

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère d'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Abou Bekr Belkaid -Tlemcen-

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre et de l'Univers

Département de Biologie



Thèse de doctorat en Biologie

Option : Biochimie

Contribution à l'étude de la relation entre l'hypertriglycéridémie et Athérosclérose chez les patients du CHU de Tlemcen (Algérie) ayant un syndrome métabolique : Aspects biochimique et Génétique

Présentée par : Meryem ABIAYAD

Soutenu le :07 /07/ 2018 Devant le jury composé de :

Mme SOULIMANE Nassima	Professeur	Université de Tlemcen	Présidente
Mme LAMRI Myriem	Professeur	Université d'Oran	Examinatrice
Mme BOUBLENZ A Lamia	M.C. (A)	Université de Tlemcen	Examinatrice
Mr SENHADJI Rachid	Professeur	Université d'Oran	Examineur
Mr BENYOUCEF Mohamed	Professeur	Université de Tlemcen	Directeur de Thèse

Année universitaire : 2017-2018

REMERCIEMENTS

Je remercie Mme SOULIMANE-MOKHATRI Nassima, Professeur à l'université Abou Bekr Belkaid de Tlemcen, d'avoir accepté de présider ce jury.

Qu'elle trouve ici mon profond respect.

Mes vifs remerciements vont également à Mme LAMRI-SENHADJ Meriem, Professeur à l'université d'Oran, qui a accepté de juger ce travail malgré son calendrier trop chargé. Quelle trouve ici ma profonde gratitude.

Je tiens à remercier Mr SENHADJI Rachid, professeur à l'université d'Oran, pour avoir accepté de participer au jury de cette thèse.

Mes profonds remerciements vont à Mme BOUBLENZA Lamia Maître de conférences (A) à l'université Abou Bekr Belkadi de Tlemcen.

Je remercie Mr BENYOUCEF MOHAMED, Professeur à l'Université Abou Bekr Belkaid de Tlemcen, et directeur du laboratoire de Biochimie CHUTlemcen, pour avoir accepté de diriger ce travail, pour ses conseils avisés, et son aide précieuse. Je lui exprime toute ma reconnaissance.

Je tiens aussi à exprimer mes remerciements à Mr BRUNETTI, Mme FOTI, Professeurs à l'université de callabria, ITALIE pour m'avoir accepté dans leurs laboratoires. A Mr ABBOU, médecin Cardiologue au CHU Tlemcen d'avoir accepté le suivie des patients et la réalisation des différents paramètres cardiologiques. A Mme CHABNI, professeur en épidémiologie au CHU Tlemcen, Mr BORSAL, professeur de statistique à l'université de Tlemcen, Mr CHIEFARI, enseignant chercheur a l' universite de callabria, Mr BEHADADA, enseignant chercheur a luniversite de tlemcen, pour leurs aides dans la réalisation du traitement statistique.

Je tiens aussi à exprimer mes remerciements à l'Université de Mascara, pour m'avoir accordé la permission d'un stage de courte durée à l'Université de callabria Italie,

Mes sincères remerciements s'adressent également :

-A tous les membres du laboratoire de biochimie CHU_TLEMCEN.

-Aux membres du laboratoire d'analyse de l EPSP SIDICAKER TLEMCEN

*-Aux membres du laboratoire de biochimie, service de néphrologie
CHU_TLEMCEN.*

*-Aux membres du service de neurologie, CHU_TLEMCEN, et particulièrement
Dr LEMRINI Nawel.*

-Aux membres du service de médecine interne, CHU_TLEMCEN.

-Aux membres du Service de transfusion sanguine, CHU_TLEMCEN.

*-Aux bénévoles de la protection civile, unité babwahrane et remchi, avec
l'aimable autorisation du Dr Taleb.*

*-Aux membres du laboratoire de biologie moléculaire, université de Tlemcen
particulièrement Dr REBIAHI et Melle Amira NAHET.*

*-A tous les membres du laboratoire Health science (Université de callabria), et
particulièrement à Monsieur ARCIDIACONO, chercheur à l'université de callabria
pour son aide précieuse et ses fructueux conseils. Mes sincères remerciements pour
Sebatiano, Franschesco, Rosantony, Annalisa, Maria, Ivan, Tiziana....*

*- A M^{elle} Imane Nedjar, maitre assistante a l'école doctorale pour sa précieuse
aide dans la réalisation de ce me manuscrit,*

*- A Mme Breksi samira, doctorante a luniversite de tlemcen ma coequipie lors
du travail de thèse.*

- A tous les membres de ma famille.

*Enfin, que toutes les personnes qui m'ont aidé et encouragé pour
l'aboutissement de ce travail, trouvent ici mes sinceres remerciements.*

ABSTRACT:

Aim: Hypercholestérolémia and hyper LDL-C are associated with the atherosclerosis. The current study was performed to evaluate the implication of the total triglycerides, the lipoproteins triglycerides (HDL, LDL, VLDL) and apolipoproteins (ApoA1, ApoB100) with subclinical atherosclerosis in one hand, and to determine whether lipoprotein lipase polymorphism HindIII rs320 of lipoprotein lipase gene could be associated with moderate hypertriglyceridemia in the other hand.

Methods: Prospective transversal study was conducted in patients with metabolic syndrome free from cardiovascular disease. The lipids, lipoproteins and apolipoproteins were measured. The lipoproteins (HDL, LDL, VLDL) were obtained by the precipitation method. The media intima thickness and carotid plaque were evaluated by ultrasonography. The polymorphism Hind III (rs320) was assessed by PCR-RFLP. Logistic regression, multivariate analysis and analysis tree were used to look for the different associations.

Results: Hypercholestérolémia was founded in 41.92% patients, hypertriglyceridémia in 56.07%, hypo-C-HDLemia in 63.5%, hyperLDL-Cemia in 5.60%, hyperLDL-TGemia, hyperLDL-TGemia and hyperVLDL-TGemia in 47.38%, 40.49%, 54.28% respectively. The CP incidence was 60% among the participants and 77.14% have a carotid plaque and/or media intima thickness ≥ 0.7 mm. The HDL-C was the only lipoprotein associated with the carotid plaque after adjustment of the age, the sex and BMI (OR: 0.007 P: 0.046) with the logistic regression analysis, HDL-C (< 0.35 g/l), ApoA1 (< 1.43 g/l) and VLDL-TG (> 0.656 g/l) are implicated in the presence of CP with the analysis tree analysis. The logistic regression analyses showed no significant association with Hind III genotype and hypertriglyceridemia (TG ≥ 1.5 g/l or TG lower treatment) (P=0,455), metabolic syndrome (P=0,455), hypertension (P=0,802) and type 2 diabetes (P=0,144). In terms of plasma biomarkers, although not statistically significant, there was a difference in TG levels (P $> 0,05$), which was lowest among carriers of the homogenous mutant allele(H-).

Conclusion: Lower level of HDL-C is associated with CP, HDL-C, ApoA1, and high level VLDL-TG but not total cholestérol, and LDL-C are useful parameters in the assessment of initial atherosclerosis in metabolic syndrome. In this study there was no association between the rare allele(H-) and disease protection, and between the frequent allele(H+) and disease prevalence (hypertriglyceridemia, metabolic syndrome, hypertension, type 2 diabetes).

KEYS WORDS: Triglycerids, Lipoproteins (HDL-C, HDL-TG, LDL-C, LDL-TG, VLDL-C, VLDL-TG), Metabolic syndrome, media intima thickness, carotid plaque. polymorphism, Hind III rs 320 of lipoprotein lipase

Résumé :

Objectif : L'hypercholestérolémie et l'hypercholestérol-LDLémie sont associées à l'athérosclérose (AS). La présente étude a été réalisée pour évaluer l'implication des triglycérides totaux et les triglycérides des lipoprotéines (HDL, LDL, VLDL) avec l'athérosclérose subclinique d'une part, et pour voir l'association du polymorphisme Hind III rs320 du gène de la lipoprotéine lipase avec l'hypertriglycéridémie d'autre part.

Méthodes : Une étude prospective a été menée chez des patients atteints du syndrome métabolique sans antécédents de maladies cardiovasculaires du CHU Tlemcen. Les lipides, les lipoprotéines et les apolipoprotéines ont été mesurés. Les lipoprotéines (HDL, LDL, VLDL) ont été obtenues par la méthode de précipitation. Les apolipoprotéines par la méthode immunoturbidimétriques. La mesure de l'épaisseur media intima et de la plaque carotidienne ont été évaluées par échographie. Le polymorphisme Hind III était évalué par la PCR-RFLP. L'analyse multivariée, la régression logistique et les arbres de décisions étaient utilisés pour l'étude des différentes associations.

Résultats : Une hypercholestérolémie chez 41.92%, une hypertriglycéridémie chez 56.07%, hypoC-HDLémie chez 63.5%, une hyperLDL-Cémie chez 5.60%, hyperLDL-TGémie, une hyperLDL-TGémie et une hyperVLDL-TG-émie respectivement chez 47.38%, 40.49%, 54.28%. L'incidence de la plaque carotide était de 60% chez les participants, 77.14% présentent une plaque carotide et/ou une épaisseur media intima > 0.7mm. Le HDL-C était la seule fraction associée à la plaque carotide après ajustement de l'âge, du sexe et de l'IMC (OR : 0.007, P : 0.046) avec l'analyse de régression logistique. Les analyses de régression logistique n'ont pas montré d'association significative entre le génotype homozygote sauvage H+H+ du Hind III et l'hypertriglycéridémie ($TG \geq 1.5g / l$) (P = 0.455), le syndrome métabolique (P = 0.455), l'hypertension (P = 0.802), le diabète type 2 (P = 0.144). En termes de biomarqueurs plasmatiques, Des taux de TG (P > 0.05), était le plus faible parmi les porteurs de l'allèle mutant homogène (H-) et des taux élevés de TG étaient observés chez les porteurs de l'allèle H+. Ces différences n'étaient pas statistiquement significatives. **Conclusion :** Le niveau inférieur de HDL-C est associé à la plaque carotide, HDL-C, ApoA1, et VLDL-TG à haut niveau mais pas de cholestérol total, et LDL-C sont des paramètres utiles dans l'évaluation de l'athérosclérose initiale dans le syndrome métabolique. Dans cette étude, il n'y a pas d'association entre l'allèle rare (H-) et la protection contre les maladies, et entre les allèles fréquents (H+) et la prévalence de la maladie (hypertriglycéridémie, syndrome métabolique, hypertension, diabète de type 2).

Mots clefs : Triglycérides, Lipoprotéines (HDL-C, HDL-TG, LDL-C, LDL-TG, VLDL-C, VLDL-TG), Syndrome métabolique (SM), Epaisseur media intima (EIM), plaque carotide (PC), polymorphisme Hind III de la lipoprotéine lipase

ملخص

الهدف :

المستوى العالى فى الدم من الكولسترول العام و كولسترول البروتين الدهنى منخفض الكثافة مرتبطان بتصلب الشرايين الغرض من هذه الدراسة هو تقييم تورط ثلاثى الجليسيريدالعام فى الدم و فى البروتينات الدهنية مع مرض تصلب الشرايينالكلينيكي من جهة و من جهة اخرى البحث عن ارتباط البوليمورفيزم التابع لجين الليبازمع المستوى العالى من ثلاثى الغليسيريد فى الدم.

الطريقة:

أجريت دراسة استطلاعية للمرضى الذين يعانون من متلازمة الايض دون وجود اى تاريخ مرضى للقلب والأوعية الدموية في مستشفى تلمسان. تم قياس الدهون والبروتينات الدهنية والابوبروتينات الدهنية . البروتين الدهنى الكثافة , البروتين الدهنى عالى الكثافة تم الحصول عليهم بطريقة الهطول.بروتين الدهنى جد منخفض تم قياس سمك الوسائط الداخلية وطبقة الشريان السباتي بواسطة الموجات فوق الصوتية. التباين الوراثيHind III تم تقييمه بواسطة PCR-RFLP. تم استخدام التحليل متعدد المتغيرات، الانحدار اللوجستي وأشجار القرار لدراسة الجمعيات المختلفة.

النتائج

الكولسترول العالى يمثل , 41.92% و ثلاثى الدهنيات يمثل , 56.07% فى الدم نسبة ثلاثى الدهنيات فى البروتينات الدهنية الثلاثة هى كمايلى . 54.28%, 40.49%, 47.38% معدل الإصابة بالشريان السباتي يمثل 60 % من المرضى. البروتين الدهنى عالى الكثافة كان الجزء الوحيد المرتبط بالشريان السباتي بعد ضبط العمر والجنس ومؤشر كتلة الجسم بالتحليل اللوجيستي . لم تظهر تحاليل الانحدار اللوجستي ارتباطاً كبيراً بين النمط الوراثي المتجانس الوحشي و المستوى المرتفع من ثلاثى الدهنيات, متلازمة الايض, ارتفاع ضغط الدم و مرض السكرى .

الخاتمة

المستوى المنخفض من كولستيرول البروتين الدهنى عالى الكثافة كان الجزء الوحيد المرتبط بالشريان السباتي المستوى المرتفع من ثلاثى الدهنيات فى بروتين الدهنى جد منخفض الكثافة من ا لمؤشرات المفيدة في تقييم تصلب الشرايين الأولي في متلازمة الايض.

الكلمات المفتاحية

ثلاثى الدهون , بروتين الدهنى , متلازمة الايض , تصلب الشرايين,التباين الوراثي, بروتين الدهنى الليباز

ABSTRACT:

Obiettivo: L'ipercolesterolemia ed in particolare l'aumento del colesterolo LDL sono associati con l'aterosclerosi. Il presente studio è stato condotto per valutare il coinvolgimento di trigliceridi totali, lipoproteine (HDL, LDL, VLDL) e apolipoproteine (ApoA1, ApoB100) con l'aterosclerosi subclinica e determinare se il polimorfismo Hind III rs320 del gene della lipoprotein lipasi potrebbe essere associato a ipertrigliceridemia moderata.

Metodi: Uno studio prospettico trasversale è stato condotto in pazienti con sindrome metabolica non affetti da malattie cardiovascolari. Sono stati misurati i lipidi, le lipoproteine e le apolipoproteine. Le lipoproteine (HDL, LDL, VLDL) sono state ottenute con il metodo della precipitazione. Lo spessore dell'intima media e la presenza di placche carotidee sono stati valutati mediante ultrasonografia. Il polimorfismo Hind III (rs320) è stato valutato mediante PCR-RFLP. Regressione logistica, analisi multivariata e analysis tree (I don't know this type of statistical analysis) sono stati utilizzati per cercare le diverse associazioni.

Risultati: L'ipercolesterolemia è stata riscontrata nel 41.92% dei pazienti, l'ipertrigliceridemia nel 56.07%, ridotti valori di HDL nel 63.5%, elevati valori di LDL nel 5.60%, mentre un aumento combinato di trigliceridi e HDL, trigliceridi e LDL, trigliceridi e VLDL è stato riscontrato, rispettivamente, nel 47.38%, 40.49%, 54.28%. L'incidenza tra i partecipanti del CP (for what CP stands???) era del 60% ed il 77.14% aveva una placca carotidea e/o spessore della media intimale ≥ 0.7 mm. L'HDL era l'unica lipoproteina associata alle placche carotidee dopo aggiustamento per età, sesso e BMI (OR: 0.007 P: 0.046) con l'analisi di regressione logistica, HDL ($<0,35$ g / l), ApoA1 (<1.43 g/l) e VLDL-TG (>0.656 g/l) sono coinvolti nella presenza di CP con l'analisi dell'albero di analisi. L'analisi di regressione logistica non ha mostrato un'associazione significativa tra genotipo Hind III ed ipertrigliceridemia (P = 0.455), sindrome metabolica (P = 0.455), ipertensione (P = 0.802) e diabete di tipo 2 (P = 0.144). In termini di biomarcatori plasmatici, sebbene non statisticamente significativi, c'era una differenza nei livelli di TG (P > 0.05), che era più bassa tra i portatori dell'allele mutante omogeneo (H-).

Conclusioni: Ridotti livelli di HDL sono associati a CP, HDL, ApoA1 ed alti livelli di VLDL-TG, ma non al colesterolo totale, ed i valori di LDL sono utili parametri nella valutazione dell'aterosclerosi iniziale nella sindrome metabolica. In questo studio non c'era alcuna associazione tra il raro allele (H-) e la protezione nei confronti della malattia, e tra l'allele frequente (H+) e la prevalenza della malattia (ipertrigliceridemia, sindrome metabolica, ipertensione, diabete di tipo 2)

Parole chiave: Trigliceridi, Lipoproteine (HDL-C, HDL-TG, LDL-C, LDL-TG, VLDL-C, VLDL-TG), Sindrome Metabolica, spessore medio-intimale, placche carotidee, polimorfismo Hind III rs 320 della lipoprotein lipasi

Contents

Liste des figures	6
Liste des tableaux.....	8
Liste des Abréviations.....	10
INTRODUCTION GENERALE	13
Chapitre I : Revue de la littérature	17
1 Métabolisme des Lipides	17
1.1 Digestion des lipides alimentaires	17
1.1.1 La digestion des lipides	17
1.1.2 L’Absorption intestinale des lipides	18
1.1.3 L’Assemblage des lipoprotéines intestinales.....	19
1.2 Métabolisme des TG	19
1.2.1 Lipogenèse.....	20
1.2.2 Stockage des TG	22
1.2.3 Lipolyse	22
1.2.4 Voie de la β oxydation.....	23
1.2.5 La régulation.....	24
1.3 Métabolisme du cholestérol	25
1.3.1 Synthèse du cholestérol	25
1.3.3 Régulation de la biosynthèse	25
1.4 Le métabolisme des phospholipides	27
2 Métabolisme des lipoprotéines	28
2.1 Structure des lipoprotéines.....	28
2.2 Métabolisme des chylomicrons (CM).....	29
2.3 Métabolisme des Lipoprotéines de très basse densité (les VLDL).....	30
2.4 Métabolisme des lipoprotéines de basse densité, les LDL	31
2.5 Métabolisme des lipoprotéines de haute densité HDL	32

2.6	Régulation du métabolisme des lipoprotéines	34
3	Anomalies lipidiques et lipoprotéiques observées au cours du SM et T2D	35
3.1	Lipoprotéines riches en triglycérides	35
3.2	Les LDL	36
3.3	Les HDL.....	37
4	Physiopathologie du syndrome métabolique, du diabète et de l'obésité	37
4.1	Physiopathologie de l'obésité	37
4.1.1	Fonctions métaboliques des adipocytes.....	38
4.1.2	Fonctions sécrétrice et endocrinienne des adipocytes	38
4.1.3	Inflammation du TA	39
4.2	Physiopathologie du diabète type 2	40
4.2.1	Insulinosécrétion.....	40
4.2.2	Insulinorésistance	41
4.3	Physiopathologie du syndrome métabolique	43
4.3.1	Obésité abdominale	45
4.3.2	Résistance à l'insuline	45
4.3.3	Lipolyse et dyslipidémie.....	45
4.3.4	Troubles métaboliques.....	46
4.4	Physiopathologie de l'hypertension artérielle.....	47
4.5	Physiopathologie de l'athérosclérose.....	50
4.5.1	Le rôle des lipides.....	50
4.5.2	Le rôle du tissu adipeux.....	51
5	Lipoprotéine lipase LPL	53
5.1	Structure du gène, de l'ARN et des protéines de la LPL.....	53
5.1.1	Structure du gène LPL.....	53
5.1.2	Structure de l'ARNm.....	54
5.1.3	Structure de la protéine LPL.....	54

5.2	Synthèse et transport de la LPL	55
5.2.1	Synthèse de la LPL	55
5.3	Fonction et l'expression des LPL	56
5.3.1	Fonction biologique de la LPL	56
5.3.2	Expression de la LPL.....	56
5.4	Régulation de la LPL	57
5.4.1	Régulation transcriptionnelle.....	57
5.4.2	Régulation Post-transcriptionnelle	58
5.4.3	Régulation translationnelle et post-translationnelle	58
5.4.4	Régulation par les protéines inactives	58
5.4.5	Régulation hormonale et nutritionnelle de la LPL	59
5.5	Rôle de la lipoprotéine lipase dans l'athérosclérose	60
Chapitre II : Etude du désordre lipidique, lipoprotéique et apolipoprotéique des patients atteints du syndrome métabolique		
1	Matériels et méthodes	62
1.1	Description de la population étudiée.....	62
1.2	Paramètres biochimiques	63
1.2.1	Le dosage du glucose.....	63
1.2.2	Le dosage de la créatinine	63
1.2.3	Le dosage de l'urée.....	64
1.2.4	Le dosage des protéines	64
1.2.5	Le dosage de l'ASAT	64
1.2.6	Le dosage de l'ALAT	64
1.2.7	Le dosage du cholestérol. (CHOD-PAD).....	64
1.2.8	Le dosage des triglycérides (GPO-PAP)	65
1.2.9	Le dosage des apolipoprotéines ApoA1 (Kit Human).....	65
1.2.10	Le dosage des apolipoprotéines ApoB100 (Kit Human)	65

1.3	Paramètres statistiques	65
2	Résultats.....	66
2.1	Répartition de l'échantillon.....	66
2.1.1	Description de la population Générale selon les critères IDF 2005	66
2.1.2	Répartition de l'échantillon selon l'âge et le sexe	67
2.1.3	Répartition de l'échantillon selon le sexe et l'IMC	68
2.1.4	Détermination des mesures anthropométriques dans la population générale et selon le sexe	69
2.1.5	Détermination des mesures anthropométriques selon le sexe et l'âge	70
2.1.6	Répartition de l'échantillon selon les antécédents médicaux en dehors des dyslipidémies	72
2.2	Description de la population selon les caractéristiques biochimiques. Métabolisme glucidique et protéique	74
2.2.1	Détermination des teneurs sériques en glucose, protéines et transaminases dans la population générale	74
2.2.2	Détermination des teneurs sériques en glucose, protéines et transaminase selon le sexe et l'âge	74
2.3	Détermination des teneurs sériques en lipides, lipoprotéines et apolipoprotéines	76
2.3.1	Détermination des teneurs sériques en lipides, lipoprotéines et apolipoprotéines dans la population générale et selon le sexe	76
2.3.2	Détermination des lipides, lipoprotéines et apolipoprotéines selon le sexe et l'âge	79
2.3.3	Détermination des teneurs sériques en lipides, lipoprotéines et apolipoprotéines selon l'IMC	81
2.3.4	Détermination des teneurs sériques en lipides, lipoprotéines et apolipoprotéines selon les antécédents médicaux	82
2.4	Mesures des indices d'athérogénéité	82

2.4.1	Mesures des indices d'athérogénicité dans la population générale et selon le sexe	83
2.4.2	Mesures d'indices d'athérogénicité selon l'âge.....	85
2.4.3	Mesures des indices d'athérogénicité selon IIMC	86
2.4.4	Les mesures des indices d'atherogénicité selon les antécédents médicaux	87
2.5	Evaluation du risque cardiovasculaire	88
3	Discussion.....	91
Chapitre III : Evaluation de l'épaisseur intima média et la plaque carotide chez les patients avec un syndrome métabolique.....		
1	Matériels et méthodes	103
1.1	Description de la population étudiée.....	103
1.1.1	Les critères d'inclusion.....	103
1.1.2	Les critères d'exclusion	103
1.2	Paramètres biochimiques	103
1.3	Paramètres cardiovasculaires	104
1.4	Paramètres statistiques	105
2	Résultats.....	106
2.1	Description de la population Générale selon les critères IDF 2005.....	106
2.2	Description de la population selon les mesures anthropométriques et les caractéristiques biochimiques	107
2.3	Les mesures vasculaires :(plaque carotide et épaisseur intima média)	109
2.4	Association entre les paramètres lipidiques et l'épaisseur intima média.	111
2.4.1	Analyse par la régression linéaire et multivariée.....	111
2.4.2	Analyse par les arbres de décision.....	112
2.5	Association entre les paramètres lipidiques et la plaque carotide.....	114
2.5.1	Analyse par la régression logistique	114

2.5.2	Analyse par les arbres de décision.....	114
Chapitre IV : Association du polymorphisme (HindIII rs320) Du gène de la Lipoprotéine Lipase Avec l'hypertriglycéridémie modérée secondaire au syndrome métabolique		
		123
1	Matériels et méthodes.....	124
1.1	Sujets.....	124
1.2	Paramètres biochimiques	125
1.3	Genotypage	125
1.3.1	Prélèvement sanguin et conservation du sang	125
1.3.2	Extraction de l'ADN.....	125
1.3.3	Quantification de l'ADN	126
1.3.4	Electrophorèse sur gel d'agarose.....	127
1.3.5	Méthode de réaction de polymérisation en chaîne (PCR)	127
1.3.6	Polymorphisme de longueur de fragments de restriction (RFLP)	128
1.4	Traitement statistique.....	130
2	Résultats.....	131
2.1	Description de la population	131
2.2	Caractéristiques biochimiques et anthropométriques	131
2.3	Paramètres génétiques.....	133
2.3.1	Distribution du génotype dans la population d'étude.....	133
2.3.2	Association entre le SNP Hind III320 et les différents composants du syndrome métabolique (régression logistique).....	133
2.3.3	Paramètres lipidiques et glycémiques selon le type du génotype Hind III(régression multiple).....	135
3	Discussion.....	135
	CONCLUSION GENERALE.....	140
	PERSPECTIVES	142
	Références.....	143

Liste des figures

Figure 1 : Formation du chylomicron dans l'entérocyte. (Goodman, 2009)	20
Figure 2 Métabolisme des TG en fonction du contexte nutritionnel.(Ferré, 2007)	21
Figure 3 Lipogenèse et lipolyse. (Rodríguez,2014).....	24
Figure 4 Métabolisme du cholestérol (caen,2013).....	26
Figure 5 Métabolisme des phospholipides (Smit, 1993)	27
Figure 6 Métabolisme des lipoprotéines (Gugnet, 2008).....	32
Figure 7 Rôle métabolique et endocrine de l'adipocyte (Capeau,2006).....	40
Figure 8 physiopathologie des troubles métaboliques (Capeau, 2006)	48
Figure 9 Rôle du baroréflexe dans l'activation sympathique (chapman, 2008)	49
Figure 10 Induction de la dysfonction endothéliale par les facteurs de risque cardiovasculaires communs (Chapman, 2008).....	52
Figure 11 Structure du chromosome de la LPL	54
Figure 12 Caractéristique générale de la population selon l'IDF 2005	66
Figure 13 Répartition de l'échantillon selon l'âge et le sexe	67
Figure 14 Répartition de l'échantillon selon le sexe et IIMC	68
Figure 15 Répartition de l'échantillon selon les antécédents médicaux associés ou isolés hors dyslipidemies	73
Figure 16 Répartition globale de l'échantillon selon le pourcentage des pathologies hors dyslipidémies	73
Figure 17 Répartition de l'échantillon selon les antécédents médicaux associés ou isolés	73
Figure 18 Endroit de mesure de l'EIM et de la plaque (Touboul, 2006).....	105
Figure 19 Endroit et mesure de l'EIM et de la plaque(Touboul, 2006)	105
Figure 20 Caractéristique générale de la population étudiée selon l'IDF 2005.....	106
Figure 21 Evolution de l'épaisseur media intima selon l'âge.....	111
Figure 22 Evaluation des paramètres lipidiques, lipoprotéiques et apolipoprotéiques impliqués dans la présence d'une EIM supérieure à 0.70mm. (Les arbres de décision).....	113
Figure 23 L'évaluation des facteurs lipidiques, lipoprotéiques et apolipoprotéiques impliqués dans la présence de la plaque carotidienne. (Les arbres de décision)	115
Figure 24 sites de coupure de Hind III.....	129
Figure 25 Les différents polymorphismes de Hind III.....	130

Liste des tableaux

Tableau 1 Les critères du syndrome métabolique(Chapman, 2008).....	44
Tableau 2 Caractéristiques générales de la population selon l'IDF.....	67
Tableau 3 Classification de l'IMC selon l'OMS	68
Tableau 4 Détermination du poids et du tour de taille selon le sexe et l' IMC	69
Tableau 6 : Mesures anthropométriques selon le sexe et l'âge.....	71
Tableau 7 Répartition de l'échantillon selon les antécédents médicaux.....	72
Tableau 8 Détermination des teneurs sériques en glucose, protéine et transaminase dans la population générale	75
Tableau 9 Détermination des teneurs sériques en glucose, protéine et transaminase selon le sexe et l'âge.....	75
Tableau 10 Paramètres lipides, lipoprotéines et apolipoprotéines dans la population générale	77
Tableau 11 Paramètres lipides, lipoprotéines et apolipoprotéines selon les deux	78
Tableau 12 Mesures lipidiques, et lipoprotéiques selon le sexe et l'âge	80
Tableau 13 Mesures apolipoproteique selon le sexe et l'âge.....	80
Tableau 14 Détermination des teneurs sériques en lipides, lipoprotéines et apolipoprotéines selon le IMC	81
Tableau 15 Détermination des teneurs sériques en lipides, lipoprotéines et apolipoprotéines général e selon les antécédents médicaux.....	82
Tableau 16 Calcul des indices d'athérogénicité dans la population générale.....	84
Tableau 17 Calcul des indices d'athérogénicité selon le sexe	85
Tableau 18 Rapport des fractions lipidiques selon les classes d'âge.....	86
Tableau 19 Rapport des fractions lipidique selon le IMC	87
Tableau 20 Rapport des fractions lipidiques chez les patients selon les Antécédents médicaux	88
Tableau 21 Evaluation du risque cardiovasculaire dans La population d'étude.....	89
Tableau 22 Pourcentage des désordre lipidiques, lipoprotéiques et apolipoprotéique	90
Tableau 23 Caractéristiques biochimiques de la population générale	107
Tableau 24 Mesures cardiovasculaires :épaisseur intima media et plaque carotide..	110
Tableau 25 les différentes associations entre l'épaisseur média-intima et la plaque carotide	110
Tableau 26 Evolution de l'EIM moyenne,EIM à droite,EIM à gauche selonl'âge	110

Tableau 27 Association entre épaisseur media intima et paramètres biochimiques (régression linéaire et multivarié).....	113
Tableau 28 Association entre plaque carotide et paramètres biochimiques (La régression logistique)	115
Tableau 29 Caractéristiques des patients selon IDF 2005	131
Tableau 30 Caractéristiques biochimiques et anthropométriques des patients et des Témoins.....	132
Tableau 31 Distribution du génotype HindIII dans la population d'étude	133
Tableau 32 Association entre le SNP Hind III320 et les différents composants du syndrome métabolique.(Régression logistique)	134
Tableau 33 Les paramètres lipidiques et glycémiques selon le type du génotype Hind III(régression multiple).....	135

Liste des Abréviations

ABCA1 :	ATP binding cassette transporter A1
ACAT :	Acyl cholestérol acyl transférase
AG :	Acide Gras
AGL :	Acide Gras Libre
AMP :	Adénosine Mono Phosphate
AMPc :	AMP cyclique
AMPK :	AMP-activated protein kinase
Angptl :	Angiopoïétines-Like
ApoA1 :	Apolipoprotéine A1
ApoB100 :	Apolipoprotéine B100
ARF-1 :	ADP Ribosylation Factor-1
AS :	Athérosclérose
CT :	Cholestérol Total
CCK :	Cholécystokinine
CE :	Cholestérol Estérifié
CETP :	Cholestérol Ester Transfer Protein
CM :	Chylomicrons
CPT I :	Carnitine Palmitoyl-Transférase I
CPT II :	Carnitine Palmitoyl Transférase II
DT2 :	Diabète Type 2
EL :	Lipase Endothéliale
FABPc:	Fatty Acid Binding Protein Cytosolique
FABPm :	Fatty Acid Binding Protein » de la membrane plasmique
FATP:	Fatty acid-transporter protein »
GPIHBP1:	Glycosylphosphatidy-anchored high-density lipoprotein binding protein1
HDL:	High Density Lipoprotein
HDL-C:	High Density Lipoprotein-cholestérol
HDL-TG:	High Density Lipoprotein-triglycerides
HMG- CoA :	Hydroxyméthylglutaryl-CoA réductase
HS :	Héparane Sulfate
HSPG:	Héparanes Sulfate Protéoglycanes

SM :	Syndrome metabolique
LPL :	Lipoproteine lipase
AS:	Atheroscleorse
IMT:	Intima Media Thikness
EIM :	Epaisseur intima media
PC:	Plaque carotide
CVD:	Cardiovascular disease
FFA:	Free Fatty Acide
HTA :	Hypertension artérielle
HTG :	Hypertriglycéridémie
IDL :	Intermediate density lipoprotein
IL6:	Interleukine 6
INF γ :	Interféron γ
LCAT :	Lécithine Cholestérol Acyl-Transférase
LCAT:	Lécithinecholestérol-acyl-transférase
LDL:	Low density lipoprotein
LDL:	Low Density Lipoprotein
LDL-C:	Low Density Lipoprotein-cholestérol
LDL-TG:	Low Density Lipoprotein-triglycerids
VLDL:	Very Low Density Lipoprotein
VLDL-C:	Very Low Density Lipoprotein-cholestérol
VLDL-TG:	Very Low Density Lipoprotein-triglycerids
LDLox:	LDLoxyde
LDLsd:	LDL small dense
LH :	Lipase hépatique
LHS :	Lipase hormonosensible
LMF:	Lipase maturation factor 1
LPL:	Lipoprotéine lipase
LRP:	LDL-receptor related protein
LXR:	Liver X-activated Receptor
PL:	Phospholipides
MCV :	Maladies cardiovasculaires
MG :	Monoglycérides
miARN :	MicroARN

MTP :	Microsomal transfer protein) p20
MTP :	Microsomal triacylglycérol transfer protein
NPC1L1 :	Niemann-Pick C1
PCTV :	Prechylomicron transport vesicle
PI-3K :	Phospho-inositide3 kinase
PIP2 :	Phospho-inositol biphosphate
PIP3:	Phospho-inositol triphosphate
PKA:	Protéine kinase A
PL:	Phospholipides
PPAR α :	Peroxisome proliferator-activated receptor alpha
RE :	Réticulum Endoplasmique
RER :	Réticulum Endoplasmique Rugueux
RFLP :	Restriction fragment length polymorphism
PCR :	Polymorphisme chain reaction
SCAP :	SREBP cleavage activating protein
SM-HTG :	Syndrome métabolique et hypertriglycéridémie
SM-NTG :	Syndrome métabolique sans hypertriglycéridémie
SorLA :	Sortiline avec des répétitions de type A
SR- B1:	Scavenger receptor class B type 1
SR-B1 :	Le récepteur éboueur de classe « B » et de type 1
SREBP:	Sterol response element binding protein
SREBP1-c:	Sterol regulatory element binding protein 1-c
TGN:	Trans Golgi network
TNF:	Tumor necrosis factor

INTRODUCTION GENERALE

Le syndrome métabolique (SM) est une collection de facteurs de risque cardiométaboliques qui comprend l'obésité, la résistance à l'insuline, l'hypertension et la dyslipidémie. (**Roberts et al, 2013**) Selon la définition de la NCEP, ATP III National Cholestérol Education Programme -Adult Treatment Programme- the third report). Le SM est présent si au moins trois des cinq critères suivants sont respectés: tour de taille supérieur à 94cm pour les hommes ou 80cm pour les femmes, tension artérielle supérieure à 130/85 mm Hg, triglycérides(TG) à jeun niveau supérieur à 150 mg / dl, taux de cholestérol des lipoprotéines de haute densité (HDL) à jeun inférieur à 40 mg / dl (hommes) ou 50 mg / dl (femmes) et glycémie à jeun supérieure à 100 mg / dl(**Huang, 2009**).Et selon la fondation internationale du diabète (IDF), la définition de SM inclut les mêmes critères généraux et exige la présence de l'obésité centrale comme premier facteur.(**Raoux,2006**) plus deux autres parmi les cinq.

Le SM confère une augmentation de 5 fois le risque de diabète sucré de type 2 (DT2) et de 2 fois le risque de développer une maladie cardiovasculaire (MCV) au cours des 5 à 10 prochaines années (**Alberti et al, 2009**). Les maladies cardiovasculaires (MCV) sont la première cause de mortalité dans le monde (31%). Parmi ces décès, on estime que 7,4 millions étaient dus à une maladie coronarienne et 6,7 millions dus à un accident vasculaire cérébral (**WHO,2015**). En Algérie, les statistiques publiées récemment montrent que 41% des décès sont causés par les maladies cardiovasculaires (**WHO,2016**).La principale cause de MCV est l'athérosclérose (AS), qui cible les artères élastiques et vasculaires de grande et moyenne taille. Elle est caractérisée par l'accumulation dans l'intima de cellules inflammatoires, de cellules musculaires lisses, de lipides et de tissu conjonctif pouvant entraîner la formation de thrombus, après rupture de la plaque d'athérosclérose ou érosion de l'endothélium recouvrant cette plaque (**Avrum,2007**). L'AS est une maladie multifactorielle aux causes multiples : hypertension, tabagisme, le DT2, âge (hommes ≥ 50 ans, femmes ≥ 60 ans), dyslipidémie, inactivité physique et vie stressante. (**Besse et Lellouche ,2010**).

La dyslipidémie associée au SM est considérée comme l'un des facteurs de risque les plus importants dans la pathogenèse de l'AS. Les études épidémiologiques, des études sur des modèles animaux et des essais cliniques prospectifs ont montré la relation causale entre l'hypercholestérolémie, l'élévation des LDL (low density lipoprotein) et les maladies cardiovasculaires incluant les maladies coronariennes, maladies cardiaques, accidents vasculaires cérébraux et artériopathies périphériques (**Lewington et al,2007 ;Stone et**

al,2014 ;Wadhera et al,2016). Cependant, il est important de noter que dans les principales études sur les statines, le risque cardiovasculaire résiduel persiste après une réduction optimale des taux de cholestérol-low density lipoprotein (LDL-C) (**Brown et al, 2001 ; Sampson et al, 2012**).

Il semble que d'autres lipoprotéines sont athérogènes et impliquées dans le processus AS. Certains chercheurs supposent l'implication des TG comme facteur de risque cardiovasculaire. (**Sampson et al, 2012 ; Welty 2013**). Cependant, l'implication des TG comme facteur de risque athérogène n'est pas encore précise. Pour certains c'est un facteur indépendant, pour d'autres, c'est un facteur associé. Les résultats de plusieurs études indiquent que des niveaux élevés de TG (à jeun ou postprandiale), ou plus spécifiquement, des lipoprotéines riches en triglycérides et leurs remnants sont associés de manière indépendante à un risque accru de MCV. (**Alaupovic,2002 ; Chapman et al, 2011 ; Reiner,2017**). Du point de vue métabolique, Les Very low density lipoprotein (VLDL) transportent la plus grande partie des TG dans le plasma. Les voies métaboliques entre VLDL et HDL sont liées. Le cholestérol ester transfer protein (CETP) médie l'échange triglycérides/cholestérol ester (TG / CE) entre HDL et VLDL. Au cours de ce processus, les CE sont transférés des HDL aux VLDL et les TG passent des VLDL aux HDL. (**Chapman et Sposito, 2008 ; Vergès, 2007**). Ce qui engendre des HDL enrichies en TG, meilleur substrat pour la lipase hépatique, ils sont donc éliminés rapidement de la circulation, laissant moins de particules HDL pour participer au transport inverse du cholestérol à partir du système vasculaire (**Huang,2009**). Ce transfert et échange TG / CE se fait aussi avec les LDL. Il est retrouvé une prédominance de particules LDL petite et dense (LDL small dense), enrichies en triglycérides dont le taux apparaît relié à l'hypertriglycéridémie (HTG) et plus particulièrement à l'augmentation des VLDL de grande taille appelée VLDL1. Après phagocytose des LDL petites et denses, les macrophages sont transformés en ce qui initie l'athérogénèse avec l'intervention d'autres facteurs. (**Lamarche et al, 1999**).

Un des mécanismes responsables de l'augmentation du taux et de la taille des VLDL1 est la résistance à l'effet inhibiteur de l'insuline sur la production des VLDL. Cela est dû d'une part à l'augmentation du taux des acides gras libres (AGL) et d'autre part à une augmentation de la lipogenèse hépatocytaire. Les AGL sont augmentés en situation d'obésité du tissu adipeux. La diminution du catabolisme de VLDL est surtout liée à une diminution de l'activité de la LPL qui a été mise en évidence dans le DT2. (**Verges, 2007 et Capeau et al,2006**).

L'obésité centrale semble jouer le rôle de plaque tournante génératrice des autres perturbations du syndrome métabolique. Elle est en particulier à l'origine d'une part de l'insulino-résistance avec une altération de la tolérance au glucose, laquelle à terme, évoluera vers le diabète de type 2, mais aussi d'une hypertriglycémie, secondaire à une hyper-VLDL-émie et à une inactivation partielle de la lipoprotéine lipase, et d'autre part, de l'hypertension artérielle, elle-même induite chez l'obèse par un dysfonctionnement endothéliale et au moins partiellement par une production exagérée par les adipocytes, d'angiotensinogène fournisseur d'angiotensine-substance hypertensive. Il demeure entendu que les mécanismes mis en jeu sont multiples, complexes et souvent interconnectés.

Du point de vue génétique, l'hydrolyse de TG dans les chylomicrons (CM) et les VLDL est essentiellement catalysée par la lipoprotéine lipase (LPL). Cette enzyme multifonctionnelle produite par plusieurs tissus, est liée à l'endothélium vasculaire du muscle strié, du muscle squelettique, du muscle cardiaque, des glandes mammaires et du tissu adipeux. Le gène de cette protéine humaine, est localisé dans la bande p22 du chromosome 8. Plusieurs polymorphismes ont été identifiés dans les régions codantes et non codantes du gène, y compris HindIII dans l'intron 8 (rs320). Le remplacement de la thymine (T) par la guanine (G) abolit le clivage de HindIII en convertissant la séquence de reconnaissance de HindIII (AAGCTT) en (AAGCGT). Il a été émise l'hypothèse que l'allèle H + commun (présence de site de coupe) est associé à une activité LPL inférieure par rapport à l'allèle H rare (absence du site de restriction). Il a été suggéré que les porteurs de génotype H + / H + ont une concentration plus élevée en triglycérides et des concentrations plus faibles de HDL en comparant avec les porteurs du génotype H-H.

Du fait de la place privilégiée des triglycérides dans ces mécanismes, il nous a semblé intéressant d'étudier le rôle des TG. Notamment les fractions riches en TG (VLDL-TG, HDL-TG et LDL-TG) dans le processus de l'AS et l'association du génotype sauvage ou mutant du Hind III de la LPL avec le SM. Pour cela, Nous avons commencé par une étude biochimique, la recherche du profil lipidique, lipoprotéique et apolipoprotéique caractéristique des patients atteints de SM et de chercher l'implication des TG et des fractions riches en TG comme facteur de risque cardiovasculaire.

Ensuite l'étude clinique consiste en la recherche d'une association entre les TG et les fractions riches en TG et les marqueurs de l'AS subclinique à savoir, l'épaisseur intima media (Media Intima Thickness EIM) et la plaque carotide (carotid plaque PC). Enfin, une étude génétique par l'analyse du polymorphisme du SNP 320 (HindIII) dans la population avec SM

et la recherche d'une éventuelle association avec cette pathologie. Ce travail est divisé en quatre chapitres à savoir le chapitre I pour la revue de littérature, le chapitre II pour l'étude du profil biochimique, le chapitre III pour l'étude du profil clinique et enfin le chapitre quatre pour le profil génétique.

Le présent travail, dans sa partie biochimique à été réalisé au sein du laboratoire de biochimie CHU Tlemcen, et dans sa partie génétique dans le laboratoire de biologie moléculaire du département de Health science, Catanzaro, Italie. L'extraction d'ADN a été faite dans le laboratoire de biologie moléculaire au département de biologie de l'université de Tlemcen, le recrutement des patients était réalisé dans l'EPSP de sidi chaker Tlemcen, et celui des témoins dans le siège de la protection civile babwahren Tlemcen et Remchi. Les examens cardiovasculaires étaient faits dans le service de cardiologie CHUTlemcen.

Chapitre I: Revue de la littérature

Chapitre I : Revue de la littérature

Dans ce chapitre, nous avons commencé par un bref aperçu sur le métabolisme lipidique des triglycérides, du cholestérol et des phospholipides, suivie par une description détaillée du métabolisme des lipoprotéines. Ensuite, nous avons exposé les anomalies lipidiques et lipoprotéiques, puis la physiopathologie de l'obésité, du syndrome métabolique, du diabète, de l'hypertension et de l'athérosclérose, et finalement un aperçu sur le gène de la lipoprotéine lipase.

1 Métabolisme des Lipides

1.1 Digestion des lipides alimentaires

Les principaux lipides de l'alimentation humaine ou animale sont constitués essentiellement de triacylglycérols (triglycérides : TG), de phospholipides (PL) et de stérols. Les lipides alimentaires représentent 40% des calories consommées, 95% sont des TG. L'origine des lipides peut être exogène ou endogène. Lorsque l'origine des lipides est exogène (alimentaire), les lipides sont hydrolysés dans la lumière intestinale, libérant les acides gras (AG). Ces AG sont ensuite, après activation en acyl-CoA par l'acyl-CoA synthétase, réestérifiés en TG dans la cellule intestinale, puis liés avec d'autres molécules pour former les chylomicrons (CM). Ces derniers empruntent le système lymphatique et sont déversés dans le réseau veineux périphérique au niveau de la veine sous-clavière gauche.

1.1.1 La digestion des lipides

La digestion des lipides passe par les étapes suivantes : l'hydrolyse des lipides, l'émulsification et la solubilisation micellaire. L'hydrolyse des TG débute dans l'estomac grâce à l'action de la lipase gastrique (**Blanchard et al, 2014**), elle agit en position sn-1 pour libérer le 2,3 diacylglycérol et les AG à chaîne courte (inférieure à 12 carbones) qui rejoignent directement la circulation sanguine par la veine porte. (**Kamoun et al, 2003**)

Les AG contenus dans le chyme gastrique stimulent la libération de la cholécystokinine (CCK) de la muqueuse duodénale, ce qui provoque l'excrétion simultanée des enzymes pancréatiques et des composants biliaires contenues dans la bile (**Marcil et al,**

2004). Les lipides du chyme sont hydrolysés dans le duodénum par les enzymes pancréatiques : la lipase pancréatique, la phospholipase A2 et A1, la cholestérol estérase. L'hydrolyse des lipides nécessite une émulsification en gouttelettes grâce aux sels biliaires. Les produits de la digestion des lipides sont les monoglycérides, le glycérol, les acides gras, le cholestérol et les lysophospholipides. Un environnement particulier doit être créé pour que les lipides puissent être le substrat de leurs enzymes correspondantes, il s'agit de la création de micelles formées par la présence de sels qui permettent leur absorption par la bordure en « brosse » des entérocytes. Les sels biliaires nécessaires à la digestion des lipides sont synthétisés par le foie à partir du cholestérol et sont réabsorbés par l'intermédiaire du cycle entéro-hépatique. Une nouvelle voie semble participer à l'élimination directe du cholestérol dans la lumière intestinale, « l'excrétion trans-intestinale du cholestérol » (TIC Σ). **(Blanchard, 2014)**

1.1.2 L'Absorption intestinale des lipides

L'absorption intestinale des lipides passe par le passage transmembranaire, le transport cytosolique et la réestérification des lipides. Les lipides contenus dans les micelles sont séparés des sels biliaires avant leur absorption par les cellules intestinales. Les produits d'hydrolyse sont transférés dans les microvillosités et les acides biliaires sont absorbés au niveau de l'iléon terminal. A la surface de la bordure en brosse des entérocytes, existe un microenvironnement acide (pH 5,3-6,0) créé par les échanges Na^+/H^+ de la membrane, ce qui entraîne une diminution de la solubilité des micelles. Les AG sont alors dissociés des micelles et protonés, ce qui permet leur passage à travers la membrane microvillositaire de l'entérocyte **(Goodman, 2010)**.

Les AG protonés se déplacent à travers la membrane par un transport passif comme les mouvements flip-flop ou un transport actif par des transporteurs spécifiques. Le « Fatty Acid Binding Protein » de la membrane plasmique (FABPm), une protéine de 40Kda lie avec une grande affinité les AG, les lyso-phospholipides (lyso-PL), et le cholestérol. D'autres transporteurs peuvent être impliqués comme le « Fattyacid-transporter protein » FATP. Le récepteur éboueur de classe « B » et de type 1 (SR-B1) serait une autre protéine candidate qui pourrait activement participer à l'absorption du cholestérol **(Marcil, 2004)**. Un système de transport facilité du cholestérol, le Niemann-Pick C1 (NPC1L1) a été identifié chez les entérocytes. Deux protéines de type ATP-binding cassette (ABCG5 et ABCG8) ont été identifiées dans l'efflux du cholestérol. **(Goodman, 2014)**, l'aquaporine AQP7L de la famille

des « aquaglycerocoporines » est impliquée dans le transport du glycérol. (**Kamoun ,2003**). Le transfert des lipides depuis la bordure en brosse jusqu'au réticulum endoplasmique à travers le milieu cytosolique requiert l'implication de deux « Fatty Acid Binding Protein Cytosolique » FABPc (**Marcil, 2004**). Dans les entérocytes, les lipides sont à nouveau synthétisés à partir des lysophospholipides pour les phospholipides par l'enzyme lysophospholipide acyltransférase, des monoglycérides pour les triglycérides par la monoacylglycérol acyltransférase, la diacylglycérolacyltransférase et du cholestérol qui est estérifié en cholestérol ester par l'ACAT (Acyl-CoA Cholestérol Acyl Transférase).

1.1.3 L'Assemblage des lipoprotéines intestinales

L'entérocyte synthétise l'ApoB48 qui s'associe à des phospholipides (PL) et s'accumule dans la lumière du réticulum endoplasmique lisse, les TG et le cholestérol estérifié (CE) se trouvent placés au cœur du précurseur protéique grâce à une protéine de transfert des TG du micrososome, le MTP (microsomal triacylglycéroltransfer protein). Le CM passe dans l'appareil de golgi où la molécule finit sa maturation par des réactions de N-glycosylation et de O-glycosylation. Le CM est ensuite secrété dans le circuit lymphatique. (Fig. 01)

1.2 Métabolisme des TG

Le stockage ou la libération d'acides gras dépendent du contexte nutritionnel. En cas de jeûne total ou de régime ne comportant pas de glucides, les organes exclusifs du glucose (hématies, médullosurrénale, cerveau) tirent leur énergie à partir du glucose, synthétisé dans le foie par la néoglucogenèse. Les organes à capacité oxydative tirent leurs énergies de l'oxydation des lipides. Les autres organes extra-hépatiques tirent leur énergie à partir des corps cétoniques fabriqués par le foie. Les triglycérides du tissu adipeux sont alors hydrolysés et les acides gras sont libérés dans la circulation sanguine afin d'être oxydés par ces tissus. Dans le cas d'un régime lipidique aglucidique, les triglycérides des chylomicrons sont utilisés préférentiellement par les muscles oxydatifs et non par le tissu adipeux grâce à une régulation tissulaire. En cas de régime équilibré, les triglycérides des chylomicrons sont utilisés pour reconstituer les réserves adipeuses. Si le régime est riche en glucides et relativement pauvre en lipides, il y aura la lipogenèse hépatique, qui conduit à leur stockage dans le tissu adipeux. (**Ferré, 2007**), l'ensemble de ces flux est résumé dans la figure 2.

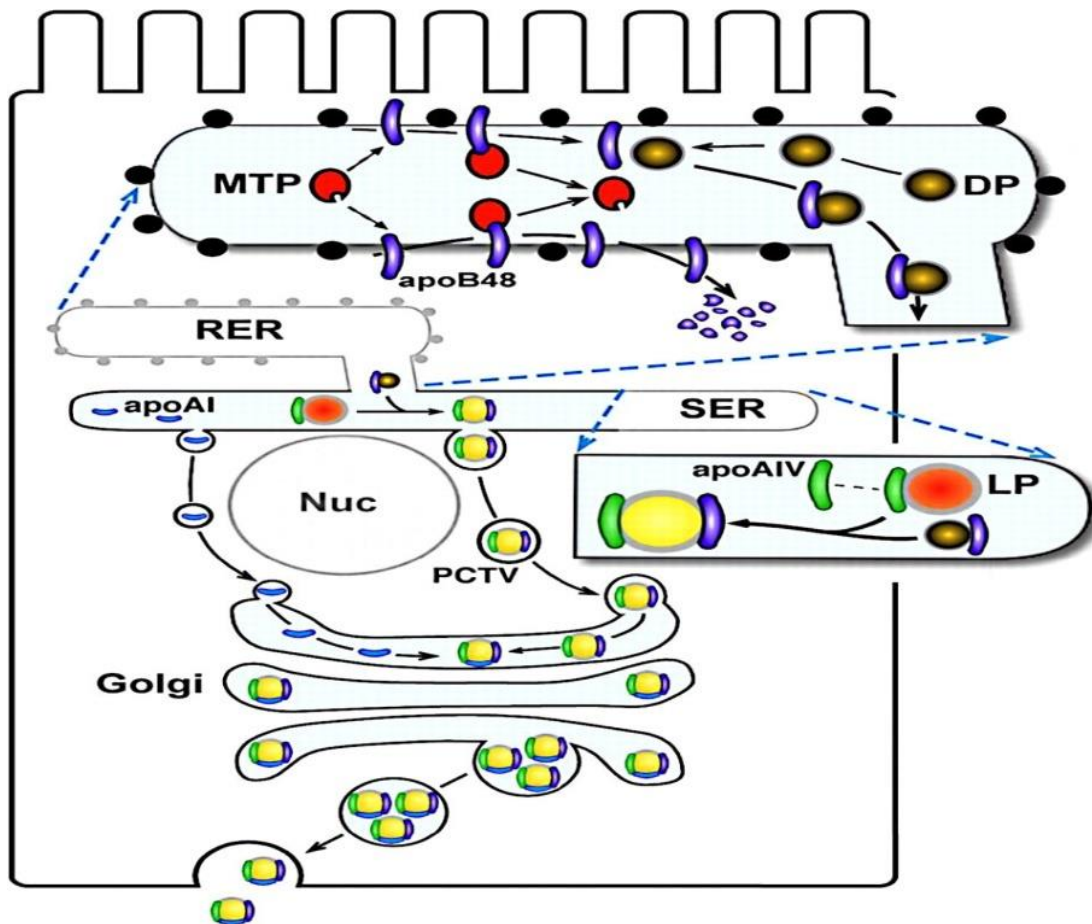


Figure 1 : Formation du chylomicron dans l'entérocyte. (Goodman, 2009)

1.2.1 Lipogenèse

La lipogenèse est la synthèse d'acides gras à partir de glucose. Elle consiste à convertir l'excès de glucides alimentaires en lipides. La lipogenèse peut se dérouler dans le foie, le tissu adipeux et la glande mammaire en période de lactation. Dans le foie, le glucose est phosphorylé en glucose 6P et entre dans la voie glycolytique qui va servir à alimenter la lipogenèse en carbone. Le pyruvate produit par la glycolyse est transformé dans la mitochondrie en acétyl-CoA par la pyruvate déshydrogénase. L'acétyl-CoA, après son retour dans le cytoplasme va être carboxylé par l'acétyl-CoA carboxylase en malonyl-CoA puis polymérisé pour former l'acyl-CoA grâce à la synthase des acides gras. Le palmitate est le principal acide gras synthétisé par ce système. Les acides gras plus longs (stéarate par exemple) sont allongés par des enzymes associées au réticulum endoplasmique. (Sanders and Griffin, 2016).

