ml : milli litre

Mm HG : millimètre de mercure

Mmol:millier mol.

NDDG : National Diabètes Data Group

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PA : pressionartérielle

PL : phospholipide

PLTP : phospholipidtransferprotein

RGPH : Recensement Général de la Population et de l'Habitat.

SCA : syndrome coronaire aigue

SR-B1 : scavengerreceptor class B type 1 (récepteur des HDL)

TG : triglycéride

Trg1 : triglycéride avant traitement

Trg2:triglycéride après traitement

UKPDS:United Kingdom Prospective Diabetes Study

V: valeur

VLDL: Very Low Density Lipoproteins

Table de matière

| | |
|---|----|
| <i>Introduction</i> | 1 |
| <i>Chapitre I : Synthèse bibliographique</i> | |
| I-Le diabète | 2 |
| I-1 Définition | 2 |
| I -2- Classification..... | 2 |
| I-3-Epidémiologie | 3 |
| I-4- Les facteurs de risque | 4 |
| I-5-Biologie | 6 |
| II-Lipides et dyslipidémie | 6 |
| II-1- Généralités | 6 |
| II-2- Définition | 7 |
| II-3- Classification | 7 |
| II-4- Définition des lipoprotéines | 8 |
| II-5- Structure générale des lipoprotéines | 9 |
| II-6-Métabolisme des lipoprotéines | 9 |
| II-7- Diabète et maladies cardiovasculaires..... | 11 |
| II-8- Dyslipidémies | 12 |
| II-8-1- Définition | 12 |
| II-8-2-Classification des dyslipidémies : | 13 |
| II-8-3- Facteurs en cause dans la dyslipidémie du patient diabétique..... | 14 |
| II-9-Anomalies lipidiques au cours du diabète de type 2..... | 15 |
| II-9-1-Anomalies quantitatives | 15 |
| II-9-2- Anomalies qualitatives | 16 |
| III- Statines | 19 |
| III-1- Généralités..... | 19 |
| III-2-Historique | 19 |
| III-3-Structure chimique | 19 |
| III-4-Les différentes statines et leurs présentations commerciales | 21 |
| III-5-Utilisations | 21 |
| III-5-1-Objectifs de traitements | 21 |
| III-5-2- Cas particuliers | 22 |
| III-6-Le mécanisme d'action de statine..... | 22 |
| III-7- Pharmacodynamie des statines | 24 |
| III-8-Les liens entre les statines et le diabète | 24 |

Chapitre II : Matériel et méthodes

| | |
|---|----|
| I-1- Présentation de la zone d'étude | 25 |
| I-2- Patients et méthodes | 26 |
| I-2-1-Méthodes de dosage des paramètres | 26 |
| I-2-2-Questionnaire | 27 |
| I-2-2-Critères d'inclusions | 27 |
| I-3-Objectif | 28 |
| I-4-Analyse statistique | 28 |

Chapitre III : Résultats et interprétation

| | |
|--|----|
| I-Caractéristiques des diabétiques | 30 |
| I-1- Données socio démographiques | 30 |
| I-2-Répartition des moyennes du bilan lipidique avant et après statine pour les patients diabétiques | 33 |
| I-3-Le bilan lipidique selon la molécule mère et générique | 36 |
| I-4-Le dosage de statine et les caractères du patient | 38 |
| <i>Discussion</i> | 39 |
| <i>Conclusion</i> | 43 |
| <i>Référence bibliographique</i> | 45 |
| <i>Annexes</i> | 55 |

Introduction

En 2013, la population diabétique mondiale était de 382 millions, ce chiffre passera à 592 millions en 2035. Cette épidémie qui concerne surtout le diabète de type 2 est liée à plusieurs facteurs dont le vieillissement de la population, les régimes hypercaloriques, l'obésité et les changements de mode de vie dominés par la sédentarité **(Boudiaf, 2015)**.

En Algérie, le diabète pose un vrai problème de santé publique par sa prévalence et le poids de ses complications chroniques dominées par les complications cardiovasculaires, le pied diabétique, l'insuffisance rénale chronique et la rétinopathie **(Boudiaf, 2015)**.

Bien qu'il existe une extrême hétérogénéité de la prévalence du diabète d'un pays à l'autre. En Algérie, selon les enquêtes nationales, la population des diabétiques est estimée à 1,8 millions de cas dont 1 diabétique sur 2 est méconnu. **(Boudiaf, 2015)**.

Chaque année, 6 à 8 diabétiques sur 10 meurent de cardiopathies. Malheureusement, 7 sur 10 ne savent même pas qu'ils risquent d'avoir une maladie du cœur **(Sabourin, 2014)**. C'est une tendance lourde qu'il faut renverser pour prévenir invalidité et mortalité, et maintenir la qualité de vie des diabétiques. Au cours du diabète, les anomalies lipidiques sont fréquentes et prononcées et représentent un facteur important en cause dans l'augmentation du risque cardiovasculaire, en particulier chez les diabétiques de type 2. On distingue le diabète de type 2, au cours duquel sont observées des anomalies quantitatives et qualitatives des lipoprotéines. **(Vergès, 2004)**.

Chez les patients diabétiques, il est important de corriger au mieux le profil lipidique même s'il semble anodin, en raison du risque athérogène particulièrement important chez ces patients. Autant en prévention primaire que secondaire, pour réduire le risque cardiovasculaire (CV) chez les patients diabétiques du type 2, le traitement de première ligne est la réduction du cholestérol LDL via la prescription d'une statine **(Descamps)**.

Les statines modifient le profil lipidique en jouant principalement sur la réduction du cholestérol LDL, un marqueur intermédiaire de maladie Atherosclérotique. Les bénéfices des statines sont présents chez les patients avec ou sans antécédents de maladie coronarienne **(Sacks et al., 1996. Downs et al., 1998)**. De nombreuses études cliniques ont prouvé que les statines diminuaient l'incidence d'événements coronariens et la mortalité chez les patients les ayant utilisés pendant au moins une année **(Yusuf et al., 2004. Lloyd-Jones, 2003)**.

Au cours de notre travail nous avons essayé d'apporter au mieux des réponses concernant le profil lipidique et le risque cardiovasculaire du DT2 en ayant comme objectifs de : caractériser le profil lipidique et lipoprotéique du patient diabétique et établir l'efficacité de la statine chez les diabétiques.

***Chapitre I : Synthèse
bibliographique***

I- Le diabète

I -1 Définition

Le diabète est une maladie d'état permanent caractérisé par une augmentation de la quantité de glucose circulant dans le sang, au-delà des valeurs normales (0.7 à 1.4 g/L en tout temps, voir tableau 1). Le taux de glucose normal à jeun est de 0.7 g/L à 0.9 g/L, mais chez un diabétique, elle dépasse 1.26 g/L (7.0 mmol/L) (**santé, 2014**). Elle est causée par une défaillance de régulation du glucose par un manque ou un défaut de la fonction de l'insuline. (**Canada, 2015**)

I -2- Classification

Depuis 1997, une nouvelle classification du diabète sucré a été proposée par un groupe d'experts sous la responsabilité de l'American Diabetes Association (ADA) remplaçant celle élaborée en 1979 par le National Diabètes Data Group (NDDG) et confirmée en 1980 par l'OMS. Les expressions de diabète insulino-dépendant et non insulino-dépendant sont supprimées. La nouvelle classification définit le diabète de type 1(DT1), le DT2 et le diabète gestationnel (DG) (**Rodier, 2001. Buyschaert et al., 1998**).

I-2-a-Le diabète de type 1

C'est une maladie auto-immune caractérisée par une destruction des cellules β du pancréas et une absence de sécrétion d'insuline. Des facteurs génétiques sont à l'origine de cette maladie ainsi que de probables facteurs environnementaux. Cependant, beaucoup d'inconnues persistent quant à l'étiologie de cette maladie. L'absence d'insuline chez la personne DT1 ne permet pas l'homéostasie du glucose. Un traitement sous forme d'insuline exogène est nécessaire pour la survie. Cette forme de diabète se déclare le plus souvent durant l'enfance ou l'adolescence, même si elle peut se révéler à tous les âges de la vie. Les personnes atteintes de DT1 sont généralement de poids normal et de corpulence mince (**Perlemuter et al., 2003. Wémeau et al., 2014**).

I-2-b-Le diabète de type 2

C'est une maladie caractérisée par une insulino-résistance. L'insulino-résistance est favorisée par l'obésité et par une répartition abdominale de la graisse corporelle. Les adipocytes produisent des cytokines pro-inflammatoires en excès qui entravent la voie de signalisation de l'insuline (**Buyschaert, 2012**). L'insulino-résistance est définie par une baisse de l'action de l'insuline sur les tissus périphériques tels que foie, muscles et tissu adipeux. Dans le DT2, l'insulino-résistance diminue l'utilisation du glucose au niveau musculaire. En parallèle, elle favorise la libération d'acides gras par le tissu adipeux et stimule la néoglucogenèse hépatique. Ces deux mécanismes augmentent la glycémie (**Young, 2011**). Pour compenser cette insulino-résistance, le pancréas

sécrète davantage d'insuline et un hyperinsulinisme s'installe. Par épuisement du pancréas, l'hyperinsulinisme diminue. La sécrétion d'insuline devient résiduelle et ne permet plus de maintenir l'homéostasie glucidique. La sécrétion d'insuline résiduelle chez la personne DT2 est individuelle à chacun. (Bullen, 2008. Monnier, 2014)

I-2-b- Diabète gestationnel :

Ce diabète apparaît au cours de la grossesse. Il est généralement transitoire et disparaît dans les semaines suivant l'accouchement (Fisher, 2011).

I -3-Epidémiologie :

I -3-a-Dans le monde

À l'échelle mondiale, en 2016, 1 personne sur 11 souffre du diabète. Le chiffre rendu public par l'Organisation Mondiale de la Santé représente très exactement 442 millions de personnes à travers le monde, comparé à 108 millions en 1980 (Sacks et al., 1996). La prévalence mondiale (Standardisée selon l'âge) du diabète a presque doublé depuis 1980, passant de 4.7% à 8.5% chez la population adulte. Ces chiffres indiquent une augmentation des facteurs de risque associés tels que le surpoids ou l'obésité, mais ils s'expliquent aussi par la présence d'une population vieillissante. En 2016, le diabète était à l'origine de 1.5 million de décès. Un taux de glycémie plus élevé que le niveau optimal a provoqué 2.2 millions de décès supplémentaires en augmentant les risques de maladies cardiovasculaires et d'autres affections. Sur ces 3.7 millions de décès, 43% surviennent avant l'âge de 70 ans (Santé, O.m.d.l, 2016). Le diabète comme épidémie du 21ème siècle n'a épargné aucun continent (Figure 3).

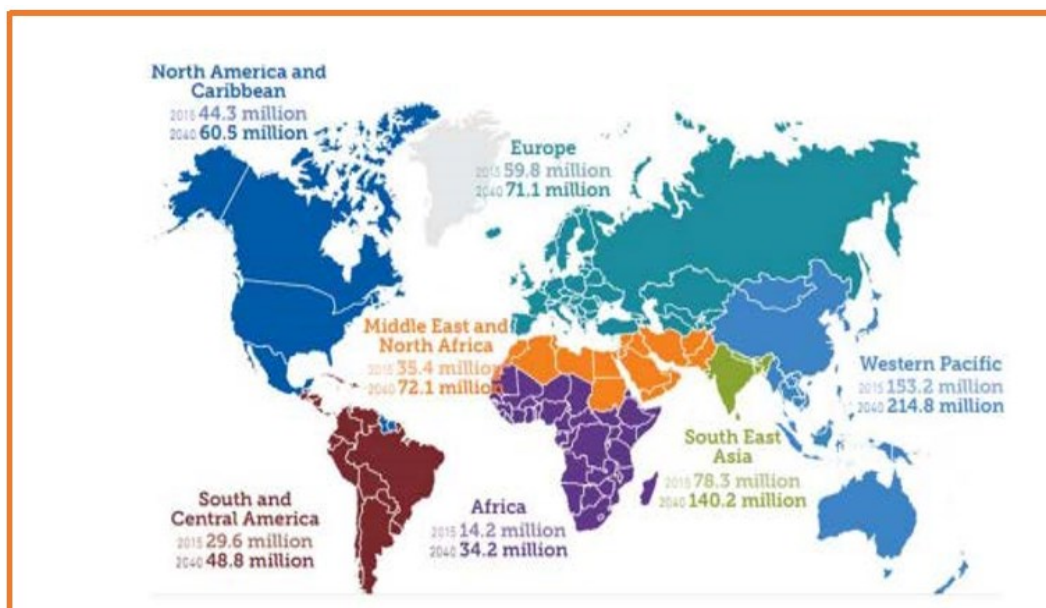


Figure 01 : Répartition mondiale du diabète selon la Fédération Internationale du Diabète (FID, 2013).

I -3-b-En Algérie

Le taux de diabétiques en Algérie a atteint 12% de la population, selon le président de la Fédération algérienne des associations des diabétiques (FAAD). Le nombre de diabétiques en Algérie est en augmentation inquiétante estimé à plus de 4,5 millions. Il a indiqué, dans ce sens, que l'Algérie enregistre, chaque année, entre 10.000 et 20.000 nouveaux cas de diabète décelés notamment lors des campagnes de dépistage précoce dont plus de 30 % sont insulinodépendants (FAAD, 2016).

I -3-c- A Tlemcen

Une étude épidémiologique a montré que le diabète est présent dans les deux sexes dans la communauté urbaine de Tlemcen (16.1 %) (Boukli Hacène et al., 2007). Il est associé à un risque accru de la maladie coronaire (Graille et al., 2000. Boukli Hacène, 2010). Les anomalies du métabolisme des lipides sont également plus fréquentes dans la population diabétique, si on excepte les diabétiques de type 1 bien équilibrés qui présentent les mêmes dyslipidémies que la population générale (Hanaire, 2005).

I-4- Les facteurs de risque :

I-4-a- L'âge

Le risque de développer un diabète de type 2 augmente avec l'âge. Actuellement, la tranche d'âge la plus touchée par le diabète est celle des 40-59 ans (Grimaldi, 2000).

I-4-b- L'obésité

Le niveau d'obésité est connu depuis de longues dates pour être associé à une prévalence augmentée du diabète de type 2 (Everhart et al., 1992). La durée de l'obésité est un facteur de risque additionnel à l'obésité. Chez les indiens Pima qui présentent un IMC supérieur ou égal à 30, le risque de diabète augmente de 24,8 pour 1000 pour ceux qui sont obèses depuis moins de 5 ans, à 35,2 pour 1000 entre 5 et 10 ans et jusqu'à 59,8 pour 1000 pour ceux qui le sont depuis plus de 10 ans.

I-4-c- Stress

Le stress peut avancer le développement du diabète en stimulant la sécrétion d'hormones hyperglycémiantes, et possiblement en modulant l'activité immunologique (Violettes et al., 2006. Friedman et al., 1996).

I-4-d- L'inactivité physique

Les modes de vie actuels se caractérisent par une sédentarité et un manque d'exercice physique croissant. (Fève et al., 2006). Si l'inactivité physique semble être le plus classique des facteurs de

risque du diabète, c'est seulement en 1990 que le lien entre ces deux a été clairement établi grâce à une large cohorte qui a duré 14 ans et ayant intéressé 5990 hommes. Cette étude a montré que le risque de développer un diabète diminue de 6% chez des individus qui pratiquaient une activité physique modérée régulièrement (**Helmrich et al., 1991**).

I-4-e- Facteurs immunologiques

Le DT2 est le résultat de deux composantes physiopathologiques : des anomalies de la sensibilité à l'insuline et des anomalies de sa sécrétion. L'inflammation est fortement mise en cause dans la pathologie du DT2. Une augmentation de nombre de protéine de la phase inflammatoire aigue (protéine créative (CRP)), d'acide sialique, de cytokine et de chimiokines est retrouvée dans le plasma des patients atteints de DT2. Des niveaux élevés d'interleukine 1 β (IL1 β), d'interleukine 6 (IL6) et de CRP sont également prédictifs DT2 (**Donath et al., 2011**).

I-4-f- L'alimentation

Les facteurs alimentaires les plus incriminés dans la genèse du diabète sont la forte consommation d'acides gras saturés, d'aliments à index glycémique élevé et une faible consommation de produits céréaliers complets (**Steyn et al., 2004**) Intuitivement on est tenté de rattacher l'influence de l'alimentation sur la survenue du diabète à son action sur l'obésité (**Meneton, 2006**).

I-4-g- Virus et les infections :

Les particules auto-immunes des cellules β , ont été isolées du Pancréas du patient cela provoque les infections virale dans certains formes du DT1. Plusieurs virus ont été impliqués, dont le virus de la rubéole, le virus d'Epstein Barr et le cytomégalovirus (**Grimaldi, 2000**).

I-4-h- Facteurs génétiques

La part du déterminisme génétique dans le DT2 est très importante puisque l'on estime que le risque de développer la maladie est 30% avec un parent atteint de DT2 et de 70% si les deux parents les ont. Le taux de concordance entre jumeaux monozygotes est de près de 90%. Cependant, au regard de l'importance prévalence du diabète de type 2 dans la population générale, il est probable que les gènes de susceptibilité soient très nombreux, ce qui les rend difficile à identifier. Ainsi de nombreux gènes ont été analysés notamment ceux impliqués dans la régulation de la sécrétion de l'insuline ou de son action mais les variations interindividuelles et interethniques limitent les conclusions (**Monnier, 2014. Féry et al., 2005**).

I-4-i- Hypertension artérielle

Le risque de morbidité et de mortalité lié à l'association HTA et diabète est fort, mais la prévention est possible parce que les médicaments anti hypertenseurs sont efficaces. Il est donc d'intérêt majeur d'appliquer les moyens nécessaires pour individualiser le diagnostic et le traitement d'une HTA chez un diabétique. (Diallo, 2006. Girerd, 2002. Benhamou, 2002).

