

LISTE DES ABREVIATIONS

AIP : Indice athérogène du plasma

AC : Coefficient athérogène

ABCA1 : ATP-binding cassette A1

AVC : Accident vasculaire cérébral

Apo : Apolipoprotéines

AG : Acide gras

ACAT : Acyl-CoA Cholestérol Acyl Transférase

CETP : Protéine de transfert des esters de cholestérol.

CT : Cholestérol total

HMG COA réductase: L'hydroxyméthylglutaryl-CoA réductase

HDL : Lipoprotéines de haute densité.

HSDA: Hydroxy-2 Sulfo-3 propyl Diméthyl-3,5 Aniline

IDL: Intermediate Density Lipoproteins

IP : Inhibiteurs de protéases.

ICAM-1 : Inter cellular Adhésion Molécule

IL : Interleukine

LCAT: Lécithine cholestérol acyl transférase

LRP: LDL-Receptor Related Protein

LDL : Lipoprotéines de faible densité

LRC-CPPT : Lipid research clinics coronary primary prevention trial

Lp(a) : Lipoprotéine a

LPL : Lipoprotéine lipase

LRP : LDL-Receptor Related Protein

MTP: Microsomial Triglyceride Transfert Protein

M CSF : Macrophage colony-stimulating factor

MCP1 : monocyte chemoattractant protein 1

MCV : Maladies cardio-vasculaires

PLTP : Phospholipid Transfer Protein

PDGF : Platelet-Derived Growth Factor

PEG : Polyéthylène Glycol

VCAM-1 : Vascular Cell Adhesion Molecule

IL: Interleukine

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure d'une lipoprotéine	3
Figure 2 : Mobilité électrophorétique des lipoprotéines sur une plaque d'acétate de cellulose	5
Figure 3 : Représentation schématique du récepteur des LDL	8
Figure 4 : Vue d'ensemble du métabolisme des lipoprotéines	13
Figure 5 : Aspect du sérum	20
Figure 6 : Structure de la paroi artérielle saine	30
Figure 7 : Formation et complication d'athérosclérose	33
Figure 8 : Automate Mindray.....	38
Figure 9 : Répartition des patients selon le sexe	44
Figure 10 : Prévalence des différents types de dyslipidémies	46

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Différents sous types d'Apolipoprotéines	4
Tableau II : Les différentes classes de lipoprotéines	7
Tableau III : Classification des dyslipoprotéinémies familiales selon Fredrikson.....	15
Tableau IV : Caractéristiques de la population d'étude	45
Tableau V : Profil lipidique et indices d'athérogènes de la population d'étude	46
Tableau VI : Corrélation entre l'indice de Castelli (CR-I) et les autres facteurs de risques.....	47
Tableau VII : Corrélation entre l'indice de Castelli (CR-II) et les autres facteurs de risques.....	48
Tableau VIII : Corrélation entre l'Atherogenic index et les autres facteurs de risques.....	48
Tableau IX : Corrélation entre l'AIP et les autres facteurs de risques	49
Tableau X : Corrélation entre les différents indices d'athérogénicité	49

SOMMAIRE

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE : RAPPELS

1. Généralités sur les lipoprotéines	3
1.1. Structure générale des lipoprotéines	3
1.2. Classification	4
1.2.1. Selon la mobilité électrophorétique	5
1.2.2. Selon la densité hydratée.....	5
1.2.3. Selon la taille	6
1.2.4. Selon la composition en apolipoprotéines	6
1.3. Métabolisme des lipoprotéines.....	7
1.3.1. Les enzymes	7
1.3.2. Les récepteurs.....	8
1.3.3. Protéines de transfert.....	9
1.3.4. Les différentes voies métaboliques	10
1.4. Les dyslipidémies	13
1.4.1. Dyslipidémies primaires : classification de Fredrickson	14
1.4.2. Les dyslipidémies secondaires	16
1.5. Exploration des dyslipidémies	18
1.5.1. Phase pré analytique	19
1.5.2. Aspect du sérum	19
1.5.3. Dosage du cholestérol total	20
1.5.4. Dosage des triglycérides	21
1.5.5. Dosage du cholestérol HDL	22
1.5.6. Dosage du cholestérol LDL	22
1.5.7. Dosage des apolipoprotéines AI et B	23
1.5.8. Analyses complémentaires.....	24
1.5.9. Indices d'athérogénicité	25
2. Athérosclérose et maladies cardiovasculaires	28
2.1. Définition de l'athérosclérose	28

2.2.	Structure de la paroi artérielle saine.....	28
2.3.	Physiopathologie de l'athérosclérose.....	30
2.4.	Evolution de la plaque athéromateuse	32
2.5.	Facteurs de risque cardiovasculaires	34
2.5.1.	Facteurs de risque non modifiables.....	34
2.5.2.	Facteurs de risque modifiables.....	34

DEUXIEME PARTIE : TRAVAIL PERSONNEL

1.	Méthodologie	37
1.1.	Cadre et type d'étude.....	37
1.2.	Population d'étude.....	37
1.3.	Critères d'inclusion	37
1.4.	Critères de non inclusion.....	37
1.5.	Recueil et traitement des échantillons.....	37
1.5.1.	Prélèvements sanguins	37
1.5.2.	Traitement des échantillons sériques	37
1.5.3.	Dosages réalisés et différents indices calculés.....	37
1.6.	Analyses statistiques	43
2.	Résultats	44
2.1.	Paramètres épidémiologiques.....	44
2.1.1.	Le sexe.....	44
2.2.	Caractéristiques de la population d'étude	
2.3	Profil lipidique et Indices d'athérogénicité de la population d'étude	
2.4.	Corrélation entre les différents indices athérogènes et les facteurs de risque	47
2.4.1.	Corrélation entre l'indice de Castelli (CR-I) et les autres facteurs de risques.....	47
2.4.2.	Corrélation entre l'indice de Castelli (CR-II) et les autres facteurs de risques.....	48

2.4.3.	Corrélation entre l'Atherogenic Index (AI) et les autres facteurs de risques	48
2.4.4.	Corrélation entre l'index athérogène du plasma et les autres facteurs de risques	49
2.5.	Corrélation entre les différents indices d'athérogénicité	49
3.	DISCUSSION	51

CONCLUSION

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

INTRODUCTION

Les maladies cardio- vasculaires sont la principale cause de décès dans le monde, avec une mortalité annuelle estimée à 17,7 millions. En outre près de 75 % de décès par maladies cardiovasculaires surviennent dans les pays à faible revenu tel que le Sénégal ou à revenu intermédiaire. [1][2]

Différents paramètres abordables ont été proposés pour prédire l'athérosclérose et les maladies cardiovasculaires. A cet égard les paramètres lipidiques individuels tels que les triglycérides, le cholestérol total, le cholestérol LDL, le cholestérol HDL ont été proposés comme des outils précieux dans la prédiction du risque cardio vasculaire. [3]

Un nombre croissant de preuves indiquent que la diminution du cholestérol des lipoprotéines de haute densité (HDL-C) et l'augmentation du cholestérol total (CT), des lipoprotéines de basse densité (LDL-C) et les triglycérides peuvent contribuer à la progression de l'athérosclérose. Parmi eux le LDL-C est considéré comme la cible principale du traitement. [4][5]

L'approche prise en considération dans les pays occidentaux pour peaufiner l'appréciation du risque est le rapport de différents indices lipidiques. Ceci a plusieurs avantages potentiels qui pourraient compléter, voire remplacer des valeurs individuelles. Il est évident qu'un seul indice qui combine l'information de deux indices individuels devrait montrer une association plus forte avec les maladies cardiovasculaires. [6]

Un tel indice pourrait faciliter le travail du médecin praticien qui doit peser l'importance relative de deux facteurs individuels avec des effets opposés sur le risque cardiovasculaire. De plus certains rapports fournissent des informations sur les facteurs de risque difficiles à analyser en routine (par exemple, les lipoprotéines de faible densité (LDL) et de petite taille (Small, dense LDL). [6]

Le but de ces rapports est de tirer un maximum d'informations des dosages qui sont effectués en pratique médicale de routine, sans avoir recours à des examens supplémentaires qui peuvent se révéler coûteux pour les patients admis dans les hôpitaux et structures sénégalaises. [6]

Plusieurs études ont démontré-que les indices lipidiques suivants sont considérés comme de meilleurs prédicteurs de maladies cardiovasculaires : [7 -11]

- L'indice de risque de Castelli (CRI-I) : CT/HDLC
- L'indice de risque de Castelli (CRI-II) : LDLC/HDLC
- L'indice athérogène du plasma (AIP) : LOG TG / HDL
- Atherogenic index (AI) : NON HDLC/HDLC

Au Sénégal, on a souvent recours simplement au bilan lipidique classique afin d'évaluer la présence d'une dyslipidémie. La connaissance de l'apport de ces différents rapports au risque de maladies cardiovasculaires pourrait s'avérer particulièrement utile.

C'est ainsi que notre étude s'est fixée comme objectif général d'évaluer différents indices d'athérogénicité chez une population sénégalaise avec comme objectifs spécifiques :

- De déterminer le profil lipidique de notre population d'étude.
- D'évaluer les différents indices d'athérogénicité.
- D'étudier la relation entre les différents indices d'athérogénicité calculés et les autres facteurs de risque cardio-vasculaire (dyslipidémie, âge, sexe).

Ainsi, ce travail s'articulera autour de deux parties :

- Une première partie, rapportant les données de la littérature concernant les lipoprotéines, le bilan lipidique, l'athérosclérose et les différents indices d'athérogénicité.
- Une seconde partie présentant notre travail personnel avec notre méthodologie, nos résultats et discussion.

**PREMIERE PARTIE : RAPPELS
BIBLIOGRAPHIQUES**

1. Généralités sur les lipoprotéines

1.1. Structure générale des lipoprotéines [12]

Les lipoprotéines sont des complexes de protéines et de lipides, hydrosolubles, transporteurs des lipides dans la circulation. Elles possèdent une structure sphérique dans laquelle on distingue une partie centrale plus ou moins volumineuse entourée d'une couche périphérique. Le noyau central est constitué de lipides apolaires strictement insolubles dans l'eau : triglycérides et cholestérol estérifié. La couche périphérique est constituée quant à elle de lipides polaires assemblés en une monocouche de phospholipides dans laquelle s'insèrent des molécules de cholestérol non estérifiés et d'apolipoprotéines liées de façon non covalente aux phospholipides.

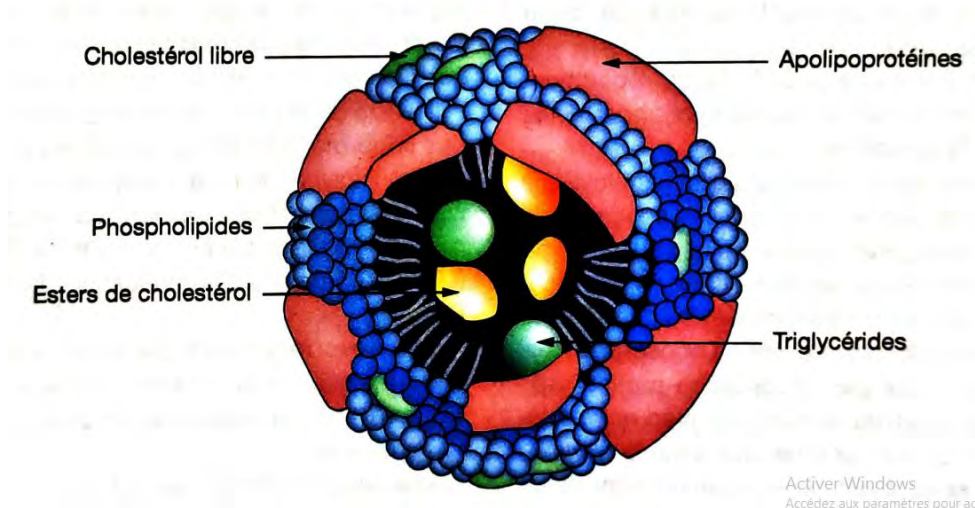


Figure 1 : Structure d'une lipoprotéine [13]

Deux propriétés méritent d'être soulignées car elles ont une implication physiologique importante :

La couche périphérique des lipoprotéines a une structure qui ressemble à celle des membranes plasmiques des cellules.

Les apolipoprotéines peuvent être séparées en deux catégories : Les apo lipoprotéines structurales intégrées dans la couche périphérique et ne pouvant pas la quitter et les apolipoprotéines libres faiblement liées qui font l'objet d'échanges entre lipoprotéines.

Elles jouent un rôle essentiel dans le métabolisme des lipoprotéines, et conditionnent la formation des lipoprotéines par la cohésion du complexe lipidique et sa solubilisation. Les interactions des lipoprotéines avec leurs récepteurs cellulaires et la régulation de l'activité d'enzymes impliqués dans leur métabolisme qui sont des cofacteurs et activateurs.

Il existe quatre principales classes d'apolipoprotéines : Les Apo A, Apo B, Apo C, et les Apo E. Certaines des apolipoprotéines possèdent également des sous-types.

L'Apo B est la plus abondante des apolipoprotéines.

Tableau I : Différents sous types d'Apolipoprotéines

Apolipoprotéines	Sous types
Apo A	Apo AI, Apo AII
Apo B	Apo B48, Apo B100
Apo C	Apo CI, CII, CIII
Apo D	
Apo E	

1.2.Classification

L'hétérogénéité des lipoprotéines définit plusieurs critères utilisés pour les classer selon leurs propriétés physico-chimiques : mobilité électrophorétique, masse moléculaire, taille et densité. [14] [15]

1.2.1. Selon la mobilité électrophorétique

Les lipides polaires et les apolipoprotéines de la couche périphérique confèrent aux lipoprotéines une charge électrique permettant leur séparation lorsqu'un échantillon de sérum est soumis à l'action d'un champ électrique. [16]

Par ordre de mobilité décroissante, sont retrouvés :

- Les α -lipoprotéines (HDL), qui migrent au niveau des α globulines
- Les prés β -lipoprotéines (VLDL) qui migrent au niveau des α_2 globulines
- Les β -lipoprotéines (LDL) qui migrent au niveau des β globulines
- Les chylomicrons qui, normalement, restent au niveau du dépôt. [17]

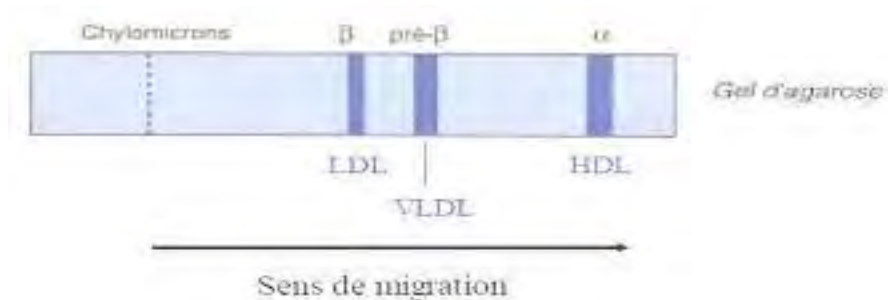


Figure 2 : Mobilité électrophorétique des lipoprotéines sur une plaque d'acétate de cellulose [18]

1.2.2. Selon la densité hydratée [17]

Du fait de leur composition lipidique les lipoprotéines ont une densité hydratée inférieure à celle des protéines et variable selon les fractions. Cette propriété permet de les séparer entre elles et des protéines par ultra centrifugation de flottation.

- Les chylomicrons
- Les VLDL : Very Low Density Proteins, lipoprotéines de très basse densité
- Les IDL : Intermediate Density Proteins, lipoprotéines de densité intermédiaire

- Les LDL : Low Density Proteins, lipoprotéines de basse densité
- Les HDL : High Density Proteins, lipoprotéines de haute densité

1.2.3. Selon la taille [12]

La chromatographie de gel filtration et l'électrophorèse sur gel de polyacrylamide permettent de séparer les lipoprotéines selon leur taille. On obtient 4 classes principales qui correspondent approximativement à celles identifiées par ultra centrifugation :

- les chylomicrons : Fraction de très grande taille de 100 à 1000 nm
- les VLDL : Entre 30 et 70 nm
- les LDL : Entre 18 et 25 nm
- les HDL: Plus petites lipoprotéines, séparées en deux sous fractions de caractéristiques voisines : HDL2 de 10 à 13 nm et HDL 3 de 7 à 10 nm.

