

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE.

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT  
SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITÉ DE JIJEL  
FACULTÉ DES SCIENCES  
DEPARTEMENT DE BIOCHIMIE ET MICROBIOLOGIE

Mémoire  
De Fin d'Etude en vue de l'Obtention du  
Diplôme d'Etude Supérieur en  
Biologie Moléculaire et Cellulaire

Option : BIOCHIMIE.

Dyslipidémie Chez le Diabétique  
Non Insulino Dépendant

Présenté devant le Jury

Président Mr LAHOUEL M.

Examineur Mr KEBIECHE M.

Encadreur M<sup>elle</sup> : BENGUEDOUAR L.

Présenté par :

Lahmar samia

Medjoudj zina.

Mehmoudi karima.

Promotion 2004/2005

Vu le 15.10.05  
le Président

# Remerciements

On tient à exprimer nos vifs et sincères remerciements à :

Notre encadreur M<sup>elle</sup> BENGUEDOUAR Lamia , pour sa présence à tout moment, son aide et ses conseils précieux, et pour sa patience et sa sagesse.

Dr MAÏZA de nous avoir accueilli dans son laboratoire et à tout les laborantins qui y travail pour leur aides et gentilleses.

Dr BEGHOUL pour son aide

Nous adressons nos vifs remerciements à Messieurs les Membres du Jury pour l'honneur qu'ils nous ont fait en jugeant ce travail.

Toutes les personnes qui nous ont apportés de l'aide et des encouragements.

**Le Diabète**

---

*I*

I-Diagnostic du diabète sucré de type II selon les résultats de l'  
HGPO.....9

**Biosynthèse et Exploration Fonctionnelle des Lipoprotéines**

---

*II*

II-Propriétés des Lipoprotéines.....15

**La Dyslipidemie**

---

*III*

III-Classification des hyperlipoprotéinémies selon Frederickson et  
Genes.....30

IV- Estimation des facteurs de risque de  
L'athérosclérose.....32

**MATÉRIEL ET MÉTHODES**

---

*IV*

I-Réactifs utilisés pour le dosage de la Glycémie.....36

II-Dosage de la Glycémie.....	36
III-Réactifs utilisés pour le dosage de la Triglycéridémie.....	38
IV-Dosage de la Triglycéridémie.....	38
V-Réactifs utilisés pour le dosage du Cholestérol.....	39
VI-Dosage du Cholestérol.....	39
VII-Réactifs utilisés pour le dosage de HDL-C .....	40
VIII-Dosage de HDL-C.....	41
IX-Valeurs normales des paramètres biochimiques chez un sujet sain.....	42

## **RÉSULTATS ET INTERPRÉTATIONS**



X-Moyenne des résultats du dosage de la Glycémie.....	44
XI-Critères de classification des patients en troubles lipidiques.....	45
XII-Proportions des malades présentant des troubles lipidiques .....	46
XIII-répartition des malades présentant des troubles lipidiques selon le sexe.....	47
XIV-Fréquences des malades selon la classification de Frederickson.....	48
XV-Moyennes des concentrations de TG et CHt et leur rapport chez les dyslipidémiques de type IIa.....	49
XVI-Moyennes des concentrations de TG et CHt et leur rapport chez les dyslipidémiques de type IIb.....	50
XVII-Proportions des malades présentant un risque de développer l'athérosclérose.....	51
XVIII-Proportion des malades selon le rapport LDL-c/HDL-c.....	52
XIX-Malades présentant un risque de développer une maladie coronarienne.....	53

## **ANNEXES**

---

**I: Résultats d'analyse des paramètres biochimiques chez la population étudiée.**

**II : Calcule du Rapport TG/CHt**

**III : Calcule du Rapport CHt/HDL-c**

**IV: Calcule du Rapport LDL-c/HDL-c**

**V : Calcule du Rapport TG / HDL-c**

**VI : les paramètres biochimiques chez la population étudiée.**

## ***LISTE DES FIGURES***

### **Partie Théorique :**

Figure 1 : Métabolisme du Glucose.....	4
Figure 2 : Structure de l'Insuline.....	5
Figure 3 : Mécanisme de la sécrétion de l'insuline.....	6
Figure 4 : Rôle de l'insuline.....	7
Figure 5 : Relation entre la glycémie et l'insulinémie à jeun chez des sujets avec des degrés variés d'hypoglycémie.....	9
Figure 6: Courbe de starling du pancréas pour la sécrétion de l'insuline.....	9
Figure 7 : Résultats d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée par HGPO.....	12
Figure 8: Formule chimique développée de la structure du Cholestérol.....	14
Figure 9 : Schéma général de la biosynthèse du Cholestérol.....	15
Figure 10 : Biosynthèse des triglycérides par la voie de l'acide phosphatidique.....	17
Figure 11: Composition Lipidique des chylomicrons.....	20
Figure 12 : Composition Lipidique des VLDL.....	21
Figure 13 : Composition Lipidique des LDL.....	22
Figure 14 : Composition Lipidique des HDL.....	23
Figure 15 : Métabolisme lipidique.....	24
Figure 16 : Composition protéique des principales lipoprotéines.....	25
Figure17: La Dyslipidémie chez Diabétiques de type I (DID).....	28
Figure18: La Dyslipidémie chez Diabétiques de type II(DNID).....	32
Figure19 :les étapes de la formation de plaque d'athérosclérose .....	37

### **Partie Pratique :**

Figure 1 : Répartition des malades selon le sexe.....	46
Figure 2 :Variations du taux de Glycémie chez les patients diabétiques de type II .....	47
Figure 3 : Proportions des malades d'après les critères de classification.....	48
Figure 4 : Fréquences des malades présentant des troubles lipidiques.....	49
Figure 5 : Répartition des malades présentant des anomalies lipidiques selon le sexe.....	50
Figure 6 : Proportions des malades dyslipidémiques classés selon Frederickson.....	51
Figure 7 : Caractérisation de la dyslipidémie de type IIa.....	51

<b>Figure 8</b> : Caractérisation de la dyslipidémie de type IIb.....	53
<b>Figure 9</b> : Fréquence des malades à risque athérogène.....	54
<b>Figure 10</b> : Fréquence des malades à risque coronarien selon le rapport LDL-c/HDL-c.....	55
<b>Figure 11</b> : Fréquence des malades à risque coronarien selon le rapport TG/HDL-c.....	56

## **ABRÉVIATION**

**ACAT** : Acyl- COA-cholestérol Acyl Trasférase

**AG** : Acide Gras.

**AGL** : Acide Gras Libre.

**Apo** : Apo lipoprotéine.

**ATP** : Adénosine Triphosphate.

**C°** : Degré Celsius.

**CE** : Cholestérol Estérifié.

**CETP** : Cholestérol Estérifié Trans-Phosphatase.

**CH** : Cholestérol.

**CHt** : Cholestérol total.

**CL** : Cholestérol libre.

**CM** : Chylomicrons.

**CML** : Cellule Musculaire Lisse.

**Cs** : Cellule spumeuse.

**DID** : Diabète Insulino Dépendant.

**DNID** : Diabète Non Insulino Dépendant.

**DO** : Densité Optique

**HDL** : : Hight Density Lipoprotein.

**HDL-c** : Hight Density Lipoprotein cholestérol

**IDL** : Intermediar Density Lipoprotein.

**LCAT** : Lécithine Cholestérol Acyl Trasférase

**LDL**: Low Density Lipoprotein .

**LDL-c** : Low Density Lipoprotein cholestérol.

**LDL-ox**: Low Density Lipoprotein oxydy.

**LP** : LipoProteine.

**LP L** : LipoProteine Lipase.

**NEFA** : Acide Gras Non Estérifiés

**P** : phosphore.

**PL** : PhosphoLipide.

**REL** : Réticulum Endoplasmique Lisse.

**TAG**: Tri Acyl Glycérol.

**TG**: TriGlycérides.

**VLDL** : Very Low Density Lipoprotein.



**-Glycorégulation** : régulation du métabolisme des glucides destinée à maintenir un taux constant dans le sang.

**-Hyperglycémie** : élévation anormale du taux de sucres dans le sang .le diabète est défini par une glycémie supérieure à 1,26 g/l à deux reprises.

**-Hypoglycémie** : chute du taux de sucre dans le sang en dessous de 0,60g/l. le diabétique est exposé d'hypoglycémie si sa dose d'insuline est trop forte.

**-Hémoglobine glyquée** : pourcentage d'hémoglobine des globules rouges liée au glucose. Il est normalement comprise entre 4 et 6%. plus le taux de glucose a été élevé dans les deux dernier mois, plus l'HbA1c est élevée .il est indispensable pour surveiller le contrôle du diabète et les risques des complication.

**-Îlots de langerhans** : amas de cellules dans le pancréas qui contiennent les cellules bêta qui sécrètent l'insuline et les cellules alpha qui sécrètent le glucagon.

**-Insulinopénie** : une carence relative ou absolue en insuline.

**-Lipoprotéine lipase** : est une glycoprotéine responsable de l'hydrolyse des triglycérides des lipoprotéines : chylomicrons et les VLDL, en petites particules « ramenant>> riches en cholestérol.

**-Nocturne** : pendant la nuit.

**-Pancréas** : glande abdominale, endocrine, située derrière l'estomac qui sécrète d'une part les enzymes digestives, d'autre part des hormones (insuline).

**-Post prandial** : qui se produit après les repas.

**-Polyurie** : augmentation (au dessus du seuil de3litre) de la quantité des urines émises pendant 24heures.

Introduction.....	1
-------------------	---

## **PARTIE THÉORIQUE**

### **Le DIABÈTE**

---

# **I**

#### **I- Le DIABÈTE :**

I-1- Rappel sur le Métabolisme des Hydrates de Carbones.....	2
I-2-Régulation du Métabolisme Glucidique .....	4
I-3-Classification du diabète.....	6
I-4- Physiopathologie du Diabète de Type II .....	7
I-5- Le Diagnostic.....	9
I-6- Traitement du Diabète Non-Insulino-Dépendant.....	10
I-7- Surveillance du diabète HbA1c .....	10

### **II-BIOSYNTHESE et EXPLORATION FONCTIONNELLE des LIPOPROTEINES**

---

# **II**

II-1 Biosynthèse et métabolisme des lipides sanguins.....	11
II-2- Biosynthèse et Destination des Lipoprotéines .....	15
II-3- Les apoprotéines .....	22

### **La Dyslipidémie**

---

# **II**

III- La Dyslipidémie.....	23
III-1 Définition.....	23
III-2 Les Types de Dyslipidémie.....	23
III-3 La Dyslipidémie chez le Diabétique.....	24
III-4- Classification de la Dyslipidémie selon Fredrickson et De Gennes .....	29
III-5- Diagnostic de la Dyslipidémie.....	31

# PARTIE PRATIQUE

## MATÉRIELLE ET MÉTHODES

---

IV

### INTRODUCTION

I- Matériel .....	35
II- Méthodes .....	36
II-1-Dosage de la Glycémie.....	36
II-2-Dosage des Triglycérides.....	37
II-3-Dosage du Cholestérol Total .....	39
II-4- Dosage du LDL-Cholestérol.....	40
II-5-Dosage du HDL-Cholestérol .....	40
Autres dosages .....	41
III-les valeurs normales .....	42

## RÉSULTATS ET INTERPRÉTATIONS

---

V

III- Résultats.....	43
III-1 Résultats du dosage de la Glycémie.....	44
III-2 Résultats du Bilan lipidique.....	45
IV-LA DISCUSSION .....	54
CONCLUSION.....	58
Annexe .....	
Bibliographie.....	