I-4-j- Tabagisme

Plusieurs travaux suggèrent que le tabagisme est directement impliqué dans la survenue d'une altération de la sensibilité à l'insuline, trait physiopathologique central du syndrome métabolique et du DT2. Cette action délétère du tabac semble combiner des effets chroniques, dont l'accumulation de tissu adipeux viscéral, mais également des effets aigus qui pourraient découler des phénomènes de dysfonction endothéliale (Wei et al., 2015).

I-5-Biologie

Tous les ans, le patient diabétique doit bénéficier d'un certain nombre de contrôles biologiques. Pour la surveillance de la maladie diabétique et l'évaluation de l'efficacité du traitement :

- Un dosage de l'HbA1c (tous les trois mois),
- Un dosage de la glycémie veineuse.

Pour la surveillance de la fonction rénale :

- Un dosage de la créatininémie avec calcul de la clairance,
- Un dosage de la microalbuminurie,
- Un dosage de l'uricémie.

Pour le suivi des facteurs de risques cardiovasculaires :

- Un dosage des lipides (Cholestérol total, HDL-cholestérol, Triglycérides, calcul du LDL-cholestérol) (Lamdjadani, 2017).

II-Lipides et dyslipidémie

II-1- Généralités

Notre alimentation apporte quotidiennement différents lipides et nutriments liposolubles, soit 60 à 150g de triglycérides (TG), 2 à 8 g de phospholipides (PL), 0,2 à 0,8g de cholestérol libre ou estérifié et des vitamines liposolubles A (1 mg), D (0,01 mg), E (15 mg) et K (350 µg) (Carey et

al., 1983). Ils se trouvent dans les membranes cellulaires qui séparent les compartiments hydriques intra et extracellulaires, ou intra-adipocytes dans des vacuoles délimitées par des membranes où ils constituent l'essentiel des réserves énergétiques de l'organisme. Pour assurer leur transport à travers les milieux biologiques aqueux (plasma, lymphe et liquide interstitiel), ils doivent être intégrés au sein de véhicules complexes, les lipoprotéines (LP) (**Wémeau et al., 2014**).

II-2- Définition

Les lipides sont des molécules strictement hydrophobes ou amphiphiles (une partie hydrophobe et une partie hydrophile), caractérisés par leur insolubilité dans l'eau et, au contraire, par leur solubilité dans les solvants organiques non polaires. Leur transport dans le compartiment plasmatique est assuré par les lipoprotéines qui sont des macromolécules hydrosolubles (**Dallongeville, 2006**).

II-3- Classification

On peut classer les lipides selon la nature et l'agencement de leurs AG et alcool(s) constitutifs

II-3-a-Les Acides gras

Les AG sont des composés de chaînes linéaires de 4 à 24 carbones avec une fonction acide organique à une extrémité (**Wémeau et al., 2014**)

II-3-b-Triglycérides

Les TG (**figure 2**) sont des graisses neutres très hydrophobes, formés d'esters d'AG et de glycérol, on distingue :

- TG simples ou (homotriglycérides) : contiennent le même AG.
- TG mixtes ou (hétérotriglycérides) : contiennent 2 à 3 AG différents.

Les mono et les diglycérides sont des intermédiaires d métabolisme des TG (**Moussard, 2010**).

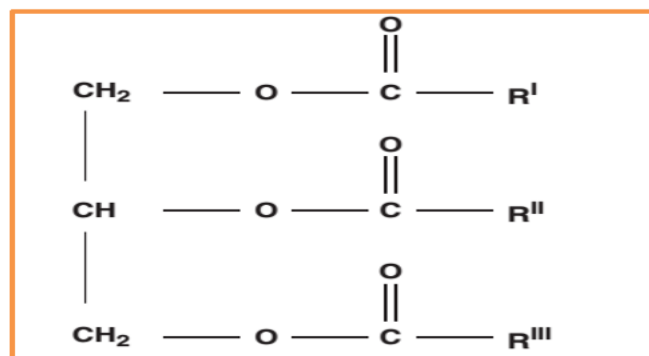


Figure 02 : structure d'un TG (Wémeau et al., 2014)

II-3-c- Le cholestérol

Le cholestérol (**figure 3**) appartient à la famille des stéroïdes alcools ou stérols et ne se rencontre que dans le monde animal. Les besoins de l'organisme en cholestérol (1.2g/24h) sont couverts par l'alimentation (0.2g) et surtout par la synthèse endogène qui a lieu dans le foie (les 4/5), dans l'intestin (1/5) et dans la peau (**Moussard, 2010**).

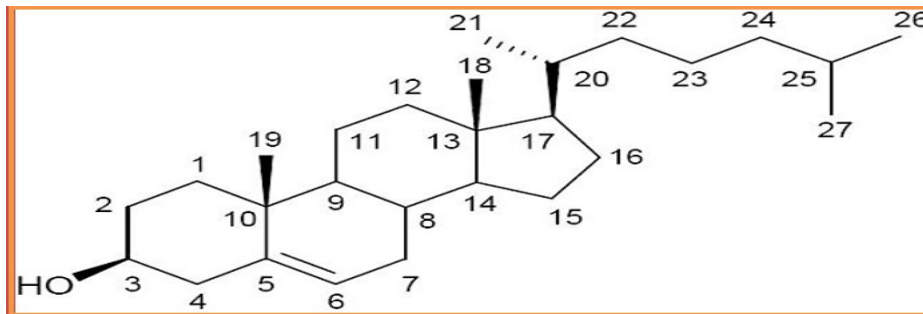


Figure 03 : Structure du cholestérol (Deborah, 2013)

II-3-d- Les phospholipides

Les PL ont la particularité d'avoir un pôle hydrophile avec l'acide phosphorique qui a une forte polarité pour l'eau et un pôle hydrophobe. Les membranes cellulaires, dont les pôles hydrophobes se font face, sont ainsi composées d'une bicouche lipidique (**Wémeau et al., 2014**). La composition en AG de la membrane assure une fluidité essentielle aux échanges transmembranaires des protéines (**Nutriments, micronutriments et équilibre alimentaire**).

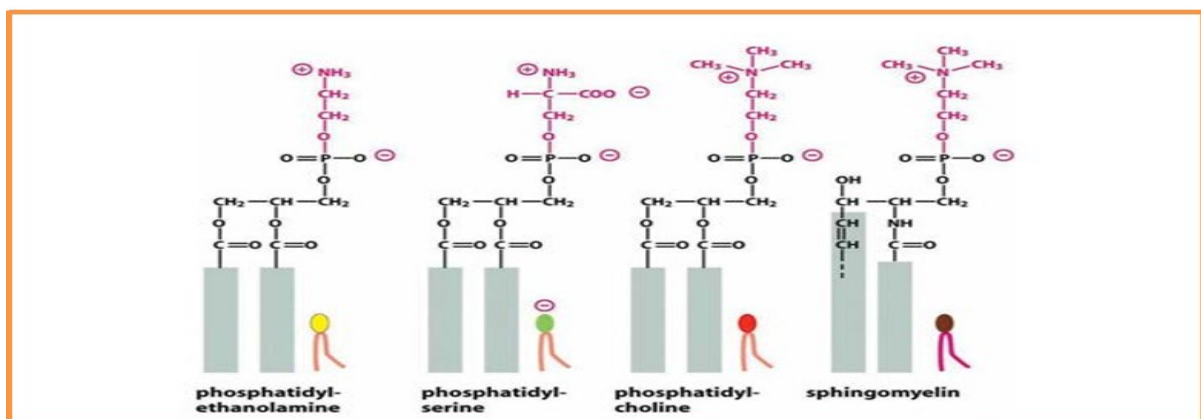


Figure 04 : Structure phospholipides (Wémeau et al.,2014)

II-4- Définition des lipoprotéines :

Les lipoprotéines sont des particules globulaires de haute masse moléculaire, présentant la membrane sous forme d'une monocouche de phospholipides (PL) et de cholestérol libre (CL), un

cœur formé de lipides apolaires (triglycérides : TG et esters de cholestérol) et de même que des protéines (Apo). Les Apo servent à la reconnaissance des lipoprotéines par des récepteurs et des enzymes et déterminent la fonction et le destin métabolique de la particule (Saïle et al.,2007).

II-5- Structure générale des lipoprotéines

Les lipoprotéines comportent un cœur hydrophobe constitué de lipides neutres (esters de cholestérol et triglycérides) recouvert d'une enveloppe amphiphile dont les constituants principaux sont les phospholipides, le cholestérol non estérifié et les apolipoprotéines (Vergès, 2007). (Figure 05)

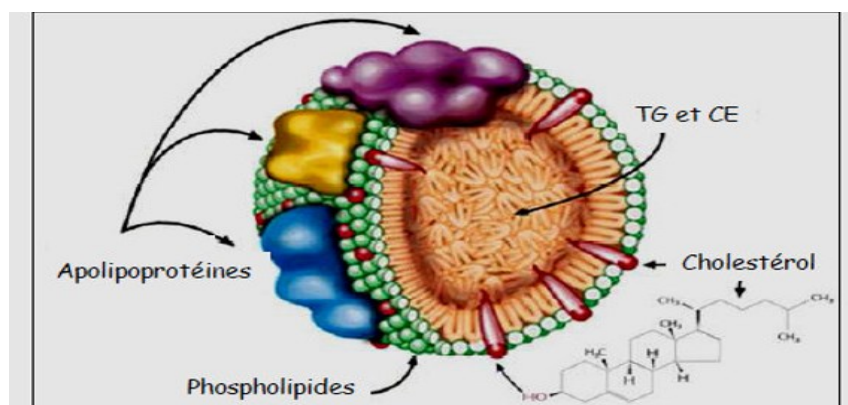


Figure 05 : Structure d'une lipoprotéine (Saïle et al., 2007)

II-6-Métabolisme des lipoprotéines

Le métabolisme des lipoprotéines est en interaction dynamique permanente, notion indispensable à la compréhension d métabolisme lipidique (Lecerf, 2000).

II-6-a-Chylomicron (CM) :

Ce sont les lipoprotéines les plus larges, en charge du transport des triglycérides et du cholestérol d'origine alimentaire. Dans le plasma, les triglycérides des chylomicrons sont rapidement hydrolysés sous l'effet d'une enzyme, la lipoprotéine lipase, donnant naissance à des particules résiduelles appauvries en triglycérides, c'est chylomicrons-remnants. Ces dernières sont captées par le foie principalement à l'aide du récepteur LDL-receptor-relatedprotein(LRP) (Figure 6) (Vergès, 2004).

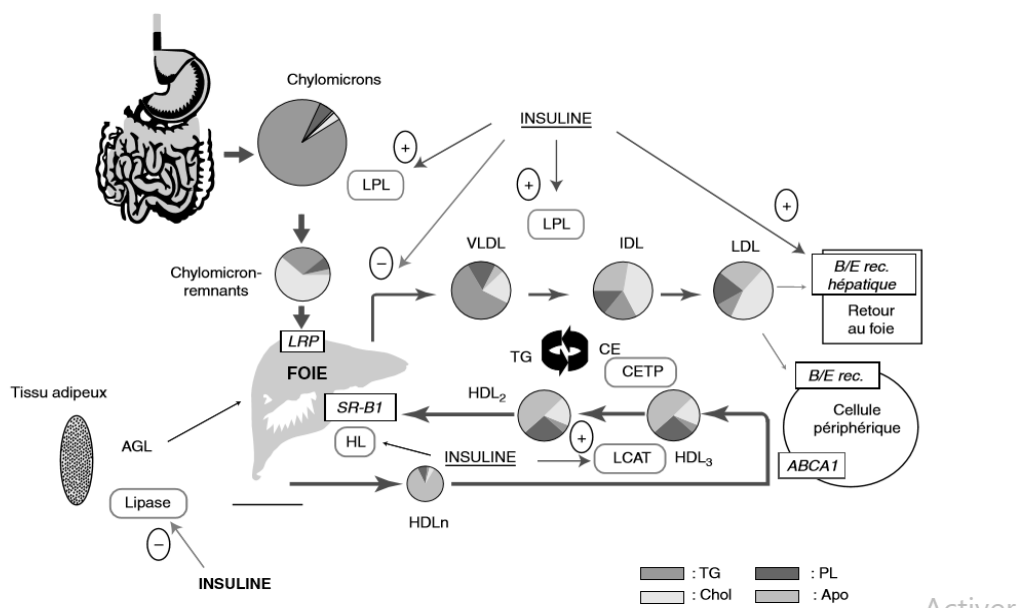


Figure 06 : Métabolisme des lipides chez l’homme et principaux sites d’action de l’insuline

II-6-b-Very low-density lipoproteins et intermediate density lipoproteins:

Ce sont des lipoprotéines riches en triglycérides. Les VLDL, sécrétées par le foie, composé majoritairement de triglycérides (55 à 65 %). Elles contiennent aussi du cholestérol, des phospholipides et des apolipoprotéines (B-100, C-III, C-II, E...). Les triglycérides des VLDL sont hydrolysés sous l’action de la lipoprotéine lipase. au cours de cette hydrolyse, une partie de la surface des VLDL, est transférée aux HDL. Cette cascade métabolique donne naissance aux IDL, lipoprotéines de plus petite taille et moins riches en triglycérides. Ces dernières vont soit être captées par le foie, par l’intermédiaire des récepteurs B/E, voire des récepteurs LRP, soit subir la poursuite de l’hydrolyse des triglycérides, aboutissant ainsi à la formation des LDL (Vergès, 2004).(Figure 6)

II-6-c-Low-density lipoproteins :

Elles représentent le produit final de la cascade métabolique VLDL-IDL-LDL. Elles sont responsables du transport de 65 à 70 % du cholestérol. Chaque particule LDL comprend une molécule d’opolipoprotéine B-100. Cette dernière joue un rôle essentiel dans la clairance des LDL permettant, par son intermédiaire, leur fixation sur des récepteurs B E spécifiques dont 70% sont localisés sur les hépatocytes et 30% sur les autres cellules de l’organisme (Vergès, 2004). (Figure 6).

II-6-d-High-density lipoproteins

Elles sont sécrétées par le foie sous forme de particules discoïdales (HDL naissantes) pauvres en cholestérol. Dans la circulation, les HDL reçoivent des apolipoprotéines (A, C et E) et des phospholipides issus de l'hydrolyse des chylomicrons et des VLDL. Les HDL ont capté du cholestérol libre au niveau des différentes cellules de l'organisme. Le transfert du cholestérol intracellulaire vers des particules HDL fait intervenir un transporteur spécifique ATP binding cassette transporté A1 (ABCA1). Les particules HDL, en se chargeant en cholestérol, vont progressivement augmenter de taille, donnant naissance aux HDL3, puis au HDL2 (HDL de grande taille). Au sein des HDL, la lécithine cholestérol acyle transférase (LCAT) transforme le cholestérol libre en cholestérol estérifié, qui migre au centre de la lipoprotéine. Les HDL2 chargée en cholestérol estérifié vont être captées, au niveau du foie, par l'intermédiaire d'un récepteur spécifique SCA venger receptor Class B type1 (SR-B1) (**Figure 6**).

II-6-e-Protéines de transfert des lipides

Le métabolisme des lipoprotéines est sous l'influence de protéines de transfert des lipides. Parmi celles-ci, la cholesteryl ester transferprotein (CETP) et la phospholipidtransferprotein (PLTP) jouent un rôle important. La CETP facilite le transfert des triglycérides des VLDL vers les LDL et les HDL et celui du cholestérol estérifié des HDL et IDL vers les VLDL. La PLTP favorise le transfert de phospholipides mais aussi de cholestérol libre et d'alpha tocophérol entre les lipoprotéines. La PLTP intervient également dans la détermination de la taille des particules HDL (**Vergès, 2004**).

II-6-f-Apolipoprotéines

Partie protéique de la LP, considérée comme sa partie intelligente : Cohésion et stabilité des LP, reconnaissance de LP par les récepteurs cellulaires, activation des enzymes du métabolisme des LP. (**Valdiquie**)

II-7- Diabète et maladies cardiovasculaires

Les complications cardio-vasculaires représentent aussi la principale cause de mortalité et de morbidité dans le diabète de type 2. Les personnes qui souffrent du diabète risquent davantage d'être victimes de maladies cardiovasculaires car, à la longue, les fluctuations (changements) non contrôlées du taux de sucre dans le sang peuvent abîmer les parois internes des artères, qui, alors, risquent davantage d'être encombrées et donc de rétrécir (athérosclérose) (**Diabetes UK, 2009**). Les adultes atteints de diabète ont toujours eu un taux de maladies cardiovasculaires de deux à trois fois plus élevé que les adultes non diabétiques (OMS, 2015). La mortalité des diabétiques est principalement due aux complications vasculaires rencontrées dans le diabète de type 2 qui

associent la microangiopathie diabétique (rétinopathie, néphropathie et pied diabétique) et la macroangiopathie diabétique (athérosclérose, syndromes coronariens, accident vasculaires cérébraux (AVC), le risque d'atteinte vasculaire est fortement augmenté et les complications cardiovasculaires associées (AVC, infarctus du myocarde (IM)) sont responsables de 80% des décès des personnes diabétiques (FID, 2013).

II-7-a-Facteurs de risques cardiovasculaires conventionnels

En dehors de la notion de diabète, plusieurs situations physiopathologiques sont conventionnellement considérées comme étant à risque de développer une pathologie cardiovasculaire. Ces facteurs de risque de maladie cardiovasculaire (MCV) peuvent être répartis, selon les classifications, en modifiables ou non modifiables (ExecutiveSummary,2012):

- Les facteurs de risque non modifiables de MCV sont l'âge et le sexe.
- Les facteurs de risque modifiables, qui font l'objet d'une prise en charge thérapeutique, sont :
 - Les dyslipidémies (hyper LDLémie et hypo HDLémie principalement).
 - L'hypertension artérielle.
 - Le tabagisme.
 - Le surpoids lié directement à la notion de sédentarité.