Il existe une relation inverse entre la taille et la densité. Il convient de préciser que dans la zone 25 à 30 nm, on retrouve des lipoprotéines mineures dans les sérums normaux

1.2.4. Selon la composition en apolipoprotéines [19]

Les chylomicrons, VLDL, IDL et LDL qui sont des lipoprotéines à apo B se distinguent des HDL qui ne contiennent pas d'Apo B. Les lipoprotéines à Apo A que sont les HDL peuvent être séparées en différentes sous-populations selon le type d'apo A qui les composent :

Les HDL contenant l'Apo AI seule, l'Apo AII seule qui est seulement présente chez les alcooliques et les HDL qui contiennent L'Apo AI et l'Apo AII.

Tableau II : Les différentes classes de lipoprotéines [20]

Classe	Densité (g/L)	Mobilité électrophorétique	Diamètre	Composition % (C/P/A/T/CE)	Principales apolipoprotéines
Chylomicrons	0.93	Origine	100-1000 nm	2/7/2/86/3	B48, C, E
VLDL	0.93-1.006	Pré-Béta	30-70 nm	7/18/8/55/12	B, C, E
IDL	1.006-1.019			9/19/19/23/29	B, C, E
LDL	1.019-1.063	Béta	18-25 nm	8/22/22/6/42	B
HDL2	1.063- 1.0125	Alpha	10-13 nm	5/33/40/5/17	
HDL3	1.125- 1.21	Alpha	7-10 nm	4/35/55/3/13	A1

(C : cholestérol libre / CE : cholestérol estérifié/ P: Phospholipides/ T : Triglycérides/ A : apolipoprotéines)

1.3.Métabolisme des lipoprotéines

1.3.1. Les enzymes [21]

1.3.1.1.La lipoprotéine lipase

La lipoprotéine lipase est synthétisée dans de nombreux tissus mais plus particulièrement dans le tissu adipeux et les muscles striés. Elle se fixe à la surface des cellules endothéliales d'où elle exerce ces effets métaboliques. Sa principale fonction est d'hydrolyser les triglycérides des VLDL et des chylomicrons. Les acides gras libérés au cours de ce processus sont captés par les tissus pour leurs besoins métaboliques. L'apolipoprotéine CII est un cofacteur indispensable à cette réaction. Inversement, l'apolipoprotéine C III aurait une action inhibitrice.

1.3.1.2.La lipase hépatique

La lipase hépatique a une structure proche de celle de la lipoprotéine lipase. Elle est synthétisée par le foie et reste localisée dans cet organe à la surface des cellules endothéliales des capillaires. Elle assure l'hydrolyse des IDL en LDL et celles HDL2 en HDL3 ou pré-β1 de taille plus réduite. Dans les très rares déficits de la lipase hépatique, des IDL et des HDL2 enrichis en triglycérides s'accumulent dans le compartiment sanguin.

1.3.1.3.La lécithine cholestérol -acyl -transférase

La lécithine-Cholestérol-acyl-Transférase (LCAT) est synthétisée par le foie.

Dans le compartiment sanguin, elle s'associe aux HDL et catalyse l'estérification du cholestérol libre. Le cholestérol ester formé au cours de cette réaction est incorporé dans le corps de la lipoprotéine. Les apolipoprotéines A-I, A-IV et CI activent cette réaction.

L'ACAT estérifie le cholestérol au niveau tissulaire.

1.3.2. Les récepteurs [21]

1.3.2.1. Le LDL-récepteur (ou récepteur B/E)

Le LDL-récepteur (ou récepteur B/E) est synthétisé dans la cellule et après une glycosylation, il migre au niveau membranaire dans des zones spécialisées appelées “ puits recouverts ”. Il reconnaît l'Apo B et l'Apo E des LDL et IDL. L'Apo B48 n'est pas reconnue par ce récepteur.

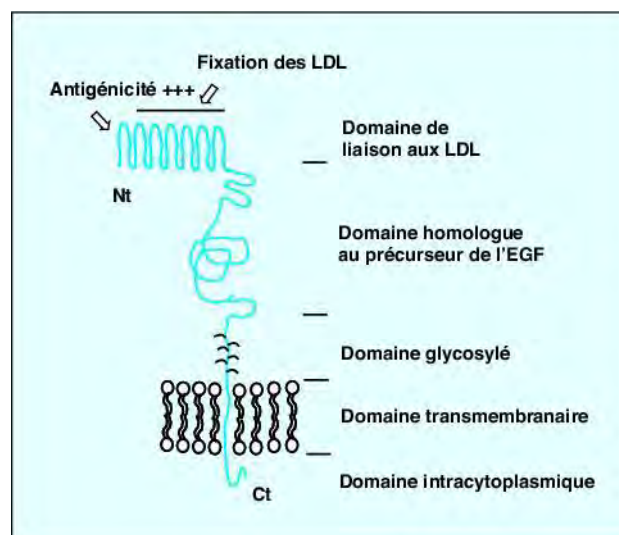


Figure 3 : Représentation schématique du récepteur des LDL [22]

1.3.2.2. Le LRP (LDL-Receptor Related Protein)

Le LRP reconnaît l'Apo E mais pas l'Apo B100. Il capte l'Apo E des lipoprotéines résultant du catabolisme des chylomicrons et des VLDL par la lipoprotéine lipase (“remnants”).

1.3.2.3.Récepteur ABC-A1

Le récepteur ABC-A1 est un transporteur transmembranaire dépendant de l'ATP. Il permet aux HDL naissantes de capter le cholestérol libre des cellules des parois artérielles et des macrophages.

1.3.2.4.Récepteur scavenger de classe B et de type 1 (SR-B1)

Le Récepteur scavenger de classe B et de type 1 (SR-B1) contrôle l'épuration élective des HDL au niveau hépatique. Il permet essentiellement le transfert des esters de cholestérol dans la cellule hépatique sans nécessité l'internalisation des HDL et de l'Apo A-I. L'HDL dépourvue d'ester de cholestérol est remise en circulation. Ces récepteurs présentent la particularité, contrairement aux LDL-récepteurs, de ne pas être régulés par le contenu intracellulaire de cholestérol. Ils sont ainsi toujours présents et fonctionnels à la surface des cellules, ce qui peut conduire à un excès d'accumulation lipidique à l'origine des cellules spumeuses, point de départ de l'athérosclérose.

1.3.3. Protéines de transfert [21]

1.3.3.1.La CETP (Cholestérol Ester-Transfer Protein)

La CETP catalyse le transfert réciproque des molécules de triglycérides et d'esters de cholestérol entre les HDL et les chylomicrons ou les VLDL. Les esters de cholestérol sont transférés des HDL vers les VLDL et les triglycérides dans le sens inverse. La synthèse a lieu principalement au niveau hépatique mais également dans l'intestin, le tissu adipeux et les surrénales. Elle est surtout associée aux HDL dont elle modifie la composition en réduisant le ratio cholestérol/triglycérides. Au cours de ce processus certaines HDL peuvent être déstabilisées et perdre une molécule d'Apo A-I qui forme une HDL naissante.

1.3.3.2.La PLTP (Phospholipid Transfer Protein)

Assure le transfert rapide et spécifique des phospholipides entre les lipoprotéines. Son expression est ubiquitaire suggérant des fonctions dans de nombreuses voies métaboliques.

1.3.3.3. La MTP (Microsomal Triglycéride Transfert Protein)

Assure, dans les tissus de synthèse des lipoprotéines (foie et intestin) la formation intracellulaire des lipoprotéines. Elle catalyse la formation des VLDL en réunissant l'Apo B sécrétée par le réticulum endoplasmique, les triglycérides endogènes et les esters de cholestérol. Dans les déficits congénitaux de cette protéine, les concentrations de VLDL, LDL et d'apolipoprotéine B plasmatiques sont effondrées.

1.3.4. Les différentes voies métaboliques

1.3.4.1. Métabolisme des chylomicrons [13] [23]

Les chylomicrons sont synthétisés par les entérocytes, ils quittent l'intestin par les vaisseaux chylifères (lymphatiques) et gagnent via le canal thoracique la circulation générale.

Au cours de leur transit, ces derniers acquièrent des Apo C et Apo E provenant des HDL. Cette acquisition est une étape essentielle de leur métabolisme, en effet lorsque ils se lient à la LPL, l'Apo CII activateur de cette enzyme va permettre l'hydrolyse des triglycérides en acides gras non estérifiés qui sont alors captés par les tissus périphériques pour y être stockés (tissu adipeux) ou métabolisés (muscles striés, cœur et cerveau). De plus, l'Apo CII retarde l'élimination des chylomicrons de la circulation sanguine en diminuant leur liaison aux récepteurs des LDL. Sous l'action de la LPL, les triglycérides contenus dans les chylomicrons sont hydrolysés en acides gras libres qui sont utilisés comme éléments énergétiques (muscles) ou recombinaés sous forme de triglycérides de réserve (tissu adipeux).

Au cours de cette hydrolyse, des éléments de l'enveloppe des chylomicrons rejoignent le pool des HDL. Les HDL vont enrichir les remnants de chylomicrons en cholestérol estérifié, mais à chaque fois qu'ils vont libérer du cholestérol estérifié ils reçoivent en retour des triglycérides grâce à la CETP.

Les remnants seront captés par les LRP du foie qui reconnaissent l'Apo E puis internalisés par endocytose et dégradés au sein des lysosomes.

Les lipides (cholestérol et AG libres) sont ensuite utilisés par les hépatocytes, notamment pour la synthèse de VLDL, ou éliminés par la voie des acides biliaires.

1.3.4.2.Métabolisme des VLDL et leur transformation en LDL [13] [23]

Les cellules hépatiques synthétisent de façon continue les VLDL. Ces derniers s'enrichissent dans la circulation en Apo Cs et Apo E en provenance des HDL puis subissent une dégradation plasmatique sous l'influence des lipoprotéines lipases adipocytaires ou musculaires qui aboutit après hydrolyse des triglycérides à la libération d'acides gras.

Ceci mène à la formation d'IDL (Intermediate Density Lipoproteins) .La CETP va encore intervenir de manière à enrichir les IDL en cholestérol estérifié et les appauvrir en triglycérides en faveur des HDL. Une partie des IDL va être internalisée par les récepteurs hépatiques E et B/E (reconnaissance de l'Apo E). L'autre partie va être dégradée par la triglycéride lipase hépatique ce qui aboutira à la formation de LDL (ne renfermant que l'ApoB100).

Ces LDL vont transporter aux tissus périphériques les constituants lipidiques dont ils ont besoin. En effet Les LDL reconnues par leur Apo B (récepteurs B/E) sont dégradées dans les lysosomes assurant ainsi l'approvisionnement des cellules en cholestérol. Le cholestérol libre ainsi généré va participer à sa propre homéostasie intracellulaire par :

- rétro inhibition de la biosynthèse du cholestérol au niveau de l'HMG Coa réductase ;
- contrôle négatif de la synthèse des récepteurs LDL ;
- mise en réserve du cholestérol sous forme d'esters sous action de l'ACAT.

Si les LDL persistent dans la circulation, ils subissent des réactions d'oxydation, de glycation affectant L'Apo B-100 qui devient non reconnu par les récepteurs B et E.

1.3.4.3.Métabolisme des HDL [13] [24]

Les HDL naissantes proviennent du foie et du catabolisme des chylomicrons et des VDRL (lors de l'hydrolyse des TG), ils contiennent du cholestérol très peu estérifié et ont une structure discoïdale. Ces HDL natives possèdent l'Apo A1 et l'Apo A2. L'interaction de l'Apo A1 des HDL natives avec la membrane cellulaire stimule l'hydrolyse du cholestérol estérifié et son export sous forme libre vers les HDL grâce au récepteur ABC-A1

Sous l'influence de la Lécithine cholestérol acyltransférase, les esters de cholestérols formés migrent au centre des édifices et transforment les HDL discoïde en HDL sphérique HDL 3.

Les HDL3 sont à leur tour capables de capter des molécules de cholestérol membranaires et après nouvelle action de la LCAT se transforment en édifices de plus en plus riche en ester de cholestérol les HDL2 (densité plus légère et un diamètre plus grand que les HDL3).

Ces HDL2 arrivent au niveau du foie et sont : soit recyclés en HDL3 après hydrolyse des triglycérides par la triglycéride lipase hépatique, soit captés par le foie via des récepteurs, soit vidés de leur cholestérol estérifié grâce au récepteur SRB-I.

Le cholestérol est converti en acides biliaires ou éliminé tel quel dans la bile.



Activer Win
Accédez aux p

Activer Win
Accédez aux p

Activer Win
Accédez aux p

1.4.1. Dyslipidémies primaires : classification de Fredrickson [13] [26] [27]

La classification des dyslipidémies primitives repose sur la classification de Frederickson qui distingue 6 types.

➤ Dyslipoprotéinémie de type I: hypertriglycéridémies exogène ou hyperchylomicronémie

Il s'agit d'une maladie autosomique récessive qui induit l'accumulation des chylomicrons suite à une anomalie de l'activité de la lipoprotéine lipase ou de l'ApoC-II : Les chylomicrons ne sont pas hydrolysés, et s'accumulent dans le sang, rendant le sérum lactescent à jeun. Sur le plan biologique le cholestérol est normal ou augmenté tandis que les triglycérides sont très augmentés. Cette forme présente peu de risque athérogène car les chylomicrons sont trop volumineux pour infiltrer les parois vasculaires.

➤ Dyslipoprotéinémie de type II a : Hypercholestérolémie essentielle

Il s'agit d'une maladie autosomique dominante liée à l'accumulation des LDL par défaut de ces récepteurs suite à une mutation du gène du récepteur LDL-R ou du gène codant pour l'Apo B ce qui conduit à un défaut de capture et de dégradation des LDL. Les LDL petites et denses accumulées seront oxydées dans les cellules des parois vasculaires et captées par les récepteurs scavengers de classe A des macrophages les transformant en cellules spumeuses, qui sont à la base de la lésion d'athérosclérose. Sur le plan biologique seul le cholestérol est augmenté et les triglycérides sont normales. Le sérum est clair à jeun.

➤ Dyslipoprotéinémie de type II b : Hyperlipidémie mixte

Cette forme est liée à l'élévation des VLDL et des LDL avec une hypertriglycéridémie >2 g/l et une hypercholestérolémie de 2 à 3 g/L. Elle est athérogène. Le sérum est opalescent à jeun. Elle est souvent associée à un trouble du métabolisme glucidique (résistance à l'insuline): L'hyperglycémie conduit à une augmentation de la synthèse hépatique d'acides gras à partir du glucose. Il en résulte une augmentation de la synthèse des VLDL.

➤ **Dyslipoprotéinémie de type III : Dysbêtalipoprotéinémie**

Cette forme est liée à l'accumulation des IDL qui est due à une anomalie de l'Apo E qui est non reconnue par les récepteurs hépatiques B/E. Sur le plan biologique le cholestérol et les triglycérides sont augmentés. Le sérum est opalescent à jeun.

➤ **Dyslipoprotéinémie de type IV: Hypertriglycéridémie endogène**

Il s'agit de la forme la plus fréquente des hypertriglycéridémies. Elle est caractérisée par une synthèse accrue des VLDL. Sur le plan biologique, le cholestérol est normal ou peu augmenté tandis que les triglycérides sont augmentés. Le sérum est opalescent à jeun.

➤ **Dyslipoprotéinémie de type V: Hypertriglycéridémie mixte**

Il s'agit d'une forme peu ou pas athérogène caractérisée par l'accumulation de chylomicrons et de VLDL. Sur le plan biologique le cholestérol est normal ou augmenté, les triglycérides sont très augmentés. Le sérum opalescent à lactescent à jeun.

