

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

<b>ADP</b>	: Adénosine diphosphate
<b>AFSSAPS</b>	: Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
<b>AGMI</b>	: Acides gras mono-insaturés
<b>AGPI</b>	: Acides gras poly-insaturés
<b>AGS</b>	: Acides gras saturés
<b>ANAES</b>	: Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
<b>APO</b>	:apolipoprotéines
<b>AVC</b>	: Accident vasculaire cérébral
<b>CETP</b>	:cholesterol ester transferprotein
<b>CHU</b>	: Centre Hospitalier Universitaire
<b>CM</b>	: chylomicrons
<b>CRP</b>	: C réactive protéine
<b>DASH</b>	:Dietary Approaches to Stop Hypertension
<b>ECG</b>	:Electrocardiogramme
<b>ESC</b>	:European Society of Cardiology
<b>FDR</b>	: Facteur de risque
<b>GRIPS</b>	: GovernementReceipt Portal Système
<b>HCl</b>	:acidechlorhydrique
<b>HDL</b>	: High density lipoprotein
<b>HDL-C</b>	: HDL-cholesterol
<b>HSDA</b>	: Sodium N-(hydroxy-2 sulfo-3 propyl) diméthoxy-3,5 aniline
<b>HTA</b>	: Hypertension artérielle
<b>IDL</b>	:lipoprotéines de densité intermédiaire
<b>IDM</b>	: Infarctus du myocarde
<b>LCAT</b>	: lécithine cholestérol acyl transférase
<b>LDL</b>	: Low density lipoprotein
<b>LDL-C</b>	: LDL-cholestérol

<b>LED</b>	:lupus érythémateux disséminé
<b>Lp(a)</b>	: lipoprotéine a
<b>LPL</b>	: lipoprotéine lipase
<b>MONICA</b>	:Multinational Monitoring of trends and determinants in Cardiovascular Disease
<b>MCV</b>	: Maladies cardio-vasculaires
<b>MRFIT</b>	: Multiple risk factor intervention trial
<b>NCEP</b>	: National Cholesterol Education Program
<b>PAI</b>	: Inhibiteur de l'activation du plasminogène
<b>PEG</b>	: Polyéthylène glycol
<b>PROCAM</b>	: Prospective Cardiovascular Munster Study
<b>SAPL</b>	:syndrome des antiphospholipides
<b>SCORE</b>	: Systemic Coronary Risk Estimation
<b>SIDA</b>	:syndrome d'immunodéficience acquise
<b>THS</b>	:traitement hormonal substitutif
<b>VLDL</b>	: Very low density lipoprotein

## **LISTE DES FIGURES**

Figure 1 : Transport inverse du cholestérol.....	7
Figure 2: Distribution des dyslipidémies en fonction de l'âge .....	24

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau I : Classification de Friedrickson des dyslipidémies primitives .....	8
Tableau II : Objectifs thérapeutiques du LDL-C en fonction du nombre de FDR .....	16
Tableau III : Caractéristiques socio-démographiques de la population d'étude	22
Tableau IV : Prévalence des dyslipidémies .....	23
Tableau V : Relation entre dyslipidémies et sexe .....	24
Tableau VI: Corrélation entre dyslipidémies et autres facteurs de risque cardio-vasculaire (HTA, diabète, obésité).....	25

# SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
PREMIERE PARTIE : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES .....	3
I. Les dyslipidémies.....	4
I.1. Rappels sur les lipoprotéines .....	4
I.2. Etiologie des dyslipidémies .....	8
I.2.1. Dyslipidémies primitives (Classification de Friedrickson).....	8
I.2.2. Dyslipidémies secondaires .....	8
I.3. Relation entre la dyslipidémie et les maladies cardio-vasculaires (MCV)	
.....	10
I.3.1. Cholestérol total, LDL-cholestérol et MCV .....	10
I.3.2. HDL cholestérol et MCV .....	11
I.3.3. Triglycérides et MCV.....	12
I.4. Schéma général de la prise en charge des dyslipidémies .....	12
I.4.1. Vérification du caractère primaire de la dyslipidémie .....	12
I.4.2. Evaluation du risque cardio-vasculaire global .....	13
I.4.3. Objectifs thérapeutiques en fonction des valeurs du LDL-cholestérol	
.....	15
DEUXIEME PARTIE : TRAVAIL PERSONNEL .....	17
I. Matériel et Méthodes .....	18
I.1. Cadre et population d'étude.....	18
I.2. Critères de dyslipidémies.....	18
I.3. Analyses biochimiques .....	18
I.3.1. Dosage du cholestérol total .....	18
I.3.2. Dosage des triglycérides.....	19
I.3.3. Dosage du cholestérol HDL .....	20
I.3.4. Dosage du cholestérol LDL.....	20
I.4. Analyses statistiques.....	21

II. Résultats .....	22
III. Discussion.....	26
CONCLUSION .....	28
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	30

# **INTRODUCTION**

Les maladies cardio-vasculaires représentent un réel problème de santé dans nos pays en voie de développement où on note une recrudescence de ces pathologies qui résultent du processus artérioscléreux. Les facteurs de risque cardio-vasculaire tels que la dyslipidémie contribuent à la genèse de cette athérosclérose. En effet, l'étude de Framingham a démontré que la dyslipidémie est un facteur de risque majeur d'événements cardio-vasculaires [6]

La recherche de ces facteurs de risque et leur prise en charge adéquate pourrait contribuer à prévenir les maladies cardio-vasculaires. Le bilan classique, examen simple et accessible à tous les laboratoires est une étape dans cette stratégie de prévention. Elle dose le cholestérol total, le cholestérol HDL, le cholestérol LDL et les triglycérides.

Cependant, malgré la simplicité de ce bilan, les données sur la prévalence des dyslipidémies dans notre population sont rares. Ainsi dans ce travail, nous nous sommes fixés comme objectif d'évaluer la prévalence des dyslipidémies chez le patients reçus au laboratoire de Biochimie de l'Hôpital Aristide le Dantec pour le dosage d'un paramètre lipidique au cours de l'année 2013.

# **PREMIERE PARTIE :**

## **RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES**

## I. Les dyslipidémies

Elles sont définies comme l'augmentation permanente de la concentration des lipides ou de plusieurs classes de lipoprotéines, parfois comme la composition anormale d'une lipoprotéine. Dans la majorité des cas, la dyslipidémie est constitutionnelle, permanente, pouvant souvent être dépistée dès l'enfance et sa physiopathologie correspond à une perturbation héréditaire du métabolisme des lipoprotéines due à une anomalie de structure d'un enzyme, d'une apolipoprotéine ou d'un récepteur des lipoprotéines. Plus rarement, l'élévation du taux circulant des lipoprotéines est la conséquence d'un autre état pathologique transitoire ou permanent, la dyslipoprotéinémie est alors secondaire [11]

### I.1. Rappels sur les lipoprotéines

Les lipoprotéines sont des particules servant au transport des lipides principalement du cholestérol (taux plasmatique inférieur à 5,6 mmol /l) et des triglycérides (taux plasmatique inférieur à 1,5 mmol /l) [1]., Les lipoprotéines sont constituées par un noyau hydrophobe qui détermine en grande partie la masse de la particule et qui contient différentes portions de triglycérides et d'esters de cholestérol. La surface des lipoprotéines est constituée par des phospholipides contenant du cholestérol non estérifié et des protéines spécifiques appelées apoprotéines.

