

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université Abou-Bekr Belkaid Tlemcen
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, des Sciences de la Terre et de
l'Univers
Département de Biologie

Mémoire

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master
en biologie

Option : Biologie Moléculaire et Génétique

Thème

**Facteurs de risques associés aux dyslipidémies dans une
population masculine
et polymorphisme d'insertion délétion I/D du gène ACE.**

Présenté par Mr: Belhedjine Mohamed El Hebri

Soutenu le : 16/06/2015

Devant le jury composé de :

Présidente : Mme Saker Meriem

Grade : MCA

Examinatrice : Mme Brahmi Nabila

Grade : MAA

Promoteur : Mme Dali Majda

Grade : MCA

Année universitaire : 2014 - 2015

DÉDICACES



Je tiens à dédier ce modeste travail à toutes les personnes qui croient en moi, qui m'ont soutenu et m'ont toujours aidé. Merci à tous ceux qui ont eu à guider mes pas depuis l'école primaire à l'Université...

Je dédie ce travail

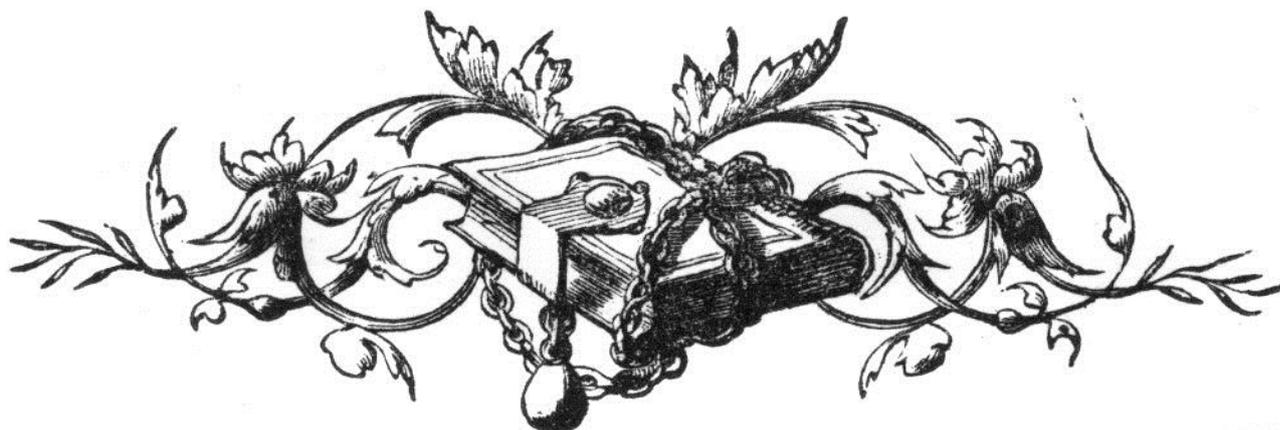
A mes chers parents, qui ont éclairé ma route par leurs compréhensions, leurs sacrifices et leurs affections ainsi que leur soutien moral et matériel

A mon cher frère : Boumediene

A mes chères sœurs

A toute la famille Belhadjine et la famille Malki

A tous ceux que j'aime et qui m'aiment



Remerciements

-Louange à dieu miséricorde et miséricordieux qui m'a octroyé une si bonne sagesse, une volonté titanesque, et qui m'a aidé dans un parcours acharné envers le savoir scientifique.

Mes sincères remerciements anticipés s'adressent :

- + A mon promoteur, Mme **DALI YOUCEF M** Dr à l'Université de Tlemcen pour m'avoir dirigé dans mon ouvrage. Votre gentillesse, votre patience, votre sympathie profonde, et en particulier votre haute compétence qui m'est tant admirée. Merci de votre disponibilité et d'avoir su me conseiller et m'orienter tout au long de ce travail.*
- + Je remercie Mme. **MEDJATI N**, Dr à l'Université de Tlemcen, pour l'aide qu'elle m'a apporté dans ce travail. Ses conseils, ses commentaires, ses corrections et ses qualités scientifiques ont été très précieux pour mener à bien ce travail.*
- + Je remercie Mme **Saker M** Dr à l'Université de Tlemcen ; d'avoir accepté avec une grande amabilité de juger ce travail et m'honoré de sa présidence du jury. Soyez assurée de ma profonde reconnaissance et de ma considération respectueuse.*
- + Je remercie Mme **Brahmi N** Dr à l'Université de Tlemcen ; pour l'honneur qu'elle me fait en acceptant de bien vouloir participer à ce jury de soutenance pour examiner ce travail. Recevez Madame mon profond respect et ma profonde considération.*
- + Au Dr **BOULANOUAR H** de m'avoir orienté et m'encouragé au cours de mon travail, également pour votre gentillesse et votre disponibilité continue.*
- + Au professeur Mme **BOUCHERIT Z**, Directrice du laboratoire de biochimie, pour l'aide qu'elle m'a apporté dans ce travail. Elle a toujours, mis un point d'honneur à nous procurer les produits nécessaires à la recherche, qu'elle en soit remerciée.*

- ✚ *Un remerciement tout particulier au service biochimie de CHU pour leur disponibilité, leur gentillesse et leur compréhension. Plus particulièrement, merci à Mme **RAFOUR F** et Mme **BENYOUCEF Z** pour tout ce qu'elles ont pu faire pour moi depuis mon stage.*

- ✚ *Je souhaite remercier également l'ensemble du personnel du laboratoire de Valorisation Des Actions De L'Homme Pour La Protection De L'Environnement Et Application En Santé Publique, au sein du département de Biologie, Faculté des Sciences de la nature, Vie, Terre et Univers, Université ABOU BAKR BELKAID, TLEMCEM.*

- ✚ *J'adresse mes sincères remerciements à tous les professeurs, intervenants et toutes les personnes qui par leurs paroles, leurs écrits, leurs conseils et leurs critiques ont guidé mes réflexions et ont accepté à me rencontrer et répondre à mes questions durant mes recherches.*

- ✚ *Pour finir je tiens à remercier tous mes amis (es) de ma promotion « Biologie moléculaire et génétique » pour cette aventure de cinq ans qu'on a vécu ensemble, et pour tous les bons moments qu'on a passés.*

A toutes et tous, un grand merci !



LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Séquences des amorces utilisées pour l'amplification du gène ACE	22
Tableau 2 : Données descriptives de la population cas et témoins	25
Tableau 3 : Répartition des IMC de la population cas et témoins	26
Tableau 4 : Distribution des facteurs de risque chez la population cas et témoins	27
Tableau 5 : Données biochimiques de la population cas et témoins	28
Tableau 6 : Mesure des masses corporelles	29
Tableau 7 : Moyenne de concentration des extraits d'ADN et pourcentage de pureté.....	30
Tableau 8 : Résultats de l'Étude du Modèle de Régression Logistique Binaire.....	31
Tableau 9 : Mesures d'Association entre la Variable de Réponse et les Prévisions de Probabilité.....	32

LISTE DES TABLEAUX EN ANNEXES

Tableau A : Absorbance et concentration des extraits d'ADN obtenus à partir des échantillons sanguins.....	57
---	-----------

LISTE DES ABRÉVIATIONS

μA: microampère

ACE : Angiotensin Converting Enzyme

AFCAPS/TexCAPS: Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study

AG : Acides Gras

AGL : Acides gras libres

Apo : Apolipoprotéine

Apo-B : Apolipoprotéine B

Apo-E : Apolipoprotéine E

aβ : les aβlipoprotéïnémies

CETP : protéine de transfert d'esters de cholestérol « Cholesterol ester transfert protein »

CHOL/HDL-C : l'indice d'athérogénicité

CM: chylomicron

CT: cholestérol total

D : Délétion

FDB : Le déficit familial en apolipoprotéine B-100

GPIHBP1: glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein-binding protein 1

HDL: High density lipoprotein

HDL-C: Cholestérol véhiculé par les HDL

HF : Hypercholestérolémie familiale

HTA : Hypertension artérielle

hypoβ : Les hypoβlipoprotéïnémies

I : Insertion

IDL: Intermediate Density Lipoprotein

IMC: Indice de masse corporelle

LDL: low density lipoprotéin

LDL-C: Cholestérol véhiculé par les LDL

LDLR : Récepteur des LDL

Lp (a) : lipoprotéine (a)

LPL : Lipoprotéine lipase

MCA: maladie cardiovasculaire

MRFIT: Multiple Risk Factor Intervention Trial

NCBI: National Center for Biotechnology Information

NHANES: National Health and Nutrition examen Survey

NO: l'oxyde nitrique

PC : proprotéine convertase

PROCAM: Münster Heart Study

SLB : solution de lyse des globules blancs

TE: Tris EDTA

TG: triglyceride

TRL: triglycerids rich lipoportein

TUNFAS: Tunis atherosclerosis risk factors study

VLDL: very low density lipoprotei

WOSCOPS: West of Scotland Coronary Prevention Study

SOMMAIRE

Introduction	1
Synthèse bibliographique.....	2
I. Epidémiologie des dyslipidémies.....	3
1. Distribution et prévalence des dyslipidémies	3
2. Classification des dyslipidémies	4
2.1. Les hyperlipidémies.....	4
2.1.1. Hypertriglycéridémie	4
2.1.1.1. Les troubles liés à l'hypertriglycéridémie	5
2.1.2. Hypercholestérolémie.....	5
2.1.3. Hyperlipidémie mixte.....	5
2.1.4. Hypolipidémies	5
3. Dyslipidémie associées en fonction de l'âge et du sexe.....	6
4. Dyslipidémie associées en fonction de l'indice de masse corporelle	6
5. Dyslipidémie associées en fonction de la prise de tour de taille.....	7
6. Dyslipidémie associées en fonction de la graisse corporelle et le muscle	7
II. Facteurs de risque associés à une dyslipidémie	9
1. Les facteurs de risque non modifiable	9
2. Les facteurs de risque modifiable et le lien avec les dyslipidémies	9
III. La génétique des dyslipidémies.....	11
1. Hypercholestérolémie d'origine primitive.....	11
1.1. Hypercholestérolémie familiale	11

1.2. Hyperlipoprotéinémies	11
1.3. Le déficit en apolipoprotéine B-100.....	12
1.4. Hypercholestérolémies polygéniques	12
2. Hypertriglycéridémie d'origine primitive	12
2.1. Le déficit familial en lipoprotéine lipase	12
2.2. Hypertriglycéridémie familiale grave ou modérée	12
3. Hyperlipidémie mixte d'origine primitive.....	12
3.1. Hyperlipidémie mixte combinée	12
3.2. Dysbétalipoprotéinémie familiale	13
IV. Les progrès récents dans la compréhension des dyslipidémies	13
V. Génétique de l'ACE : enzyme de conversion de l'angiotensine II.....	14
1. Gène de l'ACE	14
2. La protéine ACE	14
3. Polymorphisme de l'ACE I/D et les résultats cliniques.....	15
3.1. Polymorphisme de l'ACE I/D et la performance musculaire.....	15
3.2. Polymorphisme de l'ACE I/D et hypercholestérolémie familiale.....	15
VI. Génétique de l'apo E	15
Matériels et Méthodes.....	17
1. Population étudiée	18
1.2. Questionnaire.....	18
1.3. Prélèvements sanguins.....	18
2. Détermination des paramètres biochimiques.....	19
2.1. Dosage du cholestérol total.....	19
2.2. Dosage des triglycérides.....	19

2.3. Dosage du cholestérol HDL	20
2.4. Evaluation du cholestérol des LDL	20
3. Extraction de l'ADN	20
3.1. Préparation des solutions d'extraction	20
3.2. Technique d'extraction	20
3.2.1. Lyse des globules rouges	20
3.2.2. Lyse des globules blancs	21
3.2.3. Précipitation de l'ADN	21
3.3. Détermination de la pureté de l'ADN	21
4. Détermination du polymorphisme de l'ACE	21
4.1. Condition d'amplification ACE	22
4.1.1. Le Mix	22
4.1.2. Les cycles d'amplification.....	22
4.2. Test d'amplification	22
5. Analyse statistique.....	23
Résultats et Interprétation.....	24
1. Caractéristiques de la population étudiée.....	25
1.1. Âge	25
1.2. Indice de masse corporelle.....	26
1.3. Tension artérielle.....	26
1.4. Tabagisme	26
1.5. Diabète.....	27
1.6. Consanguinité	27
1.7. Antécédent familiaux de maladies cardiovasculaires.....	28

1.8. Antécédent personnel de maladies cardiovasculaires	28
2. Paramètres Biochimiques	29
2.1. Bilan lipidique	29
3. Détermination de la pureté de l'ADN.....	30
4. Détermination de la concentration de l'ADN.....	30
5. Résultats des indications de liaisons	31
6. Analyses d'association entre la dyslipidémie et les paramètres biochimiques,anthropométriques dans la population	31
6.1. Capacités prévisionnelles du modèle logistique	32
Discussion	33
Conclusion	38
Références bibliographiques	41
Annexes	53

Introduction

Les dyslipidémies constituent un des facteurs de risques majeurs de la maladie cardiovasculaire sur lequel nous pouvons intervenir (Niclot *et al.*, 2003).

Elles sont largement conditionnées par des facteurs environnementaux telle qu'une nutrition qualitativement déséquilibrée et inadaptée aux dépenses énergétiques liées à l'activité physique, le diabète Néanmoins, certaines hyperlipémies surviennent plus fréquemment chez les apparentés d'individus atteints d'origine génétique que dans la population générale.

Les causes génétiques sont diverses et au sein d'une population coexistent à la fois des mutations dites causales (mutations touchant le récepteur des LDL) et des polymorphismes rares et d'autres plus communs comme celui de l'apo E et l'ACE (Sztajzel *et al.*, 2004).

La dyslipidémie correspond à une modification qualitative ou quantitative d'un ou plusieurs paramètres des lipides sérique et consiste en une augmentation du taux de ces éléments à cause des troubles du métabolisme des lipoprotéines.

La classification originale des dyslipidémies est basée sur le comportement des lipoprotéines en électrophorèse ou ultracentrifugation (Fredrickson *et al.*, 1965), qui peuvent être classées en :

Dyslipidémies primaires : causées par des troubles génétiques comme origine la mutation de gènes du métabolisme des lipoprotéines et possèdent ainsi un caractère héréditaire.

Dyslipidémies secondaire : constituent la cause la plus fréquente des anomalies lipidiques observées chez l'adulte quand elles se présentent comme une conséquence de régimes, de troubles métaboliques ou endocriniens, la grossesse, ou de la prise d'un traitement médical (Eaton, 2005; Alwaili *et al.*, 2009), et aggravent fréquemment le phénotype lipidique des malades ayant une hyperlipidémie primaire.