Tableau III : Classification des dyslipoprotéinémies familiales selon Fredrikson [13]

Types	Pathologies	Aspect du sérum	Lipoprotéine	CT	TG	Risque athérogène
I	Hypertriglycéridémie exogène	Lactescent	Chylomicrons	N à ↗	↗↗	Rare
II a	Hypercholestérolémie familiale essentielle	Clair	LDL	↗↗	N	+++
II b	Hyperlipémie mixte ou combinée	Opalescent	LDL et VLDL	↗↗↗	↗↗	+++
III	Dysbêtalipoprotéinémie	Clair	IDL	↗↗	↗↗	++
IV	Hypertriglycéridémie endogène	Opalescent	VLDL	N ou ↗	↗↗	+
V	Hypertriglycéridémie mixte	Opalescent à lactescent	Chylomicrons et VLDL	N à ↗	↗↗↗	+

1.4.2. Les dyslipidémies secondaires

➤ Diabète

L'hypertriglycémie est l'anomalie la plus fréquente. L'hypertriglycémie de type IV peut être associée à une insulino-résistance. On note une augmentation des VLDL, due à l'augmentation des substrats (acide gras libre et glucose) qui sont rendus plus disponibles. L'augmentation de l'action de la lipoprotéine lipase, entraînera une diminution des HDL surtout la fraction HDL-2. Le taux de cholestérol-LDL est le plus souvent normal, en revanche les LDL les plus petites et les plus denses sont en augmentation. Si les paramètres lipidiques se stabilisent grâce à l'action de l'insuline, ils redeviendront normaux. Chez les patients souffrant d'un diabète de type 2, la dyslipidémie athérogène contribue au risque résiduel de sténoses coronaires silencieuses. [28] [29]

➤ Syndrome néphrotique

L'hyperlipoprotéïnémie rencontrée dans le syndrome néphrotique est généralement de type mixte : élévation des VLDL et surtout des LDL avec hypertriglycémie et hypercholestérolémie. Plus rarement, on rencontre dans ce type d'affection une hypercholestérolémie isolée ou une hypertriglycémie exogène et endogène. D'un point de vue pathogénique, deux mécanismes sont invoqués : défaut d'épuration des triglycérides avec diminution du rapport Apo C II /Apo C III et surtout perte protéique urinaire qui induit une augmentation de la synthèse des protéines au niveau du foie ou augmentation des VLDL catabolisées secondairement en LDL [30].

➤ Hypothyroïdie

L'hypothyroïdie s'associe souvent à une dyslipidémie, en particulier une hypercholestérolémie, qui semble être plus fréquente chez la femme. Ce profil lipidique athérogène doit être recherché systématiquement lors du suivi des patients en hypothyroïdie. [31]

➤ **Les affections hépatiques [28]**

La cholestase est caractérisée par la présence de la lipoprotéine anormale Lipoprotéine x d'aspect particulier visible à l'électrophorèse. L'insuffisance hépatique est responsable quant à elle à la diminution des lipoprotéines.

➤ **Les Dyslipidémies iatrogènes**

○ **Les Diurétiques**

Parmi les trois classes de diurétiques disponibles, les thiazidiques sont les seuls susceptibles d'entraîner des modifications du bilan lipidique. Ils augmentent la concentration des VLDL (donc des triglycérides) d'environ 20 % et des LDL, en respectant en général le taux de C-HDL. Ces modifications sont semblables à celles observées sous bêtabloquants, dont les effets peuvent s'additionner. Cet effet est dose-dépendant et son mécanisme exact est mal connu. [32].

○ **Les contraceptifs**

Les estrogènes de synthèse (l'éthinylestradiol) entraînent une augmentation de la production hépatique des VLDL, et donc une élévation des triglycérides, mais également une élévation du HDL-C (HDL2).

Si l'éthinylestradiol est employé en contraception orale en combinaison avec un progestatif de 3ème génération, celui-ci préservera le taux de C-HDL augmenté par l'estrogène [32].

○ **Le tamoxifène**

Il stimule la synthèse et la sécrétion par le foie des VLDL, qui représente le principal transporteur de triglycérides, et diminue le catabolisme des IDL et des VLDL, par diminution de l'activité de la lipoprotéine lipase et la triglycéride lipase hépatique. Il en résulte une augmentation des TG. Le délai d'apparition des anomalies lipidiques est de quelques mois voire des années après le début du traitement par le tamoxifène. [33]

- **Les corticoïdes**

Un traitement par corticoïdes de synthèse induit des perturbations lipidiques telles que: une augmentation du C-LDL, ainsi que une augmentation variable des VLDL et des triglycérides, élévation modérée du C-HDL. L'état d'insulino-résistance induit par les corticoïdes explique en partie ces anomalies. [32]

- **Les inhibiteurs de protéase (IP)**

Les dyslipidémies sont connues chez les patients atteints d'infection par le VIH. Depuis l'apparition de la trithérapie avec l'introduction des IP on a fréquemment observé une augmentation des triglycérides, du cholestérol total avec des modifications qualitatives et quantitatives des lipoprotéines et plus rarement une augmentation de la lipoprotéine (a). L'hypercholestérolémie porte sur le LDL-C alors que le HDL-C est soit abaissé, soit peu modifié. L'hypertriglycéridémie est soit isolée (50-75 %), soit associée à une augmentation du cholestérol total réalisant une dyslipidémie mixte (20- 50 %) [34]

1.5.Exploration des dyslipidémies

En 2014, la nomenclature des actes de biologie médicale a défini l'EAL comme un ensemble indissociable des analyses suivantes : aspect du sérum, concentration de cholestérol total, de triglycérides, de cholestérol-HDL et calcul de la concentration de cholestérol-LDL. Dans un premier temps l'exploration d'une anomalie lipidique met en jeu la détermination du cholestérol total et des triglycérides, ces deux paramètres doivent être associés du fait de leur présence dans toutes les lipoprotéines mais en proportions différentes. L'évaluation du risque athérogène reposera sur l'appréciation des proportions des lipoprotéines athérogènes (essentiellement LDL, lipoprotéines de basse densité) et antiathérogènes (HDL, lipoprotéines de haute densité), grâce à la détermination des concentrations de cholestérol-LDL (C-LDL) et de cholestérol-HDL (C-HDL).

Le dosage des apolipoprotéines AI, B, lipoprotéine(a) + lipoprotéinogramme apportent un complément au bilan surtout en cas d'hypertriglycéridémie importante. [13] [35]

1.5.1. Phase pré analytique

Les analyses doivent être impérativement réalisées à partir d'un sérum prélevé après 12 heures de jeûne cette période pourra être réduite à 10 heures pour les prélèvements ultérieurs si la pathologie ne concerne pas les triglycérides. Il est recommandé de ne pas changer ces habitudes alimentaires et éviter la consommation d'alcool 24h à 48h avant le test et de signaler les traitements en cours (insuline, vitamine C, oestro- progestatifs..) la prise de ces traitements peut induire une modification de concentration du LDL-cholestérol dans le sang. Il faut éviter de laisser le garrot trop longtemps car les stases veineuses prolongées provoquent une hémococoncentration. [13] [36]

1.5.2. Aspect du sérum

L'aspect du sérum est systématiquement analysé car son interprétation permet de typer d'emblée certaines dyslipoprotéinémies ou d'éviter une erreur d'interprétation. L'aspect du sérum découle des lipoprotéines en solution, en effet les HDL et LDL, toutes deux majoritairement vectrices de cholestérol du fait de leur petite taille ne modifient pas la limpidité du sérum lorsque leur concentration est élevée.

Les chylomicrons et les VLDL vectrices de triglycérides, du fait de leur grande taille impactent l'aspect du sérum quand leur concentration est augmentée. En outre, les chylomicrons, en raison de leur très faible densité ($d < 0,94$), ont la propriété de flotter spontanément à la surface du sérum après repos du tube de recueil à 4° C. C'est la raison pour laquelle la nomenclature des actes de biologie médicale précise qu'en cas d'opalescence ou de lactescence d'un sérum, il faut vérifier son aspect après conservation à 4° C pendant 12 heures. Il s'agit du test dit « de crème », la remontée des chylomicrons pouvant être également observée après une simple centrifugation du sérum à 4° C ; si le sous-

nageant est limpide, cela traduit la seule présence anormale de chylomicrons ; en revanche, si la couche crémeuse est associée à un sous-nageant opalescent, elle témoigne d'une augmentation concomitante des VLDL circulantes.

Un sérum limpide correspond soit à un bilan lipidique normal soit à une augmentation des LDL ou des HDL. Il est important de noter que l'aspect du sérum permet en outre de s'assurer que la valeur des triglycérides est cohérente. En effet un aspect limpide ne peut pratiquement pas coexister avec une hypertriglycéridémie importante qui évoque augmentation des VLDL et ou la présence de chylomicrons. [13] [37]



Figure 5 : Aspect du sérum [38]

1.5.3. Dosage du cholestérol total [13] [39] [40]

Le cholestérol total est dosé en routine par des méthodes enzymatiques qui ont l'avantage d'être spécifiques et facilement automatisables. Elles mettent en jeu une réaction indicatrice impliquant une peroxydase et un chromogène de nature phénolique (le plus souvent) ou non. La méthode de référence sélectionnée utilise une séparation chromatographique en phase gazeuse.

La cholestérolémie totale dépend de l'âge et du sexe. Les valeurs augmentent progressivement avec l'âge et sont supérieures chez les hommes jusqu'à l'âge de

45 -50 ans. Les valeurs usuelles suivantes, âge et sexe confondus, peuvent être proposées : 1.60 -2.40 g/l

1.5.4. Dosage des triglycérides [13] [41] [42] [43]

Le dosage des triglycérides se fait par méthodes enzymatiques. La technique qui fait intervenir la glycérol oxydase et la peroxydase est la plus utilisée. Elle est fondée sur la mesure du glycérol libéré après action d'une lipase. Sa quantification consiste, après phosphorylation par une glycérol kinase et oxydation par la glycérol-3-phosphate oxydase, à mesurer le peroxyde d'hydrogène formé par la réaction de trinder modifiée.

Le glycérol provient de l'hydrolyse des triglycérides du sérum, mais aussi celui présent sous forme libre dans le plasma.

Les valeurs physiologiques du glycérol libre dépassent rarement 0,1 mmol/L, mais une élévation de sa concentration peut s'observer dans plusieurs circonstances pathologiques ou thérapeutiques :

- dans le déficit congénital en glycérol kinase la glycérolémie peut alors atteindre des valeurs très élevées, supérieures à 10 mmol/L ;
- durant des troubles du rythme cardiaque et du diabète de type 2 déséquilibré, au cours desquels une glycérolémie allant jusqu'à 2-3 mmol/L peut être inconstamment observée ;
- lors de la prise de certains médicaments comme l'héparine (qui, en activant la lipoprotéine lipase, hydrolyse les triglycérides en libérant du glycérol), le glycérol (utilisé en osmothérapie lors de la prise en charge des œdèmes cérébraux, bien que le recours au mannitol ou autres solutions salines hypertoniques soit de plus en plus fréquent), les dérivés trinités ;
- au cours de certains états physiologiques comme le jeûne.

Il revient alors au biologiste de détecter une fausse hypertriglycéridémie, notamment par l'aspect limpide du sérum (puisque'un excès de glycérol ne modifie pas celui-ci), mais également par l'absence d'augmentation des VLDL ou pré-bêta lipoprotéines (lipoprotéinogramme).

Un dosage du glycérol libre devra être pratiqué grâce à un réactif dépourvu de lipase et donc ne permettant pas la libération de glycérol à partir des triglycérides afin d'obtenir, par déduction du glycérol libre, la concentration de Triglycérides « vrais »

Les valeurs usuelles suivantes, âge et sexe confondus, peuvent être proposées : 1,55 -1,99 g/L [37]

1.5.5. Dosage du cholestérol HDL [13]

La nomenclature des actes de biologie médicale prévoit un dosage du cholestérol -HDL par une méthode enzymatique, standardisée et automatisable ou un dosage indirect dans le surnageant obtenu après précipitation des lipoprotéines contenant l'apolipoprotéine B: aujourd'hui, le dosage direct est préférentiellement réalisé par les laboratoires (88 %). Le dosage du cholestérol des HDL, préalablement séparées par ultracentrifugation ou chromatographie liquide, constitue la méthode de référence.

Les valeurs usuelles suivantes, âge et sexe confondus, peuvent être proposées : 0,90 - 2,00 mmol/L (0,35 0,75 g/L). Les valeurs chez l'homme sont inférieures à celles observées chez les femmes jusqu'à l'âge de 45 50 ans. [44]

1.5.6. Dosage du cholestérol LDL [13]

Le cholestérol LDL a longtemps été calculé par la formule Friedewald selon laquelle la concentration en VLDL-C peut être estimée comme le cinquième de celle des Triglycérides, ce qui donne l'équation suivante pour le calcul du LDL-C :

$$\text{LDL-C} = \text{Cholestérol Total} - \text{HDL-C} + \text{TG}/5 \text{ (pour des dosages en g/l)}$$

Lorsque la triglycéridémie est supérieure à 4 g/L, il n'est recommandé d'utiliser cette équation car la marge d'erreur devient trop importante.

Des méthodes de dosage directes du LDL-C ont alors vu le jour. Certaines utilisent des anticorps précipitants les autres particules que les LDL en jouant sur le fait que seules ces dernières contiennent uniquement l'ApoB-100 alors que les autres lipoprotéines contiennent d'autres protéines à leur surface.

D'autres méthodes utilisent un détergent en présence Mg^{2+} et parfois d'un dérivé glucidique pour que les enzymes utilisées (cholestérol estérase et oxydase) deviennent spécifiques au cholestérol contenu dans les LDL.

Les valeurs de références sont en fonction du nombre de risque cardiovasculaires $\text{LDL-C} < 2,20 \text{ g/L}$ en absence de facteur de risque.

$\text{LDL-C} < 1,90 \text{ g/L}$ en présence d'un facteur de risque.

$\text{LDL-C} < 1,60 \text{ g/L}$ ($4,1 \text{ mmol/L}$) en présence de deux facteurs de risque.

$\text{LDL-C} < 1,30 \text{ g/L}$ ($3,4 \text{ mmol/L}$) si plus de deux facteurs de risque. [37]

1.5.7. Dosage des apolipoprotéines AI et B

Du fait de leur spécificité de répartition dans les lipoprotéines, les apolipoprotéines A-I et B sont respectivement de bons marqueurs des lipoprotéines HDL antiathérogènes et des LDL et VLDL athérogènes. Leurs dosages (non inclus dans l'EAL), automatisés, reposent sur des méthodes turbidimétriques ou néphélométriques mettant en jeu une réaction immunologique (antigène-anticorps) en milieu liquide. La haute autorité de santé a restreint, en septembre 2008, la réalisation des dosages d'apolipoprotéines à certaines situations :

Le dosage de l'Apo A-I sera utile pour contrôler des valeurs basses de cholestérol HDL ($< 0,30 \text{ g/L}$, soit $0,77 \text{ mmol/L}$) ainsi que lors de la suspicion d'une interférence analytique (immunoglobuline monoclonale ou hyperbilirubinémie) et de façon plus spécifique, dans le cas de maladies génétiques rares (maladie de Tangier, dyslipidémies d'origine génétique,...) ou de formes extrêmes de dyslipidémies complexes (sur prescription médicale).

De même, le dosage de l'ApoB sera utile pour le calcul du cholestérol-LDL en cas d'hypertriglycémie élevée ($> 3,4 \text{ g/L}$ ou $3,9 \text{ mmol/L}$) rendant impossible l'application de la formule de Friedewald. Il convient de mentionner que dans ces conditions, avec l'ApoB (en g/L), le cholestérol total et les triglycérides (en mmol/L), le C-LDL pourrait être calculé grâce la formule établie par Planella

: C-LDL = (0,41 x CT) - (0,32 x TG) + (1,70 x ApoB).

Ainsi dans les cas de diabète, de syndrome métabolique, de résistance à l'insuline, de dyslipidémies génétiques et dans certaines maladies génétiques rares (dyslipidémies d'origine génétique.) [45]

1.5.8. Analyses complémentaires

1.5.8.1. Dosage de la lipoprotéine (a) [46] [47]

La lipoprotéine Lp(a) est composée d'une apolipoprotéine (a), homologue au plasminogène, liée à l'ApoB d'un LDL par un pont disulfure. Elle est dosée par des méthodes immunologiques qui utilisent un anticorps anti-Apo(a) spécifique de cette lipoprotéine et constitue un facteur de risque indépendant des autres facteurs de risque lorsque la concentration plasmatique est > 0.30 g/L.

Le dosage de la lipoprotéine(a) permet une évaluation exacte du cholestérol LDL car les traitements qui abaissent le Cholestérol LDL à l'exception de l'acide nicotinique ont peu d'effet sur la concentration en lipoprotéine (a)

La concentration de cholestérol réellement transportée par les LDL (C-LDL « vrai ») est calculée par la formule de Dahlen qui prend en considération le cholestérol porté par la Lipoprotéine (a), représentant 30 % de la lipoprotéine :

C-LDL = CT – C-HDL - C-VLDL – C-Lp (a).