II-7-b-Hyperlipidémie du diabète et risque cardiovasculaire

La relation entre les anomalies lipidiques et le risque cardiovasculaire, chez les diabétiques de type 2, apparaît claire au vu des grandes études épidémiologiques. Ainsi dans l'étude l'UKPDS (Turner et al., 1998) et la StrongHeartStudy, (Howard et al., 2000) le risque cardiovasculaire est, en analyse multi variée, associé positivement au niveau de LDL-cholestérol et négativement au taux de HDL-cholestérol. L'hyper triglycéridémie est un facteur indépendant de risque cardiovasculaire, chez les patients diabétiques de type 2, dans l'étude de l'organisation mondiale de la santé (OMS) (West et al., 1983) et dans l'étude prospective parisienne.(Fontbonne et al., 1989)

II-8- Dyslipidémies

II-8-1- Définition

La dyslipidémie est une anomalie qualitative ou quantitative d'un ou de plusieurs lipides plasmatiques : cholestérol total (CT) et ses fractions, HDL-cholestérol (HDL c), LDL-cholestérol (LDL-c), triglycérides (TG) (VIDAL, 2013).

II-8-2-Classification des dyslipidémies :

La classification de l’OMS, appelée aussi classification de Fredrickson est une classification phénotypique (Delattre et al., 2003.Bruckert, 2007).

II-8-2-a- Hyperlipidémies primitives

Les hyperlipidémies primitives sont l’un des facteurs de risque majeur de l’athérosclérose. Elles sont classées selon les 6 critères définis par Fredrickson. La classification de Gennes permet de regrouper ces 6 items en 3 catégories : les hypertriglycéridémies, les hypercholestérolémies et les hyperlipidémies mixtes. Ces 2 classifications sont regroupées dans le **tableau 01** (Delattre et al., 2003. Bruckert, 2007.Marshall et al., 2005).

Tableau 01 : Classification des hyperlipidémies primitives (Delattre et al., 2003.Bruckert, 2007)

| Classification de DE GENNES | Classification de Fredrickson | Lipoprotéine élevé | CT | TG | Complication |
|-----------------------------|-------------------------------|--------------------|--------|----|---------------------|
| Hyper CT | Ia | LDL↑↑ | ↑↑ | N | Athérome, IDM, AVC |
| Hyper TG | I | CM↑ | N ou ↑ | ↑↑ | Pancréatite |
| | IV | VLDL↑ | N ou↑ | ↑↑ | PancréatiteAthérome |
| | V | CM+VLDL↑ | ↑↑ | ↑↑ | Athérome |
| Dyslipidémie mixtes | IIb | VLDL, IDL, LDL↑ | ↑ | ↑ | Athérome |
| | III | VLDL, IDL↑ | ↑↑ | ↑↑ | Athérome |

II-8-2-b-Hyperlipidémies secondaires

Les hyperlipidémies secondaires sont la conséquence de nombreuses pathologies ou de prise de certains médicaments (**tableau 2**). Elles peuvent régresser par le seul traitement de l’agent causal (Turpin, 1999).

Tableau 02 : les hyperlipidémies secondaires (Turpin, 1999)

| Pathologie métabolique | Type selon Fredrickson | Caractéristiques |
|---|------------------------|---|
| Diabète (type I ou II) | IV ou IIb | ↓ activité de la LPL (↓ insuline) ↑ synthèse des VLDL (↓ insuline) |
| Obésité | IV | ↑ VLDL, L'association : obésité, HTA, DT2 est dénommé syndrome X, caractérisé par : ↓ HDL-c, ↑ risque cardiovasculaire |
| Hyper-uricémie, goutte | IV ou IIb | |
| Cholestérol intra ou extra hépatique | IIa ou IIb | Lipoprotéine anormale : lipoprotéine X ↑ Activité LCAT (présence de sels biliaires) |
| Insuffisance rénale chronique | IV | ↑ synthèse de VLDL et ↓ catabolisme des VLDL (↑ Apo CIII, déficit de la LH) |
| Syndrome néphrotique | IV ou IIb | ↑ synthèse de VLDL et ↓ catabolisme des VLDL (↓ activité de la LH) |
| Pathologie hormonales - Hypothyroïdie - Hyperlipoprotéïnémie iatrogène | IIa ou IIb | ↓ catabolisme du LDL et du cholestérol |
| B bloquants | IV | ↓ activité LPL |
| Corticoïdes | IV ou IIb | |

II-8-3- Facteurs en cause dans la dyslipidémie du patient diabétique

Les désordres de l'insuline (insulinorésistance et déficit « relatif » en insuline) apparaissent jouer un rôle majeur dans les modifications du métabolisme lipidique, observées dans le DT2. Cela explique qu'une partie des anomalies lipidiques du diabétique de DT2 est déjà présente chez les patients obèses insulinorésistants avant même l'existence d'un diabète. L'hyperglycémie chronique peut être

retenue comme un facteur potentiel d'aggravation de ces anomalies, en particulier en favorisant la glycation et l'oxydation des lipoprotéines. Enfin, il n'est pas exclu que certaines protéines issues du tissu adipeux tel l'adiponectine ou l'acylation stimulating protein (ASP) puissent intervenir dans les modifications du métabolisme lipidique observées dans le DT2, dans la mesure où ces protéines ont une action sur le métabolisme des acides gras. Cependant, les données sur ce sujet restent encore peu nombreuses. (Vergès, 2002)

II-9-Anomalies lipidiques au cours du diabète de type 2 :

Les anomalies lipidiques chez le diabétique sont fréquentes et contribuent à l'accroissement du risque vasculaire. Elles sont autant qualitatives que quantitatives. Les anomalies qualitatives concernent les lipoprotéines riches en triglycérides, les LDL et leur taille, et les HDL. (Vergès, 2002)

II-9-1-Anomalies quantitatives

Triglycérides et lipoprotéines riches en triglycérides. À jeun, on observe une augmentation des triglycérides et des lipoprotéines riches en triglycérides du fait de l'afflux d'acides gras libres provenant des adipocytes du tissu adipeux viscéral, dont les récepteurs $\beta 3$ sont activés par les catécholamines et inhibés par l'insuline. L'insulinorésistance et/ou le déficit insulinique entraînent une levée de cette antilipolyse périphérique, alors qu'une hyper insulinémie aiguë diminue le niveau des acides gras libres plasmatiques (Björntorp, 1994). Chez le diabétique, il existe, du fait de l'insulinorésistance, une perte de l'effet inhibiteur de l'insuline sur la production hépatique de VLDL1 (Taskinen, 1994). En postprandial, on observe chez le diabétique une augmentation et une prolongation de l'hypertriglycéridémie postprandiale, liées à une concentration accrue des résidus des chylomicrons et des VLDL, par compétition du catabolisme des VLDL1 et des remnants. Ce processus est renforcé par un déficit de la lipolyse des VLDL du fait de la disparition de l'activation postprandiale de la LPL. Cette hypertriglycéridémie postprandiale s'observe non seulement chez les diabétiques hypertriglycéridémiques, mais aussi chez des sujets diabétiques normotriglycéridémiques et non obèses ; elle est associée à un risque accru d'athérosclérose, y compris chez les coronariens normolipidémiques (Durlach, 1999. Dallongeville et al., 1998).

A- Les lipoprotéines LDL

Leur concentration est le plus souvent normale chez le sujet diabétique. Elle peut être abaissée par défaut de conversion des VLDL en LDL, du fait de l'altération de la cascade de dilapidation.

B- Les lipoprotéines HDL

La concentration des HDL est diminuée lorsque le diabète est déséquilibré. La baisse concerne surtout les HDL2 et semble essentiellement liée à l'augmentation de leur catabolisme. La diminution préférentielle de la lipoparticule LpAI à jeun et en postprandial, rend compte de la diminution de l'efflux de cholestérol et donc du transport inverse du cholestérol (**Brites et al., 1988**).

C- La Lp(a)

Les taux de Lp (a) ne sont pas augmentés chez le diabétique de type 2. Mais la Lp (a) baisse lors de l'amélioration de l'équilibre glycémique. Elle joue un rôle dans la pathologie vasculaire, et notamment coronarienne, du diabétique. Elle augmente en cas de néphropathie diabétique à un stade nécessitant une épuration extrarénale (**Ruiz, 1995**).

II-9-2-Anomalies qualitatives (figure 7)

Les lipoprotéines riches en triglycérides. Ces anomalies sont fondamentales dans la physiopathologie des troubles du métabolisme des lipoprotéines chez le diabétique (**Vergès, 1997**).

A- Les VLDL1

Dont la synthèse est accrue et dont la production n'est pas inhibée, prédominant. Contrairement aux VLDL2 moins riches en triglycérides, elles sont faiblement transformées en LDL, mais principalement catabolisées en VLDL remnants qui s'accumulent notamment en postprandial. Les VLDL1, grandes, riches en triglycérides et en cholestérol libre, sont le déterminant majeur du niveau des triglycérides plasmatiques, alors que les VLDL2, plus petites, conduisent aux LDL (pool A), par la cascade classique avec une lipolyse efficace, puis un catabolisme par la voie des récepteurs à l'apoB : les classes de VLDL conduisent donc à des sous-classes différentes de LDL. Les VLDL subissent ensuite l'action de la CETP avec un transfert des triglycérides vers les LDL et les HDL, qui s'enrichissent en triglycérides, avec un échange inverse du cholestérol des HDL vers les VLDL, les IDL et les LDL. Ce transfert est couplé à l'hydrolyse des triglycérides par les lipases endothéliales (LPL et LH), conduisant des VLDL aux IDL, puis aux LDL, avec un appauvrissement en triglycérides, une réduction de taille des particules : il s'agit surtout des VLDL1 aboutissant donc aux LDL petites et denses (pool B). La glycosylation des apoprotéines, et notamment de l'apoE, peut ralentir le catabolisme des VLDL par diminution de la liaison de l'apoE à son récepteur. (**Lecerf, 2000**)

B- Les LDL.

Les LDL, au cours du diabète de type 2, sont des LDL petites et denses (LDL3), dont le profil appartient au pool B des LDL. Elles sont issues du cycle enrichissement/hydrolyse des triglycérides dans la formation des LDL à partir des VLDL1 conduisant progressivement à l'appauvrissement du cœur hydrophobe des LDL et à l'émergence de LDL petites et denses (**Ikeda et al**). Cela est donc fonction du taux de transfert des triglycérides dans les LDL et fait intervenir la CEPT et le taux d'hydrolyse des triglycérides par la LH dont l'activité est accrue (**Lagroست, 1999**). Les LDL petites et denses ont, en outre, une pénétration plus aisée dans l'espace sous-endothélial, où elles sont en interaction de plus haute affinité avec les protéoglycanes et les glycosaminoglycanes matricielles de la paroi artérielle. Enfin, la glycosylation de l'apoB accroît leur captation par les récepteurs scavengers des macrophages.

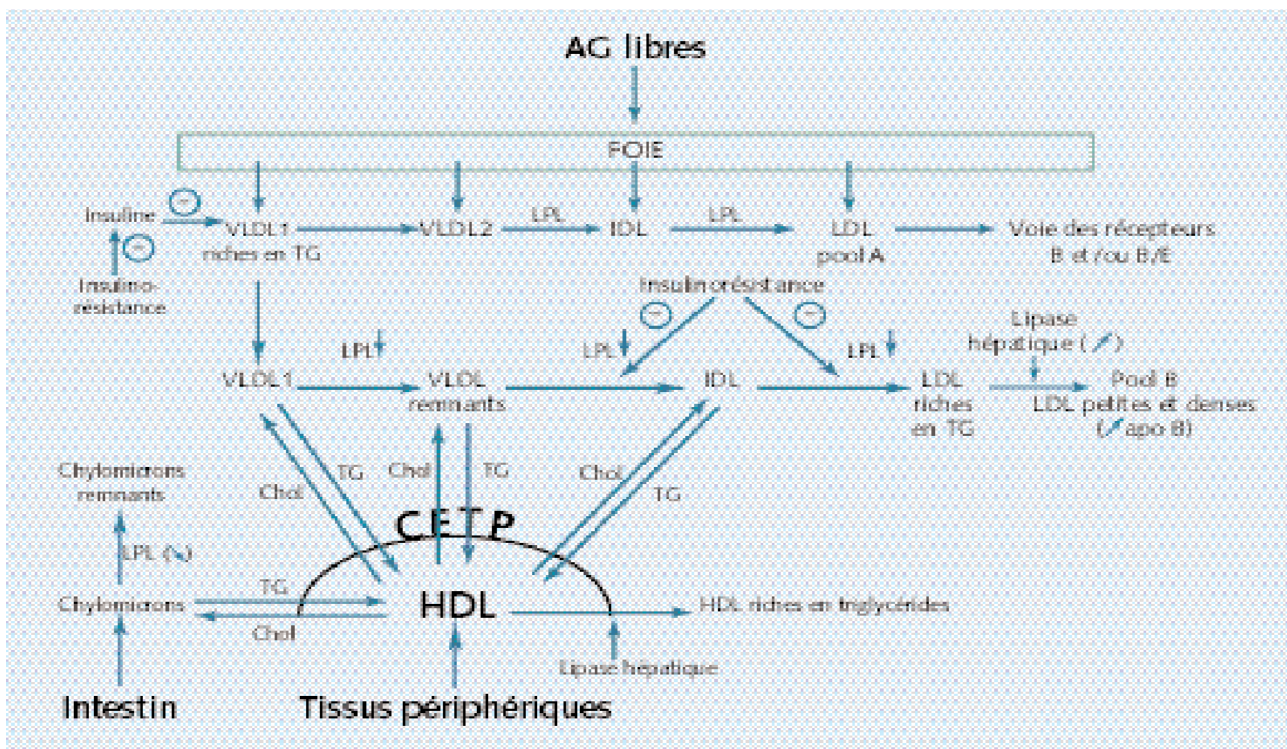


Figure 07 : Métabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides (Lecerf, 2000)

C- Les HDL.

Les HDL s'enrichissent en triglycérides et s'appauvrissent en cholestérol estérifié et en apoAI sous l'effet de l'augmentation d'activité de la CETP (en postprandial surtout), favorisant l'échange des triglycérides, des VLDL et des IDL vers les HDL et le transfert inverse du cholestérol des HDL vers les VLDL et les LDL. Puis les HDL, sous l'effet de la LH d'activité accrue, s'appauvrissent en

triglycérides, conduisant à des HDL petites et denses (**Packard, 1996**). La glycosylation de l'apoAI diminue la capacité des HDL à promouvoir l'efflux de cholestérol cellulaire (LCAT), modifie leur interaction avec le récepteur cellulaire périphérique et pourrait, enfin, modifier l'activité de la CETP. (**Lecerf, 2000**)

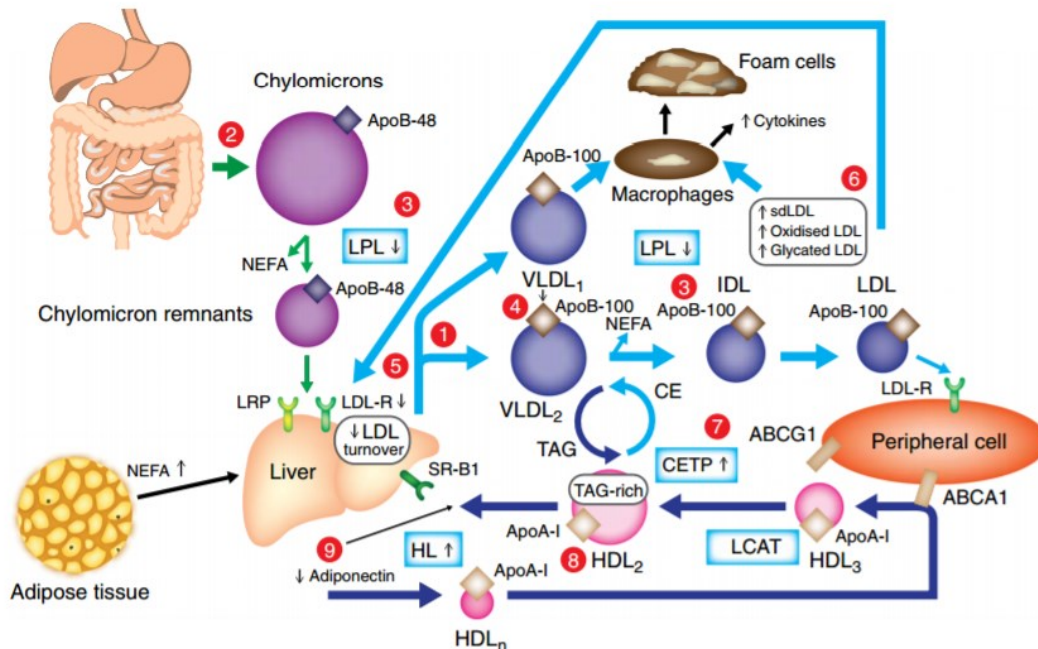


Figure 08 : Principales anomalies lipidiques au cours du diabète de Type 2. (Vergès, 2015)

Triacylglycérols (hypertriglycémie, anomalies qualitatives et cinétiques): (1) C'est l'augmentation de la production de VLDL (principalement VLDL1), (2) augmentation du chylomicron; (3) catabolisme réduit des chylomicrons et des VLDL (activité LPL diminuée), (4) augmentation de la production de grands VLDL (VLDL1), préférentiellement absorbé par les macrophages; LDL (qualitatif et anomalies cinétiques): (5) diminution du renouvellement des LDL (diminution des LDL Récepteur B / E), (6) augmentation du nombre de LDL glyqués, petits, denses LDL (riches en TAG) et LDL oxydés, qui sont préférentiellement absorbés par les macrophages; HDL (faible cholestérol HDL, qualitatif et cinétique): (7) augmentation de l'activité CETP (augmentation du transfert des triacylglycérols des lipoprotéines riches en TAG aux LDL et HDL), (8) a augmenté TAG contenu des HDL, favorisant l'activité des HL et le catabolisme des HDL, (9) une faible adiponectine plasmatique favorisant l'augmentation du catabolisme des HDL. CE, esters de cholestérol; CETP, protéine de transfert des esters de cholestéryle; dLDL, petit LDL dense; HDLn, HDL naissant; HL, lipase hépatique; HSL, lipase hormono sensible; LPL, lipoprotéine lipase; sLDL-R, LDL récepteur; SR-B1, récepteur piègeur B1; TAG, triacylglycérol

III- Statines :

III-1- Généralités :

Les statines agissent en inhibant l'action de la 3-Hydroxy-3-Méthyl-Glutaryl-Coenzyme A réductase (HMG CoA réductase), une enzyme limitante pour la synthèse hépatique du cholestérol. Cette inhibition stimule secondairement l'expression des récepteurs au LDL-c, permettant leur entrée dans les cellules cibles (Falguieres, 2007).