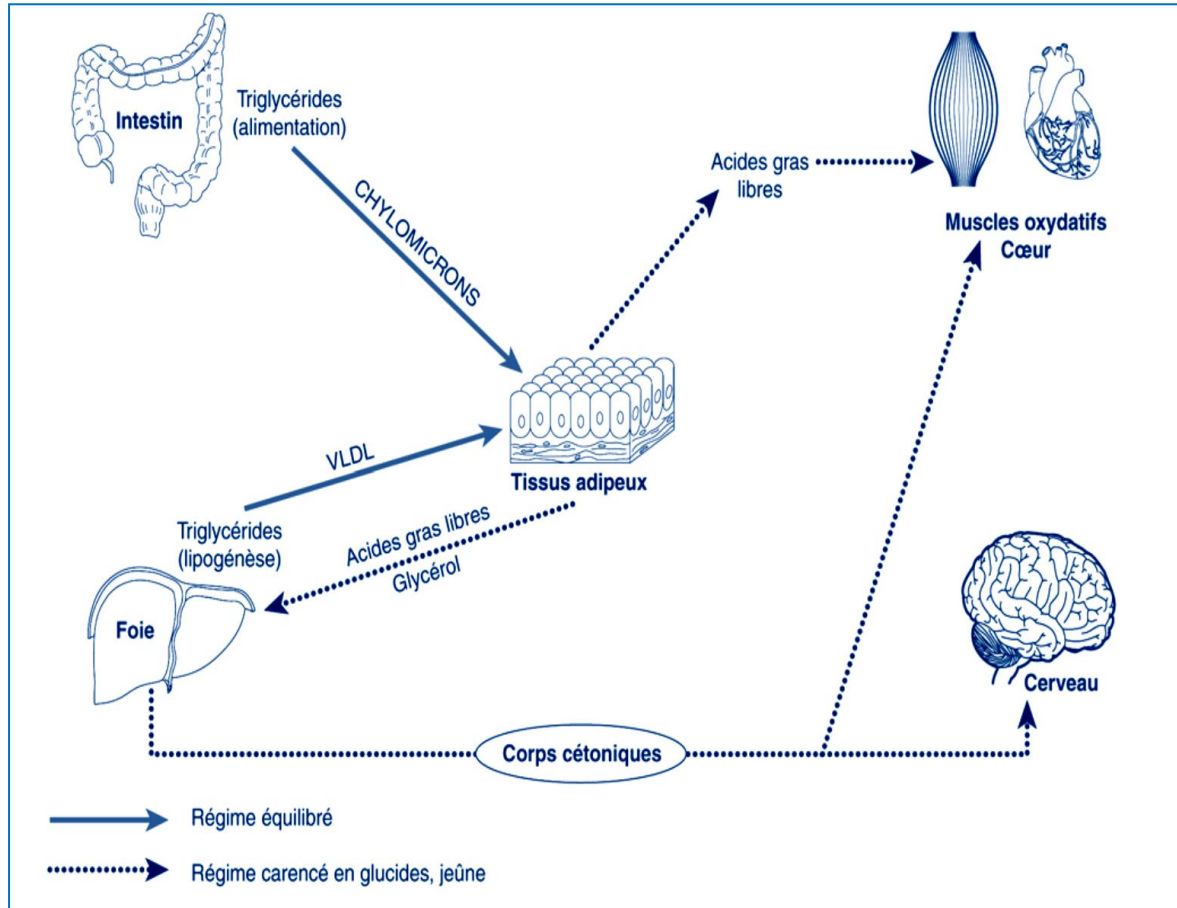


Figure 2 Métabolisme des TG en fonction du contexte nutritionnel.(Ferré, 2007)

La régulation à court terme et à long terme de la lipogénèse dans le foie fait intervenir l'insuline, le glucagon et des effecteurs allostériques. Après un repas riche en glucides, le flux glucidique s'élève, le taux d'insuline augmente, les récepteurs GluT2 deviennent plus importants et l'enzyme glucokinase est activée, ce qui active la glycolyse et la lipogénèse. D'autre part, l'insuline s'oppose à l'augmentation de l'AMP cyclique (AMPc). Le glucagon, en élevant le taux d'AMPc qui lui-même active la protéine kinase AMPc dépendante, va modifier l'état de phosphorylation d'enzymes spécifiques (par exemple L-pyruvate kinase, acétyl-CoA carboxylase) et inhiber la lipogénèse. Les substrats comme le glucose et le fructose activent directement la glucokinase et donc la glycolyse et la lipogénèse et des concentrations élevées d'acides gras inhibent la lipogénèse en diminuant l'activité de la pyruvate déshydrogénase et de l'acétyl-CoA carboxylase. (Cano et al, 2007)

1.2.2 Stockage des TG

Après le transport des TG exogènes et endogènes dans le sang par les lipoprotéines, leur hydrolyse par la LPL, ceux-ci sont stockés sous forme de triglycérides dans le tissu adipeux. Le tissu adipeux est le seul organe de stockage des TG. Un régime riche en glucides et un régime équilibré favorisent le stockage des TG. Le stockage dans le tissu adipeux des acides gras de ces triglycérides nécessite plusieurs étapes dont,

l'hydrolyse des triglycérides en glycérol et en acides gras par la LPL, la capture des acides gras par l'adipocyte par des transporteurs membranaires spécifiques, l'activation des acides gras sous forme d'acyl-CoA par une acyl-CoA synthétase, l'activation du glycérol sous forme de glycérol phosphate par une kinase à partir du glucose l'estérification en triglycérides avec accréation dans la gouttelette lipidique en passant par les composés intermédiaires comme l'acide lysophosphatidique, l'acide phosphatidique, le diacylglycérol et le triglycéride. **(Ahmadian et al, 2007)**

Le stockage des TG est favorisé par l'insuline. En fait, la LPL est synthétisée par l'adipocyte et transférée sur la membrane adipocytaire sous l'influence de l'insuline, la LPL est libérée et rejoint la surface des cellules endothéliales du tissu adipeux où elle s'attache par des héparanes sulfates. L'insuline contrôle la synthèse de la LPL et son exportation à la face interne des capillaires sanguins. Récemment, on a pu montrer qu'une protéine également produite par les adipocytes, l'Acylation Stimulating Protein, stimulait l'estérification des acides gras en triglycérides en activant la diacylglycérol transférase. **(Cano et al, 2007)**

1.2.3 Lipolyse

La lipolyse est l'hydrolyse des TG en AG et glycérol. Les AG vont rejoindre les tissus oxydatifs pour subir une oxydation, alors que le glycérol rejoint le foie pour participer à la néoglucogenèse. **(Nielsen et al., 2014)**. La lipolyse survient généralement s'il y a un état de jeun prolongé ou une augmentation des besoins physiques et intellectuels. La lipolyse a lieu dans le tissu adipeux, les triglycérides sont hydrolysés par deux enzymes agissant successivement, la lipase hormonosensible qui hydrolyse les liaisons esters en position 1 et 3 des triglycérides, puis une monoglycéride lipase qui agit spécifiquement au niveau de la liaison ester en position 2. Le résultat en est la libération des 3 acides gras et d'une molécule de glycérol.

Le contrôle de l'hydrolyse des triglycérides se situe au niveau de la lipase hormonosensible (LHS). La mobilisation des lipides de réserve est sous la dépendance

principale de la diminution du taux d'insuline et de l'augmentation des hormones lipolytiques dont les principales sont les catécholamines et le glucagon. Après liaison au récepteur membranaire, l'adénylate cyclase est activée, ce qui élève la concentration d'AMP cyclique, et active la protéine kinase AMPc dépendante. Celle-ci phosphoryle la LHS sur un résidu sérine. Les catécholamines, adrénaline et noradrénaline, principaux stimuli lipolytiques chez l'humain, peuvent provenir soit de la sécrétion des glandes surrénales soit de l'innervation sympathique directe du tissu adipeux. **(Kamoun et al, 2003)**

Il existe sur la membrane adipocytaire des récepteurs β 1- et β 2-adrénergiques qui activent la lipolyse chez l'humain et un récepteur α 2-adrénergique dont l'activation inhibe la lipolyse. À faible concentration de catécholamines, seul le récepteur α 2-est stimulé et la lipolyse est inhibée. Quand les concentrations de catécholamines s'élèvent, les récepteurs β sont activés et la lipolyse devient prépondérante. **(collins et al, 2001)** (Fig 03)

1.2.4 Voie de la β oxydation

L'oxydation des AG conduit à la production d'acétyl-CoA qui pourra entrer dans le cycle de Krebs et fournir de l'énergie ou donner des corps cétoniques (acétoacétate, hydroxybutyrate et acétone pour alimenter les tissus extra-hépatiques en énergie et ainsi épargner du glucose. En même temps, elle est source d'équivalents réduits ($\text{FADH} + \text{H}^+$, $\text{NADH} + \text{H}^+$) qui alimente la chaîne respiratoire. Les AGL, après leur entrée dans l'hépatocyte, doivent tout d'abord être activés en acyl-CoA par une acyl-CoA synthétase (ou acyl-CoA ligase). Dans le foie, il existe deux types d'acyl-CoA synthétase responsables de l'activation des acides gras, pour les AG à chaîne longue (activité maximale pour une longueur de chaîne de 16-18 carbones), située dans les microsomes et sur la paroi externe des mitochondries et une pour les AG à chaîne courte (activité maximale pour une longueur de chaîne de 6-10 carbones) est située elle, dans la mitochondrie. **(Elis, 2010)** Dans certaines conditions métaboliques associées à une vitesse élevée d'oxydation des acides gras, le foie produit des quantités considérables d'acétoacétate et de D(-)-3-hydroxybutyrate. L'acétoacétate subit de manière continue une décarboxylation spontanée pour conduire à la formation d'acétone. Les corps cétoniques vont rejoindre les tissus extra hépatiques pour resynthétiser l'acétyl-CoA principale source énergétique. **(Foster, 2012)**

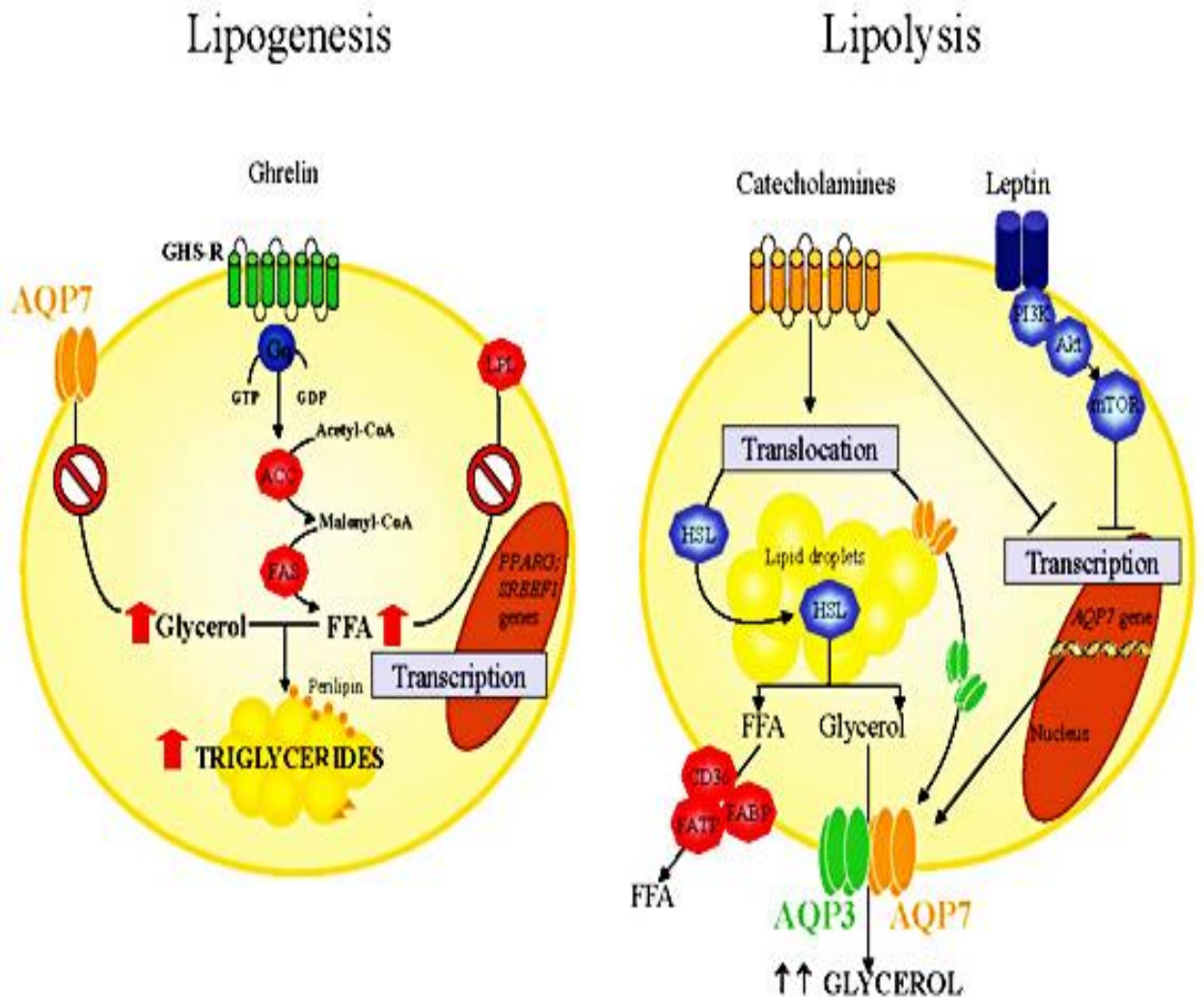


Figure 3 Lipogénèse et lipolyse. (Rodríguez,2014)

1.2.5 La régulation

Elle a lieu au niveau de l'acétyl-CoA synthétase, niveau de la carnitine palmitoyl transférase I et II (CPTI/CPTII.) La CPT I et la CPT II sont codées par deux gènes distincts et ont des cinétiques d'action différentes. En effet, l'activité de la CPT I est inhibée par le malonyl- CoA, un des intermédiaires de la voie de la lipogénèse alors que la CPT II y est insensible. (Foster, 2012). Au niveau du muscle, Sur le plan quantitatif, le cœur et les muscles squelettiques oxydatifs représentent avec le foie les principaux tissus oxydant les acides gras. Le système d'oxydation est très semblable à celui du foie. Cependant, dans les muscles il y'a l'absence d'acyl-CoA synthétase pour les acides gras à chaîne moyenne, la présence d'une isoforme différente de la CPT I avec une affinité pour la carnitine dix fois plus faible que dans le foie mais une sensibilité plus élevée au malonyl-CoA, et l'absence de voie métabolique permettant la formation de corps cétoniques. (Ferré, 2007)

1.3 Métabolisme du cholestérol

1.3.1 Synthèse du cholestérol

Les 27 atomes de carbone du cholestérol proviennent de molécules acétyl-CoA. L'acétyl-CoA et l'acétoacetyl CoA sont initialement combinés pour former un 3-Hydroxy-3-Methyl-Glutaryl-CoA (HMG-CoA), qui est réduit en mévalonate par la HMG-CoA réductase. Le mévalonate est converti en isoprène à cinq carbones, composé du 3-isopentyl pyrophosphate et son isomère, le diméthyle pyrophosphate. Ces deux composés se condensent pour former le squalène en passant d'abord par le geranyl pyrophosphate C10, qui subit une élongation pour donner le farnésyl pyrophosphate C15 après une addition à une autre molécule d'isopentyl pyrophosphate. Deux molécules de farnésyl pyrophosphate se condensent pour former le squalène C30 qui est converti ensuite en cholestérol par l'intermédiaire du squalène époxyde et du lanostérol. Les principales étapes de la synthèse du cholestérol sont résumées dans la figure 04.

1.3.2 Les acides et les sels biliaires

Les sels biliaires représentent la forme d'excrétion principale du cholestérol. Ces composés polaires sont formés dans le réticulum endoplasmique du foie à partir des acides biliaires « l'acide cholique » et « l'acide chénodésoxycholique ». La conversion du cholestérol en 7 α -hydroxy cholestérol par l'enzyme la 7 α Hydrolase donnant après quelques réactions un intermédiaire Cholyl CoA activé, puis ce composé est combiné soit avec le groupe amine de la glycine pour former le glycocholate, soit avec le groupe amine de la taurine (dérivé de la cystéine) pour former le taurocholate. Ces sels biliaires sont stockés dans les vésicule sbiliaires.

1.3.3 Régulation de la biosynthèse

La synthèse du cholestérol est régulée au niveau de l'enzyme de l'HMG-CoA réductase : Elle subit deux types de régulation, allostérique et génique : Elle est inhibée par le mévalonate et le cholestérol, dépendante de la Phospho/déphosphorylation, activée sous forme déphosphorylée par les protéines phosphatases de type 2 induites par l'insuline, et inactivée sous forme phosphorylée par les kinases, activées par l'AMP et l'AMPK qui sont induites par le glucagon. De la même manière l'insuline active la transcription du gène de l'HMG-CoA réductase et le glucagon l'inhibe. Le cholestérol régule négativement l'expression du gène codant pour le récepteur des LDL. Le récepteur LDL est transcrit après l'activation de

son gène par un facteur de transcription appelé SREBP (sterol response element binding protein). Un taux de cholestérol faible est responsable de la translocation de la SREBP dans le noyau après son détachement d'une protéine appelée SCAP (SREBP cleavage activating protein). Le foie joue un rôle central dans le métabolisme du cholestérol. Le foie possède toutes les enzymes nécessaires au métabolisme du cholestérol. Les quatre protéines majeures de ce métabolisme sont la 3-HMG-CoA réductase (synthèse du cholestérol), l'ACAT ou acyl-cholestérol acyl transférase (estérification du cholestérol), la cholestérol 7- α -hydroxylase (synthèse des acides biliaires) et le récepteur des LDL (capture du cholestérol circulant). L'insuline stimule la synthèse des différents lipides en stimulant l'acétyl-CoA carboxylase (enzyme clé de la synthèse des acides gras) et la glycéro-3-phosphate acyltransférase, l'enzyme clé de la synthèse des TG. En dehors des repas, le foie joue à l'inverse un rôle dans l'élimination du cholestérol non utilisé par l'organisme. C'est le seul organe capable d'éliminer le cholestérol sous forme de cholestérol et d'acides biliaires. (Kamoun et al, 2003 ; Hames et al, 2000)

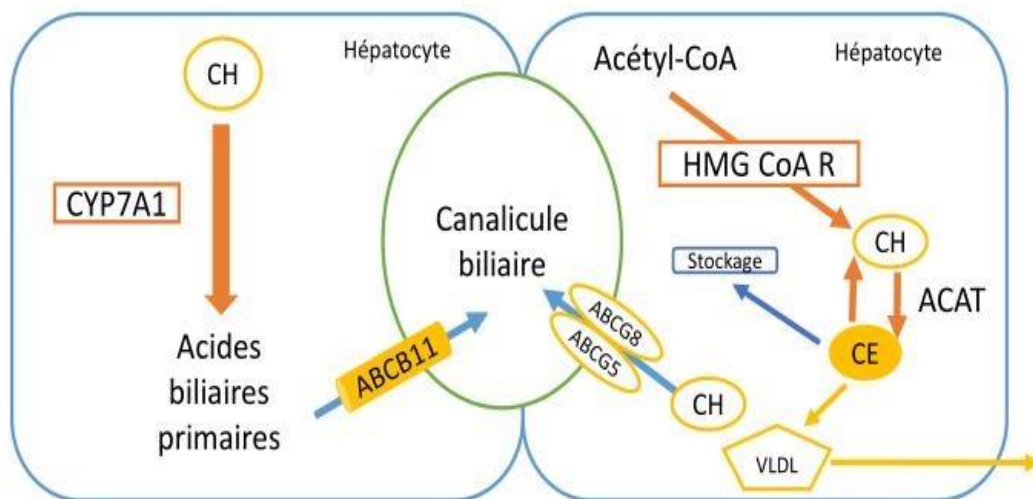


Figure 4 Métabolisme du cholestérol (caen,2013)

1.4 Le métabolisme des phospholipides

Les phospholipides sont des hétérolipides, dont le rôle est moins bien connu que celui des triglycérides et du cholestérol, surtout au niveau circulant. Cependant, ils interviennent dans les échanges et les biotransformations des lipoprotéines : glycéro- et sphingolipides ne sont pas des éléments de réserve. Peu représentés au niveau des dépôts lipidiques, ils sont néanmoins des éléments indispensables du métabolisme intermédiaire des lipoprotéines. Il existe plusieurs types de phospholipides : phospholipides à glycérol (composés d'esters d'acides gras et de phospho - glycérol), phospholipides à glycérol (estérifiés par une sérine-alcool ou dérivés (céphalines et lécithines)), phospholipides à glycérol (liés à un polyalcool cyclique tel que l'inositol-phosphatide). Les phospholipides sériques ont deux origines tissulaires : hépatique et intestinale. Le métabolisme des phospholipides est fortement lié à celui des lipoprotéines. Ils représentent 25 % des HDL, 20 % des LDL et 15 % des VLDL environ et sont présents à tous les niveaux métaboliques. Ils participent à la synthèse hépatique des lipoprotéines en formant, avec les apolipoprotéines spécifiques, l'enveloppe polaire des lipoprotéines natives. Ils servent de substrat pour la lécithinecholestérol-acyl-transférase (LCAT) dont l'action conditionne le métabolisme plasmatique du cholestérol. Leur synthèse dépend de la capacité de l'organisme à fournir de la choline (apport alimentaire ou synthèse de novo faisant appel à des méthylations successives) indispensable à l'organisme. Leur dégradation plasmatique fait intervenir diverses enzymes, dont la LCAT, ainsi que des phospholipases. Elle aboutit à la formation de lysodérivés, activement captés par les membranes où ils seront recyclés avant de rejoindre le pool des phospholipides cellulaires. (Fig 05)

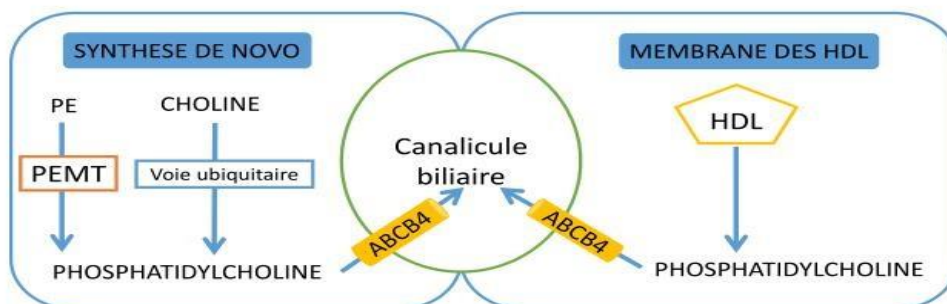


Figure 5 Métabolisme des phospholipides (Smit, 1993)

2 Métabolisme des lipoprotéines

2.1 Structure des lipoprotéines

Les lipoprotéines en charge du transport des lipides, cholestérol et triglycérides dans le plasma sont des particules sphériques dont le cœur hydrophobe est composé d'esters de cholestérol et de triglycérides et dont la surface est constituée de phospholipides, de cholestérol libre et d'apoprotéines.

Les lipides constituent une famille hétérogène de molécules hydrophobes, insolubles dans les milieux biologiques aqueux. Ils sont véhiculés à travers les divers compartiments extracellulaires de l'organisme (plasma, lymphes et liquide interstitiel) au sein d'édifices macromoléculaires complexes : les lipoprotéines. En fait, les lipoprotéines ne constituent pas *in vivo* des entités stables mais elles subissent des remaniements constants durant leur transit dans l'espace intravasculaire. Les apolipoprotéines, les enzymes lipolytiques, les protéines de transfert et les récepteurs cellulaires vont agir de concert afin de permettre le transport et la distribution des lipides au sein de l'organisme.

Les lipoprotéines consistent en une vaste famille de particules, initialement subdivisée en plusieurs sous-groupes distincts sur la base de caractéristiques physico-chimiques, formant deux principales classes de lipoprotéines avec des mobilités électrophorétiques comparables à celles des globulines α_1 et β . Les lipoprotéines sont définies selon leur densité après généralisation de la technique d'ultracentrifugation, en chylomicron, VLDL (Very low density lipoprotein), IDL (Intermediate density lipoprotein), LDL (low density lipoprotein), HDL (high density lipoprotein). Si les sous-populations diffèrent par leur densité et leur taille, elles varient également par leur composition lipidique, notamment celle du cœur hydrophobe. Les lipoprotéines les plus légères (chylomicrons et les VLDL) contiennent principalement des triglycérides. Les lipoprotéines de densité plus élevée (LDL et HDL) transportent essentiellement du cholestérol estérifié. Ce déséquilibre de composition du cœur hydrophobe entre HDL et LDL d'une part et chylomicrons et VLDL d'autre part constitue un véritable moteur dans le métabolisme des lipoprotéines chez beaucoup d'espèces, et notamment chez l'humain. (Toussaint et al, 2003)

Initialement, les apolipoprotéines ont été subdivisées en trois sous-familles distinctes selon la nomenclature A, B et C les ApoA sont principalement associées aux HDL, les ApoB aux LDL et les ApoC aux VLDL et HDL. En fait, bien qu'encore couramment utilisée de nos jours, cette nomenclature a considérablement évolué au cours des trente dernières années, en

raison de la découverte de nouvelles apolipoprotéines et de profils de distribution spécifiques au sein des lipoprotéines plasmatiques. (**Gustafson,1996**). Par exemple, alors que les apolipoprotéines A-I et A-II se localisent quasi-exclusivement dans les HDL, l'apolipoprotéine A-IV peut aussi s'associer aux lipoprotéines riches en triglycérides ; les apolipoprotéines B se localisent non seulement dans les LDL, mais également dans les VLDL et les chylomicrons : les ApoE, comme les ApoC ne sont pas associées à un seul type de lipoprotéines, mais se retrouvent à la fois dans les VLDL et les HDL. Indépendamment de leurs propriétés physicochimiques stabilisatrices de l'édifice lipoprotéique, ce sont leurs propriétés fonctionnelles, telle que l'assemblage et la sécrétion des lipoprotéines, leur interaction avec les récepteurs cellulaires spécifiques, ou encore l'activation ou l'inhibition d'enzymes impliquées dans leur métabolisme intravasculaire, qui ont suscité un intérêt majeur au cours des trois dernières décennies.

2.2 Métabolisme des chylomicrons (CM)

Les CM se forment à partir des lipides alimentaires (85 à 90% TG), d'ester de cholestérol, de PL et d'Apo (ApoB48, ApoA1, ApoA2, ApoA4). L'association des composants lipidiques (TG,CE, P) à l'ApoB48 synthétisée par la cellule intestinale est réalisée par la MTP(microsomal transfer protein) dans le réticulum endoplasmique, puis une particule lipidique se forme par leur association avec l'ApoA4 pour former une « préchylomicron transport vésicule PCTV », la PCTV fusionne avec le complexe de Golgi ou l'ApoA1 est attaché avec les préchylomicrons pour former des chylomicrons matures (**Barbara,2010**), ces derniers sont concentrés dans l'appareil de Golgi dans des vésicules de sécrétion (**Chapman, 2007**) qui vont migrer puis fusionner avec la membrane plasmique au pôle basolatéral de l'entérocyte pour y être déversés dans l'espace extracellulaire(**Toussaint et al , 2003**), ils passent dans la lymphe et gagent la circulation sanguine systémique par le canal thoracique via la veine sous clavière gauche. L'ApoA1 et l'ApoB48 sont synthétisées au niveau intestinal et présentes dans les CM nouvellement formés ; l'Apo CII et l'Apo E sont transférées aux CM depuis les HDL une fois dans la circulation.

Les TG sont libérées des CM par l'action de la lipoprotéine lipase (LPL), activée par son cofacteur l'Apo CII, localisée au niveau de la lumière de l'endothélium capillaire dans le tissu adipeux, les muscles cardiaque et squelettique et les glandes mammaires, avec pour résultat la libération d'acides gras libres utilisables comme source d'énergie, ou par réestérification en TG, comme réserve énergétique. (**Marshall et al 2005 ; Valdiguié, 2000**).

Le glycérol rejoint le foie et sera utilisé comme précurseur de glucose par la néoglucogenèse. Au fur et à mesure que les TG des CM sont hydrolysés par action de la LPL, ceux-ci deviennent plus petits, le cholestérol (CL), les PL, l'ApoA et l'ApoCII sont libérés de la surface de ces particules et seront captés par les HDL. Un échange équimolaire se fait entre les TG des remanents de CM et de VLDL avec les esters de cholestérol des HDL2 par l'action de la CETP. Les remnants de CM, appauvris en TG et enrichis en cholestérol estérifié (CE), sont épurés de la circulation sanguine par des récepteurs LRP (LDL-Receptor Related Protein) par liaison de l'ApoE au niveau du foie par le mécanisme d'une endocytose récepteur-dépendante. Les particules résiduelles ainsi internalisées peuvent alors fusionner avec les lysosomes qui induisent une lipolyse et une protéolyse quasi complète de ses constituants. Le cholestérol sera alors principalement intégré dans de nouvelles lipoprotéines synthétisées par le foie (VLDL), ou excrétées dans les canalicules biliaires sous forme natives ou dérivées. (Toussaint et al, 2003)

2.3 Métabolisme des Lipoprotéines de très basse densité (les VLDL)

Les VLDL sont majoritairement constitués par les TG (55 à 65 %) (Chapman et al, 2007). Elles contiennent aussi du CL, des PL et des apolipoprotéines (ApoB100, ApoE). Les VLDL sont synthétisés dans le foie de novo. La formation des VLDL se déroule en deux étapes : la première se produit dans le réticulum endoplasmique granuleux, elle est caractérisée par la lipodation de l'ApoB sous l'action de la MTP (microsomal transfer protein) donnant naissance aux pré-VLDL (Chapman et al, 2007). Au cours de la seconde étape, les pré-VLDL sont converties en VLDL dans le réticulum endoplasmique lisse sous l'action de l'ADP ribosylation factor-1 (ARF-1) et de la phospholipase D. (Verges, 2007). Ces particules vont s'intégrer au sein des vésicules de sécrétion localisées dans l'appareil de Golgi (Toussaint et al, 2003) où elles rejoignent la circulation sanguine après l'acquisition des ApoC et ApoE synthétisés par le foie. Les TG des VLDL subissent l'hydrolyse par action de la LPL, les PL, le CL et les apoprotéines C et A sont libérés de leur surface et captés par les HDL pour donner des remnants de VLDL ou IDL. Par action de la CETP, un échange équimolaire se fait entre les TG des IDL et les esters de cholestérol des HDL2. C'est notamment le déséquilibre de composition du cœur entre les VLDL (riches en TG) et les HDL (riches en ester de cholestérol) qui va permettre les échanges nets de lipides neutres entre ces deux types de lipoprotéines. Les IDL vont être soit captés par le foie par l'intermédiaire des

récepteurs B/E, soit subir la poursuite de l'hydrolyse des TG par la lipase hépatique (LH), aboutissant ainsi à la formation des LDL.

La production de VLDL est régulée par les LXR (Liver X-activated Receptor) et le facteur de transcription SREBP1-c (Sterol regulatory element binding protein 1-c) qui stimulent l'expression de gènes impliqués dans la lipogenèse. La régulation de l'HMG CoA Réductase et du R-LDL est assurée par la famille des SREBP qui stimulent l'expression de ces gènes lorsqu'il existe une diminution du cholestérol intracellulaire. SREBP constitue ainsi un véritable « sensor à cholestérol visant à maintenir l'homéostasie tissulaire. Le métabolisme intravasculaire des lipoprotéines riches en triglycérides est également contrôlé par les PPAR α (Peroxisome proliferator-activated receptor alpha) qui stimulent en particulier la LPL et inhibent l'ApoCIII (Ooi, 2011). Les PPAR α sont la cible d'hypolipémiants, les fibrates et des acides gras n-3. Le résumé du métabolisme des quatre lipoprotéines est mentionné dans la figure 06.

2.4 Métabolisme des lipoprotéines de basse densité, les LDL

La clearance des LDL se fait après leur fixation par l'intermédiaire de l'ApoB100 sur des récepteurs R-LDL B/E spécifiques localisés sur les hépatocytes (70%) ou sur les autres cellules de l'organisme (30%). Cette reconnaissance est suivie par l'internalisation et la dégradation lysosomale avec libération de cholestérol libre qui est utilisé dans la structure membranaire, la synthèse des hormones stéroïdiennes et des acides biliaires (Valdigué, 2000), inhibe l'HMG-CoA réductase, enzyme limitante de la synthèse du cholestérol (chez l'adulte sain, il n'y a probablement pas de synthèse de cholestérol dans les cellules périphériques), celui-ci stimule l'estérification du cholestérol en augmentant l'activité de l'acyl CoA : cholestérol acyl transférase (ACAT) et inhibe la synthèse du récepteur LDL. (Verges, 2007).

Les LDL représentent le produit final de la cascade métabolique VLDL-IDL-LDL. Elles sont responsables du transport de 65 à 70% du cholestérol. Les LDL assurent la distribution aux cellules du cholestérol nécessaire à l'édification des membranes cellulaires, la synthèse des VLDL et composés biliaires au niveau du foie et la biosynthèse des hormones stéroïdes. Chaque particule LDL comprend une molécule d'apoprotéine B100 qui joue un rôle essentiel dans le métabolisme des LDL.

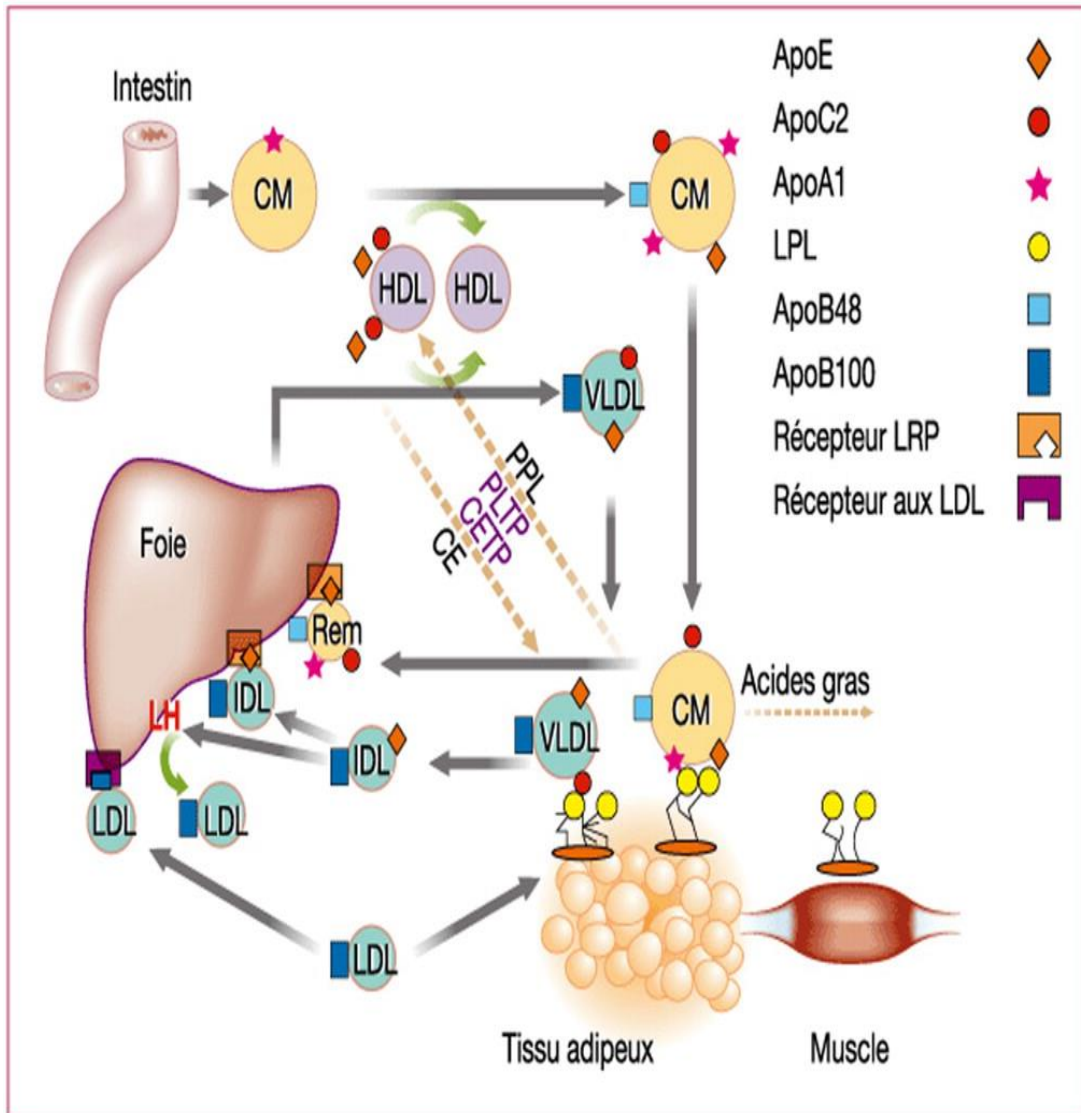


Figure 6 Métabolisme des lipoprotéines (Gugnet, 2008)

2.5 Métabolisme des lipoprotéines de haute densité HDL

Alors que les tissus périphériques peuvent acquérir du cholestérol, soit par synthèse de novo, soit par le biais de l'endocytose et de l'hydrolyse des lipoprotéines contenant l'ApoB, ils sont en revanche pour la plupart incapables de le cataboliser. Le foie est le principal organe capable d'éliminer le cholestérol excédentaire de l'organisme : dans la bile où le cholestérol peut être excrété sous sa forme native ou après transformation en acides biliaires, le

cholestérol doit donc être ramené au foie par une voie métabolique spécifique, la voie du retour ou du transport reverse du cholestérol. **(Toussaint et al ,2003)**

Les HDL naissantes discoïdales sont à l'origine de la voie du retour ou du transport reverse, elles sont constituées généralement de PL, d'apoA1**(Toussaint et al ,2003)** . Elles captent l'ApoC et l'ApoA, les PL issus de l'hydrolyse des CM et des VLDL et le CL à partir des cellules périphériques. Le transfert du cholestérol intracellulaire des cellules périphériques vers les particules HDL fait intervenir un transporteur spécifique ABCA1(ATP binding cassette transporter A1),**(Verges,2007)** qui utilise l'ATP comme source d'énergie pour favoriser la translocation du cholestérol libre intracellulaire et des phospholipides depuis le Golgi jusqu'à la membrane plasmique au niveau de ABCA1 par un transport vésiculaire**(Gautier et al ,2011 ; Charriere et al ,2007)**.

Le récepteur SRB1 appartient à la classe B de la famille des protéines de membrane CD36 (famille des récepteurs scavenger)**(Charriere,2007)** pourrait contribuer à l'efflux du CL cellulaire **(Toussaint et al ,2003)** en favorisant l'ancrage du cholestérol pris par les HDL, et estérifié par l'enzyme plasmatique la Lécithine CholestérolAcyltransférase (LCAT) dont l'ApoA1 est le cofacteur, ce cholestérol estérifié qui cesse d'appartenir à l'enveloppe périphérique des HDL en migrant au centre des édifices, transformant ainsi les HDL discoïdales en HDL3 sphériques. Les HDL3 à leur tour sont capables de capter des molécules du cholestérol membranaire et après nouvelle action de la LCAT se transforment en édifices de plus en plus riches en esters de cholestérol. Les HDL2 ainsi obtenues ont une densité plus légère et un diamètre plus grand que les HDL3 **(Jussieu,2003)**. Les HDL2 riches en ester de cholestérol sont susceptibles de ramener de grandes quantités d'esters de cholestérol au foie par l'intermédiaire des récepteurs SR- B1(scavenger receptor class B type 1) **(Verges,2007)** et ABCG1**(Gautier et al ,2011)**. Une fraction des HDL2 peut se retransformer en HDL3 et HDL discoïdale par l'effet de la CETP et la LH. Dans le cas de la CETP, les esters de cholestérol des HDL2 sont progressivement remplacés par des triglycérides provenant essentiellement des VLDL et CM, donnant des HDL2 riches en TG et des remnant riches en ester de cholestérol (remnants de CM et IDL). L'action de la lipase hépatique sur les HDL2 riches en TG conduità l'émergence de particules instables, appauvries en lipides neutres, qui se scindent spontanément en particules HDL naissantes et α HDL3 plus petites, plus stables et appauvries en esters de cholestérol

(Toussaint et al , 2003) et en triglycérides. La protéine de transfert des phospholipides peut aussi contribuer à la régénération des particules pré β HDL. Dans le cas de la PLTP, deux

particules de densité intermédiaire α -HDL (HDL3) peuvent fusionner conduisant à la formation simultanée de pré- β HDL et de particule α -HDL de grande taille (HDL2). La lipase endothéliale (EL), produite par les cellules endothéliales contribue quant à elle, à l'hydrolyse des phospholipides des HDL (**Gautieret al, 2011**).

Le cholestérol des HDL entrant dans l'hépatocyte est métabolisé par une voie extra-lysosomale, il est dirigé directement vers les canalicules biliaires et il constitue ainsi la principale source du cholestérol biliaire. En revanche, le cholestérol qui est utilisé pour la synthèse des sels biliaires provient lui principalement de l'internalisation des particules VLDL et LDL et de leur dégradation intra-lysosomale. Dans ce dernier cas, et contrairement au cholestérol des HDL, le cholestérol des VLDL et LDL peut en outre être stocké et potentiellement remis en circulation (**Gautieret al, 2011 ; Toussaint et al, 2003**)

2.6 Régulation du métabolisme des lipoprotéines

L'insuline inhibe la lipase hormonosensible. Ainsi, elle favorise le stockage des TG dans le tissu adipeux et diminue le déversement des AGL dans la circulation. L'insuline inhibe la production des VLDL par diminution du taux des AGL dans la circulation et par un effet inhibiteur direct dans l'hépatocyte. Il a été montré que l'insuline diminuait le taux de traduction de l'ARN messager de l'ApoB (**Verges, 2007**) via l'activation de la phosphoinositide 3 kinase (PI-3K) ce qui inhibe la transformation des pré-VLDL en VLDL. En effet, par l'intermédiaire de l'activation de la PI 3-kinase, l'insuline stimule la transformation de PIP2 (Phospho-inositol biphosphate) en PIP3 (Phospho-inositol triphosphate). La diminution de PIP2, induite par l'insuline, a pour conséquence une diminution de l'activité d'ARF-1 et de la phospholipase D, impliqués dans la transformation des pré-VLDL en VLDL. Par ailleurs, l'insuline réduit au sein de l'hépatocyte la MTP intervenant dans l'assemblage des VLDL. L'insuline active la LPL, favorisant ainsi le catabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides et la diminution de leurs séjours dans la circulation. L'insuline intervient aussi dans le métabolisme des HDL : Elle active la LCAT, responsable de l'estérification du cholestérol au sein des particules HDL. En outre, l'insuline paraît moduler l'activité de la lipase hépatique, enzyme en cause dans le catabolisme des HDL. L'insuline semble intervenir dans l'activité des protéines de sujets sains et des patients diabétiques de type 2, en inhibant la PLTP. En outre, l'insuline réduit l'activité plasmatique de la CETP. Mais cette action passerait essentiellement par la réduction des acides gras libres plutôt que par un effet direct de l'insuline sur la CETP. (**Verges, 2007**).

L'AMPK est une enzyme ubiquitaire, sa fonction est de stimuler les voies productrices d'énergie et d'inhiber les voies consommatrices d'énergie en cas de carence énergétique cellulaire. Lorsque la concentration d'ATP baisse dans la cellule, la concentration d'AMP augmente. Cette augmentation active l'AMPK par un mécanisme faisant intervenir une AMPK kinase. Dans le muscle, l'AMPK ainsi activée va stimuler le transport de glucose en entraînant, tout comme l'insuline mais par une voie de signalisation distincte, la translocation des transporteurs GLUT4 vers la membrane cellulaire. D'autre part l'AMPK va phosphoryler et inhiber l'acétyl-CoA carboxylase, induisant une chute de concentration du malonyl-CoA et favorisant l'oxydation des acides gras. L'exercice musculaire entraîne une augmentation de la demande énergétique et l'activation de l'AMPK, ce qui stimule dans les muscles oxydatifs l'oxydation des acides gras. On peut également souligner que deux hormones adipocytaires, l'adiponectine et la leptine activent l'AMPK dans le muscle. L'augmentation de l'oxydation des AG qui en résulte pourrait, en diminuant l'accumulation intracellulaire des AG être en partie responsable des effets insulino-sensibilisateurs de ces hormones. En effet, l'accumulation d'AG dans les tissus insulinosensibles est l'un des facteurs qui contribue à l'insulinorésistance du DT2 ou de l'obésité. (Cano,2007).

3 Anomalies lipidiques et lipoprotéiques observées au cours du SM et T2D

Le diabète de type 2 et le syndrome métabolique sont caractérisés par une très grande fréquence des anomalies lipidiques, tant quantitatives que qualitatives.

3.1 Lipoprotéines riches en triglycérides

L'hypertriglycéridémie du syndrome métabolique et du diabète type 2 est caractérisée par une augmentation du taux de VLDL, un accroissement de la taille des VLDL(VLDL1), un ralentissement du catabolisme de VLDL, une HTG postprandiale, une glycation des apolipoprotéines. Un des mécanismes responsables de l'augmentation du taux et de la taille des VLDL(VLDL1) est la résistance à l'effet inhibiteur de l'insuline sur la production des VLDL. Cela est dû à : 1) l'augmentation du taux des AGL et 2) une augmentation de la lipogénèse hépatocytaire, en fait la désactivation du PI-3P favorise l'activation de l'ARNm de l'ApoB, responsable donc de l'accroissement des VLDL, l'IP3-P activé désactive la transformation du PIP2 en PIP3, ce qui a pour rôle d'activer la conversion de pré-VLDL en

VLDL. La diminution du catabolisme de VLDL est surtout liée à une diminution de l'activité de la LPL qui a été mise en évidence dans le DT 2, (même si la modification de composition des différentes lipoprotéines, observée au cours du diabète, pourrait être également en cause dans le ralentissement du catabolisme, comme le suggèrent certains travaux chez l'animal) (Verges, 2007). Cette diminution a été authentifiée in vivo par des études à l'aide de radio-isotopes et d'isotopes stables. À côté de l'hypertriglycémie à jeun, il est aussi observé dans le DT2, une HTG postprandiale marquée, liée à un retard d'épuration des chylomicrons et à une freination incomplète de la production des VLDL (et plus particulièrement les VLDL1) en période postprandiale. La glycation des apolipoprotéines est également impliquée chez les diabétiques, la glycation de l'Apo-B apparaît susceptible de réduire la liaison des lipoprotéines au récepteur B/E. La glycation de l'Apo-C II, cofacteur de la lipoprotéine lipase, pourrait aussi être en cause dans la réduction de son activité.

3.2 Les LDL

Les diabétiques ont généralement un taux plasmatique normal de LDL, un ralentissement de leur catabolisme, à côté de modifications qualitatives : présence des LDL petites et denses et LDL oxydées. Le ralentissement du catabolisme à l'origine d'une augmentation du temps de résidence des LDL plasmatiques, susceptible de les rendre plus athérogènes. Ce ralentissement du catabolisme des LDL semble en partie lié à une réduction du nombre des récepteurs LDL, comme cela a été montré in vivo. Cette diminution du nombre des récepteurs LDL apparaît secondaire à la carence « relative » en insuline. Par ailleurs, il n'est pas exclu que les modifications qualitatives des LDL (telle la glycation de l'Apo-B) puissent réduire leur affinité pour leur récepteur. Il est retrouvé une prédominance de particules LDL de petite taille, enrichies en triglycérides (LDL de classe B), dont le taux apparaît relié à l'hypertriglycémie et plus particulièrement à l'augmentation des VLDL1. Il est très vraisemblable que l'augmentation du pool des lipoprotéines riches en triglycérides (telles les VLDL1), observé dans le DT2, stimule l'activité de la CETP favorisant ainsi le transfert des TG des lipoprotéines riches en TG vers les LDL, donnant ainsi naissance à ces LDL petites et denses enrichies en TG. Une autre modification qualitative importante observée chez les patients DT2 est l'augmentation des LDL oxydées. Les AGL sont augmentés en situation d'obésité du tissu adipeux, la sécrétion du tumor necrosis factor (TNF) et interleukine 6 (IL6) par le tissu adipeux hypertrophié, abaisse la sécrétion d'adiponectine.

Cette baisse ne permet pas aux AGL d'être dégradés dans la mitochondrie où ils subissent l'oxydation.

Les AGL, activés sous forme d'acyl CoA activent à leur tour des kinases de la famille PKC capables de phosphoryler sur thréonine/sérine les protéines IRS et bloquent ainsi la transmission de la signalisation. On a dénommé cet état de résistance tissulaire à l'insuline avec présence de lipides intracellulaires, steatose intrahépatocytaire ou intramyocytaire.

La résistance à l'insuline au niveau du foie, l'excès d'AGL, la baisse d'adiponectine induisent une élévation de la glycémie, une hyperglycémie à jeun qui agit sur le pancréas endocrine pour qu'il secrète plus d'insuline afin de réguler la glycémie. Si l'hyperinsulinisme, qui témoigne d'une résistance à l'insuline ne suffit pas à contrôler la glycémie, la détérioration évoluera vers une intolérance au glucose puis le diabète. Le foie, confronté à un excès d'AGL et à une hyperinsulinémie, augmente sa production de VLDL aggravant l'hypertriglycéridémie circulante. **(Capeau,2011 ; Verges, 2007).**

3.3 Les HDL

Le SM et le T2D sont associés à une diminution du taux plasmatique de HDL-cholestérol prédominant sur la sous fraction HDL2. Cette réduction est liée à l'accroissement de son catabolisme favorisé par l'élévation de l'activité de la LH. L'action de la CETP favorise le transfert des triglycérides vers les HDL et les particules HDL ainsi enrichies en TG, deviennent d'excellents substrats pour la LH avec pour conséquence l'accroissement de son catabolisme.

4 Physiopathologie du syndrome métabolique, du diabète et de l'obésité

4.1 Physiopathologie de l'obésité

Selon l'OMS, l'obésité est définie comme un excès de poids par une augmentation de la masse grasseuse d'un individu, dans une proportion telle qu'elle peut avoir une influence sur l'état de santé de l'individu. De plus, l'obésité favorise la survenue des maladies cardiovasculaires par son association aux autres facteurs de risque, tels que l'hypertension artérielle, l'insulinorésistance, la dyslipidémie, le diabète. **(Galinier, 2005)**

L'accumulation excessive du tissu adipeux est à l'origine de l'obésité. On distingue plusieurs localisations anatomiques de ce tissu. Le tissu adipeux sous cutané (TA sous-cutané) et le tissu adipeux viscéral (TA viscéral). Le tissu adipeux (TA) est un véritable organe constitué de plusieurs types de cellules ayant différentes capacités d'hypertrophie, d'hyperplasie et de différenciation. (Leyvraz, 2008). Chaque dépôt adipeux a un profil endocrinien bien distinct (Samaras et al., 2010). Par exemple, contrairement au TA sous-cutané, le TA viscéral est lié aux comorbidités associées à l'obésité (Porter et al., 2009).

4.1.1 Fonctions métaboliques des adipocytes

Le TA est composé d'adipocytes, qui constituent la majeure partie des réserves énergétiques corporelles. Les principales fonctions physiologiques des adipocytes sont le stockage et l'hydrolyse des TG et la sécrétion de nombreux facteurs exerçant des fonctions endocrines, autocrines et paracrines.

Dans l'espèce humaine, la capacité lipogénique semble être principalement hépatique, bien que des données récentes suggèrent également un rôle du tissu adipeux dans le cas de régime hyperglucidique. (Ferré, 2007). La voie métabolique est quasiment identique, à l'exception de l'entrée du glucose dans la cellule adipeuse par le GluT4 et sa phosphorylation en glucose 6phosphate par l'hexokinase. Cependant, la synthèse des TG est effectuée surtout à partir de TG alimentaires (Diaraison, 2003). Chez les individus obèses, l'augmentation de la lipolyse basale conduit à l'augmentation des acides gras extracellulaires (Arner and Langin, 2014). Ainsi, les individus obèses ont des taux plasmatiques d'acides gras plus élevés (Horowitz and Klein, 2000). Récemment, une étude a montré que l'inhibition partielle de la lipolyse adipocytaire induit une amélioration de la sensibilité à l'insuline et de la tolérance au glucose (Girousse et al, 2013).

4.1.2 Fonctions sécrétrice et endocrinienne des adipocytes

Les adipocytes sont également de véritables cellules sécrétrices endocrines, autocrines et paracrines. Il a été montré que le tissu adipeux peut potentiellement sécréter plus de 600 molécules (Lehr et al., 2012). La leptine se comporte comme une hormone de la satiété, agissant par rétrocontrôle au niveau de l'hypothalamus afin de réguler l'appétit en fonction de la masse de TA créant ainsi une boucle régulatrice de la prise alimentaire. La leptine active la voie anorexigène qui coupe la faim et inhibe la voie orexigène qui stimule l'appétit (Morton et al., 2006). La leptine a un effet pro-inflammatoire au niveau vasculaire, en

agissant sur la production du TNF- α et sur l'activation des macrophages. **(Bastard, 2006)**. La leptine joue également un rôle important dans la régulation de l'homéostasie du glucose et les lipides en induisant la lipolyse **(Zeng et al., 2015)**. Cependant, il existe une relation entre la leptinémie et un état subinflammatoire chronique dans l'obésité, ce qui suggère d'autres effets biologiques périphériques possibles de l'hormone associés à sa nature apparentée aux cytokines. **(Ahima, 2000)**. L'adiponectine exerce des effets insulino-mimétiques, elle active l'enzyme AMPkinase et augmente ainsi l'oxydation des acides gras. Elle inhibe l'expression des enzymes de la néoglucogenèse hépatique et donc inhibe la production hépatique du glucose alors que, dans le muscle, elle favorise le recrutement des transporteurs de GluT4 au niveau membranaire favorisant l'entrée du glucose. **(Yamauchi et al, 2002)**. De plus, elle a des effets protecteurs sur la paroi vasculaire et antiathérogène, elle diminue l'expression des molécules d'adhésion des cellules endothéliales, empêche l'activation des macrophages et inhibe la prolifération des cellules musculaires lisses de la paroi artérielle. Elle inhibe la production de TNF- α par les macrophages. **(Kern et al., 2003)**. Figure 06

4.1.3 Inflammation du TA

Au sein du tissu adipeux, l'adipocyte est entouré de préadipocytes, de cellules endothéliales, de fibroblastes et de macrophages qui participent aux sécrétions de cytokines et chimiokines. En cas d'une adiposité physiologique bien répartie, la sécrétion d'adiponectine et de leptine par les adipocytes eux-mêmes permet le contrôle de la sensibilité à l'insuline et de la prise alimentaire et le tissu adipeux secrète peu de cytokines proinflammatoires. Le tissu adipeux recrute des monocytes qui se transforment en macrophages et sécrètent un ensemble de cytokines inflammatoires créant un état inflammatoire chronique qui participe à la résistance à l'insuline. **(Weisberg,2011)**

Les macrophages recrutés entretiennent un cercle vicieux de sécrétion de chimiokines et de cytokines aggravant le processus. Le tissu adipeux augmente sa production de TNF ou l'IL6 et diminue sa production d'adiponectine ce qui en retour aggrave l'insulinorésistance au niveau de ce tissu. **(Capeau, 2006)**. De plus, l'inflammation peut contribuer à la mise en place d'une fibrose au sein du TA, ce qui constitue un facteur supplémentaire de dysfonctionnement cellulaire. La lipolyse augmente l'apport des acides gras circulants mal utilisés dans le foie et les muscles du fait de la baisse de l'adiponectine. **(Capeau,2006)**. (Fig7)

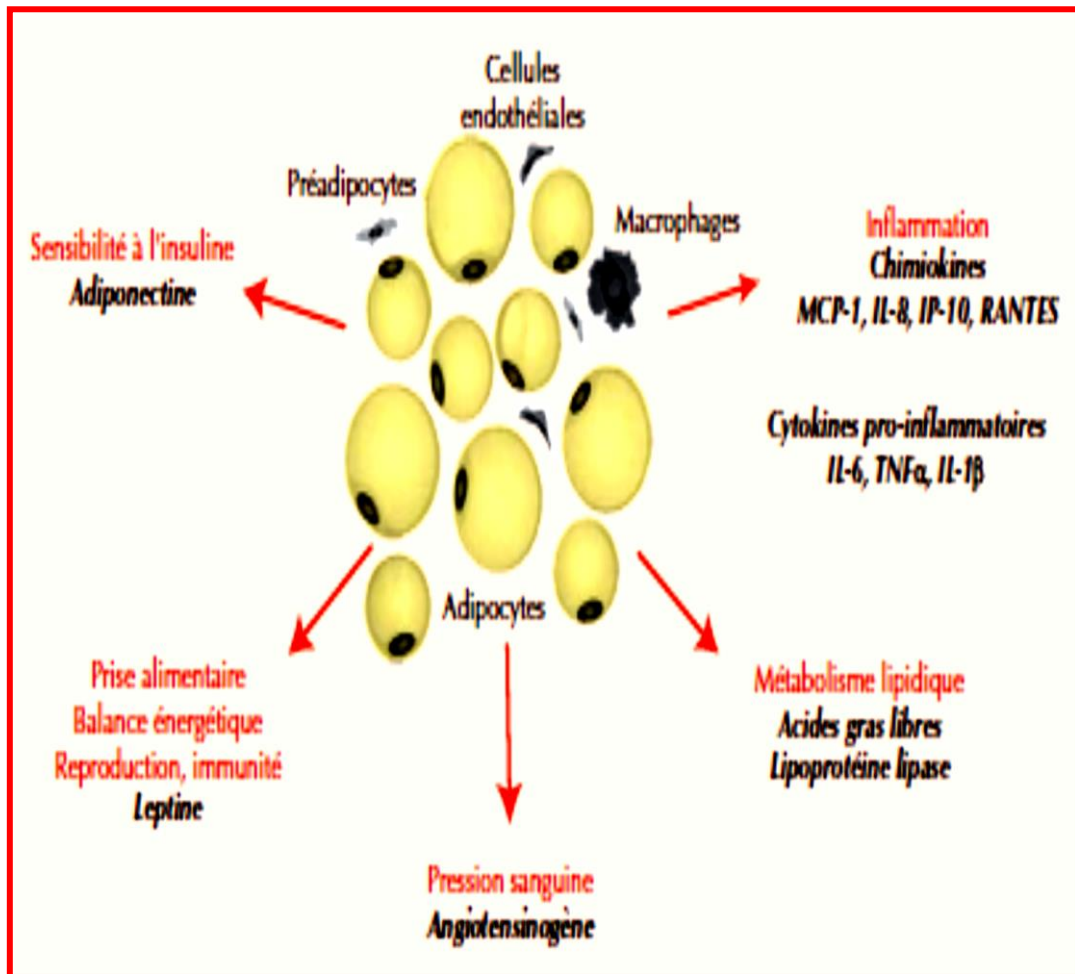


Figure 7 Rôle métabolique et endocrine de l'adipocyte (Capeau,2006)

4.2 Physiopathologie du diabète type 2

4.2.1 Insulinosécrétion

L'installation progressive d'un diabète de type 2 implique une dérégulation de la sécrétion d'insuline dont les mécanismes moléculaires peuvent être multiples (**Kasuga 2006**). Dans la plupart des cas, la survenue de l'hyperglycémie est le signe d'une défaillance des cellules β pancréatiques, lorsque les îlots de Langerhans ne peuvent plus assurer une réponse compensatoire à la résistance à l'insuline. (**Prentki et al. 2006**). Au cours du diabète de type 2, il y'a une altération de l'insulinosécrétion. Elle est définie par une diminution ou une disparition de la sécrétion oscillatoire rapide de l'insuline, une disparition de la phase précoce de l'insulinosécrétion, une réduction progressive avec le temps(**Guillausseau et al. 2003**).