Cette formule est applicable dans les mêmes conditions que la formule de Friedewald (absence de chylomicrons et TG $< 3,9$ mmol/L ou 3,4 g/L) : soit, selon que les éléments du calcul sont exprimés en g/L ou en mmol/L, respectivement :

C-LDL = CT – C-HDL – (TG/5) - 0,3 Lp (a) et

C-LDL = CT – C-HDL – (TG/2,2) - 0,75 Lp (a)

1.5.8.2. Lipoprotéinogramme

Le lipoprotéinogramme est une méthode de séparation électrophorétique des principales classes de lipoprotéines sériques. Les lipoprotéines sont séparées en fonction de leur charge (dépendante de la proportion de protéines) et sont révélées par un colorant spécifique des lipides. Il s'agit d'une analyse qualitative

ou pseudo-quantitative des lipoprotéines (mesure densitométrique du colorant fixé par les lipides des lipoprotéines et non pas proportions réelles des lipoprotéines).

La migration des fractions dans un gel d'agarose permet de mettre en évidence : les éventuels chylomicrons restant dans le puits de dépôt (normalement absents du sérum d'un sujet à jeun), les b-lipoprotéines (correspondant aux LDL), les pré-b-lipoprotéines (équivalent des VLDL), éventuellement la Lp(a) si sa concentration est suffisamment élevée, et les a-lipoprotéines (correspondant aux HDL). [37]

1.5.9. Indices d'athérogénicité

L'utilisation des rapports des fractions lipidiques pourrait peaufiner l'appréciation du risque sans rajouter aux coûts du bilan. Ils pourraient fournir des informations sur les facteurs de risque difficiles à analyser en routine et mieux refléter des interactions métaboliques et cliniques entre des fractions pro et antiathérogènes. Ces rapports sont sous-exploités dans les recommandations pour la prévention de maladies coronariennes, mais peuvent apporter un plus à l'appréciation du risque.

1.5.9.1. Rapport CT/HDLC

Le rapport CT/HDLC est le plus fréquemment utilisé pour exprimer les influences respectives des fractions de cholestérol qui ont des effets cardiovasculaires néfastes ou bénéfiques.

Des études ont démontré la supériorité du rapport comme indice de risque de MCV en comparaison au cholestérol total. [48][49] L'étude prospective de Framingham et l'étude clinique historique du LRC-CPPT (Lipid research clinics coronary primary prevention trial) [50] ont comparé l'importance relative des mesures de cholestérol total et du rapport CT/ HDLC comme indices de risque coronarien.

Ces deux études ont aboutis à une même conclusion, pour des taux de cholestérol sériques différents entre deux groupes de participants, les rapports CT / HDLC étaient à peu près égaux et le risque de maladie coronarienne était semblable. Inversement, quand les taux de cholestérol sont comparables, mais les rapports CT/HDLC différents, il y a une différence significative du risque de maladie coronarienne. Donc, le rapport CT/HDLC apporte un plus à la prédiction du risque en comparaison au cholestérol total.

Le rapport CT/HDL-C doit être strictement inférieur à 4.5 [51]

1.5.9.2.Rapport LDLC/HDLC

Le rapport LDLC/HDLC est constitué des deux lipides simples qui sont établis comme les facteurs de risque principaux de maladies cardiovasculaires. Le désavantage de ce rapport est qu'il emploie un composant, le LDLC, qui n'est pas mesuré directement en routine, mais plutôt calculé. Ce dernier est donc sujet à erreur, surtout quand les triglycérides sériques sont élevés, et chez le patient diabétique.

La question principale est la performance de ce rapport comparativement à celui du CT/HDLC, d'après l'étude « Women's health study », les deux rapports sont fortement associés au risque cardiovasculaire et la différence entre les deux n'est généralement pas statistiquement significative, quoi que habituellement plus forte avec le rapport CT/HDLC. [52]

Le rapport LDLC/HDL C doit être strictement inférieur à 3,5. [51]

1.5.9.3.Rapport TG/HDLC

Un nombre limité d'études a examiné le rapport TG/ HDLC comme indice de risque cardiovasculaire. Une analyse rétrospective a montré une forte association entre le rapport et le risque d'infarctus aussi bien chez les hommes que les femmes. L'étude «Copenhagen male study» [53] a identifié le rapport TG/HDLC comme un facteur de risque de maladie coronarienne indépendant du cholestérol total ou du LDLC. Finalement, une récente étude épidémiologique a constaté que le rapport TG/HDLC était aussi fort, sinon supérieur au rapport CT/HDLC

comme indice de risque cardiovasculaire dans les populations asiatiques et caucasiennes (Australie/Nouvelle Zélande) [54]. Ce rapport reflète l'importance grandissante attribuée aux triglycérides comme facteur modulant le risque cardiovasculaire. Ainsi, il pourrait compléter le rapport CT/HDLC. Dans la mesure où l'obésité et le diabète sont en train de devenir des problèmes cliniques de première importance, le rapport TG/HDLC pourrait avoir de plus en plus d'intérêt.

Un rapport strictement supérieur à 4 constitue un facteur de risque indépendant de maladie coronarienne. [55]

1.5.9.4.Rapport log TG / HDL

L'indice athérogène du plasma (AIP) est un indice critique qui peut être utilisé comme indice autonome pour l'estimation du risque cardiaque. Il est défini comme le logarithme [log] du rapport de la concentration plasmatique de triglycérides sur le HDL-C et est fortement corrélé aux risques de maladies cardiovasculaires [56]. Il peut agir comme un complément sur le profil lipidique individuel et peut être utilisé comme indicateur diagnostique lorsque les autres paramètres de risque athérogène semblent normaux [57]. Le calcul de l'AIP estime les valeurs de «zone de risque athérogène» [58]

Un rapport strictement supérieur à 0,24 est associé à un fort risque de maladie cardio vasculaire, tandis qu'un AIP < 0,1 est associé à un très faible risque cardio vasculaire. [59]

1.5.9.5.Rapport ApoB /AI

Le rapport ApoB/AI s'est montré supérieur au Cholestérol LDL comme indice de risque dans plusieurs études [60]. Walldius et al ont démontré que le rapport était statistiquement supérieur aux rapports CT/HDLC et LDLc/HDLC pour prédire le risque d'infarctus. [61] Cette conclusion n'est pas partagée par le «Women's health study» qui n'a trouvé aucun avantage à utiliser le rapport à la place du rapport CT/HDLC

Il y a deux obstacles majeurs à l'introduction du dosage des apolipoprotéines pour établir le bilan cardiovasculaire : Il y aura des coûts supplémentaires, il faut donc qu'il y ait un net gain en prédiction de risque par un tel changement et la variabilité méthodologique reste plus importante que celle des dosages des lipides, en effet les programmes de standardisation ne sont pas aussi répandus que ceux pour les lipides.

1.5.9.6.Atherogenic index (AI): NON HDLC/HDLC

Le coefficient athérogène (AC), calculé comme $\{(CT - HDLc) / HDLc\}$ est une mesure du rapport du cholestérol dans les fractions de lipoprotéines LDLC, VLDLC, IDLC sur le bon cholestérol ou HDLc. Il reflète potentiel athérogène de tout le spectre de fractions de lipoprotéines. Le cholestérol non HDL étant la deuxième cible de traitement après le LDLc selon les directives ATPIII en particulier chez les personnes atteintes d'hypertriglycémie. Des études ont montré que le non-HDLc est similaire à l'Apo-B dans l'évaluation du cholestérol athérogène. [62] [63]

Un rapport strictement inférieur à 2 est associé à un très faible risque cardiovasculaire [64]

2. Athérosclérose et maladies cardiovasculaires

2.1.Définition de l'athérosclérose [13]

« L'athérosclérose est une association variable de remaniements de l'intima des artères de gros et de moyen calibre, consistant en une accumulation focale de lipides, de glucides complexes de sang et de produits sanguins, de tissus fibreux et dépôts calciques, le tout s'accompagnant de modifications de la média » (OMS)

2.2.Structure de la paroi artérielle saine [13]

La paroi artérielle saine est constituée de trois tuniques concentriques morphologiquement distinctes. A partir de la lumière du vaisseau on distingue : L'intima / La média / L'adventice.

➤ **L'intima (fine dans la paroi artérielle saine)**

On y retrouve l'endothélium au niveau de la surface luminale de la paroi en contact direct avec le sang circulant. Il s'agit d'une monocouche continue de cellules endothéliales aplaties et jointives reposant sur une membrane basale.

Une couche de sous endothélium formée de tissu conjonctif composée de fibres de collagène, de quelques fibres élastiques et de cellules musculaires lisses produisant les macromolécules extra cellulaire ainsi que de cellules du système immunitaire.

La limitante élastique interne constituée de lame de fibres élastiques constituées d'élastine.

➤ **La Média (tunique la plus épaisse dans la paroi artérielle saine)**

Elle est constituée de cellules musculaires lisses formant des unités lamellaires. Chaque unité lamellaire est constituée de cellules musculaires lisses entourée d'une matrice extra cellulaire composée de protéines fibreuses et élastiques (collagène et élastine), de protéoglycanes et de substance fondamentale. Au niveau des vaisseaux de gros calibre on retrouve une limitante élastique externe qui sépare la média de l'adventice.

➤ **L'adventice**

L'adventice est la tunique la plus externe: elle enveloppe les autres tuniques, permet de maintenir l'intégrité des vaisseaux sanguins et assure leur protection. Elle est constituée d'un mélange de fibres de collagène et de fibres élastiques. Son organisation est toujours la même, quelle que soit la nature du vaisseau.

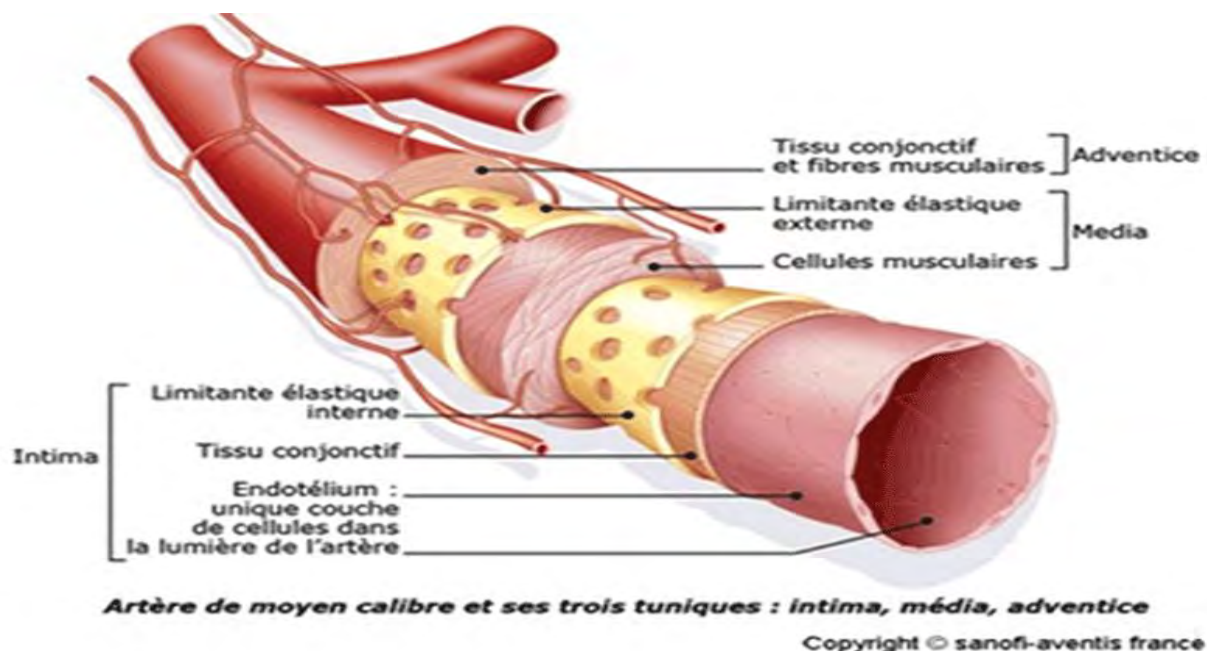


Figure 6 : Structure de la paroi artérielle saine [65]

2.3. Physiopathologie de l'athérosclérose [13] [66] [67]

L'athérosclérose évolue sur plusieurs dizaines d'années, mais on peut observer des lésions primitives dès la première décennie de vie. Son développement est préférentiel au niveau des courbures artérielles. Il existe des zones plus favorables à son développement (coronaires, artères cérébrales et fémorales...) alors que d'autres sont plus souvent épargnées sans raison apparente. On peut décomposer l'évolution de cette plaque en plusieurs stades.

➤ Dysfonction endothéliale et initiation de la lésion d'athérosclérose

Il existe plusieurs facteurs endommageant tels que l'hypercholestérolémie, l'inflammation chronique, l'hypertension artérielle et le diabète de type 2. Ces différents facteurs induisent une modification des propriétés physiologiques de l'endothélium (réduction de la vasodilatation, augmentation de la sécrétion de l'endothéline-1). Il en résulte une activation des cellules endothéliales qui conduit à une surexpression des molécules de surface dites molécules d'adhésion : ICAM-1 et VCAM-1. La conséquence est l'installation d'un état pro inflammatoire et pro thrombotique.

➤ **Infiltration des LDL**

Les LDL diffusent entre les cellules endothéliales, puis sont retenues dans l'intima de la paroi des vaisseaux par fixation de l'Apo B sur les protéoglycanes de la matrice sous endothéliale.

Les LDL petites et denses jouent un rôle prépondérant dans ce processus, il s'agit de LDL de phénotype B qui présentent une moins bonne affinité pour le récepteur des LDL ce qui rend le processus d'épuration de la circulation par les récepteurs des LDL hépatiques moins efficace. L'affinité pour les protéoglycanes demeure quant à elle plus grande.

➤ **Oxydation des LDL**

Il a été montré que les LDL natives mises en présence de cellules endothéliales en culture voient leurs propriétés physico chimiques modifiées et deviennent reconnaissables par les macrophages. Ces modifications consistent en une peroxydation lipidique.

➤ **Activation des cellules endothéliales**

Cette activation conduit à la surexpression de molécules d'adhésion : ICAM-1, VCAM-1, sélectine-P, sélectine-E et à la sécrétion de messagers solubles: M-CSF, MCP-1.

➤ **Adhésion des monocytes à l'endothélium et migration vers l'intima**

Les monocytes circulants se fixent sur la paroi artérielle, cette fixation est favorisée par les molécules d'adhésion VCAM-1 et ICAM1. Ils pénètrent ensuite dans l'espace sous endothélial puis se différencient en macrophages, ce processus est favorisé par MCP-1 et M-CSF. Les macrophages expriment des récepteurs scavengers capables de reconnaître et d'internaliser les LDL oxydés.

➤ **Formation des cellules spumeuses**

Les LDL oxydés sont internalisés par les récepteurs scavengers ce qui conduit à l'accumulation considérable et non contrôlée de cholestérol dans les macrophages de la paroi artérielle. Il en résulte une transformation en cellules

spumeuses qui en se regroupant forment les lésions précoces de l'athérosclérose appelées stries lipidiques.

Les macrophages amplifient l'inflammation de la paroi vasculaire, ils sécrètent des facteurs de croissance (PDGF et M-CSF) qui induisent la prolifération de CML, des cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1 et IL-18 qui provoquent une activation endothéliale. Des métalloprotéinases sont également sécrétés. Il en résulte une réaction inflammatoire chronique

La persistance d'une hypercholestérolémie et d'un contexte pro inflammatoire conduit à la nécrose des macrophages et des cellules spumeuses qui induit la libération du corps apoptotique et du contenu lipidique. La conséquence directe est la formation d'un cœur lipidique ou centre nécrotique de la lésion d'athérosclérose.

➤ **Dédifférenciation, prolifération et migration des CML vers l'intima**

Certaines des cellules musculaires lisses internalisent les LDL oxydés comme les macrophages et deviennent cellules spumeuses qui participent donc à la formation des stries lipidiques. La perte du phénotype contractile et l'acquisition du phénomène sécrétoire conduit à la synthèse d'une matrice extracellulaire riche en éléments fibreux (collagène, élastine..) La plaque d'athérome est ainsi formée d'un cœur nécrotique et lipidique recouvert vers la face luminale de la lésion par une chape fibreuse constituée de cellules musculaires lisses noyée dans une matrice extra cellulaire fibreuse plus ou moins abondante. La cohésion de la plaque ainsi que sa stabilité sont conditionnés par l'intégralité de la chape fibreuse.

2.4.Evolution de la plaque athéromateuse [68] [69]

La plaque athéromateuse simple peut évoluer en plaque athéromateuse compliquée. C'est à ce stade que surgissent les manifestations aiguës de l'athérome. Trois types de complications peuvent survenir :

Une ulcération de la plaque correspondant à l'érosion du tissu endothélial ce qui entraîne la création d'un thrombus. Celui-ci est incorporé dans la plaque et participe de ce fait à son augmentation de volume.