Figure 09 : les statines en Algérie (CHAIF, 2020)

III-2-Historique :

Le développement des statines a commencé dans les années 70 après qu'il ait été bien démontré que l'HMG-CoA réductase est une enzyme-clé dans la régulation de la synthèse du cholestérol intracellulaire. (FARNIER, 1999) AkuraEndo, un chercheur japonais, est à l'origine en 1976 de la découverte du premier des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase : la mévastatine (ML-236B, CS-500, compactine). Cette substance correspond à un métabolite sécrété par des champignons en culture (*Penicillium citrinum*) (Schwartz, 1994). En 1980 Alberts chez Merck Sharp & Dohme extrayait d'une culture de champignons (*Aspergillus terreus*) recueillis dans un laboratoire madrilène, la lovastatine (MK-803, mévinoline, MEVACOR®), de structure similaire à la mévastatine. D'autres analogues firent ensuite l'objet de brevets (Schwartz, 1994. Christians et al., 1998).

III-3-Structure chimique :

On peut classer les statines en trois grandes familles en fonction de leur structure chimique et de leur origine. (Christians et al., 1998. FARNIER., 1999)

Les statines de première génération Issues de fermentation et sermsynthétiques qui correspondent à la lovastatine, la simvastatine et la pravastatine ; bien que la lovastatine soit un produit naturel, la simvastatine et la pravastatine sont serni-synthétiques. La simvastatine est l'analogue 2,2-diméthyl butyrate de la lovastatine. La pravastatine est produite par transformation microbienne de la mévastatine. La seconde génération qui comprend une seule statine de synthèse mais racémique, la fluvastatine; sa partie fluorophenyl indole ressemble au coenzyme A et sa chaîne latérale au mévalonate. Les statines de troisièmes générations, synthétiques et correspondantes à un énantiomère pur : ce sont l'atorvastatine, la cêrivastatine et la rosuvastatine. Toutes les statines possèdent un cycle lactone ouvert ou fermé qui est la partie directement active de la molécule. Les deux statines de première génération, qui ont un cycle lactone fermé (lovastatine et simvastatine), sont des prodrogues qui doivent être converties invivoen forme ouverte pour être actives. Ce cycle lactone ouvert est similaire à celui de l'hydroxy-méthyl-6-glutaryl Coenzyme A (HMG-CoA) substrat naturel de l'HMG-CoA reductase (**Figure 10**).

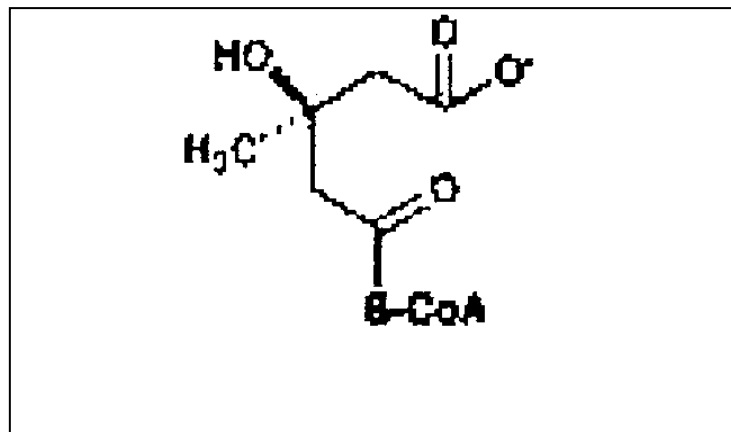


Figure 10: Schéma de l'HMG-CoA

Les statines de synthèse se différencient des statines de fermentation par la présence d'une chaîne latérale de structure hétérocyclique.

III-4-Les différentes statines et leurs présentations commerciales :

Tableau 03 : Inhibiteurs de l'HMG CoA-reductase (ou statines) commercialisés en Algérie
(Chaif.K, 2020).

| DCI | Nom commerciaux | Dosages |
|---------------|---|-------------------|
| Atorvastatin | TAHOR,ATORVASTATINE IVAL, ATORINE, ATORE, AROVAN | 10, 20, 40, 80 mg |
| Fluvastatine | LESCOL, FLUVASTATINE LDM, FLUVASTATINE NOVAGENERIQUE, COLESTOR | 20, 40, 80 mg |
| Pravastatine | ELISOR, PRASIVAST | 10, 20, 40 mg |
| Rosuvastatine | CRESOVAST, CRESTOR, SUPERSTAT.... | 10,20 mg |
| Simvastatine | SIMVASTATINE BIOCARE, KOLESTINE, ZOSTINE, SIMVASTATINE LDM | 20, 40 mg |

III-5-Utilisations :

III-5-1-Objectifs de traitements : En matière de facteurs de risque cardiovasculaire, l'ESC recommande :

- L'arrêt du tabac
- Une alimentation saine et équilibrée comportant notamment des légumes, des fruits, du poisson, et des céréales complètes
- Une activité physique de 30-60 min par jour
- Un IMC entre 20 et 25kg/m², un tour de taille <94cm pour les hommes et <80 cm pour les femmes
- Une PA<140/90mmHG
- Une HbA1c<7%
- TG<1.5g/L

- Un LDLc
 - < 0.55g/L en prévention secondaire ou chez les patients à très haut risque
 - < 0.7g/L chez les patients à haut risque
 - < 1g/L chez les patients à risque modéré
 - < 1.16g/L chez les patients à bas risque

Chez des patients en prévention secondaire à très haut risque, la réduction du LDLc doit être de plus de 50% et atteindre <0.55g/L, il en est de même pour les patients à très haut risque en prévention primaire (hors hypercholestérolémie familiale) (classe I). Quant aux patients à haut risque, la réduction du LDLc doit être de plus de 50% et atteindre <0.7g/L (classe IA).

III-5-2- Cas particuliers :

a-Hypercholestérolémie familiale :

Il s'agit d'une maladie pouvant être responsable d'évènements cardiovasculaires précoces, le diagnostic est fait si le score DutchLipidClinic Network (DLCN) est supérieur à 8. En prévention primaire, une diminution du LDLc de plus de 50% et un objectif de LDLc < 0.55g/L doit être discuté (classe IIa, niveau C).

b-Patients âgés :

Un traitement par statine est recommandé dans la maladie cardiovasculaire au même titre que les patients jeunes (classe I niveau A) et en prévention primaire chez les patients de moins de 75 ans (classe I niveau A)

c-SCA :

En l'absence de contre-indication, ou d'antécédent d'intolérance, il est recommandé de débiter ou de poursuivre un traitement par statine forte dose, peu importe le niveau du LDLc de base (classe I niveau A). (**Kownator, 2019**)

III-6- Le mécanisme d'action de statine :

Les inhibiteurs de l'HMG-Co A réductase ou statines inhibent de façon compétitive l'activité de HMG-CoA réductase en se substituant à son substrat naturel, l'HMG CoA, au niveau du site catalytique de l'enzyme. L'HMG CoA réductase est l'enzyme permettant la transformation de l'HMG CoA en mévalonate, étape limitante de la synthèse du cholestérol par les cellules (**Figure 11**)

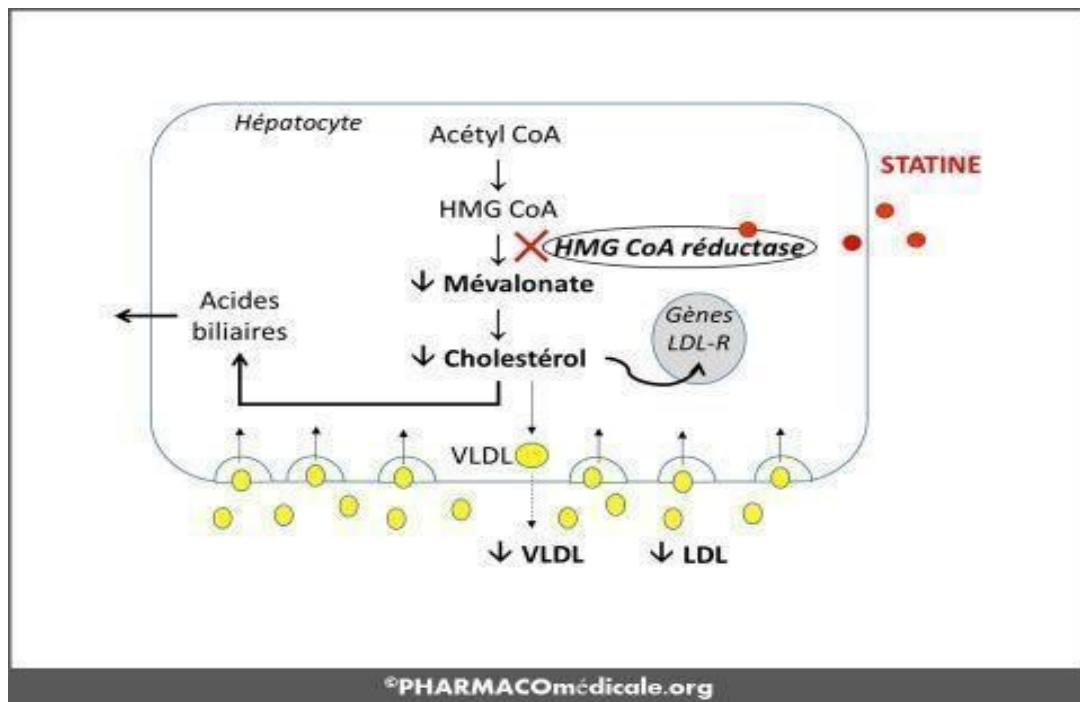


Figure 11 : Mécanismes d'action de différentes molécules.

Les statines provoquent une diminution de la concentration intracellulaire de cholestérol en particulier dans les hépatocytes. Cette chute de concentration du cholestérol libre intra-hépatocytaire active les mécanismes moléculaires responsables de la surexpression des récepteurs au LDL permettant l'augmentation de la capture des lipoprotéines athérogènes (LDL, remnants, IDL) par les hépatocytes. D'un point de vue biologique, il en résulte une réduction de la concentration plasmatique du LDL cholestérol. La diminution du LDL circulant contribue également à la diminution des VLDL probablement du fait de la suppression de la synthèse de l'apolipoprotéine B. En plus de leur effet bénéfique sur la diminution du cholestérol, les statines agissent en diminuant l'inflammation et le stress oxydant et en exerçant une « up » régulation de l'activité de la NO synthase endothéliale. Ainsi, les statines améliorent les fonctions endothéliales et stabilisent la plaque athéromateuse. (<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/statines>)

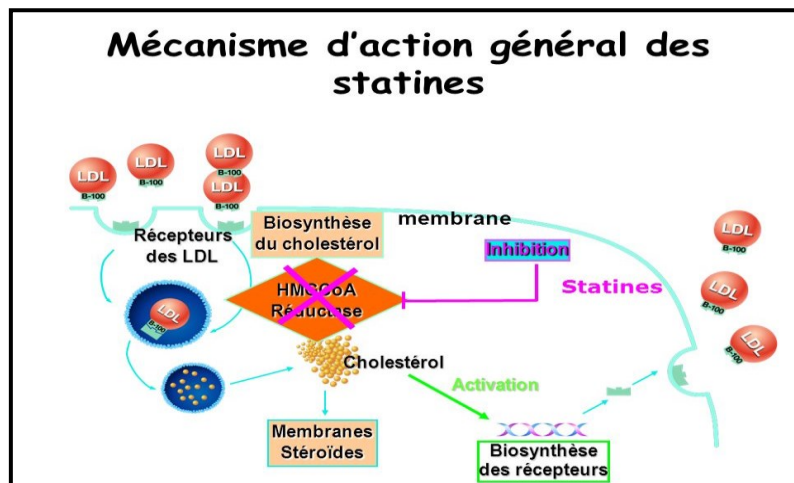


Figure 12: Exploration du métabolisme des lipides. (Chikouche, 2014).

III-7- Pharmacodynamie des statines :

-Effets sur les lipides plasmatiques :

-Diminution du LDL-cholestérol de 20% à 50%. L'effet hypocholestérolémiant des statines est plus puissant que celui des fibrates.

-Diminution modérée et inconstamment significative des triglycérides de 10 à 15%. L'effet de diminution des triglycérides est moins important que celui des fibrates (30 à 45%). Cet effet est d'autant plus marqué qu'il existe une hypertriglycéridémie initiale et que la posologie est élevée

-Augmentation modeste des lipoprotéines de haute densité (HDL) qui dépasse rarement 5%. Cet effet est, dans la plupart des études, non significatif et moins marqué que celui obtenu avec les fibrates (15 à 20%).

-Effets sur la prévention cardio-vasculaire :

-Effets indésirables musculaires

III-8-Les liens entre les statines et le diabète :

Statines de premier choix « Patients diabétiques » : Chez les patients diabétiques de type 2 âgés de plus de 40 ans sans antécédent d'accident cardiovasculaire mais ayant un autre facteur de risque cardiovasculaire (tel qu'une hypertension artérielle), un traitement par statine évite environ 1 accident cardiovasculaire par an pour 100 patients traités. Les essais qui ont abouti à ces résultats n'ont pas montré d'effet statistiquement significatif sur la mortalité totale. La valeur seuil de LDL-cholestérol pour proposer un traitement éventuel est d'environ 1,15 g/l (3 mmol/l). **(Prescrire, 2013)**

Chapitre II : Matériel et méthodes

I-1- Présentation de la zone d'étude :

La wilaya de Tlemcen est limitée géographiquement au nord par la mer Méditerranée, à l'ouest par le royaume du Maroc, au nord-est et à l'est par les wilayas de Ain-Temouchent et de Sidi Bel-Abbés, et au sud par la wilaya de Naâma (**Figure 13**). La wilaya de Tlemcen s'étend sur une superficie de 9017.69 Km² et compte au dernier recensement une population de l'ordre de 1018978 habitants (RGPH 2013) soit une densité moyenne de 113 habitants/km². Nous avons réalisé notre étude au niveau de différentes régions de la wilaya de Tlemcen à savoir : Remchi, Ghazaouet et Tlemcen ville du 05 avril au 05 juillet 2020.

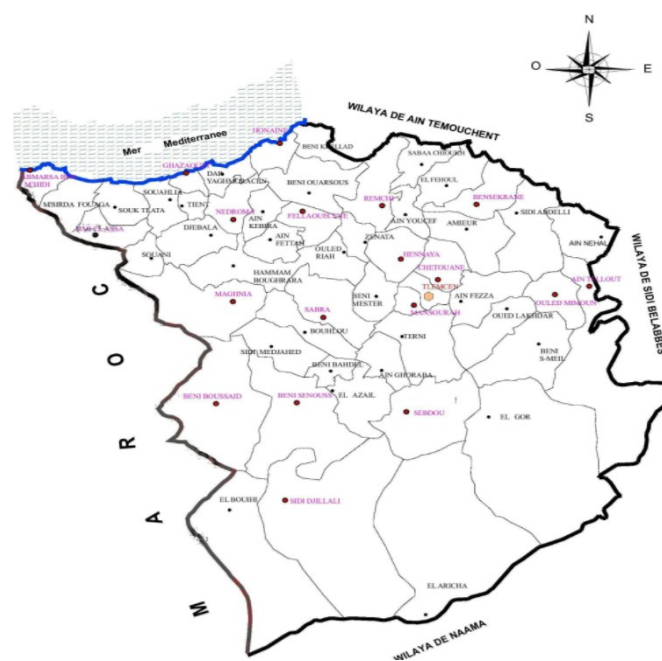


Figure 13 : Carte géographique de la Wilaya de Tlemcen

a-Point fort de travail

Cette étude est concentrée sur le profil lipidique et lipoprotéique des diabétiques sous statine. Elle a donc permis une étude descriptive du parcours complets de ces patients du début de traitement jusqu'au sa fin après 03 mois de consommation.

b-Point faible

En raison de la pandémie de COVID-19 et du confinement imposé notre étude a été perturbée. La récolté des données a été interrompue au niveau de la clinique de médecine interne de Dr.Krim à Remchi, ce qui a limité notre échantillon.



Figure 14 : récupérations des données chez le médecin

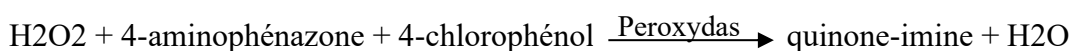
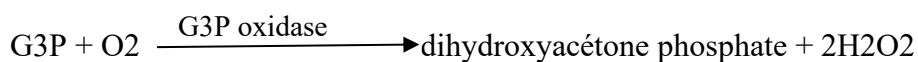
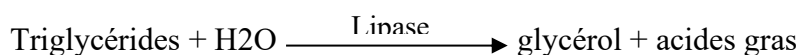
I-2- Patients et méthodes

Chaque malade de l'échantillon a bénéficié d'un dossier médical avec enregistrement des données socio épidémiologiques, cliniques et des examens complémentaires. Cette étude a été réalisée à l'aide d'un questionnaire anonyme. La majorité des questions étaient sous forme de QCM (questions à choix multiples) avec quelques questions à réponses simples.