## INTRODUCTION

Le diabète est une maladie métabolique résultant soit d'un manque d'insuline dans l'organisme, soit d'une incapacité de l'organisme à utiliser adéquatement des quantités normales de cette hormone. Deux types de diabète sont identifiés; le Diabète Insulino Dépendant (Type I) et le Diabète Non Insulino Dépendant (Type II). Le Diabète de Type II est une maladie caractérisée par deux anomalies : des altérations de l'insulinosécrétion et des anomalies des effets de l'insuline sur des tissus cibles (insulino-sensibilité) (Guillausseau *et al.*, 1997) conduisant à une hyperglycémie prononcée. Le type II apparaît habituellement plus tard dans la vie et affecte 90% des diabétiques. La prévalence du diabète de type II dans le monde est passé de 115 millions en 1995 à 147 millions en 2000 et pourrait passer à 215 millions en l'an 2010 (O'Rahilly, 1997).

Le diabète de type II est une maladie lourde de conséquences par ces complications, c'est pourquoi elle constitue un problème de santé publique dont le poids humain et économique va croissant (O'Rahilly, 1997). Chez les malades de ce type de diabète, des anomalies du métabolisme lipidique sont décelées. Des hyperlipidémies au cours du diabète sont fréquentes et s'observent plus souvent dans le diabète de type II que dans le diabète de type I, au cours du quelle le bilan lipidique est volontiers normal (Belhadj -Mostefa, 2002).

La présente investigation vise à établir le profil lipidique chez une population de diabétique de type II hospitalisé, au niveau du service de médecine interne de l'hôpital de Jijel dont le but d'identifié des cas de dyslipidémie se traduisant par des anomalies des paramètres biochimiques du bilan lipidique (les triglycérides, le cholestérol, LDL-c et HDL-c).

Le syndrome métabolique est il une des formes de complication de diabète de type II ? la détermination du profil lipidique pourrait être une des approches biochimique pour expliquer cette corrélation.

Les complications de la dyslipidémie chez le diabétique de type II pouvant s'articuler autour des maladies athéromateuses (périphérique, coronariennes et cérébrales) l'appréciation des risques de développés ce type d'infection est relié au calcul de certains rapports entre les paramètres lipidiques tel que TG/CHt, CHt/HDL-c, LDL-c/HDL-c.

# LA PARTIE THEORIQUE

# CHAPITRE I

## I- Le DIABÈTE :

### I-1- Rappel sur le Métabolisme des Hydrates de Carbone

Les glucides sont largement ré pondus chez l'être humain où ils remplissent à la fois des rôles structuraux et métaboliques. L'organisme peut synthétiser certains glucides à partir des graisses et des protéines, mais la majeure partie des glucides animaux provient en définitive de l'alimentation. Le glucose est le sucre le plus important. C'est sous forme de glucose que la majeure partie des glucides alimentaires sont absorbés dans le courant sanguins ou convertis dans le foie, et c'est à partir du glucose que tous les autres glucides de l'organisme peuvent être formés et exercer des fonctions hautement spécifiques (Murray *et al.*, 1999).

Le glucose est le principal support énergétique du métabolisme chez l'homme. La glycémie se trouve au centre du métabolisme énergétique. Elle est fixée, d'une part, par la consommation du glucose et, d'autre part, par la synthèse du glucose et son absorption alimentaire (Silbernagl & Despopoulos, 1993) (figure : 1).

Le foie occupe des fonctions centrales dans le métabolisme des hydrates de carbone. Une des fonctions fondamentale de la cellule hépatique est de stocker le glucose en excès sous forme de glycogène et de le libérer en cas de besoin à partir de ce glycogène (fonction tampon). Si les réserves de glycogène sont épuisées, le foie est capable de fournir du glucose par néosynthèse (néoglucogénèse) (figure : 1), par ailleurs, il peut dégrader, comme tous tissus, le glucose via la glycolyse.

Le foie est le site le plus important de synthèse d'acides gras, de triglycérides (graisses), de corps cétoniques et de cholestérol. Le métabolisme de lipides est étroitement associé à celui des glucides. Lorsqu'il est approvisionné de façon satisfaisante par des substances alimentaires, le foie transforme le glucose en acides gras via l'acetyl-coA, puis les transformés en lipides et transportés vers le tissu adipeux et musculaire sous forme de lipoprotéines.

Lors d'un jeûne, d'une faim, ou d'un diabète, le métabolisme des lipides est inversé. Comme aucun glucose ni lipide n'est plus apporté par l'alimentation, l'organisme puise dans ces propres réserves. Dans ces conditions le tissu libère des acides gras qui seront dégradés en Acétyl-coA de façon oxydative pour avoir de l'énergie. Le métabolisme des hydrates de carbone est soumis à des mécanismes de régulation complexes faisant intervenir des hormones, des métabolites et des coenzymes. Parmi les hormones les plus connues on trouve les hormones peptidiques : insuline et glucagon, le cortisol et l'adrénaline (Koolman & Röhm, 1994)

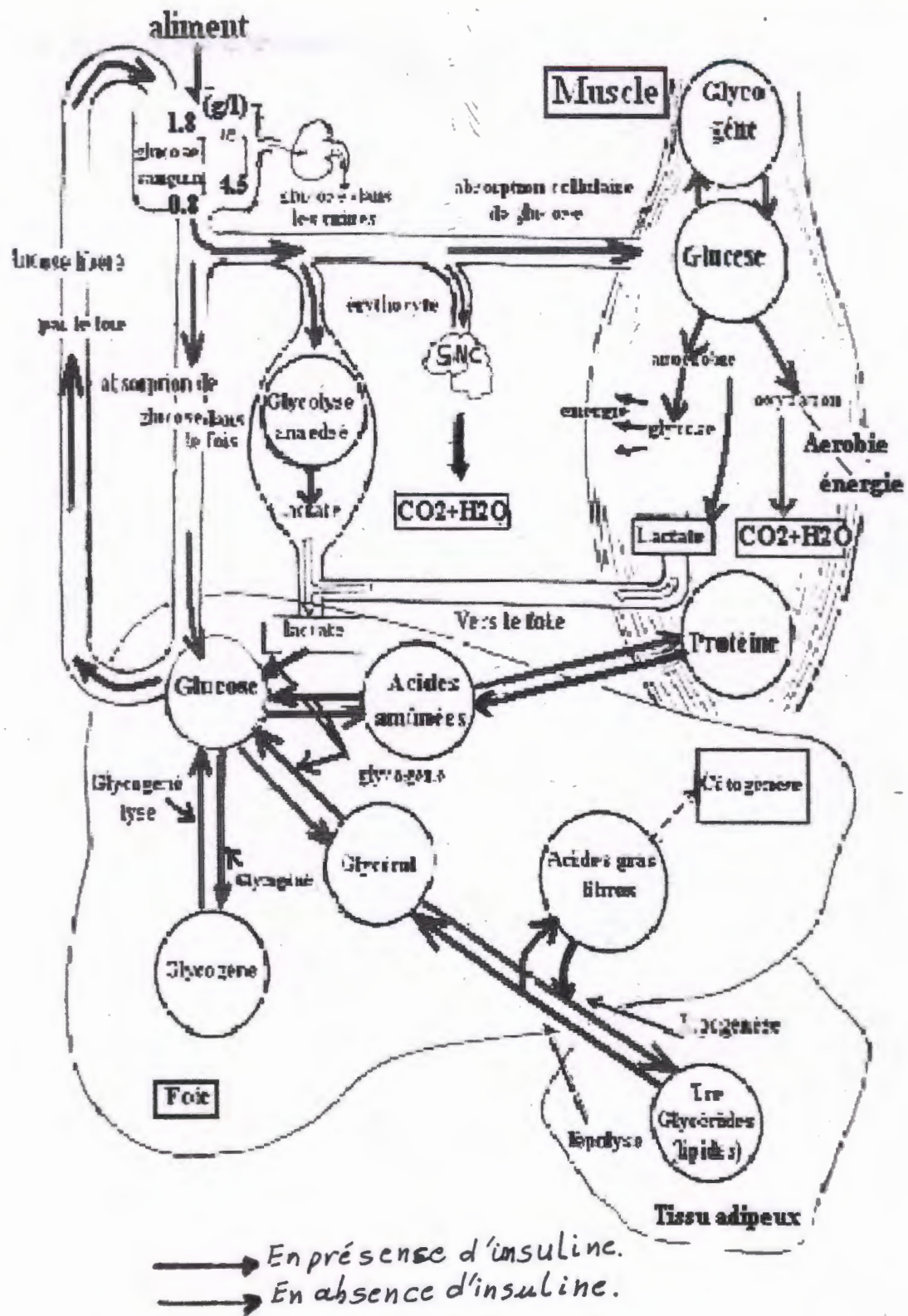


Figure 1 : Métabolisme du glucose (Silbernagl & Despopoulos, 1993).



## I-2- Régulation du Métabolisme Glucidique

### I-2-1- Les Facteurs Hypoglycémiantes :

- **L'insuline :**

L'insuline est la seule hormone hypoglycémiante actuellement connue, sécrétée par le pancréas (Allain, 2005), elle renferme environ 6 à 10 mg d'insuline dont 2 mg sont excrétés par jour (Silbernagl et Despopoulos, 1993). Une diminution de sa sécrétion est évoquée et le plus souvent provoquée à l'origine de l'hyperglycémie en cas de diabète (Lubtzki *et al.*, 1978).

#### a- Structure :

L'insuline est une hormone polypeptidique de poids moléculaire ~~34~~<sup>5744</sup> Da, formée après élimination du peptide C (C pour connecting) par hydrolyse de deux chaînes A et B de 21 et 30 acides aminés respectivement, reliées par deux ponts disulfures (figure 2) (Allain, 2005).