Il y'a quatre lipoprotéines identifiables par leur contenu et leur taille spécifiques :

- les chylomicrons contenant 90% de triglycérides d'origine exogène
- les lipoprotéines de très basse densité (VLDL) qui transportent 60% de triglycérides d'origine endogène
- les lipoprotéines de basse densité (LDL) qui assurent le transport du cholestérol du foie vers les tissus.

- les lipoprotéines de haute densité (HDL) qui transportent le cholestérol des tissus vers le foie.

### ➤ **Les chylomicrons**

Les chylomicrons proviennent par voie lymphatique des cellules intestinales où ils sont synthétisés à partir des éléments de la digestion. Aux triglycérides prédominants s'associent les APO B48, CII, CIII, CI, A1, A2, A4 et E. Ils séjournent dans le courant sanguin 1 à 6 heures après le repas. À jeun, ils disparaissent du plasma. Leur dégradation est assurée par la lipoprotéine lipase (LPL) activée par l'APO CII. Il en résulte des résidus de plus petite taille, les « remnants ». Ceux-ci sont internalisés dans les cellules par les récepteurs E et BE [11].

### ➤ **Les VLDL (very low density lipoprotein)**

Les lipoprotéines de très basse densité (VLDL) sont synthétisées par le foie. Les triglycérides représentent 70 % de leur composition. Leur apolipoprotéine majeur est l'APO B100. Ces VLDL naissantes vont effectuer des échanges avec les lipoprotéines de haute densité grâce à une protéine de transfert appelée cholestérol ester transferprotein (CETP). Elles subissent l'action de la LPL qui va modifier leur composition : diminution des triglycérides et enrichissement en cholestérol. Certains éléments de la surface des VLDL deviendront des HDL. La demi-vie des VLDL est d'environ 5 heures. La lipoprotéine de densité intermédiaire (IDL) qui en résulte est captée par les récepteurs E hépatiques ou continue à se transformer pour devenir une lipoprotéine de basse densité [11].

### ➤ **Les LDL (low density lipoprotein)**

Le noyau de LDL est composé de triglycérides et de cholestérol estérifié. Il est entouré d'une couche plus hydrophile composée de phospholipides et de cholestérol non estérifié. Elles contiennent en outre une seule apolipoprotéine

(apo B100) qui s'enroule à sa surface. Le cholestérol des LDL est récupéré grâce à l'interaction entre les récepteurs des LDL des cellules et la partie N terminale de l'apo B100 de la particule de LDL. Le niveau d'expression du récepteur est fonction du taux intracellulaire de cholestérol. Si ce taux est élevé, il induit une diminution de l'expression du récepteur et vice versa.

A l'état normal, les LDL sont éliminées par l'intermédiaire de leurs récepteurs. Ces derniers reconnaissent et se lient aux apo B/E. Il s'agit d'un processus anti-athérogène car l'absorption des LDL par leurs récepteurs entraîne:

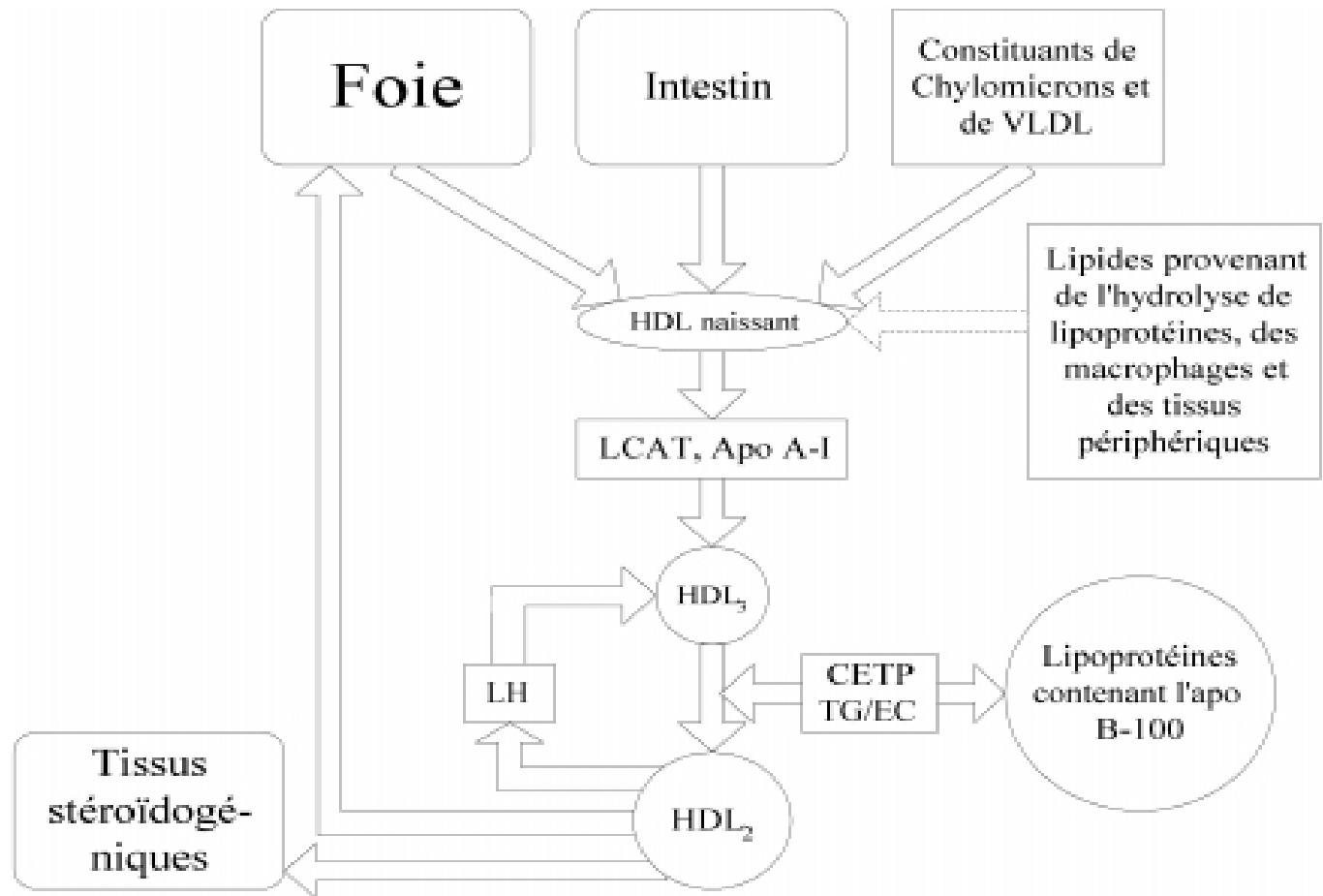
- Une diminution de la synthèse intracellulaire de cholestérol
- Une diminution de l'expression de ce récepteur à la surface des cellules, protégeant ainsi les cellules d'une absorption excessive de cholestérol ;
- au niveau du foie, une élimination du cholestérol par voie biliaire.