Une rupture ou fissure de la plaque qui résulte d'actions chimiques (action de métallo protéases et d'enzymes protéolytiques synthétisées par les macrophages, les cellules musculaires lisses et les cellules endothéliales) et physiques (augmentation de la tension due à l'augmentation du volume de la plaque)

La rupture de la plaque met des substances thrombogènes (comme des constituants de cellules nécrotiques) en contact avec le sang. La rupture peut être à l'origine de multiples sténoses en aval de la plaque par émission d'embols cruoriques qui bouchent de petites artères, Une hémorragie intra-plaque au niveau du cœur lipidique peut entraîner une augmentation brutale du volume de celle-ci et peut aboutir à l'occlusion complète de l'artère.

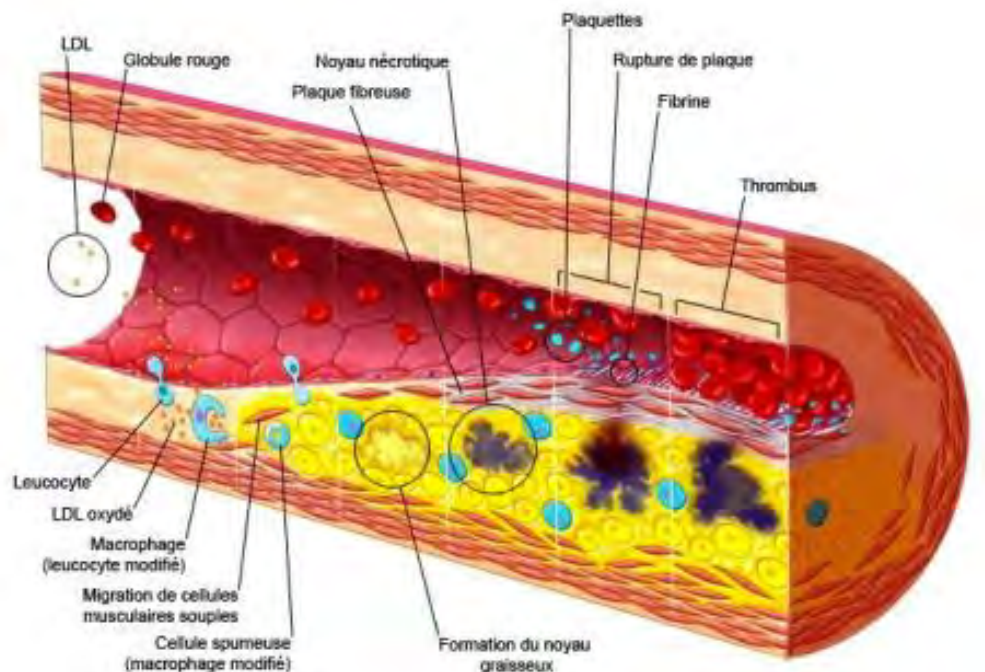


Figure 7 : Formation et complication d'athérosclérose [70]

2.5.Facteurs de risque cardiovasculaires

2.5.1. Facteurs de risque non modifiables

2.5.1.1.Age et sexe

L'incidence des maladies cardiovasculaires augmente avec l'âge de façon quasi exponentielle. Le sexe masculin prédispose aux maladies cardiovasculaires alors que les femmes seraient protégées jusqu'à la ménopause car les œstrogènes sont des agents protecteurs. En combinant âge et sexe, le risque de faire un accident cardiovasculaire augmente à partir de 55 ans. [71]

2.5.1.2.Antécédents familiaux

Si les maladies cardio-vasculaires se sont développées précocement chez au moins un parent du 1er degré, avant 55 ans chez un homme et 65 ans chez une femme ; ces relations parentales mettent en évidence des caractères génétiques de prédisposition.

À ce jour, ces trois premiers facteurs de risques ne sont pas modifiables, ce qui n'est pas le cas des suivants, qui associent des caractères physiologiques à des paramètres physiques ou biologiques mesurables. [71]

2.5.2. Facteurs de risque modifiables

2.5.2.1.Les Dyslipidémies [72]

Le cholestérol total et LDL-cholestérol sont associés de manière curvilinéaire à l'augmentation du risque coronarien. Cette association est retrouvée de manière concordante dans toutes les grandes études .Le risque relatif est multiplié par deux lorsque le cholestérol passe de 2 à 2.5g/l, et multiplié par trois entre 2.5 et 3 g/l. Le cholestérol HDL permet le transport reverse du cholestérol et son élimination. Une augmentation du HDL-cholestérol de 0,01 g/l entraîne une diminution de 2% du risque coronarien ; à l'inverse un HDL-cholestérol <à 0.35 g/l doit être considéré comme un facteur de risque.

La relation entre triglycérides et le risque coronarien existe, mais est largement dépendante de l'effet des autres facteurs de risque souvent associés (obésité, diabète, hypercholestérolémie, hypertension artérielle).

2.5.2.2.Sédentarité [73]

L'exercice physique est une donnée importante dans la prévention des maladies cardiovasculaires et respiratoires et le renforcement du métabolisme basal notamment dans le cadre du diabète où cela permet de lutter contre l'hyperglycémie et augmente la sensibilité des cellules à l'insuline. L'infarctus du myocarde est multiplié par 2 chez les individus sédentaires, il est donc recommandé de pratiquer une activité physique adaptée à sa condition physique 2 à 3 fois par semaine. Il est important de signaler que la régularité de l'effort est beaucoup plus importante que son intensité.

2.5.2.3.Suralimentation et obésité [68]

Le risque de surmortalité est parallèle à l'importance de la surcharge pondérale. Elle est définie par des catégories d'indice de masse corporelle (IMC) exprimé en kg/m². Plus spécifiquement, le rôle de l'augmentation de la masse adipeuse intra-abdominale (évaluée par le tour de taille et par le rapport taille/hanche) a été souligné même en absence de surpoids. L'obésité est également associée à une augmentation d'autres facteurs de risque comme l'hypertension artérielle, le diabète ou les dyslipidémies.

2.5.2.4.L'hyperhomocystéinémie [74]

Les taux sanguins élevés d'homocystéine sont fortement corrélés à un risque augmenté de maladie coronarienne prématurée et d'accident cérébrovasculaire, même chez des personnes présentant des taux de cholestérol normaux. Les propriétés pro-athérogènes de cet acide aminé s'expliquent principalement par sa prothrombogénicité et par sa capacité à oxyder les LDL

2.5.2.5.Tabac [68]

La consommation de tabac est prothrombogène. C'est un facteur de risque bien établi, dès quatre cigarettes par jour. Le seul tabagisme multiplie le risque relatif de maladie coronaire par 3,6 et 4,7 respectivement, chez l'homme et la femme. Le mode d'intoxication ne modifie pas le risque. L'arrêt de l'intoxication permet de retrouver un niveau de risque de "non-fumeur" au bout de 2 ans.

2.5.2.6.L'hypertension artérielle [71]

L'hypertension artérielle (HTA) est définie par une pression artérielle systolique (PAS) ≥ 140 mm Hg et/ou une pression artérielle diastolique (PAD) ≥ 90 mm Hg. C'est le premier facteur de risque des AVC, avec ou sans athérosclérose. Les différents facteurs de risques se conjuguent et se potentialisent pour augmenter le risque CV

2.5.2.7.Diabète [75]

Les diabètes de type I et II sont associés à une augmentation importante du risque cardiovasculaire. Pour le diabète de type I, le risque cardiovasculaire apparaît dès l'âge de 30 ans et est d'autant plus important que le contrôle glycémique est mauvais et qu'il y a une néphropathie diabétique associée (micro ou macro -albuminurie et/ou insuffisance rénale). Le diabète de type II et l'intolérance au glucose sont associés à un risque cardiovasculaire majeur. Le diabète de type II est fréquemment associé à d'autres facteurs de risque (HTA, dyslipidémie, obésité androïde).

**DEUXIEME PARTIE :
TRAVAIL PERSONNEL**

1. Méthodologie

1.1.Cadre et type d'étude

Cette étude a été effectuée au laboratoire de biochimie médicale de l'université Cheikh Anta Diop de Dakar du 1^{er} Mars 2020 au 31 Mai 2020. Il s'agit d'une étude rétrospective, transversale à visée analytique.

1.2.Population d'étude

La population d'étude était constituée de travailleurs d'une entreprise sénégalaise reçus dans le cadre d'un bilan annuel systématique.

1.3.Critères d'inclusion

- ➔ Sujets âgés d'au moins 20 ans.
- ➔ Sujets ayant respectés les conditions de jeûn.

1.4.Critères de non inclusion

- ➔ Sujets sous médication pouvant interférer avec les différents dosages.
- ➔ Sujets développant une pathologie connue pouvant interférer avec les différents dosages.

1.5.Recueil et traitement des échantillons

1.5.1. Prélèvements sanguins

Après 12 heures de jeûn, 5 ml de sang veineux ont été recueillis dans des tubes secs au niveau du pli du coude.

Le sang total prélevé sur tube sec en vue de l'obtention du sérum a été centrifugé à 3000 tours par minute pendant 5 minutes.

Le sérum a été recueilli dans des tubes étiquetés avec un numéro d'identification.

1.5.2. Traitement des échantillons sériques

Les dosages ont été effectués dans l'heure qui suit les prélèvements.

1.5.3. Dosages réalisés et différents indices calculés

Dans le cadre du bilan de routine, les paramètres suivants ont été dosés par des méthodes enzymatiques adaptés sur l'automate Mindray :

- Cholestérol total.
- Cholestérol HDL
- Triglycérides
- Glycémie



Figure 8 : Automate Mindray

L'automate de biochimie Mindray modèle BS200 est encore appelé analyseur de biochimie (spectrophotomètre). Il est entièrement automatique. Ce spectrophotomètre permet la réalisation de 200 analyses par heure. Il est équipé de 40 emplacements pour les réactifs et 40 emplacements pour les échantillons.

1.5.3.1. Dosage du cholestérol total

Principe :

Le dosage du cholestérol total a été effectué par une méthode enzymatique et colorimétrique (cholestérol estérase/ cholestérol oxydase / peroxydase)

Il implique tout d'abord une hydrolyse des esters du cholestérol par la cholestérol estérase, puis le cholestérol non estérifié est oxydé par la cholestérol oxydase, avec formation concomitante de peroxyde d'hydrogène quantifiée par la réaction de Trinder ; celle-ci implique un substrat chromogène de la peroxydase, la 4-amino-antipyrine.

Réactions :

Cholestérol estérase

Esters de Cholestérol -----> Cholestérol libre + acide

Cholestérol oxydase

Cholestérol libre + H₂O + O₂ -----> Δ4 cholesténone + H₂O₂

Peroxydase

H₂O₂ + chromogène -----> H₂O + Chromophore

La quinone imine colorée en rose est dosée par spectrophotométrie à 505 nm.

La coloration obtenue est proportionnelle à la concentration du cholestérol sérique.

1.5.3.2. Dosage du cholestérol HDL

Le cholestérol HDL a été dosé par méthode directe.

❖ Principe

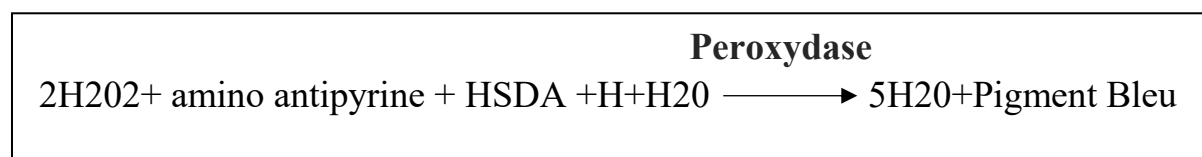
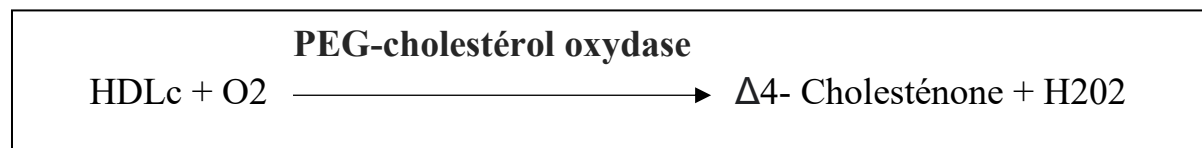
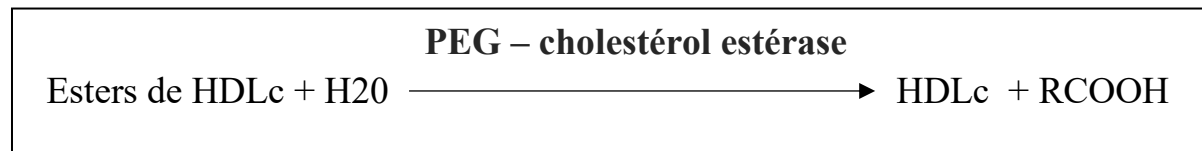
En présence d'ions magnésium, le dextrane sulfate forme sélectivement des complexes hydrosolubles avec les LDL, les VLDL et les chylomicrons qui sont tous résistants aux enzymes modifiées par le PEG.

La concentration en HDLc est déterminée de façon enzymatique par la cholestérol estérase et la cholestérol oxydase qui sont couplées aux groupements aminés du PEG.

Par le biais de la cholestérol estérase, les esters de cholestérol sont clivés quantitativement en cholestérol libre et en acides gras. Le cholestérol est ensuite oxydé en Δ 4 cholesténone et en peroxyde d'hydrogène par la cholestérol oxydase en présence d'oxygène. Le peroxyde d'hydrogène formé réagit avec la 4-amino-antipyrine et le HSDA en présence de peroxydase pour donner un

produit coloré en bleu violet. L'intensité de la coloration mesurée à 500 nm est directement proportionnelle à la concentration du HDLc.

Réactions

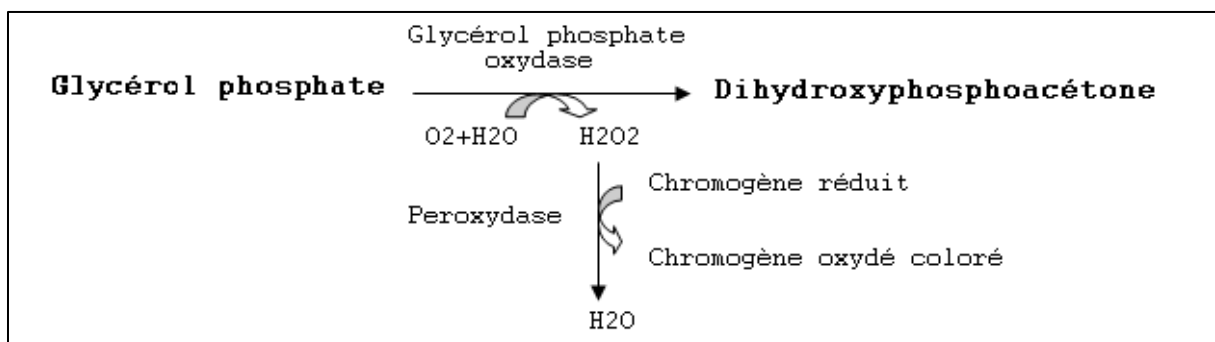
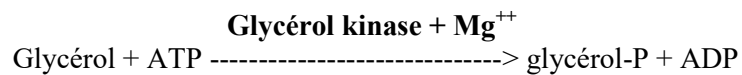
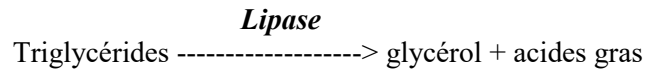


1.5.3.3. Dosage des Triglycérides

❖ Principe

Le dosage des TG est fondé sur la mesure du glycérol libéré après action d'une lipase. Sa quantification consiste, après phosphorylation par une glycérol kinase et oxydation par la glycérol-3-phosphate oxydase, à mesurer le peroxyde d'hydrogène formé par la réaction de Trinder modifiée.

❖ Réactions



1.5.3.4. Détermination du LDL cholestérol

Le cholestérol LDL quant à lui a été calculé selon la formule de Friedewald :

$$\text{C-LDL} = \text{CT} - \text{C-HDL} - \text{C-VLDL}$$

Le cholestérol lié aux VLDL étant estimé par $\text{TG}/2,2$ quand les éléments de la formule sont exprimés en mmol/L, ou par $\text{TG}/5$ s'ils sont exprimés en g/L

Cette formule permet de déterminer la concentration sérique plasmatique du LDL-C à partir du cholestérol total, du HDL-C, des triglycérides si la concentration des TG est inférieure à 4 g/L.