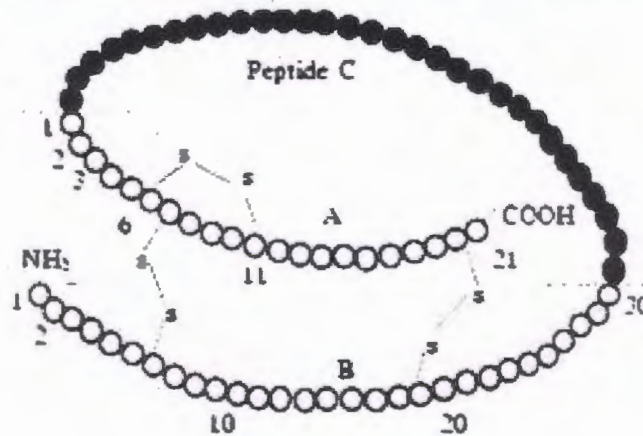


Figure 2: Structure de l'Insuline.

#### b- Biosynthèse :

L'insuline est synthétisée par les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas sous forme d'une chaîne polypeptidique unique: la préproinsuline qui se transforme en proinsuline est déposée au niveau du réticulum endoplasmique. Sous l'influence de protéases appelées furines, la proinsuline donne l'insuline et le peptide C, par clivage du peptide signal et formation des ponts disulfure. Liée à deux atomes de Zinc, l'insuline est stockée dans des granules sous forme d'un polymère, probablement un hexamère (Allain, 2005).

#### c- Sécrétion :

Le principal stimulus de la sécrétion de l'insuline est une augmentation de la glycémie. Les étapes de sa sécrétion sont décrites dans la figure suivante : (figure 3).

Cellule pancréatique bêta et sécrétion d'insuline

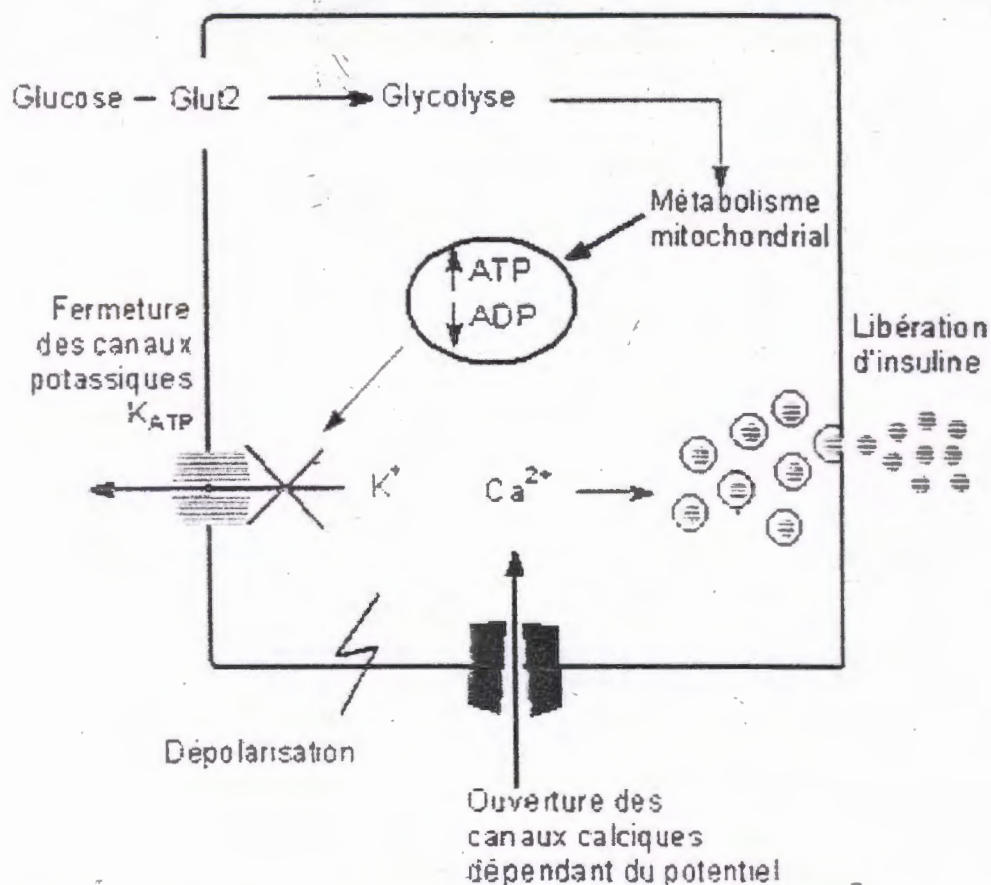


Figure 3 : Mécanisme de la sécrétion de l'Insuline (Allain, 2005).

Une augmentation de concentration de glucose dans la cellule  $\beta$  langerhantienne due à une élévation du glucose plasmatique, présentant un approvisionnement important de l'énergie, de ce fait une élévation de l'ATP cellulaire ce qui résulte une fermeture des canaux potassiques ( $K^+$ ) et donc une dépolariation, puis une ouverture des canaux calciques ( $Ca^{2+}$ ) ce qui accélère le flux de calcium provoquant une sécrétion d'insuline (Silbernagl & Despopoulos, 1993).

I-2-2- Les facteurs hyperglycémiant :

Pendant le jeûne ou le travail, en situation de stress... etc apparaît le rôle des facteurs hyperglycémiant parmi les quels on trouve le cortisol une hormone glucocorticoïde, l'adrénaline qui appartient au chatécholamine et le glucagon l'hormone hyperglycémiant la plus connue, sécrété par les cellules  $\alpha$  du pancréas, son effet principal consiste à augmenter la glycémie par :

- a- Une augmentation de la glycogénolyse.
- b- Une augmentation de la néoglucogénèse
- c- Une diminution de glycolyse (Koolman & Röhm, 1994 ; Silbernagl & dispopoulos, 1993).

### I-3- Classification du Diabète :

La classification actuellement utilisée est celle de l'OMS de 1985 elle inclut trois classes cliniques :

#### I-3-1- Le Diabète Sucré :

Le diabète sucré (ou diabète mellitus) est un groupe de maladies métaboliques caractérisées par une hyperglycémie chronique résultant d'un défaut de la sécrétion de l'insuline, de l'action de l'insuline ou de ces deux anomalies et associées.

L'hyperglycémie chronique est associée avec des complications organiques spécifiques touchant particulièrement les yeux, les reins, les nerfs le cœur et les vaisseaux (Drouin *et al.*, 1999).

Une nouvelle classification du diabète a été proposée par l'A.D.A (American Diabetic Association). La modification la plus notable a été proposée en juin 1997 concernant l'abaissement du seuil de la glycémie à jeun pour le diagnostic du diabète, de 1,40g/l à 1,26g/l (soit de 7,8 à 7,0 mmol/l), qui est approuvées par l'OMS pour la dernière fois en 1999 (Drouin *et al.*, 1999).

Ce type de diabète comprend :

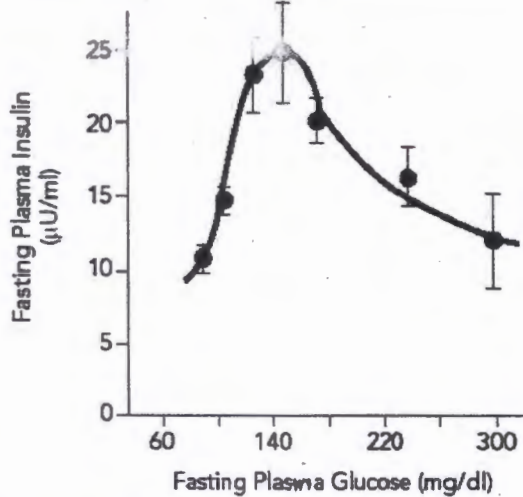
**A - Diabète Insulino-Dépendant (DID)** ou Diabète de type I.

**B - Diabète Non Insulino-Dépendant (DNID)** ou le Diabète de type II.

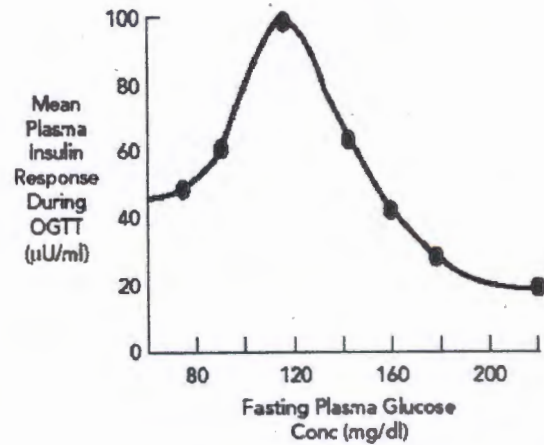
#### I-3-2- L'Intolérance au Glucose (IG):

C'est une anomalie caractérisée par une <sup>Ryper</sup>glycémie à jeun et après ingestion de glucose, intermédiaire à celle du sujet normale et du diabétique. 10 à 15% des patients porteurs d'une (IG) auront un DNID dans les 10 ans suivants sa mise en évidence (Moline, 1992).

Chez les sujets dont la tolérance au glucose est peu altérée, la relation entre l'insulino-sécrétion et la glycémie à jeun ou après une charge orale de glucose suit une courbe ascendante, puis descendante appelée « courbe de starling »(figure: 4 et 5) (Cah.Nutr.Diét., 2001).



**Figure 4 :** Relation entre la glycémie l'insulinémie à jeun chez des sujets des degrés variés d'hypoglycémie.



**Figure 5:** Courbe de Starling du pancréas pour la sécrétion de l'insuline avec l'insuline

### I-3-3- Le Diabète Gestationnel :

Le diabète gestationnel est défini comme un diabète décelé pendant la grossesse. Il survient au cours d'environ 2% de toutes les grossesses (Moline, 1992), généralement au troisième trimestre et justifie la prescription d'un régime hypocalorique, de l'activité physique, parfois de l'injections d'insuline. Habituellement, la glycémie redevient normale après l'accouchement. En cas de nouvelle grossesse, la réapparition du diabète est très probable ; à long terme, il existe un risque élevé de diabète définitif.

L'objectif du présent travail étant centré sur le diabète de type II nous avons consacré le prochain paragraphe à l'étude de ce type et ses causes.

### I-4- Physiopathologie du Diabète de Type II :

Le Diabète de Type II, appelé également diabète de maturité ou encore diabète gras, il représente la forme la plus fréquente de diabète: 80 à 85%. Il survient chez des sujets de plus de 40 ans, en générale obèses, et est le plus souvent cliniquement latent, souvent découvert fortuitement lors d'un bilan (Khalifa, 2001), ces malades sont souvent hyperinsuliniques présentant une insulino-résistance qui se transforme à long terme en un déficit relatif à l'insulino-sécrétion, puis un épuisement de celle-ci (Association des enseignants de pharmacologie, 1987).