Ce rétrocontrôle bénéfique pour l'élimination des LDL est malheureusement perturbé par l'oxydation des LDL. En effet, lorsque les LDL sont oxydées, elles sont reconnues par d'autres types de récepteurs appelés récepteurs « éboueurs ». Et ce processus constitue une étape cruciale dans la genèse de l'athérosclérose.

### ➤ **Les HDL (high density lipoprotein)**

Les lipoprotéines de haute densité (HDL) ont trois origines : l'hépatocyte, la cellule intestinale et l'hydrolyse des VLDL. Il s'agit en fait d'un groupe hétérogène. Les deux principales sous-classes sont les HDL2 et les HDL3. À leur naissance, les HDL contiennent des phospholipides, du cholestérol estérifié et surtout des apoprotéines A1 et A2. Dans la circulation, les HDL vont s'enrichir en cholestérol estérifié et un peu en triglycérides ; au contact des membranes cellulaires, elles se chargent en cholestérol libre. Dans le plasma, la lécithine cholestérol acyl transférase (LCAT), dont l'APo A1 est l'activateur, transforme le cholestérol libre en cholestérol estérifié qui est emmagasiné au centre des HDL. Il existe des récepteurs des HDL sur les cellules périphériques

(macrophages) qui permettent la liaison des HDL et leur internalisation. Les HDL ne sont pas détruites mais subissent une réexcrétion après s'être chargées de cholestérol, de sorte qu'elles assurent un retour du cholestérol vers le foie : c'est le transport inverse ou *reverse transport* du cholestérol (figure 1). Il explique le rôle antiathérogène de cette lipoprotéine [11].



**Figure 1 : Transport inverse du cholestérol**

## I.2. Etiologie des dyslipidémies

### I.2.1. Dyslipidémies primitives (Classification de Friedrickson)

Tableau I : Classification de Friedrickson des dyslipidémies primitives

Type	Lipoproteines en excés	Hyperlipoprotéinémie
I	Chylomicrons	Hyperchylomicronémie ou hypertriglycéridémie exogène
IIa	LDL	Hypercholestérolémie familiale
IIb	LDL et VLDL	Hyperlipidémie mixte
III	IDL (remnant)	Dysbetalipoprotéinémie
IV	VLDL	Hypertriglycéridémie endogène
V	CM et VLDL	Hypertriglycéridémie endogène

### I.2.2. Dyslipidémies secondaires

Les dyslipidémies secondaires constituent la cause la plus fréquente des anomalies lipidiques chez l'adulte. La plupart d'entre elles ont un caractère potentiellement athérogène ; toutefois, celui-ci n'est clairement démontré que pour celles qui sont les plus fréquentes et/ou ont une durée d'évolution suffisamment prolongée pour le prouver.

#### ➤ Dyslipidémies endocriniennes

- ✓ Le diabète sucré

Chez le diabétique de type 1, en période de déséquilibre on a une hyperlipoprotéinémie de type IV ou V. Cela se traduit par une diminution de l'activité de la LPL et une accumulation des VLDL et des chylomicrons.

Chez le diabétique de type 2 on a plutôt une hyperlipoprotéinémie de type III ou IV. On peut également noter une hypercholestérolémie isolée.

- ✓ L'hypothyroïdie primaire

La carence en hormones thyroïdiennes va entraîner une augmentation des LDL par diminution de leur catabolisme , d' où une hypercholestérolémie en général pure de type II a. en général les HDL ne sont pas modifiés

#### ➤ **Les dyslipidémies rénales**

- ✓ Le syndrome néphrotique

La protéinurie importante entraîne une augmentation des LDL proportionnelle à la diminution de l'albumine. On a également une diminution des HDL.

- ✓ L'insuffisance rénale chronique

Il y'a une augmentation des VLDL et des LDL par diminution de l'activité de la LPL et de la lipase hépatique. L'hémodialyse accentue l'hyperlipoprotéinémie par déplétion de la LPL.

#### ➤ **Les dyslipidémies hépatiques**

- ✓ La cholestase

Qu'elle soit d'origine intra ou extrahépatique , l' obstruction biliaire entraîne des modifications lipidiques et lipoprotéiques importantes. Il s'agit d'une augmentation du cholestérol total et des phospholipides.

- ✓ L'insuffisance hépatique

Elle entraîne une diminution des lipoprotéines dont le HDL.

➤ **Les dyslipidémies des maladies générales**

- ✓ hyperuricémie, LED, SIDA

➤ **Les dyslipidémies iatrogènes**

- ✓ La corticothérapie

Les glucocorticoïdes ont un effet permissif sur la lipolyse. Une corticothérapie importante et prolongée provoquera une hypertriglycéridémie endogène, expliquant les complications athéromateuses.

- ✓ L'oestrogénothérapie .

Les pilules normodosées multiplient par 6 le risque d'accident veineux thromboembolique et par 9 le risque d'accident vasculaire cérébral

La grossesse s'accompagne d'une augmentation du cholestérol et des triglycérides surtout pendant le 3<sup>e</sup> trimestre, du fait de l'hyperestrogénie gravidique.

- ✓ Les traitements anti- hypertenseurs.

Certains diurétiques et bétabloquants entraînent une augmentation des triglycérides, et une diminution du HDL-C.

### **I.3. Relation entre la dyslipidémie et les maladies cardio-vasculaires (MCV)**

#### **I.3.1. Cholestérol total, LDL-cholestérol et MCV**

Le lien entre hypercholestérolémie et l'athérosclérose est particulièrement bien établi, essentiellement pour les pathologies coronariennes. L'élévation du Cholestérol total et du LDL-Cholestérol (qui représente la forme principale de transport du cholestérol dans l'organisme) est associée à une augmentation du risque coronarien et a été retrouvée de façon très concordante entre les différentes études épidémiologiques inter et intra-population. Dans l'étude de MRFIT (USA) [40], menée chez des hommes < 57 ans suivis pendant 6 ans, le

risque coronarien était multiplié par 2 lorsque le cholestérol total passait de 2 à 2,5 g/l et par 3 entre 2 et 3 g/l. Il ne semble pas exister de seuil à partir duquel le risque coronarien apparaîtrait. La relation est toutefois très atténuée chez les femmes (en raison du poids important que joue le HDL-Cholestérol) et les sujets âgés de plus de 65 ans.

Concernant les autres localisations de la maladie athéroscléreuse, la relation est positive avec le risque d'artériopathie des membres inférieurs (mais la cholestérolémie est un facteur de risque moindre à ce niveau comparée au tabagisme et au diabète). La relation est discutée concernant les accidents vasculaires cérébraux, la cholestérolémie représentant bien sûr essentiellement un facteur de risque des AVC ischémiques et liés à une pathologie carotidienne. L'apolipoprotéine B a été proposée comme une alternative au dosage du LDL-C dans l'évaluation du risque cardio-vasculaire.

### I.3.2. HDL cholestérol et MCV

Les HDL sont impliquées dans le "transport inverse" du cholestérol, permettant le recaptage de celui-ci en périphérie et son transport vers les voies d'élimination. L'augmentation du HDL-Cholestérol est donc a priori plutôt protectrice et ceci a bien été démontré dans de nombreuses études épidémiologiques : une augmentation du HDL-C de 0,01 g/l (0,026 mmol/l) s'accompagne d'une diminution du risque coronarien de 2% chez l'homme et de 3% chez la femme [44].