Des études longitudinales ont montré une réduction graduelle de l'insulinosécrétion, alors que l'insulinosensibilité restait stable (**physiopath, 2007**). Il existe en revanche une sécrétion élevée de proinsuline (**Guillausseau, 2003**). Une pro insulémie élevée semble indiquer un stade avancé de l'épuisement des cellules bêta et constitue un marqueur hautement spécifique de la résistance à l'insuline. (**Pfützner A, 2004**) Des facteurs génétiques, environnementaux et biochimiques peuvent expliquer la réduction de l'insulinosécrétion au cours du diabète. Les analyses des gènes candidats ciblés sur la sécrétion d'insuline des cellules pancréatiques stimulées par le glucose ont identifié des anomalies génétiques qui peuvent être causées indépendamment de la pathogenèse. (**KAKU, 2010**). La mutation de gènes exprimés dans la cellule β pourrait rendre compte de la prédisposition au diabète de type 2 (amyline, GLUT-2, IPF-1, HNF-1 α , récepteur du glucagon, récepteur du GIP, récepteur des sulfonyles ou SUR1, glucokinase, récepteur de l'insuline, prohormone convertase 2 constituent des gènes candidats) (**De Fronzo, 2004**). D'autre part, L'âge, l'alcool, la consommation énergétique, l'obésité et le tabagisme sont des facteurs de risque environnementaux indépendants pour le développement du diabète. (**Hales, 91**). Finalement, plusieurs facteurs biochimiques peuvent expliquer la faible insulinosécrétion. Le nombre de cellules β , déterminant essentiel de la quantité d'insuline sécrétée par le pancréas, est réduit de 20 à 40 % chez les diabétiques de type 2. Une réduction marquée de la masse des cellules bêta à l'examen post-mortem du pancréas de patients atteints de diabète de type 2 a été rapportée, avec une augmentation de l'apoptose des cellules bêta non compensée par la néogenèse. L'exposition chronique de la cellule β à l'hyperglycémie et à des concentrations élevées de triglycérides et d'acides gras libres circulants (**Guillausseau, 2008**) altère de façon progressive et irréversible l'insulinosécrétion induite par le glucose.

4.2.2 Insulinorésistance

L'insulinorésistance est classiquement définie par la diminution de l'action de l'insuline sur ses tissus cibles : muscle, foie et tissu adipeux en ce qui concerne l'utilisation du glucose. La méthode de référence du *clamp euglycémique* hyperinsulinémique a permis de quantifier précisément la résistance à l'insuline et de montrer qu'à l'échelle de l'organisme, la capture du glucose en réponse à l'insuline est plus faible chez les patients diabétiques de type 2 que chez les sujets sains. (**Verges, 2006**) Ceci est notamment dû à une diminution de la sensibilité à l'insuline au niveau musculaire. La méthode du clamp, couplée à l'utilisation de traceurs de glucose qui permet la mesure du débit glucosé hépatique, a

également montré, chez les diabétiques de type 2, un excès de production de glucose par le foie, non freiné par l'insuline, Bien que l'insuline exerce de nombreuses actions au niveau cellulaire, sur le métabolisme des glucides, des lipides et des protéines, ou encore comme facteur de croissance, la notion d'insulinorésistance repose essentiellement sur son incapacité relative à réguler normalement le métabolisme du glucose (Sheen, 2001). L'insulinorésistance a des conséquences sur les trois cibles : le foie, le tissu adipeux et le muscle.

Au niveau du foie ; Chez le sujet insulinorésistant, des anomalies ont été démontrées dans l'inhibition de la production hépatique. A jeun, ces déficits de l'action de l'insuline consistent surtout en une production hépatique accrue de glucose (essentiellement via la gluconéogenèse). A l'état post-prandial, l'insulinorésistance conduit à une moindre inhibition de la production hépatique du glucose. L'hyperglycémie modérée qui en résulte, à jeun ou après un repas, stimule la sécrétion d'insuline ; ceci aboutit à un hyperinsulinisme réactionnel, mécanisme compensateur dans une boucle de rétrocontrôle homéostatique. Si la cellule β des îlots de Langerhans du pancréas est déficiente (pour une raison génétique ou acquise), la réponse insulinique devient insuffisante pour compenser l'insulinorésistance et une diminution de la tolérance au glucose, voire un diabète de type 2 avéré, apparaît. (Sheen, 2001).

Au niveau du tissu adipeux : Des apports caloriques excessifs et une faible dépense énergétique favorisent l'augmentation du stockage du glucose sous forme de lipides dans les adipocytes. Ainsi, la masse adipeuse est un facteur reconnu souvent associé à l'insulinorésistance et au diabète de type 2 (Keller, 2006). Le tissu adipeux induit un excès d'acides gras libres circulants qui sont directement délétères pour la signalisation de l'insuline. D'autre part, le tissu adipeux contribue également à la mise en place d'une inflammation chronique de bas grade qui sera délétère pour les tissus cibles de l'insuline tels que le foie et les muscles (Poitou et al, 2007).

Au niveau du muscle : Il y'a une diminution de l'utilisation musculaire du glucose avec un déficit de l'oxydation et surtout du captage du glucose par le glycogène. (Sheen,2001). Le défaut de synthèse du glycogène dans les muscles est une des conséquences primordiales de la résistance à l'insuline, et trois étapes moléculaires limitantes de la synthèse de glycogène sont impliquées : la glycogène synthase, l'hexokinase II, (Peterson et al. 2004) et le transporteur de glucose GLUT4. Pour Les mécanismes cellulaires responsables d'une diminution de l'action de l'insuline sont surtout dans la phase post-récepteur. Cependant

quelques auteurs évoquent la phase précepteur et récepteur. Il a été proposé qu'un ralentissement du passage de l'insuline à travers l'endothélium capillaire pouvait déjà représenter une première étape limitante contribuant à l'état d'insulinorésistance. (**Bergman, 1992**). Une anomalie fonctionnelle du récepteur comme un déficit de l'activation de la tyrosine kinase peut aussi être impliquée. (**Combettes-Souverain M, 1998**). Les événements qui surviennent après que l'insuline se soit liée à son récepteur sont nombreux, très régulés et spécifiques de l'hormone. La phosphorylation des résidus sérine ou thréonine semble jouer, vis-à-vis du récepteur et des protéines IRS, un rôle antagoniste de celui de la phosphorylation des seuls résidus tyrosine, intervenant probablement de façon majeure dans les mécanismes de résistance à l'insuline. Cette phosphorylation des résidus sérine ou thréonine permettrait de mettre fin à l'activation physiologique du récepteur, son exacerbation en pathologie ayant en revanche un rôle délétère induisant une résistance à l'hormone.

4.3 Physiopathologie du syndrome métabolique

Le syndrome métabolique se définit actuellement comme l'association complète ou partielle d'une hypertrophie du tissu adipeux abdominal, viscéral en premier lieu mais aussi sous-cutané, d'une résistance à l'insuline, de troubles de la tolérance au glucose, d'une dyslipidémie et d'une élévation de la pression artérielle. (**Capeau, 2006**) Plusieurs définitions du syndrome métabolique ont été proposées par plusieurs auteurs et organismes scientifiques : En 2005, la nouvelle définition de la Fédération internationale de diabète (International Diabete Federation IDF) tient compte de l'évidence croissante de l'obésité abdominale. Selon cette nouvelle définition, une augmentation du tour de taille, mesure indirecte bien acceptée de l'adiposité abdominale, constitue un élément nécessaire au diagnostic du SM ; (**Zimmet et al, 2005**). Ainsi, cette dernière définition associe la présence d'un tour de taille élevé avec celle d'au moins deux autres facteurs parmi ceux indiqués dans le tableau 01 (**Zimmet et al, 2005**).

Tableau 1 Les critères du syndrome métabolique(Chapman, 2008)

Facteurs de risques	NCEP ATP III ^A	IDF ^B
Obésité abdominale (Tour de taille) Hommes Femmes	>102cm >88cm	>94cm >80cm
Triglycérides	≥ 150mg/dl ou un traitement	≥ 150mg/dl ou un traitement
HDL C Hommes Femmes	<40 mg/dl <50 mg/dl	<40 mg/dl <50 mg/dl
Pression artérielle	>130/85 mm Hg	>130/85 mm Hg ou un traitement
Glucose à jeun	≥ 110mg/dl	≥ 100mg/dl ou un traitement

^A: National Cholestérol Education Program; Adult Treatment Panel III

^B : international diabetes federation

Le mécanisme engendrant le syndrome métabolique demeure incomplètement élucidé, la mise en évidence récente de multiples sécrétions peptidiques par le tissu adipeux a permis de placer l'adipocyte au centre du processus aboutissant à l'expression clinique des différents désordres de ce syndrome (Feve, 2006). Le sujet obèse, de par sa plus grande masse adipeuse, sera par conséquent prédisposé à une dysfonction sécrétoire de l'adipocyte. Plusieurs gènes responsables du surpoids ont été récemment identifiés, cette prédisposition génétique est amplifiée par des facteurs environnementaux. Ces facteurs associent le stress psychologique, une alimentation hypercalorique riche en matière grasse et en sucres d'absorption rapide avec une activité physique insuffisante.

4.3.1 Obésité abdominale

La topographie de distribution des masses grasses joue un rôle important dans l'apparition des risques métaboliques et cardiovasculaires chez l'homme (**Lamarche, 2004**). Il est maintenant bien établi que les individus atteints d'obésité abdominale (androïde) ont un risque de morbidité plus élevé que ceux atteints d'obésité des hanches (gynoïde) (**Després, 2012**).

Parmi les adipocytes abdominaux, ce sont les adipocytes omentaux (adipocytes de l'épiploon) qui sont les plus concernés. La dysrégulation du métabolisme lipidique induite par l'accumulation de tissu adipeux conduit au développement d'une insulino-résistance, dont les conséquences métaboliques sont au cœur du processus évolutif du syndrome métabolique. (**Zerifi et al, 2008**)

4.3.2 Résistance à l'insuline

Le syndrome métabolique se traduit biologiquement par une hyperinsulinémie et une altération de la tolérance au glucose dont l'évolution se fait vers un diabète de type 2, lorsque les capacités sécrétoires du pancréas sont dépassées. Cet état de résistance à l'insuline, au premier plan dans le syndrome métabolique, a été proposé comme étant l'altération centrale responsable, non seulement des troubles de la tolérance au glucose, mais également des autres anomalies métaboliques touchant en premier lieu le foie et les muscles (**Zerifi et al, 2008**).

4.3.3 Lipolyse et dyslipidémie

Les anomalies lipidiques du syndrome métabolique se caractérisent par une augmentation des triglycérides, une diminution du HDL-cholestérol et des anomalies qualitatives des LDL qui deviennent petites et denses. En effet, le métabolisme lipidique est influencé par la différence de sensibilité aux processus contrôlant la lipogénèse des adipocytes sous-cutanés et viscéraux. Ces processus sont gérés par les catécholamines et l'insuline. Chez le sujet normal, les catécholamines ont un effet lipolytique plus puissant sur les adipocytes viscéraux que sur les adipocytes sous-cutanés. Cette variabilité de réponse peut s'expliquer par la nette différence, existant entre le niveau d'expression des récepteurs des adipocytes β_1 et β_2 stimulant la lipolyse et α_2 adrénergiques inhibant la lipolyse. Contrairement aux adipocytes sous-cutanés, les adipocytes viscéraux (omentaux en particulier) ont une réponse β adrénergique majorée du fait d'une forte densité des β récepteurs. Il y a ainsi une production accrue de AGL et de glycérol à partir des triglycérides

(TG) (**Capeau,2006**). De plus, l'insuline joue un rôle essentiel dans le contrôle de la biodisponibilité des AGL ; en régulant l'activité de la lipoprotéine lipase, l'insuline inhibe la lipolyse et réduit l'afflux des AGL ; en stimulant la réestérification des AGL en TG, elle augmente les capacités de stockage des graisses par les adipocytes. Les effets antilipolytiques de l'insuline et la réestérification des AGL sont réduits dans les adipocytes omentaux par rapport aux adipocytes sous-cutanés. Au cours du syndrome métabolique, la libération accrue d'AGL et de glycérol favorise au niveau hépatique la synthèse des lipoprotéines de VLDL et par conséquent l'hypertriglycéridémie, ainsi que la néoglucogenèse et son corollaire, l'hyperglycémie. Au niveau du muscle, les AGL entraînent une résistance à l'insuline du fait de leur utilisation préférentielle par rapport au glucose. L'expansion des tissus adipeux périphériques, plus aptes à stocker ces AGL et se caractérisant par une bonne réponse insulinaire avec une réponse lipolytique limitée, pourrait être associée à des effets protecteurs vis-à-vis de l'installation de troubles métaboliques. Elle peut vraisemblablement différer l'apparition ou protéger contre l'envahissement lipidique du foie, du pancréas et du muscle squelettique et maintenir des taux plasmatiques d'AGL bas.

4.3.4 Troubles métaboliques

Le stress professionnel est un facteur indépendant du risque de SM. (**Chandola, 2008**). Le stress active l'axe hypothalamo-hypophyséo-surrénalien et le système sympathique. (**Rosmond, 2005**). Le cortisol en excès favorise l'hypertrophie du tissu adipeux. L'effet vasoconstricteur des catécholamines favorise l'HTA. L'excès de catécholamines favorise la lipolyse, en particulier du tissu adipeux viscéral, avec libération de AGL en excès entraînant une stimulation de la néoglucogenèse, la synthèse de VLDL-TG par réestérification contribuant à l'hypertriglycéridémie, le stockage ectopique de TG (pancréas, muscle, foie) altérant l'insulinosécrétion et la voie de signalisation de l'insuline dans le muscle (lipotoxicité) (**Delarue, 2005**). La libération nette des AGL par le TA dépend surtout de l'hydrolyse des TG stockés, la réestérification *in vivo* reste cependant minime. L'augmentation des AGL en situation d'obésité du tissu adipeux viscéral ou sous-cutané et la présence de TNF α et IL-6 abaisse l'adiponectine. Les acides gras dans ces tissus activés sous forme d'acyl CoA activent les kinases cellulaires de la famille des PKC capables de phosphoryler sur sérine/thréonine les protéines IRS et bloquer ainsi la transmission du signal insuline. Les AGL vont s'accumuler dans les tissus sous forme de TG, favorisant la lipotoxicité (présence de lipides intracellulaires avec une insulino-résistance) (**Petersen,**

2006). La résistance à l'insuline au niveau du foie, associée à l'excès de AGL et à la baisse de l'adiponectine, entraîne une augmentation de la production de glucose et donc une hyperglycémie à jeun. Le pancréas secrète davantage d'insuline donnant lieu à un hyperinsulinisme. Le désordre lipidique accompagnant l'insulinorésistance favorise un profil pro athérogène hautement prédicteur du risque cardiovasculaire. La résistance à l'insuline augmente le temps de séjour des TRL et favorise les échanges de TG depuis les VLDL et CM vers les HDL ; à l'inverse, le CE des HDL vers les VLDL, diminuant le taux du cholestérol estérifié des HDL et aboutissant à la présence de HDL petits et denses, athérogènes. La composition des LDL est modifiée avec déplétion et favorisant la formation des LDL petites et denses athérogènes pouvant facilement traverser l'endothélium et être oxydées. (**Capeau, 2006**)

4.4 Physiopathologie de l'hypertension artérielle

L'élévation de la rénine circulante est souvent élevée, ce qui conduit à une modification de l'excrétion sodée. La sensibilité du baroréflexe cardiaque est abaissée dans l'HTA-essentielle, l'élévation tensionnelle n'est plus détectée.

Il est bien documenté que l'activité du système rénine angiotensine est élevée chez les obèses, et que cette élévation augmente la vasoconstriction et induit à une augmentation de la pression artérielle. (**Barton et al, 2003**). Les adipocytes sécrètent de l'angiotensinogène et sont capables de le maturer en angiotensine II. Cette production est augmentée chez les patients obèses et serait augmentée par le TNF- α au niveau de ce tissu et pourrait participer à l'élévation de la tension artérielle (**Capeau, 2006**). Certains suggèrent que l'expansion de la masse adipeuse pourrait stimuler directement l'augmentation de la synthèse de l'angiotensine

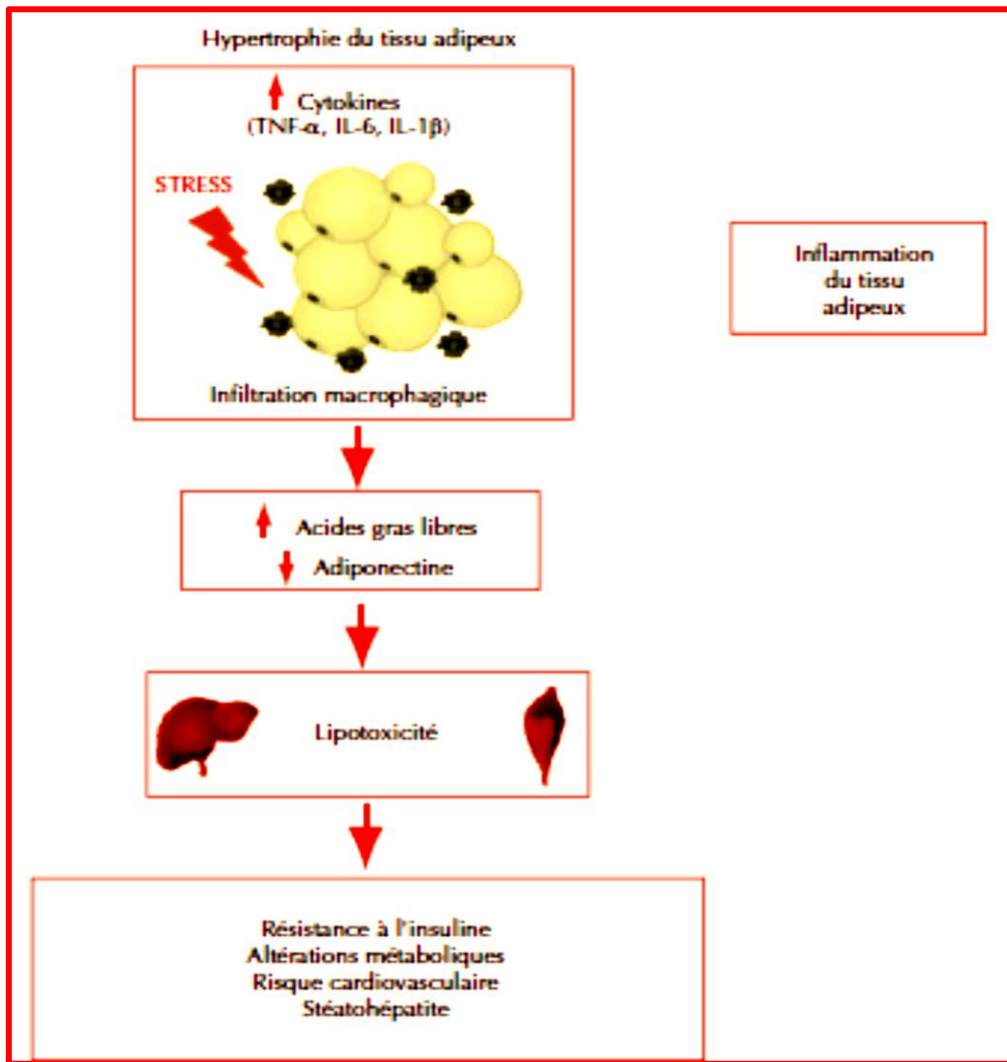


Figure 8 physiopathologie des troubles métaboliques (Capeau, 2006)

De plus, l'insuline a un effet vasodilatateur et affecte la réabsorption rénale de sodium. Il a été proposé qu'en situation d'insulinorésistance, l'effet vasodilatateur est perdu mais l'effet rénal persévère. (Capeau, 2006).

La suractivité sympathique chez les patients hypertendus est potentiellement un résultat de la sensibilité baroréflexe réduite, qui est fréquemment associée à l'hypertension (Biaggioni, à2003).

Un facteur critique qui peut contribuer à l'hypertension chez les patients obèses, est l'activation chronique du système nerveux sympathique, Cela se fait par une modulation sympathique du débit cardiaque, la rétention hydrique et la résistance vasculaire. Ces réponses potentiellement délétères peuvent être médiées par signalisation de la leptine

(Carlyle et al., 2002), ou par des niveaux d'acides gras libres (Alvarez et al., 2002), par une sensibilité à l'insuline ou une combinaison de ces facteurs (Chapman, 2008). (Fig 08)

Conformément à cette proposition, la perte de poids observé chez les patients atteints du syndrome métabolique a fait diminuer l'activité sympathique et a fait augmenter la sensibilité des barorécepteurs ; ces derniers détectent des altérations de la pression artérielle et agissent pour maintenir les niveaux de pression artérielle après une régulation par le système nerveux sympathique (Straznicky et al., 2005).

D'autre part, l'HTA essentielle est caractérisée par l'augmentation des résistances périphériques qui induisent une anomalie du contrôle vasomoteur. La vasoconstriction des cellules musculaires lisses implique une augmentation globale de la probabilité d'interaction myosine -actine dû à l'accroissement du calcium intracellulaire (Michel, 2000). Cette élévation du Ca^{2+} peut être due à un excès de l'angiotensine II (Dussele, 2003) ou à un changement d'équilibre ionique au niveau de la membrane plasmique qui favorise son entrée dans les CML (Michele, 2003). De même, la synthèse de monoxyde d'azote (NO) est dépendante de la concentration intracellulaire des ions Ca^{2+} , cette production de NO endothéliale ne semble pas requérir systématiquement une élévation du calcium systolique (Boulanger, 2003). Par ailleurs, dans l'HTA-essentielle, on note une diminution des relaxations induites par l'acétylcholine cette dernière suggère un dysfonctionnement de la production ou de la sensibilité à l'EDRF, laissant supposer une modification génétique NOS (NO synthétase).

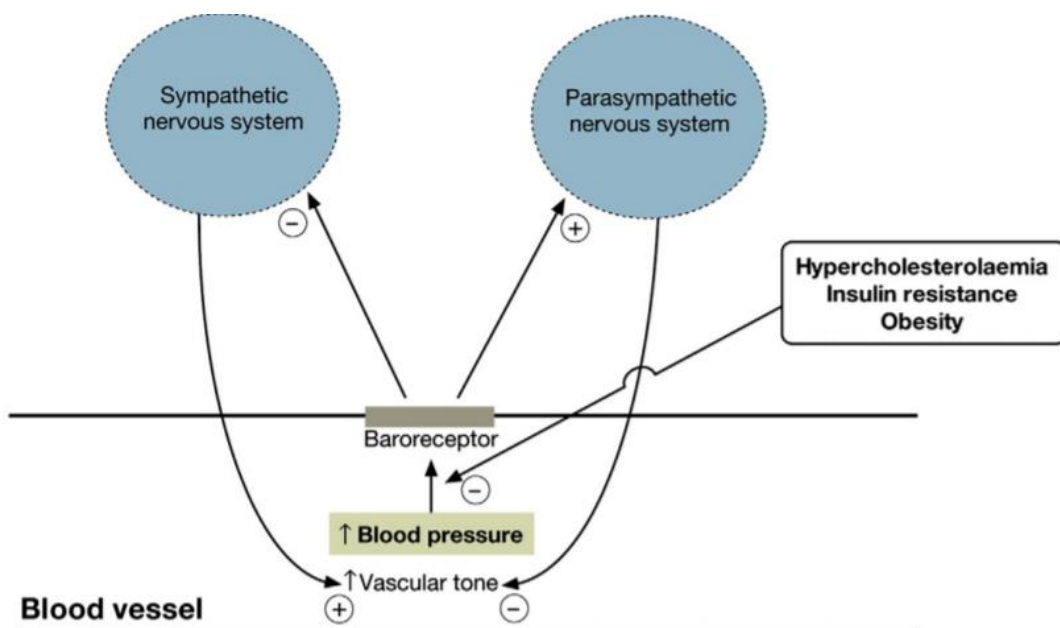


Figure 9 Rôle du baroréflexe dans l'activation sympathique (Chapman, 2008)

4.5 Physiopathologie de l'athérosclérose

4.5.1 Le rôle des lipides

Les études expérimentales les plus récentes, associées aux observations anatomopathologiques faites sur des plaques humaines, semblent indiquer aujourd'hui que l'athérosclérose est une maladie inflammatoire chronique des grosses artères à localisation intimale (**Shi et al, 2000**), et que l'agent d'agression entraînant la réaction inflammatoire est très probablement le cholestérol-LDL modifié, notamment par oxydation (**Steinberg et al, 1989**).

Les lipoprotéines athérogènes pénètrent, s'accumulent dans l'espace sous-endothélial, déclenchant le recrutement et l'infiltration de monocytes circulants dans l'intima, conduisant à la constitution de stries graisseuses, dites stries lipidiques, à la surface luminale. (**Boren, 2000**)

L'accumulation des LDL au niveau de l'intima reflète un déséquilibre entre leurs flux d'entrée et de sortie (**Carew, 1984**). Il peut résulter d'une augmentation de la perméabilité endothéliale, d'une diminution de celle de la média, de la présence de protéoglycanes ou de collagène qui fixent les LDL, de la dégradation irréversible des LDL ou d'une combinaison de ces processus (**Boren, 2000**). Les facteurs hémodynamiques (pression, forces de cisaillement à la paroi, turbulences, stagnation d'écoulement) influent sur le transfert des LDL à travers la paroi et sur le temps de résidence des particules athérogènes (**Gimbrone, 1999**).

La modification biologique des LDL par les différents types cellulaires de la plaque peut expliquer la présence de LDL oxydées, révélée par immunomarquage (**Steinberg et al, 1989**). Il est également possible que les LDL finissent par s'oxyder lorsque leur temps de séjour dans l'intima est augmenté, la pO₂ dans le sous-endothélium étant relativement élevée (sensiblement égale à celle du sang). De plus, des travaux rapportent que les LDL immobilisées dans la matrice extracellulaire sous-endothéliale peuvent subir une attaque enzymatique, avec génération de particules non oxydées, de 10 à 200 nm de diamètre, capables d'activer le complément et d'induire une réponse inflammatoire au niveau des cellules vasculaires et des macrophages. (**Klouche et al, 2000**).

4.5.2 Le rôle du tissu adipeux

L'hypertrophie du tissu adipeux et l'état inflammatoire qu'il présente participent au risque vasculaire à différents niveaux. Il est maintenant bien établi que l'inflammation chronique représente un important facteur pathogénique de l'athérosclérose et des maladies coronaires.

Localement, l'inflammation vasculaire résulte d'une lésion directe de la paroi vasculaire qui induit une sécrétion accrue des protéines pro-inflammatoires, incluant des chimiokines, des molécules d'adhésion, des cytokines et des facteurs de croissance, par les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses de la paroi. Les macrophages activés par les cytokines et les cellules musculaires lisses sécrètent des métalloprotéases matricielles qui remanient et fragilisent la plaque. La dysfonction endothéliale caractérisée par une baisse de production de l'oxyde nitrique NO et une augmentation de la production d'endothéline-1 augmente le tonus vasoconstricteur et la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires. Le rôle antiathérogène de l'adiponectine a été présenté ci-dessus : sa diminution atténue son effet protecteur sur l'artère (**capeau, 2006**) (Fig 09)

Par ailleurs, de nouvelles données viennent compléter ce tableau. Les acides gras libres en excès produits par le tissu adipeux, associés à la résistance à l'insuline et au syndrome métabolique, induisent une dysfonction endothéliale en activant les voies de l'immunité innée, dysfonction qui à son tour participe à l'état inflammatoire. Le tissu adipeux hypertrophié sécrète des chimiokines comme MCP-1 qui sont augmentées dans la circulation des patients obèses. Ces chimiokines pourraient recruter des monocytes macrophages au niveau de la paroi vasculaire et participer à l'installation d'un état inflammatoire prélude aux lésions athéromateuses (**Koh and Han, 2005**). Un rôle singulier a été mis en évidence pour le tissu adipeux périvasculaire, et dont la quantité est augmentée chez le rat soumis à un régime hyperlipidique connu pour induire une obésité et une résistance à l'insuline (**Henrichot et al , 2005**). Ce tissu est capable de sécréter des chimiokines comme MCP-1, IL8, IP-10 et un profil de cytokines pro-inflammatoires similaire à celui du tissu adipeux sous-cutané. Un infiltrat lymphomonocytaire est également présent. Ainsi, ce tissu adipeux présent autour de l'aorte et des artères coronaires est situé à proximité de la paroi vasculaire et est capable de produire des chimiokines pro-inflammatoires et pro-athérogènes et des cytokines proinflammatoires (**Henrichot et al, 2005**). Ces résultats sont à associer au fait que de nombreux macrophages sont accumulés à l'interface entre le tissu adipeux périvasculaire

et l'adventice dans les lésions athéromateuses de l'aorte humaine. Des résultats semblables ont été trouvés pour le tissu adipeux épicardique (Mazurek et al, 2003)

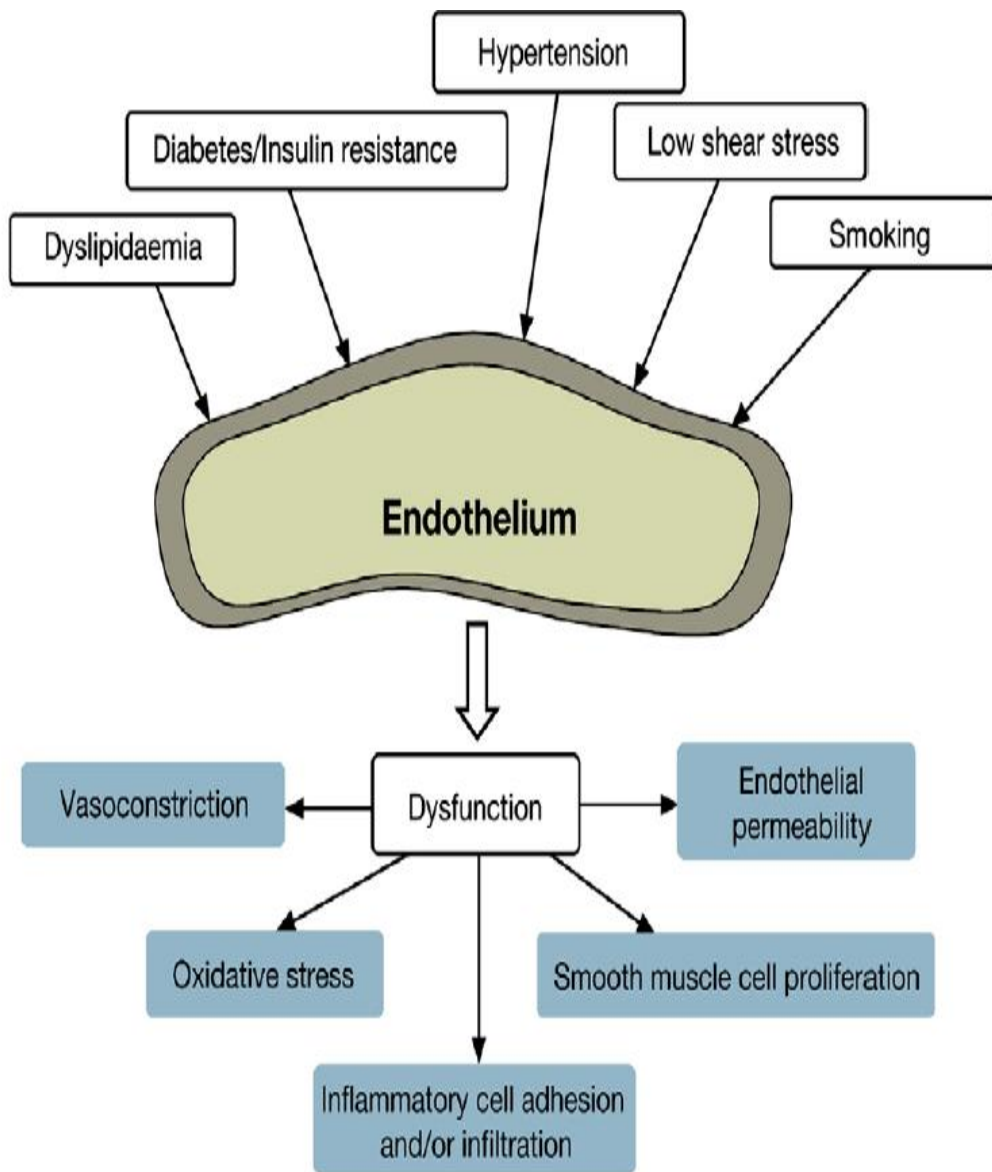


Figure 10 Induction de la dysfonction endothéliale par les facteurs de risque cardiovasculaires communs (Chapman, 2008)

5 Lipoprotéine lipase LPL

5.1 Structure du gène, de l'ARN et des protéines de la LPL

La LPL est responsable de la lipolyse des triglycérides dans les lipoprotéines. Elle est produite principalement dans le tissu adipeux, le muscle squelettique et cardiaque, ainsi que dans les macrophages et d'autres tissus. Après sa synthèse, elle est sécrétée et transloquée à la lumière vasculaire. L'expression et l'activité de LPL sont régulés par une variété de facteurs, tels que les facteurs de transcriptions, les protéines interactives et l'état nutritionnel grâce à des mécanismes compliqués. La LPL avec ses différentes distributions peut exercer des fonctions distinctes et à des rôles divers dans la santé humaine. Selon ses emplacements. Elle peut jouer un effet pro athérogène et antiathérogène. (Li,2014)

5.1.1 Structure du gène LPL

Le gène LPL est situé sur le bras court (p) du chromosome 8 à la position 22. Plus précisément, le gène LPL est localisé sur le chromosome de la paire de base 19,939,070 à la paire de base 19,967,258. C'est un membre de la famille des gènes de la triglycéride lipase qui comprend également la lipase hépatique, la lipase pancréatique et la lipase endothéliale. L'ADN complémentaire pour la LPL humaine montre que le gène code 448 acides aminés. Le gène est composé de 10 exons, séparés par 9 introns couvrant 30kb. Le premier exon code la région non traduite en 5', le peptide signal plus les deux premiers aminoacides de la protéine mature.

Les huit exons suivants codent pour les 446 acides aminés et le 10e exon code pour la longue région non traduite 3' de 1 948 nucléotides, qui contient également certains éléments de régulation de la traduction. L'élément promoteur de base du gène LPL est situé à moins de 101 pb en amont du début de la transcription. (Fig 10). (<https://ghr.nlm.nih.gov/gene/LPL>)

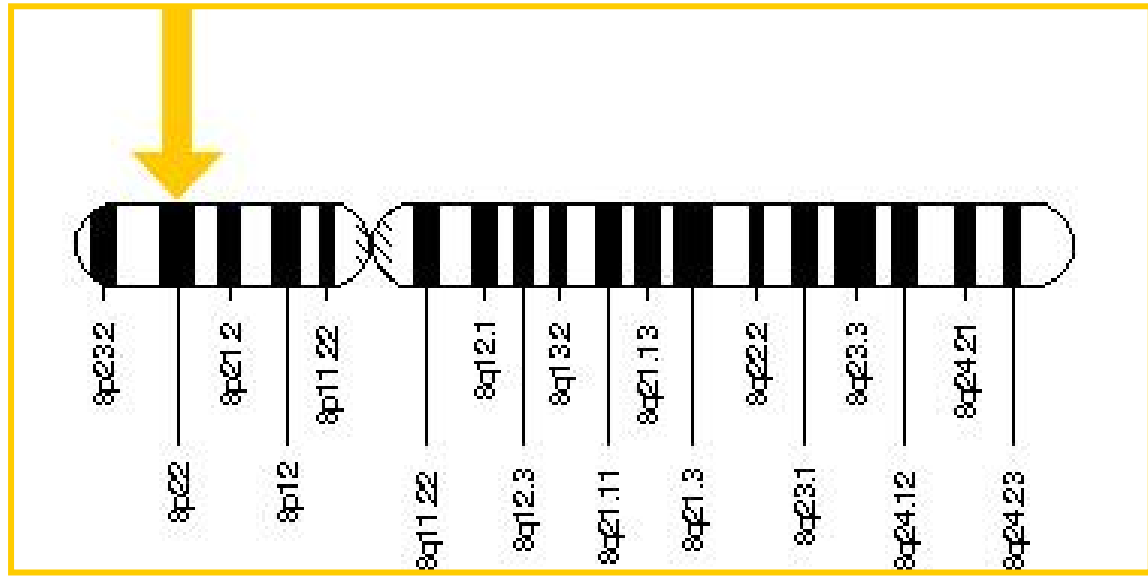


Figure 11 Structure du chromosome de la LPL

5.1.2 Structure de l'ARNm

Dans les tissus humains, Il existe deux espèces majeures d'ARNm de la LPL, d'une taille de 3,6 et 3,4 kb. Ces ARNm sont une conséquence de différents sites de polyadénylation sur l'extrémité 3' non traduite de l'ARNm.

5.1.3 Structure de la protéine LPL

La protéine LPL est organisée en deux domaines structurellement distincts, le domaine amino-terminal et le domaine carboxy-terminal plus petit avec un peptide flexible reliant les deux domaines. Le domaine amino-terminal contient la triade catalytique (Ser132, Asp156 et His241) responsable de la lipolyse, avec une boucle de 22 acides aminés recouvrant le site catalytique essentiel pour l'interaction avec le substrat lipidique, un site d'interaction ApoCII, un site de liaison aux lipides, un site de liaison à l'héparine. Le domaine carboxy-terminal contient le domaine de liaison à l'héparine dominant et est considéré comme important pour les lipoprotéines de liaison. Les substrats lipidiques sont envisagés pour interagir avec la LPL via le domaine C-terminal pour la présentation à la fente catalytique. Le domaine C-terminal du monomère LPL est positionné à proximité étroite de la région du site actif sur l'autre sous-unité. Les monomères de lipoprotéines natives sont disposés dans une orientation de sous-unité de tête à queue pour former l'homodimère actif non covalent. La dissociation du dimère LPL en monomères conduit à une perte irréversible de la fonction catalytique. (Wang ,2009)

5.2 Synthèse et transport de la LPL

5.2.1 Synthèse de la LPL

La LPL est principalement synthétisée dans les cellules parenchymateuses dans les tissus cardiaques, le muscle squelettique et le tissu adipeux, puis elle est transportée à la surface luminaire des cellules endothéliales vasculaires. La LPL est d'abord synthétisée sous forme d'une proenzyme monomérique inactive dans le RER. Ensuite, elle est glycosylée pour achever la forme dimère active avec la présence de la lipase maturation factor 1 (LMF1). (Doolittle,2010). La LPL active est ensuite livrée au Golgi pour modification, tri et conditionnement supplémentaires. Après avoir traversé le Golgi, une partie de la LPL active peut se lier au récepteur lié à la sortiline avec des répétitions de type A (SorLA) dans le Trans Golgi network (TGN) et est triée vers les endosomes tardifs, où SorLA retourne au TGN et la LPL est délivrée aux Lysosomes, une partie de la LPL est orientée pour être dégradée, l'autre est sécrétée.(Lee,2009) La LPL active restante, après avoir été sécrétée, se lie aux héparanes sulfate protéoglycanes (HSPG) sur la surface des cellules parenchymateuses. Les chaînes latérales HS sont des polymères de disaccharides répétitifs qui peuvent interagir avec plusieurs ligands, y compris la LPL. Ils peuvent s'attacher à la surface de la cellule à travers un ancrage glycosyl-phosphatidyl inositol dans le cas de glypicane, ou traverser la membrane cellulaire avec la famille des syndécans. Pour hydrolyser les lipoprotéines en circulation, la LPL sécrétée qui est séquestrée sur la surface parenchymateuse par liaison aux HSPG est nécessaire pour la translocation des cellules parenchymateuses à la lumière vasculaire.

Les HSPG de surface parenchymateuse sont clivées pour libérer la LPL séquestrée par l'héparane sécrété par les CE. Avec le clivage des HSPG liées à la surface des cellules parenchymateuses, la LPL se lie aux oligosaccharides de manière non covalente, prévenant probablement la dégradation de la LPL dans le liquide interstitiel et servant de chaperons extracellulaires pour permettre le transport de la LPL vers les CE. (Young et al, 2007) D'abord identifiée comme une protéine liée au glycosylphosphatidylinositol pour faciliter la liaison de la lipoprotéine de haute densité (HDL) aux cellules cultivées. GPIHBP1 mature contient un domaine acide chargé négativement, qui peut potentiellement se lier au domaine chargé positivement des apolipoprotéines dans les lipoprotéines et le domaine de liaison à l'héparine chargé positivement dans LPL. Cependant, une recherche récente a montré que les souris GPIHBP1 -/- sont hypertriglycériémiques, mais les souris syndécan -/- ont un niveau de TG plasmatique légèrement plus faible, suggérant que GPIHBP1 joue un rôle beaucoup plus important dans la lipolyse des lipoprotéines plasmatiques. (Adeyo et al, 2012).

5.3 Fonction et l'expression des LPL

5.3.1 Fonction biologique de la LPL

L'activité LPL a été identifiée dans une grande variété de tissus et de cellules extra-hépatiques, y compris le tissu adipeux, le cœur, le muscle squelettique, poumon, glandes mammaires en lactation, cerveau, rein et macrophages. La LPL exerce des fonctions physiologiques différentielles. Sa fonction principale est l'hydrolyse des TG des CM circulants et VLDL. En présence de son cofacteur Apo C-II, elle libère du glycérol et des AGL pour l'utilisation des tissus et le reste pour la clairance. (**warshil et al, 2007**)

La LPL cardiaque et squelettique est principalement responsable de la catalyse de la lipolyse des lipoprotéines plasmatiques, de la réduction des TG plasmatiques et de l'apport de substrat (AGL) à l'oxydation pour produire de l'énergie.

Dans le tissu adipeux, les AGL fournis par l'hydrolyse médiée par la LPL des lipoprotéines riches en TG plasmatiques sont utilisés de préférence pour le stockage des lipides, suggérant un rôle de LPL dans l'initiation et le développement de l'obésité. Dans le foie, la surexpression de LPL entraîne une augmentation significative des taux de TG, une diminution de la sensibilité à l'insuline et de sa voie de signalisation en aval et une inhibition de la production de glucose endogène conduisant à l'accumulation de lipides, à la lipotoxicité et à l'insulinorésistance.

5.3.2 Expression de la LPL

La LPL est synthétisée dans les cellules parenchymateuses du cœur, du muscle squelettique et des tissus adipeux blancs et bruns et se répand le long de la maille vasculaire. L'enzyme est fortement exprimée dans la glande mammaire en lactation, la plupart des enzymes semblent être sécrétées, partiellement en association avec des gouttelettes de graisse du lait. Dans le rein, il y a une forte immunofluorescence à l'endothélium vasculaire, particulièrement dans les glomérules, mais peu d'ARNm de LPL est détecté dans les cellules environnantes. (**Merkel, 2002**). Dans les tissus à faible activité LPL (poumon, rate et foie), les enzymes sont fabriquées par des cellules dispersées telles que les macrophages dans les poumons et la rate et les cellules de Kupffer dans le foie. Dans le foie adulte, une forte immunoréactivité a été détectée dans les sinusoides, contrairement aux faibles niveaux d'expression de l'ARNm, suggérant que le foie absorbe la LPL circulante du sang. La LPL est présente dans tout le système nerveux, y compris le cerveau, la moelle épinière et le nerf périphérique. Elle est

exprimée dans les cellules granulaires dentées, les cellules pyramidales du cortex, les cellules de Purkinje du cervelet, les cellules CA1-CA4 de l'hippocampe et les surfaces endothéliales à travers le cerveau. (Wang, 2009).

5.4 Régulation de la LPL

5.4.1 Régulation transcriptionnelle

Les éléments promoteurs de base du gène LPL sont situés à 101 pb en amont du site d'expression. Un motif proximal octamère qui interagit avec le domaine POU d'Oct-1 et la protéine β -cell Oct-2 est particulièrement important pour la transcription basale de LPL. Oct-1 peut interagir avec le facteur transcriptionnel IIB sur ce site et le faire fonctionner comme une boîte TATA. Une mutation ponctuelle au sein de cette séquence octamère est associée à des niveaux élevés de TG sériques chez l'homme. Une boîte CCAAT juste en amont de la séquence octamère lie le facteur nucléaire Y et joue un rôle important dans la régulation transcriptionnelle du gène LPL. La région régulatrice 5' du gène LPL s'étend à 4 kb du site d'initiation de la transcription et contient un grand nombre d'éléments agissant en cis spécifiques, comprenant l'élément CT, l'élément régulateur de stérol 2, l'élément sensible à l'interféron X (PPRE) l'élément sensible au récepteur X du foie de l'oxystérol, le facteur semblable au facteur nucléaire 1, l'élément antérieur de la protéine 1 (AP-1) et l'élément AP-1. La plupart de ces éléments régulent positivement l'activité de la LPL promoteur. Cependant, l'inhibition de l'activité du promoteur réducteur a été identifiée aux régions -225 à -81 dans le promoteur de la LPL humaine. De manière intéressante, les séquences d'ADN entre les régions -169 et -151 représentent à la fois l'activité de l'activateur et celle du silencieux. Cette région possède un site fonctionnel d'éléments sensibles aux récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes où le complexe activateur transcriptionnel et répresseur peuvent exister et contribuer à la régulation tissulaire spécifique de la LPL. Les récepteurs activés par le profileur de peroxyosome (PPAR) sont des membres de la superfamille des récepteurs hormonaux nucléaires et ont trois isoformes principales ; PPAR α , PPAR β , PPAR γ . Ils peuvent réguler l'expression de certains gènes impliqués dans le métabolisme des lipides en se liant au site PPRE des gènes (PPAR et récepteur de l'acide rétinoïque (RXR) peuvent former un hétérodimère PPAR-RXR de manière à se lier au PPRE dans le promoteur LPL et up-réglemente l'expression de LPL d'une manière spécifique au tissu. Le RXR et le récepteur X du foie (LXR) régulent également l'expression de la LPL d'une manière spécifique au tissu. RXR peut réguler l'expression de la LPL dans le plasma, le cœur et le muscle squelettique, mais pas dans le tissu adipeux. D'autre part, LXR favorise

l'expression de LPL dans le foie et les macrophages, mais a peu d'effet sur le tissu adipeux, le cœur et le muscle squelettique. Le TNF et l'interféron γ (INF γ) peuvent inhiber la transcription du gène LPL en bloquant l'interaction du facteur nucléaire Y-CCAAT via la caséine kinase 2 et PI3-K. Fibermore, le transforming growth factor-B (TGF-B) améliore, tandis que la protéine kinase A (PKA) inhibe, la transcription de LPL via l'élément sensible au TGF et l'AMPc respectivement. (Wang,2009)

5.4.2 Régulation Post-transcriptionnelle

Le calcium peut réguler l'expression de la LPL au niveau post-traductionnel en déclenchant son repliement dans la forme active. (Zhang et al, 2005) L'épinéphrine inhibe l'expression de la LPL via l'interaction avec 3'UTR de l'ARNm de la LPL. La déplétion de la protéine kinase $C\alpha$ entraîne la formation d'un complexe de liaison de l'ARN qui inhibe la traduction de la LPL par liaison au 3'UTR de LPL. La protéine C-réactive (CRP) augmente également l'expression et la sécrétion de LPL des macrophages au niveau post-transcriptionnel. Les microARN (miARN), tels que miR-27, miR-29, miR-33, miR-46, miR-378, miR-467, sont des petits ARN capables d'inhiber l'expression génique par l'appariement de bases avec l'ARNm 3'UTR de l'ARNm cible, jouent un rôle dans le métabolisme des lipides et l'AS, (Wang,2009)

5.4.3 Régulation translationnelle et post-translationnelle

Il existe plusieurs exemples de régulation traductionnelle de l'activité LPL. L'induction de la LPL par certains AG (acide arachidonique et acide eicosapentaénoïque) et l'inhibition de l'expression de la LPL par l'épinéphrine sont médiées par l'interaction d'une protéine cytosolique avec la 3'UTR de la LPL. Pour la régulation post-traductionnelle, Les étapes post-traductionnelles dans la formation de l'enzyme active, impliquent la dimérisation et la glycosylation liée à l'asparagine dans le RE. Le Calcium déclenche le pliage de LPL en dimères actifs. (Wang,2009).

5.4.4 Régulation par les protéines inactives

LMF1 : lipase maturation factor 1 : Le gène contenant la mutation cld est identifié comme Tmem112, renommé en facteur de maturation de la lipase1 (LMF1). LMF1 code pour une protéine transmembranaire localisée au niveau du RE avec cinq domaines transmembranaires et un domaine conservé de fonction inconnue. Ces domaines conservés

comprennent la plus grande partie de la partie COOH-terminale de LMF1. Un individu homozygote pour une mutation C / G (nucléotide 1319 dans NM-022773) dans l'exon 9 du gène LMF1 a été identifié. Cette mutation provoque un codon de terminaison prématuré, résultant en une troncature LMF1, Y439X, qui élimine 127 résidus du domaine conservé COOH terminal. Le sujet Y439X est sévèrement atteint d'une diminution de 93% de l'activité LPL et une diminution de 50% de l'activité HL dans le plasma de cet individu atteint. Les mutations de LMF1 causent une déficience en lipase combinée à une sévère hypertriglycémie. **(Peterfy et al, 2007)**

Angiopoietin-like protein 3 and 4. Les protéines de la famille des angiopoïétines-like (Angptl) partagent un motif structural avec les angiopoïétines, avec un domaine NH₂-terminal en spirale spiralé et un domaine COOH-terminal fibrinogène-like. Trois des Angptl impactent le métabolisme : spécifiquement, l'Angptl3 et l'Angptl4 inhibent l'activité de la LPL et sont associés à l'hypertriglycémie. Les deux jouent un rôle dans la distribution des lipides médiée par la LPL, mais diffèrent dans leurs expressions tissulaires et leurs régulations. Angptl3 est principalement produite dans le foie pendant l'alimentation et Angptl4 dans le tissu adipeux à jeun. **(Lee, 2009)**

AMPC-responsive element-binding protein H (CREB-H) CREB-H, un facteur de transcription endoplasmique lié au RE, est hautement et sélectivement exprimé dans le foie et l'intestin grêle et présente un impact sur le métabolisme des TG. Les souris déficientes en CREB-H présentent une HTG sévère. D'autres études ont montré que CREB-H peut augmenter l'activité de la LPL en augmentant la co-expression des coactivateurs de la LPL, de l'ApoCII et de l'ApoA-V. **(Lee, 2009)**

GPIHBP1 Glycosylphosphatidy-anchored high-density lipoprotein binding protein 1 GPIHBP1 est une molécule de cellules endothéliales, nouvellement identifiée qui semble jouer un rôle important dans le processus lipolytique des chylomicrons, médié par la LPL. Les souris déficientes en GPIHBP1 présentent une accumulation frappante de gros chylomicrons dans le plasma, même dans le cas d'une alimentation pauvre en graisses, ce qui entraîne des taux plasmatiques de TG atteignant 5 000 mg / dl. **(Lee, 2009)**

5.4.5 Régulation hormonale et nutritionnelle de la LPL

L'insuline a un effet majeur sur l'activité de la LPL dans le tissu adipeux, où elle régule à la hausse l'activité de la LPL par des mécanismes transcriptionnels et post-transcriptionnels. L'hormone de croissance et l'hormone stéroïde sexuelle « testostérone et œstrogène »,

inhibent l'activité LPL des tissus adipeux et favorisent la mobilisation des lipides, mais augmentent les activités LPL du muscle cardiaque et squelettique.

Ainsi, ils inhibent le stockage des lipides et facilitent l'oxydation des lipides. L'exposition au froid stimule l'activité de la LPL dans le tissu adipeux brun par des mécanismes transcriptionnels et post-transcriptionnels impliquant une stimulation β -adrénergique. Les stress chroniques et aigus diminuent l'activité de la LPL dans le tissu adipeux blanc par les effets des catécholamines, qui réduisent l'activité de la LPL au niveau de la traduction. L'hormone thyroïdienne augmente l'activité de la LPL par une régulation négative de l'expression du gène l'inhibiteur de la LPL, l'Angptl3. (Wang,2009/Li 2014).

5.5 Role de la lipoprotéine lipase dans l'athérosclérose

La LPL améliore l'adhérence des monocytes à l'endothélium et favorise la rétention des RLP dans l'intima artérielle. Elle agit comme un cofacteur structurel facilitant l'absorption cellulaire des lipoprotéines. Dans certains tissus, tel le cœur, le muscle squelettique et le tissu adipeux, la LPL a été considérée comme une enzyme antiathérogène en réduisant les lipoprotéines athérogènes ou en augmentant le HDL. (Mead and Ramji 2002 ,Pentikäinen, 2002) Cependant, d'autres études évoquent l'effet proathérogène de la LPL dans l'aorte. (Clee, 2000) Le consensus général est que la LPL plasmatique, qui est principalement dérivée du tissu adipeux et du muscle et se lie aux cholestérol ester, exerce un effet antiathérogène, tandis que la LPL de la paroi vasculaire (dérivée essentiellement des macrophages) confère un effet proathérogène. D'où son rôle important dans l'AS (Goldberg, 2007).