Les troubles les plus communs associés à la dyslipidémie secondaire sont: L'hypertension artérielle, l'obésité, le syndrome métabolique, l'intolérance au glucose (Grundy *et al.*, 2006; Grundy, 2007).

Le but de ce travail était d'étudier et de décrire les facteurs de risque et les pathologies associés aux dyslipidémies dans une population masculine et le rôle éventuel du polymorphisme du gène de l'ACE.

Synthèse bibliographique

I. Epidémiologie des dyslipidémies

1. Distribution et prévalence des dyslipidémies

La dyslipidémie a été identifiée comme le facteur majeur de risque cardiovasculaire dans 14 pays du Moyen-Orient et d'Afrique dont l'Algérie (Benabbas, 2013).

La fréquence globale est de 70% et l'Algérie s'offre une moyenne de 62% et se positionne ainsi à la 12^{ème} place parmi les 14 pays dans lesquels l'enquête a été menée (Benabbas, 2013).

Les dyslipidémies ont été dépistées chez 11.31% des individus prélevés sans différence significative selon le sexe. Elles sont plus fréquemment retrouvées chez les 55-59 ans (14.15%), en milieu urbain (13.16%) et dans les hauts plateaux (12.13%) ((ENS 2005 Tahina).

La prévalence des dyslipidémies est de 14.51%. Elle est plus importante chez les femmes (15.93%), et chez les hommes est de (12.52%) mais la prévalence des dyslipidémies chez les diabétiques de type 2 était retrouvée de 78,8%. Elle était plus élevée chez les hommes (ENS 2005 Tahina ; Benabadji, 2013).

Enfin, la prévalence des dyslipidémies dans la population présentant une obésité abdominale selon la classification IDF est de 19,18 % (Chez l'homme, elle est de 19,07 % alors que chez la femme elle est de 19,23 %) (ENS 2010 Tahina).

La fréquence de l'hypercholestérolémie est de 4.57%. Elle est plus élevée chez les femmes (5.18%), les 65 - 70 ans (6.94%), en milieu urbain (5.31%) et dans les hauts plateaux (6.67%) (ENS 2005 Tahina), et elle est plus répandue dans les pays à revenu élevé (OMS, 2011).

La fréquence de l'hypertriglycéridémie est de 14.76%. Elle est plus fréquente chez les (50 - 54 ans et les 60 - 64 ans), en milieu urbain et dans les hauts plateaux. (ENS 2005 Tahina).

La prévalence d'hypercholestérolémie chez la population marocaine âgée de 20 ans et plus est de 29% (chez les hommes 25,9% et 32,0% chez les femmes) (Enpsf, 2011).

Chez les diabétiques dyslipidémiques dans une étude sur la population marocaine. La fréquence est de 55 % des cas, une hypercholestérolémie moyenne dans 65 % des cas et une concentration moyenne des LDL à 1,6g/l dans 63 % des cas. 42 % des patients présentent une hypertriglycéridémie alors qu'une HDL moyen de 0,32g/l est retrouvée dans 45 % des cas (Radi *et al.*, 2009 ; Oulahiane *et al.*, 2011).

Chez les hommes de la population tunisienne, les taux de prévalence varient entre (8 et 14 %). La prévalence de l'hypercholestérolémie est aux alentours de 14,3 %.

Les femmes sont plus touchées que les hommes (15,9 % vs 12,4 %) mais la prévalence de l'hypertriglycéridémie est de 13,6 %. (Ben Romdhane, 2001).

2. Classification des dyslipidémies

Une classification internationale des dyslipidémies a été établie par Fredrickson, repose sur la migration des lipides sériques à l'électrophorèse, il décrit ainsi 6 phénotypes (Michel Schorderet et coll, 1998).

Les dyslipidémies de type I qu'on observe une augmentation élevée des TG plasmatiques liée à une augmentation des chylomicrons.

Les dyslipidémies de type IIa caractérisées par une augmentation du cholestérol (> 2.50 g/l) associée aux LDL (LDL-C).

Les dyslipidémies de type IIb caractérisées par une augmentation des lipoprotéines VLDL et LDL, ce qui entraîne une augmentation du cholestérol et des triglycérides plasmatique.

Les dyslipidémies de type III est la conséquence d'une augmentation des particules IDL et des remnants de chylomicrons dans le plasma.

Les dyslipidémies de type IV consiste en une augmentation des VLDL-TG et une diminution du HDL-C. le LDL-C n'est pas modifiée.

Les dyslipidémies de type V c'est une hypertriglycéridémie causée par une augmentation conjointe des VLDL et des CM.

2.1. Les hyperlipidémies

Les hyperlipidémies regroupent l'hypercholestérolémie, l'hypertriglycéridémie, l'hyperlipidémie mixte ou encore l'hyperchylomicronémie, selon le(s) type(s) de lipides dont le taux est élevé.

2.1.1. Hypertriglycéridémie

L'hypertriglycéridémie est définie comme une concentration anormale de TG dans le sang, un taux de triglycérides normal est inférieur ou égal à 1,5 g/L (Pejic et Lee, 2006).

L'hypertriglycéridémie modérée (souvent entre 1,5 et 4 g/l), baisse du taux de cholestérol HDL (< 0,35 g/l), augmentation modérée du taux de LDL cholestérol (entre 1,30 et 1,59 g/l), et altérations de la composition des LDL (Ziegler *et al.*, 1998 ; Chanu, 1999).

Cette anomalie métabolique est principalement due à la surproduction et / ou à la diminution du catabolisme des lipoprotéines riches en TG (TRL) (Chan *et al.*, 2013).

2.1.1.1. Les troubles liés à l'hypertriglycéridémie

L'accumulation des résidus de CM et des VLDL dans le plasma chez l'homme est provoquée par un déficit ou l'absence d'ApoE nécessaire à la fixation aux récepteurs lipoprotéines, la déficience en lipase hépatique (Rubinstein *et al.*, 1985). Même la surproduction de particules VLDL serait également une cause d'augmentation relative des remnants (Cortner *et al.*, 1991).

2.1.2. Hypercholestérolémie

L'hypercholestérolémie est généralement due à une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux. Les contributions génétiques sont généralement dues à des effets additifs de défauts de gènes multiples. Un certain nombre de causes secondaires existent, notamment le diabète de type 2, l'obésité, l'hypothyroïdie (Bhatnagar *et al.*, 2008).

Souvent chez les hommes d'âge moyen que la cholestérolémie totale était corrélée positivement et de façon exponentielle avec le risque coronaire, un risque lié à la cholestérolémie varie suivant les populations, l'âge, le sexe et les pathologies associées (Anderson *et al.*, 1987 ; Martin *et al.*, 1986).

Les hypercholestérolémies primaires : on distingue celles qui concernent le HDL-C et celles qui impliquent le LDL-C (Goldstein *et al.*, 1973 ; Inazu *et al.*, 1990).

2.1.3. Hyperlipidémie mixte

Les hyperlipidémies mixtes sont caractérisées par une augmentation conjointe des concentrations plasmatiques de cholestérol et de TG (Kolovou *et al.*, 2005; Chan *et al.*, 2006).

2.1.4. Hypolipidémies

Les hypolipidémies sont liées à des mutations de l'apo-B qui peut être total ($\alpha\beta$) ou partiel ($\text{hypo}\beta$) (Gregg et Wetterau, 1994) même des concentrations effondrées en HDL-C qui conduit à la voie inverse du cholestérol vers le foie (Brunham *et al.*, 2008; Tang, 2009).

3. Dyslipidémie associées en fonction de l'âge et du sexe

Sur la base de nombreuses études épidémiologiques, il est bien établi que la prévalence de taux élevé de triglycérides chez les hommes et le risque aux accidents cardio-vasculaires augmente avec l'âge par rapport aux femmes. (Meyer *et al.*, 2006) puisqu'elles possèdent une importante production d'œstrogène et peut avoir des effets cardioprotecteurs (Wang *et al.*, 2011).

Au contraire, l'augmentation de la prévalence de l'hypercholestérolémie avec l'âge n'a été trouvée que chez les femmes (Hasegawa *et al.*, 2005) parce que chez l'homme, cette augmentation se stabilise généralement autour de 45 ans à 50 ans (Brian *et al.*, 2014).

Il y a plusieurs facteurs qui contribuent aux changements du taux de cholestérol liés à l'âge. Tout d'abord, l'activité LDLR a tendance à diminuer avec l'âge conduisant à une augmentation de la circulation de LDL (Mahley, 1983). Une diminution de la conversion du cholestérol en acides biliaires avec l'âge contribue également à une augmentation du cholestérol sérique en fonction de l'âge (Kroll, 2012).

La baisse des taux de cholestérol total chez les personnes âgées a été observé pour coïncider avec des changements alimentaires (Garry *et al.*, 1992), la perte de poids, une diminution de la graisse corporelle, et l'utilisation des statines et d'autres médicaments (Carroll, *et al.*, 2005).

Les changements hormonaux observés chez les femmes contribuent également aux changements du cholestérol liés à l'âge.

4. Dyslipidémie associées en fonction de l'indice de masse corporelle

La forte prévalence du surpoids et de l'obésité est un problème majeur de santé publique. Selon les estimations mondiales de l'OMS faites pour 2014, plus de 1,9 milliard d'adultes (Âgés de 18 ans et plus) étaient en surpoids. Sur ce total, plus de 600 millions étaient obèses.

L'estimation de la prévalence du surpoids et des différents types d'obésité a été mesurée selon des intervalles, pour définir le surpoids (IMC de 25 à 29,9) et l'obésité correspond à un IMC supérieur ou égal à 30 (Brown *et al.*, 2000).

En tant que maladie chronique, l'obésité présente plusieurs similitudes avec l'hypertension et l'hypercholestérolémie. Une enquête nationale sur les adultes (NHANES) III data, qui quantifie l'association entre l'hypertension et/ou la dyslipidémie en fonction de l'IMC chez les hommes et les femmes dans divers groupes ethniques (Manson *et al.*, 1990 ; Must *et al.*, 1999).

L'augmentation de la prévalence de l'hypercholestérolémie associée à une augmentation de l'IMC était plus élevée chez les jeunes hommes, ensuite les hommes âgés entre 20 à 39 ans avec un IMC supérieure à 27 avaient plus de deux fois la prévalence de l'hypercholestérolémie que les hommes de cette même tranche d'âge mais avec un IMC inférieure à 25.

A tous les niveaux de l'IMC, la prévalence de l'hypercholestérolémie est continue à augmenter chez les hommes selon les tranches d'âges (20 à 39) et (40 à 59) est restée relativement stable dans le groupe âgé de (60 à 79), puis diminué dans le groupe le plus âgé.

Un amaigrissement de 10kg peut entraîner une baisse de 10% du taux de cholestérol total, de 15% du LDL-C, de 30% des TG, et une augmentation de 8% du HDL-C (OMS, 2013).

5. Dyslipidémie associées en fonction de la prise de tour de taille

On distingue deux formes de répartition de la graisse : la répartition en forme de bouée où les cellules graisseuses s'accumulent essentiellement dans la région abdominale, et la répartition en forme de poire, plutôt féminine, où la graisse envahit les hanches et les cuisses.

La «bouée» abdominale due à une accumulation de graisse superficielle et viscérale s'associe à un risque dyslipidémique et beaucoup plus élevé le risque de maladie cardio-vasculaire.

Ce qui est déterminant, c'est donc le tour de taille, mesuré au niveau du nombril, le risque est plus élevé chez l'homme (tour de taille de plus de 102 cm) et chez la femme (tour de taille plus de 88 cm) (Raoux, 2006). L'alerte métabolique semble bien adaptée à la prise des mesure du tour de taille et du taux de triglycérides permettent ainsi de détecter les patients à risque.

On peut estimer qu'environ 20 à 25 % des sujets adultes présentent un syndrome métabolique. Cette prévalence est généralement plus élevée chez les hommes que chez les femmes et augmente avec l'âge (Raoux, 2006).

En outre, on s'est aperçu que les concentrations en triglycérides et en HDL cholestérol sériques montrent une évolution très favorable à la suite d'une perte de poids chez les personnes ayant un rapport tour de taille/tour de hanches élevé (OMS, 2013).

6. Dyslipidémie associées en fonction de la graisse corporelle et de la masse maigre

Pour pouvoir étudier la composition corporelle pour un sujet « idéal - de référence » (le muscle squelettique représente 40 % du poids corporel, le tissu adipeux 20 %, la peau 7 %, le foie et le cerveau 2,5 % chacun, le cœur et les reins 0,5 %) qui permet de mieux comprendre la physiopathologie de nombreuses affections, et aussi dans certains cas d'en suivre l'évolution pour guider le traitement (Barbe *et al.*, 2005).

La composition corporelle permet de mesurer la masse grasse correspond aux triglycérides stockés dans les adipocytes, quelle que soit leur localisation anatomique; ce compartiment est virtuellement dépourvu d'eau dont l'excès caractérise l'obésité d'où L'IMC est un outil simple d'évaluation, mais on sait que la masse grasse peut varier de façon importante pour un même IMC.

La masse maigre de l'organisme est essentiellement constituée d'eau, correspond aux parenchymes des organes et aux muscles et est caractérisée par des dépenses énergétiques élevées en comparaison au tissu adipeux (Tappy *et al.*, 2000).

Une distribution de la graisse corporelle est associée à la disponibilité des AGL en excès, souvent associée à une accumulation de graisse viscérale ce qui peut conduire à une résistance à l'insuline et des complications métaboliques (Jensen, 2008).

Ni les différences régionales dans l'absorption des triglycérides par la lipolyse, ni les différences régionales dans l'absorption du tissu adipeux ne peuvent expliquer comment les différences dans la répartition des graisses corporelles sont maintenues entre les hommes et les femmes, seul les adipocytes prennent directement jusqu'à la circulation des AGL dans l'état post absorptif et que les différences dans l'efficacité d'absorption d'AGL sont liées à la distribution de la graisse corporelle (Shadid *et al.*, 2007).

Cette voie d'absorption directe des AGL est plus efficace dans le tissu adipeux sous-cutané chez les femmes par rapport aux hommes.

Le tissu adipeux est considéré comme un site majeur pour le dédouanement des Lp riches en TG. Dans la mesure où cette fonction peut être altérée chez l'obèse, en particulier l'obésité supérieure du corps, cela pourrait contribuer à l'hypertriglycéridémie associée à cette condition (Jensen, 2008).