Une concentration de HDL-C inférieure à 0,35 g/l (recommandations françaises) ou 0,40 g/l (recommandations des Etats Unies d'Amérique) peut être considérée comme un facteur de risque cardio-vasculaire. Du fait de cette relation inverse entre le risque coronarien et le LDL-C d'une part, le HDL-C d'autre part, il a été proposé d'utiliser les ratios [cholestérol total / HDL-C] ou [LDL-C / HDL-C] en tant que prédicteurs de risque coronarien. L'étude de Framingham [6] a particulièrement vulgarisé le ratio [cholestérol total / HDL-C] comme indice de

risque athérogène. Le risque coronarien augmente particulièrement lorsque ce ratio dépasse 5 (ce qui est bien sûr obtenu pour un cholestérol total à 2 g/l et un HDL-C à 0,40 g/l, aussi bien que pour des valeurs respectives de 3 g/l et 0,60 g/l) [1].

### **I.3.3. Triglycérides et MCV**

L'hypertriglycéridémie est associée à une augmentation du risque coronarien [1], Cependant, la relation entre triglycérides et risque coronarien est largement dépendante de l'effet d'autres facteurs de risque tels que l'obésité, le diabète, l'hypercholestérolémie...

Cependant les résultats d'une méta-analyse [24] et deux études prospectives [32, 26], suggèrent que l'hypertriglycéridémie est un facteur de risque indépendant.

## **I.4. Schéma général de la prise en charge des dyslipidémies**

La prise en charge thérapeutique d'un patient dyslipidémique en prévention primaire, comprend trois étapes :

- la vérification du caractère primaire de la dyslipidémie ;
- l'évaluation du risque cardiovasculaire ;
- la définition des objectifs thérapeutiques.

### **I.4.1. Vérification du caractère primaire de la dyslipidémie**

Il convient tout d'abord d'éliminer les causes de dyslipidémies secondaires. Il faut traiter la maladie causale, ou arrêter le traitement responsable de la dyslipidémie, dans la mesure du possible, avant de traiter les dyslipidémies avec des hypolipémiants.

L'hypercholestérolémie et l'hypertriglycéridémie liées à la grossesse sont physiologiques, elles ne doivent pas faire l'objet d'un traitement [30].

### **I.4.2. Evaluation du risque cardio-vasculaire global**

#### **➤ Dénombrement des facteurs de risque**

C'est en prévention primaire que l'évaluation du risque aide à prendre les décisions thérapeutiques. Chaque facteur de risque indépendant doit être pris en compte dans l'évaluation du risque global [12,39].

Il est important de se rappeler que le tabagisme arrêté depuis moins de 3 ans est considéré comme un facteur de risque et que par ailleurs, l'hypertension artérielle, comme le diabète de type 2, sont considérés comme des facteurs de risque même si ces pathologies sont traitées [1].

#### **➤ Les équations de risque**

- l'équation américaine recommandée par le NCEP permet de prédire le risque d'infarctus du myocarde et le risque de décès par maladie coronaire
- l'équation SCORE, recommandée par l'ESC [37] permet de prédire le risque de décès cardio-vasculaires chez un patient donné.

Ces équations ne sont pas validées dans tous les pays mais peuvent être intéressantes dans le cadre d'une démarche pédagogique, pour permettre au patient de suivre l'évolution de son risque cardio-vasculaire et ainsi augmenter son adhésion au traitement [1].

➤ **Définition des patients relevant d'une prise en charge thérapeutique en prévention secondaire ou à risque équivalent [1, 23, 30]**

- **Les patients ayant des antécédents :**
  - de maladie coronaire (angor stable et instable, revascularisation, infarctus du myocarde (IDM) symptomatique silencieux documenté),
  - de maladie vasculaire avérée (accident vasculaire cérébral ischémique, artériopathie périphérique à partir du stade II).
- **Les patients ayant un diabète de type 2, sans antécédent vasculaire mais ayant un haut risque cardio-vasculaire défini par :**
  - Une atteinte rénale
  - ou au moins deux des facteurs de risque suivants :
    - l'âge (homme de plus 50 ans ou femme de plus de 60 ans)
    - les antécédents familiaux de maladie coronaire
    - l'infarctus du myocarde ou mort subite avant 55 ans chez le père ou chez un parent du 1<sup>er</sup> degré de sexe masculin ;
    - infarctus du myocarde ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou chez un parent du 1<sup>er</sup> degré de sexe féminin
  - tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans
  - hypertension artérielle permanente traitée ou non
  - HDL-cholestérol < 0,40 g/l (1,0 mmol/l) quel que soit le sexe
  - microalbuminurie (> 30 mg/24 heures)

- **les patients ayant un risque >20% de faire un événement coronarien dans les 10 ans (risque calculé à partir d'une équation de risque) [2, 23].**

#### ➤ **Bilan complémentaire**

La mesure de la glycémie à jeun doit être proposée de façon systématique en cas de dyslipidémie, car ce paramètre est un facteur de risque cardio-vasculaire important. Une glycémie élevée est l'un des 5 critères du syndrome métabolique. Le diabète est par ailleurs une cause de dyslipidémie.

En fonction du contexte clinique, d'autres examens complémentaires seront réalisés, notamment pour rechercher une cause à la dyslipidémie.

En l'état actuel des connaissances, les dosages de CRP, de Lp(a), et d'homocystéine, ainsi que des explorations systématiques (ECG, ECG d'effort, imagerie carotidienne, mesure de l'épaisseur intima-média), ne sont pas justifiés chez les patients dyslipidémiques asymptomatiques, même en présence de facteurs de risque cardio-vasculaire [1].

#### **I.4.3. Objectifs thérapeutiques en fonction des valeurs du LDL-cholestérol**

La réduction de la LDL-cholestérolémie reste incontestablement l'objectif principal des thérapeutiques hypolipémiantes [1].

Tous les patients ayant un risque d'événement cardiovasculaire élevé, ainsi que tous les patients ayant un LDL-cholestérol  $> 1,60 \text{ g/l}$  ( $4,1 \text{ mmol/l}$ ), doivent bénéficier d'un traitement diététique.

En fonction du nombre de facteurs de risque présents, l'objectif thérapeutique consiste à obtenir des concentrations inférieures à une valeur de LDL-cholestérol définie ci-après :(tableau III)

**Tableau II** : Objectifs thérapeutiques du LDL-C en fonction du nombre de FDR

Nombre de FDR	Concentration de cholestérol-LDL
0	2,20 g/l (5,7 mmol/l)
1	1,90 g/l (4,9 mmol/l)
2	1,60 g/l (4,1 mmol/l)
>2	1,30 g/l (3,4 mmol/l)

Ces valeurs ont pour but d'aider les cliniciens à prendre des décisions thérapeutiques. Les valeurs de la LDL-cholestérolémie retenues comme objectifs thérapeutiques ne sont pas des valeurs expérimentales définies par des essais d'intervention ni par des analyses coût-bénéfice mais sont le fruit de recommandations internationales par consensus [39].