Chapitre II : Etude du désordre lipidique,
lipoprotéique et apolipoprotéique des patients atteints
du
syndrome métabolique

Chapitre II : Etude du désordre lipidique, lipoprotéique et apolipoprotéique des patients atteints du syndrome métabolique

Le syndrome métabolique associe chez le même individu, une obésité centrale, une hypertriglycéridémie, une baisse du HDL cholestérol, une HTA, une intolérance au glucose. Il multiplie par deux le risque cardiovasculaire et par cinq le risque de diabète type 2. (**Alberti et al, 2009**). Le vieillissement des populations et le changement des habitudes alimentaires ont contribué à l'émergence du syndrome métabolique à travers le monde. L'Algérie se trouve en transition sanitaire entre les pays développés et les pays en voie de développement. La prévalence du SM dans notre pays est de 26.33 % (**SAMEV**). Ces chiffres ne sont pas trop loin de ceux du Maroc avec 21.7% (**Laraqui, 2017**), la France avec 21.1 % (**Vernay, 2013**), la Tunisie avec 31.2 %. (**Allal, 2010**), l'Italie avec 33.0% (**Tocci, 2015**), le royaume uni avec 30 à 40%. (**Han, 2016**), les USA avec 34.2% (**Moore, 2017**) et le Brésil avec 32.0% (**Dutras, 2012**). Parmi les composantes du SM dans une étude oranaise, les facteurs de risque les plus souvent observés chez les femmes sont une faible concentration de HDL-cholestérol plasmatique (60,4% versus 44,2 % chez les hommes) et l'obésité abdominale (46,8 versus 30,1 % chez les hommes) tandis que les hommes sont plus atteints de l'hypertension artérielle (42,5 versus 34,8 % chez les femmes) (**Houti, 2014**). La dyslipidémie associée au SM est considérée comme l'un des facteurs de risque les plus importants dans la pathogenèse de l'AS. Pour évaluer le risque athérogène d'un individu, il est maintenant clair que le dosage du cholestérol total est nécessaire mais pas suffisant (**Fievet, 2010**). Un taux normal de cholestérol total, peut s'accompagner de perturbations sévères de lipoprotéines. Ainsi, l'étude des lipoprotéines a montré une association positive entre le taux des LDL et le risque cardiovasculaire et une association négative entre le niveau des HDL et le risque cardiovasculaire. (**Toussaint, 2003**). Cependant, il est important de noter que dans les principales études sur les statines, le risque cardiovasculaire résiduel persiste après une réduction optimale des taux de LDL-C (**Brown et al, 2001 ; Sampson et al, 2012**). Il semble que d'autres lipoprotéines sont athérogènes et impliquées dans le processus d'AS. Certains chercheurs supposent l'implication des TG totaux et les TG des fractions lipoprotéiques HDL-TG, LDL-TG, VLDL-TG dans le processus d'AS. En fait, les voies métaboliques entre VLDL, LDL et les HDL sont liées. L'objectif de cette étude est la recherche des caractéristiques du profil lipidique, lipoprotéique et apolipoprotéique d'une population de

patients atteints de syndrome métabolique, et la recherche particulière de l'implication des TG totaux et les TG des différentes fractions HDL-TG, LDL-TG, VLDL-TG comme des facteurs de risque athérogène, voire comme facteurs de gravité .

1 Matériels et méthodes

1.1 Description de la population étudiée

Notre étude a porté sur une population de 150 patients, âgés entre 40 et 79ans, présentant un syndrome métabolique selon les critères de l'IDF (International Diabète Fédération 2005). Les patients ont été recrutés au niveau de l'EPSP sidi-chaker CHUTlemcen, durant la période Décembre 2013 et février 2015. Tous les patients ont subi un examen clinique et une prise des paramètres anthropométriques au niveau du centre des diabétiques (EPSP). Une fiche de renseignements a été établie pour chacun des patients (Annexe). Une feuille de consentement éclairée a été signée par les participants. (Annexe).

Ont été inclus dans cette partie de notre étude les patients ayant un syndrome métabolique tel que défini par l'IDF, Tous les patients présentent au moins trois critères parmi les cinq. l'obésité centrale est un critère obligatoire pour tous les patients.(tour de taille ≥ 94 cm chez les hommes et ≥ 80 cm chez les femmes est obligatoire) .les autres facteurs sont une HTG supérieure ou égale à 1,5g/l ou une prise de fibrate, HDL-C < 40 mg/dL (< 1.04 mmol/L) pour les hommes et < 50 mg/dL (< 1.29 mmol/L) pour les femmes, ou un traitement spécifique pour cette anomalie(statine), Pression artérielle(BP) $\geq 130/85$ mmHg , ou un traitement spécifique pour l'hypertension, la glycémie à jeun (FPG) ≥ 100 mg/dL (5.6 mmol/L), ou un traitement spécifique pour diabète.

Le tour de taille est mesuré à mi-distance entre le rebord inférieur et l'épine iliaque antérosupérieure sur la ligne médio-axillaire.

Les critères d'exclusion sont la présence d'une pathologie cardiovasculaire, cérébrovasculaire, hépatique, rénale ou thyroïdienne.

Trois patients ayant une hyperthyroïdie ont été exclus. Les caractéristiques des patients sont présentées dans la figure 11. Le présent travail est considéré comme une étude prospective transversale.

1.2 Paramètres biochimiques

Chez les patients étudiés, un prélèvement veineux est effectué après 12h de jeun, avec un repas pauvre en graisse. Le sang est recueilli dans des tubes secs et héparinés et centrifugés pendant 10 minutes à 4000tr/min. Les analyses sanguines sont faites le même jour pour la majorité des tests. Le sérum est conservé en prises aliquotes à -20degre pour le dosage des apolipoprotéines ApoA1 et ApoB100. La majorité des tests étaient dosés par l'automate SIEMENS. Total cholestérol Flex Reagent (Siemens #DF27), Triglycérides Flex Reagent (Siemens #DF69A), Glucose Flex Reagent (FPG. Siemens #DF40) , ASAT Flex Reagent.(Siemens #DF41A) et ALAT Flex Reagent (Siemens #DF43), CreatinineFlexReagent (Siemens #DF33A), Urea Flex Reagent (Siemens #DF33A). Le HDL-C et HDL-TG étaient mesurés après la précipitation des LDL et VLDL avec le dextran sulfate et les ions magnésium selon la méthode de Burstein modifiée (**Warnick,1982**). Le cholestérol et les triglycérides des LDL (low-density lipoprotein-cholestérol), étaient mesurés après leur précipitation avec du citrate trisodique et l'héparine, le cholestérol et les triglycérides des VLDL (very low density lipoprotein) étaient mesurés après leur précipitation avec du Mg²⁺ et de l'héparine. (**Wieland, 1982**). Les apolipoprotéines ApoA1 et ApoB100, ont été déterminées par tests immunturbidimétriques (Human Kit –Reference :11104). Le dosage des fractions et les apoliprotéines était fait sur un tube sans anticoagulant, tandis que le dosage des autres paramètres était fait sur un tube hépariné.

1.2.1 Dosage du glucose

C'est un dosage enzymatique colorimétrique basé sur la méthode de Trinder : le glucose est oxydé par une glucose oxydase en acide gluconique et peroxyde d'hydrogène. Ce dernier en présence de phénol et de 4amino antipyrine forme la quinonéimine grâce à l'action catalytique de la peroxydase. La lecture de l'échantillon est réalisée à 505nm. La Glucose Flex Reagent (FPG. Siemens #DF40).

1.2.2 Dosage de la créatinine

La créatinine sérique est dosée par une méthode colorimétrique basée sur la méthode jaffée. La créatinine réagit avec l'acide picrique en milieu basique formant un complexe coloré en jaune orange. L'intensité de la coloration est mesurée à une longueur d'onde de 530nm. Creatinine Flex Reagent (Siemens #DF33A),

1.2.3 Dosage de l'urée

L'urée est dosée par une méthode colorimétrique, basée sur la réaction de Berthelot, l'urée réagit avec l'uréase formant de l'ammoniac et de l'anhydride carbonique. Les ions ammonium réagissent avec le silicate et l'hypochlorite en présence d'un catalyseur le nitroprusiate pour former l'indole de couleur verte à 580nm. Urea Flex Reagent (Siemens #DF33A).

1.2.4 Dosage des protéines

Les protéines sont dosées par la méthode colorimétrique du biuret, basée sur la réaction des protéines avec les sels de cuivre, dans un milieu alcalin. Ces sels contiennent de l'iodure qui agit comme un antioxydant. La lecture se fait à 540 nm.

1.2.5 Dosage de l'ASAT

L'aspartate aminotransférase (ASAT) est une transaminase connue sous le nom de glutamate oxaloacetate transaminase (GOT), l'ASAT catalyse le transfert du groupe aminé de la l'aspartate vers l' α -cétoglutarate pour donner du L-glutamate et de l'oxaloacetate. Ce dernier se combine avec le NADH, H⁺ pour donner le L-malate et le NAD⁺ par l'action de la MDH (malate déshydrogénase). La diminution de la concentration du NADH est directement proportionnelle à l'activité de l'ALAT ; la lecture se fait par spectrophotométrie à 340nm. ASAT Flex Reagent. (Siemens #DF41A) et

1.2.6 Dosage de l'ALAT

L'alanine aminotransférase (ALT) est une transaminase connue sous le nom de glutamate pyruvate transaminase (GPT), l'ALT catalyse le transfert du groupe aminé de la L'alanine vers l' α -cétoglutarate pour donner du L-glutamate et du pyruvate. Ce dernier se combine avec le NADH, H⁺ pour donner la L-Lactate et le NAD⁺ par l'action de la LDH (lactate déshydrogénase). La diminution de la concentration du NADH est directement proportionnelle à l'activité de l'ALAT ; la lecture se fait par spectrophotométrie à 340nm. (ALAT Flex Reagent (Siemens #DF43).

1.2.7 Dosage du cholestérol total. (CHOD-PAD)

Est un dosage enzymatique colorimétrique basé sur la méthode de Trinder. Les esters de cholestérol sont hydrolysés par l'enzyme cholestérol estérase en cholestérol et acides gras.

Ce cholestérol est oxydé grâce à l'enzyme cholestérol oxydase en cholesterone et libérant du peroxyde d'hydrogène. Ce dernier en présence d' amino 4 phénazone et de phénol forme une quinonéimine grâce à l'action catalytique de l'enzyme peroxydase. La lecture de l'échantillon est réalisée a 500nm. (Siemens #DF27)

1.2.8 Dosage des triglycérides (GPO-PAP)

Le dosage des TG sériques est un dosage enzymatique colorimétrique basé sur la méthode de Trinder. Les TG sont hydrolysées par des lipases libérant du glycérol. Ce dernier est phosphorylé par de l'ATP en glycérol 3 phosphate qui est ensuite oxydé en dihydroxyacétone et eau oxygénée Le complexe coloré représenté par la quinonéimine est formé à partir de peroxyde d'hydrogène, de l' amino 4 antipyrine et du parachlorophénol grâce à l'action de la peroxydase. La lecture de l'échantillon est réalisée à 500nm. (Siemens #DF69A)

1.2.9 Dosage des apolipoprotéines ApoA1(Kit Human)

L'Ag ApoA1 dans l'échantillon ou dans le standard provoque une agglutination immunologique en présence d' anticorps anti-apoA1 contenu dans le réactif. L'évolution de l'agglutination est proportionnelle à la concentration en ApoA1 dans l'échantillon et est mesurée par turbidimétrie à 340nm.

1.2.10 Le dosage des apolipoprotéines ApoB100 (Kit Human)

L'Ag ApoB dans l'échantillon ou dans le standard provoque une agglutination immunologique en présence de l'anticorps anti-Apo-B contenu dans le réactif. L'évolution de l'agglutination est proportionnelle a la concentration en ApoA1 dans l'échantillon et est mesurée par turbidimétrie à 340nm. Une courbe d'étalonnage est dressée pour la mesure des différentes concentrations d'échantillons.

1.3 Paramètres statistiques

Le test de Shapiro était utilisé pour le test de normalité. Après analyse de la variance, la comparaison de moyennes entre les deux sexes était réalisée par le test T de Student pour les variables paramétriques. Et la comparaison de trois moyennes était faite par l'analyse de la variance ou ANOVA a un facteur. Toutes les valeurs étaient présentes comme des

moyennes arithmétiques \pm Ecart type ou des pourcentages. Le degré de signification était considéré pour $P < 0,05$. Les tests sont réalisés par le programme SPSS version 21.

2 Résultats

2.1 Répartition de l'échantillon

2.1.1 Description de la population Générale selon les critères IDF 2005

Cette étude a porté sur 150 patients, dont 56 (37,38%) sont des hommes et 94 (62,62%) des femmes remplissant les critères du SM selon l'IDF. Tous les patients ont un tour de taille supérieure ou égale à 94cm chez les hommes et 80cm chez les femmes. 56,07% des patients ont une TG ≥ 150 mg/dl(1,7mmol/l), et/ ou prennent des hypolipémiants (fibrate), 63,55% ont une hypoCHDLemie et/ou prennent des hypolipémiants (statine), 72,90% ont une pression élevée e (BP) et/ou prennent des antihypertenseurs.70,09% ont un DT2 ou une glycémie à jeun élevée (FPG ≥ 100 mg/dL 5.6 mmol/L), et/ou prennent l'insuline et/ou des antidiabétiques oraux. (Figure 12). Pour la médication ; 28,03% prennent des fibrates, 26,11% prennent des statines, 63,35% prennent des antihypertenseurs, 57,00% prennent de l'insuline et/ou des antidiabétique oraux.

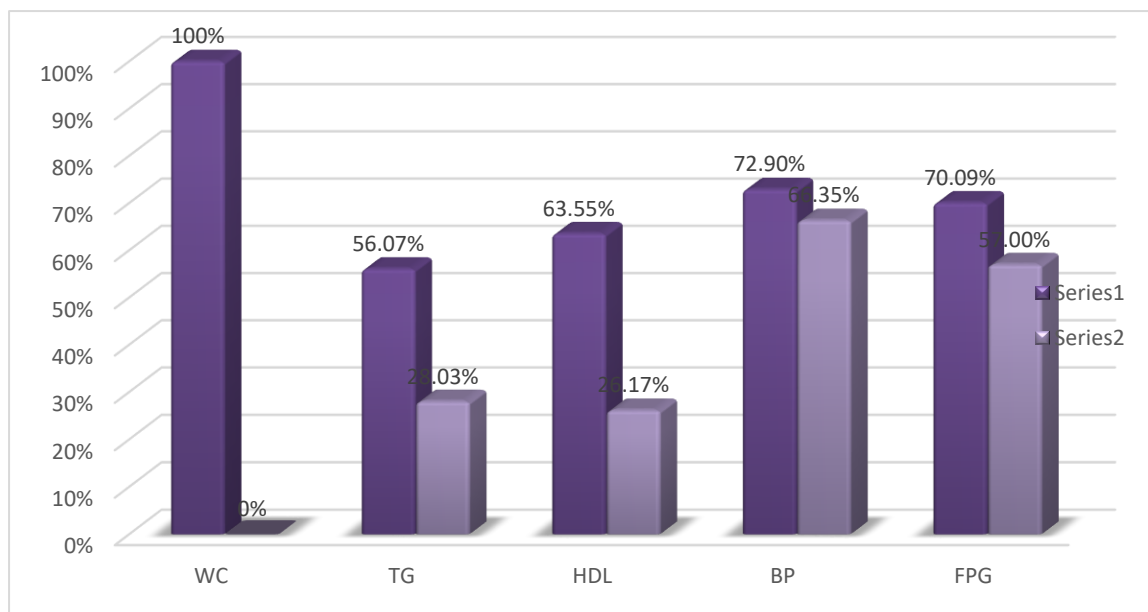


Figure 12 Caractéristique générale de la population selon l'IDF 2005

W.C: Waist circumference (le tour de taille), TG:Triglycerides,HDL: High density lipoprotein,BP: Blood pressure,FPG: Fasting plasma glycemia.Série 1 : anomalies et/ou traitement Série 2 : traitement

Tableau 2 Caractéristiques générales de la population selon l'IDF

Les criteres du syndrome métabolique	N (%)	Traitement
Le tour de taille : Homme ≥ 94cm Femme ≥ 80cm	(100%)	
TG ≥ 150 mg/dL (1.7 mmol/L) ou un traitement spécifique pour cette anomalie	n : 60(56,07%)	n : 30(28,03%)
HDL-C < 40mg/dl (<1,04 mmol/l) pour les hommes et < 50mg/dl (<1,29mmol/l) pour les femmes	n: 68(63,55%)	n : 28(26,17%)
BP ≥ 130/85 mmHg ou une hypertension connue avec ou sans traitement	n : 78(72,90%)	n : 71(66,35%)
FPG ≥ 100 mg/dL (5.6 mmol/L), ou un diabète connu avec ou sans traitement	n : 75(70,09%)	n: 61(57,00%)

2.1.2 Répartition de l'échantillon selon l'âge et le sexe

La répartition de l'échantillon selon l'âge et le sexe est mentionnée dans la figure 13. Nous notons une prédominance du sexe féminin dans la tranche d'âges 50-69. Alors que pour les hommes la prédominance concerne la tranche d'âge 70-79.

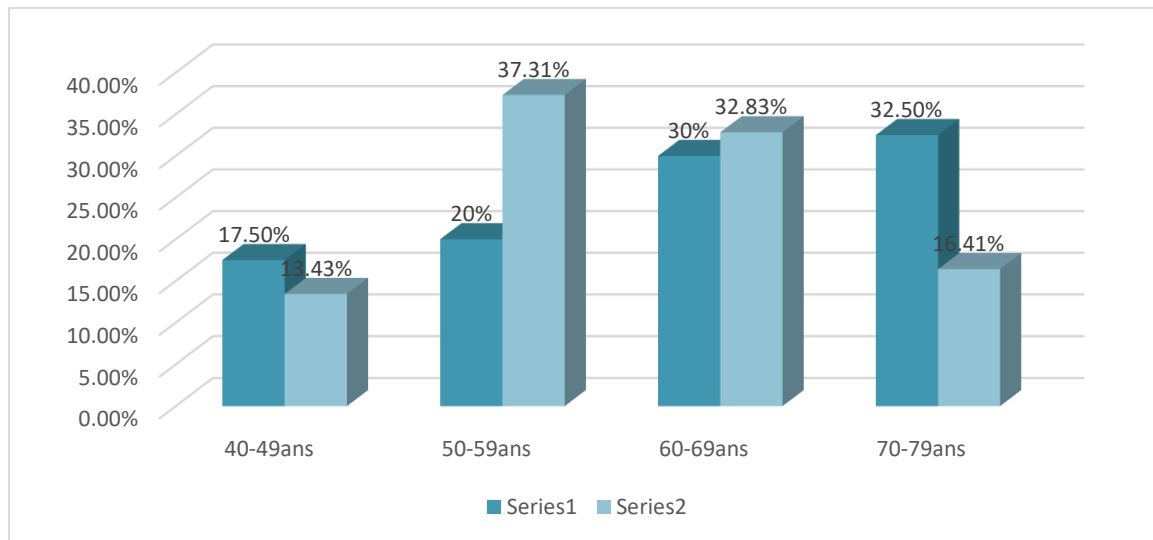


Figure 13 Répartition de l'échantillon selon l'âge et le sexe

Série 01 : Hommes / Série 02 : Femmes

2.1.3 Répartition de l'échantillon selon le sexe et l'IMC

La répartition du poids se fait selon les critères de l'OMS (tableau 03) qui détermine la maigreur, la corpulence normale, le surpoids et l'obésité selon l'Indice de masse corporelle (IMC), qui est égal au rapport du poids (en Kg) sur le carré de la taille (en mètres) .La répartition de notre échantillon selon le sexe et l'IMC est mentionnée dans la figure 14 .

Tableau 3 Classification de l'IMC selon l'OMS

Classification selon l'OMS	Valeur de l'IMC (en kg/m ²)
Insuffisance pondérale	< 18.5
Insuffisance pondérale sévère	< 16.5
Insuffisance pondérale modérée	16.00 - 16.99
Insuffisance pondérale légère	17.00 - 18.49
Corpulence normale	18.50 - 24.99
Surpoids	≥ 25.00
Pré-obésité	25.00 - 29.99
Obésité	≥ 30.00
Obésité de classe I	30.00 - 34.99
Obésité de classe II	35.00 - 39.99
Obésité de classe III	≥ 40.00

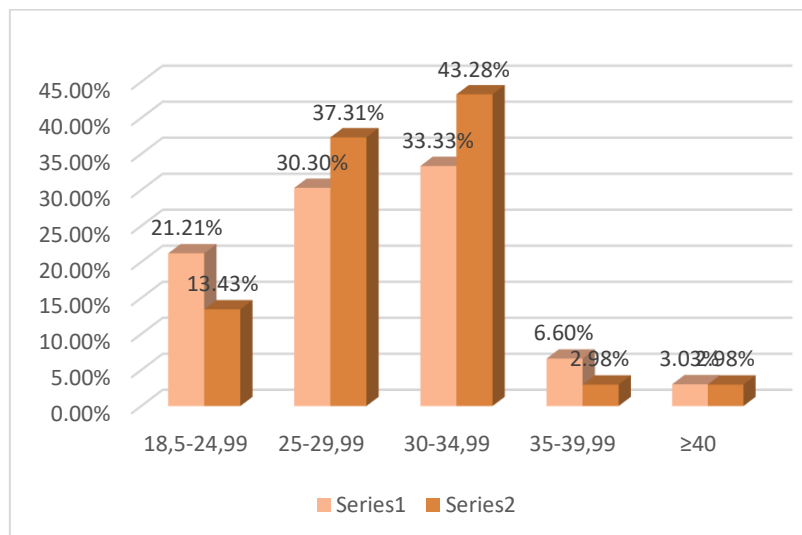


Figure 14 Répartition de l'échantillon selon le sexe et l'IMC

Série 0 1 : Hommes /Série 02 : Femmes

Nous remarquons (figure 13) que 78.79% des hommes et 86.51% des femmes ont un surpoids ou une obésité. Parmi eux 42.95 % des patients hommes et 49.24% des patientes femmes sont obèses (IMC ≥ 30). Seulement 21.21% des hommes et 13.43% des femmes ont un IMC normal $18.5 \leq \text{IMC} \leq 24.99$. Cependant, la lecture du tableau 04 montre que les mêmes patients ayant un IMC normal présentent des tours de taille et des poids élevés (105 ± 05 cm pour les hommes et 107 ± 06 cm pour les femmes/ 68.33 ± 02 pour les hommes et 73.45 ± 06). Les femmes présentent des tours de taille plus élevés par rapport aux hommes (tableau 04) sans aucune différence significative entre les deux groupes.

Tableau 4 Détermination du poids et du tour de taille selon le sexe et l'IMC

H ou F	H	F	H	F	H	F	H	F	H	F
IMC	18,5-24,99	18,5-24,99	25-29,99	25-29,99	30-34,99	30-34,99	35-39,99	35-39,99	40	
N	13	11	18	34	18	44	5	2	3	2
%	21.21%	13.43%	30,30%	37,31%	33,33%	43,28%	6,60%	2,98%	3,03%	2,98%
Poids	68,33 \pm 02	73,45 \pm 06	70 ,11 \pm 03	71,23 \pm 05	74,16 \pm 05	73,39 \pm 04	70,22 \pm 03	70 .13 \pm 03	85,39 \pm 05	84,59 \pm 06
TT	105 \pm 05	107 \pm 06	097 \pm 03	113 \pm 05	099 \pm 07	114 \pm 06	103 \pm 05	115 \pm 07	098 \pm 06	105 \pm 05

H : homme, F : femme, IMC : indice de masse corporel, TT : tour de taille

2.1.4 Détermination des mesures anthropométriques dans la population générale et selon le sexe

Pour les mesures anthropométriques, la population a une moyenne d'âge de 63 ± 9 ans avec un profil de surpoids (IMC : $29,82 \pm 5,07$ kg/m²) (classification OMS), un poids qui dépasse les 80 kg et un tour de taille de 108,17 cm). Pour les chiffres tensionnels, la PAD et la PAS se situe dans les normes (classification de l'HTA essentielle OMS1999). Les hommes et les femmes ont presque le même âge, le même poids, l'indice de masse corporel et le tour de taille sans aucune différence significative ($P > 0.05$). Cependant, les chiffres tensionnels sont dans normes l'intervalle de référence dans les deux sexes (Tableau 05.)

Tableau 5 : Mesures anthropométriques chez la population générale et selon le sexe

	Total±CD (n:35)	Hommes±cd (n:14)	Femmes±cd (n:21)	P
Age moyen(ans)	60,29±11,59 (40,00-79,00)	61,79±10,61 (40,00-76,00)	59,42±9,71 (40,00-79,00)	0,241
IMC (Kg/m2)	29,25±4,59(21,28-42,05)	29,54±4,67 (21,28-42,05)	28,79±4,48(21,28-42,05)	0,487
Poids(kg)	72,49±8,51(75,00-156)	72,87±7,57(55,00-96,00)	71,88±9,87(55,00-96,00)	0,235
Tour de taille(cm)	104,38±13,94 (75,00-156,00)	106,00±13,97(75,00-156,00)	101,36±13,63(82,00-146,00)	0,235
PAD(mm deHg)	7,23±0,97(5,00-9,00)	7,21±0,96(5,00-9,00)	7,21±0,96(5,00-9,00)	0,587
PAS(mm de Hg)	11,83±0,91(10,00-13,00)	11,90±0,98(10,00-13,00)	11,79±0,88(10,00-13,00)	0,616

*P <0.05différencesignificative entre les deux sexes.

2.1.5 Détermination des mesures anthropométriques selon le sexe et l'âge

Dans le tableau 06 est rapportée la répartition des mesures anthropométriques selon l'âge et le sexe. Les hommes et les femmes ont presque le même poids, l'indice de masse corporel et le tour de taille. Il n'y a pas de différence significative de l'IMC et du TT entre les différentes tranches d'âges, à l'exception des sujets âgés entre 50 à 59 ans, où les hommes présentent un IMC inférieur à celui des femmes du même âge (26.91±3.77 vs 29.87±5.08 , P=0.05.)

Tableau 6 : Mesures anthropométriques selon le sexe et l'âge

		N.%	IMC	POIDS	TT	PAD	PAS
40-49	H	12(08.0)	29,42±3,66	72,57±7,18	100,25±4,11	7±0,22	11,55±1,2
	F	14(09.33)	29,931±3,05	73,48±5,58	98,66±9,00	7,11±0,2	11,8±0,866
	P		0.235	0.200	0.125	0.135	0.08
50-59	H	13(08.66)	26,91±3,77	72,28±12,47	101,25±14,3	7±0,76	11,71±0,76
	F	28(18.66)	29,787±5,08*	73,16±6,01	111,05±14,5	7,36±0,86	11,85±1,12
	P		0.05	0.18	0.112	0.167	0.169
60-69	H	17(11.33)	29,92±4,65	72±8,93	105,88±20,8	7,66±0,78	12,25±0,9
	F	27(18.00)	30,18±3,25	74,25±4,61	105,43±18,4	7,22±1,399	12,11±0,60
	p		0.18	0.182	0.203	0.177	0.197
70-79	H	23(15.33)	29,91±4,46	72,00±8,93	105,88±18,4	7,66±0,78	12,25±0,96
	F	16(10.60)	30,18±3,25	74,255±4,61	105,24±15,0	7,22±1,39	12,11±0,609
	p		0.25	0.15	0.112	0.115	0.149

*P <0.05différencesignificative entre les deux sexes.

2.1.6 Répartition de l'échantillon selon les antécédents médicaux en dehors des dyslipidémies

En dehors des dyslipidémies, la distribution de l'échantillon selon les antécédents médicaux, c'est à dire selon les pathologies existantes (HTA, DT2, Obésité) a montré que l'HTA est la pathologie prédominante (79.43%), suivie du diabète (63.55%) et de l'obésité (45.79%) (Fig.14). Les trois pathologies réunies chez le même individu constituent 39,63% des cas, l'existence de deux pathologies en même temps, c'est à dire L'hypertension avec le diabète type 2, le DT2 avec obésité ou l'HTA avec l'obésité constituent 42,99% des cas, alors qu'une seule pathologie concerne 27.10% de la population. 4.6% des sujets ne sont pas touchés par aucune de ces trois pathologies, présentent des perturbations lipidiques.(Fig. 15). La dyslipidémie n'était pas classée avec ces pathologies à cause des complications de la définition, nous avons préféré la définir dans le chapitre suivant. La figure 16 expose l'association des différentes pathologies avec plus de détail, la présence de l'HTA et le diabète touche 27.10%, le diabète et l'obésité touche 8.41% et le diabète et l'HTA concerne 7.47%, le diabète type 2 isolé touche 18.69%, l'HTA isolée 3.74%, et l'obésité isolée 4.67%. (Tableau. 07).

Tableau 7 Répartition de l'échantillon selon les antécédents médicaux

	%	N
DT2	63.55%	68
HTA	79.43%	85
OBESITE	45.79%	49
3pathologies	39.63%	27
2pathologies	42.99%	46
1pathologie	27.10%	29
0pathologie	4.60%	5
T2D+HTA	27.10%	29
DT2+OBESITE	8.41%	9
HTA+OBESITE	7.47%	8
DT2 isolé	18.69%	20
OBESITE isolée	4.67%	5
HTA isolée	3.74%	4

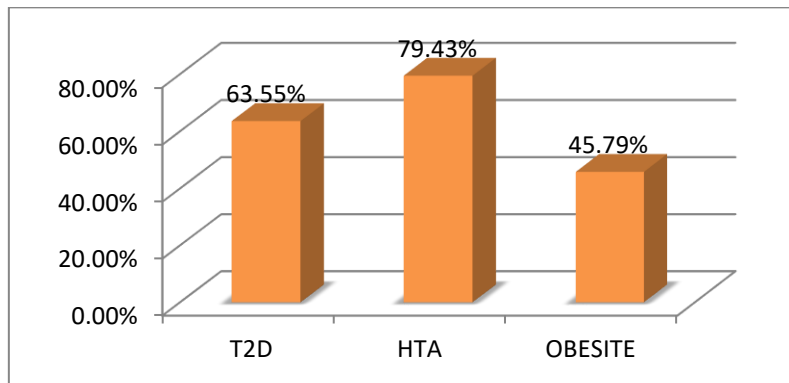


Figure 15 Répartition de l'échantillon selon les antécédents médicaux associés ou isolés hors dyslipidémies

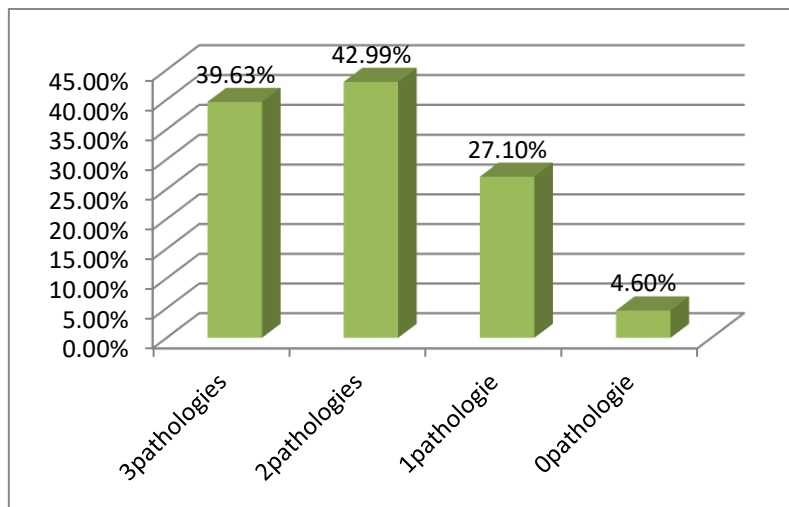


Figure 16 Répartition globale de l'échantillon selon le pourcentage des pathologies hors dyslipidémies

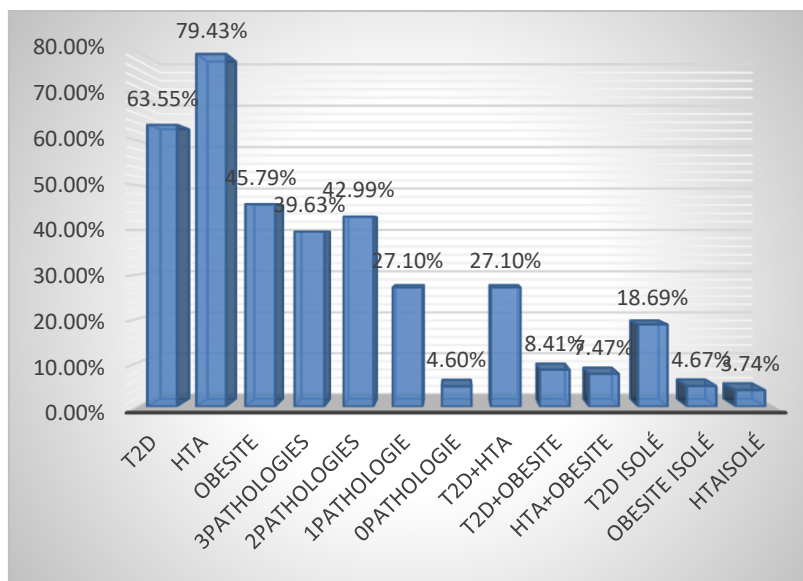


Figure 17 Répartition de l'échantillon selon les antécédents médicaux associés ou isolés

2.2 Description de la population selon les caractéristiques biochimiques.

Métabolisme glucidique et protéique

Dans cette partie, nous avons exploré les principaux paramètres biochimiques glucidiques et protéiques chez les patients ayant syndrome métabolique. Les transaminases et les protéines sont dosées pour vérifier le métabolisme hépatique, leurs perturbations est un reflet indirect de l'état physiopathologique de l'hépatocyte, qui subit de nombreuses agressions (stress oxydant, stress des acides gras non esterifiés...). L'urée et la créatinine sont dosées afin de contrôler la fonction rénale. Ils sont aussi prescrits pour surveiller la fonction rénale des personnes atteintes de diabète ou ayant subi un infarctus du myocarde. Le test T de Student a été utilisé pour comparer les moyennes entre les deux sexes.

2.2.1 Détermination des teneurs sériques de glucose, protéines et transaminases dans la population générale

Pour les mesures biochimiques, la comparaison de notre population d'étude était faite par rapport aux témoins en apparence bonne santé, explorés au niveau de notre laboratoire. Le tableau 08 rapporte les teneurs sériques en glucose, en protéines totales et transaminases dans la population générale et chez les deux sexes. Les hommes ont une glycémie plus élevée par rapport aux femmes 1.14 ± 0.35 VS 0.96 ± 0.22 P:0.049.

2.2.2 Détermination des teneurs sériques en glucose, protéines et transaminase selon le sexe et l'âge

Le tableau 09 rapporte les teneurs sériques en glucose, en protéines totales et transaminases chez les deux sexes dans les tranches d'âges suivantes 40-49, 50-59, 60-69, 70-79 ans. D'autre part, les hommes ont une urémie plus faible par rapport aux femmes 0.34 ± 0.10 VS 0.47 ± 0.21 , P :0.02. En revanche, les valeurs de glycémie, créatinine, protéines et transaminases n'ont pas montré de différence significative entre les deux sexes.

Tableau 8 Détermination des teneurs sériques en glucose, protéines et transaminases dans la population générale

	Total±CD	Hommes±CD	Femmes±CD	P
Glycémie(g/L) moyenne±SD (min-max)	1,02±0,28 (0,75-2,06)	1,14±0,35 (0,89-2,06)	0,96±0,22 (0,75- 1,83) *	0.049
Urée(g/l) moyenne±SD (min-max)	0,43±0,26 (0,20-1,30)	0,35±0,14 (0,20-0,88)	0,48±0,3 (0,20-1,30)	0.08
Creatinine(mg/l) moyenne±SD (min-max)	9,96±3,29 (3,00-16,00)	9,74±3,45 (3,00-16,00)	10,08±3,22 (3,00-16,00)	0.1
ASAT(UI/l) moyenne±SD (min-max)	37,69±8,23 (15,00-55,00)	37,71±9,41 (15,00-55,00)	37,06±7,49 (15,00-55,00)	0,28
ALAT(UI/l) moyenne±SD (min-max)	20,25±6,19 (11,00-30,00)	21,65±5,73 (11,00-30,00)	21,33±5,93 (11,00-30,00)	0.23
Protéines(g/l) moyenne±SD (min-max)	69,81±8,80 (55,00-88,50)	69,63±9,15 (55,00-88,00)	69,92±8,64 (55,00-88,50)	0.3
Urée(mg/l) moyenne±SD	0,39±0,10 (0.32-0.47)	0,44±0,135 (0.42-0.47)	0,36±0,10 (0.32-0.38)	0.07
Créatinine(g/l) moyenne±SD	9,94±0,10 (9.23±11.02)	9,64±3,39 (9.23±10.00)	10,47±3,12 (10.12±11.02)	0.3

*P <0.05différencesignificative entre les deux sexes. (Test de Student)

Tableau 9 Détermination des teneurs sériques en glucose, protéines et transaminases selon le sexe et l'âge

	40-49		50-59		60-69		70-79	
	H	F	H	F	H	F	H	F
Glycémie(g/L)	1±0,1	0,91±0,10	1,32±0,51	1,02±0,311	1,055±0,183	1,012±0,02	1,1±0,9	1,012±0,88
Uree(g/l)	0,39±0,10	0,44±0,135	0,34±0,10*	0,47±0,2 1	0,38±0,14	0,39±0,28	0,39±0,14	0,39±0,28
Creatinine(mg/l)	10±3,05	9,64±3,39	10,47±3,12	10,31±3,00	10,5±3,37	9,89±3,41	10,50±3,37	9,89±3,41
Protéines(g/l)	73,714±7,88	71,44±8,89	70,62±8,78	71,48±7,61	66,08±7,28	70,55±7,07	66,08±7,28	70,55±7,07
ASAT(UI/l)	43,75±7,50	37,75±4,5	37,50±16,58	40,57±5,01	35,625±9,04	31,66±14,43	35,625±9,04	31,66±14,43
ALAT(UI/l)	19,6±7,37	19,5±3,04	23,66±10,97	19,5±5,80	20,14±3,93	20,28±8,48	0,993	20,28±8,48

*P <0.05différencesignificative entre les deux sexes.. (Test de Student)

2.3 Détermination des teneurs sériques en lipides, lipoprotéines et apolipoprotéines

Dans cette partie, nous avons exploré les principaux paramètres lipidiques, lipoprotéiques, et apolipoprotéiques chez les patients avec un syndrome métabolique dans la population générale, chez les deux sexes, selon l'âge et le sexe, selon l'IMC et selon les antécédents médicaux. Le test T de Student a été utilisé pour comparer les moyennes entre les deux sexes.

2.3.1 Détermination des teneurs sériques en lipides, lipoprotéines et apolipoprotéines dans la population générale et selon le sexe

Pour les mesures biochimiques, la comparaison de notre population d'étude était faite par rapport aux témoins en bonne santé apparente, explorés au niveau du laboratoire de biochimie (Annexe). Chez les patients, présentant un syndrome métabolique. On note une hypertriglycémie totale (>1.5 g/l), une diminution du cholestérol du HDL (<0.50 g/l), une augmentation des triglycérides des HDL (>0.17 g/l), une augmentation des LDL-TG >0.65 g/l, une hyper-VLDL-TG (>0.24) g/l. En comparant les deux sexes par rapport aux valeurs de référence, on note au niveau du cholestérol, une très légère élévation du cholestérol total chez les hommes et une faible diminution du HDL-C chez les femmes par rapport aux valeurs de références. Au niveau des TG, il y'a une hypertriglycémie totale, une hyper HDL-TG et une hyper-VLDLémie dans les deux sexes et une hyper-LDL-TGémie seulement chez les femmes. En comparant les deux sexes les valeurs des TG sont supérieures chez les femmes par rapport aux hommes sans aucune différence significative statistiquement. Pour les apolipoprotéines, les ApoA1T et les ApoBT sont dans les normes dans la population générale et selon le sexe, et aucune différence n'est observée.

Tableau 10 Paramètres lipides, lipoprotéines et apolipoprotéines dans la population générale

	Total±CD	Intervalles de référence des paramètres biochimiques Service de Biochimie CHUTlemcen
CT(g/L) moyenne±SD (min-max)	1.97±0.53 (1,00-3,29)	1.4 à 2.0
TG(g/L) moyenne±SD (min- max)	1.84±1.17 (0.7-7.00)	H 0.40- 1.45 F 0.45 - 1.65
C -HDL(g/L) moyenne±SD (min-max)	0.47±0.16 (0.14-0.78)	0.50 - 0.70
TG- HDL(g/L) moyenne±SD (min-max)	0.27±0.13 (0.02-2.58)	0.05-0.17
C- LDL(g/L) moyenne±SD (min-max)	1.11±0.44 (0.09-2.18)	0.5-1.3
TG- LDL(g/L) moyenne±SD (min-max)DL	0.70±0.58 (0.12-3.36)	0.25-0.65
C -VLDL(g/L) moyenne±SD (min-max)	0.28±0.025 (0,02-1,14)	0.13-0.33
TG -VLDL(g/L) moyenne±SD (min-max)	0.35±0.044 (0.02-2.68)	0.05-0.24
ApoA T(g/L) moyenne±SD (min-max)	1.16±0.41 (0.45-2.23)	1.15-1.95 H 1.1-75 F
ApoB T(g/L) moyenne±SD (min-max)	1.21±0.54 (0.34-2.50)	1.15-1.95 H 1.1-75 F
ApoA-HDL(g/L) moyenne±SD (min-max)	0.68±0.29 (0.25-1.36)	Non-fait
ApoB-LDL(g/L) moyenne±SD (min-max)	0.57±0.35 (0,14-1,50)	Non-fait
ApoB-VLDL(g/L) moyenne±SD (min-max)	0.25±0.24 (0,05-1,00)	Non-fait

Tableau 11 Paramètres lipides, lipoprotéines et apolipoprotéines selon les deux

	Hommes±cd	Femmes±cd	P
CT(g/L) moyenne±SD (min-max)	2.03±0,51 (1,00-3,29)	1.94±0,55 (1,00-3,17)	0.232
TG(g/L) moyenne±SD (min- max)	1.76±1,06 (0,60-7,00)	1.97±1,33 (0,37-5,83)	0.415
C HDL(g/L) moyenne±SD (min-max)	0.46±0,17 (0,14-0,78)	0.47±0,16 (0,20-0,78)	0.91
TG- HDL(g/L) moyenne±SD (min-max)	0.24±0.16 (0,03-0,66)	0.34±0.51 (0,02-2,58)	0.362
C- LDL(g/L) moyenne±SD (min-max)	1.13±0,43 (0,50-2,16)	1,10±0,45 (0,09-2,18)	0.545
TG- LDL(g/L) moyenne±SD (min-max)	0,63±0,57 (0,15-2,72)	0,75±0,58 (0,12-3,36)	0.561
C -VLDL(g/L) moyenne±SD (min-max)	0,29±0,032 (0,02-1,14)	0,26±0,019 (0,03-0,96)	0.456
TG- VLDL(g/L) moyenne±SD (min-max)	0,25±0,019 (0,02-0,71)	0,51±0,066 (0,02-2,68)	0.25
ApoA -T(g/L) moyenne±SD (min-max)	1,20±0,47 (0,45-2,23)	1,14±0,37 (0,50-2,15)	0.591
ApoB-T(g/L) moyenne±SD (min-max)	1,17±0,57 (0,34-2,50)	1,23±0,53 (0,37-2,35)	0.667
ApoA-HDL(g/L) moyenne±SD (min-max)	0,71±0,311 (0,25-1,30)	0,67±0,28 (0,30-1,36)	0.705
ApoB-LDL(g/L) moyenne±SD (min-max)	0,54±0,38 (0,14-1,38)	0,58±0,36 (0,33-1,50)	0.817
ApoB-VLDL(g/L) moyenne±SD (min-max)	0,29±0,28 (0,07-1,00)	0,29±0,28 (0,07-1,00)	0.469

*P <0.05différencesignificative entre les deux sexes.. (Test de Student)

2.3.2 Détermination des lipides, lipoprotéines et apolipoprotéines selon le sexe et l'âge

Dans cette partie, nous avons exploré les principaux paramètres lipidiques, lipoprotéiques, et apolipoprotéiques chez les patients avec un syndrome métabolique selon le sexe et dans les différentes tranches d'âge. La lecture du tableau 12 montre qu'au niveau de la valeur du cholestérol total sérique et de ses fractions il n'y a pas de différence significative entre les hommes et les femmes. Chez les hommes, il y a une hypercholestérolémie entre 40 et 59 ans, avec une hyperLDL-Cémie pour la tranche la plus jeune. En revanche le HDL-C est bas dans les quatre tranches d'âges. Pour les femmes, elles présentent des valeurs normales du CT et LDL-C par rapport à l'intervalle de référence, alors que le HDL-C est bas dans les tranches d'âge 60-79 ans, il tend à s'abaisser en fonction de l'augmentation de l'âge. Dans les tranches d'âge, 50-59 et 60-69, il y a une différence significative entre les hommes et les femmes, tant au niveau des triglycérides totaux, (1.65 ± 0.56 vs 2.4 ± 0.5 $P \leq 0.05$), (1.56 ± 0.40 vs 2.33 ± 0.10 , $P \leq 0.05$ respectivement) qu'au niveau des HDL-TG. (0.27 ± 1.04 vs 0.50 ± 0.17 , 0.15 ± 0.3 vs 0.39 ± 0.18 , $P \leq 0.05$ respectivement). Dans la tranche d'âge comprise entre 40 à 49 ans, les hommes présentent au niveau de leur sérum total, ainsi qu'au niveau des fractions HDL, LDL et VLDL un taux de triglycérides élevés. Ces valeurs tendent à décroître en fonction de l'élévation de l'âge. Pour les femmes la tranche d'âge critique qui présente une hyperTG au niveau sérique et au niveau des fractions HDL, LDL et VLDL est celle de 50 à 69 ans. Concernant les Apolipoprotéines, le tableau 12, montre que, dans les différentes tranches d'âge, les ApoA1 T ont presque la même valeur chez les hommes et les femmes, la valeur moyenne est située dans la limite inférieure de l'intervalle de référence de notre laboratoire. La même observation peut être faite pour les valeurs de la moyenne des ApoA-HDL. En revanche, pour les ApoB, les valeurs sont toujours dans les normes en les comparant avec les valeurs de référence du laboratoire, avec une nette élévation dans la tranche d'âge 40 à 49 ans. La moyenne de l'ApoB100 a une tendance de décroissance en fonction de l'âge. La même remarque est notée pour les moyennes d'ApoB-LDL et ApoB-VLDL chez les hommes. Pour les femmes, les valeurs d'ApoA1 sont dans les valeurs de référence du laboratoire dans les quatre tranches d'âges, sans variation significative. Cependant, dans la tranche d'âge 60-69 et 70-79 ans, les ApoA1-HDL sont plus basses. Les valeurs d'Apo-B sont toujours situées dans l'intervalle de référence, la valeur la plus élevée est observée dans la tranche d'âge 40-49 ans, la moyenne d'ApoB a tendance à décroître avec l'augmentation de l'âge. La même observation est notée pour les ApoB-LDL, par contre, dans la tranche d'âge 60-79 ans, l'ApoB-VLDL est plus élevée.

Tableau 12 Mesures lipidiques, et lipoprotéiques selon le sexe et l'âge

	40-49		50-59		60-69		70-79	
	H	F	H	F	H	F	H	F
CT	2,41±0,38	2,00±0,57	2,30±0,50	1,96±0,45	1,83±0,50	1,98±0,60	1,90±0,50	1,97±0,59
TG	2,46±0,50	1,73±0,45	1,65±0,56	2,4±0,5*	1,56±0,40	2,33±0,10*	1,58±0,40	1,5±0,5
C-DL	0,49±0,098	0,8±0,15	0,45±0,17	0,5±0,15	0,44±0,17	0,39±0,18	0,43±0,172	0,40±0,181
TG-DL	0,33±0,1	0,22±0,15	0,27±1,04	0,50±0,17*	0,15±0,3	0,39±0,18*	0,14±0,3	0,15±0,18
C-DL	1,55±0,45	1,23±0,30	1,36±0,51	1,19±0,45	0,86±0,21	1,23±0,52	1,02±0,21	1,06±0,51
TG-DL	0,85±0,13	0,71±0,19	0,65±0,99	0,75±0,35	0,46±0,21	0,66±0,35	0,45±0,21	0,40±0,35
C-DL	0,29±0,18	0,335±0,25	0,34±0,10	0,30±0,133	0,22±0,34	0,18±0,10	0,23±0,34	0,17±0,10
TG-DL	0,51±0,14	0,21±0,122	0,23±0,19	0,303±0,13	0,27±0,11	0,20±0,10	0,22±0,11	0,20±0,105

*P < 0,05 différences significative entre les deux sexes dans chaque tranche d'âge. (Test de Student)

Ces chiffres sont de fond de couleur jaune

Tableau 13 Mesures apolipoprotéique selon le sexe et l'âge

	40-49		50-59		60-69		70-79	
	H	F	H	F	H	F	H	F
ApoAT	1,15±0,65	1,21±0,4	1,18±0,3	1,22±0,38	1,13±0,49	1,13±0,24	1,12±0,49	1,16±0,49
ApoB T	1,73±0,68	1,20±0,37	1,45±0,51	1,16±0,53	1,10±0,35	1,13±0,39	1,12±0,35	1,132±0,39
ApoA1-HDL	0,50±0,1	0,6284±0,2	0,50±0,23	0,74±0,31	0,58±0,18	0,46±0,15	0,54	0,45±0,149
ApoB-LDL	0,86±0,02	0,57±0,22	0,35±0,46	0,35±0,69	0,39±0,37	0,330±0,210	0,39±0,37	0,32±0,01
ApoB-LDL	0,58±0,05	0,175±0,055	0,42±0,37	0,20±0,11	0,221±0,131	0,40±0,21	0,22±0,131	0,30±0,21

*P < 0,05 différences significative entre les deux sexes dans chaque tranche d'âge. (Test de Student)

2.3.3 Détermination des teneurs sériques en lipides, lipoprotéines et apolipoprotéines selon l'IMC

Le tableau 14, rassemble les valeurs des teneurs sériques en lipides, lipoprotéines et apolipoprotéines des patients en fonction de leur IMC. La Détermination des teneurs sériques en lipides, lipoprotéines et apolipoprotéines dans la population d'étude selon la classification de l'IMC a montré que le cholestérol total, les triglycérides totaux, et les HDL-TG s'élèvent avec l'élévation de l'IMC de manière significative ($P \leq 0,05$). Les autres valeurs ne semblent pas varier avec l'augmentation de l'IMC. (Tableau 14)

Tableau 14 Détermination des teneurs sériques en lipides, lipoprotéines et apolipoprotéines selon l'IMC

Paramètres	l'IMC			P
	IMC \leq 25 N : 24	25<IMC \leq 30 N :52	IMC \geq 30 N :74	
CT	1,90 \pm 0,646	1,9 \pm 0,51	2,10 \pm 0,56	0.08
TG	1.61\pm0.66	1.74\pm1.00	1.96\pm1.01 *	0.04
HDL-C	0,41 \pm 0,16	0,44 \pm 0,16	0,47 \pm 0,14	0.1
TGHDL	0.20\pm0.02	0.27\pm0.03	0.36\pm0.14*	0.03
CLDL	1,161 \pm 0,50	1,05 \pm 0,87	1,04 \pm 0,43	0.09
TGLDL	0,6743 \pm 0,79	0,60 \pm 0,40	0,70 \pm 0,74	0.09
CVLDL	0,21 \pm 0,15	0,34 \pm 0,30	0,27 \pm 0,25	0.1
TGVLDL	0,67 \pm 0,79	0,60 \pm 0,40	0,70 \pm 0,74	0.1
ApoA1	1,12 \pm 0,38	1,22 \pm 0,40	1,12 \pm 0,31	0.08
ApoA-HDL	0,66 \pm 0,32	0,41 \pm 0,05	0,74 \pm 0,34	0.06
ApoB T	0,87 \pm 0,22	1,10 \pm 0,90	0,97 \pm 0,39	
ApoB-LDL	0,46 \pm 0,07	0,59 \pm 0,48	0,52 \pm 0,331	0.1
ApoB-VLDL	0,21 \pm 0,13	0,36 \pm 0,38	0,18 \pm 0,083	0.1

*P <0.05différencesignificative entre les trois classes de IMC normal, surpoids et obese. (Test de ANOVA)

2.3.4 Détermination des teneurs sériques en lipides, lipoprotéines et apolipoprotéines selon les antécédents médicaux

La comparaison était faite entre les trois classes de patients ayant une, deux ou trois pathologies. La lecture du tableau 15 montre l'élévation de la triglycéridémie totale, celle des fractions, l'ApoB-LDL et l'ApoB-VLDL avec l'augmentation du nombre de pathologies avec une différence significative pour les TGT and HDL-TG, montre un taux bas de l'ApoA1 T et ApoA1-HDL chez les patients qui présentent les trois pathologies rassemblées, il y'a une différence significative en comparant les patients avec une seule pathologie, deux pathologies et trois pathologies concernant l'apoA1 sériques. L'ApoA1 peut être utilisé comme marqueur de sévérité pour les patients atteints de trois pathologies

Tableau 15 Détermination des teneurs sériques en lipides, lipoprotéines et apolipoprotéines général e selon les antécédents médicaux

	01 PATHOLOGIES	02 PATHOLOGIES	03 PATHOLOGIES	P
CT(mg/dL)	2.06±0.47	1.89±0.56	2.04±0.53	0.09
TG(mg/dL)	1.77±0.90	1.89±1.29	1.87±1.29 *	0.02
HDL-C(mg/dL)	0.47±0.17	0.46±0.15	0.46±0.16	0.1
TG HDL(mg/dL)	0.20±0.58	0.27±0.21	0.37±0.13*	0.04
C LDL(mg/dL)	1.15±0.45	1.03±0.41	1.20±0.44	0.09
TG LDL(mg/dL)	0.56±0.63	0.77±0.30	0.86±0.85	0.1
C VLDL(mg/dL)	0.38±0.32	0.25±0.20	0.18±0.11	0.07
TG VLDL(mg/dL)	0.21±0.65	0.27±0.24	0.50±0.17	0.08
ApoA T(mg/dL)	1.24±0.52	1.16±0.35	1.02±0.29*	0.05
ApoB T(mg/dL)	1.18±0.34	1.35±0.27	1.30±0.73	0.15
ApoA-HDL(mg/dL)	0.70±0.62	0.65±0.52	0.63±0.43	0.2
ApoB-LDL(mg/dL)	0.48±0.39	0.56±0.34	0.58±0.36	0.2
ApoB-VLDL(mg/dL)	0.17±0.15	0.23±0.14	0.26±0.24	0.1

*P <0.05 différence significative entre les trois classes présentant une pathologie, deux pathologies et trois pathologies. (Test de ANOVA)

2.4 Mesures des indices d'athérogénéité

Dans cette partie, nous avons exploré les différents rapports lipidiques, lipoprotéiques et apolipoprotéiques ainsi que les indices d'athérogénéité chez les patients avec un syndrome métabolique dans la population général, chez les deux sexes, selon l'âge et le sexe, selon l'IMC et selon les antécédents médicaux. Le test T de Student été utilisé pour comparer les moyennes entre les deux sexes. Et le test ANOVA été utilisé pour comparer les moyennes

des patients l'IMC normal, en surpoids ou obèses ainsi que les patients avec une pathologie, deux pathologies et trois pathologies.

2.4.1 Détermination des indices d'athérogénicité dans la population générale et selon le sexe

Pour évaluer le risque cardiovasculaire, nous avons calculé d'une part un certain nombre d'indices d'athérogénicité CT/HDL-C, LDL-C/HDL-C, TG/HDL-C et ApoB/ApoA et d'autre part, les rapports C/TG dans chaque fraction lipoprotéique pour voir l'équilibre structural. Les tableaux 16 et 17 rassemblent les valeurs de ces différents rapports dans la population générale et selon les deux sexes.

Dans la population générale et selon les deux sexes, les rapports CT/HDL-C, LDL-C/HDL-C et TG/HDL-C sont élevés par rapport aux « valeurs de références ». Le rapport ApoB/ApoA est élevé par rapport à la normale dans la population générale et selon les deux sexes. Pour les rapports TG/HDL-TG, TG/LDL-TG, TG/VLDL-TG ils sont élevés par rapport à la normale dans la population générale et selon le sexe avec une nette élévation chez les femmes. Au niveau des lipoprotéines, HDL, LDL et VLDL, seulement les HDL présentent un déséquilibre de structure entre la composition du cholestérol et triglycérides avec un taux inférieur aux valeurs de référence. Ce rapport est toujours inférieur à la normale dans les deux sexes, les hommes présentent une valeur de HDL-C/HDL-TG par rapport aux femmes avec une différence significative $P \leq 0.05$. Les LDL présentent un équilibre de structure dans la population générale et selon les deux sexes, concernant les VLDL, on note que le rapport VLDL-C/VLDL-TG est diminué chez les hommes par rapport aux femmes de manière significative ($P \leq 0.05$).