La description des effets additifs sur le muscle squelettique des altérations métaboliques induites par le vieillissement et l'obésité a conduit sur l'identification d'une perte de masse maigre liée à l'avancée en âge (la sarcopénie), ces deux facteurs affecte la composition corporelle et augmente les conséquences de cette dysfonction musculaire (Walrand *et al.*, 2007).

Il est nécessaire de s'intéresser à l'excès de poids dans la population des plus de 65 ans de peur de favoriser les carences et l'apparition d'une malnutrition protéino-énergétique, qui apparait plus fréquentes a partir de cette tranche d'âges. On peut constater que l'efficacité des traitements des affections liées à l'obésité, dyslipidémie, maladie cardiovasculaires va sans aucun doute allonger la durée de vie des personnes obèses, qui mourraient prématurément de maladies métaboliques, laissant le temps aux conséquences musculaires, articulaires, cardiovasculaires et néoplasiques de se développer (Walrand *et al.*, 2007).

II. Facteurs de risque associés à une dyslipidémie

1. Les facteurs de risque non modifiable

L'âge et le sexe masculin sont des facteurs de risque cardiovasculaire est considéré comme facteur de risque à prendre en compte a partir de 45 ans chez l'homme et 55 ans chez la femme (Cambou *et al.*, 1996).

L'hérédité cardiovasculaire est un facteur de risque prédomine aussi dans l'incidence des facteurs de maladie coronaire, les antécédents d'un parent de premier degré d'infarctus du myocarde augmente significativement le risque de coronaropathie (Ciruzzi *et al.*, 1997 ; Andresdottir *et al.*, 2002).

Les hyperlipoprotéïnémies génétiques accélèrent les risques de survenue de complications cardiovasculaires l'exemple d'hypercholestérolémie (Georges, 2001 ; Afssaps, 2005).

2. Les facteurs de risque modifiable et le lien avec les dyslipidémies

Il existe des liens manifestes entre dyslipidémie et hypertension artérielle. Ces deux pathologies nécessitent des modifications du mode de vie pratiquement identiques : correction du surpoids, réduction de la consommation des graisses saturées et d'alcool et augmentation de l'activité physique. L'hypertension artérielle est un facteur de risque cardiovasculaire même après traitement (Joel *et al.*, 1998).

L'association dyslipidémie-hypertension artérielle augmente le risque de survenue d'atteinte cardiovasculaire, une surveillance annuelle est donc nécessaire de toutes les constantes lipidiques car HTA constitue une conséquence quasi systématique d'une dyslipidémie (Afssaps, 2005).

L'interruption du tabac est, à côté du traitement de l'hypercholestérolémie, l'un des éléments majeur de la prise en charge du risque cardiovasculaire car c'est l'un des facteurs de risque qui contribue au développement de plaques dans les artères, fait augmenter le risque de formation de caillots sanguins, réduit l'apport en oxygène dans le sang, fait augmenter la pression artérielle et fait travailler le cœur plus fort (Katsiki *et al.*, 2013).

Le tabagisme et hypercholestérolémie apparaissent ainsi comme des facteurs de risque synergiques du développement de l'athérosclérose et des indicateurs absolu aux MCV (Alberti *et al.*, 2009). Les patients dyslipidémiques doivent être informés et motiver pour l'arrêt du tabac.

L'obésité est évaluée par l'indice de masse corporelle IMC (poids/taille²), on parle d'obésité quand il est supérieur ou égale à 30, IMC peut mieux prédire le risque aux deux extrêmes de la distribution (maigre et obèse). Les informations sur le type et la distribution des graisses

peuvent être important pour la prédiction du risque individuel, en particulier lorsque l'IMC est dans la moyenne (Benderly *et al.*, 2010).

L'obésité androïde est un élément d'orientation en faveur de l'existence d'une hyperlipidémie (Reeder *et al.*, 1996 ; Grover *et al.*, 1999), de plus, ce type d'obésité est positivement corrèle aux pathologies coronariennes (Larsson *et al.*, 1984 ; Lee *et al.*, 1993).

L'obésité androïde associée à un HDL bas, à une glycémie ou une pression artérielle limite est un facteur de risque majeur des accidents coronaires.

Le diabète de type 2 est considéré comme l'épidémie du XXI^{ème} siècle par l'OMS. D'autant plus que c'est un facteur de risque cardiovasculaire majeur qui touche préférentiellement les artères des membres inférieurs que les artères cardiaques ou coronaires (Grimaldi *et al.*, 1999).

Un lien important entre l'hyperglycémie et la dyslipidémie, avec augmentation de la concentration de triglycérides, diminution du HDL-C et augmentation des VLDL (Matsumoto, 1994 ; U.K, 1997 ; Niskanen *et al.*, 1998).

L'hyperglycémie serait athérogène par 4 mécanismes : dyslipidémie avec production accrue de VLDL et glyco-oxydation des Lp (Semenkovich *et al.*, 1997), athérosclérose accélérée liée à la glyco-oxydation de la matrice extracellulaire (Capron, 1996), dysfonction endothéliale avec diminution du NO (Hsueh *et al.*, 1997) et thrombose (Jokl *et al.*, 1997).

Une faible concentration de cholestérol HDL (HDL-C < 0,35 g/l quel que soit le sexe).

L'hypertriglycéridémie est une composante du syndrome métabolique associé le plus significativement avec l'expression de complications cardiovasculaires (Zhang *et al.*, 2009).

Le syndrome métabolique se caractérise par des altérations comprenant l'obésité abdominale, la résistance à l'insuline, des dyslipidémies (augmentation des concentrations d'apo-B et de TG, diminution du niveau de HDL-C), l'inflammation et l'HTA (Reaven, 1988 ; Executive, 2001).

Selon le National Education Cholestérol Program le syndrome métabolique est défini par des critères :

- ❖ Tour de taille >102 cm chez l'homme / 88 cm chez la femme.
- ❖ Concentration de triglycérides \geq (1,50g/l).
- ❖ Concentration de HDL-cholestérol < (0,40g/l) chez l'homme et (0,50g/l) chez la femme.
- ❖ Pression artérielle systolique/diastolique \geq 130/85 mm Hg.
- ❖ Glycémie à jeun \geq (1,10g/l).

La fréquence de l'obésité abdominale et une concentration basse de HDL-C est plus élevée chez la femme que chez l'homme (Afssaps, 2005).

Le seul facteur protecteur des dyslipidémies est une HDL-cholestérolémie élevée, supérieure ou égale à 0,60g/l, qui possède un rôle anti-athérogénique et tend à considérer son taux élevé comme un facteur prédictif indépendant de protection de l'athérosclérose, soustraire alors un risque au score de niveau de risque (Joel *et al.*, 1998 ; Afssaps, 2005).

III. La génétique des dyslipidémies

1. Hypercholestérolémie d'origine primitive

1.1. Hypercholestérolémie familiale

L'HF est une affection génétique fréquente, résultant d'une mutation du gène codant pour le LDLR. Elle se transmet selon un mode autosomique dominant et se manifeste par une augmentation du LDL-C tout au long de la vie suite à un déficit en LDLR, provoque des complications cardiovasculaires.

On peut séparer la population atteinte d'HF en deux groupes :

- ✓ Les sujets hétérozygotes ayant hérité d'un seul allèle muté avec un taux plasmatique de CT est compris entre 3,50 et 5,50g/l et avec un taux de LDL-C est deux à trois fois plus élevé que chez les sujets sains.
- ✓ Les sujets homozygotes porteurs de deux allèles mutés avec un taux de CT entre 6,0 et 12,0 g/l, et de LDL-C est deux à trois fois plus fort que chez les hétérozygotes (Goldstein *et al.*, 1973).

Les conséquences sont une clairance des LDL et IDL diminuée qui se manifeste par des plaques de xanthomes tendineux apparais chez la majorité des patients non traités de plus de 50 ans qui peut être aggravée par des facteurs secondaires, en particulier l'hypothyroïdie. (Joel *et al.*, 1998 ; Bertram, 2000 ; Gagné *et al.*, 2007).

1.2. Hyperalipoprotéïnémies

Les hyperalipoprotéïnémies caractérisées par une augmentation du HDL-C et de l'apo-AI sans augmentation du LDL-C. C'est une pathologie silencieuse à transmission autosomique dominante dont le gène muté est la CETP (Inazu *et al.*, 1990).

1.3. Le déficit en apolipoprotéine B-100

C'est une hypercholestérolémie autosomique dominante de type IIa qui implique un défaut de clairance des LDL concernant le ligand du LDLR, l'apo-B qui est mutée dans son domaine de liaison au LDLR (Joel *et al.*, 1998 ; Bertram, 2000).

1.4. Hypercholestérolémies polygéniques

Elle est probablement causée par l'association d'anomalies génétiques mineures et de facteurs environnementaux, elles se manifestent par des plaques d'athéroscléroses précoces (Joel *et al.*, 1998).

2. Hypertriglycéridémie d'origine primitive

2.1. Le déficit familial en lipoprotéine lipase

Cette anomalie est due à une transmission autosomique récessive entraînant l'accumulation des résidus de CM circulants dans le plasma chez l'Homme. Le déficit en LPL ou de l'un de ces cofacteurs induit une lipolyse des TG diminuée. Sur le plan clinique, cela se traduit par des xanthomes éruptifs et des pancréatites aiguës répétées (Joel *et al.*, 1998 ; Bertram, 2000).

2.2. Hypertriglycéridémie familiale grave ou modérée

Elle est induite par une transmission autosomique dominante avec une augmentation des VLDL, la valeur des TG est souvent normale jusqu'à l'âge adulte, lorsque l'expression est tardive, et peut se manifester cliniquement par des xanthomes éruptifs, des rétinites lipémiques, des pancréatites aiguës mais surtout par des plaques d'athéroscléroses précoces (Joel *et al.*, 1998 ; Bertram, 2000).

3. Hyperlipidémie mixte d'origine primitive

3.1. Hyperlipidémie mixte combinée

C'est une atteinte d'origine autosomique dominante, qui entraîne une augmentation des VLDL et/ou des LDL avec une baisse des HDL circulants, c'est la cause d'une sécrétion consécutive des VLDL qui entraîne la formation précoce de plaques d'athéroscléroses (Joel *et al.*, 1998).

3.2. Dysbétalipoprotéinémie familiale

L'hyperlipidémie de type III est une maladie rare, le plus souvent autosomale récessive qui nécessite l'homozygotie pour les isoformes de l'apoE2 ainsi que d'autres facteurs provoquant des hyperlipidémies. Elle est caractérisée par un bilan où le taux des IDL, CM et de VLDL est augmenté, et d'une diminution des LDL et HDL (Joel *et al.*, 1998 ; Genest *et al.*, 2009).

IV. Les progrès récents dans la compréhension des dyslipidémies

La découverte de *PCSK9*, troisième gène impliqué dans l'hypercholestérolémie à transmission autosomique dominante qu'il a un impact sur les récepteurs des LDL, car son expression est induite par les statines (Dubuc *et al.*, 2004) et limiterait donc leur action en diminuant le nombre des récepteurs des LDL à la surface cellulaire (Langhi, 2009).

Ainsi qu'il agit en augmentant la biosynthèse hépatique des lipoprotéines riches en apo-B 100 donc l'effet principalement étudié de *PCSK9* est de réguler la variation du taux de récepteurs des LDL à la surface cellulaire (Abifadel *et al.*, 2006) et que les mutations de *PCSK9* peuvent induire soit une hyper soit une hypocholestérolémie (pour revue : (Abifadel *et al.*, 2009) grâce à l'effet gain ou perte de fonction de *PCSK9* associées à des taux de LDL-C.

La découverte de la protéine GPIHBP1, qui a un rôle clef dans le métabolisme des TG, a été associée à l'expression d'hypertriglycéridémie sévère et rare chez l'humain (Guay, 2010).

L'une des avancées majeures dans la compréhension du rôle exact du gène *APOE* et de ses différentes isoformes, dans le cerveau mais également au niveau de l'organisme tout entier, C'est que le produit du gène *APOE* intervient dans la physiologie normale du cerveau (transport du cholestérol, remodelage synaptique) et intervient aussi dans l'apparition et l'évolution des lésions observées chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer (Gosselet, 2012).

L'ézétimibe est un inhibiteur de l'absorption du cholestérol qui entraîne une diminution du LDL-C d'environ 20 % avec une tolérance qui est dans les essais cliniques disponibles très bonne (Bruckert *et al.*, 2003), La rosuvastatine est une statine de synthèse hydrophile de demi-vie longue. Son efficacité en termes de baisse du LDL-C, et fait intéressant, une augmentation du HDL-C de 7,7 à 9,6% (Bruckert, 2005).

La protéine plasmatique de transfert des phospholipides (PLTP) joue un rôle important dans le métabolisme intra vasculaire des HDL et de le ramener des tissus périphériques vers le foie. Elle peut également intervenir dans la synthèse et dans la sécrétion des Lp contenant l'apoB, une nouvelle fonction dont sa capacité de favoriser l'assemblage et la sécrétion des Lp pro-athérogènes apparaît dans la distribution plasmatique et tissulaire de la vitamine E donc la PLTP semble représenter un nouveau facteur de risque et constitue une cible potentielle dans la prévention et le traitement de l'athérosclérose (Lagrost *et al.*, 2002).

V. Génétique de l'ACE : enzyme de conversion de l'angiotensine II

1. Gène de l'ACE

Le gène de l'ACE humain est localisé sur le chromosome 17 en position 17q23, Le polymorphisme dans ce gène comprend deux variant : I (Insertion) et D (Délétion) d'un fragment de 287 Pb présent dans l'intron 16 de ce gène (Rigat *et al.*, 1990).

Il y a seulement 34 polymorphismes génétiques situés dans des régions codantes du gène ACE parmi les 160 polymorphismes répertorié Selon le (NCBI) (Sayed-Tabatabaei *et al.*, 2006).

Certains auteurs ont montré l'existence d'une relation entre le génotype DD et un IDM précoce chez les individus de sexe masculin (Cambien *et al.*, 1994).

L'utilisation du polymorphisme I / D comme un marqueur valable pour étudier les associations entre le polymorphisme fonctionnel inconnu et les conditions physiopathologiques c'est une avancé pratiquer dans plusieurs études.

La concentration d'ACE plasmatique est étroitement liée au génotype. Elle est significativement plus basse en cas de génotype II, intermédiaire en cas de ID, et élevée en cas de DD (Rigat *et al.*, 1990).