# **DEUXIÈME PARTIE :**

# **TRAVAIL PERSONNEL**

## **I. Matériel et Méthodes**

### **I.1. Cadre et population d'étude**

Cette étude rétrospective a porté sur 1356 patients âgés de 10 à 94 ans reçus au laboratoire de Biochimie du CHU Aristide Le Dantec de janvier à décembre 2013. Etaient inclus dans l'étude, tous les patients ayant au moins un paramètre du bilan lipidique.

### **I.2. Critères de dyslipidémies**

Les dyslipidémies ont été définies selon les critères du NCEP

- hypercholestérolémie (cholestérol total >2g/l)
- hypoHDLémie (cholestérol HDL <0,4g/l)
- hypertriglycéridémie (triglycérides > 1,5g/l)
- hyperlipidémie mixte (cholestérol total >2g/l et triglycérides > 1,5g/l)
- hyperLDLémie(cholestérol LDL>1,3g/l)

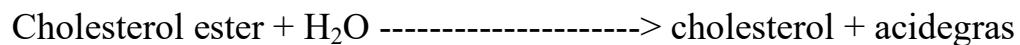
### **I.3. Analyses biochimiques**

Le cholestérol total, le cholestérol HDL, le cholestérol LDL ainsi que les triglycérides ont été dosés grâce à des méthodes enzymatiques sur l'automate de Biochimie CobasIntegra 400 (Roche Diagnostics).

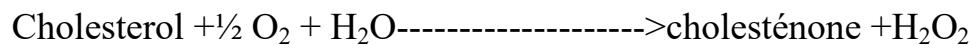
#### **I.3.1. Dosage du cholestérol total**

Le cholestérol est déterminé après hydrolyse enzymatique suivie d'une oxydation, selon un processus réactionnel conduisant à un complexe coloré. L'intensité de la coloration obtenue, mesurée à 520nm est proportionnelle à la concentration en cholestérol dans la prise d'essai (par application de la loi de Beer Lambert).

Cholestérol esterase



Cholestéroloxydase



Peroxydase

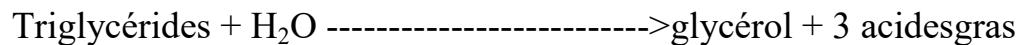


### I.3.2. Dosage des triglycérides

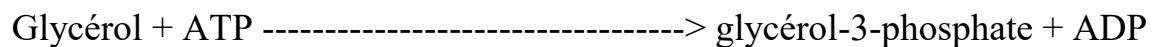
Les triglycérides présents dans l'échantillon sont déterminés après hydrolyse enzymatique par des lipases, suivie des réactions décrites ci-dessous aboutissant à la formation d'un complexe coloré qui est mesuré à 512 nm.

L'augmentation d'absorbance est directement proportionnelle à la concentration de triglycérides dans l'échantillon.

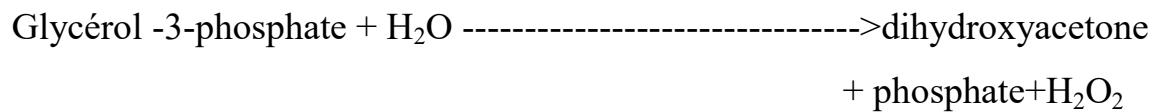
Lipases



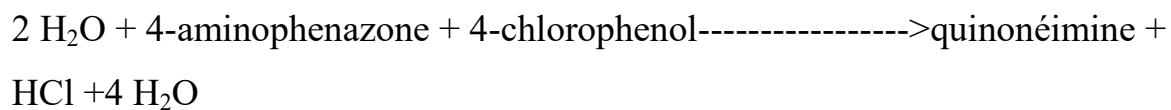
Glycerol-kinase



Glycerol -3-phosphate oxydase

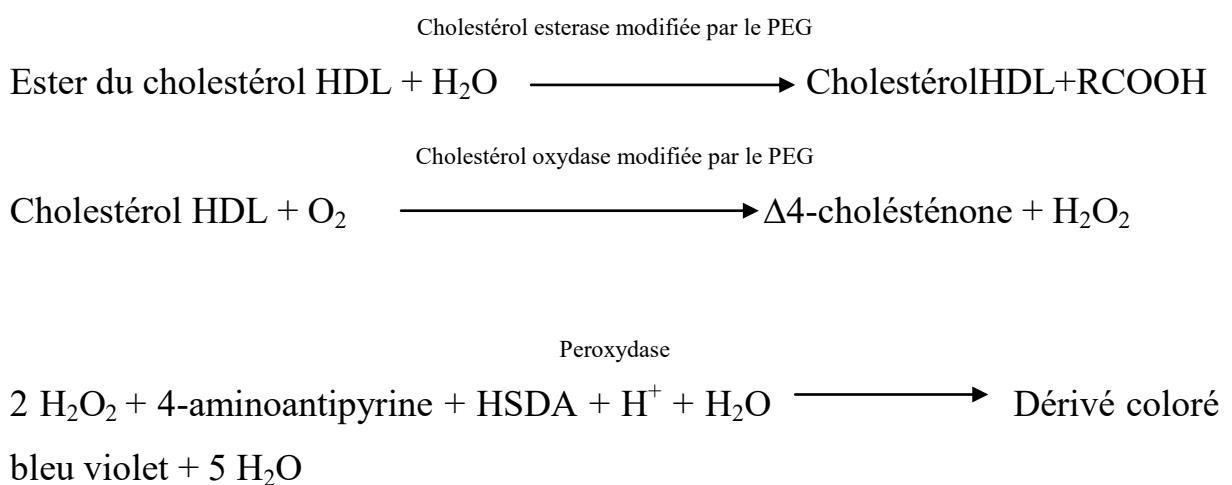


Peroxydase



### I.3.3. Dosage du cholestérol HDL

En présence de sulfate de magnésium, le sulfate de dextran forme de manière sélective des complexes hydrosolubles avec les LDL, les VLDL et les chylomicrons ; ces complexes sont résistants à l'action des enzymes modifiées par le PEG (polyéthylène glycolle). La concentration en cholestérol HDL est déterminée par voie enzymatique à l'aide de cholestérol-estérase et de cholestérol oxydase modifiées par du PEG.



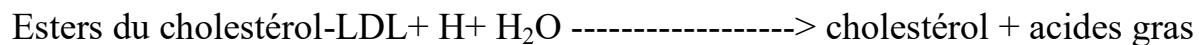
### I.3.4. Dosage du cholestérol LDL

Sous l'action de la cholestérol-estérase, les esters de cholestérol sont clivés en cholestérol libre et acides gras.

Secondairement, le cholestérol est transformée en présence d'oxygène  $\Delta^4$ -cholesténone sous l'action catalytique de la cholestérol oxydase modifiée par le PEG.