Tableau 16 Calcul des indices d'athérogénicité dans la population générale

	Rapport lipidique Population d'étude	Rapport lipidique Valeurs de référence
CT/TGT	1,39±0,74	1.33-3.5
CT/HDL-C	4,87±2,76	2.86-3.5 H 2.80-3.5 F
TG/ HDL-C	3.91±0 .90	1.2-2.14 H 0.8-2.14 F
LDL-C/HDL-C	2.3±0 .5	1-1.86
C HDL/TG HDL	1,410±12,80	4.12-8 F 4.12-10H
TG/HDL-TG	10,55±8,47	8-8.82
CT/LDL-C	2,15±2,33	1.54-2.8
LDL-C/LDL-TG	2,14±1,19	2.00
TG/LDL-TG	3,16±2,44	1.6-2 .30
CT/VLDL-C	15,20±20,75	6.06-10.77
C VLDL/TG VLDL	1,51±1,57	1.375-2.6
TG/VLDL-TG	14,28±15,79	6.25-8.0
ApoB/ApoA	1,20±0,57	1
ApoAT/ApoAHDL	1,95±0,72	Non déterminé
ApoBLDL/ApoBVLDL	5,35±2,95	Non déterminé

Tableau 17 Calcul des indices d'athérogénicité selon le sexe

*P	H	F	P	
	CT/TGT	1.48±0.844	1.47±0.665	0.3
	CT/HDL-C	5.11±1.26	4.73±1.43	0.23
	TG/ HDL-C	3.83±1.3	4.19±1.90	0.18
	LDL-C/HDL-C	2.45±1.10	2.3±1.60	0.25
	C HDL/TG HDL	1.91±1.60	1.390±1.03*	0.045
	TG/HDL-TG	10.45±8.29	10.6±8.63	0.4
	TG/ HDL-C	3.82±1.13	4.19±1.16	0.09
	CT/LDL-C	1.95±0.66	2.27±2.90	0.19
	LDL-C/LDL-TG	2.42±1.13	1.96±1.21	0.08
	TG/LDL-TG	3.53±1.60	2.93±1.3	0.065
	CT/VLDL-C	21.55±1.00	11.25±0.75	0.069
	C VLDL/TG VLDL↓	0.93±0.56	1.86±1.87*	0.043
	TG/VLDL-TG	16.054±1.83	11.24±1.79	0.23
	ApoB/ApoA	1.1029±0.46	1.23±0.62	0.14
	ApoAT/ApoAHDL	5.14±3.34	5.657±2.50	0.30
	ApoBLDL/ApoBVLDL	1.932±0.87	1.96±0.70	0.35

<0.05différencesignificative entre les deux sexes. (Test de Student)

2.4.2 Mesures d'indices d'athérogénicité selon l'âge

Pour les indices d'athérogénicité, TC/HDL-C, LDL-C/HDL-C, ApoB/ApoA, TG/HDL-C, ils sont élevés par rapport aux normes du laboratoire dans les quatre tranches d'âge. L'exception est notée pour le rapport ApoB/ApoA dans la tranche d'âge 70-79ans.D'autre part, nous avons trouvé que le seul rapport qui s'élève avec l'augmentation de l'âge est CT/TGT, alors que les autres rapports ne montrent pas une élévation ou une diminution suivant l'âge.(Le tableau 18)

Tableau 18 Rapport des fractions lipidiques selon les classes d'âge

	40-49	50-59	60-69	70-79	Rapport dique Valeurs de référence
CT/TGT	1.25±0,74	1.27±0,61	1.38±0,60	1.70±1.11	1.33-3.5
CT/HDL-C	5,05±2,70	5,10±3,25	4,46±2,53	5,13±2,67	2.8-4.00
TG/HDL-C	4.36±1,214	4.8±1 ,2	5.55±1 ,8	3.67±1 99	0.8-2.00 H 0.9-2.35F
CLDL/CHDL	2.83±0,214	2.90±0 .5	2.48±1.01	2 ,38±0,99	1-1.86
CHDL/TGHDL	1 ,480±1,214	1,510±0.325	1,178±0.979	1,653±1.774	4.77-10
TGT/TGHDL	9,12±5,10	11,07±8,49	1,87±0,59	10,30±8,22	8-8.53 H 9-9.70 F
CT/CLDL	1,71±0,500	10,02±8,69	1,87±0,59	3,05±5,20	1.54-2.8
CLDL/TGLDL	1,83±0,68	2,00±0,60	2,31±1,21	2,31±1,21	2.00
TGT/TGLDL	2,95±2,01	3,07±2,32	2,34±0,80	2,34±0,80	1.6-2.23 H 1.8-2.54
CT/CVLDL	10,46±12,29	7,14±3,16	24,83±37,27	24,83±37,27	6.06-10.77
CVLDL/TGVLDL	1,30±1,15	0,97±0,55	2,26±2,35	2,26±2,35	1.375-2.6
TGT/TGVLDL	18,28±26,33	5,95±3,06	16,43±10,24	16,43±10,24	6.04-8.0H 9-9.70F
ApoB/ApoA	1,28±0,77	1,21±0,38	1,26±0,71	0,94±0,49	1
ApoA/ApoAHD	2,21±0,40	1,85±0,74	1,93±0,85	2,01±0,60	Non fait
ApoBLDL/ApoBVLDL	6,87±0,06	2,68±0,25	5,33±2,61	5,74±4,02	Non fait

2.4.3 Mesures des indices d'athérogénicité selon IIMC

Le tableau 19 nous montre que les indices d'athérogénicité, TC/HDL-C, LDL-C/HDL-C, ApoB/ApoA, TG/HDL-C, ils sont élevés par rapport aux normes du laboratoire. Le rapport TG/VLDL-TG et l'indice d'athérogénicité ApoB/ApoA augmentent de manière significative suivant le profil normal, surpoids et obésité. Ainsi que le rapport ApoB-LDL/ApoB-VLDL sans une différence significative.

Tableau 19 Rapport des fractions lipidique selon l' IMC

Paramètres	IMC≤25	25<IMC≤30	IMC≥30	P	Rapport lipidique Valeurs de référence
CT/TGT	1,54±0,75	1,36±0,80	1,31±0,93		1.33-3.5
CT/CHDL	5.6±2.9	6.17±4.94	5.11±3.31	0.08	2.8-4.00
TG/HDL-C	4±1.1	3.95±0.99	4.17±1.02	0.20	0.8-2.00 H 0.9-2.35F
LDL-C/HDL-C	2.83±1.09	2.38±1.01	2.21±0.99	0.21	1-1.86
CHDL/TGHDL	1.135±06,54	1.65±06,61	1.410±0.642	0.07	4.77-10
TG/TGHDL	7.57±3,35	12.71±10.83	11.7±8.49	0.07	8-8.53 H 9-9.70 F
CT/CLDL	1.99±1.01	1.94±0.65	3.50±0.584	0.075	1.54-2.8
LDLC/LDLTG	2.83±1.44	2.21±1.19	1.64±0.93	0.06	2.00
TG/LDLTG	4.43±03.93	3.63±02.20	2.52±0.99	0.064	1.6-2.23 H 1.8-2.54
CT/CVLDL	14.69±08.62	11.16±9.57	21.01±13.7	0.12	6.06-10.77
CVLDL/TGVLDL	1.59±01.30	2.01±01.80	1.54±01.92	0.23	1.375-2.6
TGT/TGVLDL	14.95±07,80	16.56±15.43	17.02±18.92*	0.045	6.04-8.0H 9-9.70F
ApoB/ApoA	1,04±0.1	1.24±0.05	1.41±0.19*	0.03	1.00
ApoA/ApoAH	1.6±0.99	1.5±0.7	1.66±0.6	0.10	Non fait
ApoBLDL/ApoBVLDL	2.00±0.99	2.5±1.00	2,6±1.01	0.053	Non fait

*P <0.05différencesignificative entre les trois classes présentant une un IMC normal, un surpoids et une obésité. (Test de ANOVA)

2.4.4 Les mesures des indices d'atherogénicité selon les antécédents médicaux

Le tableau 20 montre que les indices d'athérogénicité, TC/HDL-C, LDL-C/HDL-C, ApoB/ApoA, TG/HDL-C, sont élevés par rapport à ceux des valeurs de références du laboratoire. Exceptionfaite pour le rapport ApoB/ApoA qui est inferieur a 1, lorsque le patient présente une seule pathologie. Cependant ce rapport appelé indice d'atherogénicité augmente de manière significative lorsqu' augmente le nombre de pathologies impliquées dans le SM. De la même manière les rapports LDL-C/LDL-TG, TG/LDL-TG, CT/VLDL-C augmentent suivant le nombre de pathologie impliquées dans le SM, ainsi que le rapport ApoB-LDL/ApoB-VLDL sans une différence significative.

Tableau 20 Rapport des fractions lipidiques chez les patients selon les Antécédents médicaux

	01 PATHOLOGIES	02 PATHOLOGIES	03 PATHOLOGIES	P	Rapport lipidique Valeurs de référence
CT/CHDL	4,04±1,13	5,18±3,53	2,34±0,35	0.10	1.33-3.5
LDL-C/HDL-C	2.44±1.03	2.23±0.50	2.60±1.1	0.08	2.8-4.00
CHDL/TGHDL	1,66±0,83	1.48±1,93	1.271±1,23	0.20	0.8-2.00 H 0.9-2.35F
TGT/TGHDL	5,81±3,09	11,25±9,23	11,88±9,15	0.21	1-1.86
CT/CLDL	1,93±0,65	1,93±0,57	2,48±3,47	0.07	4.77-10
LDLC/LDLTG	1,88±0,63	2,15±1,42	2,26±1,71	0.07	8-8.53 H 9-9.70 F
TG/LDLTG	8,69±4,12	10,06±8,99	14,21±12,43	0.075	1.54-2.8
CT/CVLDL	8,68±4,12	10,06±8,99	14,21±12,43	0.06	2.00
CLDL/TGVLDL	1,97±0,74	1,53±1,63	1,37±1,18	0.064	1.6-2.23 H 1.8-2.54
TG/VLDLTG	9,85±6,56	12,48±13,99	15,64±10,64	0.12	6.06-10.77
ApoBApoA	0,86±0,38	1,23±0,39	1,29±0,34*	0.23	1.375-2.6
ApoAT/ApoAH	0,33±0,36	0,23±0,15	0,17±0,14	0.045	6.04-8.0H 9-9.70F
ApoBLDL/ApoBVLDL	1,23±0,57	1,29±0,43	1,30±0,82	0.03	1.00

*P <0.05différencesignificative entre les trois classes présentant une pathologie, deux pathologies et trois pathologies. (Test de ANOVA)

2.5 Evaluation du risque cardiovasculaire

La classification des patients selon l'association du syndrome métabolique à d'autres facteurs de risque cardiovasculaire indique que la sédentarité (80%) suivie de l'hypertension 79.43%, le diabète 63.550%, l'hypoCHDLémie 63.55% , et l'hypertriglycéridémie 57.00% concerne plus que la moitié de la population. (Le tableau 20).

Le classement de la population suivant les désordres au niveau des lipides, lipoprotéines et apolipoprotéines a montré que (Tableau 21) l'hypoCHDLémie 63,55%, suivie de HypoapoA1émie(<1,20 g/l) et l'et l'hypertriglycéridémie 57,00%.Pour l'hyperApoBémie , la valeur seuil n'est pas tranchée .

Tableau 21 Evaluation du risque cardiovasculaire dans La population d'étude

Paramètres	Pourcentage%	Nombre
Obésité	45.92	49
Surpoids	23.36	35
DT2	63.55	68
HTA	79.43	85
Contraceptifs oraux	7.48	12
Sédentarité	80.00	70
Tabagisme	31.38	57
Hypercholestérolémie >2g/l	43.92	47
Hypertriglyceridémie ≥1,5g/L	57.00	60
Hypo-HDL-Cémie (<0,4g/l H Et <0,5 g/l F)	63.55	68
Hyper-cholestérol LDLémie (>1,3g/l)	5.60	9

Tableau 22 Pourcentage des désordre lipidiques, lipoprotéiques et apolipoprotéique

Paramètres	Pourcentage %	Nombre
Hypercholestérolémie >2g/l	43.92	47
Hypertriglyceridémie ≥1.5g/L	57.00	60
Hypo-HDL-Cémie (<0.4g/l H Et <0,5 g/l F)	63.55	68
Hyper-HDL-TGémie (>0.17g/l)	47.30	70
Hyper-cholestérol LDLEIme (>1.3g/l)	5.60	9
Hyper-LDL-TGémie (>0.65g/l)	40.49	60
Hyper-VLDL-Cémie (>0.33g/l)	15.88	24
Hyper-VLDL-TGémie (>0.24g/l)	54.28	81
HypoapoA1émie (<1.20 g/l)	64.28	97
HypoapoA1HDLémie (<1.00 g/l)	50.00	75
HyperApoB100émie (>1.95g/l F, >1.75 g/l)	7.33	11
HyperApoB100émie >0.90 g/l	61.66	91
HyperApoBLDLémie (>0.75 g/l)	54.80	12
HyperApoBVLDLémie (>0.15 g/l)	54.80	12

3 Discussion

Le syndrome métabolique est un problème de Santé publique. Il se caractérise par l'association de plusieurs facteurs concourant à l'augmentation du risque cardio-vasculaire. Plusieurs définitions ont été proposées entre 1998 et 2005. Toutes prennent en compte d'une manière ou d'une autre l'insulinorésistance, et son corollaire, l'hyperglycémie, le surpoids, l'hypertriglycéridémie, la baisse du HDL-cholestérol, et l'hypertension. Dans cette étude, nous nous sommes intéressés à l'implication des lipides, des lipoprotéines et des apolipoprotéines dans l'installation ou l'aggravation du syndrome métabolique avec une attention particulière accordée aux triglycérides totaux et les triglycérides des fractions lipidiques. (HDL-TG, LDL-TG, VLDL-TG.)

La prévalence du syndrome métabolique varie selon les pays en fonction de la définition choisie, de la méthodologie des études, du mode de sélection, de l'âge et du sexe de la population étudiée et de la période de réalisation (**Boursier 2012**)

Le taux de prévalence du syndrome métabolique en Algérie serait de 26.33 %, selon une enquête médicale nationale dont les résultats ont été annoncés lors du 2e congrès de la Société Algérienne de Médecine Vasculaire (SAMEV) en 2008. A Tlemcen selon les critères de la NCEP, et selon l'IDF d'après une enquête menée en 2013, la prévalence avoisine 17.4% et 25% respectivement (**Berouiguette, 2013**). A Oran : la prévalence du syndrome métabolique défini selon les critères NCEP-ATPIII, est de 20.0 % et est plus élevée chez les femmes que chez les hommes (25.9 contre vs 13.7 % ; $p < 10^{-4}$). (**Houti, 2014**) .Ces chiffres ne sont pas trop éloignés de ceux trouvés au Maroc avec 21.7% avec une nette prédominance féminine (25.9 % vs 17.3% ; $p = 0.021$). (**Laraqui, 2017**) En Tunisie, la prévalence du SM serait de 31.2 % selon NCEP-ATPIII, elle est significativement plus élevée chez les femmes que chez les hommes (37,3 % vs 23,9 %, $P < 0,001$). (**Allal, 2010**) En France, la prévalence du SM varierait de 14.6 % (NCEP-ATPIII) à 21.1% (JIS), parmi 1.856 participants âgés entre 18 à 74 ans, (Vernay, 2013). En Espagne, la prévalence du SM est de 38.37 % (CI 35.74-40.99) chez les hommes et 29.62 % (CI 27.56-31.69) chez les femmes quand l'obésité abdominale est prise en considération. (**Marcuello, 2013**). Le SM était diagnostiqué chez 33.0% des italiens (**Tocci, 2015**). Au Portugal, la prévalence serait de 36.5%, 49.6%, et 43.1%, utilisant l'Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation et Joint Interim Statement definitions, respectively. (**Rapaso, 2017**). Au royaume uni, les chiffres ne sont pas trop éloignés, la fréquence du SM est comprise entre 30 et 40%. (**Han, 2016**). Aux USA, la fréquence du SM s'était élevée de 25.3% à 34.2% de 1988 à 2012, à partir de cette

date, le 1/3 de la population est concerné par le syndrome métabolique (**Moore, 2017**). La prévalence du SM serait de 32.0% (95% CI : 28.9-35.2) au Brésil (**Dutras, 2012**). En Inde : la prévalence du SM est de 17.2% (15.3–19.1) et 22.8 % (20.1–24.2) (ATP-III) pour les hommes et les femmes respectivement. (**Prakash, 2013**). En Chine, la prévalence serait de 24.5 % (95 % CI : 22.0–26.9 %), et de 19.2 % (95 % CI: 16.9–21.6 %) chez les hommes et de 27.0 % (95 % CI: 23.5–30.5 %) chez les femmes. (**Li, 2016**).

Des mesures anthropométriques de notre population, il ressort que 78.79% des hommes et 86.51% des femmes ont un surpoids (IMC ≥ 25) ou une obésité. (IMC ≥ 30).

Plusieurs études, telle le Framingham offspring Study (**Lamon-Fava, 1996**), le National Institutes of Health (**Adame, 2006**), le score (**Dudina, 2011**) ont montré que la surcharge pondérale appréciée par IMC est un facteur de risque de mortalité cardiovasculaire. Mais d'autres travaux plus récents n'ont pas confirmé cette association entre élévation du IMC et élévation du risque cardiovasculaire – (**Nordström, 2016**), (**Gregory, 2017**). Dans notre étude, 21.21% des hommes et 13.43% des femmes ont un IMC normal $18.5 \leq \text{IMC} \leq 24.99$. Cependant, ces patients avec un phénotype de corpulence normale présentent des tours de taille élevés par rapport à la moyenne de la population (TT ≥ 94 cm chez les hommes et ≥ 80 cm chez les femmes.) (105 ± 05 cm pour les hommes et 107 ± 06 cm pour les femmes P : NS).

Shields et al, ont montré dans une étude similaire que les hommes et les femmes dont l'IMC est normal, présentent une l'obésité abdominale qui est associée à une probabilité accrue de facteurs de risque de MCV. (**Shields, 2012**). En fait, La répartition du tissu adipeux entre la partie supérieure et la partie inférieure du corps joue un rôle important dans la détermination de la présence ou l'absence du risque cardiovasculaire. L'IMC ne donne pas d'indication sur la composition corporelle, ni sur la répartition du tissu adipeux. (**Oppert, 2003**) (**Alan flint, 2010**).

Cependant, d'autres auteurs affirment que le profil le plus associé au RCV est la graisse abdominale appréciée par le tour de taille. (**Casanueva, 2010**) (**Fan, 2016**) Quelques études affirment que le tour de taille reflète la graisse abdominale sans pouvoir distinguer les compartiments internes (la graisse viscérale) et sous cutané (**Oppert, 2003**) alors que d'autres estiment que le risque est parfaitement corrélé avec les deux paramètres. (**Wang, 2005**). L'étude de Onat en 2004 avait identifié le tour de taille comme le seul paramètre parmi trois mesures anthropométriques (le périmètre abdominal ; le rapport taille /hanche et le diamètre sagittal ou diamètre antéro-postérieur) associé avec la quantité de graisse intra-abdominale

mesurée par scanner chez 157 hommes et femmes turques. Et contrairement au TA sous-cutané, le TA viscéral est lié au risque cardiovasculaire

D'autres auteurs suggèrent que la détermination du rapport (RTH) Tour de Taille/ Tour de Hanche (RTH) est un meilleur indice pour l'évaluation du risque cardiovasculaire. (Murray, 2006, Czernichow, 2011 ;) Le RTH est habituellement interprété comme reflétant une accumulation de graisse préférentiellement dans la région tronco-abdominale. Cependant, le RTH reste peu utilisé du fait que le tour de hanche reflète aussi les éléments osseux et musculaires et pas uniquement la masse graisseuse. Il n'a ya pas de seuils déterminés de RTH dans la littérature liée au RCV. Enfin, le RTH ne donne pas nécessairement des renseignements précis sur la répartition de la masse graisseuse. Deux femmes de même taille peuvent présenter le même RTH de 0.80, l'une ayant un périmètre abdominal de 80cm et un tour de hanche de 100cm et l'autre un TT de 100cm et un TH de 125 cm. Le développement des techniques d'imagerie médicale (scanner, IRM) appliquées à la mesure de la graisse corporelle a conduit à mettre l'accent sur l'importance de la graisse intra-abdominale (graisse abdominale viscérale) par opposition à la graisse abdominale sous cutanée. Cependant, ces techniques ne sont pas utilisés dans la pratique quotidienne.

En ce qui concerne les désordres lipidiques et lipoprotéiques selon le sexe, l'âge, l'IMC et les antécédents médicaux de notre population, nous avons trouvé une HTG avec une élévation des HDL-TG, LDL-TG et VLDL-TG et une baisse du HDL-C.

Plusieurs travaux ont montré la présence d'anomalies quantitatives et qualitatives des lipoprotéines chez les patients atteints de SM représentés quantitativement par une hypertriglycémie secondaire à un accroissement de la production hépatique des VLDL et à la diminution du taux plasmatiques des HDL et qualitativement comprennent la présence de VLDL de grande taille (VLDL1) relativement riches en TG, de LDL petites et denses et un enrichissement en triglycérides des LDL et HDL. (Verges, 2007). L'hypertriglycémie résulte de l'accumulation des particules de VLDL, soit par une surproduction, ou par une diminution de synthèse ou les deux. L'élévation de la sécrétion des VLDL riches en TG, VLDL1 en particulier, apparait comme cause commune de l'élévation des triglycérides observées chez les patients avec insulino-résistance, obésité ou diabète type 2. De plus, l'absorption des VLDL, IDL et LDL décroît, entraînant une augmentation du temps de résistance et contribue à l'élévation des TG. (Ginsberg 2000). Cette hyperproduction de VLDL semble résulter de l'augmentation des FFA secondaire à la hausse de la lipolyse et à la diminution de la dégradation de l'ApoB. Dans l'hypertriglycémie, il y'a une diminution

du taux des HDL, avec un enrichissement en TG et une déplétion en CE après l'action de la CETP et l'échange équimoléculaire du cholestérol ester et des TG avec les VLDL.

Des échanges élevés de triglycérides entre VLDL et LDL par la CETP donne des particules de LDL riches en TG et pauvre en CE. La lipolyse par la LH donne des LDL petites et denses, ces dernières particules s'épurent de manière moins efficace par le récepteur des LDL hépatiques et sont pro-athérogènes en raison de l'ancrage accru aux protéoglycanes de surface cellulaire sur la paroi de l'artère. Chez les humains, les particules VLDL larges et riches en ApoCIII sont préférentiellement convertis en LDL petites et denses. (**Zheng, 2010**)

En ce qui concerne, l'âge et le sexe, il semble ressortir de notre étude, que la tranche d'âge la plus critique pour les hommes est comprise entre 40 et 49 ans avec le taux maximum du CT, LDL-C, TGT, HDL-TG, LDL-TG et VLDL-TG, Le HDL-C a tendance à être plus faible chez les patients plus âgés. Pour les femmes, la tranche d'âge critique qui présente une augmentation des triglycérides sériques et des fractions HDL, LDL et VLDL est celle de 50 à 69 ans. Ces valeurs sont nettement plus élevées chez les femmes comparativement aux hommes avec une différence significative. La valeur du HDL-C a tendance à être plus faible chez les patientes plus âgées, alors que les valeurs du CT, LDL-C sont dans les normes et ne semblent pas varier avec l'âge.

Kuhn et al, affirment que le niveau du cholestérol s'élève nettement chez les hommes par rapport aux femmes dans la troisième et quatrième décennie. Ce qui explique que le risque de développer une coronaropathie à l'âge de 40 ans est de 50% pour les hommes et de 33% pour les femmes (**Jones, 1999**). Une étude norvégienne récente (**Retterstøl, 2017**) confirme la présence d'une hypertriglycémie chez les hommes dans la tranche d'âge 40 à 49 ans, et chez les femmes entre 60 à 69 ans. Dans une autre étude suédoise (**Lundman, 2001**), une hypertriglycémie faible à modérée chez des hommes jeunes (moyenne 35 ans) est associée à un dysfonctionnement endothélial et une élévation de la concentrations de diméthylarginine asymétrique.

Les changements métaboliques associés avec l'âge et la ménopause sont une cause majeure de profil lipidique anormal chez les femmes (**Kolovou, 2008**). Les élévations de TG fréquemment observées chez les femmes sont dues à une résistance à l'insuline, au diabète de type 2, la grossesse, l'obésité, les régimes alimentaires riches en glucides, la consommation d'alcool, l'hypothyroïdie et les troubles métaboliques (en particulier dans syndrome des ovaires polykystiques), ainsi que l'utilisation de certains médicaments, y compris les antipsychotiques (clozapine, olanzapine), les β -bloquants (aténolol, métoprolol), et les anti-inflammatoires. (**Dayspring, 2011**)

L'étude de NHANES a montré qu'à partir de la soixantaine, les femmes ont des taux de TG supérieures à ceux des hommes (**Solhpour 2009**). Le diabète, le HDL-C et les triglycérides ont un impact plus important sur le risque de maladie coronarienne chez les femmes que chez les hommes. Certaines études (**Jensen, 1990-Matteurs, 1989**), ont décrit une diminution des taux de HDL après la ménopause. La perte de protection par les HDL est considérée comme un facteur majeur de l'augmentation du risque coronarien chez les femmes ménopausées. (**Van Lennepe, 2002**). Il a été suggéré que les faibles taux de HDL sont plus prédictifs de la maladie coronarienne chez les femmes que chez les hommes.

En ce qui concerne l'IMC, il ressort de notre étude que le cholestérol total, les triglycérides totaux, les HDL-TG et les VLDL-TG s'élèvent de manière significative avec l'augmentation de l'IMC ($P \leq 0,05$)

Plusieurs travaux (**Capuano, 2003**) ont montré la corrélation entre le taux des TG et l'obésité, alors que d'autres ont trouvé que les TG étaient mieux associés avec le tour de taille (obésité abdominale) que le BMI. (**NCEP, 2002**). L'obésité abdominale était caractérisée par l'augmentation de la production de VLDL1-TG et de -VLDL-ApoB, (**Hodson, 2015**). et VLDL- ApoC-III (**Cohn, 2004**), en parallèle avec l'augmentation du IMC.

Enfin, les antécédents médicaux ont un impact sur les lipides. la triglycéridémie totale ainsi que les TG des fractions HDL, LDL et VLDL avec une différence significative pour les TGT et les HDL-TG qui s'élèvent avec l'augmentation du nombre de pathologies impliquées dans le SM notamment l'obésité, le diabète type 2 et l'HTA.

L'insulinorésistance est souvent caractéristique de l'hypertriglycéridémie. L'altération de l'action biologique de l'insuline au niveau cellulaire est considérée comme un défaut métabolique cardinal et peut-être initial dans le développement de la dyslipidémie caractéristique de l'adiposité viscérale et du diabète de type 2. (**Subra et al, 2012**). La diminution du taux de l'adiponectine joue aussi un rôle important dans le déclenchement du désordre lipidique. La conséquence importante de l'HTG de l'obésité viscérale et du diabète inclus une prédisposition au développement de maladies cardiovasculaires. Les adipocytes sécrètent de l'angiotensinogène et sont capables de le maturer en angiotensine II, qui pourrait participer à l'élévation de la tension artérielle chez les obèses. (**Capeau, 2006**).

En ce qui concerne les désordres des apolipoprotéines selon le sexe, l'âge, le BMI et les antécédents médicaux. Dans notre étude, Les valeurs des apoA1T et les ApoB T de la population générale (ApoA1 : 1.16 ± 0.41 / ApoB : 1.21 ± 0.54) sont dans la limite inférieure des

intervalles de référence de notre laboratoire (ApoA1 1.15-1.95g/l H -1.1-1.75 g/l F) (ApoB1.15-1.95g/l H -1.1-1.75 g/l F).

Plusieurs études ont suggéré que l'Apo A-1 sérique pourrait être plus sensible dans la prédiction de la maladie coronarienne que les HDL sériques. (**Walldius, 2001-Walldius,2007, Zdrenghea,2007, Rahim, 2016**). L'étude menée par (**Rahim et al, 2016**), a mentionné que la sensibilité de l'Apo A-1 pour détecter la coronaropathie était de 85%, alors qu'elle n'était que de 69% pour le HDL. De même, la spécificité d'Apo A-1 pour la détection de la coronaropathie était de 93%, alors qu'elle était de que de 60% pour le HDL.

Dans l'étude suédoise AMORIS portant sur 175 553 personnes suivies sur une moyenne de 5,5 ans. L'ApoB semble un facteur prédictif de l'IDM plus significatif que le cholestérol LDL. L'analyse ROC a montré que l'ApoB avait une sensibilité et une spécificité plus grande que le cholestérol LDL en tant que variable prédictive chez les deux sexes, en particulier chez ceux ayant un cholestérol LDL normal / faible. (**Walldius, 2000**), résultats qui ont été confirmées dans d'autres travaux. (**Chan et al, 2006 ; Barter et al, 2006**).

En fait, les mesures d'ApoA-I et d'ApoB sont standardisées mondialement grâce aux efforts de la Fédération Internationale de Chimie Clinique (IFCC) et de l'OMS et l'erreur analytique est de l'ordre de 3% à 5%.

Pour le dosage des apolipoprotéines des fractions, La valeur de l'ApoB-LDL varie entre 94 à 99 mg /dl chez les volontaires en bonne santé et 112 à 114 mg /dl chez les patients hypertriglycéridémiques dans l'étude de (**Sullivan et al ,1986**). Cette hausse par rapport à nos valeurs (ApoB : $0,57 \pm 0,01$ g. L) est peut-être dûe à la différence de la technique utilisée qui est une immunodiffusion radiale sur gel d'agarose.

En fait, peu d'études se sont intéressées au dosage d'apolipoprotéines des fractions. Burnett et all affirment que la mesure directe de l'ApoB des LDL nécessite une ultracentrifugation, technique qui demande beaucoup de travail, de temps et d'argent. La lourdeur de cette technique limite sa disponibilité aux laboratoires de référence ou de recherche. Pour cette raison, plusieurs chercheurs ont essayé de trouver une équation pour le calcul de l'ApoB-LDL. (**Burnett, 2008**).

Baca et Warnick rapportent une analyse rétrospective de près de 65 000 mesures de triglycérides plasmatiques, d'ApoB total et d'ApoB de LDL réalisées au Berkeley Heartlab. Après ultracentrifugation à $d = 1.006$ kg / L et élimination du surnageant contenant des chylomicrons et des VLDL, ils ont mesuré l'ApoB (appelée LDL ApoB). Une équation utilisant les concentrations plasmatiques de triglycérides et d'ApoB a été utilisée pour calculer l'ApoB des LDL, et cette valeur a été comparée aux résultats mesurés de l'ApoB des LDL.

[ApoB LDL = ApoB total - 10 - triglycéride / 32 (mg / dL) (ou triglycéride \times 2,77 [si les triglycérides sont en mmol / L]) 'ApoB LDL pour tous 64 895 échantillons dans les 12% pour chacune des 3 méthodes dans 75% des cas. (**Baca et Warnick, 2008**),

Dans l'étude de Sniderman et al (2014) sur 2178 patients, l'équipe a essayé de confronter les valeurs de l'ApoB-LDL par dosage et par calcul. Ces derniers ont trouvé que Chez les sujets ayant des triglycérides plasmatiques $\geq 3,0$ mmol / L, il y avait une discordance considérable entre l'ApoB LDL calculée et mesurée.

Dans notre étude ; la valeur des ApoA1 et ApoB selon le sexe est comme suit : (ApoA1 H : 1.20 ± 0.47 / F : 1.14 ± 0.37 et ApoBH : 0.71 ± 0.31 F : 1.23 ± 0.53)

Selon Elhomsey et collaborateurs, la plage de référence d'Apo-A1 varie selon le sexe, comme suit : Hommes : Supérieur à 120 mg / dL, Femmes : Supérieur à 140 mg / dL (Elhomsey 2014). Cependant, les lignes directrices canadiennes recommandaient spécifiquement une cible thérapeutique d'ApoB < 90 mg / dL chez les patients présentant un risque élevé de coronaropathie ou présentant un risque élevé ; qui correspondrait en moyenne à une ApoB de LDL < 75 mg / dL chez un patient modérément hypertriglycéridémique atteint de diabète de type 2 ou de syndrome métabolique (**Nakai, 1999**).

Ce qui suggérerait que notre population pourrait avoir un risque cardiovasculaire surtout chez les femmes avec des valeurs d'ApoA1 basses et pour les deux sexes avec des valeurs d'ApoB élevées.

Dans notre étude, L'ApoBT, ApoB-LDL et ApoB-VLDL décroît avec l'âge chez les hommes, les valeurs les plus élevées sont dans les tranches 40 à 49 ans, chez les femmes il y'a une décroissance du taux de L'ApoB-T, ApoB-LDL et l'ApoAT-HDL en fonction de l'âge. L'étude CARDIA a montré que des taux d'Apolipoprotéine B élevée avec des LDL-Cholestérol faible chez des Adultesjeunes (moins de 35 ans) peut prédire le risque de développer une Calcification de l'artère coronaire.

L'ApoA1 ne semble pas varier avec l'âge chez les deux sexes. En classant la population suivant son BMI, seulement l'ApoA-1-HDL s'abaisse avec l'élévation de l'IMC, sachant que les trois profils ont un taux élevé d'ApoB. Les individus avec une obésité viscérale et un diabète type 2 ont un taux d'ApoB élevé ainsi qu'une élévation des VLDL-triglycérides. Selon certains auteurs, la sécrétion hépatique d'ApoB est positivement corrélée avec la quantité de tissu adipeux viscérale ainsi que la graisse hépatique. (**Adiels, 2006 ; Verges 2010**).

En classant la population suivant le nombre de pathologie impliquées dans le SM, nous avons trouvé une élévation du taux de l'ApoB-LDL et ApoB-VLDL et une décroissance du taux de l'ApoA1 et ApoA1-HDL.

Finalement, notre population montre des taux faibles d'ApoA1T, des taux élevés d'ApoBT ce qui suggère fortement que c'est une population à risque cardiovasculaire élevé. Les Apolipoprotéines des fractions s'élèvent avec le nombre de pathologies impliquées dans le SM, ce qui peut suggérer l'utilisation des 1 Apo A-1, ApoA1-HDL et Apo B, ApoB-LDL, ApoB-VLDL comme paramètres prédictifs de l'association de plusieurs pathologies dans le syndrome métabolique.

Pour évaluer le risque cardiovasculaire, nous avons calculé d'une part un certain nombre d'indices d'athérogénicité (les rapports CT/CHDL, CLDL/CHDL, TG/CHDL et ApoB/ApoA) et d'autre part, le rapport C/TG dans chaque fraction lipoprotéique pour voir l'équilibre structural. Le rapport CT/CHDL serait un important indicateur du risque vasculaire, dont la valeur prédictive est supérieure aux paramètres isolés.

(Genest,2003- Gotto,2000). LDL-C/HDL-C : Le rapport cholestérol LDL / HDL semble être aussi utile que le rapport cholestérol total / HDL-C. Des études ont montré que le rapport LDL-C / HDL-C était un facteur prédictif plus précis des événements cardiovasculaires et de leur risque relatif (Nicholls et al, 2007 ; Kaneto et al, 2011). En outre, il a été identifié comme un facteur de risque positif pour la vulnérabilité de la plaque et des plaques coronaires riches en lipides chez les patients atteints de coronaropathie chronique (Fan,2015- Chen,2016).

Cependant, il est clair que lorsque l'on utilise le calcul pour évaluer le cholestérol LDL méthode connue pour ses limites, notamment lorsque la triglycéridémie dépasse les 300mg/dL, dans ce dernier cas il est préférable d'utiliser le rapport cholestérol total / HDL. De plus, la fraction de lipoprotéines de très basse densité (VLDL) montre un enrichissement en cholestérol chez les individus ayant des concentrations élevées en triglycérides, et donc le taux de cholestérol LDL / HDL peut sous-estimer l'ampleur de l'anomalie lipoprotéique chez ces patients. (Millán et al, 2009).

Ces derniers auteurs classent les niveaux de risques pour les deux sexes comme suit : CT/HDL-C>5.0 , LDL-C/HDL-C>3.5,ApoB/ApoA1>1.0 pour les hommes, CT/HDL-C>4.5 , LDL-C/HDL-C>3,ApoB/ApoA1>0.9 pour les femmes.

Par ailleurs ces dernières années une attention particulière est accordée au rapport TG / HDL-C, initialement proposé par Gaziano et al, 1997 est un indice athérogène qui s'est avéré être un facteur de risque indépendant hautement significatif de l'infarctus du myocarde,

encore plus fort que TC / HDL-C et LDL-C / HDL-C. L'étude de Copenhague (Jeppesen 1998) sur les hommes a montré que les triglycérides seuls constituaient un autre facteur de risque important, mais a révélé que la stratification des taux de triglycérides par les niveaux de HDL-C conduit à une détection plus précise du risque accru de maladie coronarienne. **Lemos da Luz et al, 2008** affirment que l'analyse des courbes ROC a montré que seuls les TG / HDL-C et HDL-c étaient utiles pour détecter une maladie coronarienne étendue, la première étant plus fortement associée à la maladie. Dans leurs études, ils ont fixé le rapport TG / HDL-C > 4 comme le prédicteur indépendant le plus puissant du développement de la CAD. Ainsi, ce rapport est prometteur en tant qu'indice substitut attractif de l'athérogénicité du profil lipidique plasmatique.

Enfin, le rapport ApoB/ApoA1 est un indicateur des deux systèmes majeurs de transport du cholestérol et des TG dans le sang. La balance ApoB/ApoA1 est un index qui décrit de façon simple la situation de ce processus de transport. Les valeurs élevées de ce rapport indiquent que plus de cholestérol peut être déposé dans les tissus comme la paroi artérielle et de ce fait augmentent le risque d'athérogènes. Ce qui peut suggérer que le rapport ApoB / ApoA-I serait également très utile pour détecter le risque athérogène. Il existe actuellement des preuves suffisantes pour démontrer qu'il est meilleur pour estimer le risque vasculaire que le ratio cholestérol total / HDL-C. (**Walidius, 2004 ; Sniderman et al, 2006 ; Walldius, 2006 ; Holme et al, 2008**). En outre, Walldius et ses collègues ont signalé que l'ajout de lipides, de lipoprotéines ou de tout autre ratio de cholestérol à l'ApoB / ApoA-I dans les modèles de risque n'améliorait pas davantage la forte valeur prédictive de l'ApoB / ApoA. Ce rapport reflète l'équilibre entre deux processus complètement opposés, le transport du cholestérol vers les tissus périphériques, avec son internalisation artérielle subséquente, et le transport inverse vers le foie.

Les indices d'athérogénicité CT/HDL-C, LDL-C/HDL-C, TG/ HDL-C, ApoB/ApoA calculé dans notre population sont élevés par rapport aux références établies par notre laboratoire, (Le rapport CT/TGT est supérieur chez les hommes, et le rapport TG/HDL-C est supérieur chez les femmes, alors que l'ApoB/ApoA1 est élevé dans les deux sexes.

Cependant, les trois premiers indices CT/HDL-C, LDL-C/HDL-C, TG/ HDL-C sont inférieurs au seuil des indices d'athérogénicité proposé par les autres chercheurs (**Millán, 2009 ; Lemos da Luz et al, 2008**). Seulement le rapport ApoB/ApoA était plus élevé par rapport au seuil d'athérogénicité.

Dans notre population étude, l'indice d'athérogénicité ApoB/ApoA augmente de manière significative suivant la hausse de l'IMC. De même rapport ApoB/ApoA augmente

de manière significative suivant le nombre de pathologies impliquées dans le SM, ainsi que le rapport ApoB-LDL/ApoB-VLDL.

Par contre, les indices athérogénicité, TC/HDL-C, TG/HDL-C, LDL-C/HDL-C, ApoB/ApoA n'augmentent pas avec l'accroissement de l'Age.

La classification des patients selon l'association du syndrome métabolique à d'autres facteurs de risque cardiovasculaire indique que la sédentarité (80%) suivie de l'hypertension 79.43%, le diabète 63.550%, l'hypo cholestérol-HDL-émie 63.55% et l'hypertriglycémie 57.00% concerne plus de la moitié de la population. (Le tableau 20).

La sédentarité concerne plus que les trois quarts des patients. En fait le confort matériel de la vie moderne, le manque d'activité physique, le régime alimentaire riches en sucres influencent l'état de santé des gens en bonne santé apparente et détériore l'état de ceux qui présentent des facteurs de risque. La sédentarité et le manque d'activité physique concerne plus que le $\frac{3}{4}$ de notre population, Le risque d'être atteint d'une maladie coronarienne est 1,8 fois plus élevé chez les personnes sédentaires. (OMS,2015) L'hypertension augmente le risque de diverses maladies cardiovasculaires (Whelton ,2017), y compris les accidents vasculaires cérébraux, les maladies coronariennes, l'insuffisance cardiaque, la fibrillation auriculaire (Angeli ,2014) et les maladies vasculaires périphériques.

Il existe un lien étroit entre le diabète et les maladies cardiovasculaires (MCV), qui sont la cause la plus fréquente de morbidité et de mortalité chez les patients diabétiques. (Leon , 2015)

De faibles taux de cholestérol dans les lipoprotéines de haute densité (HDL-C) ont longtemps été associés à un risque accru de maladie cardiovasculaire (MCV) et ont été documentés comme facteur de risque critique pour estimer le risque de MCV sur 10 ans (Sheridan,2003)

L'implication des hypertriglycémies dans l'athérosclérose est un sujet de controverse, La forte relation entre les triglycérides sériques et la mortalité par les coronaropathies ischémiques a été rapporté par plusieurs études.(Patsh et al ,1992 ;Susanna et al ,1999 ; Saki et al , 2014)et était corrélée avec d'autres maladies cardiovasculaires (Iso et al ,2001 ;Haffner et al ,1999 ; kannel et al , 2009).Le tabagisme actif représente un facteur important chez 37.38% des patients hommes, il faudrait noter que le tabagisme passif et le sevrage du tabac n'étaient pas pris en compte dans notre étude. Actuellement le tabac est connu comme n facteur indépendant de l'AS, a cote de l'hypercholestérolémies et l'HTA.

Enfin, notre étude qui a concerné 150 patients avec un syndrome métabolique a montré que cette pathologie est souvent associée à une perturbation métabolique des lipides, des lipoprotéines et d'apolipoprotéines et que les trois premiers facteurs de risque cardiovasculaire dans notre population sont la sédentarité (80%), l'hypertension (79.43%) et le HDL-C (63.55%). En effet, nous avons constaté au niveau des lipides, une hypercholestérolémie chez 41.92% des patients, et une hypertriglycéridémie chez 56.07% des cas. Au niveau des lipoprotéines, une hypoHDL-Cémie chez 63.5% des patients et une hyperLDL-Cémie chez 5.60% seulement. Au niveau des fractions, il y'a une hyperLDL-TGémie, une hyperLDL-TGémie et une hyperLDL-TGémie respectivement chez 47.38%, 40.49%, 54.28%. A cette étape, on peut conclure que les LDL ne sont pas des marqueurs puissants dans la détection du risque cardiovasculaire, cependant cela n'élimine pas le risque des LDL petites et denses pouvant être dosées par une analyse qualitative.

Au niveau des apolipoprotéines sériques, le dosage des apolipoprotéines sériques nous a montré que 64.28% de la population ont un taux inférieur à la normale d'ApoA1, en dosant les ApoA1 des HDL, on a noté que 61.66% présentent des valeurs au-dessus des normes. D'autre part, les indices d'athérogénicité CT/CHDL, LDL/CHDL, TG/HDL-C, ApoB-T/ApoA1-T ont donné le même pouvoir informant lorsqu'on classe selon le sexe, l'âge, l'IMC et les antécédents médicaux. Cependant, le rapport ApoB-T/ApoA1-T semble être le meilleur prédicteur du risque cardiovasculaire.

Chapitre III : Evaluation de l'épaisseur intima
média et la plaque carotide
chez les patients avec un syndrome métabolique

Chapitre III : Evaluation de l'épaisseur intima média et la plaque carotide chez les patients avec un syndrome métabolique

Des altérations progressives et subcliniques de la paroi artérielle précèdent les événements cliniques cardiovasculaires. Les maladies cardio-vasculaires et cérébro-vasculaires représentent une cause majeure de morbidité et de mortalité. Pour mieux préciser le risque vasculaire, on a proposé de mesurer par échographie l'épaisseur de l'intima-média (EIM) carotidienne et d'évaluer de la plaque carotide. Ces mesures sont bien validées et prennent une place de plus en plus importante en pratique clinique. En fait, plusieurs études ont montré (**Polak et al, 2011 ; Agarwal et al, 2012 ; Robertson et al, 2012**), que l'EIM est en corrélation avec l'expansion de l'athérosclérose dans les artères coronaires. De même, la plaque carotide a été associée à des événements cardiovasculaires concomitants (**Novo et al, 2013 ; De Kreutzenberg et al, 2015**). La dyslipidémie associée au syndrome métabolique est considérée comme l'un des facteurs de risque les plus importants dans la pathogenèse de l'AS. Cependant, l'implication des TG comme facteur de risque athérogène n'est pas encore précise. Pour certains auteurs, c'est un facteur indépendant, pour d'autres c'est un facteur associé. Les résultats de plusieurs études indiquent que des niveaux élevés de TG (à jeun ou postprandiale), ou plus spécifiquement, des lipoprotéines riches en triglycérides et leurs remnants sont associés de manière indépendante à un risque accru de maladies cardiovasculaires. (**Alaupovic, 2002 ; Chapman et al, 2011 ; Reiner, 2017**). L'objectif de cette étude est l'exploration de l'association entre les triglycérides totaux, les autres paramètres lipidiques, lipoprotéiques et apolipoprotéiques avec deux marqueurs subcliniques de l'athérosclérose, l'épaisseur intima media (EIM) de la carotide et la plaque carotide. Notre but est de chercher un biomarqueur capable de déceler l'AS avant sa manifestation clinique (phase préclinique).

1 Matériels et méthodes

1.1 Description de la population étudiée

Notre étude a porté sur une population de 38 patients, âgés entre 50 et 70ans, présentant un syndrome métabolique selon les critères de l'IDF (International Diabètes Fédération 2005) (**Chapman, 2008**). Les patients ont été recrutés au niveau de l'EPSP SIDI-CHAKER CHUTlemcen, durant la période, allant de décembre 2013 à février 2014. Tous les patients ont subi un examen clinique et ont fait l'objet de mesures des paramètres anthropométriques au niveau du centre des diabétiques (EPSP) et un examen cardiologique au niveau du service de cardiologie (CHUTlemcen). Une fiche de renseignements a été établie pour chacun des patients (annexe). Une feuille de consentement éclairée à été signée par les participants. (Annexe).

1.1.1 Les critères d'inclusion

Ont été inclus dans cette étude, les patients présentant un syndrome métabolique selon l'IDF, Tous les patients présentent trois critères parmi les cinq précédemment définis. L'obésité centrale est un critère obligatoire pour tous les patients. (tour de taille ≥ 94 cm chez les hommes et ≥ 80 cm chez les femmes est obligatoire) . Les autres facteurs sont une HTG supérieure ou égale à 1.5g/l ou une prise de fibrates, HDL-C < 0.40 g/L (< 1.04 mmol/L) pour les hommes et < 0.50 g/L (< 1.29 mmol/L) pour les femmes, ou un traitement spécifique pour cette anomalie (statine), Pression artérielle (BP) $\geq 130/85$ mm Hg , ou un traitement spécifique pour l'hypertension, la glycémie plasmatique à jeun (FPG) ≥ 1.00 g/L (5.6 mmol/L), un traitement spécifique pour 2 diabètes.

1.1.2 Les critères d'exclusion

La présence d'une pathologie cardiovasculaire, cérébrovasculaire, hépatique, rénale ou thyroïdienne. Les caractéristiques des patients sont présentées dans la figure 20. Le présent travail est considéré comme une étude prospective transversale.

1.2 Paramètres biochimiques

Un prélèvement veineux est effectué après 12h de jeûn, avec un repas pauvre en graisse la veille. Le cholestérol total (TC), les Triglycérides totaux (TGT), la Glycémie plasmatique à jeun (FPG) , les transaminases (ASAT) et (ALAT), et l'urée étaient mesurés par une méthode enzymatique par automate (SIEMENS: DIMENSION RxL MAX) (Annexe). La créatinine

était mesurée par la méthode de Jaffe et les protéines par la méthode colorimétrique de Biuret(Annexe).

LesHDL-C et HDL-TG étaient mesurés après la précipitation sélective des LDL et VLDL avec le dextran sulfate et les ions magnésium selon la méthode de Berstein modifiée (**Warnick,1982**). Les HDL-C et HDL-TG étaient mesurés après la précipitation sélective des LDL et VLDL avec le dextran sulfate et les ions magnésium selon la méthode de Berstein modifiée (**Warnick,1982**).

Les particules de LDL, ont été séparées par précipitation sélective avec du citrate trisodique et l'héparine. Les VLDL ont été précipitées avec du Mg^{2+} et de l'héparine(**Wieland, 1982**). Sur ces particules de LDL et deVLDL, on a réalisé des dosages de cholestérol, de TGet des apolipoprotéines ApoA1 et ApoB100. Les apolipoprotéinesApoA1 et ApoB100, avec les tests immunoturbidimétriques (Human Kit – Reference :11104).

Le dosage des fractions et les apolipoprotéines était fait sur un tube sans anticoagulant, tandis que le dosage des autres paramètres était fait sur un tube hépariné.

1.3 Paramètres cardiovasculaires

L'épaisseur intima media (EIM) de l'artère carotide était déterminée par un échodoppler enutilisant le système B mode haute résolution (Logic 500 proseries, wipro, GE) avec un transducteur électrique linéaire (multifréquence de la sonde est 5–9 MHz). Sur les images ultrasonores 2D longitudinales de l'artère carotide la paroi distale (interface sang-intima), et la paroi proximale (interface media-adventice) sont déposées comme deux lignes échogènes (claires), séparées par la media hypoéchogène (noir). La distance entre le premier plan de la paroi distale (interface sang-intima) et le premier plan de la paroi proximale (media-adventice interface) est définis comme l'épaisseur media intima (EIM) : carotide media intima thickness (CMIT). La mesure est réalisée sur la paroi distale de l'artère carotide commune (droite et gauche) sur un segment de 10mm, en début de la bifurcation carotide (10mm au moins). Nous avons mesuré la EIM droite, la EIM gauche et la EIM moyenne pour chaque patient

[EIMdroite+EIM gauche/2]. La plaquecarotidienne (PC) une structure focalisée par un décrochage d'au moins de 0,5mm ou de 50% de l'épaisseur de la paroi adjacente ou encore une EIM mesurant plus d'1. 5mm. Le score 1 a été attribué lorsque la plaque est présentée des deuxcôtes de la carotide ou bien d'un seul côté (à droite ou de gauche).et le score 0 enl'absence deplaque. (Fig. 18 et 19)

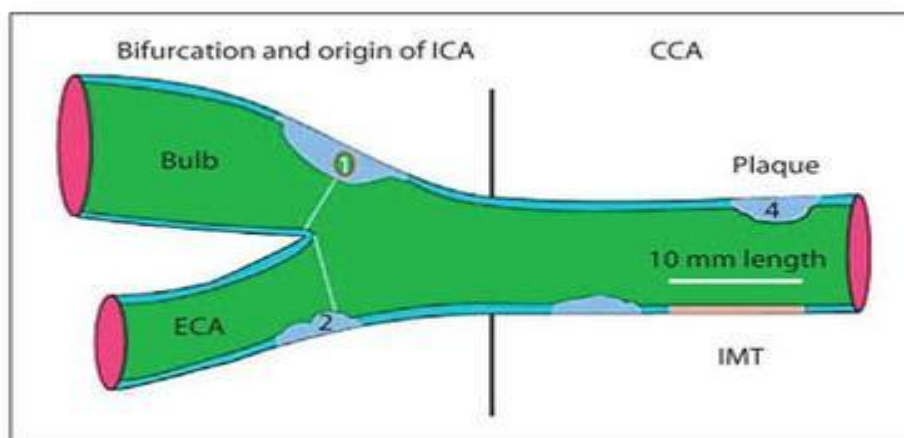


Figure 18 Endroit de mesure de l'EIM et de la plaque (Touboul, 2006)

(ICA: internal carotid artery, ECA :external carotid artery, CCA :common carotid artery).

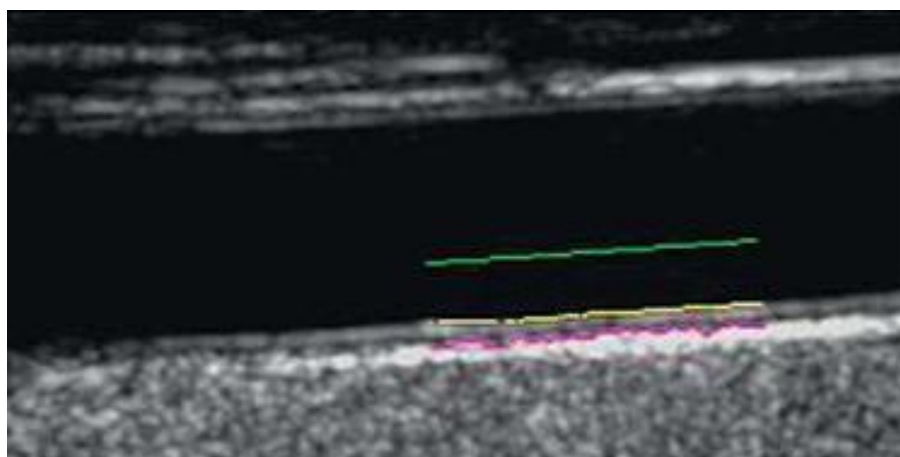


Figure 19 Endroit et mesure de l'EIM et de la plaque (Touboul, 2006)

EIM est la distance entre lumen-intima (trait jaune) et la media –adventice (trait rose).

1.4 Paramètres statistiques

Le test de Shapiro était utilisé pour le test de normalité. Le test de Mann-Whitney pour les variables non-paramétrique, il était utilisé pour la comparaison des moyennes dans profil biochimique entre les deux sexes. La relation entre les variables dépendantes et indépendantes était faite par la régression linéaire et multivariée pour l'épaisseur intima media et la régression logistique pour la plaque carotide. L'EIM comme valeur dependante et les variables indépendantes (les différents paramètres), la plaque carotide (PC) comme une variable dichotomique avec les valeurs 0 ou 1. Le calcul était fait avant et après ajustement pour l'âge, le sexe et l' IMC. L'arbre de décision était utilisé pour voir le meilleur facteur

incriminé dans la présence de l'épaisseur intima media supérieure à 0.7mm et de la plaque carotide. Pour tous les cas la signification était prise pour $P < 0.05$. Toutes les valeurs étaient présentes comme des moyennes arithmétiques \pm SD ou des pourcentages. Le logiciels SPSS 21 était utilisé pour les différents calculs statistiques

2 Résultats

2.1 Description de la population Générale selon les critères IDF 2005

La présente étude a porté sur 35 patients, dont 17 hommes et 21 femmes remplissant les critères du syndrome métabolique selon l'IDF. Tous les patients ont un tour de taille supérieur ou égal à 94cm chez les hommes et 80cm chez les femmes. Tous les patients présentent une hyperglycémie à jeûn supérieur à 100mg/dl. Le troisième facteur est l'hypertension ou une pression artérielle élevée et/ou une perturbation lipidique, l'hypoCHDLémie et l'hypertriglycéridémie. Les caractéristiques générales de la population d'étude sont portés dans la figure 19 et le Tableau 22.