Calcul des indices athérogènes

Les indices athérogènes ont été calculés comme suit :

- Indice de risque de Castelli (CRI-I) : $\text{CT}/\text{HDL-C}$ (Valeur normale : $<4,5$)
- Indice de risque de Castelli (CRI-II) : $\text{LDL-C}/\text{HDL-C}$ (Valeur normale : $<3,5$)

- Indice athérogène du plasma (AIP) : $\text{LOG TG} / \text{HDL-C}$ (Valeur normale $<0,1$)
- Atherogenic index (AI) : $(\text{CT} - \text{HDL-C}) / \text{HDL-C}$ (Valeur normale <2)

La dyslipidémie était définie par la présence d'une ou plusieurs des anomalies suivantes selon le National Cholestérol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III): Il s'agissait d'un cholestérol total $> 2 \text{ g/l}$, des triglycérides $> 1,5 \text{ g/l}$, un HDL-cholestérol $< 0,4 \text{ g/l}$ et un LDL-cholestérol $> 1,6 \text{ g/l}$.

L'hyperlipidémie mixte quant à elle se définissait par l'association d'un cholestérol total $> 2 \text{ g/l}$ et des triglycérides $> 1,5 \text{ g/l}$ [44]

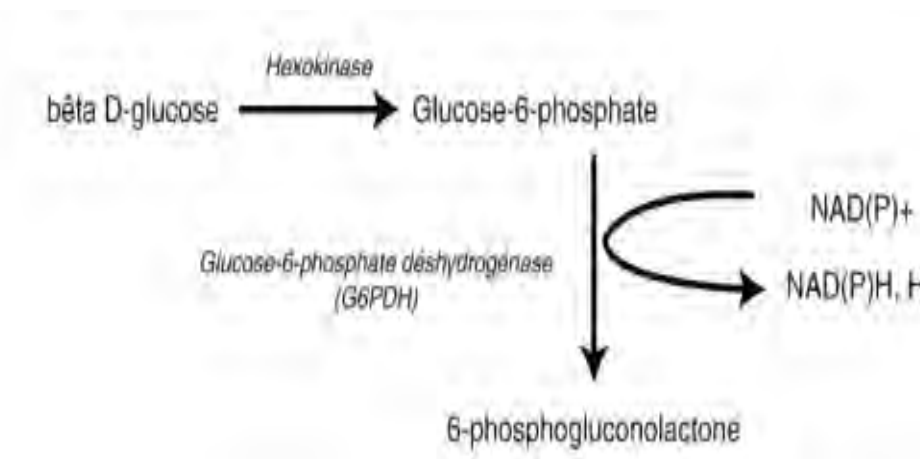
1.5.3.5. Dosage de la Glycémie

❖ Principe

Le dosage de la glycémie par la méthode à l'Hexokinase (Hk/G6PD) fait intervenir deux étapes :

Une réaction auxiliaire au cours de laquelle le bêta glucose est phosphorylé ; cette réaction n'est pas spécifique du glucose. Une réaction indicatrice durant laquelle le substrat formé, sous l'action d'une G6PDH, est oxydé avec formation concomitante de NAD(P)H^+ dont l'absorbance est mesurée à 340 nm .

❖ Réaction



1.6. Analyses statistiques

Toutes les observations ont été saisies et codées sur Windows Excel 2010 (Microsoft, USA) puis analysées en utilisant SPSS Statistics 24 (IBM, Chicago, IL, USA).

Le logiciel Excel a été utilisé pour présenter les tableaux et les graphiques, ainsi que pour grouper les modalités de certaines variables avant leur analyse.

La statistique descriptive a présenté les données sous forme des tableaux, des figures. Elle a ensuite résumé les variables qualitatives sous formes des proportions (pourcentages) et les variables quantitatives sous forme de moyenne +/- écart type ou médianes [Interquartiles] si nécessaire.

Pour les variables qualitatives, la comparaison des pourcentages a nécessité l'utilisation du test de chi-carré de Pearson.

Nous avons utilisé le test T de student pour la comparaison des observations qui suivent la loi normale. La normalité a été vérifiée par le test de Kolmogorof-Sminnof. Le test U de Wilcoxon-Mann-Withney a servi à comparer les variables quantitatives asymétriques (distribution qui ne suit pas la loi normale de Gauss-Laplace)

Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme seuil de significative ($p 0,01$ = hautement significatif et $p 0,001$ = très significatif).

2. Résultats

2.1. Paramètres épidémiologiques

La population d'étude est constituée de 849 patients sénégalais âgés de 22 ans à 60 ans.

2.1.1. Le sexe

La population d'étude était caractérisée par une légère prédominance masculine. 52.1% des sujets étaient des hommes et 47.9% étaient des femmes soit un sex-ratio de 1.08. (H/F).

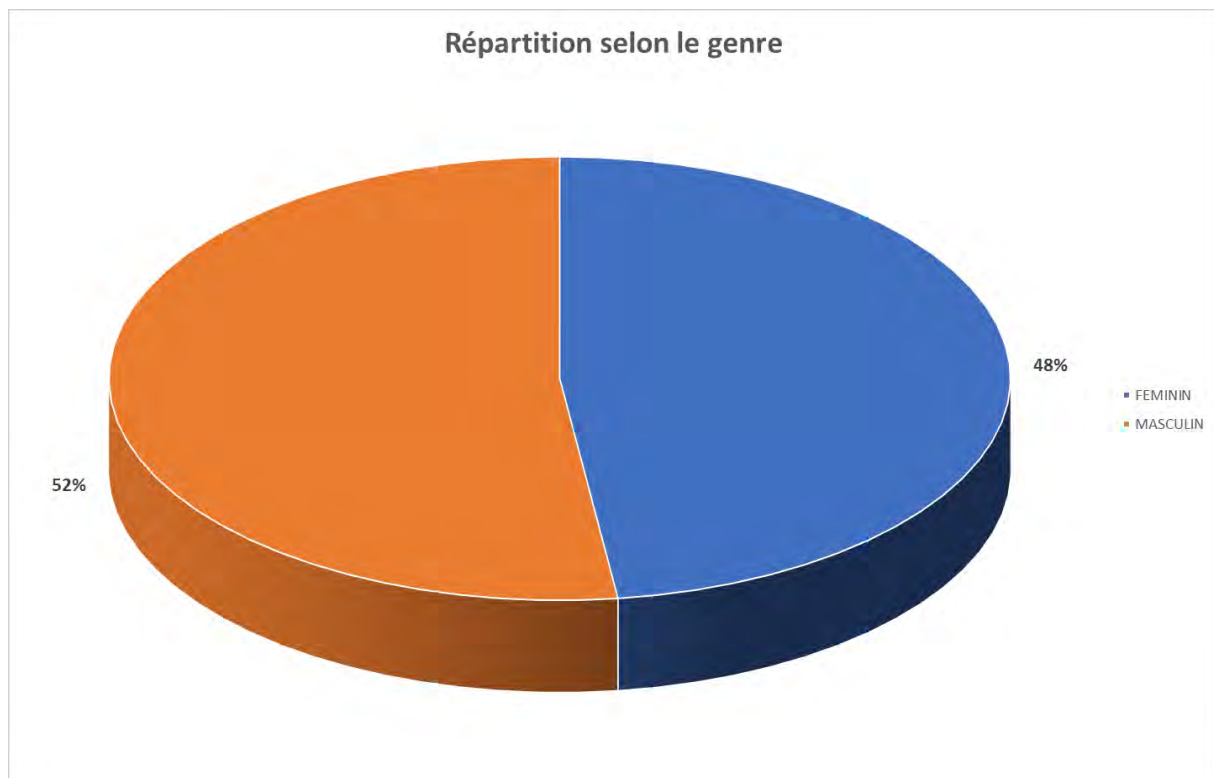


Figure 9 : Répartition des patients selon le sexe

2.2.Caractéristiques de la population d'étude

Tableau IV : Caractéristiques de la population d'étude

	Dyslipidémiques	Non	P value
	n=609	dyslipidémiques	<0,001
	71,7 %	n=240	
		28,2 %	
Age	39,17 +/- 9,09	34,59 +/- 8,92	< 0,001
Sexe			
Hommes	327	115	0,129
Femmes	282	125	(NS)

On observe une forte prévalence des individus dyslipidémiques dans la population d'étude, en effet il existe une différence statistiquement significative (p. Value<0,001) entre le groupe des dyslipidémiques et celui des non dyslipidémiques.

La moyenne d'âge est supérieure chez le groupe des dyslipidémiques et la différence est statistiquement significative (p value< 0,001) par rapport à celui des non dyslipidémiques.

2.3.Profil lipidique et indices d'athérogénicité de la population d'étude.

Tableau V : Profil lipidique et indices d'athérogènes de la population d'étude

	Dyslipidémiques	Non Dyslipidémiques	p value
CT	2,26 +/- 0,43	1,76 +/- 0,18	< 0,001
HDL	0,51 +/-0,47	0,56 +/- 0,09	< 0,001
LDL	0,93 +/- 0,57	0,61 +/- 0,25	< 0,001
TG	1,55+/- 0,36	1,08+/- 0,18	< 0,001
CRI	4,61 +/- 1,18	3,22 +/- 0,52	< 0,001
CRII	2,03 +/- 1,55	1,13+/- 0,51	< 0,001
AIP	0,48 +/- 0,13	0,29+/- 0,11	< 0,001
AI	3,60 +/- 1,18	2,22 +/- 0,52	< 0,001

Les indices athérogènes sont supérieurs chez le groupe des dyslipidémiques avec une différence statistiquement significative entre les deux groupes.

L'AIP et l'AI dépassent les seuils aussi bien chez les sujets présentant une dyslipidémie que chez les non dyslipidémiques.

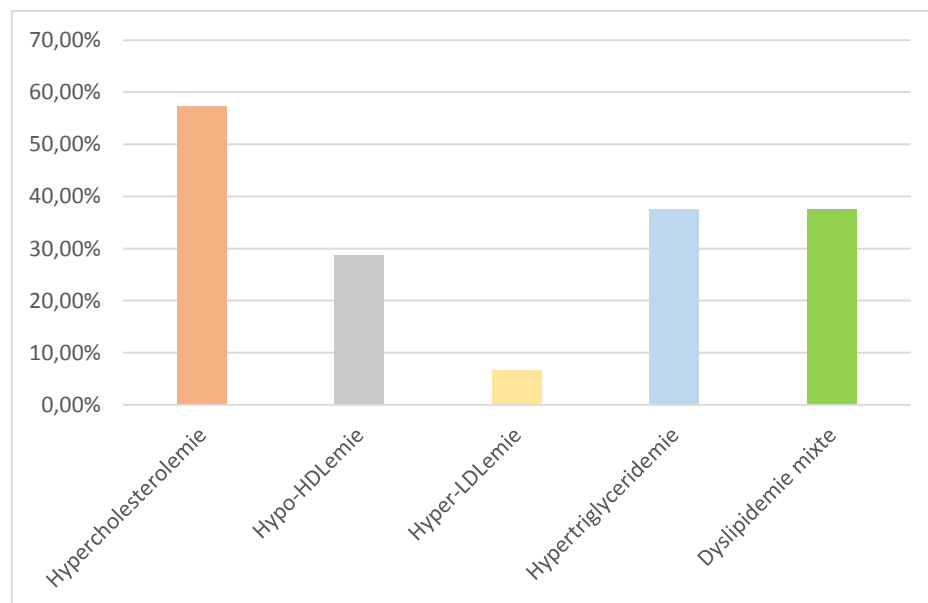


Figure 10 : Prévalence des différents types de dyslipidémies

Les prévalences de l'hypercholestérolémie, l'hypoHDLémie, l'hyperLDLémie, l'hypertriglycéridémie et l'hyperlipidémie mixte étaient respectivement de : 57,2 % / 28,7% / 6,6 %/ 37,6 % / 37,5 %

2.4.Corrélation entre les différents indices athérogènes et les facteurs de risque

2.4.1. Corrélation entre l'indice de Castelli (CR-I) et les autres facteurs de risques

Tableau VI : Corrélation entre l'indice de Castelli (CR-I) et les autres facteurs de risques

CT/HDL-C	R	p value
Age	0,267	<0,001
Triglycérides	0,660	< 0,001
CT	0,544	< 0,001
LDL-C	0,606	<0,001
HDL-C	-0,649	< 0,001
Glycémie	0,197	< 0,001

L'indice de Castelli (CR-I) avait une corrélation significativement positive avec L'âge ($r = 0,267$), la glycémie ($r = 0,197$), le cholestérol total ($r = 0,544$), les triglycérides ($r = 0,660$) ($p < 0,001$) et une corrélation négative avec le cholestérol HDL ($r = -0,649$)

2.4.2. Corrélation entre l'indice de Castelli (CR-II) et les autres facteurs de risques

Tableau VII : Corrélation entre l'indice de Castelli (CR-II) et les autres facteurs de risques

LDL-C/ HDL-C	R	p value
Age	0,209	< 0,001
Triglycérides	0,202	<0,001
CT	0,274	< 0,001
LDL-C	0,943	<0,001
HDL-C	-0,522	< 0,001
Glycémie	0,195	<0,001

L'indice de Castelli (CR II) avait une corrélation significativement positive avec l'âge ($r=0,209$), la glycémie ($r=0,195$), le cholestérol total ($0,274$), le cholestérol LDL ($r=0,943$), les Triglycérides ($r=0,202$) ($p<0,001$) et une corrélation négative avec le cholestérol HDL ($r= -0,522$).

2.4.3. Corrélation entre l'Atherogenic Index (AI) et les autres facteurs de risques

Tableau VIII : Corrélation entre l'Atherogenic index et les autres facteurs de risques

Non HDL-C/ HDL-C	R	p value
Age	0,267	< 0,001
Triglycérides	0,660	<0,001
CT	0,544	< 0,001
LDL-C	0,606	<0,001
HDL-C	-0,649	< 0,001
Glycémie	0,197	< 0,001

L'Atherogenic index avait une corrélation significativement positive avec l'âge ($r=0,267$), la glycémie ($r=0,197$), le cholestérol total ($r=0,544$), les

triglycérides($r= 0,660$), le cholestérol LDL ($r=0,606$) ($p< 0,001$) et une corrélation négative ($r= -0,649$) avec le HDL-C.

2.4.4. Corrélation entre l'index athérogène du plasma et les autres facteurs de risques

Tableau IX : Corrélation entre l'AIP et les autres facteurs de risques

Log (TG/HDL-C)	R	p value
Age	0,267	<0,001
Triglycérides	0,733	< 0,001
CT	0,529	< 0,001
LDL-C	0,402	<0,001
HDL-C	-0,651	< 0,001
Glycémie	0,182	<0,001

L'AIP avait une corrélation avait une corrélation significativement positive avec l'âge ($r=0,267$), la glycémie ($r=0,182$), le cholestérol total ($r=0,529$), le LDL-C ($r=0,402$), les triglycérides ($r=0,733$) ($p=<0,001$) et une corrélation négative avec le cholestérol HDL ($r= -0,651$)

2.5. Corrélation entre les différents indices d'athérogénicité

Tableau X : Corrélation entre les différents indices d'athérogénicité

Indices d'athérogénicité	R	p value
AI vs CRII	0,710	< 0,001
AI vs CRI	-	< 0,001
CRII vs CRI	0,710	< 0,001
AIP vs CRI	0,936	< 0,001
AIP vs CRII	0,513	< 0,001

On observe une forte corrélation statistiquement significative entre l'Atherogenic index et l'indice de Castelli II ($r=0,710$) avec $p\text{ value}<0,001$

tandis que il n'existe pas de corrélation entre l'Atherogenic index et l'indice de Castelli I.

Il existe une forte corrélation statistiquement significative entre l'indice de Castelli II et l'indice de Castelli I ($r=0,710$).

Concernant l'indice athérogène du plasma (AIP) il présente une forte corrélation statistiquement significative avec l'indice de Castelli I ($r=0,936$) et une corrélation moyenne avec l'indice de Castelli II ($r= 0,513$)

3. DISCUSSION

Le dosage des paramètres du bilan lipidique est un outil diagnostique puissant pour établir le statut cardiovasculaire des patients et suivre l'efficacité du traitement. En effet, la gravité des maladies cardiovasculaires nécessite une identification des sujets à risque afin de mieux cibler les efforts thérapeutiques.