I-2-1-Méthode de dosage :

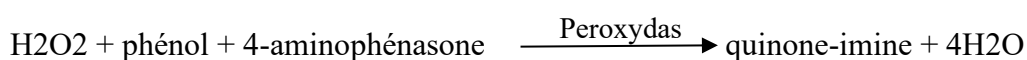
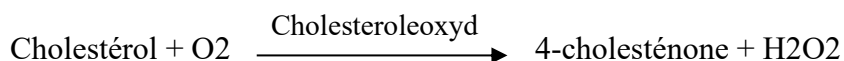
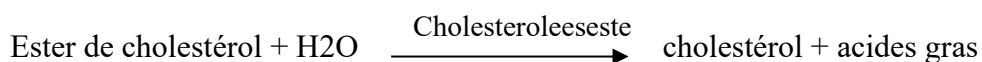
a- Méthode de dosage des TG

Les triglycérides sont dosés après une hydrolyse enzymatique par des lipases. L'indicateur est une quinone-imine formée à partir de peroxyde d'hydrogène, de 4aminophénazone et de 4-chlorophénol, la réaction étant catalysée par la peroxydase. L'absorbance est mesurée à une longueur d'onde de 505 nm.



b- Méthode de dosage du Cholestérol

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



L'intensité de la coloration de la quinone-imine mesurée à 505 nm, est proportionnelle à la quantité du cholestérol total présente dans l'échantillon du sérum.

c- Méthode de dosage du HDL-C

Le principe consiste à précipiter sélectivement, les lipoprotéines qui contiennent l'apoB (LDL et VLDL) par le phosphotungstate en présence d'ion de magnésium, et après centrifugation, le cholestérol HDL est dosé dans le surnageant par la même technique enzymatique que le cholestérol total.

d- Méthode de dosage du LDL-C :

Le cholestérol LDL est obtenu par calcul directe selon la formule de Fiedewald :

$LDL = \text{Cholestérol total} - \text{HDL} - \text{Triglycérides} / 5 \text{ (g/l)}$ ou

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

Quand le taux des TG est supérieur à 3,4 g/l (3,75 mmol/l), le cholestérol LDL ne peut être calculé par cette formule, il doit donc doser par une méthode enzymatique directe.

I-2-2-Le Questionnaire :

La méthode consiste à une étude réalisée à la base d'un questionnaire rempli pour les deux populations étudiées. Ce questionnaire comporte trois parties :

- a-** L'une permet d'identifier les caractéristiques dans un premier temps : âge, sexe, poids, taille, profession.
- b-** L'autre partie contient : les facteurs de risque cardiovasculaire : le diabète, l'hypertension artérielle, le tabagisme, les dyslipidémies, les antécédents familiaux, l'inactivité physique.
- c-** la dernière partie contient les bilans lipides des patients, Toutes ces données sont notées et enregistrées pour la population étudiée.

I-2-3-Critères d'inclusions

Les critères d'inclusion pour les patients étaient les suivants :

Il s'agissait de tout diabétique de type 2, vu en consultation au niveau du service médecine interne , Etre âgés d'au moins quarante ans révolus au moment de l'étude , Avoir un dossier médical complet contenant toutes les données cliniques et paracliniques nécessaires à notre étude.

I-3- Objectif :

L'objectif de notre étude est de caractériser le profil lipidique et lipoprotéique du patient diabétique et établir l'efficacité de la statine chez les diabétiques.

I-4-Analyse statistique :

-Il s'agit d'une étude descriptive prospective.

-Les graphiques et les pourcentages ont été calculés grâce au logiciel SPSS version 25

-La comparaison des variables qualitatives a été effectuée par le test de student.

-Les résultats ont été considérés comme statistiquement significatifs pour un risque à 5%.

-La corrélation est une quantification de la relation linéaire entre des variables continues. Le calcul du coefficient de corrélation de Pearson repose sur le calcul de la covariance entre deux variables continues. Le coefficient de corrélation est en fait la standardisation de la covariance. Cette standardisation permet d'obtenir une valeur qui variera toujours entre -1 et +1, peu importe l'échelle de mesure des variables mises en relation.

***Chapitre III : Résultats et
interprétation***

I- Caractéristiques des diabétiques :

I-1- Données socio démographiques :

I-1-a- Le sexe

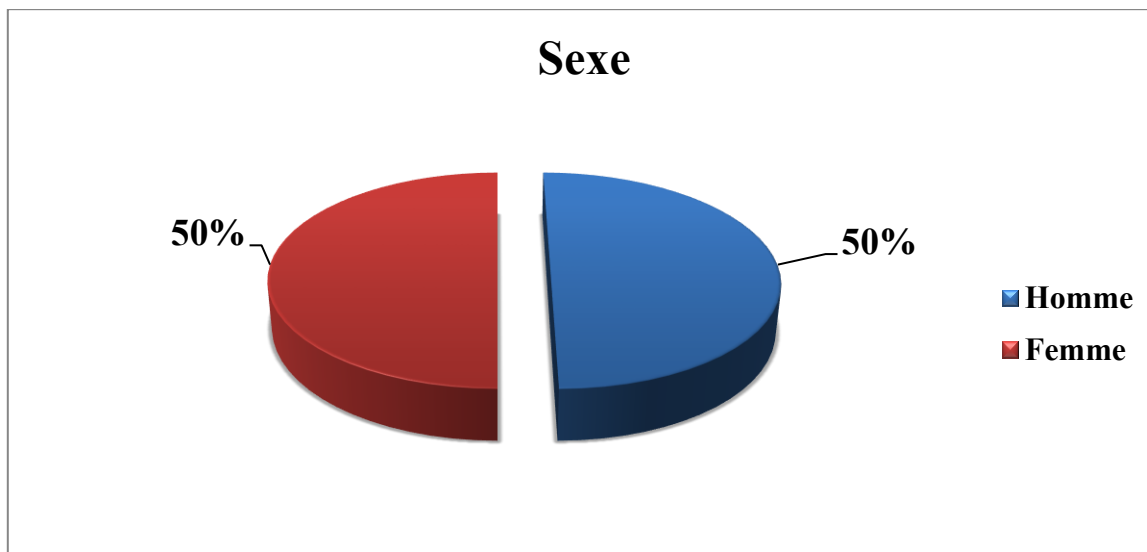


Figure 15 : Répartition des diabétiques inclus dans notre étude selon le sexe

Dans une population de 22 diabétiques sous statines (11) patients de sexe féminine (11) patients de sexe masculin.

I-1-b- Age

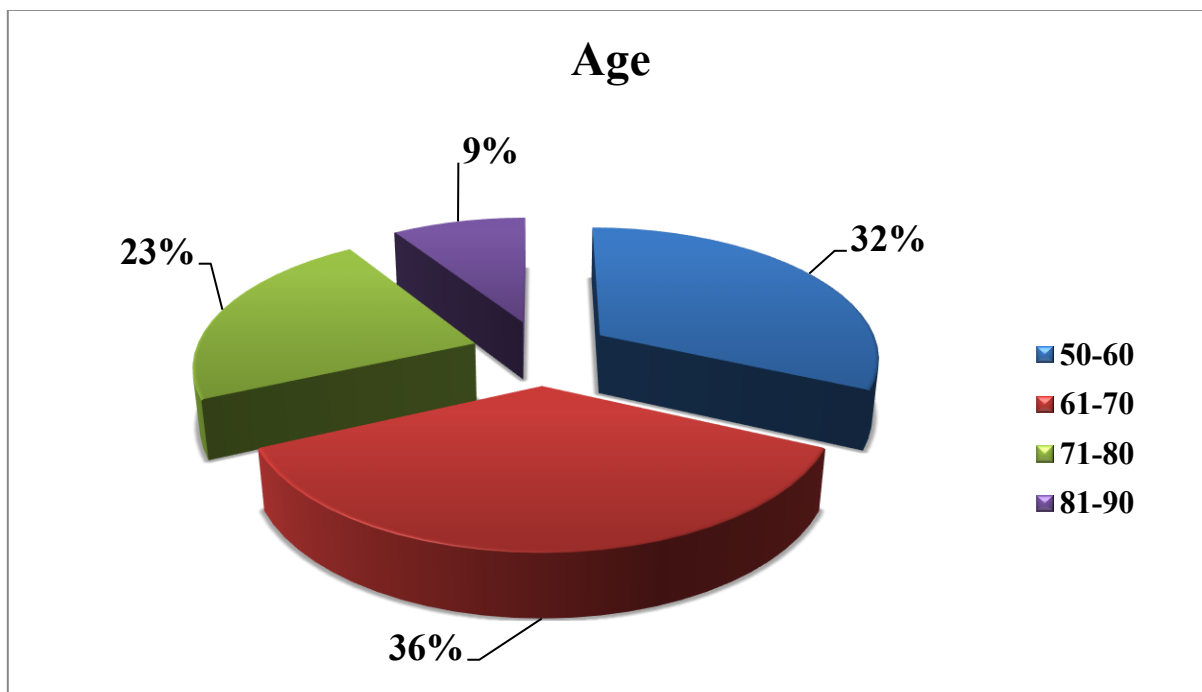


Figure 16: Répartition des diabétiques inclus dans notre étude selon les tranches d'âge.

L'âge moyen de l'effectif global était de 66,64 ans. Avec un âge minimal à 53 ans, un âge maximal à 87ans. Avec une tranche d'âge [61-70] qui est supérieur par un chiffre de 36 %.

I-1-c- Indice de la masse corporelle (IMC) :

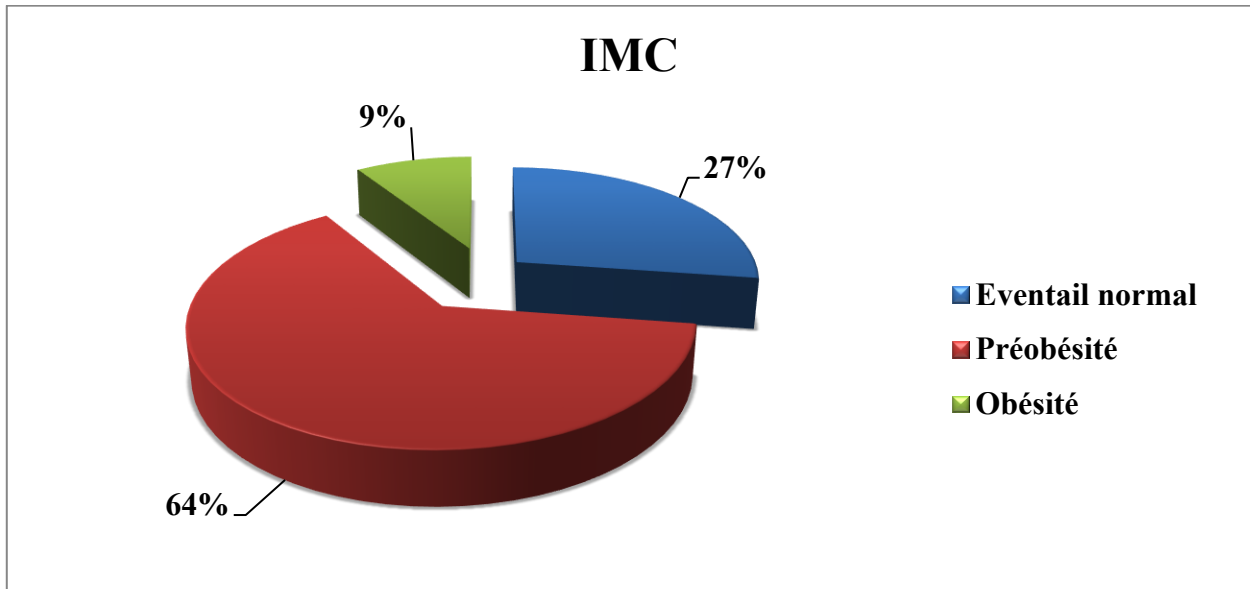


Figure 17 : Répartition des sujets diabétiques selon l'IMC

D'après les diagrammes circulaires, nous avons 27% des diabétiques qui ont des résultats éventail normal, 09 % des patients obèses représente un risque pour la santé et la majorité de cette population 64% est préobèse.

I-1-d- Tabac :

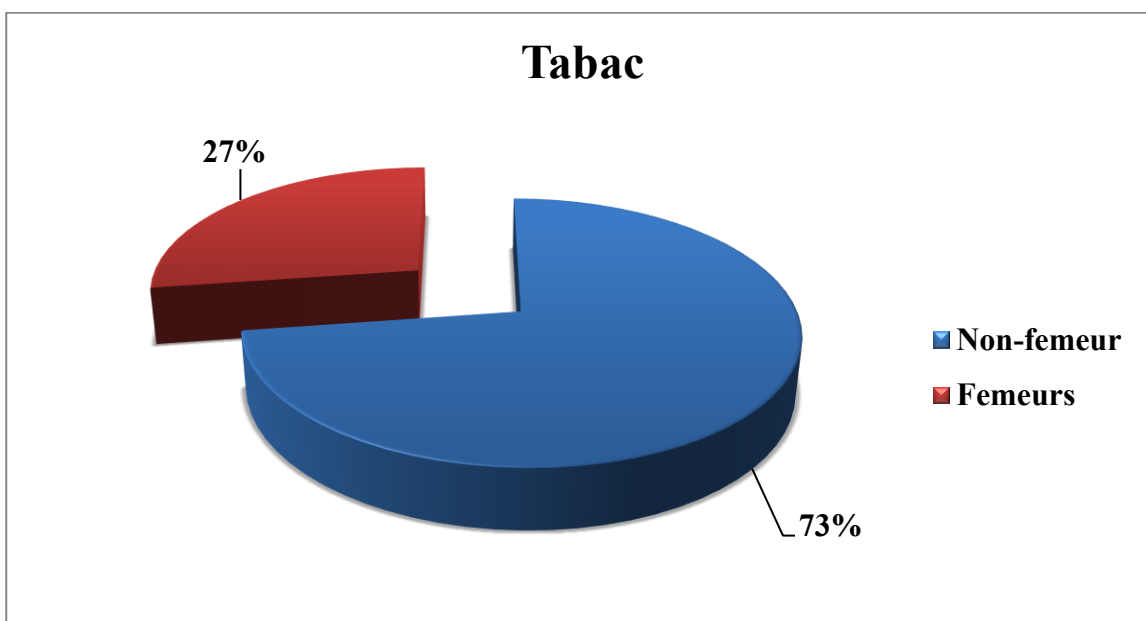


Figure 18: Répartition des diabétiques fumeurs et non-fumeurs.

Ce camembert montre le cumul des facteurs de risque selon le tabac ; on constate que **27%** des fumeurs, la grande partie de la population **73%** sont des non-fumeurs. Ce qui est normal puisque la moitié de la population est compose de femmes.

I-1-e-l'origine de statines

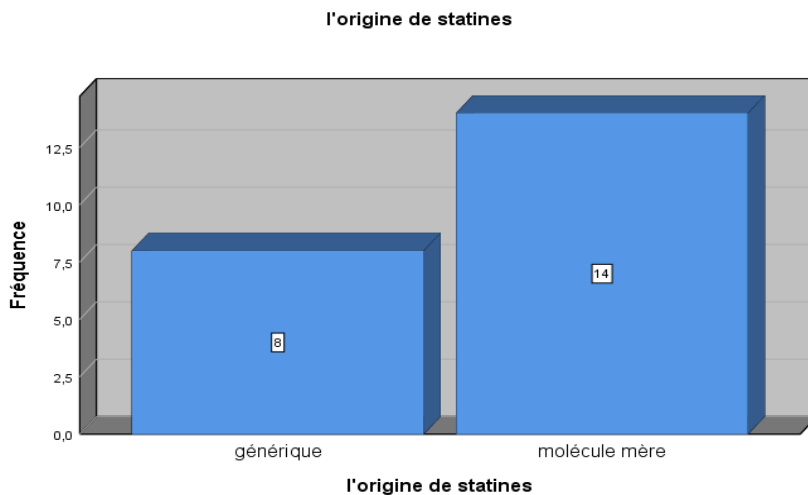


Figure 19 : Répartition des diabétiques selon l'origine de statines

On remarque que **63.6% (14 patients)** des patients prennent la molécule mère, alors que **36,4 % (8 patients)** prennent le générique.

1-1-f- Type de statines

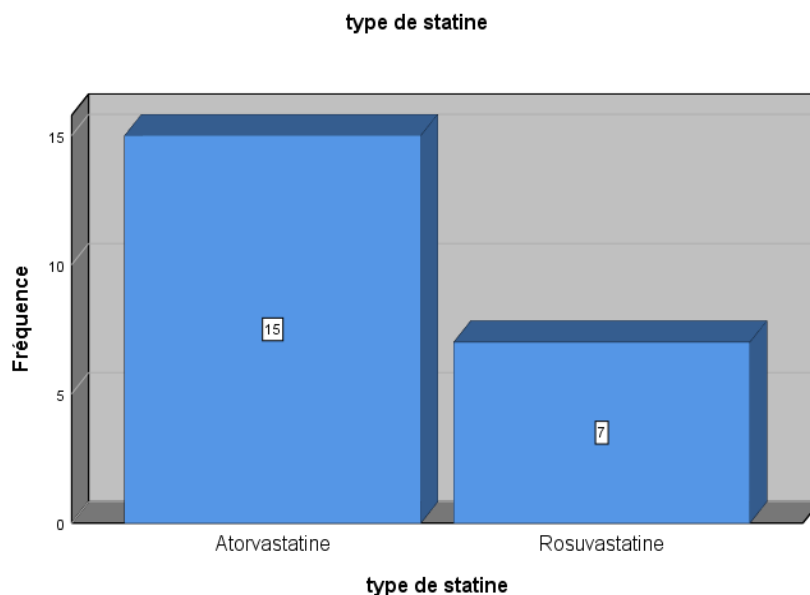


Figure 20 : répartition des diabétiques selon le type de statine

Dans cette étude, on a observé que **68,2% (15 patients)** sont sous l'atorvastatine et **31,8% (7patient)** sont sous Rosuvastatine.