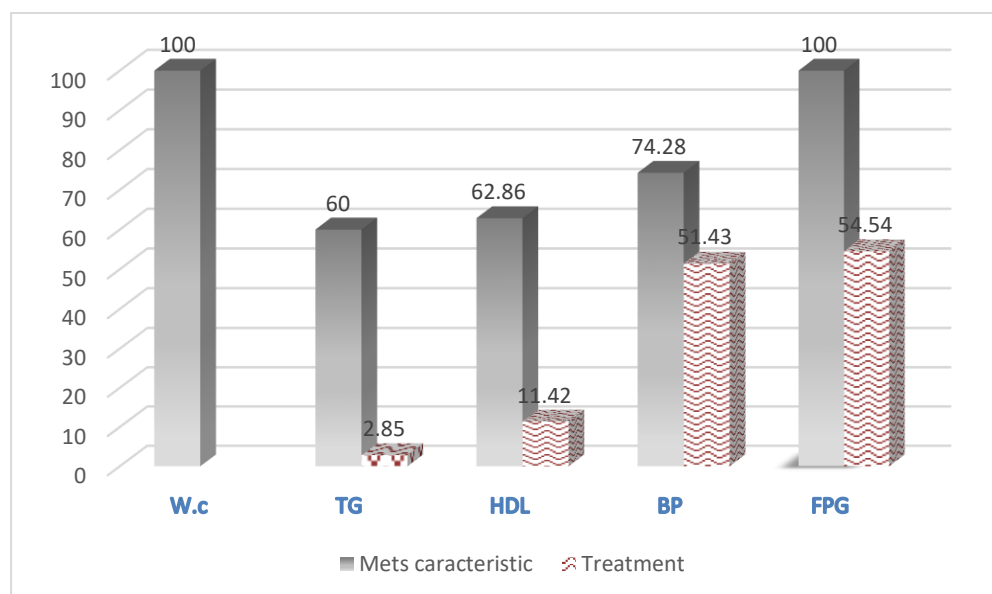


Figure 20 Caractéristique générale de la population étudiée selon l'IDF 2005

W.c: Waist circumference (le tour de taille) $W.c \geq 94$ cm (men) et ≥ 80 cm (women), 100% ont une W.c élevé. **TG :** 60% des patients ont une $TG \geq 150$ mg/dl (1,7mmol/l), 02.85% prennent des hypolipémiants (fibrate). **HDL:** 62.86% ont une hypoCHDLémie et 11.42% prennent des hypolipémiants (statine), **BP (Blood pression):** 74.28% ont une pression élevée et 1.13% prennent des antihypertenseur. **FPG (fasting plasma glycemia):** 100% ont un DT2 ou une glycémie à jeun élevée ($FPG \geq 100$ mg/dL 5.6 mmol/L), 54,54% prennent l'insuline et/ou des antidiabétiques oraux.

2.2 Description de la population selon les mesures anthropométriques et les caractéristiques biochimiques

Pour les mesures anthropométriques, la population a une moyenne d'âge de 63ans avec un profil d'obésité centrale (IMC:29.82 kg/m²)(classification OMS), un poids moyen qui dépasse les 80 kg et un tour de taille moyen de 108.17 cm).Pour les chiffres tensionnels ,la PAD et la PAS se situent dans les « normes » de la classification de l'HTA essentielle donnée par l'OMS1999). Dans le tableau 22, nous remarquons que les femmes présentent un IMC supérieur à 30 (31.551±4.2), avec un poids de 77.81±7.30 et un tour de taille de 106.9±9.27. Une différence significative entre les IMC des deux sexes avec une nette élévation chez les femmes. Pour les mesures biochimiques, la comparaison de notre population était faite par rapport aux témoins en bonne santé réalisé au niveau de notre laboratoire(Annexe). On note une hypertriglycéridémie totale (>1.5 g/l), une diminution du cholestérol du HDL(<0.50g/l), une augmentation des triglycérides des HDL (>0.17 g/l). La comparaison entre les deux sexes montre une élévation significative des triglycérides chez les femmes par rapport aux hommes.(192±66 vs 130±67), avec une hypo HDL-Cémie et une hyper-HDL-TGémie chez les deux sexes.Une hyper-VLDL-TG est notée chez les femmes. (>0.17 g/l).

Tableau 23 Caractéristiques biochimiques de la population générale

	Total±CD (n :3)	Hommes±CD (n :14)	Femmes±CD(n :21)
Age moyen(an) moyenne±SD (min- max)	63±9 (49-76)	61±7.47 (50-74)	65±9.28 (49-76)
IMC(Kg/m²) moyenne±SD (min- max)	29.82±5.07 (21.28-42.05)	27.36±5.34 (21,,8-39.79)	31.551±4.2 (25.00-42.00) *
Poids(kg) moyenne±SD (min- max)	80.16±11.93 (60-115)	83.36±16.05 (60.00-115.00)	77.81±7.30 (65.00-96.00)
Tour de taille(cm) moyenne±SD (min- max)	108.17±11.46 (85.00-146.00)	110.00±14.20 (95.00-146.00)	106.9±9.27 (85.00-125.00)
PAD (mm deHg) moyenne±SD (min- max)	7.61±1.00 (5.00-9.00)	7.85±0.69 (7.00-9.00)	7.48±1.14 (5.00-9.00)
PAS (mm de Hg) moyenne±SD (min- max)	13.20 ±1.27 (10.00-16.00)	13.31±1.55 (10.00-15.00)	13.15±1.10 (12.00-16.00)

Chapitre III : Evaluation de l'épaisseur intima media et la plaque carotide chez les patients avec un syndrome métabolique

CT(g/L) moyenne±SD(min-max)	1.88±64 (0.85-33.1)	1.81±55 (1.00-3.13)	1.93±72 (0.85-3.31)
TG(g/L) moyenne±SD (min- max)	1.65±72 (0.49-3.68)	1.30±0.67 (0.49-2.28)	1.92±0.66 (1.10-3.68) *
C HDL(g/L) moyenne±SD (min-max)	0.44±18 (0.12-0.73)	0.38±15 (0.21-0.71)	0.48±19 (0.12-0.73)
TG HDL(g/L) moyenne±SD (min-max)	0.27±0.19 (0.1-0.70)	0.21±0.15 (0.1-0.52)	0.32±0.21 (0.4-0.70)
C LDL(g/L) moyenne±SD (min-max)	1.13±0.37 (0.60-1.99)	1.00±0.34 (0.6-1.72)	1.23±0.37 (0.65-1.99)
TG LDL(g/L) moyenne±SD (min-max)	0.55±0.10 (0.05-1.06)	0.58±0.14 (0.21-1.06)	0.52±0.15 (0.5-0.90)
C VLDL(mg/dL) moyenne±SD (min-max)	0.24±0.07 (0.20-0.82)	0.23±0.08 (0.02-0.82)	0.25±0.09 (0.16-0.51)
TG VLDL(g/L) moyenne±SD (min-max)	0.23±0.04 (0.05-0.90)	0.21±0.04 (0.06-0.90)	0.27±0.13 (0.5-0.43)
ApoA T(g/L) moyenne±SD (min-max)	1.15±0.36 (0.53-1.75)	1.09±0.30 (0.53-1.51)	1.19±0.41 (0.55-1.75)
ApoB T(g/L) moyenne±SD (min-max)	1.49±0.52 (0.65-2.21)	1.21±0.57 (0.65-2.00)	1.65±0.45 (1.10-2.21)
Glycmie(g/L) moyenne±SD (min-max)	1.62±0.76 (0.90-4.62)	1.46±0.37 (0.94-2.02)	1.76±0.91 (0.90-4.52)
Urée(g/l) moyenne±SD (min-max)	0.40±0.14 (0.20-1.30)	0.47±0.13 (0.22-1.30)	0.36±0.17 (0.22-0.88)
Creatinine(g/l) moyenne±SD (min-max)	9.59±3.45 (3.00-17.00)	10.98±3.06 (5.00-16.00)	8.45±3.12 (3.00-0.15) *
ASAT(UI/l) moyenne±SD (min-max)	42.53±11.43 (15.00-65.00)	37.82±8.22 (15.00-55.00)	35±8.07 (15.00-42.00)
ALAT(UI/l) moyenne±SD (min-max)	22.47±10.34 (11.00-47.00)	20.60±6.61 (11.00-30.00)	20.73±6.6 (11.00-37.00)
Proteines(g/l) moyenne±SD (min-max)	56.11±15.81 (55.00-89.00)	65.93±6.77 (55.00-80.00)	73.13±9.54 (60.00-89.00)

*P <0.05différencesignificative entre les deux sexes. (Test de Student)

2.3 Les mesures vasculaires :(plaque carotide et épaisseur intima média)

L'exploration des troncs supra-aortiques est actuellement facilitée par le large usage de l'échodoppler vasculaire dont les performances techniques actuelles permettent un bilan simple, non invasif et complet des artères. L'analyse automatique de l'épaisseur intima média et la présence de plaques d'athérome sont les deux principaux paramètres utilisés en pratique clinique pour réaliser cette étude. Pour les mesures vasculaires, l'épaisseur intima média chez les patients est égale à 0.81 ± 0.219 mm, avec des fourchettes passant de 0.5 mm jusqu'à 1.65 mm. Les hommes présentent des valeurs plus élevées par rapport aux femmes sans différence statistique significative. (0.885 ± 0.29 vs 0.775 ± 0.16). (Tab : 23). L'EIM à droite et à gauche vont dans le même sens. 60% des patients ont une plaque carotidienne, avec une nette élévation chez les hommes par rapport aux femmes mais sans différence statistiquement significative (64.28% vs 57.14%), sachant que 48.57% présentent une plaque du côté droit, avec une prédominance masculine statistiquement non significative (57.15% vs 42.86%), 37.14% présentent une plaque du côté gauche, avec la même prédominance masculine, non confirmée par les tests statistique (57.15% vs 23.81%). Notons que certains patients ont seulement une plaque du côté droit ou gauche et d'autres ont une plaque dans les deux côtés. Dans le tableau 23, nous avons considéré les différentes associations entre les épaisseurs média-intima et la plaque carotide, et nous avons considéré que les EIM étaient élevées quand les valeurs dépassent 0.7 mm. Le tableau montre que 51.43% présentent une plaque carotide et une EIM supérieure à 0.7mm, 8.57% ont une plaque carotide avec une valeur de EIM inférieure à 0.7 mm. 40% des patients n'ont pas de plaque, 23% parmi eux ont une EIM élevée à 0.7mm. L'épaisseur intima média carotidienne s'élève en fonction de l'âge en augmentant de 50 ans jusqu'à 70 ans mais cette tendance significative n'est pas prouvée par le traitement statistique. (Fig. 20).

Tableau 24 Mesures cardiovasculaires :épaisseur intima media et plaque carotide

		total±CD(n:35)	Hommes±CD(n:14)	Femmes ±CD (n:21)
EIM	EIM moyenne moyenne±SD (min-max)	0,81±0,219 (0,5-1,65)	0,885±0,29 (0,60-1,70)	0,775±0,16 (0,5-1,3)
	EIM adroite moyenne±SD (min-max)	0,805±0,238 (0,5-1,7)	0,88±0,28 (0,60-1,70)	0,76±0,14 (0,5-0,9)
	EIM a gauche moyenne±SD (min-max)	0,81±0,20 (0,50-1,60)	0,89±0,30 (0,60-1,70)	0,75±0,18 (0,50-1,3)
PC	Plaque moyenne N (%)	21(60.00%)	9 (64,28%)	12(57,14%)
	Plaque adroite N (%)	17(48,57%)	8 (57,15%)	9(42,86%)
	Plaque gauche N (%)	13(37,14%)	8 (57,15%)	5(23,81%)

Tableau 25 les différentes associations entre l'épaisseur média-intima et la plaque carotide

EIM>0.7mm	Présence de plaque carotide	51.43%
	Absence de plaque carotide	17.14%
EIM≤0.7mm	Présence de plaque carotide	8.7%
	Absence de plaque carotide	23%

Tableau 26 Evolution de l'EIM moyenne,EIM à droite,EIM à gauche selon l'âge

Age	EIMmoyenne	EIM à droite	EIM à gauche
50-59 ans Tranche 1	0,76±0,18	0,74±0,14	0,79±0,22
60-69 ans Tranche 2	0,815±0,30	0,81±0,29	0,82±0,31
70-79 ans Tranche 3	0,87±0,325	0,86±0,31	0,88±0,34

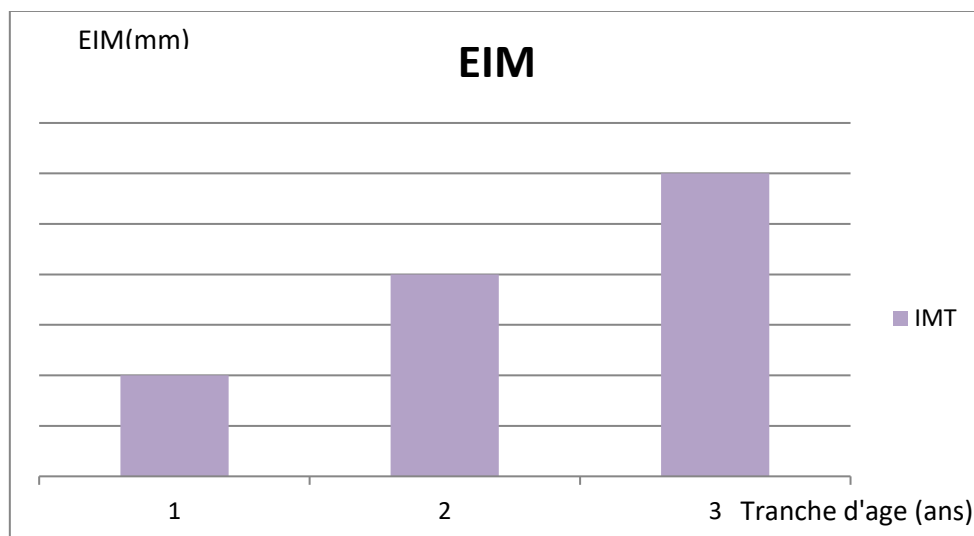


Figure 21 Evolution de l'épaisseur media intima selon l'âge

2.4 Association entre les paramètres lipidiques et l'épaisseur intima média.

2.4.1 Analyse par la régression linéaire et multivariée

Les analyses multivariées sont des outils statistiques pour déterminer les contributions relatives d'une cause ou de différentes causes à un seul événement ou au devenir du patient (outcome). La recherche clinique, en particulier, a besoin d'analyses multivariées car la plupart des maladies ont des causes multiples et le pronostic est habituellement déterminé par un grand nombre de facteurs. (Melot, 2005). Dans cette étude, nous essayons de voir en premier lieu s'il y a une association entre l'épaisseur Intima media (variable dépendante) et les différents paramètres lipidiques, lipoprotéiques et apolipoprotéiques pris un par un (variable indépendante) pour l'étude univariante. En deuxième lieu, nous cherchons s'il y a une association entre l'intima média (variable dépendante) et les différents paramètres lipidiques, lipoprotéiques et apolipoprotéiques (variable indépendante) pris ensemble pour l'étude multivariante. Chez les patients avec syndrome métabolique l'EIM moyenne a montré une tendance d'association positive avec les TG totaux, non prouvée par l'analyse statistique ($P : 0.061$) dans l'étude univariante. (Tableau 25) Par contre, il n'y a aucune association entre l'EIM et les autres paramètres dans l'étude multivariante.

2.4.2 Analyse par les arbres de décision

Les arbres de décision constituent une méthode récente et efficace d'exploration de données, en vue de la prédiction d'une variable qualitative à l'aide de variables de tout type (qualitatives ou quantitatives). Les arbres de décision sont une représentation graphique est sous forme d'un arbre constitué de feuilles terminales obtenues en suivant un chemin le long des nœuds, chaque nœud correspondant à une question binaire utilisant une variable de jeu de données. Elles permettent donc d'identifier très rapidement les variables les plus discriminantes. Dans notre étude, l'analyse des arbres de décision est utilisée pour la recherche des seuils de concentrations lipidiques, lipoprotéiques et apolipoprotéiques impliquées dans la présence d'une épaisseur intima média supérieure à 0.7 mm. La variable à prédire est dichotomique (1 ou 0) codée comme suit le chiffre 1 est attribué à une épaisseur d'intima-média supérieure à 0.7mm, et le chiffre 0 pour une épaisseur intima média inférieure ou égale à 0.7mm. Les autres variables sont les paramètres lipidiques, lipoprotéiques et apolipoprotéiques. Nous cherchons à voir quels quel est le paramètre ou quels sont les paramètres qui peuvent prédire la présence d'une épaisseur intima média supérieure à 0.7mm. La lecture de la figure 21 nous montre que le critère le plus discriminant parmi les variables étudiées est la concentrations du cholestérol total supérieure ou égale à 3.02 g/l. Si le $CT < 3.02$ et les $TG < 0.6$ g/l cela conduit à avoir une $EIM \leq 0.7$ mm. Dans le cas où les $TG \geq 0.6$ g/l et les $ApoB \geq 1.16$ g/l, cela mène à avoir une $EIM > 0.7$ mm. Sur la base de ces données, nous pouvons suggérer que les paramètres lipidiques impliqués dans la présence d'une épaisseur intima-média supérieure à 0.7mm sont le $CT \geq 3.02$ g/l, les $TGT \geq 0.6$ g/l et les $ApoB \geq 1.16$ g/l.

Tableau 27 Association entre épaisseur média intima et paramètres biochimiques (régression linéaire et multivarié)

Variable dépendante : EIM, variables indépendantes : l'âge, le sexe, CT, TG, HDL-C, HDL-TG, LDL-C, LDL-TG, VLDL-C, VLDL-TG, l'apoA1, l'ApoB100, la glycémie. Ajustement pour l'âge, le sexe et l'IMC.

Variables	Univariate		Multivariate		p
	beta(95%CI)	P	beta(95%CI)		
CT	0,094(-0,090_0,156)	0,59	0,20(-0,073_0,213)		0,238
TG	-0,320(-0,207_0,005)	0,061	-0,203(-0,203_0,052)		0,287
HDL-C	0,110(-0,310_0,590)	0,53	0,196(-0,222_0,724)		0,935
HDL-TG	-0,104(-0,567_0,322)	0,576	-0,017(-0,536_0,494)		0,310
LDL-C	0,083(-0,154_0,249)	0,636	0,193(-0,108_0,329)		0,116
LDL-TG	-0,305(-0,688_0,169)	0,218	-0,392(-0,759_0,094)		0,830
VLDL-C	0,123(-0,240_0,334)	0,718	0,062(-0,235_0,282)		0,821
VLDL-TG	0,232(-0,221_0,427)	0,492	0,103(-0,425_0,516)		0,332
ApoA1	0,049(-0,295_0,230)	0,803	0,037(-0,293_0,342)		0,436
ApoB100	-0,165(-0,174_0,111)	0,628	-0,238(-0,179_0,088)		0,768

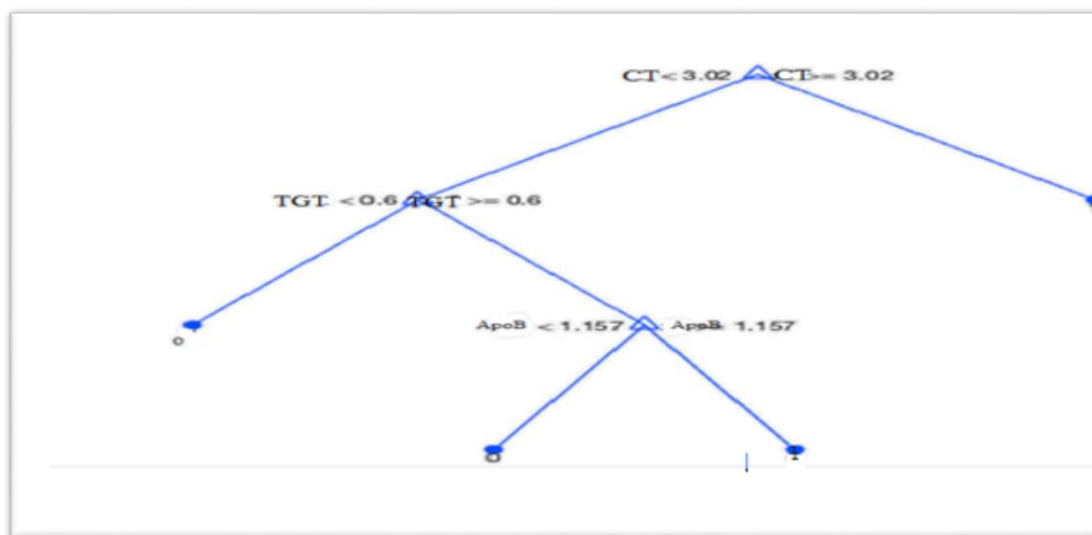


Figure 22 Evaluation des paramètres lipidiques, lipoprotéiques et apolipoprotéique impliqués dans la présence d'une EIM supérieure à 0.70mm. (Les arbres de décision)

2.5 Association entre les paramètres lipidiques et la plaque carotide

2.5.1 Analyse par la régression logistique

La régression logistique propose de tester un modèle de régression dont la variable dépendante est dichotomique (codée 0-1) et dont les variables indépendantes peuvent être continues ou catégorielles. Dans notre cas, la variable dépendante est l'absence ou la présence de plaque, codée 0 et 1 respectivement. Les variables indépendantes sont les paramètres lipidiques, lipoprotéiques et apolipoprotéiques. Nous cherchons à savoir s'il y a une association entre un ou des paramètres lipidiques, lipoprotéiques et apolipoprotéiques et la présence de plaque carotide,

Dans le modèle de la régression logistique, nous avons trouvé une association négative (OR <1) entre le HDL-C et la présence de la plaque carotide (OR 0.012, P = 0.05), association maintenue après ajustement pour les covariables ; âge, sexe et IMC (OR : 0.007, P : 0.046). Une tendance d'association non prouvée par le test statistique, est observée entre l'ApoB et la plaque carotide. Par contre les autres paramètres semblent statistiquement indifférents. (Tableau 26)

2.5.2 Analyse par les arbres de décision

L'analyse des arbres de décision est utilisée pour la recherche des seuils de concentrations lipidiques impliquées dans la présence de la plaque carotide (CP). Le HDL-C et l'ApoA1 sont déterminants pour la présence de PC lorsque le HDL-C est inférieur à 0.35 g/l et l'ApoA1 est inférieur à 1.47 g/l, en revanche les VLDL-TG sont impliqués dans la présence de PC, lorsque le HDL-C \geq 0.35 g/l et le LDL-C \geq 0.765 g/l et VLDL-TG \geq 0.65 g/l. (Fig. 23). Ces résultats suggèrent que les deux paramètres lipidiques impliqués dans la présence de PC sont le HDL-C et le VLDL-T

Tableau 28 Association entre plaque carotide et paramètres biochimiques (La régression logistique)

Variable dépendante : la plaque carotide, variables indépendantes : l'âge, le sexe, les paramètres lipidiques, l'apoA1, l'ApoB100, la glycémie. ajustement pour l'âge, le sexe et l'IMC. OR: Odd ratio. CI : confidence intervalle. * P<0.05

Variables	Sans ajustement		Ajustement age, sexe, BMI	
	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
Age	0,60(0,139_2,595)	0,494	0,30(0,048_1,854)	0,195
Sexe	0,968(0,889_1,054)	0,492	0,94(0,849_1,042)	0,242
CT	1,576(0,511_4,864)	0,429	3,016(0,712_12,771)	0,134
TG	0,868(0,315_2,392)	0,785	1,062(0,324_3,482)	0,092
HDL-C	0,012(0,00_1,060)	0,050	0,007(0,00_0,911)	0,046
HDL-TG	0,494(0,011_22,488)	0,719	0,402(0,000_37,649)	0,694
LDL-C	0,611(0,098_3,818)	0,598	0,959(0,127_7,196)	0,965
LDL-TG	0,94(0,849_1,042)	0,242	1,062(0,324_3,482)	0,092
VLDL-C	0,611(0,098_3,818)	0,100	1,062(0,324_3,482)	0,092
VLDL-TG	1,017(0,883_1,170)	0,817	1,029(0,879_1,204)	0,723
Glycémie	1,137(0,406_3,185)	0,807	1,327(0,439_4,012)	0,616
ApoA1	0,285(0,028_2,877)	0,287	0,061(0,03_1,447)	0,287
ApoB100	0,297(0,07_12,096)	0,083	1,029(0,879_1,204)	0,999

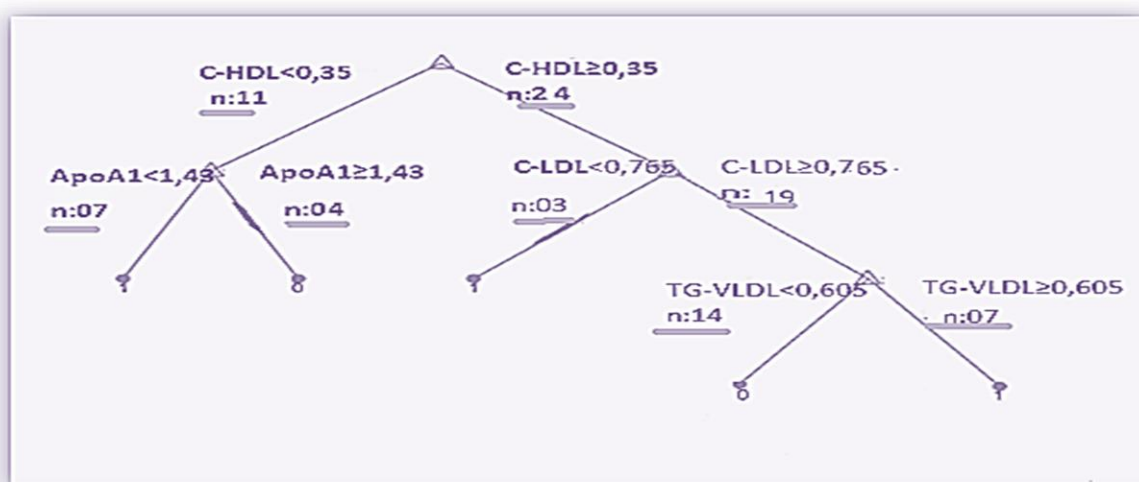


Figure 23 L'évaluation des facteurs lipidiques, lipoprotéiques et apolipoprotéiques impliqués dans la présence de la plaque carotide. (Les arbres de décision)

3 DISCUSSION

Dans cette partie, nous discutons les faits suivants : la prévalence de l'EIM et de la plaque carotidienne dans notre population d'étude, l'association entre, d'une part, les TGT et les différents paramètres lipoprotéiques avec l'EIM et la PC d'autre part.

Beaucoup de chercheurs se sont intéressés à l'évaluation de l'épaisseur média intima carotidienne chez les patients en bonne santé (**Touboul et al, 2012 ; Lim et al, 2008 , Beşir, et al 2012**) et chez les patients à risque cardiovasculaire (**Talavera-Garcia, 1999 ; Gómez-Marcos et al, 2011 ; Bo Zhao et al, 2012**) . Dans notre population, l'EIM moyenne est de 0.81 ± 0.219 avec une valeur plus élevée chez les hommes (0.885 ± 0.29 vs 0.775 ± 0.16 PNS). (Tableau 23). L'EIM s'accroît avec l'âge de manière non prouvée statistiquement. (Tableau 25).

Nos résultats ne sont pas éloignés de ceux trouvés chez une population espagnole. (**Gómez-Marcos et al, 2011**), dans des conditions voisines, l'épaisseur média intima chez des patients diabétiques, hypertendus et sains, d'âge moyen de 60.23 ans, 55.05 ans, et 50.53 ans, était de 0.781 mm, 0.738 et 0.686 respectivement. La différence de l'EIM entre les diabétiques et les contrôles, les hypertendus et les contrôles, ajustés pour l'âge est de 0.04 et de 0.026 mm respectivement. Dans une autre étude (**Talavera-Garcia, 1999**), l'EIM déterminée par ultrason chez des patients atteints de SM (âge moyen : 60 ± 8.7 ans, IMC : 31.8 ± 4.5 kg/m²) et des patients en bonne santé (âge moyen : 58.7 ± 9.6 ans IMC : 29.00), est de 0.818 mm vs 0.746 mm $P : 0.04$). D'autre part, les résultats de l'EIM mesurée par une équipe coréenne (**Bo Zhao et al, 2012**), sur une période de 4 ans chez des patients diabétiques des deux sexes, montre que les hommes (âge moyen : 59.1 ± 9.5 ans) ont une EIM plus élevée que celle des femmes (âge moyen : 58.5 ± 7.9 ans) au début et à la fin de l'étude. (EIM-T1 : 0.762 ± 0.149 vs 0.723 ± 0.146 mm, $P = 0.0149$; CEIM-T2 : 0.880 ± 0.189 vs 0.810 ± 0.164 mm, $P = 0.0002$) respectivement. Pour les valeurs de l'EIM chez les patients en « bonne santé ». Les valeurs de références étudiées dans des populations sans facteurs de risque modifiables sont maintenant valables dans certains pays. L'étude PARC (paroi artérielle et risque cardiovasculaire) (**Touboul et al, 2012**) a réuni 250 centres de cardiologie et permis de rapporter les valeurs de référence selon l'âge et le sexe. Ces valeurs augmentent au 75 percentile de 0.672 mm jusqu'à 0.907 mm chez les hommes âgés de 30-39 ans et 70-79 ans, en passant par les valeurs 0.705, 0.787 et 0.842 dans les tranches d'âges intermédiaires.

Chez les femmes, les valeurs sont un peu plus basses, elles passent de 0.635, 0.691, 0.817, 0.841 dans les tranches d'âge 30-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70-79 ans. Chez une population britannique (Lim, 2008) en bonne santé, la limite supérieure (97,5 percentile) de l'EIM dans la CCA pour des participants âgés de 35 à 39, 40 à 49, 50 à 59, 60 et plus était respectivement 0.60, 0.64, 0.71, et 0.81 mm. Chez une population turque (Beşir, 2012) en apparente bonne santé, la valeur moyenne d'EIM (en mm) dans les tranches d'âges 20-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69 et 70-79 ans était 0.402, 0.466, 0.492, 0.586, 0.692 et 0.733, respectivement. L'EIM augmente significativement ($p < 0.001$) chaque décade de 0.066 mm. La régression linéaire multiple révèle que l'âge était le seul paramètre prédictif indépendant de l'épaisseur intima média chez ces individus ($\beta = 0.007$, 95% CI : 0.006-0.008, $p < 0.001$). Dans cette étude, d'une part, L'EIM augmente avec l'âge, d'autre part et pour le même âge, elle est plus élevée chez l'homme que chez la femme. Selon Touboul, pour un sujet masculin de 45 ans, se présentant sans facteurs de risque connu d'athérosclérose, la valeur de l'EIM moyenne doit être inférieure à 0.705 mm, et par conséquent, une valeur de 0.75 ou 0.8 mm serait franchement « anormale » et justifierait chez ce patient une exploration poussée avec un inventaire approfondi de ses facteurs de risque qui n'ont probablement pas été diagnostiqués.

Epaisseur Intima média et maladies cardiovasculaires : Dans notre étude, 68.57% de la population présentent une EIM > 0.70 mm et 8.57% ont une EIM ≥ 1 mm. (tableau 23) La question qui se pose alors est de savoir si une EIM élevée est liée à un risque cardiovasculaire élevé. Plusieurs études épidémiologiques ont montré, que l'EIM est en corrélation avec l'expansion de l'athérosclérose dans les artères coronaires, travaux réunies et cités par Robertson et collaborateurs (Robertson et al, 2012). Dans l'étude ARIC (Athérosclérosis Risk in communities study) ont été recrutés 12841 hommes et femmes âgés entre 45-64 ans sans antécédents de maladies cardiovasculaires, l'EIM-ACC (épaisseur média intima de l'artère carotide commune), l'EIM-ACI (épaisseur média intima de l'artère carotide interne), l'EIM-BC (épaisseur média intima de la bifurcation carotide) ont été mesurées. Après ajustement pour l'âge et la race. L'EIM > 1 mm était associée avec une élévation de l'incidence de maladies cardiovasculaires en comparant à l'EIM < 1 mm. (hazard ratio (HR) 5.07 (95% CI 3.08- 8.36) et 1.87 (95% CI 1.28 - 2.69) respectivement. (Agarwal et al, 2012). La Framingham Offspring Study (Polak et al, 2011), a évalué la prédiction de l'EIM avec l'athérosclérose en mesurant l'épaisseur intima média maximale (EIM-ACI max) au niveau de l'artère carotide interne et l'épaisseur intima média moyenne au niveau de l'artère carotide commune (EIM-ACC moy) chez 2965 hommes et femmes participants dans cette cohorte.

Les auteurs ont établi que les deux mesures pouvaient prédire des événements vasculaires futures avec un hazard ratio de 1.21 (1.13-1.29) pour (EIM-ACI Max), et 1,13(0,000-0,007) pour (EIM-ACC Moy).

En ce qui concerne la présence de la plaque carotide, la plupart des études ont évalué la prévalence de la PC dans la population générale (**Sturlaugsdottir et al, 2016 ; Wang et al ,2016 ; Baroncini et al ,2015**) et dans une population à risque cardiovasculaire. Dans notre étude l'incidence de la PC est de l'ordre de 60% (64.28% Homme vs 57.14% femme, répartis comme suit 34.29% à droite et à gauche contre 25.71% pour une seule plaque d'un seul côté.

Chez les patients diabétiques avec ou sans syndrome métabolique, la prévalence de la PC trouvée en France était de (52.1%) (**Loffroy et al 2015**), en Inde de 44% (**Anand et al, 2014**) et en Italie de 81.8% (**De Kreutzenberg et al , 2015**). La prévalence de la plaque carotide chez 3016 hommes et 3404 femmes était réalisée par Joukimsen et collaborateurs. La prévalence de la PC trouvée était de 55.4% pour les hommes et 45.8% pour les femmes. Une augmentation linéaire de la prévalence de PC suivant l'âge était observée chez les hommes, alors que chez les femmes l'augmentation est curviligne avec une inflexion à l'âge de 50 ans. Après cet âge, l'augmentation de la PC s'accélère chez les femmes par rapport aux hommes. D'autre part, les hommes ont une plaque plus soft (echolucent). Cette différence de morphologie de la CP, selon le sexe augmente significativement avec l'âge. (P :0.005) (**Joukimsen et al,1999**)

Une équipe italienne (**Novo et al, 2013**) a révélé dans son étude portant sur 20 ans de durée, que la plaque carotide a été associée à des événements cardiovasculaires concomitants et que l'athérosclérose préclinique conduit à une incidence accrue d'événements cardiovasculaires surtout si elle est associée au syndrome métabolique. Sur un total de 144 événements cardiovasculaires, survenus chez les patients atteints de SM, 36 se sont produits dans le sous-groupe avec des artères carotides normales et 108 dans le sous-groupe avec athérosclérose préclinique (45% contre 63.15%, P = 0.009). D'autres chercheurs ont montré que le degré de la calcification de la plaque carotide prédit les événements cardiovasculaires futurs, voire la mort. Le degré de la calcification de la plaque est classé comme suit, de l'echolucent non calcifié à la plaque fortement échogène en passant par la plaque partiellement calcifiée et hétérogène. (**De Kreutzenberg et al, 2015**)

En ce qui concerne, l'association EIM et la plaque carotide, il ressort de notre étude, l'existence d'une corrélation positive (corrélation de Pearson) entre EIM et plaque carotidienne (R = 0.289, P = 0.049). 51.43% de nos patients présentent une EIM >0.70mm avec une plaque carotidienne), 17.14% ont une EIM >0.7mm sans aucune plaque et 8.57%

ont une EIM < 0.7 mm et une plaque carotide (Tableau 23). Ces résultats montrent que plus des trois quarts (77.14%) de notre population qui est asymptomatique de maladie cardiovasculaire présentent une plaque carotide et/ou une EIM > 0.7 mm. Comme le suggère Timóteo et collaborateurs, la plaque carotidienne et une EIM élevée peuvent être présentes chez les mêmes personnes et reflètent différents aspects causés par différents facteurs de risque et avec des effets indépendants sur la paroi artérielle et avec différents facteurs pronostiques cliniques. **(Timóteo et al, 2013)**. Cela souligne l'intérêt de la combinaison de la mesure EIM carotidienne et la recherche d'une plaque carotide chez des patients asymptomatiques de maladies cardiovasculaires et avec des risques cardiovasculaires. Il n'en demeure pas moins que la détermination de l'EIM a certaines limites. D'abord, elle est incapable de distinguer un noyau nécrotique considéré comme un indicateur clé de l'avancement de la plaque **(Finn, 2010)**. Ensuite, elle ne peut pas faire la distinction entre l'hypertrophie de la média (qui n'est pas considérée comme une athérosclérose) et une initiation de la plaque d'athérosclérose. En fait, l'EIM est considérée comme un marqueur de l'hypertrophie de l'intima et des couches de la média de la paroi artérielle, ou peut-être comme l'initiation de la plaque. De plus, plusieurs protocoles différents qui ont évalué différents segments de la carotide ont été utilisés dans des études de cohortes prospectives et des essais randomisés contrôlés, ce qui a rendu la normalisation du EIM en pratique clinique très difficile. D'autre part, certaines difficultés sont observées dans la mesure de la plaque carotide, ce qui a été souligné dans la Mannheim Carotid Intima -Media Thickness et Plaque Consensus, où les stades intermédiaires entre l'augmentation de l'EIM carotidienne et la formation de plaque d'athérosclérose significative ne peuvent pas être différenciées de manière fiable par le mode ultrasonore B ou par examen histologique **(Touboul, 2012)**

En effet, plusieurs risques cardiovasculaires peuvent être à l'origine de l'élévation de l'EIM et de la présence de la plaque carotide. Dans notre travail nous nous sommes intéressés à l'implication des facteurs lipidiques notamment les triglycérides plasmatiques totaux et les TG des fractions (HDL, LDL, VLDL) et les différents lipoprotéines dans l'élévation de l'EIM et la plaque carotide.

L'implication des hypertriglycémies dans l'athérosclérose est un sujet de controverse. La forte relation entre les triglycérides sériques et la mortalité par les maladies cardiaques coronariennes ischémiques était à l'origine rapportée dans un travail de recherche épidémiologique réalisé en 1985 par l'étude prospective de Stockholm **(Carlson et al, 1985)**. Après, plusieurs études cliniques ont suggéré que les taux élevés de triglycérides peuvent devenir des facteurs de risque indépendants pour un développement précoce de l'AS **(Patsh**

et al,1992;Susanna et al ,1999 ;Kokinen et al,2000)de maladies coronariennes (**Saki et al, 2014**) et étaient corrélés avec d'autres maladies cardiovasculaires (**Haffner et al , 99 ; Iso et al ,2001 ; Kannel et al , 2009**). Cependant, il est actuellement largement admis que le traitement de l'hypertriglycémie est important pour réduire l'athérosclérose et ses maladies apparentées. (**Saki et al ,2014**)

Nous pouvons avancer que dans notre étude le test de l'analyse univariée a montré une tendance à l'association entre le taux de TG et les valeurs de l'EIM, non prouvée par l'analyse statistique ($P = 0.06$). Cependant, il n'existe aucune association entre l'EIM et les autres paramètres lipidiques, lipoprotéiques et apolipoprotéiques (Tableau 26). L'analyse de l'arbre de décision nous montre que les paramètres lipidiques impliqués dans la présence d'une épaisseur intima média supérieure à 0.7mm sont le $CT \geq 3.02$ g/l, les $TGT \geq 0.6$ g/l et les $ApoB \geq 1.16$ g/l. L'association triglycides et épaisseur intima média a été confirmée dans certaines études (**Dharmalingam et al , 2004 ; Batluk et al , ; Erdogan et , 2005**) alors que d'autres ne semble pas la confirmer.(**Paramothy et al , 2010 ; Kathleen et al , 2011**).

Karpe et collaborateurs ont rapporté que les taux des triglycides à jeun n'étaient pas corrélés avec l'EIM de la carotide, mais les niveaux de triglycides postprandiaux étaient fortement associés à l'EIMde la carotide (**Karpe et al , 1999**). En fait, Plusieurs travaux (**Teno et al, 2000 ; Djamel et al 2005**) ont montré que les triglycides postprandiaux étaient associés à la EIM chez les patients diabétiques et non diabétiques et suggèrent leurs implications comme facteur de risque indépendant.

Les mêmes auteurs (**Karpe et al, 1999**) ont signalé que les remnant-like cholestérol particls RLPC étaient fortement corrélés avec l'EIM ($r : 0.32, P = 0.002$) indépendamment du cholestérol de LDL ou des triglycides plasmatiques. Le taux de RLPC après le repas gras est corrélé avec l'accumulation de la fraction des ApoB48 TRL et L'augmentation de grandes particules d'ApoB100 TRL. Les lipoprotéines riches en triglycides (TRL) produites à partir de chylomicrons et de VLDL ont été considérées comme ayant un effet athérogène in vivo. (**Philips et al, 1993 ; Hodis et al, 1994**).Ces TRL peuvent délivrer cinq fois plus de cholestérol aux macrophages que le cholestérol LDL, ce qui explique pourquoi les TRL sont considérés comme étant fortement athérogènes. (**Philips et al,1993**)

Dans une autre étude (**Kathleen et al ,2011**), l'EIM a été associé à l'HTA et le tabagisme et restée insensible aux triglycides à jeun. Inversement, le niveau de TG était associé de façon indépendante à la dysfonction endothéliale évaluée par l'index de réactivité hyperhémique mesuré par pléthysmographie digitale(RH-PAT) dans les analyses de régression multivariée en contrôlant les facteurs de risque cardiovasculaires.(**Kuvin et al**

,2003). Plusieurs études confirment l'association entre les triglycérides à jeun et le dysfonctionnement endothélial (**Vogel et al, 1997 ; Lundman et al,2001**).

L'Hypertriglycémie a été liée à des niveaux plasmatiques plus élevés de diméthylarginine asymétrique (ADMA), ce qui diminue la production d'oxyde nitrique et s'est avéré être lié à la diminution de la fonction endothéliale (**Ludman et al,2001**)

En ce qui concerne la relation entre les TG totaux, les autres paramètres lipidiques, lipoprotéiques et apolipoprotéique et la plaque carotide, notre étude a montré une association négative entre le HDL-C et la plaque carotide ($P = 0.05$), association maintenue après ajustement de l'âge, du sexe et de l'IMC ($P = 0.046$) (Tableau 27). L'analyse de l'arbre de décision (fig. 21) nous montre que la présence de la plaque carotide coïncide avec la présence de la première condition du HDL-C ($<0.35\text{g} / \text{l}$) et ApoAT ($<1.43\text{g} / \text{l}$) et de la deuxième condition $\text{HDL-C} \geq 0.35\text{g} / \text{l}$, $\text{VLDL-TG} \geq 0.656\text{g} / \text{l}$.

D'autres études ont également démontré cette association, dans le cadre de la première condition. Les taux bas de HDL-C étaient significativement associés à une augmentation de la charge de la plaque d'athérosclérose carotidienne et de la teneur en lipides par imagerie résonance magnétique, le volume moyen était significativement associé au taux total de HDL-C, HDL2, HDL3 et LDL / HDL, les patients à faible HDL-C ($\leq 0.35\text{g} / \text{l}$) avaient le volume de la paroi le plus augmenté. (**Phan et al , 2007**).La deuxième étude montre que la sous-fraction HDL3-C est inversement associée, et HDL2 est positivement associée à la surface de la plaque comme un marqueur de l'athérosclérose chez les patients sans accident vasculaire cérébrale. (**Tiozzo et al, 2014**). Dans la troisième étude, les TG ont été identifiés comme prédicteur indépendant du PC, après ajustement des autres facteurs de risque, (OR = 1.086, IC 95%: 1.016-1.161, $P = 0.015$), mais aucune association n'a été observée entre PC et TC et LDL-C. (**Te et al, 2006**)

Les triglycérides à jeun ont tendance à l'association avec l'épaisseur média intima (EIM) (OR :0.06), Cependant, aucune association claire entre l'hypertriglycémie et l'athérosclérose n'a été observée dans cette étude. (**Saki et al , 2014**) ont indiqué que les études épidémiologiques ont plusieurs problèmes pour l'analyse des données, par exemple, les niveaux sériques de triglycérides pourraient être affectés par les régimes alimentaires, la consommation d'alcool, le style de vie et le contexte génétique des personnes, de sorte que ces covariables doivent être ajustées pour l'interprétation des données. Malgré l'implication de nombreux résultats cliniques et physiologiques, l'effet direct des triglycérides sur l'apparition de l'athérosclérose n'est pas encore clarifié à partir des études pathologiques car le triglycéride lui-même n'a pas pu être détecté dans la région athérosclérotique,

contrairement aux LDL oxydées. Cette absence de TG dans les plaques d'athéromes n'exclue pas l'hypothèse de leur éventuelle dégradation par de nombreuses lipases et phospholipases présentes dans la plaque. De plus, le problème de l'absence de modèles animaux adéquats d'hypertriglycémie sans hypercholestérolémie rendait difficile l'exploration du rôle précis des triglycérides in vivo. Même s'il n'y a pas d'association claire entre les HTG à jeun et l'athérosclérose, l'accumulation de nombreux facteurs de risque cardiovasculaires (HTA, T2D, obésité, dyslipidémie,) peut être responsable de la plaque d'athérosclérose. 60% de nos patients sans maladie cardiovasculaire sont déclarés atteints de cette pathologie. Cependant, d'autres marqueurs peuvent être utilisés pour l'évaluation de HTG comme la RH-PAT dans la future étude. L'étude présente également une certaine limitation comme les petits échantillons et l'accumulation de plusieurs facteurs de risque. D'autre part, Nous avons trouvé que plus des trois quart (77.14%) de notre population asymptomatique de maladie cardiovasculaire présentent une plaque carotide et/ou une EIM > 0.7mm. La plaque carotidienne et l'EIM élevée peuvent être présentes chez les mêmes personnes et reflètent différents aspects causés par différents facteurs de risque et avec des effets indépendants sur la paroi artérielle et avec différents facteurs pronostiques cliniques. Cela souligne l'intérêt de la combinaison de la mesure EIM carotidienne à la recherche d'une plaque carotide chez des patients asymptomatiques de maladies cardiovasculaires et avec des risques cardiovasculaires. Enfin, notre étude a montré une association négative entre le HDL-C et la plaque carotidienne et indique l'impact d'un faible niveau de HDL (< 0.35g / l), d'un faible niveau d'ApoA1 (< 1.43g / l) et d'un taux élevé de VLDL-TG (≥ 0.656 g / l) dans la présence de la plaque carotide.

Chapitre IV : Association du polymorphisme
(HindIII rs320) Du gène de la Lipoprotéine
Lipase
Avec l'hypertriglycéridémie modérée
secondaire au syndrome métabolique

Chapitre IV : Association du polymorphisme (HindIII rs320) Du gène de la Lipoprotéine Lipase Avec l'hypertriglycéridémiemodérée secondaire au syndrome métabolique

Un mode de vie sédentaire et un régime riche en calories, associés à un terrain génétique sont des déterminants clés de la forte prévalence du surpoids et de l'obésité dans la population algérienne. Ces changements ont été associés à une augmentation de la prévalence de pathologies comme le syndrome métabolique (SM), qui confère une augmentation de 5 fois le risque de diabète sucré de type 2 (DT2) et de 2 fois le risque de développer une maladie cardiovasculaire (MCV) au cours des 5 à 10 prochaines années (**Alberti et al, 2009**).

La dyslipidémie associée au SM est considérée comme l'un des facteurs de risque les plus importants dans la pathogenèse de l'athérosclérose (AS). Les patients sont souvent caractérisés par la présence d'anomalies quantitatives et qualitatives, comme l'hypertriglycéridémie, secondaire à une augmentation de la production hépatique et une diminution du catabolisme des VLDL plus une diminution des taux plasmatiques de HDL-C, (**Chapman et al , 2008**).

Les modifications des taux de triglycérides (TG) sont maintenant considérées comme un facteur de risque cardiovasculaire indépendant. Pour cela, les gènes identifiants et les variantes génétiques impliqués dans le métabolisme des TG peuvent enrichir notre compréhension des voies biochimiques impliquées dans le métabolisme des triglycérides et aider à expliquer en partie le risque de développer des maladies métaboliques et cardiovasculaires. En fait, L'hydrolyse des TG dans les chylomicron (CM) et les VLDL est essentiellement catalysée par la lipoprotéine lipase (LPL). La LPL est une enzyme clé dans le métabolisme des lipides. C'est un membre de la famille des gènes destriglycérides lipase, qui comprend également la lipase hépatique, la lipase pancréatique et la lipase endothéliale. L'ADN complémentaire pour la LPL humaine montre que le gène code pour 448-aminoacides. Le gène est composé de 10 exons et séparés par 9 introns (**Wang et al, 2009**). La LPL avec ses différentes distributions peut exercer des fonctions distinctes et jouer des rôles divers dans la santé humaine et la maladie en association étroite avec l'athérosclérose. Il peut avoir un effet pro-athérogène et antiathérogène en fonction de sa localisation. (**Li et al, 2014**)

Les mutations ou les polymorphismes LPL peuvent influencer sa fonction de différentes manières. L'activité catalytique, la dimérisation, la sécrétion et la liaison à l'héparine sont

affectées différemment et, dans certaines combinaisons, peuvent modifier la structure tridimensionnelle (**Razzaghi et al ,2008**). Plusieurs polymorphismes ont été identifiés dans les régions codantes et non codantes du gène, y compris HindIII dans l'intron 8 (rs320). Le remplacement de la thymine (T) par la guanine (G) abolit le site de clivage de HindIII en transformant le site de reconnaissance de l'enzyme HindIII (AAGCTT) en (AAGCGT). Il a été supposé que l'allèle H + commun (présence de site de coupure) est associé à une activité LPL inférieure à celle de l'allèle H -rare (absence du site de restriction)

Il a été suggéré que les porteurs de génotype H + / H + ont une concentration plus élevée en triglycérides et des concentrations plus faibles de HDL-C que les porteurs du génotype H-H. À ce jour, plusieurs variantes du gène LPL ont été identifiées et l'allèle H + a été associé à une hypertriglycéridémie une hypo HDL-Cholestrolémie. (**Socquard et al, 2006**) et une augmentation de l'atteinte myocardique (**Heng et al, 2010 Daoud et al, 2013, Bahrami et al, 2015**). D'autres travaux n'ont pas noté de tels effets (**Larson et al, 1999; Daria et al, 2006**). C'est pourquoi, nous nous sommes proposés d'analyser la présence d'une éventuelle association entre le polymorphisme Hind III (rs320) dans le gène LPL et l'hypertriglycéridémie modérée (HTG) secondaire au SM.

1 Matériels et méthodes

1.1 Sujets

51 patients atteints du syndrome métabolique ont été recrutés à l'EPSP-CHU Tlemcen (ALGERIE), entre septembre 2014 et février 2015. Tous les sujets ont reçu un examen physique au centre du diabète (EPSP Tlemcen) et ont été évalués par un questionnaire. Les patients étaient âgés de 40 à 69 ans. 100% des patients ont un syndrome métabolique selon les critères de l'IDF (IDF, 2005). Tous les patients ont un tour de taille ≥ 94 cm (hommes) et ≥ 80 cm (femmes). [Première sélection critères IDF]. Aucun des sujets retenus pour l'étude (24.49% d'hommes et 74.51% de femmes) n'avait d'antécédents de cardiopathie, d'accident vasculaire cérébral, de maladie rénale, hépatique ou de maladie thyroïdienne (facteurs d'exclusions). La description des patients figure au tableau 28. Trente patients volontaires en bonne santé apparente ont été pris comme témoins dans la même tranche d'âge que les patients (41.17% d'hommes et 58.82% de femmes) pendant la période de juillet-septembre 2015. (Facteurs d'exclusion : cardiopathie, syndrome métabolique, maladie hépatique, rénale ou thyroïdienne). Le recrutement des témoins pour la tranche d'âge concernée a été délicat, car

la plupart des témoins, en bonne santé apparente, ont été exclus après que l'on a constaté chez eux après exploration des perturbations du métabolisme lipidique.

1.2 Paramètres biochimiques

Des échantillons de sang veineux ont été prélevés sur des tubes héparinés et dans des tubes sans anticoagulants. Le cholestérol total (CT), le cholestérol des lipoprotéines de haute densité (HDL-C), les triglycérides (TG), le glucose plasmatique, les transaminases, l'urée et les protéines ont été mesurés par un analyseur chimique automatisé (SIEMENS) (voir les détails dans la page 49) . Pour la détermination de la teneur du HDL-C, on a utilisé la précipitation des lipoprotéines contenant de l'apolipoprotéine B (LDL et VLDL) par du sulfate de dextran et des ions magnésium selon la méthode de Burstein modifiée (**Warnik, 1982**). Les paramètres biochimiques chez les patients et les contrôles sont mentionnés dans le tableau 29.

1.3 Genotypage

1.3.1 Prélèvement sanguin et conservation du sang

L'ADN génomique a été extrait à partir d'échantillons sanguins, qui se trouvaient dans des tubes contenant de l'anticoagulant K3EDTA (acide tripotassique éthylène diamine tétra acétate), selon les instructions du fabricant, puis stockés à -20 ° C. Kit Promega (USA).

1.3.2 Extraction de l'ADN

Le kit Wizard® Genomic DNA Purification (A1125) a été utilisé afin d'extraire l'ADN d'un échantillon sanguin de chaque sujet selon le protocole d'extraction d'ADN génomique en suivant strictement les consignes du fabricant. Ce protocole comprend quatre étapes, la première inclut la lyse des globules rouges par la solution de lyse cellulaire suivie par la lyse des globules blancs et de leurs noyaux par la solution de lyse nucléaire. Les protéines cellulaires sont éliminées par la méthode de sel-précipitation, qui précipite les protéines en laissant l'ADN dans la solution. Finalement l'ADN génomique est concentré et dessalé par la solution d'isopropanol.

Lyse des globules rouges.

300 µl de sang était transféré dans un tube Eppendorf en ajoutant 900 µl de solution de lyse cellulaire (la composition est précisée dans le protocole du fabricant). Le mélange est obtenu par des mouvements d'aspirations et rejets par la micropipette avec délicatesse. Une

incubation de 10 min à température ambiante est suivie d'une centrifugation. 13,000-16000×g /20 secondes à température ambiante. Le surnagent est jeté et le culot est gardé.

Lyse des globules blancs et de leurs noyaux.

Le culot est mélangé de manière rigoureuse jusqu'à ce que les globules blancs soient resuspendus (10-15secondes).300µl de solution de lyse nucléaire sont ajoutés et mixés. Des globules blancs sont pipetés et rejetés dans le tube 5 à 6 fois jusqu'à la lyse, la solution doit devenir visqueuse.

Précipitation des protéines.

100µl de la solution de précipitation des protéines est ajoutée a la solution précédente puis mélangée pendant 20 secondes, des petit amas protéiques doivent être visibles après le mélange. Un culot protéique de couleur foncé apparait en fin de manipulation. Centrifugation

Précipitation et la réhydrations de l'ADN.

Après trois minutes de centrifugation à 13,000-16000×g, le surnagent est transféré dans un nouveau tube Eppendorf contenant 300µl d'isopropanol, le total est mélangé doucement avec une haute délicatesse par mouvement de retournement jusqu'à ce que les brins filiformes de l'ADN forment une masse visible. Après une minute de centrifugation à 13,000-16000×g, le surnagent est éliminé. L'ADN doit être visible comme un petit culot blanc. Ce culot est resuspendu dans 100µl d'éthanol 70%(conservé à température ambiante) et mixé doucement avec une haute délicatesse par mouvement de retournements. Après une minute de centrifugation à 13,000-16000×g, l'éthanol est aspiré avec prudence et le culot est séché à l'air (10-15min).La prudence est très recommandée dans cette étape afin de ne pas perdre la molécule d'ADN.L'ADN est réhydraté dans 100µl de solution de réhydratation d'ADN pendant 1heure à 65°C.

1.3.3 Quantification de l'ADN

La quantification de l'ADN et le contrôle de la pureté de l'ADN est effectuée par nanodrope (NanoDrop ND-1000). L'ADN est conserve à +4C pour une courte conservation.

1.3.4 Electrophorèse sur gel d'agarose

Les fragments d'ADN peuvent être séparés par électrophorèse sur un gel d'agarose. Dans ce type de gel, les migrations des fragments d'ADN dépendent de la taille du fragment plus que de la charge de celui-ci. Plus le fragment a une taille élevée, moins la migration électrophorétique par rapport au puits d'inclusion sera importante. La détermination précise des tailles des fragments séparés par électrophorèse est effectuée en faisant migrer en parallèle des marqueurs de poids moléculaire avec les échantillons à analyser. La détection de l'ADN sur ce type de gel est réalisée par exposition aux rayons UV après réaction avec un réactif spécifique (bromure d'éthidium par exemple, agent s'intercalant entre les brins d'ADN). L'électrophorèse des fragments d'ADN en gel d'agarose permet des séparations jusqu'à 20-25 kb (20000-25000 pb). Le tampon utilisé pour la migration électrophorétique a un pH basique (par exemple : 8,3 dans le cas du tampon appelé TBE = Tris-Borate-EDTA).