Généralement le diabète de type II est la conséquence d'une double anomalie: une insulino-résistance ou un défaut d'insulino-sécrétion.

#### I-4-1- Insulino-Résistance :

Le diabète de type II est l'aboutissement d'un long processus expliquant au départ une baisse de la sensibilité des tissus cible (foie, muscles, tissus adipeux) à l'action de l'insuline ou insulino-résistance, d'où la diminution de l'utilisation du glucose par ces tissus et de son stockage hépatique (Khalifa, 2001). Cette anomalie est la conséquence de :

- La diminution du nombre de récepteurs spécifiques de l'insuline.
- La diminution de l'affinité des récepteurs à l'insuline (fonctionnement anormale) (Darnell *et al.*, 1989).
- La présence d'antagonistes circulants (exp: glucagon) (Lubetzki *et al.*, 1978).
- Certains diabétiques produisent des anticorps anti-insuline (Darnell *et al.*, 1989).

#### I-4-2- Défaut d'Insulino-Sécrétion :

En valeur absolue, l'insulinémie basale à jeun dans le DNID peut être basse, normale ou élevée, elle est due à différentes anomalies qui sont les suivantes :

- Des anomalies de sécrétion par les cellules  $\beta$  s'associent à un défaut touchant un des allèles du gène codant pour le peptide C de l'insuline. (Haneda, *et al.*, 1984 ; Iwamoto, *et al.*, 1986).
- Certaines mutations ont pour conséquence un empêchement du clivage de la proinsuline en insuline et peptide C, ce qui entraîne une hyperproinsulinémie donc une hypoinsulinémie. (Pierre, *et al.*, 1990).
- La diminution de la capacité des cellules  $\beta$  pancréatiques à être stimulées par le taux élevé de glucose dans le sang
- La transmission du défaut génétique est autosomique dominante, ce qui pourrait se confondre avec le diabète juvénile appelé encore MODY (Maturity Onset Diabète of the Young (Moline, 1992).
- L'alimentation trop riche en glucide, entraîne en quelque sorte un « surmenage » du pancréas qui s'épuise au bout de quelques dizaines d'années de sécrétion trop importante.
- L'obésité chez ces sujets, conduit au développement du diabète suite à une fatigue pancréatique se manifestant par une incapacité à assurer les besoins en insuline.
- Certains cas psychologiques, tels que le stress et l'hygiène de vie, provoquent des troubles de sécrétion de l'insuline.

### I-5- Le Diagnostic :

Le diagnostic du diabète peut être établi de différentes manières, en absence d'une hyperglycémie évidente, il peut être confirmé. Une deuxième mesure est rarement demandée.

Les démarches suivies sont souvent les mêmes à savoir les symptômes observés, l'analyse de la glycémie à jeun et dans certains cas, il y a une provocation de l'hyperglycémie à jeun. (Drouin *et al*, 1999).

#### I-5-1- Symptômes du Diabète :

Des symptômes sont observés chez les sujets diabétiques; nous en citons:

Une polyurie, une polydipsie, un amaigrissement inexpliqué, l'asthénie et la polyphagie sont des signes courants chez ces patients. Le dosage de la glycémie quelque soit l'heure révèle un taux supérieur ou égal à 2 g/l (soit 11,1 m mol).

#### I-5-2- La Glycémie à Jeun :

Une glycémie à jeun est considérée comme un des marqueurs du contrôle métabolique. Mesurée avec la méthode à la glucose oxydase dans le plasma du sang veineux ou capillaire, avec des valeurs supérieures ou égales à 1,26g/l (soit 7 m mol/l) à deux dosages successifs, elle permet de poser avec certitude le diagnostic du diabète sucré (Khalfa, 2001).

#### I-5-3- L'Hyperglycémie Provoquée par Voie Orale (HGPO) :

Chez les sujets ayant une glycémie à jeun inférieure à 1,40g/l mais supérieure aux valeurs normales, on ne peut exclure formellement un diabète qu'après avoir réalisé une preuve de charge glucosée (HGPO); cet examen consiste à faire ingérer au patient du glucose par voie orale (75g de glucose diluée dans 300ml d'eau pour l'adultes 1,75 g/kg pour l'enfant sans dépasser 75g et 100g pour la femme enceinte) et à doser sa glycémie; 0, 30, 90 et 120 minutes après l'ingestion. Les interprétations sont mentionnées dans le tableau I suivants :

**Tableau I : Diagnostic du diabète sucré de type II selon les résultats de HGPO. (Yudkin *et al*, 1990; Khalfa, 2001).**

<b>État normal :</b>	Glycémie à jeun comprise entre 0,70g/l et 1,10 g/l.
	Glycémie <1,40 g/l à la 2 <sup>ème</sup> heure. de l'HGPO
<b>Diabète sucré :</b>	Glycémie à jeun ≥ 1,26g/l.
	Glycémie ≥ 2g/l à la 2 <sup>ème</sup> heure. de l'HGPO.
<b>Intolérance au glucose :</b>	Glycémie à jeun comprise entre 0,10g/l et 1,26g/l.
	Glycémie comprise entre 1,40g/l et 2g/l à la 2 <sup>ème</sup> heure de l'HGPO.

Le dosage de la glycémie 2 heures après une charge de 75g de glucose lors d'une hyperglycémie provoquée par voie orale supérieur ou égale à 2g/l (soit 11,1mmol/l), considère le patient comme diabétique (Moline, 1992).

### **I-6- Traitement du Diabète Non-Insulino-Dépendant:**

Quel que soit le type de diabète, le but du traitement est de rétablir des conditions se rapprochant le plus possible de l'euglycémie du sujet normal. Et à corriger les autres facteurs de risques vasculaires souvent associés (Grimaldi et al., 1992). Les bases principales de la thérapeutique sont :

**1-L'hygiène de vie :** la diététique, l'Activité Physique.

**2- Les Anti-Diabétiques Oraux :** Qui ont deux objectifs; augmenté la sécrétion de l'insuline et amélioré la sensibilité des tissus à l'insuline. Il existe 5 classes « d'anti-diabétiques oraux ».

-les sulfamides.

-les biguanides.

- les inhibiteurs des alpha-glucosidases intestinales.

-Vanadium et les peroxovanadates.

-les thiazolidine-diones.

**3 -Insulinothérapie du diabète de type II:** son effet principal consiste à diminuer la glycémie par :

a- Une augmentation de la glycogénèse.

b- Une diminution de la néoglucogénèse

c- Une augmentation de glycolyse (Association des enseignants de pharmacologie, 1987).

### **I-7-Surveillance du diabète HbA1c :**

Les éléments de surveillance de l'équilibre du diabète chez le diabétique de type II reposent essentiellement sur l'hémoglobine glycosylée ou HbA1c, qui est normalement comprise entre 4 et 6% de l'hémoglobine total, sachant que :

- une hémoglobine HbA1c <6,5% définit l'équilibre glycémique adéquat.

-Lorsque l'HbA1c est comprise entre 6,5 et 8% à deux contrôles successifs, une modification thérapeutique peut être envisagée en tenant compte du rapport avantages/inconvénients du traitement envisagé.

-Lorsque la valeur de l'HbA1c est >8% à deux contrôles successifs une modification du traitement est recommandée.

# CHAPITRE II



## II- BIOSYNTHESE et EXPLORATION FONCTIONNELLE des LIPOPROTEINES

### II-1 Biosynthèse et métabolisme des lipides sanguins

Les lipides sanguins sont constitués essentiellement de cholestérol, de triglycérides et de phospholipides. Ce sont des particules insolubles dans l'eau, leur liaison à des protéines de transport forme les lipoprotéines composées plus hydrosolubles.

Les hyperlipoprotéïnémies résultent de l'augmentation d'une ou de plusieurs fractions lipoprotéiques. Elles constituent un ensemble de pathologie dont le risque le plus grave est l'athérosclérose (khalfa, 2001).

#### II-1-1 Le Cholestérol (CH)

##### a- Définition:

C'est un lipide simple du groupe des stéroïdes. Il existe dans la cellule sous forme libre et dans certains tissus, il est présent sous forme estérifiée (la forme de réserve du CH) (Kessous, 1996). Il est indispensable à la vie, il occupe une place importante parmi les dérivés isopréniques dans la mesure où d'une part il est l'objet d'une biosynthèse active dans les organismes humains (1g/jour) et d'autre part il est le précurseur de composés d'un très grand intérêt biologique, les acides biliaires (Louisot, 1983) et les stéroïdes et permet la formation de la vitamine D3 au niveau de la peau sous l'influence du soleil (Dupagne *et al.*, 2000).

Le mécanisme de la biosynthèse du CH est connu grâce aux travaux de Konrad Boch et Fedor Lynen (ce qui leur valut le prix Nobel de médecine 1964) (Louisot, 1983).

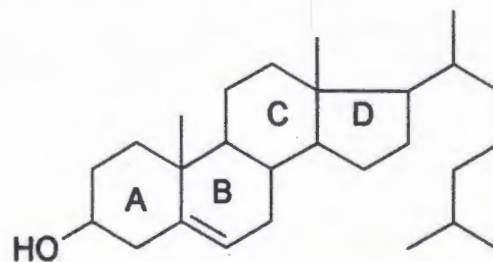


Figure 6 : Formule chimique développée de la structure du Cholestérol  
(Louisot, 1983).