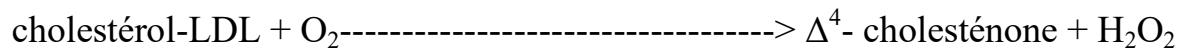
L'eau oxygénée produite par cette réaction va réagir avec le 4-amino antypirine et l'HSDA (sodium N-(hydroxy-2 sulfo-3 propyl) diméthoxy-3,5 aniline) pour former un dérivé coloré bleu violet. Et l'intensité de la coloration mesurée par spectrophotométrie, est directement proportionnelle à la concentration en cholestérol. Ce processus réactionnel peut être schématisé comme suit :

détargent



cholestérol-esterase

cholestérol-oxydase



peroxydase



#### I.4. Analyses statistiques

Les données ont été collectées sur Excel 2007 et analysées par le logiciel Epi Info 7(version 7.1.0, CDC Atlanta). Le seuil de significativité des tests statistiques était de 0,05.

## II. Résultats

**Tableau III :** Caractéristiques socio-démographiques de la population d'étude

<b>Variables</b>	<b>Total</b>	<b>Dyslipidémie</b>	
		oui	non
<b>Sexe</b>			
Masculin	588(43,36%)	194(32,99%)	394(67%)
Féminin	768(56,63%)	339(44,14%)	429(55,85%)
<b>Sex ratio</b>	0,76		
<b>Age (années)</b>			
0-39	266(24,33%)	77(28,94%)	189(71,05%)
40-59	438(40,07%)	229(52,28%)	209(47,71%)
≥60	389(35,59%)	151(38,81%)	238(61,18%)
<b>Provenance</b>			
Hospitalisés	639(47,12%)	135(21,12%)	504(78,87%)
Externes	717(52,87%)	398(55,5%)	319(44,49%)
<b>Diagnostic clinique</b>			
HTA	282(20,79)	136(48,22)	146(51,77%)
Diabète	33(2,43)	13(39,39%)	20(60,6%)
Obésité	11(0,81)	9(81,81%)	2(18,18%)
Complications vasculaires	cardio- 73(5,38%)	38(52,05%)	35(47,94%)
Syndrome néphrotique	11(0,81%)	11(100%)	0(0%)
Autres	202(14,89)	55(27,22%)	147(72,77%)
Absence clinique	d'information	744(54,86)	271(36,42%)
			473(63,57%)

Le tableau IV résume les caractéristiques de la population d'étude. On note une prédominance féminine avec un sex ratio de 0,76. La tranche d'âge 40-59 est la plus représentée aussi bien chez les hommes que chez les femmes. 47,12% des

sujets étaient hospitalisés au niveau des différents services de l'hôpital. Seuls 45,13% des bulletins d'analyse comportaient une information clinique et parmi les diagnostics notés, l'HTA était en tête de fil suivi des complications cardio-vasculaires.

**Tableau IV :** Prévalence des dyslipidémies

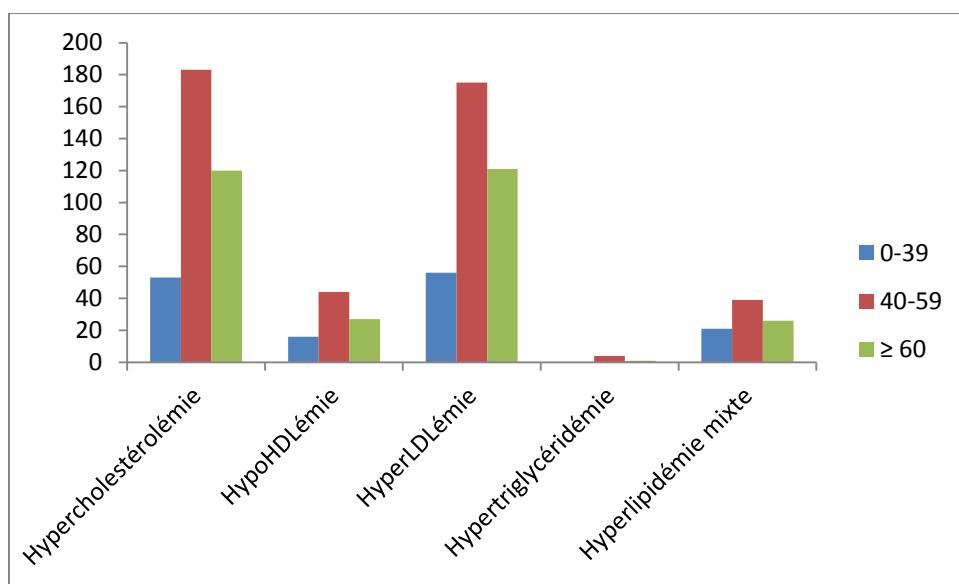
Prévalence	Effectif	pourcentage(%)
Dyslipidémies	533	39,30%
<b>Hypercholestérolémie</b>	419	30,89%
<b>hypoHDLémie</b>	99	7,30%
<b>hyperLDLémie</b>	423	31,19%
<b>Hypertriglycéridémie</b>	7	0,51%
<b>Hyperlipidémie mixte</b>	98	7,22%

La prévalence des dyslipidémies dans notre population d'étude était de 39,30%. Les prévalences de l'hypercholestérolémie, l'hypoHDLémie, l'hyperLDLémie, l'hypertriglycéridémie et l'hyperlipidémie mixte étaient respectivement : 30,89% ; 7,30% ; 31,19% ; 0,51% ; 7,22%(tableau V).

**Tableau V : Relation entre dyslipidémies et sexe**

Variables	total	Hypercholestérolémie	hypoHDLémie	hyperLDLémie	Hypertriglycéridémie	hyperlipidémie mixte
<b>sexes</b>						
<b>Hommes</b>	<b>194</b>	192(45,82%)	45(45,45%)	150(35,46%)	5(71,42%)	48(48,97%)
<b>Femmes</b>	<b>339</b>	227(54,17%)	54(54,54%)	273(64,53%)	2(28,57%)	50(51,02%)
<b>Total</b>	<b>533</b>	<b>419</b>	<b>99</b>	<b>423</b>	<b>7</b>	<b>98</b>
<b>p value</b>		<0,01	0,05	0,44	0,12	0,05

L'étude de la relation entre les dyslipidémies et le sexe (tableau VI) a montré une prédominance féminine en ce qui concerne l'hypercholestérolémie (54,17% vs 45,82%), l'hypoHDLémie (54,54% vs 45,45%), et l'hyperlipidémie mixte (51,08% vs 48,97%) alors que pour les autres types de dyslipidémies la différence n'était pas significative.



**Figure 2: Distribution des dyslipidémies en fonction de l'âge**

La répartition des dyslipidémies en fonction de l'âge (figure 2), montre que les sujets de 40 à 59 ans sont plus exposés.

**Tableau VI: Corrélation entre dyslipidémies et autres facteurs de risque cardio-vasculaire (HTA, diabète, obésité)**

		Dyslipidémies		p	r
	oui	non			
<b>HTA</b>					
<b>Oui (n=282)</b>	136	146	0,01		1,26
<b>Non (n=330)</b>	126	204			
<b>Diabète</b>					
<b>Oui (n=33)</b>	13	20	0,68		0,91
<b>Non (n=579)</b>	249	330			
<b>Obésité</b>					
<b>Oui ( n=11)</b>	9	2	0,01		1,94
<b>Non( n=601)</b>	253	348			

L'analyse multivariée entre la variable dyslipidémie et les autres facteurs de risque cardio-vasculaire (tableau VII) montrent une corrélation significative entre les dyslipidémies et d'une part l'HTA ( $p=0,01$ ) et d'autre part l'obésité ( $p=0,01$ ).