Habituellement les valeurs individuelles des lipides, apoprotéines et lipoprotéines sont employées pour évaluer le risque cardiovasculaire. Cependant il existe une autre approche basée sur le calcul de rapports de différents indices lipidiques. Le calcul de ces ratios peut aider à l'appréciation du risque en particulier dans les situations où les LDL sont inférieures à la fourchette cible [6]. De plus ces ratios fournissent des informations sur les facteurs de risque difficiles à analyser en routine (comme par exemple les LDL de petite taille).

C'est ainsi que notre étude s'est intéressée au profil lipidique et aux différents indices d'athérogénicité.

Nos résultats ont retrouvé une forte prévalence des dyslipidémies (72%). Ces chiffres sont superposables à ceux retrouvés par Cissé et al [76] au Sénégal et par Tiahou et al [77] en Côte d'Ivoire qui ont effectué des études en milieu hospitalier. Ils corroborent aussi les prévalences retrouvées dans des enquêtes épidémiologiques portant sur les facteurs de risque cardio-vasculaires réalisées à St Louis [78] et à Guéoul [79].

Nos résultats dépassent largement ceux retrouvés en Algérie (14,3%) [80] et en Mauritanie (>14,8%) [81] et se rapprochent des prévalences observées dans les pays industrialisés qui dépassent 30% [82] [83] [84] [85].

Concernant l'âge, notre étude a montré une moyenne d'âge de 39 ans chez les dyslipidémiques. Ce qui concorde bien avec l'étude réalisée sur la prévalence des dyslipidémies au laboratoire de Biochimie du CHU Aristide le Dantec [76] qui a démontré que les sujets de cette tranche d'âge étaient les plus touchés par la dyslipidémie.

Les dyslipidémies étaient plus fréquentes chez les sujets de sexe masculin (53 % vs 47 %). Cette prédominance masculine a également été rapportée par l'étude menée sur des travailleurs d'entreprise à Chongqing en Chine qui comportait 58,27 % d'hommes dyslipidémiques. [86]

Dans notre étude l'hypercholestérolémie était la plus fréquente des dyslipidémies (57,2 %) suivie des hypertriglycéridémies (37,6 %), cette prédominance de l'hypercholestérolémie a été rapportée par plusieurs études. [87][88][89]. Elle peut être justifiée par exemple par une alimentation riche en graisse animale qui fait partie des coutumes de nos pays africains.

L'étude des indices d'athérogénicité a montré des taux significativement plus élevés chez les sujets dyslipidémiques. Cependant parmi les indices étudiés, deux dépassent les seuils préconisés chez les sujets non dyslipidémiques, il s'agit notamment de l'AIP et l'AI.

Le rapport CT/HDL ou indice de Castelli I est le plus fréquemment utilisé pour exprimer les influences respectives des fractions de cholestérol qui ont des effets cardiovasculaires néfastes ou bénéfiques. De nombreuses études ont montré sa supériorité comme indice de risque cardiovasculaire en comparaison avec le LDLc [90] [91] [92]. Dans notre étude, cet indice dépasse les normes chez les sujets dyslipidémiques alors que dans le groupe des non dyslipidémiques, le rapport est normal. Ceci est en concordance avec d'autres études [11] [93]

Le rapport LDL/HDL ou indice de Castelli II est constitué de deux lipides qui sont les principales cibles des mesures thérapeutiques. Cependant son inconvénient c'est d'utiliser un composant (LDL) qui n'est pas dosé mais calculé le plus souvent. Nos résultats ont montré des moyennes en dessous des seuils dans les 2 groupes mais statiquement plus élevées chez les dyslipidémiques.

Quant à l'AIP ou log TG/HDL, il est plus associé à l'insulinorésistance et le syndrome métabolique qui sont aussi des facteurs de risque de coronaropathie. La particularité de ce rapport est qu'il ne tient pas compte du cholestérol LDL.

Cependant, il reflète l'importance attribuée aux triglycérides comme facteur modulant le risque cardiovasculaire, ainsi il pourrait compléter le rapport CT/HDL.

Dans notre travail ce ratio dépasse les seuils aussi bien chez les sujets dyslipidémiques que chez les non dyslipidémiques. L'élévation de ce rapport chez ces derniers démontre l'intérêt de sa détermination même si les paramètres lipidiques sont normaux.

De plus l'étude menée par Nwagha et al [94] a montré que dans les situations où d'autres paramètres de risque athérogène comme les TG et les HDLc semblent normaux, l'AIP peut être l'alternative diagnostique.

Certaines études ont montré son rôle dans la prédiction du risque cardiovasculaire et de l'efficacité du traitement [95].

L'AIP a une sensibilité plus forte qui reflète l'interaction entre les lipoprotéines athérogènes et protectrices.

Une étude précédente a montré que la valeur de l'AIP était inversement associée au diamètre des particules de LDL-C et indiquait la taille des particules de sd LDL [96]. Par conséquent, cet index pourrait être considéré comme un indicateur économique et fiable du risque cardiovasculaire.

L'index athérogène (AI), calculé comme $\{(\text{Non-HDLc}) / \text{HDLc}\}$ ou $\{(\text{TC-HDLc}) / \text{HDLc}\}$ est une mesure des fractions de lipoprotéines LDLc, VLDLc, IDLc par rapport au bon cholestérol ou HDLc. Il reflète le potentiel athérogène de tout le spectre des fractions lipoprotéiques.

Le non-HDLc est la deuxième cible du traitement après le LDLc selon les lignes directrices de l'ATPIII [62], en particulier chez les personnes souffrant d'hypertriglycémie [11].

Des études ont montré que le non-HDLc était similaire à l'Apo-B dans l'évaluation de la charge de cholestérol athérogène et de lipoprotéines [97].

Cet index dépasse les seuils dans les 2 groupes de notre population d'étude. A l'instar d'autres études [11], [96], les taux sont significativement plus élevés chez les sujets présentant une dyslipidémie ($p < 0,001$).

Une étude indienne a montré une augmentation significative de ce rapport chez des sujets présentant une coronaropathie même quand il n'y avait pas de différence statistiquement significative observée entre les Non-HDLc des individus malades et ceux des témoins [11]. Ce qui justifie son calcul chez des sujets présumés sains.

L'étude de la corrélation entre les indices d'athérogénicité avec les autres variables tels que l'âge, la glycémie, le cholestérol total, le LDL-C et le HDL-C, et les Triglycérides, a montré une corrélation positive avec le CT, les TG, le LDL-C, l'âge, la glycémie et une corrélation négative avec le HDL-C.

Ces résultats sont confirmés par des études antérieures qui ont étudié les indices d'athérogénicité [59], [98], [99]

Lors d'une étude qui a été menée auprès du personnel de l'université de Sarawak en Malaisie [59], la corrélation entre l'AIP et ces différents facteurs de risques a été étudiée. Tout comme nos résultats une corrélation positive entre cet indice et tous les facteurs de risques a été retrouvée à l'exception du HDL-C qui présentait une corrélation négative.

Cependant l'étude de Gaojun et al [98] a retrouvé une corrélation négative avec l'âge, de même Nausseu et al [100] ont également démontré que l'AIP n'était pas associé à l'âge. Cet écart pourrait être lié à la moyenne d'âge des populations d'étude. En effet ces études ont été réalisées sur des sujets plus âgés que les nôtres et selon ces auteurs l'explication plausible est que les sujets âgés font plus attention à leur style de vie et contrôlent leur consommation de cholestérol.

Dans la plupart des études la plus forte corrélation a été observée avec les triglycérides [59], [93], [96], [98], [101]. Ces données corroborent nos résultats qui montrent une plus grande corrélation avec les triglycérides sauf pour l'indice de Castelli II qui est plus corrélée au LDLc.

Nous nous sommes également intéressés à la corrélation entre les différents indices d'athérogénicité. L'indice de Castelli I présentait une corrélation statistiquement significative avec l'indice de Castelli II, ce qui est en accord avec le résultat retrouvé lors de l'étude de Youmbissi et al. [102].

Selon certains auteurs, cette similarité peut s'expliquer par le fait que les deux tiers environ de cholestérol dans le plasma se trouvent dans les LDL et, par conséquent, la concentration de cholestérol total et de LDL sont étroitement liées [103].

L'indice de Castelli I était aussi corrélé positivement à l'AIP. Cette corrélation a été aussi rapportée lors d'une recherche qui a été menée au Mexique sur 340 femmes. [104]

La corrélation positive statistiquement significative entre l'AIP et le CRII retrouvée dans notre étude a également été démontré lors de l'étude réalisée par Gaojun Cai et al sur une population chinoise. [98]

La principale limite de notre travail est le manque de données cliniques qui nous aurait permis d'évaluer ces indices d'athérogénicité chez des sujets à risque tels que les diabétiques, les hypertendus, les obèses et les fumeurs. Ces facteurs de risque cardiovasculaire devraient être pris en compte dans des études ultérieures.

RECOMMANDATIONS

A L'issue de ce travail, nous formulons un certain nombre de recommandations à l'endroit :

➤ **De la population :**

-De respecter les mesures hygiéno-diététiques pour la prévention du risque cardio-vasculaire.

➤ **Des biologistes :**

-D'intégrer le calcul des index athérogènes dans les demandes d'examen comportant le bilan lipidique.

➤ **Des cliniciens**

-D'inclure les indices d'athérogénicité dans la détermination du risque cardiovasculaire dans les examens du suivi biologique des sujets à risque.

-D'intégrer l'AIP et l'AI pour le suivi des patients à risques même si les paramètres du bilan lipidiques sont normaux.

CONCLUSION

L'objectif de notre travail était de déterminer le profil lipidique et d'évaluer les indices d'athérogénicité chez des sujets adultes sénégalais.

L'étude a porté sur 849 sujets âgés de 20 à 60 ans.

La prévalence des dyslipidémies dans notre population d'étude est de 72% avec une prédominance de l'hypercholestérolémie suivie de l'hypertriglycémie.

Les différents indices d'athérogénicité étaient significativement plus élevés chez les sujets dyslipidémiques, cependant deux d'entre eux dépassent les seuils préconisés chez les sujets non dyslipidémiques suggérant un éventuel risque cardiovasculaire chez des sujets chez qui les paramètres du bilan lipidique sont dans les limites normales.

En outre, nous avons démontré une forte corrélation positive de ces différents index avec l'âge, la glycémie, le cholestérol total, le cholestérol LDL et les triglycérides et une corrélation négative avec le cholestérol HDL, ce qui démontre une fois de plus le rôle antiathérogène de cette lipoprotéine.

La plus forte corrélation était celle avec les triglycérides sauf pour le CRII qui était plus corrélée au cholestérol LDL.

Nous avons par ailleurs retrouvé une bonne corrélation entre les différents index qui s'est avérée plus importante entre le CRI et l'AIP.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

[1] Who. Global status report on non communicable diseases 2014. [En ligne] 2014 [Cité le 20 Octobre 2020] Disponible sur : <https://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/>

[2] Deaton C, Froelicher ES, Wu LH et al.

The global burden of cardiovascular disease. Eur J Cardiovasc Nurs 2011; 10:S5-13.

[3] Ridker, P. M., Rifai, N., Cook, et al.

Non-HDL Cholesterol, Apolipoproteins A-I and B100, Standard Lipid Measures, Lipid Ratios, and CRP as Risk Factors for Cardiovascular Disease in Women. JAMA 2005; 294(3):326.

[4] Goliasch G, Wiesbauer F, Blessberger H, et al.

Premature myocardial infarction is strongly associated with increased levels of remnant cholesterol. J Clin Lipidol 2015; 9:801–6.

[5] Sniderman AD, Williams K, Contois JH, et al.

A meta-analysis of lowdensity lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2011;4:337–45.

[6] R.W James

Rapports lipides/lipides et lipides/apolipoprotéines : qu'apportent-ils au bilan cardiovasculaire ?, Rev Med Suisse 2006; 2. 31123

[7] Gao M, Zheng Y, Zhang W, et al.

Non-high-density lipoprotein cholesterol predicts nonfatal recurrent myocardial infarction in patients with ST segment elevation myocardial infarction. Lipids Health Dis 2017;16:20.

[8] Zhu L, Lu Z, Zhu L, et al.

Lipoprotein ratios are better than conventional lipid parameters in predicting coronary heart disease in Chinese Han people. Kardiol Pol 2015;73:931–8.

[9] M. S. Khazaal.

Atherogenic index of plasma as a parameter in predicting cardiovascular risk in males compared to the conventional dyslipidemic indices. Karbala Journal of Medicine. 2013; 6:1506–1531.

[10] P. S. Kanthe, B. S. Patil, B. Shrilaxmi et al.

Atherogenic index as a predictor of cardiovascular risk among women with different grades of obesity. *International Journal of Collaborative Research on Internal Medicine and Public Health* 2012; 10:1767–1774.

[11] S. Bhardwaj, J. Bhattacharjee, M. K. Bhatnagar et al.

Atherogenic index of plasma, Castelli risk index and atherogenic coefficient—new parameters in assessing cardiovascular risk. *International Journal of Pharmacy and biological Sciences* 2013 ; 3 : 359–364.

[12] Guimont MC.

La lipoprotéine Lp(a) : son intérêt dans l'interprétation du bilan lipidique [Thèse de Pharmacie]. Paris : Université Paris V;1998. 241p.

[13] Beaudeau J. L., Durand G.

Biochimie médicale : Marqueurs actuels et perspectives. Paris: 2^e édition, Lavoisier, 2011. 141p

[14] Blix G, Tiselus A, Svensson H.

Lipids and polysaccharides in electrophoretically separated blood serum proteins. *J. Biol Chem* 1941; 137:485.

[15] Gofman JW, Lindgren RT, Elliott H.

Ultracentrifugal studies of lipoproteins in human serum. *J Biol Chem* 1949; 179:973.

[16] Puchois P, Alaupovic P, Fruchart JC.

Mise au point sur les classifications des lipoprotéines plasmatiques. *Ann. Biol. Clin* 1985 ; 43 :831-840

[17] Metais P, Agneray J, Fera RD et al.

Biochimie clinique : Tome 1. Biochimie analytique. Paris : Ed SIMEP 1990; 69-94.

[18] Clement J, Rose L.

Métabolisme des lipides et physiopathologie (partie 2) .CHU de Caen. Cours 2016, 22p.

[19] Alaupovic, P.

The concept of apolipoprotein-defined lipoprotein families and its clinical significance. *Curr Atheroscler Rep* 2003 ; 5 : 459–467.

- [20] Jean Dallongeville.**
Le métabolisme des lipoprotéines. Cahiers de Nutrition et de Diététique 2006 ; 41(1) : 55–60.
- [21]Pr Mohamed Hédi Hamdaoui.**
Digestion, absorption et métabolisme des lipides chez l'homme. Université virtuelle de Tunis. Cours ,18p
- [22] L. Duvillard, P. Gambert, G. Lizard.**
Étude du récepteur des lipoprotéines de basse densité par cytométrie en flux : intérêts biologiques et cliniques. Annales de Biologie Clinique 2004; 62(1) :87-91.
- [23] Redgrave TG.**
Chylomicron metabolism. Biochem Soc Trans 2004; 32: 79-82.
- [24] Lin Y, Mousa SS, El shourbagy N et al.**
Current status and future directions in lipid management: emphasizing lowdensity lipoproteins, high density lipoproteins, and triglycerides as targets for therapy. Vasc Health Risk Manag 2010; 6: 73-85.
- [25] Couderc R, Legrand A.**
Bilan lipidique en pratique médicale courante dans Biologiste et Practicien. fauchier P; 1996. 79 p.
- [26] Collège des Enseignants de Médecine vasculaire et de Chirurgie vasculaire.**
Dyslipidémies. Université médicale virtuelle francophone. Cours 2010-2011, 22p
- [27] Fredrickson DS.**
An international classification of hyperlipidemias and hyperlipoproteinemias. Ann Intern Med. 1971; 75: 471-472.
- [28] Mignet Florent.**
Les dyslipidémies à l'officine [Thèse de Pharmacie].Limoges: Université de Limoges ; 2012. 129p.
- [29] Perlemuter L., Selam J.-L, Collin De L'hortet G.**
Diabète et maladies métaboliques. 4è édition. Paris ,2003.

[30] Anne-Sophie Fourchtein.

Les marqueurs biologiques de l'athérosclérose. [Thèse de Pharmacie]. Grenoble. Université Joseph Fourier : 1994 ; 81p

[31] Kechida M, Mesfar R, Sayadi H, et al.

Profil du bilan lipidique au cours de l'hypothyroïdie. Annales d'Endocrinologie 2018 ; 79(4) :360.

[32] Fredenrich A.