Il y avait des preuves cohérentes pour soutenir une association entre le polymorphisme de l'ACE I/D et l'intolérance au glucose, y compris une augmentation de la fréquence des génotypes contenant des allèles-I dans le groupe de syndrome métabolique, qui avaient tous des dyslipidémies (Neil Thomas, 2001). Ainsi l'observation d'une faible association entre le taux de cholestérol et le polymorphisme de l'angiotensinogène, reste à confirmer la relation actuelle entre ce polymorphisme et le métabolisme lipidique (Neil Thomas, 2001).

2. La protéine ACE

L'ACE joue un rôle important dans le tonus et la perméabilité vasculaire par la formation d'angiotensine II (vasoconstrictrice) qui est le principal produit actif du système rénine-angiotensine et par la dégradation des kinines, en particulier la bradykinine (vasodilatatrice) un peptide capable de favoriser la libération des médiateurs vasculaires importants, y compris NO (Carluccio *et al.*, 2001).

L'ACE est synthétisée par les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins donc elle est considérée comme un marqueur d'altération endothéliale selon leur effets pour l'ensemble de l'homéostasie vasculaire.

Les effets de l'ACE font en sorte qu'elles agissent directement pour augmenter la quantité de fluide dans le sang et à augmenter la pression artérielle. L'angiotensine II favorise activation, la prolifération et la migration des cellules musculaires, en plus, des propriétés chimiotactiques pour les cellules inflammatoires ainsi que la production de la matrice par stimulation de diverses cytokines et facteurs de croissance (Carluccio *et al.*, 2001 ; Baudin, 2005).

3. Polymorphisme de l'ACE I/D et les résultats cliniques

3.1. Polymorphisme de l'ACE I/D et la performance musculaire

Plusieurs études ont rapporté une association positive entre l'allèle D et des changements dans la masse ventriculaire gauche, ensuite ils ont constaté une association entre le polymorphisme de l'ACE et la performance physique. (Montgomery *et al.*, 1997).

L'association de l'allèle I avec une endurance améliorée est en ligne avec l'association de l'allèle D avec hypertrophie ventriculaire gauche donc les porteurs de l'allèle D peuvent développer une hypertrophie attribuable à une inférieure efficacité métabolique (Sayed-Tabatabaei *et al.*, 2003).

3.2. Polymorphisme de l'ACE I/D et hypercholestérolémie familiale

La détermination des génotypes d'ACE et l'incidence de l'infarctus du myocarde pour 213 patients adultes atteints de l'HF hétérozygote ou FDB, ils ont constaté que le génotype DD était significativement plus fréquent chez les hommes atteints d'IDM par rapport à ceux portant le génotype II ou DI (O'Malley *et al.*, 1998).

Il a été démontré une association positive entre l'allèle D et l'augmentation de l'incidence d'infarctus du myocarde et les maladies coronariennes observé chez les patients avec une hypercholestérolémie familiale hétérozygote et/ou un déficit en Apo-B-100 qui due à des différences dans les concentrations de LDL.

Cette relation entre le génotype DD et le risque de rupture de la plaque chez les patients avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote est expliqué par un taux très élevé de LDL promouvoir une augmentation des forces de cisaillement locales sur les parois artérielles qui augmente le risque de rupture et de dysfonction endothéliale. (Amant *et al.*, 1997).

VI. Génétique de l'apo E

Le gène de l'apolipoprotéine E est unique et situé à l'extrémité centromérique de l'ensemble d'une famille de gènes codant pour le groupe apolipoprotéine (E, C-I, et C-II), sur le bras long du chromosome 19 dans la région q13.2.

Ce gène de 3.7 Kb, comporte quatre exons et trois introns (Robitaille, 1994 ; Soulie, 1998). Le premier exon est non codant, le deuxième exon code pour un peptide signal, le troisième exon pour les 61 premiers acides aminés et le quatrième pour l'essentiel de la protéine mature (Ki paik *et al.*, 1985 ; Das *et al.*, 1985).

L'Apo E est une protéine de 317 acides aminés soit 34.2 kDa après excision, la protéine mature obtenue est de 299 acides aminés, au cours de la lipolyse, l'Apo E est échangée entre les VLDL et les HDL. La conformation des isoformes E3 et E4 est différente selon les lipoprotéines et est modifiée au cours de la lipolyse (Tetali *et al.*, 2010 ; den Hartigh *et al.*, 2012).

Le gène Apo E est génétiquement polymorphe avec trois allèles communs nommés $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$, produisant trois isoformes de la protéine, c'est à dire E2, E3 et E4, qui diffèrent dans la séquence d'acides aminés aux positions 112 et 158, résultant en six génotypes distincts.

L'isoforme la plus fréquente E3 contient une cystéine au site 112 et une arginine au site 158. L'isoforme E2 contient une cystéine au site 158 et l'E4 contient une arginine au site 112 (Chaaba *et al.*, 2008).

L'intérêt de ce polymorphisme génétique c'est qu'il modifie la fonction de la protéine produite et par conséquent à un impact significatif sur le profil lipidique de la majorité des populations étudiées (Mahley, 1988 ; Dallongeville *et al.*, 1992) et sur l'expression d'autres troubles lipidiques (Eichner *et al.*, 1993).

Matériel et méthodes

1. Population étudiée

L'étude que nous avons entreprise est de type cas témoins. La population étudiée comprend 52 sujets (26 patients dyslipidémiques et 26 patients témoins). Les sujets admis étaient d'âge compris entre 35 et 80 ans, résidants dans la wilaya de Tlemcen.

Ce travail a été réalisé au niveau du laboratoire d'analyse du Centre Hospitalier Universitaire de Tlemcen (CHU-Tlemcen) service de Biochimie (de février à mars 2015), ainsi qu'au laboratoire de Valorisation Des Actions De L'Homme Pour La Protection De L'Environnement Et Application En Santé Publique, au sein du département de Biologie, Faculté des Sciences de la nature, Vie, Terre et Univers, Université ABOU BAKR BELKAID, TLEMEN.

1.2. Questionnaire

Par l'intermédiaire d'un questionnaire, différentes mesures anthropométriques ont été réalisées (voir annexes).

A l'aide d'un moniteur de composition corporelle, la balance (OMRON) utilise un courant électrique extrêmement faible (500 μ A) pour déterminer le pourcentage de la masse grasse, la masse maigre et l'IMC en fonction de la taille, du poids, de l'âge et du sexe du patient.

1.3. Prélèvements sanguins

Les prélèvements sanguins ont été réalisés le matin (de 8h:00 à 10h:00) après une nuit de jeûne (12h). Le sang avait été prélevé par ponction de la veine du pli du coude, 10 mL sont recueillis sur des tubes EDTA pour l'étude moléculaire et 5 mL sont recueillis sur un tube sec pour le dosage des paramètres lipidiques.

Les tubes EDTA (anticoagulant et inhibiteur des nucléases, permettant ainsi à l'ADN de rester intact et ne pas se dégrader) nous ont permis de constituer notre banque d'ADN.

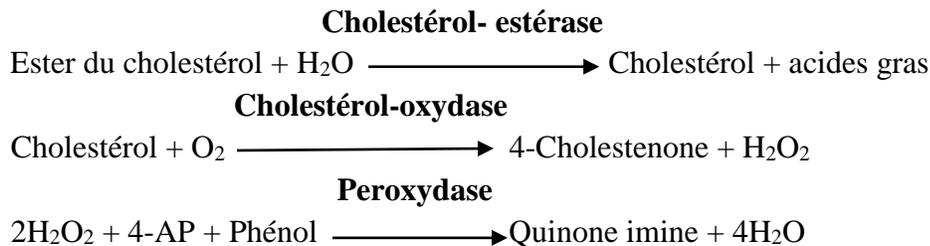
Les tubes secs ont été acheminés immédiatement au laboratoire et centrifugés à froid à 4000 tours /minutes pendant 15 minutes (centrifugeuse Human) afin de récupérer le sérum qui est utilisé pour le dosage des (cholestérol total, triglycérides et le cholestérol-HDL). Cette opération est réalisée le jour même du prélèvement. Les échantillons ont été ensuite congelés à -20°C jusqu'à analyse.

2. Détermination des paramètres biochimiques

2.1. Dosage du cholestérol total (CT) : (Beckman CX9)

Les esters de cholestérol sont hydrolysés par un cholestérol estérase en cholestérol libre et acide gras. Le cholestérol libre produit et celui préexistant sont oxydés par un cholestérol oxydase en cholesténone et peroxyde d'hydrogène. Ce dernier, en présence de peroxydase, est oxydé en composé coloré. La production de la quinone imine rouge est mesurée à 505 nm et est proportionnelle à la concentration du cholestérol dans l'échantillon.

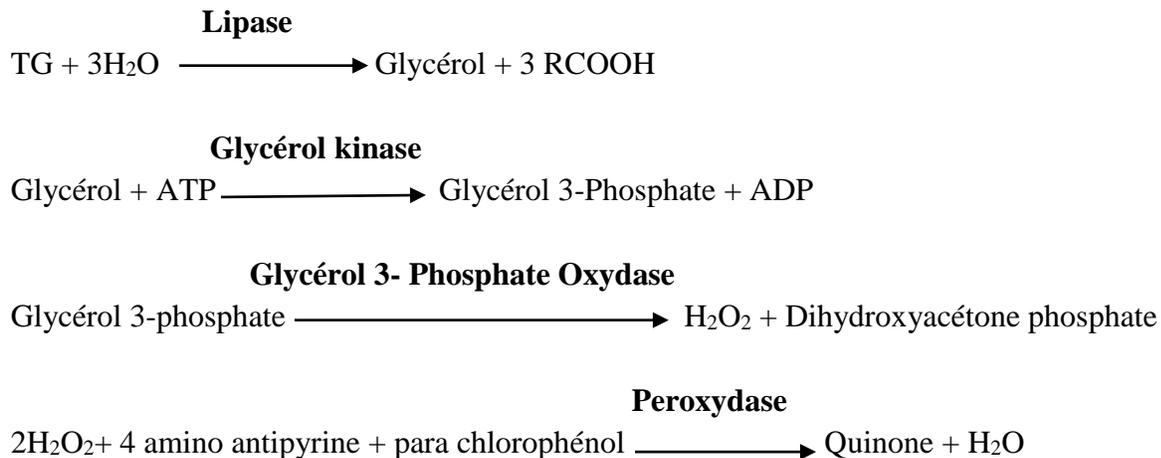
Schéma réactionnel



2.2. Dosage des triglycérides (TG) (Beckman CX9)

L'hydrolyse rapide et complète des triglycérides en glycérol et acides gras, par une lipoprotéine lipase de micro-organismes. Le glycérol formé est ensuite transformé en glycérol-3-phosphate, puis oxydé en dihydroxyacétone-phosphate avec formation d'eau oxygénée. En présence de peroxydase, l'eau oxygénée formée réagit, dans une réaction avec l' amino-4 phénazone et le chloro-4 phénol pour former un dérivé coloré rouge.

Schéma réactionnel



2.3. Dosage du cholestérol HDL (semi manuelle)

Il est effectué par précipitation sélective des autres lipoprotéines grâce au réactif Dextran sulfate associé au chlorure de magnésium, suivie d'une centrifugation du précipité pendant 15 mn à 4000 tours /mn (centri Human). Le HDL cholestérol (surnagent) est ensuite dosé par la même technique sur l'automate (Beckman CX9) que le cholestérol total.

- **Précipitant HDL**

Pour un volume final de 5mL de précipitant HDL, on pèse 50 mg Dextran sulfate (labo SIGMA). Ajouter 1,25 mL chlorure de magnésium ($MgCl_2$), 2,5 mL d'Azide de sodium pour éviter la contamination bactérienne. Puis compléter avec l'eau distillée.

2.4. Evaluation du cholestérol des LDL

Le calcul est effectué par la formule de Friedewald à condition que les TG soient inférieures à 3.5g/L.

$$\text{LDL-C} = \text{CT} - [\text{HDL-C} + (\text{TG} / 5)] \text{ en g / L}$$

Lorsque les mesures de triglycérides dépassent 3,5 g/L nous ne pouvons pas les calculés par manque de réactif de LDL.

3. Extraction de l'ADN

La méthode d'extraction d'ADN utilisée dans notre étude est celle utilisant des solvants non organiques. La méthode au NaCl (**Salting out**). Cette technique comporte les étapes suivantes.

3.1. Préparation des solutions d'extraction (voir annexes)

3.2. Technique d'extraction

3.2.1. Lyse des globules rouges

Après décongélation au bain marie à 37°C, la lyse des globules rouges est réalisée en complétant le volume de sang avec une solution hypotonique TE 10/10 jusqu'à 10 mL.

Après lavage, les tubes sont mis dans la glace pendant 30 minutes (l'action conjuguée du Tris et du froid provoque un choc hypotonique conduisant à l'éclatement des globules rouges ayant une membrane fragile.) Puis centrifugés à 2500 tours/min pendant 15min. la centrifugation quant à elle permet de séparer le surnageant qui contient les débris de globules rouges des globules blancs qui sont précipités au fond du tube formant un culot. Cette opération de lavage est répétée plusieurs fois jusqu'à l'obtention d'un culot blanchâtre qui correspond aux globules blancs.

3.2.2. Lyse des globules blancs

Le culot de leucocytes est traité par 5mL de solution de lyse des globules blancs (SLB). 100µL de protéinase K à 20 mg/mL sont additionnés pour digérer les protéines associées à l'ADN nucléaire. Après homogénéisation, le mélange est incubé au bain-marie à 37°C pendant une nuit.

3.2.3. Précipitation de l'ADN

Deux millilitres de NaCl (5M) sont ajoutés dans chaque tube. Après une centrifugation de 10min à 4000 tours/min, le surnageant contenant l'ADN est transféré dans un autre tube et est précipité avec deux volumes d'éthanol absolu froid.

L'ADN est visible à l'œil sous forme de filaments formant une méduse. Cette dernière est récupérée et ensuite la rincer une fois à l'éthanol à 70% pour se débarrasser des traces éventuelles de sels, puis séchée et dissoute dans des tubes *Eppendorf* en présence de 200 à 500µL de TE10/1 selon la taille de la méduse. L'ADN est dissout totalement dans ce tampon sous agitation lente à température ambiante pendant plusieurs jours.

3.3. Détermination de la pureté de l'ADN

Le dosage de l'ADN est effectué par la mesure de la densité optique par spectrophotométrie d'un aliquote dilué au 1/100 (20µl d'ADN + 1980µl d'eau distillée stérile).

L'ADN absorbe à 260 nm alors que les protéines (témoins de contamination) absorbent à 280 nm.

Par mesure spectrophotométrique de la densité optique (DO) de l'ADN et par le moyen du rapport $R = DO_{260}/DO_{280}$, la pureté de l'ADN est déterminée en indiquant la contamination de l'ADN par les protéines ou par les sels.