### **III. Discussion**

Le rôle majeur des dyslipidémies dans la genèse des maladies cardiovasculaires a été établi par de grandes études réalisées dans des cohortes de population notamment celle de Framingham aux États-Unis [6] et l'étude PROCAM en Europe [8]. Ce travail dont l'objectif était d'évaluer la prévalence des dyslipidémies chez les patients reçus au laboratoire de Biochimie de L'Hôpital Aristide Le Dantec pour un bilan lipidique a retrouvé un taux élevé (39,30%) (tableau V). Ces chiffres sont superposables à ceux retrouvés par Tiahou et ses collaborateurs [41] qui ont effectué une étude similaire au CHU de Cocody en Côte d'Ivoire. Ils corroborent aussi les prévalences retrouvées dans des enquêtes épidémiologiques portant sur les facteurs de risque cardio-vasculaires réalisées à St Louis [36] Guéoul et Darou Mousty (Sénégal). Nos résultats dépassent largement ceux retrouvés en Algérie (14,3%) [46] et en Mauritanie (14,8%) [33] et se rapprochent des prévalences observées dans les pays industrialisés qui dépassent 30%. [19, 38,43].

L'hyperLDLémie est la plus fréquente des dyslipidémies (31,19%) suivie par l'hypercholestérolémie (30,89%). Cette prédominance de l'hyperLDLémie a été aussi rapportée par les travaux de Doupa et al à St Louis [13] ainsi que Erem et al en Turquie [16]. Cependant la plupart des auteurs ont retrouvé une prédominance de l'hypercholestérolémie [9, 25, 27, 31, 38, 42]. Ceci pourrait être expliqué par le fait que ces auteurs n'ont pas tenu en compte, l'hyperLDLémie presque toujours associée à l'hypercholestérolémie. En effet 98% de nos sujets qui avaient une hypercholestérolémie présentaient aussi une hyperLDLémie.

Les femmes semblent être plus exposées à l'hypercholestérolémie ( $p < 0,001$ ), l'hypoHDLémie ( $p=0,05$ ) et l'hypertriglycéridémie ( $p=0,05$ ) alors que pour l'hyperLDLémie et la dyslipidémie mixte la différence n'est pas significative (tableau VI). La plupart des études ont retrouvé une prédominance

des dyslipidémies et plus particulièrement de l'hypercholestérolémie chez les femmes [9, 13, 36, 38]

Concernant l'âge, notre étude a montré que les sujets de 40 à 59 ans sont les plus exposés. Ces données sont confirmées par l'Etude Nationale –Nutriton Santé réalisée en France en 2006 qui a retrouvé une prévalence des dyslipidémies d'environ 67 % dans la classe d'âge des sujets de 55 à 74 ans, Gao Y. et ses collaborateurs ont aussi retrouvé une augmentation de l'incidence des dyslipidémies avec l'âge chez des travailleurs d'une entreprise chinoise [21].

Bien que l'hypercholestérolémie et son corollaire l'hyperLDLémie semblent être les préoccupations majeures, les autres types de dyslipidémies devraient être pris en compte. En effet, dans notre étude les prévalences l'hypoHDLémie, de l'hyperlipidémie mixte, et de l'hypertriglycéridémie pure étaient respectivement 7,30%, 7,22% et 0,51%. Cet ordre de fréquence est aussi rapportés par les résultats publiés en 2005 par l'étude MONICA, [28 ]. De même dans l'étude de Ferrieres J [19], l'hypoHDLémie était la 2<sup>ème</sup> anomalie lipidique la plus fréquente. Néanmoins, des différences ont été observées selon les auteurs.

Sur le plan clinique, seul 49% de nos patients avaient un diagnostic évident, ceci démontre le manque d'information sur les patients dont les biologistes font souvent face. L'exploitation de ces données nous a permis de retrouver une association entre la dyslipidémie et les autres facteurs de risque de risque tels que l'HTA , l'obésité et le diabète (tableau V) . Cette association a été aussi retrouvée dans l'étude de Pessinaba [36]. La présence de complications cardiovasculaires à type d'insuffisance cardiaque, de syndrome coronarien et d'accident vasculaire cérébral ischémique chez 52,05% des patients dyslipidémiques démontre la nécessité d'une prise en charge adéquate de ces facteurs de risque.

# **CONCLUSION**

Cette étude met en évidence une forte prévalence des dyslipidémies chez les sujets reçus au laboratoire de Biochimie de l'Hopital Aristide Le Dantec. Et les résultats trouvés pourraient être sous-estimés dans la mesure où la plupart ces patients étaient déjà en contact avec le système de santé et seraient peut être sous traitement hypcholestérolémiant. Ceci démontre l'intérêt de réaliser une enquête épidémiologique sur les FDR cardio-vasculaire au niveau national.

# **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

**1. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.**

Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique.

Recommandations.

Editions scientifiques L and C. 2000 - 5.

**2. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.**

Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique.

Argumentaire.

Saint Denis: AFSSAPS; 2005: 6.

**3. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé.**

Conférence de consensus sur l'arrêt de la consommation du tabac, 8 et 9 octobre 1998.

Recommandations professionnelles. Paris: ANAES; 1998.

**4. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé.**

Conférence de consensus sur l'arrêt de la consommation du tabac, 8 et 9 octobre 1998. Recommandations professionnelles.

Paris: ANAES; 1998.

**5. Allard A, Bardin T.**

Hyperuricémie et risque cardiovasculaire.

L'actualité rhumatologique, 2009 Elsevier Masson

**6. Anderson KM, Castelli WP, Levy D.**

Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study.

JAMA 1987; 257: 2176-80.

**7. Andresdottir MB, Sigurdsson G, Sigvaldason H, Gudnason V.**

Fifteen percent of myocardial infarctions and coronary revascularizations explained by family history unrelated to conventional risk factors. The Reykjavik Cohort Study.

Eur Heart J 2002; 23: 1655-63.

**8. Assmann G, Cullen P, Schulte H.**

The Munster Heart Study (PROCAM).Results of follow-up at 8 years.

Eur Heart J .1998; (19): A2-11.

**9. Baragou S, Djibril M, Atta B, Damorou F, Pio M, Balogou A.**

Prevalence of cardiovascular risk factors in an urban area of Togo: a WHO STEPS-wise approach in Lome, Togo.

Africa Cardiovascular Journal of Africa. 2012; 23(6): 309-12

**10. Canadian Diabetes Association**

Canadian Diabetes Association 2008 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada.

Canadian Journal of Diabetes **2008; 32**(1): 29-36.

**11. Dairou F.**

Hyperlipoprotéinémie : diagnostic et traitement.

Encycl Med Chir. (Elsevier ; Paris), Encyclopédie Pratique de Médecine, 3-0880, 1998, 10p.

**12. Delahaye F, De Gevigney G.**

Prévention de la maladie coronaire en pratique clinique (2ème partie).

Etud Eval Cardiovasc 1995; 2: 129-41.