Un gel à 1% d'agarose est préparé en tampon TBE 0,5 X (Tris-Borate-EDTA) en pesant 0,3g d'agarose dans 30ml de TBE. La solution d'agarose est mise au micro-onde (environ 25 secondes) en surveillant pour éviter les projections (agiter de temps à autre pour homogénéiser le mélange), laisser refroidir jusqu'à ce qu'il devienne possible de saisir le flacon à main nue (environ 60°C). 3µl de BET est ajouté dans la solution d'agarose et coulé dans la cuve d'électrophorèse déjà préparé sous la hotte, le gel est laissé se solidifier sous la hotte, pour éviter l'inhalation des vapeurs de BET.

La cuve est remplie par le tampon TBE1X de manière à ce qu'il recouvre légèrement le gel, puis le peigne est retiré délicatement. 8 µl d'extrait d'ADN est mélangé avec 2µl de bleu de charge. 5µl de l'extrait et de marqueur de taille est déposé dans le puit adéquat. Après la migration, le gel est révélé par l'UV. **NB** : la cathode (-) doit être branchée du côté des puits du gel, pour que les ADN puissent migrer vers l'anode (+).

1.3.5 Méthode de réaction de polymérisation en chaîne (PCR)

Développée en 1986 par Kary Mullis (**Mullis et al., 1986**), la technique de réaction de polymérisation en chaîne (PCR) permet une amplification sélective d'une région spécifique sur une molécule d'ADN dont les extrémités sont connues. Il y'a trois étapes essentielles impliquées dans la technique PCR nécessitant deux amorces (primeres) oligonucléotidiques spécifiques aux deux extrémités 3' du brin à amplifier et des variations de température à chaque étape. La première étape permet la dénaturation du double brin d'ADN obtenant ainsi deux simples brins. En deuxième lieu, il y a l'hybridation des amorces sur leur brin respectif.

Puis finalement, grâce à une enzyme, la *Taq* polymérase, le brin complémentaire de chacun d'eux est synthétisé. Ces trois étapes sont alors répétées 25 à 30 fois permettant de produire plus d'un million de copies d'une séquence spécifique d'ADN.

Le génotypage est réalisé par la réaction de la polymérase en chaîne (PCR). Le gène des lipoprotéines contenant le polymorphisme HindIII est amplifié en utilisant les amorces suivantes.

HindIII Forward primer (H1): 5'-GATGCTACCTGGATAATCAAAG'3 , HindIII Revers primer:5'- CTTCAGCTAGACATTGCTAGTGT'3 (Invitrogen,USA). 1µl d'ADN génomique(100ng/µl) était ajouté au mélange composé de 1× tampon, 4mmol/l de MgCl₂, 0.2 mmol/l de dNTP, 0.5 µmol/l amorces, 1.25U de la *Taq* polymerase(Bioline,USA),l'eau distillée était ajouté en quantité suffisante pour un volume de 25µl.

Les conditions de la PCR, réalisée dans le thermocycleur « My Cycler de Bio-Rad » sont: La dénaturation initiale à 95°C pour 3min , suivie de 40 cycles de dénaturation à 95°C pour 30 seconds, l'hybridation à 57°C pour 30seconds, et la phase de polymérisation à 72°C pour 3 seconds, avec une extension finale à 72° en 10 min. La PCR est stoppée après 1min à 4°C .

La qualité des produits de PCR est contrôlée par le gel d' électrophorèse à 1.5% d'agarose avec un marqueur 100 bp (Promega: G2101). Le contrôle blanc ne contenant pas d'ADN est testé avec les échantillons. Le produit amplifié par PCR mesurait 355BP.

1.3.6 Polymorphisme de longueur de fragments de restriction (RFLP)

La technique de détermination de longueur de fragments de restriction (RFLP) (Wyman et White, 1980) permet de distinguer la présence ou l'absence d'une mutation sur l'ADN grâce à l'utilisation d'enzymes de restriction. Ces dernières sont des endonucléases qui coupent l'ADN à une séquence nucléotidique spécifique selon la séquence de reconnaissance de l'enzyme utilisée. Des fragments de longueurs différentes seront alors produits suite à ce clivage. Ils seront alors séparés sur un gel d'électrophorèse permettant ainsi de connaître le génotype de l'individu pour le variant étudié. Le produit de PCR était digéré par HindIII .1µl de HindIII (concentration) et 10µl de produits PCR étaient ajoutés à 2µl de tampon , Le volume de la réaction finale est de 20µl, le tout est incubé pendant 3h30min à 37°C .Les fragments résultants étaient résolus par une électrophorèse (56V,30min) en gel d'agarose à 2%, et visualisé sur Gel docTM XR+ (BioRad).

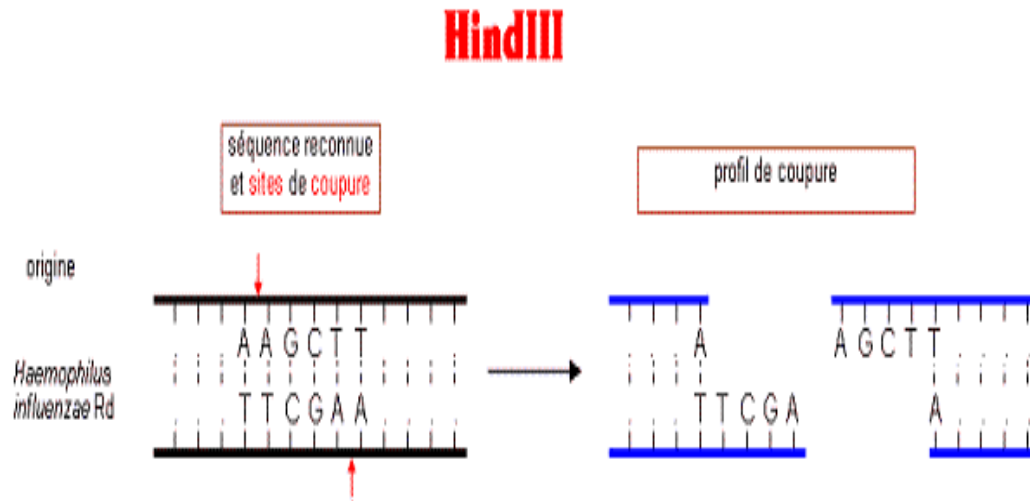


Figure 24 sites de coupure de Hind III

Le remplacement de la thymine (T) par de la guanine (G) abolit le clivage HindIII en convertissant la séquence de reconnaissance pour Hind III (AAGCTT) à AAGCGT. (dans ce dernier cas l'enzyme ne peut plus reconnaître le site de restriction et ne peut pas couper le fragment d'AND. (Fig. 24)

L'allèle polymorphe présentant le site de restriction a été désigné par un signe plus (+) et l'allèle sans le site avec un signe moins (-). La présence de deux coupes représente le sauvage (mutant homozygote); H + H + génotype: 225 pb et 118 pb. La présence de 1 coupe représente le génotype hétérozygote (H + H -) : 365bp, 225bp et 118bp. L'absence de coupe représente le génotype homozygote sauvage (H-H-) : 365 pb. (Fig. 25). Cette partie du travail a été faite au laboratoire de biologie moléculaire, département de Health science, Calabria. Italie.

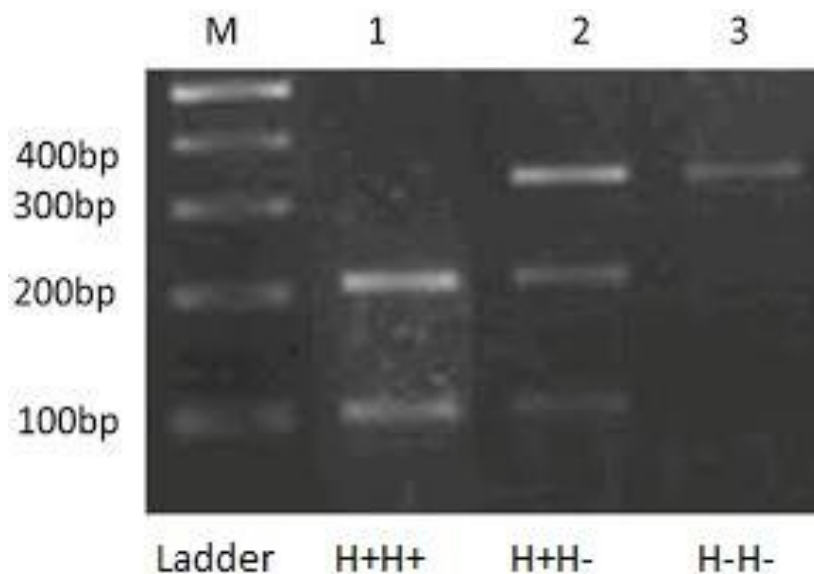


Figure 25 Les différents polymorphismes de Hind III

Les génotypes HindIII : le sauvage : mutant homozygote H + H + /le génotype hétérozygote H + H -/le génotype homozygote sauvage H-H- (la lecture dans le sens gauche - droite)

1.4 Traitement statistique

Le test de Shapiro a été utilisé pour tester la normalité. Le test de Mann-whitney a été utilisé pour les variables non paramétriques, pour la comparaison des profils biochimiques entre les patients et les témoins.

Le test d'équilibre de Hardey-Weinberg est utilisé pour montrer si les fréquences du groupe observé étaient en équilibre. Cela a été vérifié par le HW calculator (Michael H. Court, 2005-2008), où l'équilibre est respecté si le P est supérieur à 0.059 (X^2 test). Le même logiciel donne la fréquence allélique de l'allèle rare (H⁻).

La signification statistique des différences dans les fréquences des variantes entre les groupes a été testée en utilisant le test Chi-carré (X^2). En utilisant la régression logistique : Pour tout le test le génotype a été considéré comme variable indépendante. La variable dépendante toujours est dichotomique (Binaire 1 ou 0) Nous supposons une copie accrue de l'allèle "A" avec risque accru de maladie. Alors AA > AG > GG. Ceci peut être testé après avoir réglé AA = 2, AG = 1, GG = 0. Modèle additif. Les covariables ajustées sont l'âge, le sexe et l'IMC.

Dans tous les cas, $p < 0.05$ était considéré comme significatif. Un modèle de régression linéaire multivariée avec des variables pour les termes catégoriels a été élaboré pour tester l'hypothèse nulle d'absence d'association entre chaque variant génétique évalué et TG, Tous les tests ont été effectués par SPSS21. Les résultats pour les variables continues sont exprimés en moyennes \pm écart-type.

2 Résultats

2.1 Description de la population

Les principales caractéristiques des patients selon IDF 2005 sont résumées dans le Tableau 28. 25.49% prennent des fibrates, 37.25% prennent de la statine, 43.14% prennent un traitement antihypertenseur, 72.55% prennent de l'insuline ou des antidiabétiques oraux.

Tableau 29 Caractéristiques des patients selon IDF 2005

Les critères du syndrome métabolique	N (%)	Traitement
Le tour de taille : Homme ≥ 94cm Femme ≥ 80cm	(n:51(100%))	
TG ≥ 150 mg/dL (1.7 mmol/L) ou un traitement spécifique pour cette anomalie	(n:24(47.06%))	n :13(25.49%)
HDL-C < 40mg/dl ($< 1,04$ mmol/l) pour les hommes et < 50mg/dl ($< 1,29$mmol/l) pour les femmes	(n:42(82.35%))	n :19(37.25%)
BP $\geq 130/85$ mmHg ou une hypertension connue avec ou sans traitement	(n: 33(61.71%))	n :22(43.14%)
FPG ≥ 100 mg/dL (5.6 mmol/L), ou un diabète connu avec ou sans traitement	(n:46 (90%))	72.55%)

2.2 Caractéristiques biochimiques et anthropométriques

Le tableau 29 représente les caractéristiques biochimiques et anthropométriques des patients atteints de syndrome métabolique et les témoins en apparente bonne santé. Comme le montre ce tableau sur les 51 sujets recrutés dans cette étude, 3/4 sont femmes et le restant des hommes. L'âge moyen \pm écart-type était de 59.78 ± 9.7 ans et le tour de taille était de 103.75 ± 19.19 cm. Parmi les paramètres biochimiques, les moyennes des TG totaux, les HDL-C, le glucose et la créatinine, étaient significativement différentes entre les patients et les témoins. Pour les paramètres anthropométriques les moyennes du tour de taille, l'IMC, la PAS et la PAD étaient significativement différentes entre les patients et les témoins.

Chapitre IV : Association du polymorphisme (HindIII rs320) Du gène de la Lipoprotéine Lipase Avec L'hypertriglycéridémie modérée secondaire au syndrome métabolique

Tableau 30 Caractéristiques biochimiques et anthropométriques des patients et des Témoins

*P <0.05 différences significative entre les deux sexes. **P <0.01 différence très significative entre Patients et les témoins (Test de Mann-whitney)

Mean ±STD [Range]Min-Max	Patients (n :51)	Témoins (n :30)	P
Age(An)	59.78 ±9.7 (43 -78)	49.06±8.86 (40 -73)	0.131
Genre (n Hommes/n femmes)	13/38	6/10	0.181
TC(g/l) moyenne±SD (min-max)	1.85±0.66 (0.90-2.86)	1.8±0.11 (1.66-2.00)	0.343
TGT(g/l) moyenne±SD (min-max)	1.36±0.68 (0.39-3.40)	0.92±0.37 (0.26-1.47) *	0.024
HDL-C(g/l) moyenne±SD (min-max)	0.38±0.06 (0.11-0.74)	0.50±0.09 (0.4-0.7) **	0.003
LDL-C(g/l) moyenne±SD (min-max)	1.22±0.45 (0.50-2.17)	1.17±0.17 (0.92-1.48)	0.547
Glucose(g/l) moyenne±SD (min-max)	1.60±0.69 (0.50-4.17)	0.94±0.11 (0.7-1.17) **	0.003
Urée(g/l) moyenne±SD (min-max)	0.53±0.16 (0.52-2.90)	0.33±0.17 (0.16-0.83)	0.100
Créatinine(mg/l) moyenne±SD (min-max)	15.88±4.76 (7.00-91.20)	8.17±2.16 (5.00-13.00) *	0.04
Protéines(g/l) moyenne±SD (min-max)	73.19±9.89 (23.00-91.30)	69.14±8.56 (39.00-80.00)	0.07
ASAT(UI /l) moyenne±SD (min-max)	27.93±06.88 (8.00-91.00)	25.24±11.06 (12.00-49.00)	0.08
ALAT(UI /l) moyenne±SD (min-max)	29.35±09.63 (9.00-62.00)	33.06±9.68 (12.00-41.00)	0.190
Taille (cm) moyenne±SD (min-max)	159.85±23.00 (146.00-182.00)	164.24±8.50 (150-182)	0,900
Tour de taille (mm) moyenne±SD (min-max)	103,75±19.19 (85-149)	91,29±10.37 (73,00-117,00) *	0.043
IMC(kg/m²) moyenne±SD (min-max)	31.35±4.13 (21.9-41.71)	25.07±5.46 (16.91-33.08)	0.036
PA PAS (mm de Hg) moyenne±SD (min-max)	130.227±24 (110-150)	113.15±10* (90_ 125)	0.03
PAD moyenne±SD (min-max)	970.56±35 (70-100)	765.98±15* (80-90)	0.029

2.3 Paramètres génétiques

2.3.1 Distribution du génotype dans la population d'étude

L'équilibre de Hardy-Fleury-Weinberg est une théorie de génétique des populations, qui postule qu'au sein d'une population (idéale), il y a équilibre des fréquences allélique et génotypique d'une génération à l'autre. Le test d'équilibre de Hardey-Weinberg est utilisé pour savoir si les fréquences du groupe observé étaient en équilibre. La fréquence allélique de l'allèle rare H⁻ chez les patients et les témoins était respectivement 0.34 et 0.31. Les distributions de génotype HindIII du gène LPL chez les patients et chez les témoins est en accord avec les proportions théoriques de la loi de Hardey-Winerberg dans la population entière. (P > 0.05) (tableau 30) (voir page 124).

Tableau 31 Distribution du génotype HindIII dans la population d'étude

	Patients n :51	Témoins n : 17
H+/H+ (n %)	25(49.02%)	7(43.75%)
H+/H- (n %)	17(33.33%)	8(50%)
H-/H- (n %)	9(17.65%)	1(6.25)
X ²	3.46	0.428
P valus	0.06	0.5
Fréquence allélique	0.34	0.31

2.3.2 Association entre le SNP Hind III320 et les différents composants du syndrome métabolique (régression logistique)

Pour chercher une éventuelle association entre le SNP Hind III 320 et les différents composants du SM, nous avons choisis comme test la régression logistique où la variable indépendante est le génotype Hind III et la variable dépendante est le syndrome métabolique ou un de ses composants (l'hypertriglycéridémie, l'hypercholestérolémie, le diabète type 2 et l'hypertension artérielle). La variable dépendante est toujours dichotomique (Binaire 1 ou 0). Par exemple nous avons cherché si le polymorphisme du SNP HindIII peut prédire la présence ou non du syndrome métabolique, nous avons attribué le chiffre 1 pour les patients et le chiffre 0 pour les témoins. De même, nous avons cherché à prévoir si le génotype Hind III peut prédire la présence de l'hypertriglycéridémie (TG ≥ 1.50 g/l ou un

traitement adéquat) ou l'absence de l'hypertriglycéridémie (TG < 1.5). Dans un autre modèle nous avons cherché à déterminer si le génotype HindIII peut prédire la présence d'une hypercholestérolémie (CT ≥ 2.0 g/l ou un traitement adéquat) ou l'absence de l'hypercholestérolémie (CT < 2.0). Le modèle 4 et le modèle 5 sont utilisés pour voir s'il y a une association entre le génotype Hind III et le diabète type 2 et l'hypertension respectivement. La lecture du tableau 31 nous montre qu'il n'y a aucune association significative entre le génotype Hind III et l'hypertriglycéridémie (P = 0.455), l'hypercholestérolémie (P = 0.802), le syndrome métabolique (P = 0.455), l'hypertension (P = 0.802) et le diabète (P = 0.144)

Tableau 32 Association entre le SNP Hind III320 et les différents composants du syndrome métabolique. (Régression logistique)

	H ⁺ H ⁺	H ⁺ H ⁻	H ⁻ H ⁻
MS(n:51)	25(49,02%)	17(33,33%)	9(17,64%)
Control(n:16)	8(50%)	7(43,75%)	1(6,25%)
OR(95% CI)	0,743(0,341-1,618)		
P	0.455		
HTG +(n:24)	10(41,66%)	10(41,66%)	4(16,66%)
HTG -(n:27)	15(55,55%)	7(25,92%)	5(18,53%)
OR(95% CI)	0,809(0,389-1,682)		
P	0.570		
HCT+(n:43)	21(48,84%)	14(32,56%)	8(18,60%)
M HCT-(n:8)	4(50%)	3(37,5%)	1(12,5%)
OR(95% CI)	0,877(0,315-2,443)		
P	0.802		
HTA+(n:33)	17(51,51%)	10(30,30%)	6(18,18%)
HTA- (n:18)	8(44,44%)	7(38,88%)	3(16,66%)
OR(95% CI)	1,102(0,516-2,352)		
P	0.802		
DT2+(n:47)	25(53,19%)	14(29,79%)	8(17,02%)
DT2-(n:4)	0(0%)	3(75%)	1(25%)
OR(95% CI)	2,754(0,707-10,722)		
P	0.144		

Variable dépendante : syndrome métabolique, hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie, diabète type 2, hypertension. (Chaque variable dépendante est prise à part dans le test). Variables indépendantes : le génotype HindIII : H⁺H⁺ = 2, H⁺H⁻ = 1, H⁻H⁻ = 0. OR: les covariables : âge, sexe et BMI. Odd ratio. CI: confidence intervalle. * P < 0.05

2.3.3 Paramètres lipidiques et glycémiques selon le type du génotype Hind III (régression multiple)

Le calcul de la moyenne des lipides et du glucose selon le type de génotype porté a permis de mentionner les résultats suivants : la moyenne des TG totaux est la plus faible parmi les porteurs de l'allèle mutant homogène, et la plus élevée chez les mutants sauvages H⁺H⁺, en passant par une valeur moyenne chez les hétérozygotes. Nous remarquons une tendance à une différence significative, non prouvée statistiquement. Pour le CT, le LDL-C, HDL-C et glycémie, l'association de la variante HindIIIrs320 avec ces paramètres a été évaluée par la régression multiple linéaire (Tableau 32). Les P ne montrent aucune différence significative, ce qui peut suggérer que les covariables ne prédisent pas le type de génotype Hind III.

Tableau 33 Les paramètres lipidiques et glycémiques selon le type du génotype Hind III (régression multiple)

	H ⁺ H ⁺	H ⁺ H ⁻	H ⁻ H ⁻	b	SE	beta	B95%CI	P
T C (g/l)	1,71±0,39	1,97±0,54	2,03±0,42	,639	,509	,424	-1,179	0.450
T G (g/l)	1,41±0,73	1,33±0,64	1,27±0,80	- ,009	,150	-009	-,310	0.292
HDL-(g/l)	0,37±0,17	0,40±0,16	0,30±0,13	,697	,668	,162	-,387	0.664
LDL-C(g/l)	1,09±0,4	1,26±0,51	1,48±0,41	- ,781	,538	-,507	-,649	0.420
Glucose(g/l)	1,71±0,80	1,44±0,50	1,60±0,63	- ,179	,147	-,175	-1,865	0.303

3 Discussion

La LPL joue un rôle central dans le métabolisme des lipides en hydrolysant les particules de lipoprotéines riches en TG. Des anomalies de la fonction LPL normale sont associées à beaucoup de troubles du métabolisme. Un certain nombre de variants génétiques ont été identifiés dans le gène LPL qui affectent différentes fonctions de l'enzyme LPL. Plusieurs variants génétiques LPL courants ont été largement étudiés, et parmi eux Hind III dans l'intron 8 rs 320 (T à G) à la position 481. Le but de notre travail est d'analyser chez

51 patients et 30 contrôles, l'association du polymorphisme Hind III dans le gène LPL à l'HTG modérée secondaire au syndrome métabolique.

Dans cette étude, la distribution du génotype du polymorphisme Hind III était en équilibre suivant Hardy-Weinberg, et les fréquences des allèles étaient similaires aux études précédemment publiées dans la région Méditerranéenne. Dans notre étude, la fréquence des allèles rares est de 0.34 pour les patients et de 0.31 pour les contrôles. Nous n'avons pas trouvé d'études de population dans notre région pour pouvoir comparer la fréquence des allèles. Cependant, les résultats de nos contrôles sont similaires à ceux récemment décrits dans d'autres études, Tunisie (f : 0.36) (**Rebhl et al ,2012**), Egypte (f : 0.32) (**Abd-elaziz et al ,2011**), Espagne (f :0.292 ; f:0.32 ; f:0.30) (**Ariza et al ,2010 ; Corella et al ,2002 ; Senti et al ,2001**). En revanche, la fréquence de nos patients atteints de SM (f : 0.34) n'est pas très éloignée de celle des patients atteints de maladies cardiovasculaires citée dans d'autres travaux (f : 0.335) (**kolovour et al ,2015**), (f:0.37) (**Gambino et al ,1999**) ; (f:0.33) (**Abd-elaziz et al ,2011**).

La fréquence allélique croît avec l'élévation du BMI. Kolovour et collaborateurs, ont rapporté que chez 178 hommes grecs avec une pathologie cardiovasculaire d'âge similaire, la fréquence allélique du gène HindIII s'élève suivant l'ordre croissant du BMI normal ou surpoids et l'obésité. (f=0.4; 0.309; 0.308). L'étude coréenne (**Kim, 2013**) a montré une élévation de fréquence d'allèle rare chez les femmes atteintes de SM par rapport aux femmes sans SM (f :0.26 vs f :0.205). Aucune explication n'est donnée à de telles différences. D'autres facteurs n'ont pas été pris en compte comme les habitudes de s'alimenter, l'activité physique, le tabagisme ...

Dans notre étude, il y avait une diminution des taux de TG du génotype sauvage au mutant en passant par l'hétérozygote, et il semble y avoir une tendance à l'association de l'allèle rare H- à un taux faible de TG. Cependant, aucune différence significative n'a été observée. Dans l'analyse de régression logistique, nous avons établi que le génotype ne prédisait pas l'hypertriglycéridémie. Ce manque de signification statistique pourrait peut-être s'expliquer par la faiblesse de notre population d'étude. Certaines études antérieures, dont celle réalisées chez 221 patients iraniens avec un infarctus de myocarde aigu (**Bahrami, 2015**), ont rapporté une association entre génotype Hind III et Triglycérides. Des résultats similaires ont également été observés dans l'étude tunisienne chez des patients avec sténose coronaire significative, ainsi une association significative entre le génotype homozygote sauvage H+H+ avec les TG (OR = 1.77,95% CI, 1.99-2.82, p = 0.033), l'augmentation du rapport ApoB / ApoA-1 et la diminution du HDL-C (**Rebhi et al, 2012**). De même, chez 254

patients atteints de CAD, des taux élevés de cholestérol, et de LDL-C, ont été trouvés dans le génotype H+H+ (l'homozygote sauvage) en comparant avec H⁻H⁻ et H+H⁻, et en fait, les taux du cholestérol total et des LDL-C s'élèvent de manière significative (P=0.007), (P=0.018), chez les femmes présentant respectivement le génotype homozygote mutant, l'hétérozygote, l'homozygote sauvage. Par contre, aucune relation n'était observée entre le génotype Hind III et le taux de TG. (Mattu, et al, 1994). Ce résultat semble être confirmé chez des patients avec CAD. (Daria et al, 2006). La prédominance féminine de notre échantillon pourrait peut-être expliquer l'absence de relation entre TG et le génotype Hind III sauvage (H+H+). La protection hormonale peut être impliquée. En outre, notre population indemne de toute pathologie cardiovasculaire, qui peut être responsable de l'association entre le génotype H+H+ et l'hypertriglycéridémie. D'autre part, 25.5% de nos patients présentant une hypertriglycéridémie prennent des hypolipémiants. Ceci peut être aussi un facteur responsable de l'absence d'association dans notre étude.

Concernant l'association entre le polymorphisme HindIII et les maladies cardiovasculaires, plusieurs études l'ont confirmé. (Mattu et al, 94 ; Socquard et al, 2005 ; chew-kiat et al, 2008 ; Rebhi et al, 2012 ; Daoued et al, 2013). Mais, d'autres études n'ont pas trouvé d'association entre ce polymorphisme et les maladies cardiovasculaires (Daria et al, 2006 ; Bahrami et al, 2015). En revanche, une étude a montré l'association du polymorphisme Hind III et la maladie d'Alzheimer (Scacchi, 2004).

Concernant les autres pathologies comme l'HTA, le DT2, et le SM, quelques études ont montré une association du génotype H+H+ de Hind III avec la pression systolique ≥ 130 mm de Hg (OR=1.2, P<0.001) (Barrios et al, 2012), avec l'HTA ($\chi^2=6.68$, P=0.03) et le tabagisme ($\chi^2=5.80$, P=0.05). Pas moins d'association entre la dyslipidémie, le diabète type 2 (Aljaffari et al, 2012). L'étude de Yue Qi 2011 a indiqué que les adultes chinois portant le génotype HindIII (H⁻ / H⁻) avaient tendance à avoir des taux élevés de LPL pré-héparine et des taux faibles de TG, mais une prévalence plus élevée inattendue de diabète par rapport à H⁺ / H⁺.

Dans un modèle récessif, le génotype H⁻ / H⁻ a conféré un risque accru de 2.2 fois (OR) : (Intervalle de confiance à 95% (IC) : 1,18-8,27) pour le diabète type 2 après contrôle de l'âge et du sexe, et augmentation supplémentaire après réajustement des facteurs de risques cardiovasculaires traditionnels, (OR = 4.45; IC 95% = 1.51-13. L'allèle protecteur H⁻ n'est pas toujours associé à moins de pathologie. D'autre part, dans l'étude de cohorte KMSRI Séoul (2013), où 280 sujets ont été diagnostiqués avec un syndrome métabolique. Les hommes

atteints de syndrome métabolique avaient une fréquence significativement plus élevée de mutants H + H + que les génotypes H + H- de HindIII (69.1% contre 26.6%, P = 0.022).

Dans notre étude, l'analyse de régression n'a montré aucune association entre le génotype et le SM, l'HTA, Le DT2. Le polymorphisme Hind III n'a pas prédit de pathologie. Peut-être que dans notre population d'étude, la prédominance des femmes est responsable de cette absence d'association entre génotype et SM.

Dans l'European atherosclerosis research study (EARS) (Steve , 1998). Un certain nombre de mutations relativement communes ont été identifiées, telles que D9N, N21AS, S447, HindIII. Le résultat principal de cette étude est la fréquence plus élevée de l'haplotype LPL H-X447 chez les sujets témoins que chez cas, suggérant que cet haplotype est associé à une protection contre l'infarctus de myocarde. Comparé à l'haplotype H + S447, l'haplotype H-X447 était associé à des concentrations significativement plus faibles de TG plasmatiques (5.4% de moins, P5.01), cet effet étant constant dans toutes les régions de l'étude. Dans une deuxième étude, EARS II (Jansen, 2001), sur 332 cas et 342 sujets témoins, la clairance postprandiale des TG après un repas gras standard a été examinée. L'haplotype H-X447 était associé à des taux de triglycérides postprandiaux significativement inférieurs à ceux de l'haplotype H + S447 (9.4% de plus petite surface sous la courbe, P <0.05). Ainsi, les effets sur le risque d'infarctus de myocarde et les lipides plasmatiques associés à l'allèle H semblent être principalement médiés par la mutation X447.

Les résultats observés en Espagne lors de l'étude ICARIA, ont montré un effet additif indépendant significatif sur les niveaux TG des polymorphismes LPL-HindIII (rs320), S447X (rs328), D9N (rs1801177) et N291S (rs268) du polymorphisme LPL, l'APOA5 - les variants S19W (rs3135506) et -1131T / C (rs662799), et le polymorphisme APOE (rs429358; rs7412).

Il a été montré que certaines séquences introniques contiennent des éléments régulateurs importants pour la régulation de la transcription et la traduction d'un gène. (Qichen et coll,2008) a testé l'hypothèse selon laquelle ce polymorphisme affecterait le site de liaison d'un facteur de transcription qui régule la transcription du gène LPL. Des tests de déplacement de mobilité électrophorétique (EMSA) ont révélé que le site HindIII se lie à un facteur de transcription et que l'allèle mutant (G) a une affinité de liaison plus faible que l'allèle de type sauvage (T).

Une possibilité est que l'effet du polymorphisme HindIII sur l'expression de la LPL soit influencé par d'autres variants fonctionnels étroitement liés qui affectent également l'expression de la LPL. De plus, l'expression du gène de la LPL est sensible à la régulation hormonale de l'insuline. Par exemple, il a été montré que l'ARNm de la LPL augmente

significativement dans le tissu adipeux brun après l'injection d'insuline à des rats à jeun. D'autre part, l'activité de la LPL est réduite sous l'état de résistance à l'insuline parce que la capacité de l'insuline à réguler à la hausse le gène de la LPL est altérée chez les individus insulino-résistants, conduisant à une hypertriglycéridémie. (Lee, 2009)

Il est important de noter les différences entre ces études quant à leur conception (cas-control, la population...) et en termes d'approche statistique (analyses univariées ou de régression, les covariables utilisées, ...), et peut être également des situations de puissance statistique limitée, ou de maîtrise limitée des outils statistiques.

Enfin, une considération majeure est que les différences dans l'environnement et la génétique des populations étudiées peut fortement influencer les résultats obtenus et ainsi expliquer le manque de concordance entre ces différentes études.

Bien que notre étude prenne en compte les résultats antérieurs d'autres groupes de recherches et fournisse de nouvelles conclusions avec des résultats cohérents, elle reste modeste devant l'ampleur du travail qui reste à faire. Premièrement, il est évident que les caractéristiques inhérentes à la population étudiée (zone géographique, âge, état de santé) conditionnent les résultats obtenus. Deuxièmement, l'insuffisance de force de certaines associations peut éventuellement être attribuée à la taille de l'échantillon. Ce travail reste un travail préliminaire qui mérite bien d'être largement développé.

Une analyse plus poussée intégrant avec plus de variantes dans d'autres gènes ainsi que d'autres variables environnementales, telles que l'alimentation et l'activité physique, l'habitude de fumer qui n'ont pas été évaluées dans notre étude pourrait probablement mieux expliquer la variabilité des niveaux de TG et la manifestation de l'hypertriglycéridémie. Finalement, étant donné que le syndrome métabolique est une maladie multifactorielle et que la LPL est à la fois anti- et pro-athérosclérotique, nous ne pensons pas qu'il y aura toujours une association cohérente simple entre la fréquence de l'allèle rare H⁻ et une protection vis-à-vis des maladies cardiovasculaires, et la fréquence entre le génotype sauvage H⁺H⁺ et la prévalence des maladies.

CONCLUSION GENERALE

Notre étude a concerné 150 patients présentant un syndrome métabolique. Les résultats obtenus montrent au niveau des lipides, une hypercholestérolémie chez 41.92% des patients, une hypertriglycéridémie chez 56.07% des cas. D'autre part, l'étude des fractions lipoprotéiques montre une hypoCHDLémie chez 63.5% des patients et une hyperLDLémie chez 5.60%. Une hyperLDL-TGémie, une hyperTG LDL-émie et une hyperVLDL-TG-émie respectivement chez 47.38%, 40.49%, 54.28% des patients.

Au niveau des apolipoprotéinésériques, le dosage des apolipoprotéines sériques nous a montré que 64.28% de la population ont un taux inférieur à « la normale » d'ApoA1 ; en dosant les ApoA1 des HDL, on a noté que 61.66 % présentent des valeurs inférieures aux valeurs des références. D'autre part, les indices d'athérogénicité CT/CHDL, CLDL/CHDL, TG/HDL-C, ApoB/ApoA1 ont fourni le même pouvoir informant lorsqu'on les classe selon le sexe, l'âge, le BMI et les antécédents médicaux. Cependant le rapport ApoBT/ApoA1T semble être le meilleur facteur prédictif pour le risque cardiovasculaire.

En ce qui concerne les mesures cardiovasculaires, nos résultats montrent d'une part, une association négative entre le HDL-C et la plaque carotidienne et soulignent l'impact d'un faible niveau de HDL-C, d'un faible niveau d'ApoA1 et d'un taux élevé de VLDL-TG dans la présence de la plaque carotide. D'autre part, l'analyse univariée a montré une tendance à l'association entre le taux de TG et les valeurs de l'épaisseur intima média, mais non prouvée par l'analyse statistique ($P = 0.06$). L'analyse de l'arbre de décision montre que les paramètres lipidiques impliqués dans la présence d'une épaisseur intima média supérieure à 0.7mm sont le $CT \geq 3.02$ g/l, les $TGT \geq 0.6$ g/l et les $ApoB \geq 1.16$ g/l. De plus, nous avons constaté que plus des trois quart (77.14%) de notre population d'étude asymptomatique sur le plan des maladies cardiovasculaires présentaient une plaque carotide et/ou une EIM > 0.7mm. La plaque carotidienne et l'EIM élevée peuvent être présentes chez les mêmes personnes et reflète différents aspects. Cela souligne l'intérêt de la combinaison de la mesure EIM carotidienne et la recherche d'une plaque carotide chez des patients asymptomatiques de maladies cardiovasculaires

Enfin, Le polymorphisme Hind III (rs320) a été évalué par PCR-RFLP chez des patients atteints de SM. Les analyses de régression logistique n'ont pas montré d'association significative entre le génotype homozygote sauvage H+H+ du Hind III et

l'hypertriglycémie ($TG \geq 1.5g / l$) ($P = 0.455$), le syndrome métabolique ($P = 0.455$), l'hypertension ($P = 0.802$), le diabète type 2 ($P = 0.144$).

En termes de biomarqueurs plasmatiques, les taux les plus faibles de TG sont retrouvés chez les porteurs de l'allèle mutant homogène (H⁻) alors que les taux élevés de TG sont plutôt observés chez les porteurs de l'allèle H⁺. Mais les différences notées ne sont pas statistiquement significatives.

PERSPECTIVES

L'étude préliminaire que nous avons entreprise dans cette thèse a porté sur un sujet de santé publique très important, l'athérosclérose et ses risques graves chez l'humain. Ce travail nécessite largement d'être développé car malgré la faible taille de notre échantillon, les résultats obtenus montrent que la population de notre région est une population à risque avec la haute fréquence d'anomalies lipidiques et vasculaires patentes détectées, portant sur l'épaisseur de la média-intima et la présence de plaques carotidiennes chez des sujets ne présentant pas des manifestations cliniques. De plus, les anomalies lipoprotéiques ont été découvertes fortuitement chez la population témoin supposée « en bonne santé ». C'est d'ailleurs l'une des causes majeures de l'importante réduction de cet échantillon.

C'est pourquoi, il serait intéressant de travailler sur des sujets plus jeunes, au début de leur syndrome métabolique et si possible avant le début de tout traitement.

D'autre part, il faudrait explorer de manière plus approfondie les principales sous classes de VLDL (VLDL₁ et VLDL₂) et de HDL (HDL₂ et HDL₃) et de déterminer les échanges de lipides, notamment des lipides neutres TG/CE entre ces différentes particules lipoprotéiques.

Un dosage des principales enzymes et des protéines de transport impliquées dans le métabolisme des TG comme la Lipoprotéine Lipase et la CETP permettrait éventuellement de localiser le niveau de perturbation du métabolisme endogène des TG.

Enfin, pour voir l'influence des facteurs génétiques, le séquençage de la LPL avec l'étude d'autres polymorphismes (PvuII, Ser 447X...) permettra une meilleure explication du rôle de ses derniers dans la genèse de l'athérosclérose.

Références

- A. Anand, B. Sonawane, D. Chand, T. Prashant, R. Pradip Carotid doppler in type diabetics scholars J Appl Med Sci, 2 (6B) (2014), pp. 2075-2077
- Abdulaziz A. Al-Jafari, Mohamed S. Daoud, Abdulelah F. Mobeirek and Anand A, Sonawane B, Chand D. Carotid Doppler in Type 2 Diabetics Scholars Journal of Applied Medical Sciences. 2014; 2(6B):2075-2077 APOE locus Journal of Lipid Research Volume 43, 2002
- Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, Kipnis V, Mouw T, Ballard-Barbash R, Hollenbeck A, Leitzmann MF. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. N Engl J Med. 2006 Aug 24;355(8):763-78. Epub 2006 Aug 22.
- Adeyo O, Goulbourne CN, Bensadoun A, Beigneux AP, Fong LG, Young SG. Glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein-binding protein 1 and the intravascular processing of triglyceride-rich lipoproteins. J Intern Med. 2012 Dec;272(6):528-40. doi: 10.1111/joim.12003. Epub 2012 Nov 1.
- Agarwal SK, Chambless LE, Ballantyne CM, Astor B, Bertoni AG, Chang PP, Folsom AR, He M, Hoogeveen RC, Ni H, Quibrera PM, Rosamond WD, Russell SD, Shahar E, Heiss G. Prediction of incident heart failure in general practice: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Circ Heart Fail. 2012 Jul 1;5(4):422-9. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.964841. Epub 2012 May 15.
- Agoston-Coldea L, Zdreghea D, Pop D, Crăciun A, Rusu ML, Mocan T. Apolipoproteins A-I and B-markers in coronary risk evaluation. Rom J Intern Med. 2007; 45(3):251-8.
- Ahima RS, Flier JS. Leptin. Annu Rev Physiol. 2000;62:413-37.
- Ahmadian Maryam, Duncan Robin E, Jaworski Kathy, Sarkadi-Nagy Eszter, Hei Sook Sul. Triacylglycerol metabolism in adipose tissue. Future Lipidol. 2007 April ; 2(2): 229–237. doi:10.2217/17460875.2.2.229.
- Ahmad Jamal, Basharat Hameed, Gautam Das, Mohammad A Siddiqui, Ibne Ahmad. Postprandial hypertriglyceridemia and carotid intima-media thickness in north Indian type 2 diabetic subjects. 69 (2005) 142–150. Diabetes Research and Clinical Practice
- Allal-Elasmi M., S. Haj Taieb, M. Hsairi, Y. Zayani, S. Omar, H. Sanhaji, R. Jemaa, M. Feki, J. Elati, A. Mebazaa, N. Kaabachi Le syndrome métabolique : prévalence, principaux traits et association avec le statut socio-économique dans la population adulte du Grand Tunis Diabetes & Metabolism ; Volume 36, n° 3 pages 204-208 (juin 2010) Doi : 10.1016/j.diabet.2009.11.009
- Alvarez, G. E., Beske, S. D., Ballard, T. P., & Davy, K. P. (2002). Sympathetic neural activation in visceral obesity. Circulation 106(20), 2533–2536
- Angeli F, Reboldi G, Verdecchia P. Hypertension, inflammation and atrial fibrillation. J Hypertens. 2014 Mar;32(3):480-3.
- Anne B. Gregory, Kendra K. Lester, Deborah M. Gregory, Laurie K. Twells, William K. Midodzi, Neil J. Pearce The Relationship between Body Mass Index and the Severity of Coronary Artery Disease in Patients Referred for Coronary Angiography. Cardiology Research and Practice Volume 2017 (2017), Article ID 5481671, 10 pages <https://doi.org/10.1155/2017/5481671>
- Arner P. Human fat cell lipolysis: biochemistry, regulation and clinical role. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2005 Dec;19(4):471-82.
- Atek, M., Laid, Y., Mézimèche, N., Boutekdjiret, L., Lebcir, N., Oudjehane, R., Maire, B. and Eymard-Duvernay, S. (2008) Syndrome métabolique en Algérie: Caractéristiques

- épidémiologiques. Données de l'Enquête Nationale Santé. (CO) 2ème Congrès National de la Société Algérienne de Médecine Vasculaire (SAMEV). 1er et 2 mars, Alger (Algérie).
- Baca AM, Warnick GR. Estimation of LDL-associated apo B from measurements of triglyceride and total apo B. *Clin Chem* 2008;54:907-910
 - Balogh Katalin, Sylvia L. Asa, Lei Zheng, Clarissa Cassol, Sonia Cheng, Shereen Ezzat . The Insulin Resistance Grb14 Adaptor Protein Promotes Thyroid Cancer Ret Signaling and Progression. *Oncogene*. 2012 Sep 6; 31(36): 4012–4021. 10.1038/onc.2011.569
 - Baroncini LAV, Sylvestre LC, FilhoRP. Carotid intima-media thickness and carotid plaque represent different adaptive responses to traditional cardiovascular risk factors; *IJC Heart and Vasculature* .2015; 9:48–51.
 - Barter PJ, Ballantyne CM, Carmena R, Castro Cabezas M, Chapman MJ, Couture P, et al. Apo B versus cholestérol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: report of the thirty-person/ten-country panel. *J Intern Med* 2006;259:247-258
 - Bartlett Jacqueline, Irene M. Predazzi, Scott M. Williams, William S. Bush, Yeunjung Kim, , Stephen Havas, Peter P. Toth, ,Sergio Fazio, Michael Miller, Is Isolated Low HDL-C a CVD Risk Factor?: New Insights from the Framingham Offspring Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016 May; 9(3): 206–212.
 - Barton, M., Carmona, R., Ortmann, J., Krieger, J. E., & Traupe, T. (2003). Obesity-associated activation of angiotensin and endothelin in the cardiovascular system. *Int J Biochem Cell Biol* 35(6), 826–837.
 - Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, Capeau J, Feve B. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw*. 2006 Mar;17(1):4-12.
 - Benjamin M Leon and Thomas M Maddox Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. *World J Diabetes*. 2015 Oct 10; 6(13): 1246–1258.
 - Bergman RN, Steil GM, Bradley DC, Watanabe RM. Modeling of insulin action in vivo. *Annu Rev Physiol* , 1992, 54, 861-883.
 - Beşir FH, Yazgan S, Celbek G, Aydın M, Yazgan O, Erkan ME, Erbaş M, Güngör A. Normal value correlates of carotid intima- media thickness and affecting parameters in healthy adults. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2012 Aug;12(5):427-33. doi: 10.5152/akd.2012.127. Epub 2012 May
 - Biaggioni, I. (2003). Sympathetic control of the circulation in hypertension: lessons from autonomic disorders. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 12(2), 175–180.
 - Blanchard Claire, François Moreau, Bertrand Cariou, Cédric Le May. L'excrétion trans-intestinale de cholestérol (TICE) Une nouvelle voie d'épuration du cholestérol plasmatique. *Médecine/sciences* 2014 ; 30 : 896-901
 - Bo Zhao , Yanping Liu, Yifei Zhang, Yuhong Chen, Zhifang Yang , Ying Zhu and Weiwei Zhan Gender difference in carotid intima-media thickness in type 2 diabetic patients: a 4-year follow-up study. Zhao et al. *Cardiovascular Diabetology* 2012, 11:51
 - Boren J., Gustafsson M., Skalen K., Flood C., Innerarity T.L.- Role of extracellular retention of low density lipoproteins in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*, 2000:11:451-456 .
 - Brousseau ME, Goldkamp AL, Collins D, et al. Polymorphisms in the gene encoding lipoprotein lipase in men with low HDL-C and coronary heart disease: the Veterans Affairs HDL Intervention Trial. *J Lipid Res* 2004;45:1885–91.
 - Bryant NJ, Govers R, James DE. Regulated transport of the glucose transporter GLUT4. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002; 3: 267-77
 - Burnett JR, Barrett PHR. Apolipoprotein B metabolism: tracer kinetics, models, and metabolic studies. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2002;39:89-137.

- Caballero, Francisco J. Fuentes-Jimenez, Antonio Camargo, Fernando Rodriguez-Cantalejo, Francisco J. Tinahones, Jose M. Ordovas, Francisco Perez- Jimenez¹, Casado, Purificacion Gomez-Luna, Angela Gomez-Garduño, Francisco Gomez-
- Cano N., D. Barnoud, S.M. Shneider, M.P. Vasson, M. Hasselmann, X. Leverve. 3^e edition springer 2007. Traité de nutrition artificielle de l'adulte. P. Ferré. Métabolisme énergétique des lipides. Chap07
- Capeau Jacqueline , Jean-Philippe Bastard, Corinne Vigouroux. Syndrome métabolique et insulino-résistance : physiopathologie. *mt cardio* 2006 ; 2 (2) : 155-64
- Capuano V, Bambacaro A, D'Arminio T, Vecchio G, Cappuccio L. Correlation between body mass index and others risk factors for cardiovascular disease in women compared with men. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2003 Dec;60(4):295-300.
- Carew TE., Pittman R.C., Marchand ER., Steinberg D.- Measurement in vivo of irreversible degradation of low density lipoprotein in the rabbit aorta : predominance of intimal degradation. *Arteriosclerosis*, 1984 :4 : 214-224.
- Carlson, L.A.; Boettiger, L.E. Risk factors for ischemic disease in men and women. Results of the 19-year follow-up of the Stockholm Prospective Study. *Acta Med. Scand*. 1985, 218, 207–211. 2.
- Carlyle, M., Jones, O. B., Kuo, J. J., & Hall, J. E. (2002). Chronic cardiovascular and renal actions of leptin: role of adrenergic activity. *Hypertension* 39(2 Pt 2), 496–501
- Casanueva FF¹, Moreno B, Rodríguez-Azaredo R, Massien C, Conthe P, Formiguera X, Barrios V, Balkau B. Relationship of abdominal obesity with cardiovascular disease, diabetes and hyperlipidaemia in Spain. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010 Jul;73(1):35-40. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03727.x. Epub 2009 Oct 15.
- Chan DC, Watts GF. Apolipoproteins as markers and managers of coronary risk. *QJM* 2006;99:277-287.
- Chandola T, Brunner E, Marmot M. Chronic stress at work and the metabolic syndrome: prospective study. *BMJ*. 2006 Mar 4;332(7540):521-5. Epub 2006 Jan 20.
- Chapman MJ . Metabolic syndrome and type 2 diabetes: lipid and physiological consequences. *Diab Vasc Dis Res*. 2007 Sep;4 Suppl 3:S5-8.
- Chapman MJ, Sposito AC. Hypertension and dyslipidaemia in obesity and insulin resistance: pathophysiology, impact on atherosclerotic disease and pharmacotherapy.
- Chew-Kiat Heng a, , Xuelian He, Nilmani Saha b, Poh S. Low a,
- Clee, S.M., Bissada, N., Miao, F. et al. Plasma and vessel wall lipoprotein lipase have different roles in atherosclerosis. *J. LipidRes*. 2000; 41: 521–531
- Collins S, Surwit RS. The beta-adrenergic receptors and the control of adipose tissue metabolism and thermogenesis. *Recent Prog Horm Res*. 2001;56:309-28.
- Collins-Nakai RLC, Dagenais GR. The role of the cardiovascular specialist in the prevention of cardiovascular diseases: executive summary. *Can J Cardiol* 1999;15:7G-10G
- Constantine Samaan M., Sonia S. Anand, Arya M. Sharma, Imtiaz A. Samjoo, Mark A. Tarnopolsky. Sex differences in skeletal muscle Phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10 (PTEN) levels: A cross-sectional study. *Sci Rep*. 2015; 5: 9154. doi: 10.1038/srep09154
- Czernichow Sébastien, Andre-Pascal Kengne, Rachel R. Huxley, G David Batty, Bastiaan de Galan, Diederick Grobbee, Avinash Pillai, Sophia Zoungas, Michel Marre, Mark Woodward, 1 Bruce Neal, and John Chalmers ; Comparison of waist-to-hip ratio and other obesity indices as predictors of cardiovascular disease risk in people with type 2 diabetes: a prospective cohort study from ADVANCE *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. Author manuscript; available in PMC 2014 Sep 22. Published in final edited form as: *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011 Apr; 18(2): 312–319.