### b- Les Sources du Cholestérol :

Le CH plasmatique a une double origine :

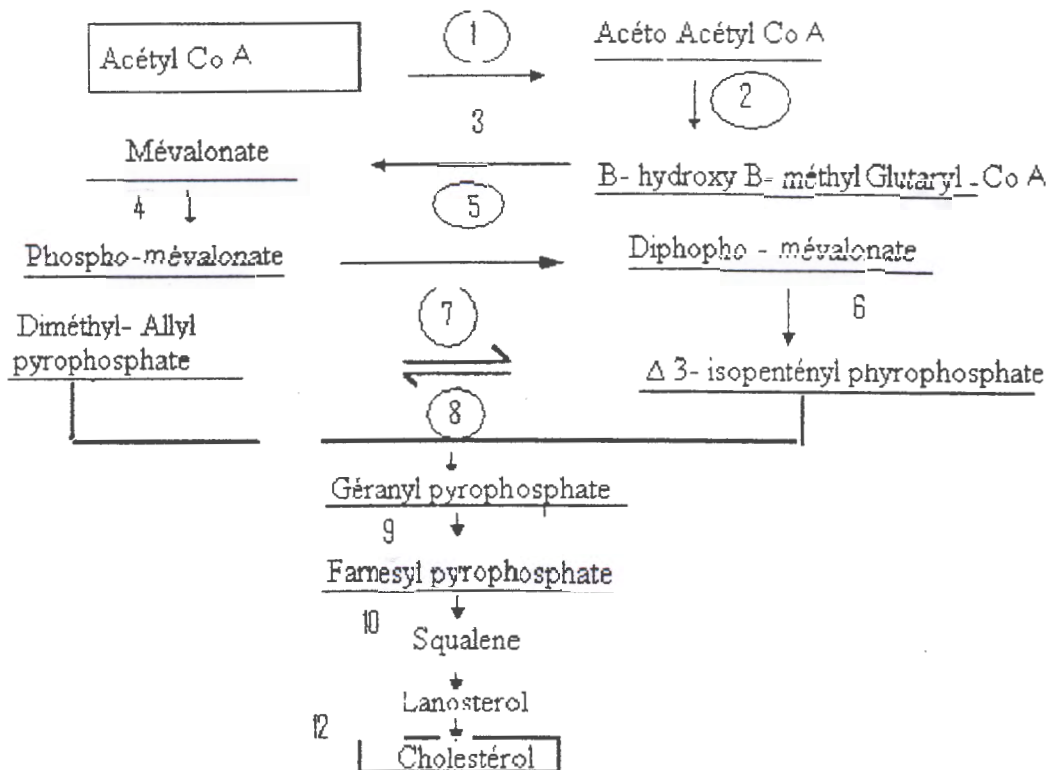
- **exogène (apport alimentaire) :**

Après absorption sélective par la muqueuse intestinale en présence de glycérides et sels biliaires (Bernard, 1989).

- **endogène (biosynthèse) :**

Au moins aussi importante quantitativement, sinon plus, par biosynthèse dans l'entérocyte et l'hépatocyte à partir d'acétylcoenzyme A, de l'ordre de 1,5 à 2 g/jour.

L'estérification du cholestérol en stérides a lieu également dans le foie (Bernard, 1989).



- |   |  |
|---|--|
| 1- Acétyl transférase.  | 7- Isopentényl-pyrophosphate 3,2 isomérase |
| 2- Hydroxy-méthyl-glutaryl-COA synthétase.                    | 8- Géranyl-pyrophosphatesynthétase.        |
| 3- Hydroxy-méthyl-glutaryl-COA reductase (HMG-COA réductase). | 9- Géranyl-pyrophosphatesynthétase         |
| 4- Mévalonate kinase.   | 10- Squalène synthétase                    |
| 5- Phosphomévalonate kinase.                                  | 11- Enzyme microsomique                    |
| 6- Pyrophosphomévalonate-décarboxylase.                       | 12- Nombreuse enzymes.                     |

Figure 7 : Schéma général de la biosynthèse du cholestérol (Louisot ,1983)

### c- Catabolisme du Cholestérol :

Le catabolisme du CH laisse intact le noyau cyclisé. Dans le foie la transformation du CH en acide biliaire est la principale voie catabolique, prévenant son accumulation dans l'organisme et les lésions artérielles, le foie humain normal converti 300 à 500mg de CH en ApoB. Une partie du CH est éliminée dans l'intestin selon deux voies : la résorption directe par les cellules de la muqueuse intestinale, ou la transformation en coprosterol par voie enzymatique (bactéries intestinales) (Kessous, 1996).

## -II-1-2-Les Triglycérides :

### a- Définition :

Les triglycérides sont des graisses présentes dans le sang, rapidement métabolisables pour fournir de l'énergie. Les triglycérides (également appelés triacylglycérols ou triacylglycérides) sont des glycérides dans lesquels le glycérol est estérifié avec trois acides gras. Ils représentent les constituants principaux des huiles végétales et des graisses animales.

Les triglycérides représentent la forme lipidique la plus importante dans les dépôts de graisse et dans l'alimentation de plus, les acylglycérols, et plus particulièrement les phospholipides, sont les composants majeurs de la membrane plasmique comme d'autres membrane (Murray *et al.*, 1999).

### b-Biosynthèse des Triglycérides :

La biosynthèse des triglycérides relève de deux mécanismes fondamentaux :

- **La voie de l'acide phosphatidique :**

Active dans le tissu adipeux et le foie. Les acides gras sont activés sous forme d'acyl-CoA par l'acyl-CoA synthétase, utilisant l'ATP et la CoA. Deux molécules d'acyl-CoA se combinent au glycérol 3-phosphate (1,2-diacylglycérolphosphate), cette réaction se produit en deux étapes via le lysophosphatidate, catalysées en premier par la glycérol-3-phosphate acyltransférase, puis par la 1-acylglycérol-3-phosphate acyltransférase. Le phosphatidate est transformé par la phosphatidate phosphohydrolase en 1,2-acylglycérol. Une molécule supplémentaire d'acyl-CoA est estérifiée par réaction avec le diacylglycérol pour former du triacylglycérol, réaction catalysée par la diacylglycérol acyltransférase.

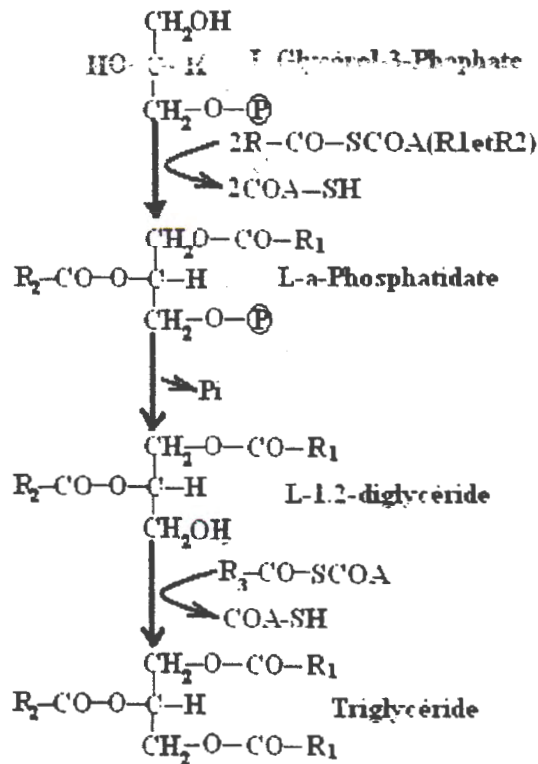


Figure 8: Biosynthèse des triglycérides par la voie de l'acide phosphatidique (Louisot, 1983)

- La voie des mono et di-acyl-glycérols :

Dans la muqueuse intestinale, il existe une voie du monoacylglycérol, dans laquelle ce composé est transformé en 1,2-diacylglycérol du fait de la présence de la monoacylglycérol acyltransférase. L'essentiel de l'activité de ces enzymes est localisée dans le réticulum endoplasmique de la cellule, mais on trouve un peu aussi dans la mitochondrie.

L'activité phosphatidate phosphohydrolase est essentiellement trouvée dans le surnageant débarrassé de toute particule, mais elle est également associée à la membrane (Murray *et al.*, 1999)

### c- Catabolisme des Triglycérides :

Les triglycérides peuvent être hydrolysés par une lipase adéquate en acides gras et en glycérol avant que le catabolisme subséquent puisse se produire. L'essentiel de cette hydrolyse (lipolyse) a lieu dans le tissu adipeux et s'accompagne de la libération d'acides gras dans le plasma, où ils sont retrouvés liés à l'albumine sérique. Ceci est suivi par la captation d'acides gras par les tissus puis par leur oxydation ou réestérification. (Murray *et al.*, 1999).

cœur, le rein, le muscle, le poumon, le testicule, le cerveau, et le tissu adipeux) ont la capacité d'oxyder les acides gras à longue chaîne, bien que le cerveau ne puisse les capter aisément à partir du sang (Murray *et al.*, 1999).

## II-2- Biosynthèse et Destination des Lipoprotéines :

### II-2-1- Définition et Structure des Lipoprotéines :

Les lipoprotéines représentent la seule forme de transport des lipides circulant. La connaissance de ces complexes macromoléculaires permet de rendre compte de la plupart des processus physiologiques et pathologiques impliquant le métabolisme lipidique (Alaupovic, 1979).

Ces complexes lipoprotéiques forment en principe des structures sphériques qui se composent d'un noyau de lipides apolaires (triglycérides et esters de cholestérol). Les lipoprotéines se divisent en cinq groupes : les chylomicrons, les VLDL, IDL, LDL et HDL, selon une taille décroissante et une densité croissante. Les lipoprotéines portent sur leur surface externe des apoprotéines caractéristiques qui flottent dans la « couronne », ou sont apposées de façon lâche (Koolman & Röhm, 1994).

### II-2-2- Classification des Lipoprotéines :

Les lipoprotéines ont été classées selon divers critères tels que : leur composition chimique (Tableau IV) (quantité et nature des lipides et des protéines), leur réactivité chimique vis-à-vis des polyanions et des lectines (réactions de précipitation), leur réactivité immunologique vis-à-vis d'immuno-sérums spécifiques (sérums anti-apoprotéines), leur origine ou devenir métabolique, leur pouvoir pathogène (pathogénie des lipidoses), leurs propriétés physiques (dimensions, mobilité électrophorétique, densité). A l'heure actuelle, ces dernières propriétés sont encore à la base de la classification des lipoprotéines et plus particulièrement l'ultracentrifugation de flottation. (Alaupovic, 1979).

**Tableau IV : Propriétés des Lipoprotéines (Hams, *et al.*, 2000)**

Lipoprotéines	Poids moléculaire (Da)	Densité (g.ml <sup>-1</sup> )	Protéine %	Lipides majeurs	Apo lipoprotéine
CM	>400 000	<0.95	1.5-2.5	TG	A, B-48, C, B
VLDL	10000-80000	<1,006	5-10	TG, PL, CE	B100, C, E
IDL	5000-10 000	1,006-1,019	15-20	CE, TG, PL	B-100, C, F
LDL	23 00	1,019-1,063	20-25	CE, PL	B-100
HDL	175-360	1,063-1,210	40-55	PL, CE	A, C, D, E

### a- Biosynthèse et destination des Chylomicrons :

Les chylomicrons contiennent 98% de lipides, dont 83% sont des triglycérides (Figure 11), d'une existence éphémère dans le plasma sanguin qu'ils rendent trouble, voire lactescent, le risque athérogène, s'il existe, est très faible (Bernard, 1989). Les chylomicrons véhiculent dans le plasma le cholestérol et les triglycérides venant d'être absorbés ; ils sont les plus volumineuses et les plus légères des particules lipoprotéiques. Synthétisé au niveau de l'entérocyte, le chylomicron est responsable du transport des lipides alimentaires (exogènes) (Khalifa, 2001).