**13. Dominique Doupa, Abdou Salam Mbengue, FatouAgne Diallo, ModouJobe, ArameNdiaye ,Adama Kane, Alassane Diatta, Meissa Touré .**

Lipid profile frequency and the prevalence of dyslipidaemia from biochemical tests at Saint Louis University Hospital in Senegal.Pan African Medical Journal. 2014; 17:75 doi:10.11604

**14. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Kruyer W, Gotto AM, Jr.**

Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study.

JAMA 1998; 279: 1615-22.

**15. Dujardin JJ, Cambou JP**

Epidémiologie de l'infarctus du myocarde .

Encycl.Méd. Chir. Paris. Elsevier, Cardiologie,11-030-P-04,2005,9p.

**16. Erem C, Hacihasanoglu A, Deger O, Kocak M, Tobpas M.**

Prevalence of dyslipidemias and associated risk factors among Turkish adults: Trabzon Lipid Study.

Endocrine. 2008; 34(1-3):36-51. PubMed | Google Scholar

**17. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP)**

Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III).

JAMA 2001; 285: 2486-97.

**18. Ezzati M, Vander Hoorn S, Rodgers A for the Comparative risk assessment collaborating group.**

Estimates of global and regional potential health gains from reducing multiple risk factors.

Lancet 2003; 362: 271-80.

**19. Ferrieres J, Ruidavets JB, Perret B, Dallongeville J, Arveiler D, Bingham A, Amouyel P, Haas B, Ducimetiere P.**

Prévalence des dyslipidémies dans un échantillon représentatif de la population française.

Archives des maladies du coeur et des vaisseaux . 2005; 98(2) : 127-132.

**20. Freedman DS, Williamson DF, Gunter EW, Byers T.**

Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study.  
Am J Epidemiol 1995; 141: 637-44.

**21. Gao Y, Zhong XN, Yang YH, Tian KC.**

Plasma lipid level and incidence of dyslipidemia in workers of Chongqing enterprises and institutions.

Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi 2012; 40(5):432-5.

**22. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M.**

Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction.

N Engl J Med 1998; 339: 229-34

**23. Haute Autorité Santé (HAS)**

Efficacité et efficience des hypolipémiants. Une analyse centrée sur les statines. Actualisation Argumentaire.

Saint Denis La Plaine : HAS ; 2009.

**24. Hokanson JE, Austin MA.**

Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of highdensitylipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies.

J Cardiovasc Risk 1996; 3: 213-9.

**25. Janus ED, Tideman PA, Dunbar JA, Kilkkinen A, Bunker SJ, Philpot B, Tirimacco R, McNamara K, Heistaro S, Laatikainen T.**

Dyslipidaemia in rural Australia: prevalence, awareness, and adherence to treatment guidelines in the Greater Green Triangle Risk Factor Study. Med J Aust. 2010; 192(3):127-32.

**26. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F.**

Triglyceride concentration and ischemic heart disease: an eightyyear follow-up in the Copenhagen Male Study.

Circulation 1998; 97: 1029-36.

**27. Khader YS, Batieha A, El-Khateeb M, Al Omari M, Ajlouni K .**

Prevalence of dyslipidemia and its associated factors among Jordanian adults.

J Clin Lipidol. 2010;4(1):53-8

**28. Marques-Vidal P, Ruidavets JB, Amouyel P, Ducimetiere P, Arveiler, D Montaye M, Haas B, Bingham A, Ferrieres J.**

Change in cardiovascularrisk factors in France, 1985-1997.

Eur J Epidemiol, 2004 ; 19 : 25-32.

**29. McCully KS.**

Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis.

Am J Pathol. 1969.56:111-28

**30. McPherson R, Frohlich J, Fodor G, Genest J.**

Canadian Cardiovascular Society position statement.

Recommendations for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease.

Can J Cardiol 2006; 22:913-27.

**31. Micah FB andNkum BC.**

Lipid disorders in hospital attendants in kumasi, Ghana.

Ghana Medical Journal.2012 ; 46(1) :14-21

**32. Miller M.**

Is hypertriglyceridaemia an independent risk factor for coronary heart disease? The epidemiological evidence.

Eur Heart J 1998; (19 Suppl H) : 18-22.

**33. MS/OMS.**

Rapport de l'enquête sur les maladies non transmissibles selon l'approche STEPwise de l'OMS : étude de l'hypertension artérielle, du diabète et des autres facteurs de risque à Nouakchott Mauritanie. 2006.

**34. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H et al**

Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease.

N Engl J Med. 1997;337 : 230-6

**35. Ockene JK, Kuller LH, Svendsen KH, Meilahn E.**

The relationship of smoking cessation to coronary heart disease and lung cancer in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT).

Am J Public Health 1990; 80: 954-8.

**36. Pessinaba S., Mbaye A., Yabéta G.A.D., Harouna H., Sib A.E. , Kane A.D., Bodian M. , Ndiaye M.B. , Mbaye-Ndour M., Niang K., Diagne-Sow D., Diack B. , Kane M., Diao M., Mathieu J.-B.S. , Kane A.**

Enquête de prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire en population générale à Saint-Louis (Sénégal) .

Annales de Cardiologie et d'Angéiologie 62 (2013) 253–258

**37. Ruidavets JB, Bataille V, Dallongeville J, Simon C, Bingham A, Amouyel P, Arveiler D, Ducimetiere P, Ferrieres J.**

Alcohol intake and diet in France, the prominent role of lifestyle.

EurHeart J 2004; 25: 1153-62.

**38. Scheidt-Nave C, Du Y, Knopf H, Schienkiewitz A, Ziese T, Nowossadeck E, Gößwald A, Busch MA.**

Prevalence of dyslipidemia among adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS 1).

J ClinLipidol. 2012; 6(4):325-30.

**39. Sempos CT, Cleeman JI, Carroll MD, Johnson CL, Bachorik PS, Gordon DJ, Burt VL, Briefel RR, Brown CD, Lippel K.**

Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II).

Jama 1993; 269: 3015-23.

**40. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD.**

Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT).

JAMA 1986; 256: 2823-8.

**41. The Homocysteine Studies Collaboration.**

Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke : a meta-analysis.

JAMA. 2002. 288: 2015-2022.

**42. Tiahou G, Deret K, Monde A, Agniwo Camara-CisséM ,Djohan Y, Djessou P, SESS D.**

Fréquence des bilans lipidiques et prévalence des dyslipidémies au laboratoire de biochimie du chu de Cocody.

J. sci. pharm. biol. 2010;11(2): 60-65

**43. Tóth PP, Potter D, Ming EE.**

Prevalence of lipid abnormalities in the United States: the National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2006.

**44. Van Heek M, Davis H.**

Pharmacology of ezetimibe.

Eur Heart J 2002; Suppl J: J5-J8.

**45. Wald DS, Law M, Morris JK.**

Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a metaanalysis.

*BMJ*. 2002; **325**: 1202-1206

**46. Yahia-Berrouiguet A, Benyoucef M, Meguenni K, Faivre B, Brouri M.**

Enquête sur la prévalence des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires à Tlemcen (Algérie).

*DiabetesMetab*. 2009;(35):42–3

**47. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al.**

For the INTERHEART study investigators. Effects of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study) : case control study.

*Lancet* 2004 ; 364 :937-52.