I-2-Répartition des moyennes du bilan lipidique avant et après statine pour les patients diabétiques :

Tableau 04 : répartition du bilan lipidique selon le sexe

| | Sexe | N | Moyenne | Ecart type | Moyenne erreur standard | Sig |
|-----------|-------|----|---------|------------|-------------------------|--------------|
| Dosage mg | Femme | 11 | 16,36 | 9,244 | 2,787 | 0,263 |
| | Homme | 11 | 15,45 | 5,222 | 1,575 | |
| Chol1 g/l | Femme | 11 | 2,2773 | ,45957 | 0,13856 | 0,941 |
| | Homme | 11 | 2,2791 | ,37187 | 0,11212 | |
| Trg1 g/L | femme | 11 | 2,2145 | 1,01142 | 0,30495 | 0,518 |
| | homme | 11 | 1,9755 | 1,00584 | 0,30327 | |
| HDL1 g/L | femme | 11 | 0,3691 | 0,09534 | 0,02875 | 0,461 |
| | homme | 11 | 0,3645 | 0,10709 | 0,03229 | |
| LDL1 g/L | femme | 11 | 1,2891 | 0,27552 | 0,08307 | 0.007 |
| | homme | 11 | 1,4427 | 0,47731 | 0,14391 | |
| Chol2 g/L | femme | 11 | 1,6536 | 0,36939 | 0,11137 | 0.567 |
| | homme | 11 | 1,7636 | 0,45447 | 0,13703 | |
| Trg2 g/l | femme | 11 | 1,5282 | 0,80214 | 0,24186 | 0.186 |
| | homme | 11 | 1,1445 | 0,43549 | 0,13130 | |
| HDL2 g/l | femme | 11 | ,4091 | 0,09843 | 0,02968 | 0.052 |
| | homme | 11 | ,4609 | 0,14996 | 0,04522 | |
| LDL2 g/L | Femme | 11 | ,9655 | 0,14003 | 0,04222 | 0.001 |
| | Homme | 11 | 1,2136 | 0,45748 | 0,13793 | |

La population étudiée représente avant statine une moyenne de cholestérol (2.27 ± 0.45) chez les femmes et (2.27 ± 0.37) chez les hommes, une moyenne de triglycéride (2.21 ± 1.01) chez les femmes et (1.97 ± 1.005) chez les hommes, une moyenne de HDL (0.36 ± 0.09) chez les femmes et

(0.36 ± 0.10) chez les hommes, une moyenne de LDL (1.28 ± 0.27) chez les femmes et (1.44 ± 0.44) chez les hommes.

Après statine la population représente une moyenne de cholestérol (1.65 ± 0.36) chez les femmes et (1.76 ± 0.45) chez les hommes, une moyenne de triglycéride (1.52 ± 0.80) chez les femmes et (1.14 ± 0.43) chez les hommes, une moyenne de HDL (0.40 ± 0.09) chez les femmes et (0.46 ± 0.14) chez les hommes, une moyenne de LDL (0.96 ± 0.14) chez les femmes et (1.21 ± 0.45) chez les hommes.

Selon le tableau on observe que la valeur pvalue est supérieure à 5% pour les paramètres étudiés cholestérol, triglycéride, HDL, donc il n'y a pas une différence significative selon le sexe. On a trouvé que pvalue de taux LDL est inférieur à 0.05 (0.001) donc on peut dire qu'il y avait une différence significative de concentration de LDL entre les deux sexes.

a- Le taux de cholestérol

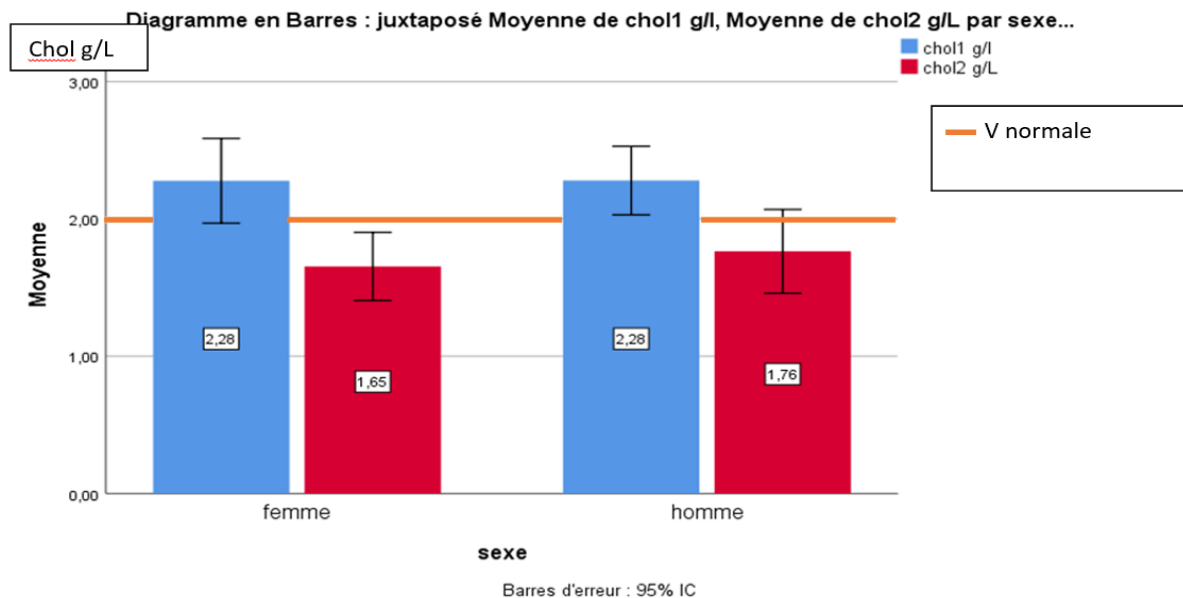


Figure 21 : la concentration de taux de cholestérol avant et après statine

On remarque que la concentration de cholestérol chez les hommes et les femmes diabétiques avant statine dépasse la valeur normale (2 g/l), Après statine on a trouvé que la concentration du cholestérol chez les diabétiques est mieux contrôlée.

b- Le taux de triglycérides

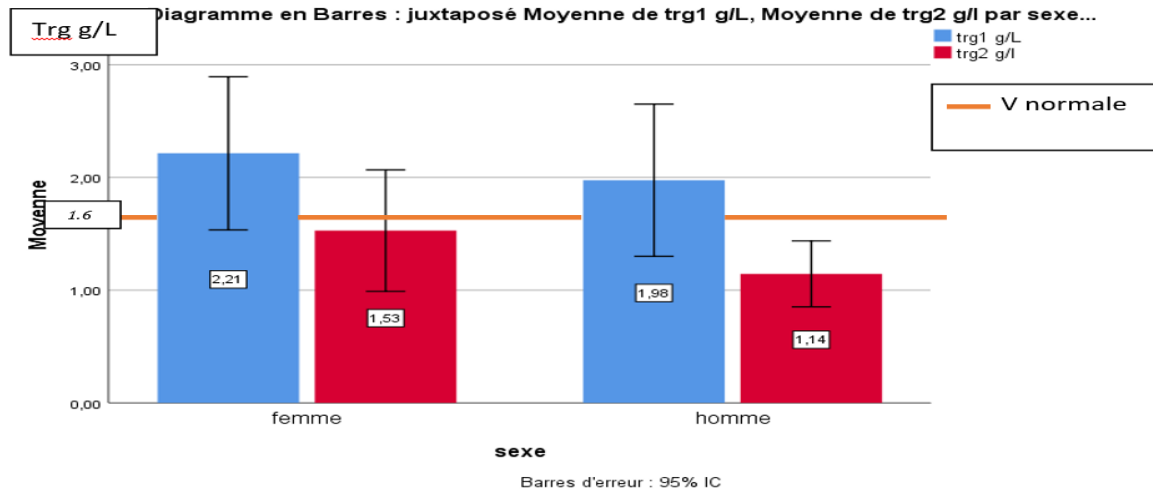


Figure 22 : le taux de triglycérides chez les diabétiques avant et après statine

On observe que le taux de triglycéride chez les hommes et les femmes diabétiques avant statine dépasse la valeur normale (1.6 g/l), Après statine on a trouvé que la concentration du triglycéride chez les diabétiques est mieux contrôlée.

c- Le taux de HDL

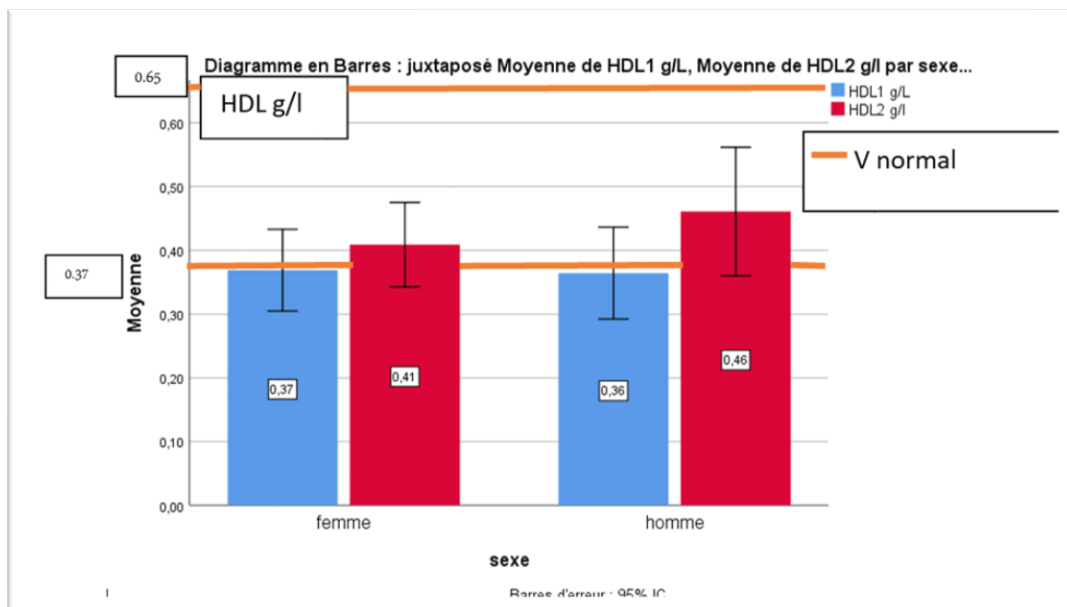


Figure 23 : le taux de HDL chez les diabétiques avant et après statine

On observe que le taux de HDL chez les hommes et les femmes diabétiques avant statine est inférieur à la valeur normale (0.37 à 0.65 g/l), Après statine on a trouvé que la concentration du HDL chez les diabétiques est mieux contrôlée.

d- Le taux de LDL

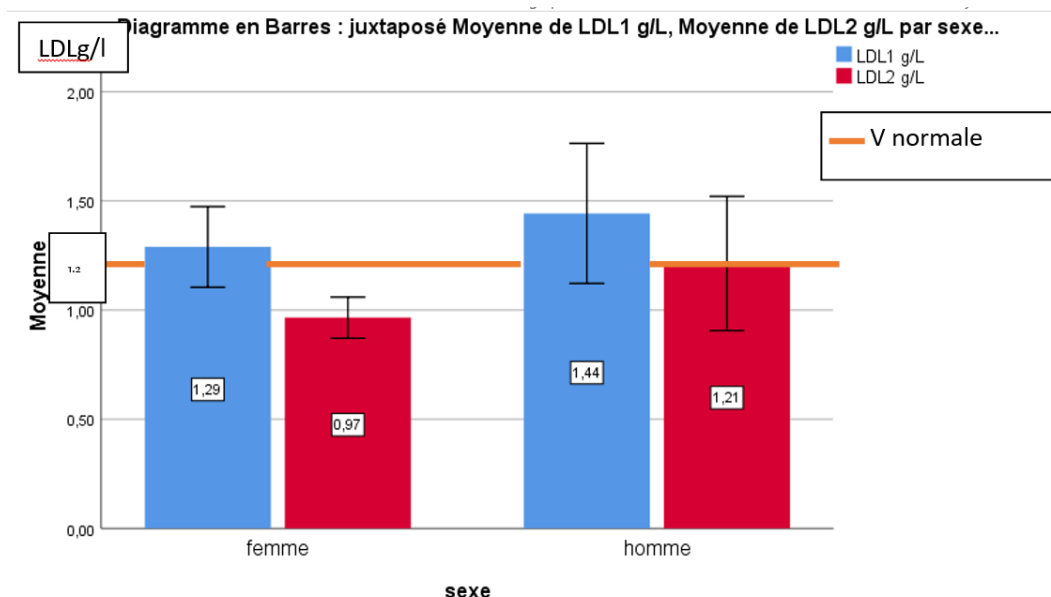


Figure 24 : le taux de LDL chez les diabétiques avant et après statine

On observe que le taux de LDL chez les hommes et les femmes diabétiques avant statine dépasse la valeur normale (1.2 g/l), Après statine on a trouvé que la concentration du LDL chez les diabétiques est mieux contrôlée.

I-3-Le bilan lipidique selon la molécule mère et générique

Tableau 05 : Répartition du bilan lipidique selon la molécule mère et générique

| | L'origine de statine | N | Moyenne | Ecart type | Moyenne erreur standard | Sig |
|-----------|----------------------|----|---------|------------|-------------------------|-------|
| Chol2 g/L | Générique | 8 | 1,5350 | 0,44552 | 0,15751 | 0,577 |
| | Molécule mère | 14 | 1,8079 | 0,36459 | 0,09744 | |
| Trg2 g/l | Générique | 8 | 1,2925 | 0,86600 | 0,30618 | 0,461 |
| | Molécule mère | 14 | 1,3614 | 0,54536 | 0,14575 | |
| HDL2 g/l | Générique | 8 | 0,4088 | 0,08323 | 0,02943 | 0,030 |
| | Molécule mère | 14 | 0,4500 | 0,14660 | 0,03918 | |
| LDL2 g/L | Générique | 8 | 0,9900 | 0,21706 | 0,07674 | 0,101 |
| | Molécule mère | 14 | 1,1464 | 0,40887 | 0,10928 | |

La population sous la molécule mère a une moyenne de cholestérol (1.80 ± 0.36), et une moyenne de triglycéride (1.36 ± 0.54), une moyenne de HDL (0.45 ± 0.14) et une moyenne de LDL (1.14 ± 0.40). La population sous le générique a une moyenne de cholestérol (1.53 ± 0.44), une moyenne de triglycéride (1.29 ± 0.86), une moyenne de HDL (0.40 ± 0.14) et une moyenne de LDL (0.99 ± 0.21)

Selon le tableau on observe que la valeur p value est supérieure à 5% pour les paramètres étudiés : cholestérol, triglycéride, LDL, donc il n'y a pas une différence significative selon l'origine de statine. On a trouvé que p value de taux HDL est inférieur à 0.05 (0.03) donc on peut dire qu'il avait une différence significative de concentration de HDL entre les deux origines de statines (molécule mère et générique)

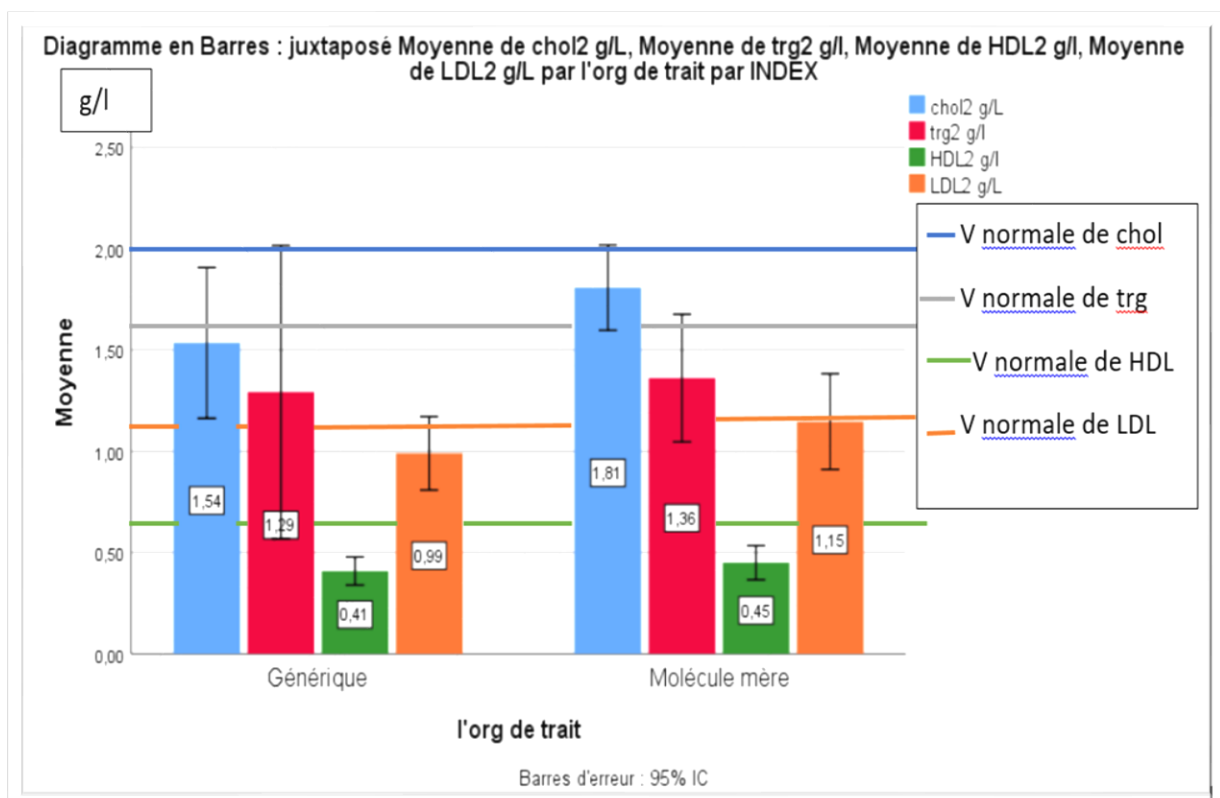


Figure 25 : Les moyennes de bilan lipidique selon la molécule mère et générique

Le graphe aussi nous montre l'efficacité de la molécule mère et de son générique, on a trouvé que la population sous générique a un taux plus bas que la population sous molécule mère.