A l'intérieur de la cellule intestinale, on observe des remaniements métaboliques intenses :

D'une part, les acides gras, à faible condensation en carbone, constituent des complexes avec des sels biliaires et gagnent directement les cellules hépatiques par la circulation porte ; d'autre part, une resynthèse des triglycérides à partir du glucose ou des mono glycérides et des acides gras renfermant plus de 10 atomes de carbone. Ces triglycérides « resynthétisés » avec quelques molécules de cholestérol et de phospholipides s'associent à une copule protéique constituée de petites quantités d'apoprotéines A et B. L'ensemble de cette composition chimique donne naissance aux chylomicrons « natifs ». Ces derniers gagnent rapidement la circulation lymphatique puis la circulation générale. Leur demi-vie est très brève (inférieur à 30minutes) ; elle est sous la dépendance de la lipoprotéine lipase (LPL), enzyme d'hydrolyse des triglycérides, présente à la surface de l'endothélium des capillaires sanguins de divers tissus, dont le tissu adipeux. Cette enzyme est libérée par l'héparine, activée par l'insuline. La régulation de cette attaque enzymatique est sous le contrôle de l'apoprotéine CII, cédée par les HDL aux chylomicrons.

A l'issue de ce processus, les particules résiduelles ou chylomicrons « Remnants » sont, soit recyclées dans d'autres lipoprotéines, soit captées par des récepteurs hépatiques. Ce dernier mécanisme implique la présence d'apoprotéine E (Alaupovic, 1979).

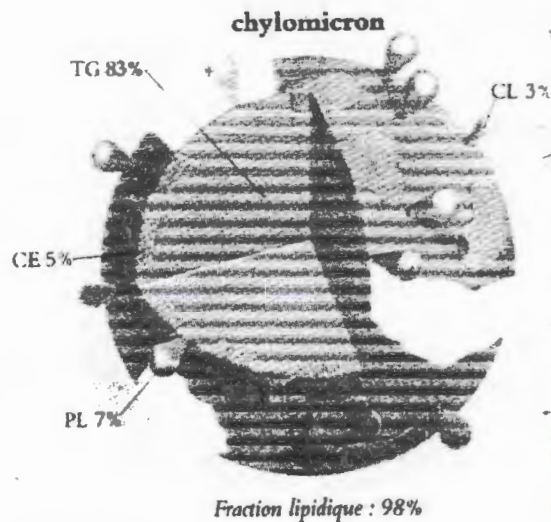


Figure 11: Composition Lipidique des chylomicrons (Alaupovic, 1979)

### b- Biosynthèse et destination des VLDL

Les VLDL contiennent plus de 90% de lipides à répartitions variables dont au moins la moitié de triglycérides. (Figure 12). A concentrations élevées, elles font courir un grand risque athérogène (Bernard, 1989). L'intestin, mais surtout le foie, sont les sièges permanents de synthèse des VLDL. Ainsi les apoprotéines B, C et E se lient avec des lipides exogènes mais aussi endogènes résultant du catabolisme des hydrates de carbone (glucides et alcool).

Le catabolisme intra vasculaire des VLDL implique deux types d'action enzymatique :

- L'activité LPL (LipoProtéine-Lipase), déjà évoquée lors du catabolisme des chylomicrons et dont la régulation dépend aussi de la cession d'apoprotéine C II des HDL aux VLDL.
- L'activité LCAT (Lécithine Cholestérol Acyl Transférase) qui réalise l'estérification du cholestérol libre des VLDL. Cette enzyme est d'origine hépatique, son activité est régulée par un échange d'apoprotéines entre les VLDL et les HDL. L'ensemble de ces processus s'accompagne de la perte d'apoprotéines C et donne naissance aux IDL ou LDL1.

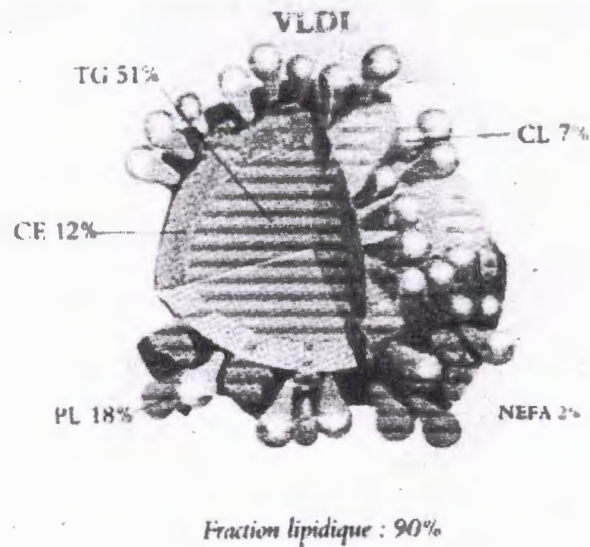


Figure 10: Composition Lipidique des VLDL (Alaupovic, 1979)

### c- Biosynthèse et Destination des IDL

Les IDL sont issues de l'hydrolyse des VLDL par les lipases. En raison de la taille réduite des IDL par rapport aux VLDL, les Apo C perdent leur affinité avec la particule et sont alors échangées aux VLDL, aux HDL et aux CM. Les IDL sont de taille et de densité intermédiaires aux VLDL et aux LDL, soit de 272 à 300 et de 1.008 à 1.019 g/ml. Elles contiennent environ 23% de TG, 29% d'CE, 9% de CL, 19% de PL et 19% de protéines. Une molécule d'Apo B-100 est présente à la surface de chaque IDL, de même que plusieurs molécules d'Apo E (Dabadie & Bordeaux, 1994). Les VLDL riches en Apo B et E sont en partie catabolisées au niveau du foie, et transformées en IDL sous l'action de HL ou être entièrement catabolisées (Koolman & Röhm, 1994)

### d- Biosynthèse et Destination des LDL :

Les LDL contiennent 22% de protéines contre 78% de lipides (Bernard, 1985) (Figure 13). La formation des LDL résulte donc de la dégradation intra vasculaire des VLDL. Par contre, leur catabolisme, longtemps considéré comme essentiellement hépatique, peut siéger au niveau périphérique puisque l'on a mis en évidence des récepteurs LDL au niveau de la fibre musculaire lisse, de l'adipocyte, des cellule endothéliales ou encore des fibroblaste. Cette possibilité de captation tissulaire est essentielle pour rendre compte du « pouvoir athérogène latent » des LDL qui peuvent, dans certaines circonstances, céder un excès de lipides à la paroi vasculaire. Dans



les circonstances physiologiques, la fixation des LDL sur leur récepteur dépend en partie de leur état de surface, donc des phospholipides et des apoprotéines. On observe ensuite une « internalisation » des particules dans la cellule, suivie d'une attaque lysosomale de l'apoprotéine B et d'une hydrolyse du cholestérol estérifié, le cholestérol libre se disperse ainsi dans le cytoplasme ; l'augmentation de sa concentration a un triple effet :

-Inhibition de l'hydroxyméthylglutaryl coenzyme A réductase (l'HMG COA réductase) et donc arrêt de la synthèse du cholestérol intracellulaire,

-Inhibition de la synthèse des récepteurs LDL et donc arrêt de l'arrivée de cholestérol extracellulaire,

-Stimulation de l'Acyl Cholestérol Acyl Transférase (ACAT) et donc estérification du cholestérol libre cytoplasmique.

L'ensemble de ce processus régulateur a pour but d'éviter la surcharge en cholestérol des tissus périphériques (Alaupovic, 1979).

Les LDL font courir un risque athérogène très élevé c'est pourquoi elles sont appelées le « mauvais cholestérol » athérogène (Bernard, 1989). Dans la fourchette des valeurs de LDL-cholestérol habituellement observées dans les populations occidentales, les concentrations les plus basses sont associées au risque le plus bas de maladie cardiovasculaire (The Lancet, 2002).

### PRINCIPALES LIPOPROTEINES

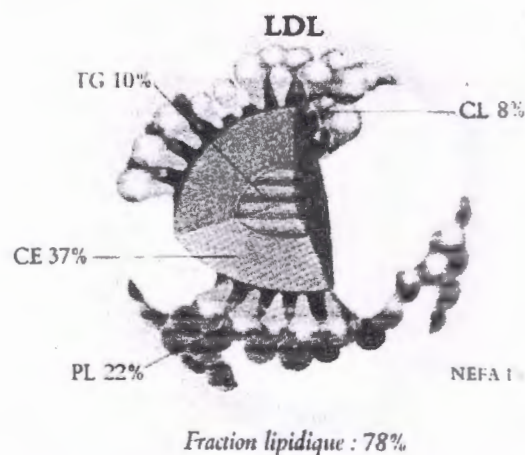


Figure 14 : Composition Lipidique des LDL (Alaupovic, 1979)

### e -Biosynthèse et Destination des HDL :

La biosynthèse des HDL est à la fois hépatique et intestinale. A l'état natif leur structure est discoïdale (Alaupovic, 1979), elles contiennent environ la moitié de phospholipides, le tiers de cholestérol, le reste (moins de 10%) en triglycérides (Bernard, 1989) (Figure 14).

Très vite, elles reçoivent de l'apoprotéine A I, issue de la dégradation des chylomicrons et perdent l'apoprotéine E lors d'échanges avec les lipoprotéines riches en triglycérides. La suite de leur vie biologique rend parfaitement compte de leur capacité de capter du cholestérol au niveau des tissus périphériques. La LCAT va réaliser l'estérification du cholestérol libre, conduisant à une molécule hydrophobe qui va être repoussée au centre de la HDL. La place périphérique ainsi laissée libre est occupée par une nouvelle molécule de cholestérol non estérifié issue des cellules tissulaires qui sera à son tour soumise à l'action de la LCAT et ainsi de suite, transformant peu à peu la configuration discoïdale en configuration sphérique et permettant l'épuration du cholestérol excédentaire des tissus.

Le cholestérol, ainsi emmagasiné par les HDL, sera cédé aux hépatocytes et les HDL recyclées. Cependant, le mécanisme hépatique reste peu connu (Alaupovic, 1979).

Il existerait ainsi un « bon cholestérol » qui s'excrète après oxydation en acides biliaires qui s'éliminent dans l'intestin ou participent à l'absorption des lipides en cycle entéro-hépatique. Il est prouvé que ces HDL sont un facteur de protection contre l'athérosclérose (Bernard, 1989).