- L'ADN est suffisamment pur lorsque le rapport R est compris entre 1,6 et 2.
- L'ADN est contaminé par les protéines si $R < 1,6$.
- L'ADN est contaminé par les sels si $R > 2$.

4. Détermination du polymorphisme de l'ACE

La PCR (polymerase chaine reaction) : Technique d'amplification d'ADN la plus célèbre en biologie moléculaire.

Son principe se résume à une amplification d'un segment d'ADN compris entre deux régions de séquence connues, par un procédé d'extension d'amorce.

4.1. Condition d'amplification ACE

4.1.1. Le Mix

L'amplification du gène de l'ACE est effectuée dans un mélange réactionnel de 50µl contenant 120 ng d'ADN, 1U de Taq polymérase (Invitrogén) dans 5µL de son tampon de réaction 1X additionné de 1.5mM de MgCl₂, de 7.8 pM du mélange des dNTP (dATP, dCTP, dGTP, dTTP), 0.75 pM de chacune des deux amorces : EC3 et EC5. Le mélange réactionnel est ajusté avec l'H₂O (qsp 50µL).

Tableau 1 : Séquences des amorces utilisées pour l'amplification du gène ACE

amorces ACE	Séquence nucléotidique
Sens	5'-CTGGAGACCACTCCCATCCTTTCT-3'
Antisens	5'-GATGTGGCCATCACATTCGTCAGAT-3'

4.1.2. Les cycles d'amplification

- 1ère phase (se réalise en un seul cycle):
 - Une étape de dénaturation à 95°C pendant 5 minutes ;
 - Une étape d'hybridation à 58°C pendant 1 minute;
 - Une étape d'élongation à 72 °c pendant 2 minutes et 30 secondes.
- 2ème phase : répétée en 34 cycles, chaque cycle contient les étapes suivantes :
 - Une étape de dénaturation à 92°C pendant 1 minute ;
 - Une étape d'hybridation à 58°C pendant 1 minute ;
 - Une étape d'élongation à 72°C pendant 2 minutes et 30 secondes.
- 3ème phase : extension d'amorces à 72°C pendant 10 minutes.

4.2. Test d'amplification

Les amplimères du gène de l'ACE sont testés par une électrophorèse sur gel d'agarose à 3 %. La migration est réalisée à 90 Volts pendant 20 minutes, et la visualisation des bandes de migration se fait sous lampe UV par fluorescence au BET. La taille des bandes attendues est de 490 pb dans le cas de l'insertion et 190 pb dans le cas de la délétion, ce qui nous permet d'identifier les trois génotypes : II, ID et DD.

5. Analyses statistiques

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées grâce au logiciel MINITAB/version 16.

Les comparaisons entre les variables qualitatives ont été réalisées à l'aide du *khi-deux* et les résultats sont présentés en valeur et en pourcentage.

Les variables quantitatives sont exprimées en moyennes et écart types, leur comparaison a été réalisée à l'aide du test « *t* » de *Student*.

Une régression logistique binaire a eu lieu afin de déterminer les facteurs de risque liés à la dyslipidémie ainsi que les facteurs protecteurs. Ces facteurs de risque choisis ont été sélectionnés par la régression sur les meilleurs sous-ensembles. La valeur de $P < 0,05$ est considérée comme significative et celle de $P < 0.01$ comme hautement significative.

RÉSULTATS ET INTERPRÉTATIONS

1. CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION ÉTUDIÉE

Cette étude a porté sur une population de 26 cas dyslipidémies et 26 témoins dont l'âge est compris entre 36 et 80ans.

Aucune association significative n'a été retrouvée entre les malades dyslipidémiques et les variations des valeurs anthropométriques (Tableau1) sauf pour le diabète de type 2 qui était significativement plus élevé chez les cas par rapport aux témoins ($P < 0,05$) et les antécédents familiaux de MCA aussi significatif chez les cas dyslipidémiques par rapport aux témoins (Tableau3).

Tableau 2 : Données descriptives de la population cas et témoins.

Données descriptives	Cas(26)	Témoins(26)	<i>P value</i>
Âge (ans)	59,19 ± 12,69	56,42 ± 11,10	0,405
IMC (Kg/m ²)	26,07 ± 4,53	26,56 ± 3,50	0,665
Tour de taille	95,6 ± 11,47	98,69 ± 7,36	0,268
Tour de hanche	103,35 ± 10,34	105,42 ± 7,47	0,412
Rapport Tt/Th	0,98 ± 0,15	0,94 ± 0,04	0,2
Tension artérielle (mm Hg)			
PSA	13,04 ± 1,29	13,04 ± 1,53	1
PAD	7,85 ± 1,23	8,27 ± 1,56	0,29

Les valeurs sont présentées en moyenne ± écart type

1.1. L'âge

La moyenne d'âge des cas est de (59,19 ± 12,69), avec des extrêmes allant de 36 ans à 80 ans. La moyenne d'âge des témoins est de (56,42 ± 11,10), avec des extrêmes allant de 37 ans à 73 ans. On note qu'il n'y a aucune différence statistiquement significative ($p > 0,05$).

1.2. Indice de masse corporelle

La moyenne de l'IMC pour les cas est égale à $26,07 \pm 4,53$, et celle des témoins égale à $26,56 \pm 3,50$ (Tableau 1) sans aucune différence statistique significative ($p > 0,05$).

Le tableau 2 résume la répartition des IMC chez les hommes de toutes les catégories du statut pondéral.

Tableau 3 : Répartition des IMC de la population cas et témoins.

IMC (%)	Cas	Témoins
IMC < 25	23,07% N=12	13,46% N=7
25 < IMC < 30	19,23% N=10	30,76% N=16
IMC > 30	7,69% N=4	5,76% N=3

Les valeurs sont présentées en pourcentage %

1.3. Tension artérielle

La moyenne de la PSA des cas est de $13,04 \pm 1,29$ comparée à celle des témoins qui est de $13,04 \pm 1,53$ ($P > 0,05$).

La moyenne de la PAD des cas est de $7,85 \pm 1,23$ comparée à celle des témoins qui est de $8,27 \pm 1,56$ ($P > 0,05$) (Tableau1).

Les hommes hypertendus représentent 19,23% de notre population malade contre 21,15% dans la population des témoins On note qu'il n'y a aucune différence statistiquement significatif ($P > 0,05$).

1.4. Tabagisme

25% de l'ensemble de la population malade sont des fumeurs. Ce pourcentage est supérieur à celui retrouvé chez la population témoins (21,15%), cependant on ne note aucune différence significative concernant le tabagisme ($P > 0,05$).

Tableau 4 : Distribution des facteurs de risque chez la population cas et témoins.

Données descriptives en pourcentage %	Cas(26)	Témoins(26)	P value
Diabétiques (%)	15,38% N=8	3,84% N=2	0,035
Hypertendues (%)	19,23% N=10	21,15% N=11	0,777
Consanguinité (%)	19,23% N=10	17,30% N=9	0,773
Fumeurs (%)	25% N=13	21,15% N=11	0,578
Antécédent familiaux de MCA	15,38% N=8	3,84% N=2	0,010
Antécédent personnel de MCA	7,69% N=4	5,76% N=3	0,061

Les valeurs sont présentées en pourcentage %

1.5. Diabète

Le pourcentage de diabétiques dans la population des cas est de 15,38%, celle des témoins est de 3,84%. Le diabète de type 2 est significativement plus élevée chez les cas par rapport aux témoins ($p < 0,05$).

1.6. Consanguinité

Le taux de consanguinité dans la population d'étude est de 36,53%. Le pourcentage de consanguinité chez les cas est de 19,23%, par contre chez les témoins il est de 17,30%. Cependant on ne note aucune différence statistique entre les deux groupes ($p > 0,05$).

1.7. Antécédent familiaux de maladies cardiovasculaires

Pour les antécédents familiaux, de pathologies cardiovasculaires, le pourcentage des cas dyslipidémiques est de 15,38% significativement plus élevée à celui des témoins qui est de 3,84%. On note une différence significative entre les deux groupes ($p < 0,05$).

1.8. Antécédent personnel de maladies cardiovasculaires

Le pourcentage d'hommes atteints de pathologies cardiovasculaire dans le groupe dyslipidémiques est de (7,69%), par contre chez les témoins il est de (5,76%). cette distribution ne présente aucune différence significative entre les deux groupes ($p > 0,05$).

Tableau 5 : Données biochimiques de la population cas et témoins.

Données biochimiques	Cas(26)	Témoins(26)	<i>P value</i>
Cholestérol	2,26 ± 0,52	1,70 ± 0,19	0,0001
Triglycéride	1,78 ± 0,86	1,18± 0,40	0,003
HDL	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,001
LDL	1,46 ± 0,53	1,06 ±0,28	0,002
Athérogénicité	5,80 ± 2,85 N= 14	3,84 ±0,61 N=0	0,002

(Les valeurs sont présentées en moyenne ± écart type).

Tableau 6 : Mesure des masses corporelles

Donnée anthropométrique	Cas(26)	Témoins(26)	<i>P value</i>
Masse grasse	24,20% ± 0,07	22,94% ± 0,055	0,0001
Masse maigre	30,73% ± 0,078	31,60% ± 0,054	0,0001

(Les valeurs sont présentées en moyenne ± écart type).

L'analyse de l'exploration du bilan lipidique de la population étudiée a montré qu'il existe une différence significative entre le groupe des cas et celui des témoins concernant le cholestérol, triglycérides, HDL, LDL, Le rapport entre le cholestérol total et le HDL cholestérol.

2. Paramètres Biochimiques

2.1. Bilan lipidique

La moyenne de la cholestérolémie chez les cas est de $2,26 \pm 0,52$ significativement plus élevée que chez les témoins qui est de $1,70 \pm 0,19$ ($P < 0,001$).

La moyenne des TG chez les cas est significativement plus élevée que chez les témoins avec une moyenne de $1,78 \pm 0,86$ contre $1,18 \pm 0,40$ ($P < 0,001$).

La moyenne de HDL-cholestérol chez les hommes est significativement plus élevée chez les cas comparés aux témoins ($P < 0,01$).

La moyenne de LDL-cholestérol chez les hommes est significativement plus élevée chez les cas comparés aux témoins ($P < 0,01$).

La moyenne de l'indice d'athérogénicité chez les cas est de $5,80 \pm 2,85$ significativement plus élevée que celle des témoins qui est de $3,84 \pm 0,61$ ($P < 0,01$).

La moyenne de la masse grasse pour les cas est égale à $24,20\% \pm 0,07$ et celle des témoins égale à $22,94\% \pm 0,055$. Donc on note une différence significative entre les deux groupes ($P < 0,001$).

La moyenne pour la masse musculaire maigre chez les cas est de $30,73\% \pm 0,078$ et celle des témoins qui est de $31,60\% \pm 0,054$. Il ya une différence significative entre les deux groupes ($P < 0,001$).

3. Détermination de la pureté de l'ADN

La pureté de l'ADN est essentielle pour une action efficace des enzymes de restriction utilisées ultérieurement.

La qualité et la pureté des acides nucléiques comptent parmi les facteurs les plus critiques pour l'analyse PCR.

Un rapport ($R = 260/280 \text{ nm}$) inférieur à 1,6 nous indique une contamination aux protéines, par contre un rapport supérieur à 2 nous indique une contamination par les sels.

Le pourcentage d'échantillon d'ADN extrait pur obtenu est de 62,5% et le pourcentage d'échantillon d'ADN extrait contaminé par les protéines est de 37,5% par contre aucun échantillon d'ADN extrait contaminé par le Na Cl.

4. Détermination de la concentration de l'ADN

La densité optique à 260nm permet de calculer la concentration de l'ADN sachant que : Une unité de DO à 260 nm correspond à une concentration d'ADN double brin à 50 ng/ μL d'ADN.

On déduit la concentration grâce au calcul suivant :

$$[C] \text{ (ng}/\mu\text{L}) = \text{Facteur de dilution} \times \text{DO 260 nm} \times 50 \text{ ng/mL}$$

Les résultats obtenus pour la détermination de la concentration de l'ADN sont consignés dans le tableau suivant

Tableau 7 : Moyenne de concentration des extraits d'ADN et pourcentage de pureté.

% d'échantillon d'ADN extrait pur obtenu	N= 5 (62,5%)
% d'échantillon d'ADN extrait contaminé par le Na Cl	N= 0
% d'échantillon d'ADN extrait contaminé par les protéines	N= 3 (37,5%)
Moyenne de la concentration ADN (ng/ μL)	175

N : nombre d'échantillons

Selon les résultats obtenus concernant la concentration d'ADN et sa pureté, on est en mesure de dire que 62,5% des extraits réalisés nous permettent de réaliser une PCR. Parce que dans le cas où l'ADN est contaminé, ce dernier ne laisserait pas aboutir à un bon résultat dans les étapes suivant son analyse par PCR (Détermination du polymorphisme I/D de l'ACE).

5. Résultats des indications de liaisons

Certains extrait d'ADN ne sont pas totalement dissout il est donc impossible de lire l'absorbance.

Il est donc nécessaire de patienter afin que l'ADN soit complètement dissout et de continuer les manipulations pour rendre compte, de façon détaillée, des indications de liaisons pour chaque phénotype sur un échantillon plus grand, vue la taille réduite de l'échantillon de départ.

6. Analyses d'association entre la dyslipidémie et les paramètres biochimiques, et anthropométriques dans la population d'étude.

L'analyse en régression logistique a montré que la dyslipidémie est significativement associée au diabète de type 2, les antécédents d'expositions aux risques cardiovasculaire, la masse grasse, et le rapport d'athérogénicité.

En tenant compte que le LDL-C est un facteur d'exposition dans le modèle logistique, en l'ajustant comme variable de réponse. Le modèle retiens: les antécédent familiaux de maladies cardiovasculaires (OR=23,58 ; 95% CI=1,21- 459,87 ; $p < 0.05$), le tabagisme (OR=14,27 ; 95% CI=1.29-158,01 ; $p < 0.05$) et l'athérogénicité (OR=5,31 ; 95% CI=1,82- 15,53 ; $p < 0.001$).

Le modèle rejette l'effet de l'âge et la présence du diabète de type 2.