Dyslipidémies secondaires. endocrinologie-nutrition 2010: 1-8.

[33] Khabbal Y, El Ouahabi H, Bensbaa S, et al

Hypertriglycémie majeure sous tamoxifène. pan afr med. 2012;13(68).

[34] Chanu B, Valensi P.

Les désordres lipidiques des patients atteints d'affections causées par le VIH. La presse médicale 2005;34(15):1087-94.

[35] Sassolas A, Cheillan D, Drai J et al.

Peut-on prélever le bilan lipidique sur héparine ? Ann Biol Clin 2004 ; 62 : 583-6.

[36] Berthélémy S.

Le bilan lipidique. Actualités pharmaceutiques 2014;53(534):59–61.

[37] Rousselot D-B.

Le bilan lipidique en 2016. Feuillet de biologie 2016;(330):39- 52.

[38] Panagiotis G-X, Steiner J-M.

Lipid metabolism and hyperlipidemia in dogs. The Veterinary Journal 2010;183(1):12-21.

[39] J. Steinmetz. Cholestérol total, dans Référence en Biologie clinique. Editions scientifiques Elsevier Paris; 1990:193-209.

[40] Richmond W.

The quantitative analysis of cholesterol. Ann Clin Biochem 1992 ; 29: 577-597.

[41] Walmsley TA, Potter HC, George PM, Florkowski CM.

Pseudo- hypertriglyceridemia: a measurement artefact due to glycerol kinase deficiency. Postgrad Med J 2008; 84: 552-4.

[42] Backes JM, Dayspring T, Moriarty PM.

Pseudohypertriglyceridemia--verifying the hypertriglyceridemic patient. *J Clin Lipidol* 2013; 7: 182-3.

[43] Fodor E, Hellerud C, Hulting J et al.

Glycerol kinase deficiency in adult hypoglycemic acidemia. *N Engl J Med* 2011; 364: 1781-2.

[44] Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. 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.

[45] Haute Autorité de Santé. Rapport sur la place des dosages des apolipoprotéines A-I et B dans le bilan lipidique, septembre 2008, 106 pages.

[46] Lamon-Fava S, Diffenderfer MR, Marcovina SM.

Lipoprotein(a) metabolism. *Curr Opin Lipidol* 2014; 25: 189-93.

[47] Dahlen G.

Incidence of Lp (a) lipoprotein among populations. In: *Lipoprotein(a)*. Scanu AM (Ed.), Academic Press, San Diego (CA); 1990: 51-171.

[48] Grover SA, Coupal L, Hu XP.

Identifying adults at increased risk of coronary disease. How well do the current cholesterol guidelines work? *JAMA* 1995; 274: 801-6.

[49] Abbott RD, McGee D.

The probability of developing certain cardiovascular diseases in eight years at specified values of certain characteristics: The Framingham Study. In: Kannel WB, Wolf PA, Garrison RJ, eds. *The Framingham Study: An epidemiological investigation of cardiovascular disease*. Springfield VA: National Technical Information Service; 1987.

[50] Lipid Research Clinics.

The lipid research clinics coronary primary prevention trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 1984;251:365-74.

[51] Yapo AE, Assayi M, Monnet D et al. Les valeurs de références de 21 constituants biochimiques sanguins de l'ivoirien adulte présumé sain. *Pub Med Afr* 1990; 110: 50-57.

- [52] Ridker PM, Rifai N, Cook NR, et al.**
Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. *JAMA* 2005; 294:326-33.
- [53] Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F.**
Relation of high TG-low HDL cholesterol and LDL cholesterol to the incidence of ischemic heart disease. An 8-year follow-up in the Copenhagen male study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:1114-20.
- [54] Barzi F, Patel A, Woodward M, et al.**
A comparison of lipid variables as predictors of cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *Ann Epidemiol* 2005; 15:405-13.
- [55] Protasio Lemos da Luz, Desderio Favarato, Jose Rocha Faria-Neto Junior, et al.**
High Ratio of Triglycerides to HDL-Cholesterol Predicts Extensive Coronary Disease. *clinics* 2008; 63(4):427-432
- [56] M. S. Khazaal.**
Atherogenic index of plasma as a parameter in predicting cardiovascular risk in males compared to the conventional dyslipidemic indices. *Karbala Journal of Medicine* 2013; 6: 1506–1531.
- [57] U. I. Nwagha, J. C. Igweh.**
Atherogenic index of plasma: a significant indicator for the onset of Atherosclerosis during menopause in hypertensive females of Southeast Nigeria. *Journal of College of Medicine* 2012; 10: 67–71.
- [58] N. B. Arun Babu, R. Sudha, E. Jones.**
Relationship between anthropometric measurements, atherogenic index of plasma, and lipid profile among the healthy adults from an urban area. *National Journal of Basic Medical Sciences* 2015; 5: 1-2.
- [59] Myat Su Bo, Whye Lian Cheah, Soe Lwin et al.**
Understanding the Relationship between Atherogenic Index of Plasma and Cardiovascular Disease Risk Factors among Staff of an University in Malaysia. *Journal of Nutrition and Metabolism*.2018.
- [60] Walldius G, Jungner I, Aastveit AH, et al.**
The apoB/ apoA-I ratio is better than the cholesterol ratios to estimate the balance between plasma proatherogenic and antiatherogenic lipoproteins and to predict coronary risk. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42:1355-62.

[61] Gotto AMJ, Whitney E, Stein EA, et al.

Relation between baseline and on-treatment lipid parameters and first acute major coronary events in the Air Force/ Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *Circulation* 2000; 101:477-84.

[62] National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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) final report. *Circulation* 2002, 106:3143–3421.

[63] Hermans M.P., Sacks F.M., Ahn S.A., Rousseau M.F.

Non-HDL-cholesterol as valid surrogate to apolipoprotein B100 measurement in diabetes: Discriminant Ratio and unbiased equivalence. *Cardiovasc Diabetol* 2011; 28(10):20.

[64] Rajaragupathy Sujatha, Subramanian Kavitha.

Atherogenic indices in stroke patients: A retrospective study. *Iran J Neurol* 2017; 16(2): 78-82

[65] René St-Jacques. L'hémostase (la coagulation) [En ligne] 2017 [Cité le 19 Novembre 2020] Disponible sur :

http://www.corpshumain.ca/Coagulation_hemostase.php

[66] Paul, J.-L., Baudin, B.

Physiopathologie de l'athérosclérose et marqueurs précoces. *Revue Francophone Des Laboratoires* 2009 ; 39 :41-50.

[67] Saile Rachid; Taki Hassan.

Cholestérol, lipoprotéines et athérosclérose : de la biochimie à la physiopathologie. *Les technologies de laboratoire* 2012;2(2)

[68] Danie Champain.

Métabolisme des lipoprotéines et biomarqueurs dans les maladies cardiovasculaires [Thèse]. Lille: CNAM ; 2012.132p.

[69] Bauters Christophe.

Athérome : épidémiologie et physiopathologie. Le malade poly-athéromateux. Université Médicale Virtuelle Francophone .Cours 2009,8p.

[70] **Jean-François Renucci.** L'athérosclérose[En ligne] [Cité le 28 Novembre 2020] Disponible sur: <https://cprv.pagesperso-orange.fr/atherome.htm>

[71]**Baudin B, Cohen A.**

Données épidémiologiques des maladies cardiovasculaires et prise en charge des accidents cardiovasculaires. Revue francophone des laboratoires 2009;39(409):27-39.

[72] **Professeur Jacques Machecourt.**

Facteurs de risque cardiovasculaires. Faculté de Médecine de Grenoble. Cours 2002,7p.

[73] **Clément Sanchez.**

Athérosclérose : pathologies associées, prévention et traitements. [Thèse].Bordeaux : Université de Bordeaux ; 2017.113p

[74] **Glorian M, Limon I.**

L'athérosclérose, une maladie inflammatoire. Revue francophone des laboratoires 2007;(389):43-8.

[75]**Collège des Enseignants de Médecine vasculaire et de Chirurgie vasculaire.** Facteurs de risque cardio-vasculaire. Université Médicale Virtuelle Francophone. Cours 2010-2011,33p.

[76] **Cissé F, Agne FD, Diatta A, et al.**

Prévalence des dyslipidémies au laboratoire de biochimie du CHU Aristide le Dantec de Dakar, Sénégal. Pan Afr Med J 2016; 25:67.

[77] **Tiahou G, Deret K, Monde A, et al.**

Fréquence des bilans lipidiques et prévalence des dyslipidémies au laboratoire de biochimie du chu de Cocody. J Sci Pharm Biol. 2010; 11(2):60–5.

[78] **Pessinaba S, Mbaye A, Yabéta GAD, Harouna H et al.**

Enquête de prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire en population générale à Saint-Louis (Sénégal). Ann Cardiol Angeiol. 2013; 62(4): 253-258.

[79] **Thiombiano LP, Mbaye A, Sarr SA, Ngaide AA et al.**

Prevalence of dyslipidemia in the rural population of Gueoul (Senegal). Ann Cardiol Angeiol. 2015; 65 (2): 77 80.

[80] **Yahia-Berrouiguet A, Benyoucef M, Meguenni K, Faivre B et al.**

Enquête sur la prévalence des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires à Tlemcen (Algérie). Diabetes Metab. 2009 ; 35(1) :42-3

[81]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.

[82]Ferrieres J, Ruidavets JB, Perret B, Dallongeville J et al. Prévalence des dyslipidémies dans un échantillon représentatif de la population française. Archives des maladies du coeur et des vaisseaux. 2005, 98(2) : 127-32.

[83] Scheidt-Nave C, Du Y, Knopf H, Schienkiewitz A et al. Prevalence of dyslipidemia among adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS 1) .BGG. 2012; 56 (5 6): 325 30.

[84] Tóth PP, Potter D, Ming EE. Prevalence of lipid abnormalities in the United States: the National Health and Nutrition Examination Survey .J Clin Lipidol. 2012; 6(4): 325- 30.

[85] Darroudi S, Saberi-Karimian M, Tayefi M ,et al. Prevalence of combined and noncombined dyslipidemia in an Iranian population. Journal of Clinical Laboratory Analysis.2018; 32(8) :e22579.

[86] GaoY, 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; 40:432-5.

[87] Micah FB, Nkum BC.
Lipid disorders in hospital attendants in kumasi, Ghana. Ghana Medical Journal. 2012;46(1):14–21.

[88] Tiahou G, Deret K, Monde A, Agniwo Camara-Cissé M et al. Fréquence des bilans lipidiques et prévalence des dyslipidémies au laboratoire de biochimie du chu de Cocody. J Sci Pharm Biol. 2010;11(2):60–5.

[89] Baragou S, Djibril M, Atta B, Damorou F.Pio M, et al. 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.

[90] Grover SA, Coupal L, Hu XP. Identifying adults at increased risk of coronary disease. How well do the current cholesterol guidelines work? JAMA 1995; 274: 801-6.

[91] Gaziano JM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, Breslow JL et al. Fasting triglycerides, high-density lipoprotein, and risk of myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96:2520-5.

[92] Natarajan S, Glick H, Criqui M, et al. Cholesterol measures to identify and treat individuals at risk for coronary heart disease. *Am J Prev Med* 2003; 25:50-7.

[93] Subia J., Afshan S.

Comparison of CVD Risk Associated With the long Term use of Contraceptives in Young Females. *J App Pharm Sci.* 2012; 2 (11): 062-066.

[94] Nwagha UI, Ikekpeazu EJ, Ejezie FE, et al.

Atherogenic index of plasma as useful predictor of cardiovascular risk among postmenopausal women in Enugu, Nigeria. *Afr Health Sci.* 2010;10(3):248-252.

[95] Dobiasova M., Frohlich J., Šed vá M., Cheung M.C., et al.

Cholesterol esterification and atherogenic index of plasma correlate with lipoprotein size and findings on coronary angiography, *J Lipid Res.* 2011; 52:566– 571.

[96] Dobiasova M.

AIP-atherogenic index of plasma as a significant predictor of cardiovascular risk : from research to practice. *Vnitr Lek.*2006 ; 52(1):64-71.

[97] Hermans M.P., Sacks F.M., Ahn S.A., Rousseau M.F. Non-HDL-cholesterol as valid surrogate to apolipoprotein B100 measurement in diabetes: Discriminant Ratio and unbiased equivalence. *Cardiovasc Diabetol.* 2011; 28(10):20.

[98] Cai G, Shi G, Xue S, Lu W.

The atherogenic index of plasma is a strong and independent predictor for coronary artery disease in the Chinese Han population. *Medicine.* 2017; 96(37)

[99] Xia Caoa, Dongliang Wangb, Jiansong Zhouc, Zhiheng Chena.

Comparison of lipoprotein derived indices for evaluating cardio-metabolic risk factors and subclinical organ damage in middle-aged Chinese adults. *Clinica Chimica Acta.*2017 ; 475 :22–27.

[100] Nansseu JR, Moor VJ, Nouaga ME, et al. Atherogenic index of plasma and risk of cardiovascular disease among Cameroonian postmenopausal women. *Lipids Health Dis* 2016; 15:49.

[101] Ichiro Wakabayashi.

Influence of age and gender on triglycerides-to-HDL-cholesterol ratio (TG/HDL ratio) and its association with adiposity index. Archives of Gerontology and Geriatrics.2012; 55:729–734.

[102] Youmbissi TJ, Djoumessi S, N'dobo P et al.

Profil lipidique d'un groupe d'hypertendus camerounais noirs africains. Méd Afr Noire 2001; 48 (7): 306-314.

[103] Millan J, Pinto X, Munoz A et al.

Taux de lipoprotéines : signification physiologique et l'utilité clinique dans la prévention cardiovasculaire.

Vasc Manag risques pour la santé 2009; 5: 757-765.

[104] Fernández-Macías JC, Ochoa-Martínez AC, Varela-Silva JA, Pérez-Maldonado IN.

Atherogenic Index of Plasma: Novel Predictive Biomarker for Cardiovascular Illnesses. Arch Med Res. 2019; 50:285-294.

RESUME

Contexte et but :

Le dosage des paramètres du bilan lipidique est un outil diagnostique puissant pour établir le statut cardiovasculaire des patients et suivre l'efficacité du traitement.

Habituellement les valeurs individuelles des lipides, apoprotéines et lipoprotéines sont employées pour évaluer le risque cardiovasculaire. Cependant il existe une autre approche basée sur le calcul de rapports de différents indices lipidiques. Le calcul de ces ratios peut aider à l'appréciation du risque en particulier dans les situations où les LDL sont inférieures à la fourchette cible. De plus ces ratios fournissent des informations sur les facteurs de risque difficiles à analyser en routine (comme par exemple les LDL de petite taille).

C'est ainsi que notre étude s'est intéressée au profil lipidique et aux différents indices d'athérogénicité.

Matériels et méthodes :

Nous avons effectué une étude rétrospective portant sur 849 patients sénégalais âgés de 22 à 60 ans. Le CT, le HDL-C, les triglycérides et la glycémie ont été dosés par des méthodes enzymatiques adaptés sur l'automate Mindray. Le LDL-C a été calculé selon la formule de Friedwald. L'indice de Castelli I et II, l'atherogenic index, et l'indice atherogène du plasma (AIP) ont été calculés.

Résultats :

La prévalence des dyslipidémies dans notre population d'étude est de 72%. L'hypercholestérolémie était la plus fréquente des dyslipidémies (57,2 %) suivie de l'hypertriglycéridémies (37,6 %)

L'étude des indices d'athérogénicité a montré des taux significativement plus élevés chez les sujets dyslipidémiques. Cependant pour l'AIP et l'AI les moyennes dépassaient les seuils chez les sujets non dyslipidémiques. Les différents indices avaient une corrélation positive avec l'âge, la glycémie, le cholestérol total, le LDL-C et les triglycérides et négative avec le cholestérol HDL. La plus grande corrélation a été observée avec les triglycérides sauf pour l'indice de Castelli II qui est plus corrélée au LDLc. Par ailleurs les différents index étaient bien corrélés.

Conclusion

Nos résultats démontrent l'intérêt d'évaluer les indices d'athérogénicité chez les populations à risque même si les paramètres lipidiques sont dans les limites normales. Ainsi l'utilisation de ces indices en routine doit être encouragée afin de compléter le bilan lipidique classique.

Mots clefs : Cholestérol total, Cholestérol HDL, Cholestérol LDL, Triglycérides, Indice de risque de Castelli I, Indice de risque de Castelli II, Atherogenic index, Indice athérogène plasmatique, maladies cardio-vasculaires, Athérosclérose.