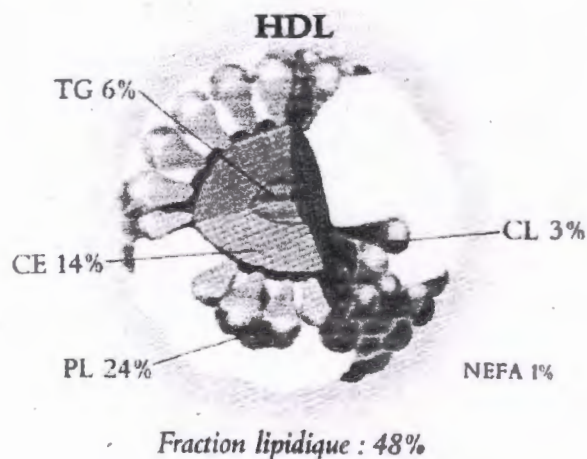


Figure 14 : Composition Lipidique des HDL (Alaupovic, 1979)

### II-2-3- Métabolisme des Lipoprotéines

Deux organes sont principalement impliqués dans la biosynthèse des lipoprotéines : l'intestin et le foie (figure 15) :

Les lipoprotéines sont des macromolécules à haut poids moléculaire, chargé du transport des lipides circulants (en dehors des AG qui sont portés par l'albumine)

La structure d'une lipoprotéine comprend un noyau hydrophobe constitué d'ester de cholestérol et de triglycéride en proportions variables et une enveloppe hydrophile de composants polaires : phospholipides, cholestérol et apoprotéines. Enfin le métabolisme des lipoprotéines est sous la dépendance de l'action de deux enzymes : la LipoProtéine Lipase (LPL) et la Lécithine Cholestérol Acyl Transférase (LCAT) (khalfa, 2001).

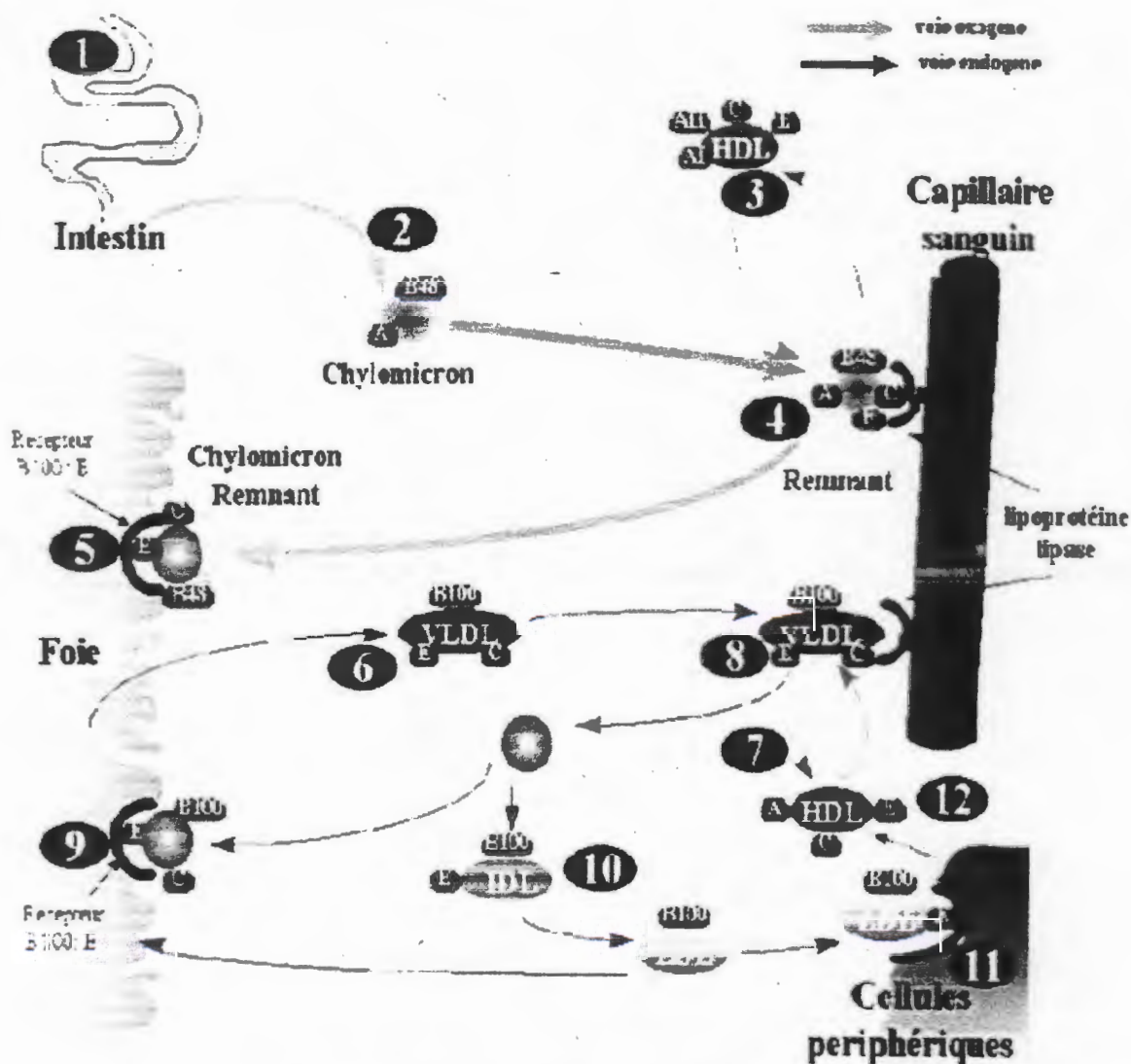


Figure 13 : Métabolisme lipidique (Patsch, 1992)

### 11-3- Les apoprotéines

C'est la partie protéique des lipoprotéines. Elle est désignée selon la nomenclature introduite par Alaupovic (figure 16) On distingue :

- l'Apo A1 qui est un composant majeur des HDL mais également présent en faible quantité dans les CM.
- l'Apo B présente au niveau des LDL, des VLDL, des IDL et des CM.
- l'Apo C (CI-CII-CIII) retrouvée surtout dans les CM, VLDL, HDL.
- l'Apo E retrouvée dans les VLDL et les CM.
- il existe d'autres apoprotéines F, G et H (khalfa, 2001).

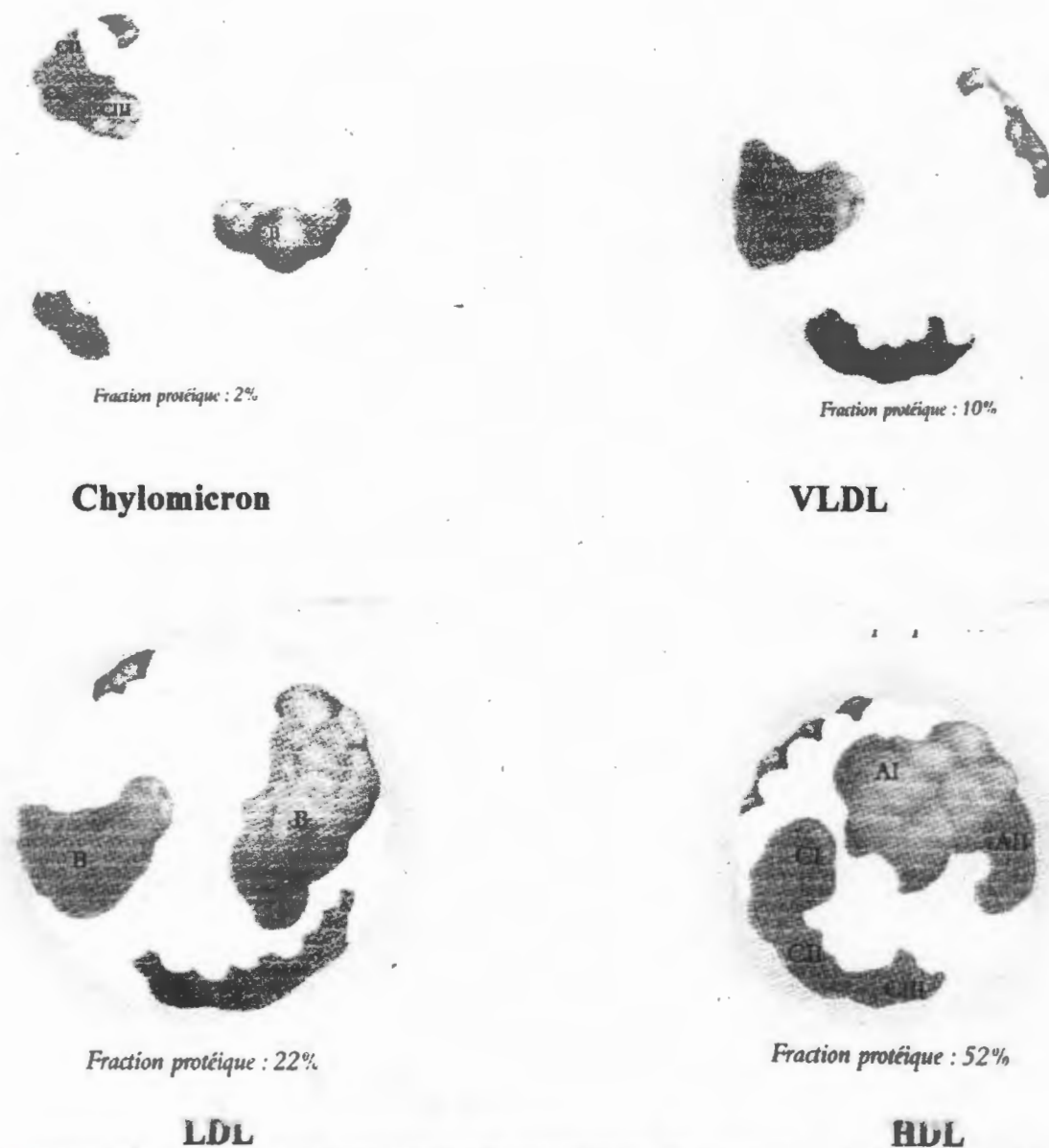


Figure 14: Composition protéique des principales lipoprotéines (Alaupovic, 1979)

## **GLOSSAIRE :**

- Amyotrophie** : diminution du volume d'un muscle strié par réduction du nombre des fibres contractiles qui le constituent. (Elle est généralement due à une lésion des fibres musculaires, à une lésion du S.N.)
  
- Anabolisme** : ensemble des réactions chimiques aboutissant à la formation des constituants de l'organisme à partir des éléments simples de la digestion.
  
- Athérome** : dépôt lipidique sur la surface interne de la paroi des artères. La plaque d'athérome est visible sur la paroi de l'artère sous forme d'une simple tache jaunâtre ou blanchâtre (Delamare, 1999).
  
- athéro-thrombogène** : Phénomène pathologique consistant en la formation d'un caillot sanguin, formé de fibrine, de globules blancs et de plaquettes dans une artère ou une veine (Delamare, 1999)
  
- Diurèse** : volume d'urine sécrété par les reins pendant une période de temps donnée.
  
- Diurne** : pendant le jour.
  