Tableau 8 : Résultats de l'Étude du Modèle de Régression Logistique Binaire

Prédicateurs	Coefficients	Z	seuil de signification P	Odds Ratios	Intervalles de confiances à 95% des OR
Constante	-10,1707	-2,81	0,005		
Tabac	2,65839	2,17	0,030	14,27	(1,29 ; 158,01)
Age	-0,0088771	-0,24	0,813	0,99	(0,92 ; 1,07)
Athérogénicité	1,66991	3,05	0,002	5,31	(1,82 ; 15,53)
Antécédent familiaux de MCA	3,16041	2,09	0,037	23,58	(1,21 ; 459,87)
Diabète	-1,34038	-0,79	0,431	0,26	(0,01 ; 7,36)

*Abréviations : OR – odds ratio; CI – intervalles de confiance

6.1. Capacités prévisionnelles du modèle logistique

Le Tableau (6) indique les capacités prévisionnelles de ce modèle. On constate un très fort pourcentage de paires concordantes (92,6%). Les mesures du Tableau des paires concordantes et discordante sont, en général, comprises entre 0 et 1, où les valeurs les plus élevées indiquent que le modèle a de meilleures capacités de prévision. Dans ce cas, les deux premières mesures valant, (0,85 et 0,86) impliquent une très forte capacité de prévision.

Tableau 9 : Mesures d'Association entre la Variable de Réponse et les Prévisions de Probabilité

Paires	Nombre	Pourcentage	Mesures récapitulatives
Concordant	551	92,6	D de Somers 0,85
Discordant	43	7,2	Gamma de Goodman-Kruskal 0,86
<i>Ex aequo</i>	1	0,2	Tau a de Kendall 0,38
Total	595	100,0	

DISCUSSION

Le bilan lipidique permet d'évaluer les concentrations des différentes fractions lipidiques présentes dans le sang afin d'évaluer le risque athérogène d'un patient et de prendre les mesures préventives (habitudes alimentaires, hygiène de vie) ou thérapeutiques adaptées.

Si les facteurs de risques cardiovasculaires sont les mêmes chez les sujets jeunes et âgés, L'âge constitue à lui seul un facteur de risque majeur et indépendant de tous les autres facteurs (Sheifer *et al.*, 2000).

Dans le cas de notre étude l'âge n'apporte aucune association avec la dyslipidémie ($p > 0,05$). Contrairement à la population dyslipidémiques du Grand Tunis, la prévalence des hyperlipidémies augmente significativement en fonction de l'âge et du sexe (Elasmi *et al.*, 2009). D'autre ont rapporté que l'effet de l'âge sur le cholestérol reste significatif (Wilson *et al.*, 1994).

Une enquête nationale sur les adultes aux États-Unis (NHANES) III data, démontre qu'il existe une relation linéaire entre le niveau de pression artérielle, le taux de cholestérol total et le rapport athérogène en fonction de l'IMC (Brown *et al.*, 2000).

D'autres études plus récentes ont à leur tour appuyé l'hypothèse de l'influence des variations des paramètres du bilan lipidique par l'IMC (Ezzaher *et al.*, 2010). Par contre nos résultats ne sont pas significatifs ($p > 0,05$).

La tension artérielle à son tour a été retrouvée non significative chez notre population malade et cela pour les deux valeurs, systolique et diastolique ($p > 0,05$).

Nos résultats s'accordent avec l'enquête tunisienne sur la prévalence des facteurs de risque des cardiopathies ischémiques (Ben Romdhane, 2001), l'analyse n'a pas mis en évidence de corrélation significative entre la pression artérielle, la glycémie et la cholestérolémie. Par contre, il a été démontré une corrélation positive entre la pression artérielle, l'âge et l'indice de masse corporelle aussi bien chez les hommes que chez les femmes.

Le tabagisme passif est actuellement considéré comme un facteur de risque coronarien (Dwyer, 1997). Dans notre population, on ne note aucune différence significative ($P > 0,05$).

Nos résultats sont compatibles avec la méta-analyse réalisée par Wells qui démontre statistiquement un risque relatif supérieurs à 1 entre le tabagisme et la dyslipidémie mais avec des résultats non significatifs (Wells, 1998 ; Kawachi *et al.*, 1999).

Les centres MONICA de Lille, Strasbourg et Toulouse retrouvent une association significative entre la cholestérolémie des HDL basse et le tabagisme (Ferrières *et al.*, 2005).

Les anomalies lipidiques sont fréquentes et représentent un facteur important en cause dans l'augmentation du risque cardiovasculaire, en particulier chez les diabétiques de type 2 (Vergès B, 2004 ; Fendi *et al.*, 2010).

Les résultats de l'étude Heart Protection Study (HPS) ont confirmé la coexistence d'une élévation du cholestérol LDL et d'un profil lipidique athérogène qui contribue à l'athérosclérose chez les patients diabétiques. On remarque dans notre étude, qu'il existe des différences significatives ($p < 0,05$) des moyennes de la cholestérolémie chez les diabétiques par comparaison à la population témoin.

A l'inverse, l'étude de Royaume-Uni (UKPDS) rapporte que la correction concomitante des autres facteurs de risque modifiables de l'infarctus du myocarde associés au diabète, tels que le LDL-C élevé, le HDL-C bas, le tabagisme et l'HTA, entraînait une réduction du risque de coronaropathie chez les diabétiques de type 2 (UKPDS, 1998).

Le taux élevé de la consanguinité caractérise notre population de (36,53%). Sans pour autant avoir association positive avec la dyslipidémie ($p > 0,05$).

Contrairement aux études chez la population arabe (Arabie Saoudite- Tunisie) qui rapportent qu'en présence des facteurs environnementaux et des facteurs génétiques peuvent contribuer à la forte prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire, d'autant plus qu'il existe un taux élevé de consanguinité (Elasmi *et al.*, 2009).

Les antécédents familiaux de maladie coronarienne augmentent le risque de survenue d'un infarctus dans la descendance comme l'ont montré l'étude de Framingham aux États-Unis ou des études portant sur des jumeaux (Myers *et al.*, 1990 ; Murabito *et al.*, 2005).

Des preuves d'une relation entre les antécédents familiaux de maladie coronarienne et les taux plasmatiques des lipides ont montré des résultats significativement plus élevé du cholestérol total chez les sujets avec une histoire parentale (Boer *et al.* 2001 ; Andresdottir *et al.*, 2002). Nos résultats corroborent ceux d'Andresdottir *et al.* ($p < 0,05$).

Un faible taux de HDL-C est le désordre lipidique le plus rencontré chez les patients de moins de 60 ans atteints de maladies cardiovasculaires (Genest *et al.*, 1992). Mais son augmentation s'accompagne d'une diminution du risque cardiovasculaire.

L'association non significative du profil lipidique entre les deux groupes atteints de pathologies cardiovasculaire établie dans notre étude ($p > 0,05$) peut être due au traitement médicamenteux, cette association a été définie par plusieurs autres études américaine (WOSCOPS et AFCAPS/Tex CAPS), ils ont montré qu'une diminution de 26 % du LDL-C entraînait une baisse de l'incidence des événements coronariens majeurs (Shepherd *et al.*, 1995 ; Downs *et al.*, 1998).

Dans notre étude nous avons voulu démontré la relation entre hypercholestérolémie et les antécédents d'exposition aux risques cardiovasculaires. Nos résultats sont compatibles avec l'étude Framingham et PROCAM, dans lesquelles la significativité est signalée le plus souvent chez des hommes d'âge moyen, nos résultats montrent que la cholestérolémie totale est corrélée positivement et de façon exponentielle avec le risque coronaire, cela de manière continue et depuis les valeurs les plus basses de (1,50 g/L) ($p < 0,001$).

Pour le Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT), chez les patients ayant un taux de cholestérol compris entre (1,80 à 2,50 g/L) chaque élévation de 1 mg augmente le risque de 1,4 %. Entre (2,50 et 3 g/L) chaque élévation de 1 mg augmente le risque de 2,25 % (Creager et Selwyn, 1997).

Une méta-analyse a montré que l'hypertriglycéridémie est un facteur de risque cardiovasculaire indépendant. Ces résultats sont en accord avec les données des études de Framingham qui ont montré un risque accru d'infarctus du myocarde chez les sujets hypertriglycéridémiques présentant une diminution du HDL-C. De même, dans l'étude PROCAM les sujets hypertriglycéridémiques (>2g/L) ont un risque coronaire augmenté de 50 % par rapport aux sujets normotriglycéridémiques (Walldius *et al.*, 2003).

Les résultats que nous avons obtenus pour l'hypertriglycéridémie, comparés aux données de la littérature montrent qu'il existe une association significative ($p < 0,01$) pour les antécédents personnels de maladies cardiovasculaires, diabète, IMC, et l'indice d'athérogénicité.

Il apparaît une différence significative chez les cas dyslipidémiques comparés aux témoins pour la variable HDL-C ($P < 0,01$), pour les déterminants l'indice d'athérogénicité et les antécédents personnels d'exposition aux risques cardiovasculaires.

A niveau de cholestérol total égal, un taux de HDL-C inférieur à 0,35 g/L multiplie le risque vasculaire par 4 comparativement aux sujets ayant un cholestérol HDL supérieur ou égal à cette valeur. Cette relation a été démontrée dans des enquêtes épidémiologiques, telles que l'étude de Framingham et l'étude PROCAM.

Le taux de cholestérol des LDL calculé dans notre étude chez les cas est significativement plus élevé par rapport aux témoins ($P < 0,01$), et montre des associations pour les déterminants antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires, l'indice d'athérogénicité et le tabagisme.

Certaines études ont montré qu'une augmentation de 10 % du LDL-cholestérol est associée à une augmentation d'environ 20 % du risque de cardiopathies ischémiques (Ben Alaya, 2002).

Les résultats que nous avons obtenu, comparés aux données de la littérature confirment que la coexistence d'une élévation du cholestérol LDL et d'un profil lipidique athérogène contribue à l'athérosclérose chez les patients diabétiques (Paquot *et al.*, 2003).

Des différences significatives ont été enregistrées entre les deux groupes de notre population pour l'indice d'athérogénicité ($P < 0,01$), et qui ont également montré des différences au seuil pathologique (témoins= 3,84 ; seuil pathologique = 4.5 ; cas= 5,80).

Nos résultats sont compatibles avec l'enquête nationale sur les adultes aux États-Unis (NHANES) III data, dans laquelle la significativité est signalée chez les hommes entre 40 et 79 ans (Brown *et al.*, 2000).

Exprimés en ratios, les effets des variations des concentrations de lipides sont de meilleurs marqueurs du risque cardiovasculaire que la valeur absolue de ces concentrations (van der Steeg *et al.*, 2007). Ceci a été confirmé par d'autres études (INTERHEART) qui ont montré que ce ratio était cohérent dans tous les groupes ethniques, chez les hommes et les femmes, et pour toutes les tranches d'âges (McQueen *et al.*, 2008).

L'effet de la répartition de la graisse corporelle sur la morbidité et la mortalité a également été étudié. Dans l'étude Framingham rapportée par Kannel, il a été démontré qu'il existe une association significative de l'augmentation de la graisse abdominale ou le haut du corps à une mortalité accrue (Kannel *et al.*, 1988). Sur six études quatre portent sur des populations masculine indiquent que la distribution de la graisse corporelle était significativement liée aux maladies cardiovasculaires (Bjorntorp, 1985), l'hypertension (Blair *et al.*, 1984), et le diabète (Folsom *et al.*, 1989).

Les résultats obtenus dans notre étude n'est pas sortie du lot puisque la répartition de la masse grasse montre une association significative ($p < 0,001$).

Les mêmes résultats sont obtenus pour la masse musculaire maigre ($p < 0,001$).

Des études très intéressantes ont confirmé la relation entre le régime en protéine et l'obtention d'une meilleure composition corporelle (tout en améliorant le taux de triglycérides dans le sang) (Meckling *et al.*, 2007).

Malgré ces différences significatives observées entre les paramètres étudiés chez les cas et les témoins, les seuls prédicteurs retenus par la régression binaire sont : les antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires, le tabagisme et l'indice d'athérogénicité ($p < 0,05$). Contrairement, en ce qui concerne l'âge et le diabète, le modèle rejette l'effet de ces facteurs. Peut-être le nombre réduit de patients pourrait expliquer cet état de fait et il serait intéressant d'entreprendre cette même étude avec un échantillon plus important.

CONCLUSION

Le maintien de l'homéostasie lipidique est un phénomène complexe qui constitue un enjeu important en termes de santé publique, puisque sa dérégulation représente un facteur de risque important pour les pathologies liées au vieillissement comme les maladies cardiovasculaires, métaboliques et neurodégénératives.

En dépit du faible échantillonnage qui constitue le facteur limitant de cette étude, l'ensemble des résultats obtenus dans cette étude indique d'une part, la relation entre l'obésité de type androïde (la distribution de la masse grasse) de toutes les catégories du statut pondéral et les paramètres métaboliques notamment sur le profil lipidique. D'autre part l'impact de la dyslipidémie en présence d'autres facteurs de risque donne des résultats relativement significatifs associés à des valeurs pronostiques en termes de risque cardiovasculaire ultérieur.

Dans notre population d'étude un taux alarmiste apparaît dans le calcul de l'indice d'athérogénicité qui prédomine nos échantillons malades et montre un risque accru d'apparition des complications cardiovasculaires.

En Algérie comme dans le reste du monde les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de décès. Pour cette raison, l'estimation du risque cardiovasculaire constitue une étape importante pour la prévention primaire de ces maladies.

L'objectif de ce travail était de déterminer le risque cardiovasculaire chez les patients dyslipidémiques, non seulement par le niveau des lipides sériques, mais plus encore par l'existence d'une atteinte cardiovasculaire et/ou la présence de facteurs de risque biologique et anthropométrique comme caractéristiques générales de la population de Tlemcen.

Sur le thème de la prévention de la plupart des maladies cardiovasculaires en s'attaquant aux facteurs de risque tels que le tabagisme, une mauvaise alimentation qui devenue de plus en plus riche en acides gras, mais aussi une sédentarisation de la population, l'hypertension artérielle, le diabète et l'hyperlipidémie.

La prise en charge précoce des patients dyslipidémiques repose initialement sur une thérapeutique par un régime hygiéno-diététique pendant 3 mois au minimum grâce à des recommandations nutritionnelles qui ont fait leur preuve en prévention cardiovasculaire, ensuite sera associé au traitement médicamenteux et particulièrement l'efficacité du traitement des hypercholestérolémies qui est le principal facteur de baisse de la mortalité cardiovasculaire.

En conclusion, toute dyslipidémie permettrait de prédire la survenue ultérieure de trouble cardiovasculaires, d'où l'intérêt de la surveillance clinique mais surtout biologique, en réalisant périodiquement un bilan lipidique, qui faciliterait le dépistage et la prévention en matière de facteur de risque cardiovasculaire en plus d'intervenir suffisamment tôt, en effet l'action préventive est multidisciplinaire et doit fédérer les efforts des acteurs dans le domaine de la santé, des sports,

de la nutrition et de l'environnement social, pour pouvoir diminuer la morbidité et la mortalité liées à l'installation d'une hypertension artérielle ainsi que de ses complications.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

A

Abifadel, M., Varret, M., Rabes, J.P et al., (2003). Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*, 34: 154-156.