- Daoud MOHAMED S, FARID S. ATAYA, DALIA FOUAD, AMAL ALHAZZANI, AFAF I. SHEHATA6 and ABDULAZIZ A. AL JAFARI1 Associations of three lipoprotein lipase gene polymorphisms, lipid profiles and coronary artery disease BIOMEDICAL REPORTS 1: 573-582, 2013
- Dayspring Thomas D Understanding hypertriglyceridemia in women: clinical impact and management with prescription omega-3-acid ethyl esters. *Int J Womens Health*. 2011; 3: 87–97.
- De Fronzo Ralph. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Medical Clinics of North America*. Volume 88, Issue 4, July 2004, Pages 787-835
- De Kreutzenberg SV, Fadini GP, Guzzinati S, Mazzucato M, Volpi A, Coracina A , et al. Carotid Plaque Calcification Predicts Future Cardiovascular Events in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* .2015 ;38(10) :1937-1944
- Delarue Jacques, Gwenola Allain, Sophie Guillerme . Le syndrome métabolique . *Nutrition clinique et métabolisme*. Doi : 10.1016/j.nupar.2006.04.007
<http://www.who.int/topics/obesity/fr/>.
- Delgado, Juan F. Alcala-Diaz1, Elena Yubero-Serrano1, Carmen Marin1, Ana I. Perez-
doi: 10.1161/01.ATV.14.7.1090
- Dharmalingam, Neeta R Deshpand, Sudha Vidyasagar. Triglyceride levels and its correlation with carotid intima thickness. *Int.j.diab.dev.countries* (2004),vol.24.
- Diamant M , Tushuizen ME. The metabolic syndrome and endothelial dysfunction: common highway to type 2 diabetes and CVD. *Curr Diab Rep*. 2006 Aug;6(4):279-86.
- Diraison, F., Dusserre, E., Vidal, H., Sothier, M., and Beylot, M. (2002). Increased hepatic lipogenesis but decreased expression of lipogenic gene in adipose tissue in human obesity. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 282, E46–E51.
- Diraison, F., Yankah, V., Letexier, D., Dusserre, E., Jones, P., and Beylot, M. (2003). Differences in the regulation of adipose tissue and liver lipogenesis by carbohydrates in humans. *J. Lipid Res.* 44, 846– 853.
- Dolores Corella , Marisa Guillén, Carmen Sáiz, Olga Portolés, Antonio Sabater, José Folch, and Jose M. Ordovas. Associations of LPL AND APOC3 gene polymorphisms on plasma lipids in a Mediterranean population: interaction with tobacco smoking and the
- Dudina A, Cooney MT, Bacquer DD, Backer GD, Ducimetière P, Jousilahti P, Keil U, Menotti A, Njølstad I, Oganov R, Sans S, Thomsen T, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Conroy R, Fitzgerald A, Graham I; SCORE investigators. Relationships between body mass index, cardiovascular mortality, and risk factors: a report from the SCORE investigators. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011 Oct;18(5):731-42. doi: 10.1177/1741826711412039. Epub 2011 Jun 3.
- Dutra ES, de Carvalho KM, Miyazaki E, Hamann EM, Ito MK. Metabolic syndrome in central Brazil: prevalence and correlates in the adult population. *Diabetol Metab Syndr*. 2012 May 14;4(1):20.
- Ellis Jessica M., Frahm Jennifer L., Lei O. Li, and Rosalind A. Coleman. Acyl-coenzyme A synthetases in metabolic control. *Curr Opin Lipidol*. 2010 Jun; 21(3): 212–217.
- Erdogan, H Gullu, M Caliskan, O Ciftci, S Topcu Baycan, M Bilgi, T Ulus, S Kulaksizoglu, H Muderrisoglu. Fasting hypertriglyceridaemia increases carotid intima– media thickness and impairs coronary microvascular functions in non-obese middle aged women but not in men D. *Heart* 2006;92:259–260. doi: 10.1136/hrt.2005
- Esther M. M. Ooi, Gerald F. Watts, Dennis L. Sprecher, Dick C. Chan, and P. Hugh R. Barrett . Mechanism of Action of a Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR)-Agonist on Lipoprotein Metabolism in Dyslipidemic Subjects with Central Obesity . *J Clin Endocrinol Metab*, October 2011, 96(10):E1568 –E1576

- Evans JL, Lin JJ, Goldfine ID. Novel approach to treat insulin resistance, type 2 diabetes, and the metabolic syndrome: simultaneous activation of PPARalpha, PPARgamma, and PPARdelta. *Curr Diabetes Rev.* 2005 Aug;1(3):299-307.
- F. Yesim Demirci b, M. Ilyas Kamboh" Association of Three Lipoprotein Lipase Polymorphisms with Coronary Artery Disease in Chinese and Asian Indians *International Journal of Cardiology*"Volume 144, Issue 1, 24 September 2010, Pages 142–143 genes and ischaemic stroke in individuals of Yakut ethnicity *Journal of the Neurological Sciences* 255 (2007) 42–49
- Fan W, Shen C, Wu M, Zhou ZY, GuoZR Association and interaction of PPAR α , δ , and γ gene polymorphisms with low-density lipoprotein-cholesterol in a Chinese Han Genet Test Mol Biomarkers. 2015 Jul; 19(7):379-86.population.
- Feve B, Bastard JP, Vidal H. Les relations entre obésité, inflammation et insulino-résistance : acquisitions récentes. *C R Biol* 2006 ; 329 : 587- 97.
- Finn A, Kolodgie F.D, Virmani R. Correlation between carotid intimal/medial thickness and atherosclerosis. A point of view from pathology. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 30 (2010) 177–181
- Foster Daniel W. .Malonyl-CoA: the regulator of fatty acid synthesis and oxidatio . *The Journal of Clinical Investigation* <http://www.jci.org> Volume 122 Number 6 June 2012
- Galic S, Sachithanandan N, Kay TW, Steinberg GR. « Suppressor of cytokine signalling (SOCS) proteins as guardians of inflammatory responses critical for regulating insulin sensitivity. » *Biochem J.* 2014 Jul 15;461(2):177-88. doi: 10.1042/BJ20140143.
- Galinier M , Pathak A , Roncalli J , Massabuau P. Cœur et obeseite. *Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux* [01 Jan 2005, 98(1):39-45
- Gaziano JM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, Breslow JL, Buring JE Fasting triglycerides, high-density lipoprotein, and risk of myocardial infarction. *Circulation.* 1997 Oct 21; 96(8):2520-5.
- Ge W, Parvez F, Wu F, Islam T, Ahmed A, Shaheen I, Sarwar G, Demmer RT, Desvarieux M, Ahsan H, Chen Y Association between anthropometric measures of obesity and subclinical atherosclerosis in Bangladesh. *Atherosclerosis.* 2014 Jan; 232(1):234-41.
- Genest J, Frohlich J, Fodor G, McPherson R, Working Group on Hypercholestérolémia and Other Dyslipidemias. Recommendations for the management of dyslipidemia and the prevention of cardiovascular disease: summary of the 2003 update. *CMAJ.* 2003 Oct 28; 169(9):921-4.
- Gimbrone MA. Jr.- Endothelial dysfunction, hemodynamic forces, and atherosclerosis. *Thromb Haemost,* 1999 :82 : 722-726.
- GinsbergJ Hen, *Clin Invest .* 2000 Aug 15; 106(4): 453–458 doi: 10.1172/JCI10762. Insulin resistance and cardiovascular disease *Circulation.* 2010 Apr 20;121(15):1722-34.
- Goldberg, I.J. Lipoprotein lipase and lipolysis: central roles in lipoprotein metabolism and atherogenesis. *J. LipidRes.* 1996; 37: 693–707)
- Gómez-Marcos Manuel A. , José I. Recio-Rodríguez , Emiliano Rodríguez-Sánchez , María C. Patino-Alonso , Rosa Magallón-Botaya , Vicente Martínez-Vizcaino , Leticia Gómez Sánchez , Luis García-Ortiz Carotid Intima-Media Thickness in Diabetics and Hypertensive Patients *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:622-5 - Vol. 64 Num.07 DOI: 10.1016/j.rec.2010.10.025
- Goodman BE. Insights into digestion and absorption of major nutrients in humans. *Adv Physiol Educ.* 2010 Jun ;34(2):44-53. doi: 10.1152/advan.00094.2009.
- Gotto AM, Assmann G, Carmena R, et al. *The ILIB lipid handbook for clinical practice: blood lipids and coronary heart disease.* 2nd ed. New York, NY: International Lipid Information Bureau; 2000. p. 52.p. 53.p. 201

- Guillausseau PJ, Marie Virally, Franck Mauvais-Jarvis, Monique Martinez, Jean-Philippe Kévorkian, André Warnet. Diabète de type 2 : le point sur le diagnostic, la classification et la pathogénie. *Sang Thrombose Vaisseaux*. 2000;12(10):658-63.
- Guillausseau PJ1, Laloi-Michelin. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. . *Rev Med Interne*. 2003 Nov;24(11):730-7.
- Guillausseau PJ1, Meas T, Virally M, Laloi-Michelin M, Médeau V, Kevorkian JP. Abnormalities in insulin secretion in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab*. 2008 Feb;34 Suppl 2:S43-8. doi: 10.1016/S1262-3636(08)73394-9.
- Haffner SM, D'Agostino R Jr, Mykkanen L, Tracy R, Howard B, Rewers M, Selby J, Savage PJ, Saad M. Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes: relationship to cardiovascular risk factors: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 22:562–568, 1999.
- Hales CN, Barker DJP, Clark PMS, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991;303:1019-22
- Hames, Hooper, Houghton. *L'essentiel en biochimie*. BERTI édition 2000.
- Heinrich Wieland and Dietrich Seidel. A simple specific method for precipitation of low density lipoproteins. *Journal of Lipid Research* Volume 24, 1983
- Henrichot E, Juge-Aubry CE, Pernin A, Pache JC, Velebit V, Dayer JM, Meda P, Chizzolini C, Meier CA. Production of chemokines by perivascular adipose tissue: a role in the pathogenesis of atherosclerosis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005 Dec;25(12):2594-9. Epub 2005 Sep 29.
- Herbert A, Gerry NP, McQueen MB, et al. A common genetic variant is associated with adult and childhood obesity. *Science* 2006 ; 312 : 279-83.
- Hodis HN, Mack WJ, Azen SP, Alaupovic P, Pogoda JM, LaBree L, Hemphill LC, Krams DM, Blankenhorn DH: Triglyceride- and cholesterol-rich lipoproteins have a differential effect on mild/moderate and severe lesion progression as assessed by quantitative coronary angiography in a controlled trial of lovastatin. *Circulation* 90:42–49, 1994
- Holme I, Aastveit AH, Junger I, Walldius G. Relationships between lipoprotein components and risk of myocardial infarction: age, gender and short versus longer follow-up periods in the Apolipoprotein MORTality RISk study (AMORIS) *J Intern Med*. 2008;264:30–38.
- Hong, L. Z., & Hsieh, P. S. (2007). Hyperinsulinemia instead of insulin resistance induces baroreflex dysfunction in chronic insulin-infused rats. *Am J Hypertens* 20(4), 451–458
- Hosogai, N., Fukuhara, A., Oshima, K., Miyata, Y., Tanaka, S., Segawa, K., Furukawa, S., Tochino, Y., Komuro, R., Matsuda, M., et al. (2007). Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. *Diabetes* 56, 901–911.
- Houti.Hamani-MedjaouiS..Lardjam-Hetraf.Ouhaibi-Djellouli.GoumidiS.Medienne-Benchekor. Épidémiologie du syndrome métabolique dans la population urbaine en Algérie.*Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. Volume 62, Supplement 5, September 2014, Pages S226-S227 Oran, Algérie
- Huimin Fan, Xiaolin Li, Liang Zheng, Xiaoli Chen, Qin lan, Hong Wu, Xugang Ding, Dingguang Qian, Yixin Shen, Zuoren Yu, Lieying Fan, Ming Chen, Brian Tomlinson, Paul Chan, Yuzhen Zhang, and Zhongmin Liu. Abdominal obesity is strongly associated with Cardiovascular Disease and its Risk Factors in Elderly and very Elderly Community-dwelling Chinese *Sci Rep*. 2016; 6: 21521. Published online 2016 Feb 17. doi: 10.1038/srep21521
- Humphries Steve E., Viviane Nicaud, Joaquim Margalef, Laurence Tiret, Philippa J. Talmud(1998) Lipoprotein Lipase Gene Variation Is Associated With a Paternal History of

- Premature Coronary Artery Disease and Fasting and Postprandial Plasma Triglycerides: The European Atherosclerosis Research Study (EARS) *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18:526-534
- Humphriessteve, Viviane Nicaud, Joaquim Margalef, Laurence Tiret, Philippa J. Talmud Lipoprotein Lipase Gene Variation Is Associated With a Paternal History of Premature Coronary Artery Disease and Fasting and Postprandial Plasma Triglycerides: The European Atherosclerosis Research Study (EARS) *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18:526-534 *Int. J. Mol. Sci.* 2012, 13, 7559-7574; doi:10.3390/ijms13067559
 - Iso, H.; Naito, Y.; Sato, S.; Kitamura, A.; Okamura, T.; Sankai, T. Serum triglycerides and risk of coronary heart disease among Japanese men and women. *Am. J. Epidemiol.* 2001, 153, 490–499.
 - Issad TCombettes-Souverain M,. Molecular basis of insulin action. *Diab Metab* , 1998, 24, 477-489.
 - Jeanine E Roeters van Lennep H.Tineke Westerveld D.Willem ErkelensErnst E van der Wall Risk factors for coronary heart disease: implications of gender , *Cardiovascular Research*, Volume 53, Issue 3, 15 February 2002, Pages 538–
 - Jeffrey S. Cohn Bruce W. Patterson Kris D. Uffelman Jean Davignon George SteinerRate of Production of Plasma and Very-Low-Density Lipoprotein (VLDL) Apolipoprotein C-III Is Strongly Related to the Concentration and Level of Production of VLDL Triglyceride in Male Subjects with Different Body Weights and Levels of Insulin Sensitivity *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 89, Issue 8, 1 August 2004, Pages 3949–3955, <https://doi.org/10.1210/jc.2003-032056>
 - Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F Triglyceride concentration and ischemic heart disease: an eight-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Circulation.* 1998 Mar 24; 97(11):1029-36
 - Joakimsen O1, Bona KH, Stensland-Bugge E, Jacobsen BK. Age and sex differences in the distribution and ultrasound morphology of carotid atherosclerosis: the Tromsø Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999 Dec;19(12):3007-13.
 - John R. Burnett, Gerald F. Watts Estimating LDL ApoB: Infomania or Clinical Advance? DOI: 10.1373/clinchem.2008.104505 Published April 2008
 - KAMOUN Pierre, LAVOINNE Alain, DE VERNEUIL Hubert, DARMON M., DEMOTES-MAINARD J. *Biochimie et biologie moléculaire.Médecine –science Flammarion.Edition* 2003.
 - Kannel, W.B.; Vasan, R.S. Triglycerides as vascular risk factors: New epidemiologic insights. *Curr. Opin. Cardiol.* 2009, 24, 345–350.
 - Kannel, W.B.; Vasan, R.S. Triglycerides as vascular risk factors: New epidemiologic insights. *Curr. Opin. Cardiol.* 2009, 24, 345–350.
 - Kasuga, M. (2006). "Insulin resistance and pancreatic beta cell failure." *J Clin Invest* 116(7): 1756-1760.
 - Katakami N, Kaneto H, Osonoi T, Saitou M, Takahara M, Sakamoto F, Yamamoto K, Yasuda T, Matsuoka TA, Matsuhisa M, Yamasaki Y, Shimomura I Usefulness of lipoprotein ratios in assessing carotid atherosclerosis in Japanese type 2 diabetic patients. *Atherosclerosis.* 2011 Feb; 214(2):442-7.
 - Kathleen V,Fitcha, Eleni Stavroua, Sara E Looby, Linda Hemphillb, Michael R. Jaff c, Steven K Grinspoon. Associations of cardiovascular risk factors with two surrogate markers of subclinical atherosclerosis: Endothelial function and carotid intima media thickness .*Atherosclerosis* 217 (2011) 437– 440
 - Keller, U. "From obesity to diabetes." *Int J Vitam Nutr Res* 76(4): 172-177. (2006).

- Kennelly Murray, Bender Rodwell, Botham Weil. Biochimie de Harper. Edition de Boeck. 2005
- Kern, P.A., Di Gregorio, G.B., Lu, T., Rassouli, N., and Ranganathan, G. (2003). Adiponectin expression from human adipose tissue: relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor-alpha expression. *Diabetes* 52, 1779–1785.
- Kissebah AH, Vydellingum N, Murray R, et al. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1982 ; 54 : 254-60.
- Klouche M., Rose-John S., Schmiedt W., Bhakdi S.- Enzymatically degraded, nonoxidized LDL induces human vascular smooth muscle cell activation, foam cell transformation, and proliferation. *Circulation*, 2000 101:1799-1805.
- Koh KK, Han SH, Quon MJ. Inflammatory markers and the metabolic syndrome: insights from therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Dec 6;46(11):1978-85. Epub 2005 Nov 9.
- Kohei KAKU .Pathophysiology of Type 2 Diabetes and Its Treatment Policy *JMAJ* 53(1): 41–46, 2010.
- Kolovou GD, Bilianou HG. *Angiology*. 2008 Apr-May;59(2 Suppl):54S-7S. doi: 10.1177/0003319708319645. Epub 2008 May 29. Influence of aging and menopause on lipids and lipoproteins in women.
De Fronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes Rev* 1997; 5:177-246.
- Kolovou Genovefa, Vana Kolovou, Demosthenes B. Panagiotakos, Ioannis Vasiliadis, Vassiliki Giannakopoulou, Peggy M. Kostakou, Vassiliki Vartela, 1 Sophie Mavrogeni 1R
- Kubzansky LD, Kawachi Going to the heart of the matter: do negative emotions cause coronary heart disease? *J Psychosom Res*. 2000 Apr-May; 48(4-5):323-37.
- Kuhn F.E. Rackley C.E. Coronary artery disease in women. Risk factors, evaluation, treatment, and prevention *Arch Intern Med* 1993 , vol. 153 (pg. 2626-2636
- Kuvin JT, Patel AR, Sliney KA, et al. Assessment of peripheral vascularendothelial function with finger arterial pulse wave amplitude. *Am Heart J* 2003;146:168–74.
- Lamarche B, Desroches S. Metabolic syndrome and effects of conjugated linoleic acid in obesity and lipoprotein disorders : the Quebec experience. *Am J Clin Nutr* 2004 ; 79(Suppl. 6) : 1149s-1152s.
- Lamon-Fava Stefania, Peter W.F. Wilson, Ernst J. Schaefer. Impact of Body Mass Index on Coronary Heart Disease Risk Factors in Men and Women
The Framingham Offspring Study. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.16.12.1509>
Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 1996;16:1509-1515
Originally published December 1, 1996
- Laraoui Omar , Salwa Laraoui , Nadia Manar , Maria Loukili , Frédéric Deschamps , and Chakib Laraoui .Dépistage et prévalence des principaux composants du syndrome métabolique chez les professionnels de soins au Maroc . *International Journal of Innovation and Applied Studies* ISSN 2028-9324 Vol. 20 No. 3 Jun. 2017, pp. 863-869
- Larson Ilona , Michael M. Hoffmann, Jose M. Ordovas, Ernst J. Schaefer, Leticia Go´mez Sa´ nchez,a and Luis Garcí´a-Ortiz Carotid Intima-Media Thickness in Diabetics and Hypertensive Patients. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(7):622–625
- Le Roith D, Zick Y. Recent advances in our understanding of insulin action and insulin resistance. *Diabetes Care* 2001; 24: 588-97.
- Leanne Hodson, Rajarshi Banerjee, Belén Rial, Wiebke Arlt, DSc, Martin Adiels, Jan Boren, Kyriakoula Marinou, Ciaran Fisher, Ingrid L. Mostad, Irene M. Stratton , 12 Dick C. Chan, Gerald F. Watts, DSc, Karin Harnden, BSc, Fredrik Karpe, and Barbara A. Fielding,

Menopausal Status and Abdominal Obesity Are Significant Determinants of Hepatic Lipid Metabolism in Women *J Am Heart Assoc.* 2015 Oct; 4(10): e002258.

- Lee Ann-Hwee. The role of CREB-H transcription factor in triglyceride metabolism. *Curr Opin Lipidol.* 2012 Apr; 23(2): 141–146. doi: 10.1097/MOL.0b013e3283508fed
- Lim TK, Lim E, Dwivedi G, Kooner J, Senior R. Normal value of carotid intima-media thickness--a surrogate marker of atherosclerosis: quantitative assessment by B-mode carotid ultrasound *J Am Soc Echocardiogr.* 2008 Feb;21(2):112-6. Epub 2007 Aug 30.
- Lipid and Lipoprotein Basics Thomas Dayspring MD, FACP, FNLA, NCMP; http://www.lecturepad.org/pdf/tomdayspring/human_lipid_transportation_system.pdf
- Lloyd-Jones, Larson, Beiser. Lifetime risk of developing coronary heart disease

Lancet 1999

- Loffroy R, Terriat B, Jooste V, Robin I, Brindisi MC, Hillon P, et al. Liver fat content is negatively associated with atherosclerotic carotid plaque in type 2 diabetic patients. *Quant Imaging Med Surg.* 2015;5(6):792-798.
- Lundman P, Eriksson MJ, Stuhlinger M, Cooke JP, Hamsten A, Tornvall P. Mild to moderate hypertriglyceridemia in young men is associated with endothelial dysfunction and increased plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:111–6.
- Mahyar Bahrami a, Hamzeh Barati b, Mohammad Mehdi Jahani c, Ahmad Fatemi d, Zohre Sharifi e, Akram Eydi b, Sadegh Alipoor f, Taghi Golmohammadi "Lipoprotein lipase gene variants: Association with acute myocardial infarction and lipid profiles" *The Egyptian Journal of Medical Human Genetics* (2015) 16, 327–332
- Manuel A. Go´mez-Marcos, Jose´ I. Recio-Rodrı´guez, Emiliano Rodrı´guez-Sa´nchez, Mari´a C. Patino-Alonso, b Rosa Magallo´n-Botaya, c Vicente Martı´nez-Vizcaino, Mattu R. K., Edward W.A. Needham, Ruth Morgan, Alan Rees, Allan K. Hackshaw, Joseph Stocks, Peter C. Elwood, David J. Galton DNA Variants at the LPL Gene Locus Associate With Angiographically Defined Severity of Atherosclerosis and Serum Lipoprotein Levels in a Welsh Population *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1994;14:1090-1097
- Marci Val´erie I, Nol Peretti, Edgard Delvin, Emile Levy : Les processus digestifs et absorptifs des lipides alimentaires. *Gastroent´erologie Clinique et Biologique* Vol 28, N 12 - d´ecembre 2004 pp. 1257-1266.
- Marcuello C, Calle-Pascual AL, Fuentes M, Runkle I, Rubio MA, Montañez C, Rojo-Martinez G, Soriguer F, Bordiu E, Goday A, Bosch-Comas A, Carmena R, Casamitjana R, Castaño L, Castell C, Catalá M, Delgado E, Franch J, Gaztambide S, Gırbés J, Gomis R, Urrutia I, L´opez-Alba A, Martı´nez-Larrad MT, Menéndez E, Mora-Peces I, Ortega E, Pascual-Manich G, Serrano-Rios M, Valdés S, V´azquez JA, Vendrell J. Prevalence of the metabolic syndrome in Spain using regional cutoff points for waist circumference: the diabet.es study. *Acta Diabetol.* 2013 Aug;50(4):615-23. doi: 10.1007/s00592-013-0468-8. Epub 2013 Mar 20.
- Marshall William j .et stephen k.bangert. *Biochimie m´edicale physiopathologie et diagnostic* 20052 Pierre Valdigui´e 2´edition Biochimie Clinique.2000
- Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004 Jan;24(1):29-33. Epub 2003 Oct 9.
- Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, Sarov-Blat L, O'Brien S, Keiper EA, Johnson AG, Martin J, Goldstein BJ, Shi Y. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation.* 2003 Nov 18;108(20):2460-6. Epub 2003 Oct 27.

- Mead James R, Dipak P Ramji. The pivotal role of lipoprotein lipase in atherosclerosis. *Cardiovascular Research*, Volume 55, Issue 2, 1 August 2002, Pages 261–269,
- Merkel Martin , Robert H. Eckel , Ira J. Goldberg .Lipoprotein lipase: genetics, lipid uptake and regulation . *J Lipid Res.* 2002 Dec;43(12)
- Millán Jesús, Xavier Pintó, Anna Muñoz, Manuel Zúñiga, Joan Rubiés-Prat, Luis Felipe Pallardo, Luis Masana, Alipio Mangas, Antonio Hernández-Mijares, Pedro González-Santos, Juan F Ascaso, and Juan Pedro-Botet Lipoprotein ratios: Physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. *Vasc Health Risk Manag.* 2009; 5: 757–765.
- Minokoshi Y, Kim YB, Peroni OD. Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature* 2002; 415: 339-4
- Mohammad S. Al Anazi 1DNA Polymorphisms of the Lipoprotein Lipase Gene and Their Association with Coronary Artery Disease in the Saudi Population
- Moore Justin Xavier; Ninad Chaudhary; Tomi Akinyemiju, Metabolic Syndrome Prevalence by Race/Ethnicity and Sex in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–2012 . *Prev Chronic Dis* 2017;14:160287. DOI: <http://dx.doi.org/10.5888/pcd14.160287>
- Murray Sally . Is waist-to-hip ratio a better marker of cardiovascular risk than body mass index *CMAJ.* 2006 Jan 31; 174(3): 308. doi: 10.1503/cmaj.051561
- National Cholestérol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholestérol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholestérol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholestérol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002;106:3143-3421.
- Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, Grasso AW, Schoenhagen P, Hu T, Wolski K, Crowe T, Desai MY, Hazen SL, Kapadia SR, Nissen SE
Statins, high-density lipoprotein cholestérol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA.* 2007 Feb 7; 297(5):499-508.
- Nielsen, T.S., Jessen, N., Jørgensen, J.O.L., Møller, N., and Lund, S. (2014). Dissecting adipose tissue lipolysis: molecular regulation and implications for metabolic disease. *J. Mol. Endocrinol.* 52, R199– R222.
- Nordström Peter, Nancy L. Pedersen, Yngve Gustafson, Karl Michaëlsson, Anna Nordström. Risks of Myocardial Infarction, Death, and Diabetes in Identical Twin Pairs With Different Body Mass Indexes. *JAMA Internal Medicine*, 2016.
- Novo S, Peritore A, Trovato R L, Guarneri FP, Di Lisi D, Muratori I, et al .Preclinical atherosclerosis and metabolic syndrome increase cardio- and cerebrovascular events rate: a 20-year follow up. *Cardiovascular Diabetology.*2013 ; 12 :155.
- Oppert Jean-Michel .Obésités : quelles mesures pour les « phénotypes » à risque cardiovasculaire ? *STV* 2003
- Pablo Perez-Martinez, Jose Lopez-Miranda1 . Influence of Obesity and Metabolic Disease on Carotid Atherosclerosis in Patients with Coronary Artery Disease (CordioPrev Study)
- Parfenov Michael, Tatyana Y. Nikolaeva, Marina A. Sudomoina .
- Parthasaradhi, Reddy Tanguturi , Bhoomireddy Pullareddy , B.S. Rama Krishna c, Dwarkanath K. Murthy .Lipoprotein lipase gene HindIII polymorphism and risk of myocardial infarction in South Indian population in *Indian Heart Journal* 5 (2 0 1 3) 6 5 3 e 6 5 7
- Pasalic Daria, Goran Ferenčak, Branka Grkovi, Mihajlo esto and Ana Stavljeni-Rukavina Association of Two Genetic Variations of Lipoprotein Lipase, S447X and Hind III, with Coronary Artery Disease and Hypertriglyceridemia *Coll. Antropol.* 30 (2006) 3: 549–554

- PathmajaParamsothy, Robert H. Knopp, Alain G. Bertoni, Roger S Blumenthal, Bruce A Wasserman, Michael Y Tsai, Tessa Rue, Nathan D Wong, Susan R. Heckbert. Association of Combinations of CME Lipid Parameters With Carotid Intima-Media Thickness and Coronary Artery Calcium in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Lipid Combinations, CIMT, and CAC* September 21, 2010:1034–41 *JACC* Vol. 56, No. 13
- Patsch JR, Miesenbock G, Hopferwieser T, Muhlberger V, Knapp E, Dunn JK, Gotto AM Jr, Patsch. Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease: studies in the postprandial state. *Arterioscler Thromb* 12:1336–1345, 1992
- Peacock RE, Hamsten A, Nilsson-Ehle P, Humphries SE. Associations between lipoprotein lipase gene polymorphisms and plasma correlations of lipids, lipoproteins and lipase activities in young myocardial infarction survivors and age-matched healthy individuals from Sweden. *Atherosclerosis* 1992;97:171–85.
- Pentikäinen O., Riina Oksjoki, Katariina Öörni, Petri T. Kovanen Lipoprotein Lipase in the Arterial Wall Linking LDL to the Arterial Extracellular Matrix and Much More . *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* February 2002 22: 211–217
- Péterfy M, Ben-Zeev O, Mao HZ, Weissglas-Volkov D, Aouizerat BE, Pullinger CR, Frost PH, Kane JP, Malloy MJ, Reue K, Pajukanta P, Doolittle MH. Mutations in LMF1 cause combined lipase deficiency and severe hypertriglyceridemia. *Nat Genet.* 2007 Dec;39(12):1483-7. Epub 2007 Nov 11.
- Petersen KF, Shulman GI. Pathogenesis of skeletal muscle insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002; 90: G11-8.
- Petersen KF1, Shulman GI. Etiology of insulin resistance. *Am J Med.* 2006 May;119(5 Suppl 1):S10-6.
- Pfützner A1, Kunt T, Hohberg C, Mondok A, Pahler S, Konrad T, Lübben G, Forst T. Fasting intact proinsulin is a highly specific predictor of insulin resistance in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004 Mar;27(3):682-7.
- Phan BA, Chu B, Polissar N, Hatsukami TS, Yuan C , Zhao X, et al. Association of high-density lipoprotein levels and carotid atherosclerotic plaque characteristics by magnetic resonance imaging. 2007 ;23(3):337-42.
- *Pharmacol Ther.* 2008 Mar;117(3):354-73. doi: 10.1016/j.pharmthera.2007.10.004. Epub 2007 Dec 14.
- Phillips NR, Waters D, Havel RJ: Plasma lipoproteins and progression of coronary artery disease evaluated by angiography and clinical events. *Circulation* 88:2762–2770, 1993
- Physiopathology of dyslipidemia in patients with metabolic syndrome or type 2 diabetes mellitus *Nutrition Clinique et métabolisme* 21(2007)9-16
PLOS ONE | DOI:10.1371/journal.pone.0153096 April 11, 2016 Polymorphism of apolipoprotein E (APOE) and lipoprotein lipase (LPL)
- PiaLundman, Maria Jeriksson, Markus Stühlinger, John P Cooke, Per Tornval Mild-to-moderate hypertriglyceridemia in young men is associated with endothelial dysfunction and increased plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine Author links open overlay panel . Volume 38, Issue 1, July 2001, Pages 111-116
- Poitou, C., Lacorte, J.-M., Coupaye, M., Bertrais, S., Bedel, J.-F., Lafon, N., Bouillot, J.-L., Galan, P., Borson-Chazot, F., Basdevant, A., et al. (2005). Relationship between single nucleotide polymorphisms in leptin, IL6 and adiponectin genes and their circulating product in morbidly obese subjects before and after gastric banding surgery. *Obes. Surg.* 15, 11–23.
- Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, O'Donnell CJ, Wolf PA, D'Agostino RB Sr. Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2011 Jul 21;365(3):213-21. doi: 10.1056/NEJMoa1012592.

- Porter, S.A., Massaro, J.M., Hoffmann, U., Vasan, R.S., O'Donnel, C.J., and Fox, C.S. (2009). Abdominal subcutaneous adipose tissue: a protective fat depot? *Diabetes Care* 32, 1068–1075.
- Prakash C.Deedwania,RajeevGupta,Krishna KumarSharma ;VijayAchari,BalkishanGupta ;AnujMaheshwari,ArvindGupta.High prevalence of metabolic syndrome among urban subjects in India: A multisite study. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* Volume 8, Issue 3, July–September 2014, Pages 156-161
- Prentki, M. and C. J. Nolan (2006). "Islet beta cell failure in type 2 diabetes." *J Clin Invest* 116(7): 1802-1812.
- Protasio Lemos da Luz, Desiderio Favarato, Jose Rocha Faria-Neto Junior,II Pedro Lemos,I andAntonio Carlos Palandri ChagasI High Ratio of Triglycerides to HDL-Cholestérol Predicts Extensive Coronary Disease .*Clinics*. 2008 Aug; 63(4): 427–432.
- Qi Chen, Hamid Razzaghi, F. Yesim Demirci, M. Ilyas Kambo" Functional significance of lipoprotein lipase HindIII polymorphism associated with the risk of coronary artery disease" *Atherosclerosis* 200 (2008) 102–108
- Qing-Jie Chen, Hong-Mei Lai, Bang-Dang Chen, Xiao-Mei Li, Hui Zhai, Chun-Hui He, Shuo Pan,1,5 Jun-Yi Luo, Jing Gao, Fen Liu, Yi-Tong Ma, andYi-Ning Yang Appropriate LDL-C-to-HDL-C Ratio Cutoffs for Categorization of Cardiovascular Disease Risk Factors among Uygur Adults in Xinjiang, China *Int J Environ Res Public Health*. 2016 Feb; 13(2): 235.
- Raoux François. Syndrome métabolique : définitions et épidémiologie *mt cardio* 2006 ; 2 (2) : 174-82
- Raoux François,Syndrome métabolique : définitions et épidémiologie.*mt cardio*; 2006 vol. 2, n° 2,
- Raposo Luís, Milton Severo, Henrique Barros, and Ana Cristina Santos. The prevalence of the metabolic syndrome in Portugal: the PORMETS study. *BMC Public Health*. 2017; 17: 555. Published online 2017 Jun 8. doi: 10.1186/s12889-017-4471-9
- RazzaghiH., C.E. Aston, R.F. Hamman, M.I. Kamboh, Genetic screening of the lipoprotein lipase gene for mutations associated with high triglyceride/low HDL-cholestérol levels, *Hum Genet*, 107 (2008), 257-267.
- Retterst Kjetil,Ingunn Narverud, Randi Selmer, Knut E. Berge, Ingvild V. Osnes,1Stine M. Ulven, Bente Halvorsen, Pål Aukrust, Kirsten B. Holven, and Per O. Iversen . Severe hypertriglyceridemia in Norway: prevalence, clinical and genetic characteristics *Lipids Health Dis*. 2017; 16: 115. Published online 2017 Jun 12. doi: 10.1186/s12944-017-0511-9
- Ri Li, Wenchen Li,Zhijun Lun, Huiping Zhang, Zhi Sun, Joseph Sam Kanu, Shuang Qiu, Yi Cheng, and Yawen Liu .Prevalence of metabolic syndrome in mainland china: a meta-analysis of published studies . *BMC Public Health*. 2016; 16: 296. Published online 2016 Apr 1. doi: 10.1186/s12889-016-2870-y
- Robertson christine, F Gerry R Fowkes and Jacqueline F Price.Carotid intima–media thickness and the prediction of vascular events. *Vascular Medicine* 17(4) 239 –248- 2012DOI: 10.1177/1358863X12445103
- Rodríguez Amaia .Novel Molecular Aspects of Ghrelin and Leptin in the Control of Adipobiology and the Cardiovascular System . March 2014. *Obesity Facts* 7(2):82-95
- Rosmond R1. Role of stress in the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Psychoneuroendocrinology*. 2005 Jan;30(1):1-10.
- Rozanski A, Blumenthal JA, Davidson KW, Saab PG, Kubzansky L The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Mar 1; 45(5):637-51.

- Saki Matsumoto, Nozomi Gotoh , Saori Hishinuma , Yohei Abe , Yoshimi Shimizu Yumi Katano ,Akira Ishihata . The Role of Hypertriglyceridemia in the Development of Atherosclerosis and Endothelial Dysfunction. *Nutrients* 2014, 6, 1236-1250; doi:10.3390/nu6031236
- Sanders W. B. Francis, and. Griffin Julian L . De novo lipogenesis in the liver in health and disease: more than just a shunting yard for glucose . *Biol. Rev.* (2016), 91, pp. 452–468. 452 doi: 10.1111/brv.12178
- Sardana A. Fedorova e, Alla B. Guekht c, Eugene I. Gusev c, Olga O. Favorova
- Scacchi R, Gambina G, Broggio E, et al. The H β allele of the lipoprotein lipase (LPL) HindIII intronic polymorphism and the risk for sporadic late-onset Alzheimer's disease. *Neurosci Lett.* 2004;367:177e180.
- SCHEENA.J.. Le concept d'insulinosensibilité . *Diabetes & Metabolism* Vol 27, N° 2 - avril 2001. p. 193. Doi : DM-04-2001-27-2-1262-3636-101019-ART3
- Sheridan S, Pignone M, Mulrow C Framingham-based tools to calculate the global risk of coronary heart disease: a systematic review of tools for clinicians. *J Gen Intern Med.* 2003 Dec; 18(12):1039-52.
- Shi W., Haberland ME., Jien ML., Shih DM., Lusis A.J.- Endothelial responses to oxidized lipoproteins determine genetic susceptibility to atherosclerosis in mice. *Circulation*, 2000 :102 :75-81.
- Shields M, Tremblay MS, Connor Gorber S, Janssen I. Abdominal obesity and cardiovascular disease risk factors within body mass index categories. *Health Rep.* 2012 Jun;23(2):7-15.
- Shinchi teno,youko uto,hirotak nagashima,yasuhiro endoh,yasuhiko iwamoto,yasue omori ,takao takizawa. Association of Postprandial Hypertriglyceridemia and Carotid Intima-Media Thickness in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 23:1401–1406, 2000
- Sniderman AD, Junger I, Holme I, Aastveit A, Walldius G. Errors that result from using the apoB/apoA-I ratio to identify the lipoprotein-related risk of vascular disease. *J Intern Med.* 2006;259:455–461.
- Sniderman Allan D., André J. Tremblay, Jacqueline De Graaf, Patrick Couture Calculation Of LDL Apob . DOI: <https://doi.org/10.1016/J.Atherosclerosis.2014.03.012>
- Socquard E, A Durlach, C Clavel, P Nazeyrollas,, V Durlach1" Association of HindIII and PvuII genetic polymorphisms of lipoprotein lipase with lipid metabolism and macrovascular events in type 2 diabetic patient *Diabetes Metab* 2006;32:262-269
- Solhpour A, Parkhideh S, Sarrafzadegan N, Asgary S, Williams K, Jungner I, Aastveit A, Walldius G, Sniderman A. Levels of lipids and apolipoproteins in three cultures. *Atherosclerosis.* 2009 Nov;207(1):200-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.09.003. Epub 2009 Sep 6
- Stancáková A Baldaufová L, Javorský M, Kozárová M, Salagovic J, Tkác I Effect of gene polymorphisms on lipoprotein levels in patients with dyslipidemia of metabolic syndrome *Physiol Res.* 2006;55(5):483-90 Epub 2005 Dec 12.
- Standards of medical care in diabetes – 2016, *Diabetes care*, January 01 2016; volume 39 issue Supplement 1
- Steinberg D., Parthasarathy S., Carew TE., Khoo J.C., Witztum J.L.- Beyond cholestérol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med*, 1989 : 320 : 915-924.
- Straznicky, N. E., Lambert, E. A., Lambert, G. W., Masuo, K., Esler, M. D., & Nestel, P. J. (2005). Effects of dietary weight loss on sympathetic activity and cardiac risk factors associated with the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 90(11), 5998–6005

- Study of common variants of the apolipoprotein E and lipoprotein lipase genes in patients with coronary heart disease and variable body mass index *HORMONES* 2015, 14(3):376-382
- Sturlaugsdottir R, Aspelund T, Bjornsdottir G, Sigurdsson S, Thrsson B, Eiriksdottir G, et al. Prevalence and determinants of carotid plaque in the cross-sectional REFINEReykjavikStudy; *BMJ* .2016;6(11): e012457.
- Sullivan D.R. , T.A.B. Sanders , I.M. Trayner G.R. Thompson . Paradoxical Elevation Of LDL Apoprotein B Levels In Hypertriglyceridaemic Patients And Normal Subjects Ingesting Fish Oil . *Atherosclerosis*, 61 (1986) 129-134 Elsevier Scientific Publishers Ireland, Ltd. 129 ATH 03802
- Susanna, B.; Giacomo, R.; Rong, T.; Johan, B. Alimentary lipemia, postprandial triglyceride-rich lipoproteins, and common carotid intima-media thickness in healthy, middle-aged men. *Circulation* 1999, 100, 723–728. 3
- Syota Kagawa, Toshiyasu Sasaoka Saori Yaguchi Hajime Ishihara Hiroshi Tsuneki Shihou Murakami Kazuhito FukuiTutomu Wada Soushi Kobayashi Ikuko Kimura . Src Homology 2-Containing Inositol 5'-Phosphatase 2 Gene Polymorphisms Detected in a Japanese Population on Insulin Signaling. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 90, Issue 5, 1 May 2005, Pages 2911–2919, <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1724>
- Talavera-Garcia Eva, , Javier Delgado-Lista, Antonio Garcia-Rios, Nieves Delgado- The Lipoprotein Lipase HindIII Polymorphism: Association with Total Cholestérol and LDLCholestérol, but not with HDL and Triglycerides in 342 Females *Clinical Chemistry* 45:7 963–968 (1999)
- Tall AR, Yvan-Charvet L, Terasaka N, Pagler T, Wang N. HDL, ABC transporters, and cholestérol efflux: implications for the treatment of atherosclerosis. *Cell Metab* 2008;7:365-75.
- Te M, Shangwen S, Guoqing Z, Carora Y, Du Y, Guo S, et al. Relationship between dyslipidemia and carotid plaques in a high-stroke-risk population in Shandong Province, China *Brain and Behavior*.2016;6(6):e00473.
- Thang S Han Mike EJ Lean . A clinical perspective of obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease . *JRSM Cardiovasc Dis*. 2016 Jan-Dec; 5: 2048004016633371.
- Timóteo AT, Carmo M.M., Ferreira R.C, Carotid intima-media thickness and carotid plaques improves prediction of obstructive angiographic coronary artery disease in women, *Angiology* 64 (2013) 57–63.
- Tiozzo E, Gardner H, Hudson BI, Dong C, Della-Morte D, Crisby M, et al. High-density lipoprotein subfractions and carotid plaque. *2014; 237(1): 163–168.*
- Tocci G, Ferrucci A, Bruno G, Mannarino E, Nati G, Trimarco B, Volpe M Prevalence of metabolic syndrome in the clinical practice of general medicine in Italy. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2015 Aug;5(4):271-9. doi: 10.3978/j.issn.2223-3652.2015.07.03.
- Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarencu P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004–2006–2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European. *Cerebrovasc Dis*.2012;34:290–6
- Trayhurn, P., and Wood, I.S. (2004). Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br. J. Nutr.* 92, 347–355.
- Twickler TB, Dallinga-Thie GM, Cohn JS, Chapman MJ. Elevated remnant-like particle cholestérol concentration: a characteristic feature of the atherogenic lipoprotein phenotype. *Circulation* .2004; 109:1918–1925.

- Van Eck M, Pennings M, Hoekstra M, Out R, Van Berkel TJ. Scavengerreceptor BI and ATP-binding cassette transporter A1 in reverse cholesterol transport and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2005;16:307-15.
- Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*. 2006;444:875–80.
- Varshil Mehta¹ and Kavya Bhatt Lipids and its Metabolism . *J Cardiol & Cardiovasc Ther* 2017; 4(2): 555-635. DOI:10.19080/JOCCT.2017.04.555635
- Vergès B .Mini-revue Études d'intervention sur les anomalies lipidiques du diabète de type 2 . *Sang Thrombose Vaisseaux* 2004 ; 16, n° 6 : 282-8
- Vergès B. Pathophysiology of dyslipidemia in patients with metabolic syndrome or type 2 diabetes mellitus. *Nutrition clinique et métabolisme* 21. (2007) 9-16.
- Vernay M, Salanave B, de Peretti C, Druet C, Malon A, Deschamps V, Hercberg S, Castetbon K Metabolic syndrome and socioeconomic status in France: The French Nutrition and Health Survey (ENNS, 2006-2007). *Int J Public Health*. 2013 Dec;58(6):855-64. doi: 10.1007/s00038-013-0501-2. Epub 2013 Sep
- Vogel RA, Corretti MC, Plotnick GD. Effect of a single high-fat meal on endothelial function in healthy subjects. *Am J Cardiol* 1997;79:350–4
- Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit AH, Kolar W, Steiner E. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet* 2001;358:2026-2033.
- Walldius G, Jungner I. The apoB/apoA-I ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy – a review of evidence. *J Intern Med*. 2006;259:493–519.
- Walldius G, Jungner I, Aastveit AH, Holme I, Furberg CD, Sniderman AD The apoB/apoA-I ratio is better than the cholesterol ratios to estimate the balance between plasma proatherogenic and antiatherogenic lipoproteins and to predict coronary risk. *Clin Chem Lab Med*. 2004; 42(12):1355-63.
- Walldius G, Jungner I. Apolipoprotein A-I versus HDL cholesterol in the prediction of risk for myocardial infarction and stroke. *Curr Opin Cardiol*. 2007;22:359–367.
- Wang A, Wu L, Liu X, Su Z, Luo Y, Chen S, et al. The prevalence of carotid plaque with different stability and its association with metabolic syndrome in China, The Asymptomatic Polyvascular Abnormalities Community study; *Medicine* .2016;95(34): e4619.
- Wang Y, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB: Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men. *Am J Clin Nutr* 81:555–563, 2005
- Wang Hong and Robert H. Eckel, "Am J Physiol Endocrinol Metab 297: E271–E288, 2009" Lipoprotein lipase: from gene to obesity.
- Warnick R, J Benderson, J Albers. Dextran sulfate-Mg²⁺ precipitation procedure for quantification of high density lipoprotein cholesterol. *CLIN. CHEM.* 28/6, 1379-1388.
- Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003 Dec;112(12):1796-808.
- Welty FK. How Do Elevated Triglycerides and Low C-HDL Cholesterol Affect Inflammation and Atherothrombosis. *Curr Cardio Rep*. 2013; 15(9): 400
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Ovbigele B, Smith SC Jr, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams KA Sr, Williamson JD, Wright JT Jr 2017

ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension

- White MF. IRS proteins and the common path to diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283: E413-22.
- Whitfield AJ, Barrett PHR, van Bockxmeer FM, Burnett JR. Lipid disorders and mutations in the APOB gene. *Clin Chem* 2004;50:1725-1732.
- Yahia Berrouiguet A; M. Brouri. Prévalence et caractéristiques du syndrome métabolique à Tlemcen : étude en population . DOI: [https://doi.org/10.1016/S1262-3636\(13\)72098-6](https://doi.org/10.1016/S1262-3636(13)72098-6). March 26–29, 2013 Volume 39, Supplement 1, Page A111
- Yahia-Berrouiguet, A., Benyoucef, M., Meguenni, K. and Brouri, M. (2009) Enquête sur la prévalence des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires à Tlemcen (Algérie). *Médecine des Maladies Métaboliques*, 3, 313-319 Hong Wang and Robert H. Eckel,” *Am J Physiol Endocrinol Metab* 297: E271–E288, 2009” Lipoprotein lipase: from gene to obesity.
- Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, Yamashita S, Noda M, Kita S, Ueki K, Eto K, Akanuma Y, Froguel P, Foufelle F, Ferre P, Carling D, Kimura S, Nagai R, Kahn BB, Kadowaki T. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med*. 2002 Nov;8(11):1288-95. Epub 2002 Oct 7.
- Yeonsoo Kim , Myoungsook Lee , Yunsook Lim, Yangsoo Jang, Hye Kyung Park, Yunkyong Lee The gene–diet interaction, LPL PvuII and HindIII and carbohydrate, on the criteria of metabolic syndrome: KMSRI-Seoul Study *Nutrition* 29 (2013) 1115–1121
- Young SG, Davies BS, Fong LG, Gin P, Weinstein MM, Bensadoun A, Beigneux AP. GPIHBP1: an endothelial cell molecule important for the lipolytic processing of chylomicrons. *Curr Opin Lipidol*. 2007 Aug;18(4):389-96.
- Yuan Li , Ping-Ping He, Da-Wei Zhang, Xi-Long Zheng ,Fracisco. Cayabyab, Wei-Dong Yin Chao-Ke Tang, *Atherosclerosis* 237 (2014) 597-608 Lipoprotein lipase: From gene to atherosclerosis
- Yuan Li a, Ping-Ping He 1, Da-Wei Zhang , Xi-Long Zheng , Fracisco . Cayabyab , Wei-Dong Yin , Chao-Ke Tang , *Atherosclerosis* 237 (2014) 597-608 Lipoprotein lipase: From gene to atherosclerosis
- Zeng, W., Pirzgalska, R.M., Pereira, M.M.A., Kubasova, N., Barateiro, A., Seixas, E., Lu, Y.-H., Kozlova, A., Voss, H., Martins, G.G., et al. (2015). Sympathetic neuro-adipose connections mediate leptin-driven lipolysis. *Cell* 163, 84–94
- Zhang L, Lookene A, Wu G, Olivecrona G. Calcium triggers folding of lipoprotein lipase into active dimers. *J Biol Chem*. 2005 Dec 30;280(52):42580-91. Epub 2005 Sep 22.
- Zheng C, Khoo C, Furtado J, Sacks FM. Apolipoprotein C-III and the metabolic basis for hypertriglyceridemia and the dense low-density lipoprotein phenotype. *Circulation*. 2010 Apr 5;121(14):1643-51. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.875807. Epub 2010 Apr 5.
- Zimmet PZ, Alberti GM, Shaw J. Mainstreaming the metabolic syndrome : a definitive definition. *Med J Aust* 2005 ; 183 : 175-6.
- Zohreh Khayyam-Nekouei, Hamidtaher Neshatdoost, Alireza Yousefy, Masoumeh Sadeghi, Gholamreza Manshaee Psychological factors and coronary heart disease. *ARYA Atheroscler*. 2013 Jan; 9(1): 102–111.

ANNEXE

Questionnaire

Centre Hospitalo-Universitaire Tlemcen

Laboratoire de Biochimie

Fiche technique

Critères d'inclusion

- Patients obèses
- Présentant un syndrome métabolique

Critères d'exclusion

- Patients alcooliques
- Présentant une hypo-thyroïdie
- Présentant un syndrome néphrotique/Athérosclérose

Date :	Service :	Hospitalisation	Med
trait :			
Nom :	Prénom	Tel :	
Age :	Sexe :	Statut matrimonial :	N°
d'enfants :			

Renseignements cliniques

Poids :	Taille :	Tour de taille :	Tour de hanche :
PAS:	PAD:	BMI : kg /m²	TT /TH

Facteurs de risque

Dyslipidémie :	Type :	Connue depuis	Traité
depuis :			
	Terrain héréditaire :	oui	non

Diabète : Type : Connu depuis Traité
depuis :

Terrain héréditaire : oui non

Traitement actuel :

HTA : Connue depuis : Traitée
depuis :

Terrain héréditaire : oui non

Traitement :

Antécédents cardiovasculaires :

AIT (accident ischémique temporaire) :

AVC :

IDM :

Angor instable :

Angor :

Hérédité familiale :

oui non

Traitement :

Troubles endocriniens :

Autres pathologies :

Contraception :

Type :

Stress :

Tabagisme :

passif actif

Quantité /jour :

Alcoolisme :

Quantité/jour :

Examens cliniques demandés :

Echo-stéatose

Épaisseur de l'intima et des carotides)

Cholestérol total VLDL (0.13 à 0.33 g/l)

Triglycérides VLDL (0.05 à 0.24 g/l)

Phospholipides VLDL (0.10 à 0.30 g/l)

Cholestérol Total HDL /cholestérol total HDL

Apolipoprotéine A1.....F(1.15 à 1.95 g/l)

H (1.1 à 1.15 g/l)

Apolipoprotéine B (F :1.15 à 1.95 g /l)

(H :1.1 à 1.75g/l)

Demandé le :

Retour le :

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE

Doctorante : ABI-AYAD Meryem

Centre-Hospitalo-Universitaire Tlemcen

Directeur de thèse : Pr BENYOUCEF M

Service de BIOCHIMIE

Projet de recherche : « Influence de l'hypertriglycémie sur le processus d'athérosclérose » Aspect biochimique et Génétique.

L'hypercholestérolémie représente un facteur de risque majeur pour l'athérosclérose, les études épidémiologiques montrent clairement que des niveaux plasmatiques élevés de cholestérol LDL (fractions athérogènes) et des niveaux bas du cholestérol HDL (fractions antiathérogènes) sont directement impliqués. Le rôle des triglycérides dans le processus d'athérosclérose est encore largement discuté. Pour cela, il nous a semblé intéressant d'étudier le rôle des lipoprotéines riches en triglycérides dans le développement de cette pathologie. Pour comprendre ce mécanisme, une étude est entreprise dans le service de biochimie en collaboration avec le service de médecine interne. Il s'agit de dépister par un examen clinique et biologique le désordre du métabolisme lipidique et le polymorphisme génétique et de rechercher par un questionnaire préétabli les facteurs de risques cardiovasculaires chez les patients atteints de syndrome métabolique et les témoins en bonne santé. Ceci permettra un suivi régulier de l'état de santé sur le plan clinique et biologique.

Votre adhésion à ce travail est tout à fait libre. En cas de refus, on ne vous demandera pas les motifs et vous continuerez à bénéficier des prestations de notre service, selon les modalités habituelles.

Date :

Nom :

Prénom :

Coordonnées :

Signature

LES DIFFERENTS GENOTYPES HINDIII

HindIII

Fragment du gène de la LPL.

Encadré en vert : les amorces

Encadré en rouge ; la zone de restriction de l'enzyme HindIII

GATGCTACCTGGATAATCAAAGATTCAAACCAACCTCTTCAAGAAGGGTGA
GATTCOAAGATAATCTCAACCTGTCTCCGCAGCCCCACCCATGTGTACCCATAAA
ATGAATTACACAGAGATCGCTATAGGATTTA**AAGCTT**TTATACTAAATGTGCTGGG
ATTTTGCAAACCTATAGTGTGCTGTTATTGTTAATTTAAAAAACTCTAAGTTAGGA
TTGACAAATTATTTCTCTTTAGTCATTTGCTTG
TATCACCAAAGAAGCAAACAAACAAACAAAAAAGAAAAAGA
TCTTGGGGATGGAAATGTTATAAAGAATCTTTT
TACTAGCAATGTCTAGCTGAAGG

Without cut:356 nm

After experiment HindIII cut:

I

H⁺/H⁺

GATGCTACCTGGATAATCAAAGATTCAAACCAACCTCTTCAAGA
AGGGTGAGATTCCAAGATAATCT
CAACCTGTCTCCGCAGCCCCACCCATGTGTACCCATAAAATGAATTA
CACAGAGATCGCTATAGGATTTA**A**
AGCTTTTATACTAAATGTGCTGGGATTTTGCAAACCTATAGTGTGCTGT
TATTGTTAATTTAAAAAA
CTCTAAGTTAGGATTGACAAATTATTTCTCTTTAGTCATTTGCTTGTAT
CACCAAAGAAGCAAACAA

ACAAACAAAAAAAAAAAAAGAAAAAGATCTTGGGGATGGAAATG
TTATAAAGAATCTTTTT**TACACTA**

.....**TTCGA**
A.....
.....
.....

GCAATGTCTAGCTGAAG

138 PB
218 PB

II

H⁺/H⁻

GATGCTACCTGGATAATCAAAGATTCAAACCAACCTCTTCAAGA
AGGGTGAGATTCCAAGATAATCT
CAACCTGTCTCCGCAGCCCCACCCATGTGTACCCATAAAATGAATTA
CACAGAGATCGCTATAGGATT**A**
AGCTTTTATACTAAATGTGCTGGGATTTTGCAAACCTATAGTGTGCTGT
TATTGTTAATTAAAAAAA
CTCTAAGTTAGGATTGACAAATTATTTCTCTTTAGTCATTTGCTTGTAT
CACCAAAGAAGCAAACAA

ACAAACAAAAAAAAAAAAAGAAAAAGATCTTGGGGATGGAAATG
TTATAAAGAATCTTTTT**TACACTA**

GCAATGTCTAGCTGAAGG

.....
.....TGCCAG.....
.....

138 PB
218 PB
356 PB

III

H/H

GATGCTACCTGGATAATCAAAGATTCAAACCAACCTCTTCAAGA
AGGGTGAGATTCCAAGATAATCT
CAACCTGTCTCCGCAGCCCCACCCATGTGTACCCATAAAATGAATTA
CACAGAGATCGCTATAGGATTTAAGCGTTTATACTAAATGTGCTGGG
ATTTTGCAAACCTATAGTGTGCTGTTATTGTTAATTTAAAAAAA
CTCTAAGTTAGGATTGACAAATTATTTCTCTTTAGTCATTTGCTTGTAT
CACCAAAGAAGCAAACAA

ABSTRACT: Aim: Hypercholestérolémie et hypercholestérol-LDLémie sont associées à l'athérosclérose (AS). The present study is performed to evaluate the involvement of total triglycerides and triglycerides of lipoproteins (HDL, LDL, VLDL) with subclinical atherosclerosis on one side and see the association of the Hind III rs320 polymorphism of the lipoprotein lipase gene with hypertriglyceridemia on the other side. **Methods:** A prospective study is conducted in patients with metabolic syndrome without a history of cardiovascular disease at the Tlemcen Teaching Hospital. Lipids, lipoproteins and apolipoproteins are measured. Lipoproteins (HDL, LDL, VLDL) are obtained by the precipitation method, apolipoproteins by the immunoturbidimetric method. We evaluate medial intimal thickness, carotid plate measurement by ultrasound and Hind III polymorphism by PCR-RFLP. Multivariate analysis, logistic regression and decision trees are used for the study of the different associations. **Results:** Among all patients, we found hypercholestérolémie in 41.92%, hypertriglyceridemia in 56.07%, hypoHDL-Cémie in 63.5%, hyperLDL-Cémie in 5.60%, hyperLDL-TGémie and hyperVLDL-TG-émie in 47.38%, 40.49%, 54.28%. The incidence of carotid plaque is 60%, 77.14% have a carotid plaque and /or media intima thickness > 0.7mm. Logistic regression analysis shows that HDL-C is the only fraction associated with carotid plaque after adjusting of age, sex and BMI (OR 0.007, P: 0.046), it did not show a significant association between the wild type H+H + homozygous genotype of Hind III and hypertriglyceridemia (TG \geq 1.5g / l) (P = 0.455), the metabolic syndrome (P = 0.455), hypertension (P = 0.802), type 2 diabetes (P = 0.144). In terms of plasma biomarkers, although statistically insignificant (p > 0.05), there is a difference in TG levels that are lowest in carriers of the homogeneous mutant allele (H-) and high TG levels in carriers of the H + allele. **Conclusion:** LDL-C are useful parameters in the evaluation of initial atherosclerosis in the metabolic syndrome, the lower level of HDL-C is associated with carotid plaque, HDL-C, ApoA1, and VLDL-TG at high level but no total cholestérol. In this study, there is no association between the rare allele (H-) and protection against disease, and between frequent alleles (H +) and the prevalence of the disease (hypertriglyceridemia, metabolic syndrome, hypertension, type 2 diabetes). **KEYS WORDS:** Triglycerids, Lipoproteins (HDL-C, HDL-TG, LDL-C, LDL-TG, VLDL-C, VLDL-TG), Metabolic syndrome, media intima thickness, carotid plaque, Polymorphism, Hind III rs 320 of lipoprotein lipase.

Résumé : Objectif : L'hypercholestérolémie et l'hypercholestérol-LDLémie sont associées à l'athérosclérose (AS). La présente étude a été réalisée pour évaluer l'implication des triglycérides totaux et les triglycérides des lipoprotéines (HDL, LDL, VLDL) avec l'athérosclérose subclinique d'une part, et pour voir l'association du polymorphisme Hind III rs320 du gène de la lipoprotéines lipase avec l'hypertriglycéridémie d'autre part. Methodes : Une étude prospective a été menée chez des patients atteints du syndrome métabolique sans antécédents de maladies cardiovasculaires du CHU de Tlemcen. Les lipides, les lipoprotéines et les apolipoprotéines ont été mesurés. Les lipoprotéines (HDL, LDL, VLDL) ont été obtenues par la méthode de précipitation. Les apolipoprotéines par la méthode immunoturbidimétrique. La mesure de l'épaisseur média-intima et de la plaque carotidienne ont été évaluée par échographie. Le polymorphisme Hind III était évalué par la PCR-RFLP. L'analyse multivariée, la régression logistique et les arbres de décisions étaient utilisés pour l'étude des différentes associations. Résultats : Une hypercholestérolémie chez 41.92%, une hypertriglycéridémie chez 56.07%, hypoC-HDLémie chez 63.5%, une hyperLDL-Cémie chez 5.60%, une hyperLDL-TGémie et une hyperVLDL-TG-émie ont été respectivement retrouvées chez 47.38%, 40.49%, 54.28%. L'incidence de la plaque carotide était de 60% chez les participants, 77.14% présentent une plaque carotide et/ou une épaisseur media intima > 0.7mm. L'analyse de régression logistique montre que le HDL-C était la seule fraction associée à la plaque carotide après ajustement de l'âge, du sexe et de l'IMC (OR : 0.007, P : 0.046). D'autre part, les analyses de régression logistique n'ont pas montré d'association significative entre le génotype homozygote sauvage H+H+ du Hind III et l'hypertriglycéridémie (TG \geq 1.5g / l) (P = 0.455), le syndrome métabolique (P = 0.455), l'hypertension (P = 0.802), le diabète type 2 (P = 0.144). En termes de biomarqueurs plasmatiques, bien que statistiquement non significative (p > 0,05), il y a une différence dans les taux de TG qui sont les plus bas chez les porteurs de l'allèle mutant homogène (H-) et des taux de TG élevés chez les porteurs de l'allèle H+. Conclusion : Le niveau inférieur de HDL-C est associé à la plaque carotide, HDL-C, ApoA1, et VLDL-TG à haut niveau mais pas de cholestérol total, et LDL-C sont des paramètres utiles dans l'évaluation de l'athérosclérose initiale dans le syndrome métabolique. Dans cette étude, il n'y a pas d'association entre l'allèle rare (H-) et la protection contre les maladies, et entre les allèles fréquents (H +) et la prévalence de la maladie (hypertriglycéridémie, syndrome métabolique, hypertension, diabète de type 2). Mots clefs : Triglycérides, Lipoprotéines (HDL-C, HDL-TG, LDL-C, LDL-TG, VLDL-C, VLDL-TG), Syndrome métabolique (SM), Epaisseur media intima (EIM), plaque carotide (PC), polymorphisme Hind III de la lipoprotéine lipase.