I-4-Le dosage de statine et les caractères du patient :

Tableau 06 : la corrélation entre dosage de statine et les caractères du patient.

| | | Chol2 | Trg2 | HDL2 | LDL2 | Age | Poids | IMC |
|--------|------------------------|--------|--------------|--------|--------|--------|-------|--------|
| Dosage | Corrélation de Pearson | -0,223 | 0,594 | -0,085 | -0,180 | -0,333 | 0,162 | -0,027 |
| | Sig. (bilatérale) | 0,319 | 0,004 | 0,708 | 0,422 | 0,130 | 0,472 | 0,904 |

1) En croisant le dosage de la statine avec le cholestérol, Nous remarquons que le seuil de signification est supérieur à 0.05 (Sig = 0.319 > 0.05), nous n'avons pas trouvé une corrélation entre ces deux paramètres

2) Nous remarquons que le seuil de signification est inférieur à 0.05 (Sig = 0.004 < 0.05), nous pouvons donc dire qu'il y a une corrélation entre le dosage de statine et le trig2. Le coefficient de corrélation de Pearson est de 0,594 qui est relativement moyen donc la force de cette corrélation est moyenne.(La corrélation est significative au niveau 0.01 (bilatéral))

3) En croisant le dosage de la statine avec HDL, Nous remarquons que le seuil de signification est supérieur à 0.05 (Sig = 0,708 > 0.05), nous n'avons pas trouvé une corrélation entre ces deux paramètres

4) En croisant le dosage de la statine avec LDL, Nous remarquons que le seuil de signification est supérieur à 0.05 (Sig = 0.422 > 0.05), il n'existe pas de corrélation.

5) d'après le tableau, En croisant le dosage de la statine avec l'âge du patient, Nous remarquons que le seuil de signification est supérieur à 0.05 (Sig = 0.130 > 0.05), nous n'avons pas trouvé une corrélation entre ces deux paramètres.

6) En croisant le dosage de la statine avec le poids du patient, Nous remarquons que le seuil de signification est supérieur à 0.05 (Sig = 0.472 > 0.05), nous n'avons pas trouvé une corrélation entre ces deux paramètres.

7) En croisant le dosage de la statine avec l'IMC du patient, Nous remarquons que le seuil de signification est supérieur à 0.05 (Sig = 0.904 > 0.05), nous n'avons pas trouvé une corrélation entre ces deux paramètres.

Discussion

Nous avons effectué une étude descriptive de la population de Tlemcen. L'objectif de cette étude est caractériser le profil lipidique et lipoprotéique des diabétique et établir l'efficacité d'untraitement par statine. Nous avons pris donc pendant notre étude 22 diabétiques de type 2 (11 femmes et 11 hommes).

Nos résultats montrent que l'âge moyen de notre population était $66,64 \pm 9,594$ ans avec un IMC moyen $26,63 \text{ kg/m}^2$, ce qui est en désaccord avec le fait que Le DT2 était souvent considéré, à tort comme la maladie des personnes âgées et pré obèse.

La prise en charge de la dyslipidémie réduit nettement le risque cardiovasculaire chez le diabétique. Dans notre étude la différence est statistiquement significative entre les paramètres étudiés et le sexe et entre la molécule mère et générique de la statine ce qui est en accord avec les autres études :

L'étude CARDS, première grande étude spécifiquement réalisée chez les patients diabétiques de type 2, a apporté la preuve de l'efficacité de l'atorvastatine pour réduire le risque cardiovasculaire. L'étude Collaborative Atorvastatine Diabètes Study (CARDS; CT. gov identifier: NCT00327418) a montré les effets bénéfiques du traitement par statine chez les sujets atteints de DT2 (**Colhoun et al., 2004**).

Chez les cardiologues, l'atorvastatine reste la statine la plus prescrite, toujours suivie par la rosuvastatine. (**Falguieres, 2017**).Ce que nous avons remarqué d'après les résultats obtenus, 15 patients de notre population sont sous l'atorvastatine de molécule mère, et généralement l'atorvastatine et la rosuvastatine sont les statines les plus utilisés par les cliniques de médecine interne pour les patients diabétiques.

La méta-analyse réalisée par les Cholesterol Treatment Trialists (CTT), incluant 26 études randomisées et 170 000 patients, a montré qu'un traitement par statines réduit l'incidence des événements cardiovasculaires majeurs à 5 ans d'environ 20 % pour une réduction de 1 mmol/L de LDL-c quel que soit son taux initial. (**Baigent et al., 2010**)

À la suite de l'étude **CARDS de 2004**, la force des preuves de réduction du risque de MCV avec l'utilisation de statines était telle qu'il y avait une opinion selon laquelle les personnes atteintes de DT2 devraient être dépistées pour être exclues du traitement par statines. La plupart des lignes directrices utilisent une approche centrée sur les objectifs, visant à réduire le LDL-C comme cible principale de la dyslipidémie dans le DT2. L'objectif recommandé est généralement de titrer le LDL-C à $<1,8 \text{ mmol / L}$ en prévention secondaire, en tenant compte du risque CV total. Cela étant noté, les récentes lignes directrices sur le diabète et le prédiabète ESC, ainsi que sur la dyslipidémie, ont suggéré des cibles encore plus faibles chez les personnes atteintes de diabète et à très haut

risque de MCV pour un LDL-C inférieur à 1,4 mmol / l. **(Francesco et al.,2019. Mach et al., 2019).**

La dyslipidémie est une anomalie biochimique importante chez les patients atteints de DT2, en raison de son association indépendante avec un risque accru de morbidité et de mortalité par MCV **(Fox et al., 2008. Kannel, 1979.Turner, 1998)**. De manière caractéristique, ces anomalies lipidiques sont des concentrations élevées de triglycérides plasmatiques à jeun et postprandiaux (TG), de faibles taux de cholestérol à lipoprotéines de haute densité (HDL-C) et une concentration normale ou légèrement augmentée de cholestérol à lipoprotéines de basse densité (LDL-C). **(Anne Sillars et al.,2019)**

Dans notre résultat d'étude, on a trouvé que le taux de cholestérol avant statine est plus élevé chez les diabétiques pour les deux sexes **(2,27±0,45 g/L)**. Après statine on a trouvé que la concentration du cholestérol chez les diabétiques est mieux contrôlée **(1,97± 1,00 g/l)**.

On a remarqué aussi que le taux de triglycéride est aussi élevé chez les patients diabétiques **(1,14±0,43)** avant statine. Après 3 mois de statine, nous avons constaté une régulation de taux de triglycéride chez notre population **(1,14±0,43 g/l)**.

De façon générale, 2838 patients âgés 40-75 ans à 132 centres au R-U et l'Irlande avec une concentration en cholestérol de LDL- de 4.14 mmol/L ou abaisser, une quantité de jeûne de triglycéride de 6.78 mmol/L ou moins. **(Colhoun, 2004)**

Le taux de HDL de nos patient est plus faible avant traitement **(0,36±0,10 g/l)**, alors que le taux de LDL est élevé **(1,44±0,47 g/)**. La concentration réduite de HDL est généralement caractérisée par des niveaux réduits de sous-espèce HDL et est souvent associée à des niveaux élevés de TG **(Lamarche, 1996)**. Les patients atteints de DT2 en bénéficieront plus que ceux qui n'ont pas de diabète après un traitement par statine. En 2010, le CTT collaboration a approfondi leurs analyses pour évaluer les avantages d'un abaissement intensif du cholestérol LDL avec un traitement par statine **(Trialists, 2010)**. Nos résultats après traitement par statine montrent une augmentation du taux de HDL **(0.46±0,14 g/l)**, et une diminution du taux de LDL **(1,21±0,45 g/l)**.

Les personnes atteintes de DT2 âgés de plus de 40 ans sont recommandées pour les statines, quel que soit leur taux de cholestérol initial. Un traitement hypolipidémiant intensif avec l'atorvastatine 80 mg est recommandé chez les patients diabétiques et cardiovasculaires. Ce n'est qu'en Angleterre et au Pays de Galles que les médecins ont été invités à revenir à l'évaluation du risque avant que les statines ne soient recommandées dans le DT2. Les lignes directrices du NICE suggèrent d'offrir l'atorvastatine 20 mg pour la prévention primaire des maladies cardiovasculaires aux personnes atteintes de DT2 qui présentent un risque de 10% ou plus de développer une MCV à 10 ans, évalué

à l'aide de QRISK2. Il sera intéressant d'examiner si un tel score de risque conduit moins de personnes atteintes de diabète à recevoir des statines. (**Anne Sillars et al.,2019**)

Le Dr Aaron Kesselheim (hôpital universitaire de Harvard, Boston) a recensé les 47 études publiées depuis 1984 comparant génériques et molécules mère en cardiologie. Les résultats sont spectaculaires. Les deux types de médicaments font jeu égal dans les 7 essais concernant des bêtabloquants et des antihypertenseurs. Idem pour les antiagrégants plaquettaires, qui facilitent la fluidité sanguine (trois études), et les statines, qui abaissent le taux de cholestérol (deux études). (<https://sante.lefigaro.fr/actualite/2008/12/04/9342-generiques-petites-differences-avec-originaux>). Une étude de cohorte rétrospective japonaise a montré qu'il n'y avait pas de différence significative sur l'observance en cas de changement de l'atorvastatine princeps vers le générique chez des patients nouvellement traités par atorvastatine (**Mano, 2015**).

De façon concordante avec nos résultats, nous avons plus de la moitié des patients (63.6%) prennent la molécule mère, alors que 36,4 % prennent le générique. Mais on a trouvé que les diabétiques sous le générique ayant un taux plus bas que les diabétiques sous la molécule mère. On a observé une absence d'une différence significatif entre les paramètres étudiés qui sont : Chol, Trg et LDL (pvalue > 0,05) et présence d'une différence significative entre HDL et les deux origines de statine (p =0.03<0.05). Une étude de cohorte américaine n'a pas mis en évidence de différence entre une molécule mère ou générique sur ce point (**O'Brien et al., 2015**). L'arrivée de génériques des statines sur le marché a donc permis de grandes économies aux différents systèmes de santé mondiaux sans pour autant se montrer délétère sur l'observance du traitement (**Simoens et al., 2013. Li P et al .,2016**)

Dans l'étude du syndrome métabolique chez les hommes (METSIM) de 9,749 patients, les chercheurs ont montré une réduction dose-dépendante 12% de la sécrétion d'insuline chez les patients prenant des statines, peut-être en raison de ce mécanisme sous-jacent (**Cederberg et al., 2015**). Une augmentation de 46% du risque de diabète de type 2 a été observée chez les utilisatrices de statines dans cette étude, et ce risque était dose-dépendant pour la simvastatine et l'atorvastatine (**Cederberg H et al., 2015**)

Dans notre résultat il n'y avait pas une corrélation entre le dosage de statine et les paramètres : cholestérol, HDL, LDL, âge, poids, et IMC (p value >0,05) sauf la concentration de triglycéride, on a trouvé une corrélation (Sig = 0.004 < 0.05), avec un coefficient de corrélation de Pearson (0,594) qui est relativement moyen donc la force de cette corrélation est moyenne.

En conclusion, on s'est heurté à plusieurs limitations principalement : Le nombre réduit des patients et l'absence d'une population témoin, ce qui explique que plusieurs résultats étaient non significatifs, une étude sur une série plus grande serait d'un grand intérêt.

Dans notre étude nous n'avons pas pu utiliser les résultats du dosage de la statine et comparer entre les patients dans l'étude descriptive à cause du nombre réduit des échantillons recueillis.

Conclusion

A la lumière de notre étude, nous avons pu déterminer et décrire le profil lipidique et lipoprotéique des diabétiques et établir l'efficacité du traitement par statine en vue d'améliorer ce profil. Les anomalies du métabolisme des lipoprotéines sont l'un des principaux facteurs contribuant au risque cardiovasculaire chez les patients atteints de DT2, et la dyslipidémie diabétique comprend non seulement des anomalies lipoprotéiques quantitatives mais aussi qualitatives et cinétiques qui sont intrinsèquement athérogènes. Les anomalies quantitatives primaires (caractéristiques) sont l'hypertriglycéridémie, accompagnée d'une hyperlipidémie postprandiale prolongée et d'une augmentation des niveaux de particules résiduelles, et d'une diminution du HDL -des taux de cholestérol secondaires à une augmentation du taux de catabolisme des HDL. Les anomalies qualitatives les plus fréquentes, comprennent une augmentation de la grande taille des particules VLDL (VLDL1), une plus grande proportion de petites particules LDL denses, une sensibilité accrue des LDL à l'oxydation, une augmentation de la teneur en triacylglycérol des LDL et des HDL, et la glycation des apolipoprotéines. Bien que les niveaux de LDL puissent être normaux chez les patients atteints de DT2, le temps de séjour dans le plasma LDL est augmenté en raison d'un taux de renouvellement plus lent, ce qui peut induire la promotion du dépôt de lipides dans les parois des artères. De plus, les effets cardioprotecteurs habituels des HDL sont réduits ou supprimés dans le DT2.

Le traitement avec une statine réduit le risque d'avoir un événement ASCVD chez toutes les personnes, y compris celles atteintes de DT2. Les statines restent la pierre angulaire de la gestion des lipides dans le diabète. La grande majorité des patients atteints de DT2 devraient se voir proposer un traitement par statine à un moment de leur vie, sauf peut-être ceux qui développent la maladie lorsqu'ils sont très vieux. L'efficacité des statines dans la prévention des événements CV est incontestable et les patients doivent être assurés que les bénéfices des statines dans la prévention des événements cardiovasculaires l'emportent largement sur le risque potentiel d'élévation incidente de la glycémie. Il est à noter qu'un traitement par statine n'est prescrit que si après un régime alimentaire sérieux le bilan lipidique reste perturbé.

Cependant, de nombreuses questions restent sans réponse (telles que la physiopathologie et les conséquences des anomalies lipidiques qualitatives, les mécanismes précis et les voies de signalisation impliqués dans les anomalies lipidiques liées à la résistance à l'insuline, le rôle potentiel du tissu adipeux et des adipocytokines dans la physiopathologie de la dyslipidémie diabétique) et des études supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes précis de la dyslipidémie diabétique. Une meilleure compréhension des troubles

lipidiques dans le DT2 devrait conduire à un meilleur traitement de la dyslipidémie diabétique. Donc, lorsque les statines sont prescrites il faut les accompagner d'une hygiène de vie adéquate à savoir une alimentation saine et une activité physique régulière.

Référence bibliographique

A

- 1) **-Anne Sillars et al.(2019).** Management of Lipid Abnormalities in Patients with Diabetes 147, Page 1-8.

B

- 2) **-Baigent C., Blackwell L., Emberson J. et al. (2010).** Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a metaanalysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*, 376:1670-1681.
- 3) **-Benhamou P., Y. (2002).** Risque cardiovasculaire et diabète (233d) www.chups.jussieu.f/polys/diabeto
- 4) **-Björntorp P. (1994).** Fatty acids, hyperinsulinemia and insulin resistance: which comes first. *CurrOpinLipidol*, 5 : 166-94.
- 5) **-Boudiaf A.(2015).** De bonnes pratiques en diabétologie à l'usage des Praticiens. P12
- 6) **-BoukliHacène L. (2010).** Associations des facteurs environnementaux avec le risque de la maladie coronaire à Tlemcen (Algérie). *Annales de cardiologie et d'angéiologie*. 59 (4): 205-208
- 7) **-Brites F., D. Fruchart J., C. Castro G., R. Wikinski R., L. (1988).** Abnormal reverse cholesterol transport in type II diabetes 1065-69. In : **Atherosclerosis X.**,
- 8) **-Bruckert E. (2007).** Stratégie de la prise en charge des dyslipidémies athérogènes. *Cardiologieet maladies vasculaires*. P 287-291.
- 9) **Bullen C.(2008).** Impact of tobacco smoking and smoking cessation on cardiovascular risk and disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 6: 883–895.
- 10) **-Buysschaert M. (2012).** Diabétologie clinique. 4e ed. Bruxelles: De Boeck Supérieur.
- 11) **-Buysschaert M. et Hermans M., P. (1998).** Critères révisés et nouvelle classification des diabètes sucrés. *Louvin Med*. 117: 1-6.

C

- 12) **Canada, 2015 G.o.** Type 2 diabetes.