Abifadel, M., Jean-Pierre, Rabes., Catherine, Boileau., Mathilde, Varret., (2006). PCSK9, du gène à la protéine Un nouvel acteur dans l'homéostasie du cholestérol. *M/S*, 22.

Afssaps (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) (2005). Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique (ANSM depuis mai 2012).

Afssaps (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) (2005). *Anatole France F-93285 Saint-Denis Cedex* 143-147.

Alberti, K.G et al., (2009). Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*, 120:1640-1645.

Alwaili, K., Alrasadi, K., Awan, Z., Genest, J., (2009). Approach to the diagnosis and management of lipoprotein disorders. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes*,16: 132–140.

Amant, C et al ., (1997). D allele of the angiotensin I-converting enzyme is a major risk factor for restenosis after coronary stenting. *Circulation*, 96: 56–60.

Anderson, K.M., Castelli, W.P., Levy, D., (1987). Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study. *Jama* 257: 2176- 2180.

Andresdottir, M.B., Sigurdsson, G., Sigvaldason, H., Gudnason, V., (2002). Fifteen percent of myocardial infarctions and coronary revascularizations explained by family history unrelated to conventional risk factors. The Reykjavik Cohort Study. *Eur Heart J* 23: 1655-63.

B

Barbe, Pierre et Patrick, RITZ., (2005). Composition corporelle. *Cah. Nutr. Diét* 40: 3.

Baudin, B., (2005). Enzyme de conversion de l'angiotensine, dans le diagnostic de la sarcoïdose. *Pathol Biol* 53:183-86.

Ben Alaya, N., Ben Romdhane, H., Delpuech, F., (2002). Modèle causal des cardiopathies ischémiques en Tunisie. In: Sahar A.Y. (ed.), Le Bihan G. (coord.). L'approche causale appliquée à la surveillance alimentaire et nutritionnelle en Tunisie. Montpellier: *CIHEAM* : 95-118.

Ben Romdhane, H., (2001). Les cardiopathies ischémiques, l'épidémie et ses déterminants: Les facteurs de risque. Tunis: *Institut National de Santé Publique*, 1 :317.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Benabadji, N.Z *et al.*, (2013). Dyslipidémie et objectifs lipidiques sous statine des patients diabétiques type 2 (Expérience du service d'endocrinologie-diabétologie de l'EHU d'Oran Algérie).

Benabbas, Yousef., (2013). Maladies cardiovasculaire. Elles tuent plus que le cancer révèle une étude épidémiologique. Le journal de l'est algérien. *EL ACIL, santé*.

Benderly, M., Boyko, V., Goldbourt, U., (2010). Relation of body mass index to mortality among men with coronary heart disease. *Am J Cardiol*, 106:297- 304.

Bertram, G et Katzung., (2000). Pharmacologie fondamentale et clinique 7 eme Edition. *Piccin nuova libreria S.P.A*: 583- 596.

Bhatnagar, D., Soran, H., Durrington, P.N., (2008). Hypercholesterolaemia and its management. *BMJ*: 337-993.

Bjorntorp, P., (1985). Obesity and the risk of cardiovascular disease. *Ann Clin Res* 17: 3-9.

Blair, D., Habricht, J.P., Sims, E.A., Sylwester, D., Abraham, S., (1984). Evidence for an increased risk for hypertension with centrally located body fat, and the effect of race and sex on this risk. *Am J Epidemiol* 119: 526 - 540.

Brian, Downer., Steven, Estus., Yuriko, Katsumata., David, W., Fardo., (2014). Longitudinal Trajectories of Cholesterol from Midlife through Late Life according to Apolipoprotein E Allele Status. *Public Health*, 11: 10663-93.

Brown,clarice D *et al.*, (2000). Body mass index and the prevalence of hypertension and dyslipidemia. *Obes Res*, 8: 605– 619.

Bruckert, E., Giral, P., Tellier, P., (2003). Perspectives in cholesterol lowering therapy: the role of ézetimibe, a new selective inhibitor of intestinal cholesterol absorption. *Circulation*, 107: 3124-3128.

Bruckert, E., (2005). Rôle du LDL dans les maladies cardiovasculaires Nouvelles données et nouvelles recommandations. *Presse Med*, 34: 249-255.

Brunham, L.R., Kruit, J.K., Verchere, C.B., Hayden, M.R., (2008). Cholesterol in islet dysfunction and type 2 diabetes. *J Clin Invest*, 118: 403-408.

C

Cambien, F *et al.*, (1994). Plasma level and gene polymorphisme of angiotensine-converting enzyme in relation to myocardial infarction. *Circulation*, 90: 669- 676.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Cambou, J.P., Ferrieres, J., Ruidavets, J.B., Ducimetiere, P., (1996). Epidemiology according to the European and French scales of myocardial infarction. Data of the MONICA project. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 89:13-18.

Capron, L., (1996). Atherosclerosis and cardio-vascular complications of diabetes. *Ann Endocrinol*, (Paris) 57: 161-165.

Carluccio, M., Soccio, M., De Caterina, R., (2001). Aspects of gene polymorphisms in cardiovascular disease: the renin-angiotensin system. *European Journal of Clinical Investigation*, 31: 476-488.

Carroll, M.D *et al.*, (2005). Trends in serum lipids and lipoproteins of adults, 1960-2002. *JAMA*, 294: 1773-1781.

Chaaba, Raja *et al.*, (2008). Association between apolipoprotein E polymorphism, lipids, and coronary artery disease in Tunisian type 2 diabetes. *Journal of Clinical Lipidology*, 2:5.

Chan, D.C., Barrett, P.H., Watts, G.F., (2006). Recent studies of lipoprotein kinetics in the metabolic syndrome and related disorders. *Curr Opin Lipidol*, 17: 28-36.

Chanu, B., (1999). Hypertriglycémie : un danger pour les artères. *Presse Med*, 28: 2011-2017.

Ciruzzi, M *et al.*, (1997). Frequency of family history of acute myocardial infarction in patients with acute myocardial infarction. Argentine FRICAS (Factores de Riesgo Coronario en America del Sur) Investigators. *Am J Cardiol*, 80: 122-127.

Cortner, J.A., Coates, P.M., Bennett, M.J., Cryer, D.R., Le, N.A., (1991). Familial combined hyperlipidaemia: use of stable isotopes to demonstrate overproduction of very low-density lipoprotein apolipoprotein B by the liver. *J. Inherit. Metab. Dis*, 14: 915-922.

Creager, M.A., Selwyn, A., (1997). When « Normal » cholesterol levels injure the endothelium. *Circulation*, 96: 3255-3257.

D

Dallongeville, J., Lussier-Cacan, S., Davignon, J., (1992). Modulation of plasma triglycerides levels by apoE phenotype: a meta-analysis. *J Lipid Res*, 33: 447-454.

Den Hartigh, L.J *et al.*, (2012). Postprandial apoE isoform and conformational changes associated with VLDL lipolysis products modulate monocyte inflammation. *PLoS One*, 7: 505-513.

Donahue, R.P., Abbott, R., Bloom, E., Reed, D.M., Yano, K., (1987). Central obesity and coronary heart disease in men. *Lancet*, 1: 821-824.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Downs, John R., Clearfield, Michael., Weis, Stephen., (1998). Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *Jama*, 279: 1615-1622.

Dubuc, G *et al.*, (2004). Statins upregulate *PCSK9*, the gene encoding the proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 implicated in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 24: 1454-1459.

Dwyer, J.H., (1997). Exposure to environmental tobacco smoke and coronary risk. In: *Circulation*, 96:1403-1407.

E

Eaton, C.B., (2005). Hyperlipidemia. Chapitre VIII Canton-Potsdam Hospital, *Prim. Care*, 32: 1027–1055.

Eichner, J.E *et al.*, (1993). Relation of apolipoprotein E phenotype to myocardial infarction and mortality from coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 71:160–165.

Elasmi, M.M *et al.*, (2009). Prévalence des facteurs de risque cardiovasculaires conventionnels dans la population du Grand Tunis. *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique*, 57 :87–92.

ENS 2005 TAHINA, Prévalence de l'HTA, du diabète et de la dyslipidémie en Algérie(%). Contrat N° ICA3-CT-2002-10011.

ENS 2010 TAHINA, L'Obésité chez l'adulte de 35 à 70 ans en Algérie, Septembre 2010. Contrat n° ICA3-CT-2002-10011.

Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) (2001). Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama*, 285: 2486-2497.

Ezzaher, Asma *et al.*, (2010). Obésité et dyslipidémie chez des patients bipolaires tunisiens. *Ann Biol Clin* 68: 277-284.

F

Fendi, O.C *et al.*, (2010). Comparaison du profil lipidique de patients diabétiques de type 1 et de type 2. *Elsevier Masson SAS*.

Ferrières, J *et al.*, (2005). Prévalence des dyslipidémies dans un échantillon représentatif de la population française. *Archives des maladies du cœur et des vaisseaux*, 98: 127-132.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Folsom, A., Kaye, S.A., Potter, J.D., Prineas, R.I., (1989). Association of incident carcinoma of the endometrium with body weight and fat distribution in older women: early findings of the Iowa Women's Health Study. *Cancer Res*, 23:6828-6831.

Fredrickson, D.S., Lees, E.S., R.S., (1965). A system for phenotyping hyperlipoproteinemia. *Circulation*, 31, 321–327.

G

Gagné, C et Gaudet, D., (2007). « Les dyslipoprotéïnémies : L'approche clinique », 3e édition, *Lipimed Communications*.

Garry, P.J., Hunt, W.C., Koehler, K.M., VanderJagt, D.J., Vellas, B.J., (1992). Longitudinal study of dietary intakes and plasma lipids in healthy elderly men and women. *Amer J Clin. Nutr*, 55: 682–688.

Genest, J *et al.*, (2009). « 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult – 2009 recommendations », *Can J Cardiol*, 25 :567-579.

Georges, Hennen., (2001). Endocrinologie 1er Edition. *Edition De Boeck universite*: 76-101.

Goldstein, J.L., Schrott, H.G., Hazzard, W.R., Bierman, E.L., Motulsky, A.G., (1973). Hyperlipidemia in coronary heart disease. II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. *J Clin Invest*, 52 :1544- 1568.

Gosselet, Fabien., (2012). "Apolipoprotéine E et intégrité de la barrière hémato-encéphalique." MS. *Médecine sciences*, 28: 920-923.

Gregg Richard, E et John R, Wetterau., (1994).The molecular basis of abetalipoproteinemia. *Current opinion in lipidology*, 5: 81-86.

Grimaldi, A et Heurtier, A., (1999). Epidemiology of cardio-vascular complications of diabetes. *Diabetes Metab*, 25:12-20.

Grover, S.A., Levinton, C., Paquet, S., (1999). Identifying adults at low risk for significant hyperlipidemia: a validated clinical index. *J Clin Epidemiol*, 52: 49-55.

Grundy, S.M., (2007). Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol Metab*, 92: 399–404.

Grundy, S.M *et al.*, (2006). Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Curr. Opin. Cardiol*, 21 : 1–6.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Guay, Simon-Pierre., (2011). Association de polymorphismes dans le gène GPIIb/IIIa avec l'hypertriglycéridémie. *Sciences biomédicales*.

H

Heart Protection Study Collaborative Group MCR/BHF (2002). Heart Protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 360:7-23.

Higgins, M., Kannel, W., Garrison, R., Pinsky, J., Stokes, J., (1988). Hazards of obesity-the Framingham experience. *Acta Med Scand Suppl*, 723:23-36.

Hsueh, W.A., Quinones, M.J., Creager, M.A., (1997). Endothelium in insulin resistance and diabetes. *Diabetes Rev*, 5: 343-353.

I

Inazu, A *et al.*, (1990). Increased high-density lipoprotein levels caused by a common cholesteryl-ester transfer protein gene mutation. *N Engl J Med*, 323: 1234-1238.

J

Jensen, M.D., (2008). Role of body fat distribution and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, 93:57-63.

Joel, G., Hardman, Lee E., Limbird, M.C., Graw-Hill., (1998). Les bases pharmacologiques de l'utilisation des médicaments 9^{ème} Edition. *International Ltd*, 881-900.

Jokl, R et Colwell, J.A., (1997). Arterial thrombosis and atherosclerosis in diabetes. *Diabetes Rev*, 5: 316-331.

K

Katsiki, N., Papadopoulou, S.K., Fachantidou, A.I., Mikhailidis D.P., (2013). Smoking and vascular risk: are all forms of smoking harmful to all types of vascular disease? *Public health*, 127: 435-441.

Kawachi, I et Colditz, G., (1999). Workplace exposure to passive smoking and risk of cardiovascular disease: summary of epidemiologic studies. *Environ Health Perspect*, 6: 847-851.

Ki paik *et al.*, (1985). Nucleotide sequence and structure of the human apolipoprotein E gene. *Proc. Natl. Sci. USA*, 82:3445-3449.

Kolovou, G.D., Anagnostopoulou, K.K., Cokkinos, D.V., (2005). Pathophysiology of dyslipidaemia in the metabolic syndrome. *Postgrad Med J*, 81: 358-366.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Kroll, J., (2012). Bile acids, chaperones, and mammalian longevity. *Rejuvenation Res*, 15: 210–212.

L

Lagrost, Laurent et David, Masson., (2002). La protéine plasmatique de transfert des phospholipides (PLTP) : un nouveau facteur athérogène. *M/S*, 18: 4.

Langhi, Cédric., (2009). Implication de PCSK9 dans les maladies métaboliques: régulation par les acides biliaires et rôle fonctionnel dans le pancréas. Thèse de doctorat. Nantes.

Larsson, B et al., (1984). Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 288: 1401-1404.

Lee, I.M., Manson, J.E., Hennekens, C.H., Paffenbarger, R.S., (1993). Body weight and mortality. A 27-year follow-up of middleaged men. *Jama*, 270: 2823-2828.

M

Mahley, R.W., (1988). Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science*, 240: 622–630.

Mahley, R.W et Innerarity, T.L., (1983). Lipoprotein receptors and cholesterol homeostasis. *Biochim. Biophys. Acta*, 737: 197–222.

Manson, J.E *et al.*, (1990). A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med*, 322:882–889.

Meckling, Kelly A et Sherfey, Rachel., (2007). A randomized trial of a hypocaloric high-protein diet, with and without exercise, on weight loss, fitness, and markers of the Metabolic Syndrome in overweight and obese women. *Applied physiology, nutrition and metabolism*, 32: 743-752.

Martin, M.J., Hulley, S.B., Browner, W.S., Kuller, L.H., Wentworth, D., (1986). Serum cholesterol, blood pressure, and mortality: implications from a cohort of 361,662 men. *Lancet*, 2: 933-936.

Matsumoto, T., Ohashi, Y., Yamada, N., Kikuchi, M., (1994). Coronary heart disease mortality is actually low in diabetic Japanese by direct comparison with the Joslin cohort. *Diabetes Care*, 17: 1062-1063.

McQueen, Matthew J., Hawken, Steven., Wang, Xingyu., (2008). Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case control study. *The Lancet*, 372: 224-233.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Meyer, M.R., Haas, E., Barton, M., (2006). Gender differences of cardiovascular disease: new perspectives for estrogen receptor signaling. *Hypertension*, 47: 1019-1026.

Michel, Schorderet et coll., (1998). Pharmacologie des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques. *Edition Frisson-Roche. Paris* : 555-565.

Ministère de la santé (2011) Rapport de l'Enquête nationale sur la population et la santé familiale (ENPSF).

Montgomery, H.E *et al.*, (1997). Association of angiotensin converting enzyme gene I/D polymorphism with change in left ventricular mass in response to physical training. *Circulation*, 96:741–747.

Murabito, J.M., (2005). Sibling cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults. *Jama-Journal of the American Medical Association*, 294: 3117-3123.

Must, A *et al.*, (1999). The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA*, 282:1523–1529.

Myers, R.H., Kiely, D.K., Cupples, L.A., Kannel, W.B., (1990). Parental history is an independent risk factor for coronary-artery disease - The FRAMINGHAM-Study. *American Heart Journal*, 120: 963-969.

N

Neil Thomas, G *et al.*, (2001). Renin-Angiotensin System Gene Polymorphisms, Blood Pressure, Dyslipidemia, and Diabetes in Hong Kong Chinese. *Diabetes Care*, 24:356–361.

Niclot, P., Crassard, I., Cohen, A., Bousser, M.G., (2003). Prévention des accidents vasculaires cérébraux. *Encycl Med Chir, Neurologie* : 17-46.

Niskanen, L., Turpeinen, A., Penttila, I., Uusitupa, M.I., (1998). Hyperglycemia and compositional lipoprotein abnormalities as predictors of cardiovascular mortality in type 2 diabetes: a 15-year follow-up from the time of diagnosis. *Diabetes Care*, 21: 1861-1869.

N.J, Jukema, J.W, Luben, R., Zwinderman, A.H., Kastelein, J.J., Khaw, K.T., (2007). Role of the apolipoprotein B-apolipoprotein A-I ratio in cardiovascular risk assessment: a case-control analysis in EPIC-Norfolk. *Ann Intern Med*, 146: 640-648.

O

O'Malley, Jean P., Cheryl, L., Maslen, D., Roger, I., (1998). Angiotensin-Converting Enzyme DD Genotype and Cardiovascular Disease in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *Circulation*, 97:1780-1783.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

OMS, Obésité (2003). Prévention et prise en charge de l'épidémie mondiale. Série de rapports techniques no 894 : p284.

Oulahiane, A *et al.*, (2011). P185-Dyslipidémie et risque cardio-vasculaire chez le diabétique de type 2. *Diabetes & Metabolism*, 37 : p78.

P

Paquot, N et A.J Scheen., (2003). Prévention cardio-vasculaire chez le patient diabétique de type 2. *Med Liege*, 58: 271-274.

Pejic, R.N et Lee, D.T., (2006). Hypertriglyceridemia. *J. Am. Board Fam. Med*, 19: 310–316.

R

Radi, L., Chadli, A., El Ghomari, H., Farouqi, A., (2009). P236 Dyslipidémies et risque cardio-vasculaire chez le diabétique. *Diabetes & Metabolism*, 35 : A82-83.

Raoux, François., (2006). Syndrome métabolique : définitions et épidémiologie. *mt cardio*, 2 : p2.

Reaven, G.M., (1988). Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 37: 1595-1607.

Reeder, B.A., Liu, L., Horlick, L., (1996). Selective screening for dyslipidemia in a Canadian population. *J Clin Epidemiol*, 49: 217-222.

Rigat, B *et al.*, (1990). An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for a half the variance of serum enzyme levels. *J. Clin. Invest*, 86 :1343-1346.

Robitaille, Nicole., (1994). Polymorphisme de l'apolipoprotéine E au sein de la population du Lac St-Jean Chibougamau. Chicoutimi: Université du Québec à Chicoutimi.

S

Sayed-Tabatabaei, F.A., Oostra, B.A., Isaacs, A., van Duijn, C.M., Witteman, J.C.M., (2006). ACE Polymorphisms. *Circulation Research*, 98: 1123-1133.

Sayed-Tabatabaei, F.A, Houwing-Duistermaat, J.J., van Duijn, C.M., Witteman, J.C., (2003). Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and carotid artery wall thickness: a meta-analysis. *Stroke*, 34: 1634–1639.

Semenkovich, C.F et Heinecke, J.W., (1997). The mystery of diabetes and atherosclerosis: time for a new plot. *Diabetes*, 46: 327-334.

Shadid, S., Koutsari, C., Jensen, M.D., (2007). Direct free fatty acid uptake into human adipocytes in vivo: relation to body fat distribution. *Diabetes*, 56: 1369 –1375.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Sheifer, S *et al.*, (2000). Prevalence, predisposing factors and prognosis of clinically unrecognized myocardial infarction in the elderly. *J Am Coll Cardiol*, 35: 119–126.

Shepherd, James., Cobbe, Stuart M., Ford, Ian., (1995). Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *New England Journal of Medicine*, 333: 1301-1308.

Sztajzel, R., Poli, L., Turley, M.L., (2004). Les dyslipidémies. *Médecine-Sciences Flammarion*.

T

Tang, C et Oram, J.F., (2009). The cell cholesterol exporter ABCA1 as a protector from cardiovascular disease and diabetes. *Biochim biophys Acta*, 1791: 563-572.

Tappy, L.G.E., (2000). Dépenses d'énergie, composition corporelle et activité physique chez l'homme. (Article en français). *Medecine/Sciences*, 16: 1063-1068.

Tetali, S.D *et al.*, (2010). VLDL lipolysis products increase VLDL fluidity and convert apolipoprotein E4 into a more expanded conformation. *J Lipid Res*, 51:1273-1283.

U

UK Prospective Diabetes Study Group (1997). UK Prospective Diabetes Study 27: plasma lipids and lipoproteins at diagnosis of NIDDM by age and sex. *Diabetes Care*, 20: 1683-1687.

UK Prospective Diabetes Study Group (1998). Tight blood pressure control and risk macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *BMJ*, 317: 703–713.

V

Vergès, B., (2004). Hyperlipidémie des diabétiques. *EMC-Endocrinologie*, 1: 106-116.

W

Walldius, G et Jungner, I., (2003). 1FS04-2 Pathophysiological role of hypertriglyceridemia (HTG)-Relations to risk of fatal myocardial infarction. *Atherosclerosis Supplements*, 4: p8.

Walrand, S et Boirie, Y., (2007). Obésité sarcopénique:«parle à mon gras, mon muscle est malade»!. *Obes*, 2 :331-338.

Wang, Xuewen., Faidon, Magkos., Bettina, Mittendorfer., (2011). Sex Hormones and Lipid Metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*, 4:885–893.

Wells, A., (1998). Heart disease from passive smoking in the workplace. *Jam Coll Cardiol*, 31: 1–9.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Wilson, P.W., Anderson, K.M., Harris, T., Kannel, W.B., Castelli, W.P., (1994). Determinants of change in total cholesterol and HDL-C with age: The Framingham Study. *J Gerontol*, 49:252–257.

Z

Zhang, Y., Hong, J., Gu, W., (2009). Impact of the metabolic syndrome and its individual components on risk and severity of coronary heart disease. *Endocrine*, 36: 233-238.

Ziegler, O., Guerci, B., Drouin, P., (1998). Le «deuxième phénotype athérogène» ou le rôle de l'insulinorésistance dans le risque vasculaire. *Archives des maladies du cœur et des vaisseaux*, 91 : 33-39.

ANNEXES

Questionnaire

Code :.....

Date :.....

Nom et Prénom :.....

Localité :.....

Les données sociodémographiques :

Age :ans

Sexe : 1. Masculin 2. Féminin Statut matrimonial : 1. Célibataire 2. Mari(e)

Niveau d'instruction :

Situation socioprofessionnelle :.....

Type d'habitat :.....

Les données anthropométriques :

Consanguinité : 1. Oui 2. Non

Antécédent familiaux de MCA : 1. Oui

2. Non

Antécédent personnel :.....

Age de révélation de l'HTA :.....

Paramètres de la santé :

Poids (kg) :.....

La graisse corporelle :

Taille (cm) :.....

Muscle squelettique :

Tour de taille (cm) :.....

IMC :.....

Tabagisme : 1. Oui 2. Non Pathologies associées : 1.Oui

Type :.....

Bilan lipidique :

Cholestérol :

Triglycéride :

HDL :

LDL :

Préparation des solutions d'extraction

- Préparation de 500mL EDTA (0,5 M ; pH = 8) :
 - Faire dissoudre 93,06g de EDTA dans 400mL d'eau distillée puis ajuster jusqu'au 500mL.
 - Le pH est ajusté grâce à une solution basique NaOH (5M).

- Préparation de 500mL Tris HCl (1M ; pH=8) :
 - Faire dissoudre 60,57g de EDTA dans 400mL d'eau distillée puis ajuster jusqu'au 500mL.
 - Le pH est ajusté grâce à une solution acide HCl.

- Préparation de 100mL de SDS 10% :
 - Pour 10% : 10 g → 100mL eau distillée.

- Préparation de NaCl (5M) :
 - Pour 5M: 292,25 g → 1000mL eau distillée.

- Préparation de 1L TE10/10 :
 - 10mL tris-HCl (1M, pH=8)
 - 20mL EDTA (0.5M, pH=8)
 - qsp 1L avec l'eau distillée.

- Préparation de 1L de TE10/1 :
 - 5 mL tris-HCl (1M, pH=8)
 - 1 mL EDTA (0.5M, pH=8)
 - qsp 1L avec l'eau distillée.

- Préparation de 100mL de solution de lyse des globules blancs (SLB) :
 - 1mL tris-HCl (1M, pH=8)
 - 20mL EDTA (0.5M, pH=8)
 - 5mL SDS (10%)
 - qsp 100mL eau distillée.

Tableau A : Absorbance et concentration des extraits d'ADN obtenus à partir des échantillons sanguins.

Echantillon	Absorbance à 260 nm	Absorbance à 280 nm	Ratio	Concentration (ng/μl)
1	0,057	0,031	1,839	285
2	0,012	0,008	1,5	60
3	0,02	0,014	1,639	100
4	0,11	0,077	1,429	550
5	0,003	0,002	1,5	15
6	0,055	0,002	1,719	275
7	0,005	0,003	1,667	25
8	0,018	0,011	1,636	90

Résumé

L'étude réalisée sur un échantillon de 52 individus, dont 26 cas dyslipidémiques, et 26 témoins a permis d'établir le profil des sujets à haut risque de la dyslipidémie dans l'ouest Algérien. Malgré ces différences significatives observées entre les paramètres étudiés chez les cas et les témoins, les seuls prédicteurs retenus par la régression binaire sont : les antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires (OR=23,58, 95% CI= 1,21- 459,87, $p<0,05$), l'indice d'athérogénicité (OR= 5,31, 95% CI= 1,82 - 15,53, $p<0,01$), le tabagisme (OR= 14,27, 95% CI= 1,29 - 158,01, $p<0,05$). En ce qui concerne l'âge (OR= 0,99, 95% CI= 0,92 - 1,07, $p>0,05$) et le diabète (OR= 0,26, 95% CI= 0,01 - 7,36, $p>0,05$), le modèle rejette l'effet de ces facteurs.

Mots-clés : facteurs de risque, dyslipidémie, maladies cardiovasculaires, polymorphismes I/D du gène ACE. Population masculine. Modèle logistique.

Abstract

The study conducted on a sample of 52 individuals, including 26 dyslipidemic case and 26 witnesses helped to establish the profile of subjects at high risk of dyslipidemia in western Algeria. Despite these significant differences observed between the parameters studied in cases and controls, the only predictors retained by the binary regression are: family history of cardiovascular disease (OR = 23, 58, 95% CI = 1, 21- 459.87, $p < 0.05$), atherogenic index (OR = 5.31, 95% CI = 1.82 - 15.53, $p < 0.01$), smoking (OR = 14.27, 95% CI = 1.29 - 158.01, $p < 0.05$). As regards the age (OR = 0.99, 95% CI = 0.92 - 1.07, $p > 0.05$) and diabetes (OR = 0.26, 95% CI = 0.01 - 7.36, $p > 0.05$), the model rejects the effect of these factors.

Key words: risk factors, dyslipidemia, cardiovascular disease, polymorphism I / D ACE gene, Male population, Logistic model.

ملخص

لقد ساعدت دراستنا هذه والتي أجريت على عينة من ٥٢ حالة، نصف الحالات يعانون من تغيرات في مستويات الدهون والنصف الآخر عينوا كشهود لإثبات المخاطر العالية لكل شخص والمؤدية للاختلال في مستويات الدهون عند الرجال في غرب الجزائر. على الرغم من هذه الاختلافات الهامة التي لوحظت بين المعالم المدروسة عند المرضى والشهود هناك تنبؤات احتفظت بها الدراسة بالانحدار الثنائي وهي

التاريخ العائلي لأمراض القلب والشرابين (OR=23,58, 95% CI= 1,21 - 459,87, $p<0,05$)

مؤشر تصلب الشرايين (OR= 5,31, 95% CI= 1,82 - 15,53, $p<0,01$)

التدخين (OR= 14,27, 95% CI= 1,29 - 158,01, $p<0,05$)

وفيما يتعلق بالسن (OR= 0,99, 95% CI= 0,92 - 1,07, $p>0,05$)

مرضى السكري (OR= 0,26, 95% CI= 0,01 - 7,36, $p>0,05$)
فهذا النموذج يرفض تأثير هذه العوامل

الكلمات المفتاحية: عوامل الخطر، دسليبيديا، أمراض القلب والأوعية الدموية تعدد الأشكال I/D من الجين ACE، السكان من الرجال، إدراج المنطق الرياضي.