- 13) **Canadian Journal of Diabetes, (2008)** Lignes directrices de pratique clinique 2008 de l'Association canadienne du diabète pour la prévention et le traitement du diabète au Canada ,Septembre 2008 ; SI -S225.
- 14) **Carey M., C. Small D., M. Bliss C., M. (1983).** Lipid digestion and absorption. *Ann Rev Physiol*, 43 :651-677.
- 15) **Cederberg H, Stančáková A, Yaluri N, et al. (2015)** Increased risk of diabetes with statin treatment is associated with impaired insulin sensitivity and insulin secretion: a 6 year follow-up study of the METSIM cohort. *Diabetologia.*;58(5):1109–1117.
- 16) **Chikouche. A ; 2014.** Exploration du métabolisme des lipides
- 17) **Christians U., Jacobsen W., Floren I., C. (1998).** Metabolism and Drug Interactions of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitors in Transplant Patients: Are The Statins Mechanistically Similar? *Pharmacol. Ther*, 80, 1, 41-43 122.
- 18) **Colhoun H., M. Betteridge D., J. Durrington P., N. et al. (2004).** Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 364 :685 -696.

D

- 19) **Dallongeville J. (2006).** Le métabolisme des lipoprotéines. *Cahier de nutrition et de diététique*, 41(1): 55-60.
- 20) **Dallongeville J., Fruchart J., C. (1998).** Post-prandial dyslipidemia: a risk factor for coronary heart disease. *Ann NutrMetab*, 42: 1-11.
- 21) **Deborah L. Gater, Valérie Réat, Georges Czaplicki Olivier Saurel, Franck 27) -**
- 22) **Delattre J., Durand G., Jardillier J., C. (2003)** Biochimie pathologique Aspects moléculaires et cellulaires. Paris : Médecine-Sciences Flammarion.
- 23) **Descamps O S;** Recommandation dans le traitement des dyslipidémies chez les patients diabétiques : un choix raisonné ? O.S. Descamps. P118.
- 24) **Diabetes U., K. (2009).** Diabète Fiche pratique santé l'association caritative dédiée aux diabétiques Révisée : mars, Site Internet: www.diabetes.org.uk
- 25) **Diallo Aïssata Diarra, (2006).** Evènements cardiovasculaires chez les hypertendus diabétiques et non diabétiques au CHU point G. Thèse, Med, Bamako, 109.
- 26) **Donath M., Y. Shoelson S., E. (2011).** Type 2 diabetes as inflammatory disease. *Nat Rev Immunol* .11:98–107.

- 27) **Downs J R, Clearfield M, Weis S, et al.** Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA*. 1998;279(20):1615-22.
- 28) **Durlach V. (1999).** Lipémie postprandiale. *Métabolismes-Hormones-Nutrition*, 3 : 77-81.

E

- 29) **Everhart J., E. Pettitt D., J. Bennett P., H. Knowler W., C. (1992).** Duration of obesity increases the incidence of NIDDM. *Diabetes*, 41. P: 235-240.
- 30) **Executive Summary(2012).** Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*, 35: S4–10.

F

- 31) **Falguieres F (2017).** Etat des lieux de la délivrance des statines de 2014 à 2014 en MIDI-PYRENEES: La mise à disposition de l'atorvastatine, GÉNÉRIQUE DU TAHOR®, A-Telle modifie le profil de délivrance des statines. p22
- 32) **FALGUIERES FAVRE (2007).** État Des lieux de délivrance des statines de 2012 en 2014 en MIDI-PYRENEES : la mise à disposition de l'atorvastatine, GÉNÉRIQUE DU TAHOR®, A-Telle modifie le profil de délivrance des statines ? p6.
- 33) **Farnier M. (1999).** Place des différentes statines. *Presse Med*, 28 :36, 2002-2010.
- 34) **Fédération des associations algérienne des diabétiques FAAD (2016).** La prévalence du diabète. Algérie presse.
- 35) **Fédération International du Diabète. (2013).** Atlas du Diabète 6ème Edition. http://www.idf.org/sites/default/files/FR_6E_Atlas_full.pdf.
- 36) **Fédération Internationale du Diabète. (2013).** Réponse de la FID à la consultation de l'OMS portant sur le Plan d'action mondial 2013-2020 pour la prévention et le contrôle des MNT. Bruxelles: FID.
- 37) **Féry F., Paquot N. (2005).** [Etiopathogenesis and pathophysiology of type 2 diabetes]. *Rev Médicale Liège*; 60: 361–8.
- 38) **Fève B., Bastard J. F., Vidal H. (2006).** Les relations entre obésité, inflammation et insulino-résistance : Acquisitions récentes. *Comptes Rendus Biologies*. 329: 587–597.

- 39) **Fisher N., Ganassia P., et Ganassia E. (2011).** Diabète sucré de type 1 et 2. *Endocrinologie Nutrition Paris*, 134-244
- 40) **Fontbonne A., Eschwege E., Cambien F., Richard J., L. Ducimetiere P., Thibault N., F, et al. (1989).** Hypertriglyceridaemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. *Diabetologia* .32:300–304 Results from the 11-year follow-up of the Paris Prospective Study.
- 41) **Fox CS, Pencina MJ, Wilson PW, Paynter NP, Vasan RS, D'Agostino RB Sr.** Lifetime risk of cardiovascular disease among individuals with and without diabetes stratified by obesity status in the Framingham heart study. *Diabetes Care*. 2008;31:1582–4.
- 42) **Francesco C., Grant P., J. Aboyans V., Bailey C., J. Ceriello A., Delgado V., et al (2019).** The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>
- 43) **Friedman S, Villa G, Christine M. (1996).** Diabète insulinodépendant, stress et troubles psychiatrique. *Encycl. Med. Chir. EMC. Psychiatrie*. 37-665 : A10.

G

- 44) **Girerd X, (2002).** Le risque cardiovasculaire chez le diabétique hypertendu, *Le cardiologue- tome 1. 5. Paris ; Edit Médical. ; 7-11.*
- 45) **Graille V., Ferrieres J., Amouyel P., et al. (2000).** Associations between classical cardiovascular risk factors and coronary artery disease in two countries at contrasting risk for myocardial infarction: the Prime Study. *Am J cardiol*, 74: 191-198.
- 46) **Grimaldi A. (2000).** Questions d'internat, Diabétologie. Faculté de médecine Pierre.
- 47) **Grimaldi A, (2000).** Diabétologie. Université Pierre et Marie Curie (France) ,17-93

H

- 48) **Hanaire H. (2005).** Le diabète : facteur de risque cardiovasculaire décembre, 129 - III.

- 49)-**Helmrich S., P. Ragland D., R. Leung R., W. Paffenbarger R., S., Jr. (1991).** Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 325: 147-52.
- 50)-**Howard B., V. Robbins D., C. Sievers M., L. Lee E., T. Rhoades D., Devereux R., B. et al.(2000).** LDL cholesterol as a strong predictor of coronary heart disease in diabetic individuals with insulin resistance and low LDL: The Strong Heart Study. *ArteriosclerThrombVascBiol*, 20:830–835.

I

- 51)-**Ikeda Y., Ashida Y., Fukuoka A. et coll.** Mechanism of the production of small dense.

k

- 52)**Kannel WB, McGee DL.** Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA*. 1979;241:2035–8.
- 53)-**Kownator S. (2019).** Recommandations ESC 2019 : Dyslipidémies. P 01.

L

- 54)-**Lagrost L., Chapman M., J. (1999).** Les LDL petites et denses : une nouvelle dimension dans l'évaluation du risque vasculaire. *Le Courrier de l'Arcol* : 1 : 106-10.
- 55)-**Lamarche B, Despres JP, Moorjani S, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ.** Triglycerides and HDL-cholesterol as risk factors for ischemic heart disease. Results from the Quebec cardiovascular study. *Atherosclerosis*. 1996;119:235–45.
- 56)-**Lamdjadani A. (2017).** Étude épidémiologique sur les facteurs de risques associés au diabète de type 2. p38.
- 57)-**Lecerf J., M. (2000).** Lipides et diabète : comprendre, interpréter et traiter une dyslipidémie chez un diabétique De la physiologie à la physiopathologie. p63-89.
- 58) **Li P, Schwartz JS, Doshi JA. (2016)** Impact of Cost Sharing on Therapeutic Substitution: The Story of Statins in 2006. *J Am HeartAssoc*. 2016 Nov11;5(11).
- 59)-**Liste modèle de l'OMS des médicaments essentiels (2015).** Genève, Organisation mondiale de la Santé.

M

- 60) **-Mach F., Baigent C., Catapano A., L. Koskinas K., C. Casula M., et al. (2019).** The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS), ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
- 61) **-Mano Y., Fukushima S., Kuroda H., Ohshima H., Kato Y., Ohuchi K., et al.(2015).** Adherence to changing from brand-name to generic atorvastatin in newly treated patients: a retrospective cohort study using health insurance claims. *J Pharm Health Care Sci*, 1:12.
- 62) **Marshall WJ., Bangert SK., Raynaud E.** 2005 *Biochimie médicale: physiopathologie et diagnostic* : 244-248
- 63) **-Meneton P. (2006).** Actualités sur le diabète de type 2. *Journal de pédiatrie et de puériculture*, 19: 190-1.
- 64) **-Monnier L. (2014).** *Diabétologie*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson.
- 65) **-Moussard C. (2010).** *Biochimie et biologie moléculaire*. Boeck Supérieur. Belgique. 365 pages.

N

- 66) **-Nutriments, micronutriments et équilibre alimentaire.** Chapitre 2 les lipides page14-25.Comment on lecrit

O

- 67) **-O'Brien EC, McCoy LA, Thomas L, Peterson ED, Wang TY.** Patient adherence to generic versus brand statin therapy after acute myocardial infarction: Insights from the Can Rapid Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines Registry. *Am Heart J*. 2015 Jul;170(1):55–61
- 68) **-OMS. (2002).** Le Diabète Mellitus. *Bulletin de Faits*, 138. <http://www.who.int/inffs/en/factl38.html>

P

- 69) **-Packard C., J.(1996)**. Plasma lipid and lipoprotein metabolism in the 1990s. What we know and what need to know 1-20. In : Lipids : current perspectives. 1. Lipids and lipoproteins. D.J. Betteridge (Ed), Martin Dunitz (London) Ltd : 114 p.
- 70) **-Perlemuter L., Sélam J., L. Collin de l'Hortet G. (2003)**. Diabète et maladies métaboliques. Paris:*Elsevier Masson*.
- 71) **-Prescrire (2013)**.Statine, Pp01.

R

- 72) **-Rodier M. (2001)**. Définition et classification du diabète. Médecine Nucléaire – Imagerie fonctionnelle et métabolique; 25 (2): 5-18.
- 73) **-Ruiz J. (1995)**. La mesure de la Lp (a) doit-elle être effectuée en routine chez le diabétique ? Diabétologie et facteurs de risque; 1 : 11-5.

S

- 74) **-Sabourin G. (2014)**. Diabète et maladies cardiaque. Le Bel Age. Juin.
- 75) **-Sacks F., M. Pfeffer M., A. Moye L., A. et al. (1996)**. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *NEnglJMed*. 335(14):1001-9.
- 76) **Saïle R. et Taki H. (2007)**. Cholestérol, lipoprotéines et athérosclérose : de la biochimie à la physiopathologie. Les Technologies de Laboratoire 2: 4-11.
- 77) **santé D.Q.É.d.p.d.l. (2014)** Comprendre le diabète, types de diabète. [statistique] [cited 2017 08-07]; May 2014:[Available from: <http://www.diabete.qc.ca/fr/comprendre-lediabete/tout-sur-le-diabete/types-de-diabete>.
- 78) **-Santé, O.m.d.l. (2016)**. Rapport mondial sur le diabète. [cited 2017 08-07]; Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254648/1/9789242565256-fre.pdf>
- 79) **-Schwartz Jean (1994)**. Les médicaments de l'angine de poitrine. Paris: Masson, p271-299.
- 80) **-Schwartz Jean (2000)**. Les médicaments de l'angine de poitrine. Paris: Masson, 1994, p271-299] [Backmantit, Kyrklund C., Kivistok.T Plasma concentrations of active simvastatin acid are increased by gemfibrozil. Clin. Pharmacol. Ther. 68, 2, 122-129.
- 81) **Simoens S, Sinnaeve PR**. Generic atorvastatin, the Belgian statin market and the cost-effectiveness of statin therapy. Cardiovasc Drugs Ther. 2013 Feb;27(1):49–60.

- 82) -**Steyn N., P. Mann J., Bennett P., H. Temple N., Zimmet P., Tuomilehto J., et al., (2004).** Diet, nutrition and the prevention of type 2 diabetes. *Public Health Nutr*, 7: 147-165.

T

- 83) -**Taskinen M., R. (1998).** Smith. Lipid disorders in NIDDDM : implications for treatment. *J Intern Med*, 244: 361-70.
- 84) -**Trialists C., Baigent C., Blackwell L., Emberson J., Holland L., E. Reith C., et al. (2010).** Cholesterol Treatment.Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*, 376: 1670–81.
- 85) -**Turner R., C. Millns H., Neil H., A. Stratton I., M. Manley S., E. Matthews D., R. et al. (1998).** Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *Br Med J*, 316:823–828.
- 86) -**Turpin G., Brckert E. (1999).** Les hypercholestérolémies familiales. *Ann Med interne*. 150 (8) :605-614.

V

- 87) -**VALDIQUIE P.** Biochimie clinique. Editions Médicales Internationales. 2ème Ed. 332 pages.
- 88) -**Vergès B. (2004).** Hyperlipidémie des diabétiques. P 106-109
- 89) -**Vergès B. (2007).** Pathophysiology of dyslipidemia in patients with metabolic syndrome or type 2 diabetes mellitus. *Nutrition clinique et métabolisme*. 21: 9-16.
- 90) **Vergès B.** Physiopathologie des dyslipidémies du diabétique. *Dyslipidémies du diabétique*. Paris: John LibbeyEurotext; 2002. p. 17–39
- 91) -**Vergès. B. (2015).** *Diabetologia* 58:886–899 ; Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? p890.
- 92) -**Vialettes B., Atlan C., Conte-D., Raccach D., Simonin G. (2006).** Diabète sucré de type 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte. Complications. *Endocrinologie nutrition*. Faculté de médecine de Marseille. P : 1-45.
- 93) -**Vidal Recos (2013).** *Dyslipidémies – VIDAL*.

W

- 94)-**Wei X., Meng E., Yu S., A. (2015)**. Meta-analysis of passive smoking and risk of developing Type2 Diabetes Mellitus. *DiabetesRes Clin Pract*;107:9-14.
- 95)-**Wémeau J., L. Vialettes B., Schlienger J., L. (2014)**. Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition. Issy-les-Moulineaux:*Elsevier Masson*.
- 96)-**Wémeau J., L. Vialettes B., Schlienger J., L. (2014)**. Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition pour le praticien. Paris, France: Masson.
- 97)-**West K., M. Ahuja M., M. Bennett P., H. Czyzyk A., De Acosta O., M. Fuller J., H. et al. (1983)**. The role of circulating glucose and triglyceride concentrations and their interactions with other "risk factors" as determinants of arterial disease in nine diabetic population samples from the WHO multinational study. *Diabetes Care*, 6:361–369.

Y

- 98)-**Young J. (2011)**. Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques. 2e ed. Issy-lesMoulineaux: *Elsevier Masson*.
- 99)-**Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., et al. (2004)**. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 364(9438):937-52.

Weblogie:

- 100) -<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/statines>.
- 101) -<https://sante.lefigaro.fr/actualite/2008/12/04/9342-generiques-petites-differences-avec-originaux>

Annexes

Annexe 01 : Questionnaire

Nom :.....

Age :.....

Poids :.....Kg Taille:.....m

IMC:.....Kg/m² Ville :.....

Sexe :

féminin

masculin

ATCD personnel

HTA : Oui Non

Diabète : Oui Non

Dyslipidémie : Oui Non

Consanguinité : 1er degré Oui Non

2ème degré Oui Non

Fumeur : Oui Non

Traitement : Oui Non

Si oui quel est l'origine de votre traitement :

Molécule mère

Générique

Posologie (dose) :

....

Quel est le type de statine que vous suiviez :

Examen biochimique : Bilan lipidique :

| Avant statine | Après statine |
|---------------|---------------|
| Chol : | Chol : |
| Trg : | Trg : |
| HDL : | HDL : |
| LDL : | LDL : |

| | N | Minimum | Maximum | Moyenne | Erreur standard | Ecart type | Variance |
|------------------------|----|---------|---------|---------|-----------------|------------|----------|
| Age | 22 | 53 | 87 | 66,64 | 2,046 | 9,594 | 92,052 |
| Poids | 22 | 59 | 92 | 73,41 | 1,766 | 8,285 | 68,634 |
| IMC | 22 | 20,00 | 31,83 | 26,6327 | ,58866 | 2,76105 | 7,623 |
| HDL2 g/l | 22 | ,25 | ,69 | ,4350 | ,02699 | ,12659 | ,016 |
| dosage mg | 22 | 10 | 40 | 15,91 | 1,565 | 7,341 | 53,896 |
| chol1 g/l | 22 | 1,70 | 3,40 | 2,2782 | ,08698 | ,40795 | ,166 |
| trg1 g/L | 22 | ,79 | 4,21 | 2,0950 | ,21147 | ,99190 | ,984 |
| HDL1 g/L | 22 | ,23 | ,57 | ,3668 | ,02110 | ,09897 | ,010 |
| LDL1 g/L | 22 | 1,00 | 2,22 | 1,3659 | ,08280 | ,38835 | ,151 |
| chol2 g/L | 22 | 1,03 | 2,52 | 1,7086 | ,08699 | ,40804 | ,166 |
| trg2 g/l | 22 | ,33 | 3,24 | 1,3364 | ,14066 | ,65974 | ,435 |
| LDL2 g/L | 22 | ,53 | 1,92 | 1,0895 | ,07542 | ,35373 | ,125 |
| N valide(liste) | 22 | | | | | | |

Tableau 07 : Répartition des diabétiques selon les caractères quantitatives avant et après statine