- Ectopique abdominale** : localisation anormales, au niveau d'une cavité située à la partie inférieure du tronc (Delamare, 1999).
  
- Euglycémies** : La glycémie normale comprise entre 0.7 et 1.10 g/l.
  
- Glucose** : forme simple de sucre qui constitue la principale source d'énergie de l'organisme.
  
- Glycogène** : forme sous laquelle le sucre est mis en réserve dans le foie et les muscles.
  
- Glycosurie** : présence de sucre dans l'urine .le sucre normalement absent dans l'urine apparait à une glycémie dépasse environ 1,80g/l.
  
- Glucagon** : hormone hyperglycémiant sécrétée par les cellules alpha des îlots de langerhans Elle s'oppose aux effets de l'insuline .sa sécrétion augmente lorsque le taux de sucre dans le sang diminue, pour libérer les réserves en sucre du foie.

### III- La Dyslipidémie :

Actuellement, des millions d'individus du monde entier, atteints du diabète de type 2, souffrent et meurent inutilement chaque année en raison des procédures de traitement et de dépistage inadaptées concernant les facteurs de risque des maladies cardiovasculaires. Un groupe de spécialistes du diabète et des maladies cardiovasculaires a publié ce rapport, soulignant l'importance de mettre en oeuvre des stratégies thérapeutiques pour réduire le risque des maladies cardiovasculaires et, en particulier, un facteur clé parmi d'autres : la dyslipidémie du patient diabétique (Taskinen *et al.*, 1982).

#### III-1 Définition

La Dyslipidémie ou syndrome métabolique également appelé syndrome x ou syndrome de l'insulino-résistance, désigne un ensemble d'anomalies métaboliques (Reaven, 1988), se traduisant par une anomalie du taux de lipides dans le sang, ces lipides sanguins sont représentés par le cholestérol, les triglycérides, les phospholipides et les acides gras libres. Non solubles, ils ne peuvent circuler dans le sang que s'ils sont associés à des protéines spécifiques (apoprotéines), l'ensemble ainsi formé constitue une lipoprotéine (Bordas, 1995).

#### III-2 Les Types de Dyslipidémie :

Il existe deux types de dyslipidémie : L'hyperlipidémie et l'hypolipidémie. La présente étude s'articule autour de l'hyperlipidémie, l'anomalie la plus souvent retrouvée chez les diabétiques de type II.

**III-2-1 L'hyperlipidémie:** se définit comme étant une augmentation du taux de lipides sanguins, se manifestant principalement par une hypercholestérolémie ( $\geq 2,5\text{g/l}$ ) et / ou une hypertriglycéridémie ( $\geq 1,5\text{g/l}$ ) (exogène, endogène). Il en découle des risques majeurs tels que l'athérosclérose (dépôt de plaques rétrécissant le diamètre intérieur des artères) (Bordas, 1995).

**III-2-2 L'hypolipidémie :** L'hypolipacidémie est la diminution pathologique des acides gras dans le sang. Les termes varient selon les graisses concernées : l'**hypolipémie** ou **hypolipidémie** est la baisse des taux de triglycérides plasmatiques ; certains corps gras étant souvent associés à des protéines, on la nomme aussi **hypolipoprotéinémie**.

Affectant souvent l'adulte, la lipémie totale est en moyenne de 5 à 7 g/litre de sérum, mais varie en fonction du sexe, de l'âge et de l'alimentation. Un repas riche en graisse peut faire monter la

linémie jusqu'à 10 g/litre. Les hypolinémies primitives sont rares et sont essentiellement dues à des affections graves parvenues au stade de la dénutrition et de la cachexie (Johns, 2001).

### III-3 La Dyslipidémie chez le Diabétique :

La Dyslipidémie du diabétique est une maladie caractérisée par de faibles niveaux de HDL cholestérol (bon cholestérol), une augmentation des triglycérides et une prépondérance de particules petites et denses de LDL-cholestérol (mauvais cholestérol) qui sont susceptibles de former des dépôts graisseux dans les artères. La dyslipidémie du diabétique est associée à la résistance à l'insuline, un état qui est apparu comme un précurseur du diabète de type II. Lorsqu'un individu est résistant à l'insuline, le corps n'utilise pas efficacement l'insuline qu'il produit, ce qui entraîne un effet défavorable sur les niveaux de lipides sanguins avec une augmentation des TG et une baisse du HDL cholestérol, ce qui augmente le risque de maladie cardiovasculaire (Tobian *et al.*, 2001).

#### III-3-1 La Dyslipidémie chez le diabétique de type I (DID):

La carence insulinique induit un défaut d'activation de la ~~lipase~~ <sup>triglycérid</sup> lipase adipocytaire (insulino-sensible) qui normalement permet le stockage des TG. Comme nous l'avons rappelé, les HDL proviennent en partie du catabolisme des VLDL et chylomicrons. Donc une baisse de ce catabolisme rend compte de l'effondrement des HDL (Figure 17). De plus le catabolisme des LDL par la voie des récepteurs Apo B du foie est ralenti pour deux raisons : les LDL sont enrichis en TG du fait du défaut de délipidation des VLDL et la carence en insuline provoque une diminution du nombre des récepteurs (l'insuline augmentant le nombre de récepteurs Apo B du foie). ce qui conduit à l'augmentation du transfert du cholestérol estérifié des HDL vers les VLDL et les LDL. Il s'ensuit une diminution de l'épuration tissulaire en cholestérol et une augmentation de la production de LDL athérogènes (Dabadie & Bordeaux, 1994).

LES DYSLIPOPROTEINEMIES dans le DID

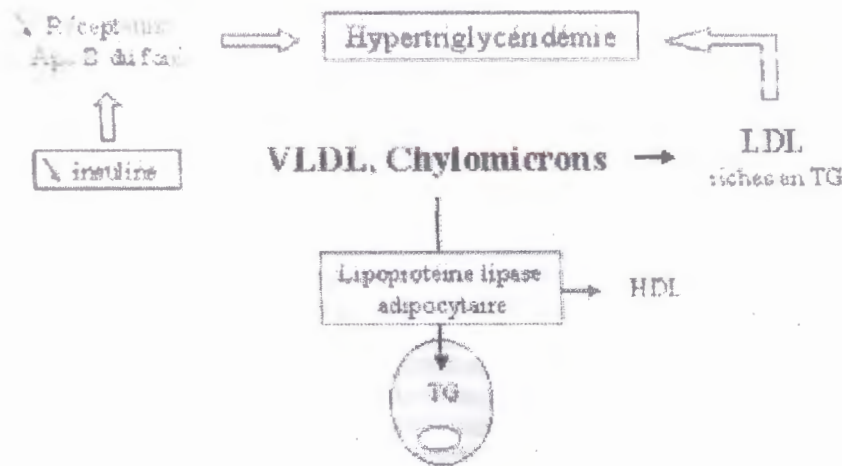


Figure 17 : La Dyslipidémie Chez Diabétique de type I (Dabadie & Bordeaux, 1994).

III-3-2 La Dyslipidémie chez le diabétique de type II (DNID):

La Dyslipidémie la plus courante en présence de diabète de type II est une hypertriglycérémie accompagnée d'un faible taux de HDL-C et d'un taux normal de cholestérol et de lipoprotéines de basse densité LDL-C. Même si le taux de LDL-C est normal, il y a souvent une augmentation du nombre de particules LDL petites et denses et une élévation des concentrations d'apolipoprotéines (ApoB). L'hypertriglycérémie est en partie attribuable à la présence d'un excès de résidus de lipoprotéines riches en triglycérides (TG), tandis que les faibles taux de HDL-C témoignent d'un faible nombre de particules HDL.

Le nombre de particules LDL commence à augmenter quand le taux plasmatique de TG dépasse un seuil d'environ 1.5mmol/l. Néanmoins, il est rare qu'un patient présente une élévation significative du taux sérique de TG et de LDL-C et un rapport CHt/HDL-C élevé. La hausse du nombre de particules LDL petites et denses se traduit par un taux élevé d'Apo B dans le plasma (Dabadie & Bordeaux, 1994).

III-3-3 La relation entre la Dyslipidémie et le Diabète de type II:

Le diabète de type II et le syndrome métabolique se reconnaissent tous deux comme substratum physiopathologique d'un état d'insulin  $\alpha$ -résistance ayant comme conséquence une



production accrue d'acides gras libres (AGL) par un tissu adipeux pléthorique en situation ectopique abdominale. Cet excès d'AGL est ainsi disponible pour la synthèse hépatique des VLDL, lipoprotéines riches en triglycérides (TG) ; l'hyperlipidémie la plus présente chez les diabétiques de type II (Harris, 1991).

L'hyperlipidémie est présente chez plus de 70% des diabétiques de type II. D'après une étude américaine (Harris, 1991). Et plus de 40% dans une série d'études françaises sur des diabétiques de type 2 (Floch *et al.*, 2000).

La dyslipidémie chez le diabétique de type II se manifeste par les troubles lipidiques suivant :

**a- L'hypertriglycéridémie endogène :** L'hypertriglycéridémie accompagne le syndrome métabolique. Elle reflète le taux de lipoprotéines de très basse densité (VLDL) dont l'augmentation plasmatique au cours du DNID (Howard, 1987), s'explique principalement par une production hépatique accrue, cette dernière est favorisée par :

- \* L'augmentation du flux portal des substrats : AGL et glucose au foie est l'hyperinsulinisme.
- \* L'orientation prioritaire des AGL vers la lipogénèse hépatique plutôt que vers la lipolyse (Collin, 2000).
- \* L'augmentation de l'anabolisme des VLDL s'accompagne d'une diminution de leurs catabolismes, avec une réduction de leur élimination.
- \* La diminution du catabolisme de VLDL est retardée par une baisse d'activité de la lipoprotéine lipase (Taskinen, 1982) (Figure 16).
- \* En outre les VLDL sont de grande taille, enrichies en cholestérol libre et en triglycérides (Lubtzki *et al.*, 1978), elles ne sont que faiblement transformées en LDL et sont essentiellement catabolisées en VLDL-remnants (Howard *et al.*, 1987), ces remnants sont reconnus des particules athérogènes, car facilement captés par les macrophages, et contribuent à la formation de cellules spumeuses qui vont être le point de départ de l'athérosclérose des parois (Schwandt, 1985).
- \* La glycation non enzymatique des VLDL aux niveaux d'apolipoprotéines E est en particulier responsable du ralentissement du catabolisme des VLDL, ce qui diminue la liaison de l'Apo E à son récepteur spécifique (Mano, 1990) et augmente donc la concentration des VLDL.

**b- L'hypertriglycéridémie exogène ou hyperchylomicronémie :**

Cette affection est la conséquence d'un déficit de la synthèse de la lipoprotéine lipase stimulée par l'insuline qui se caractérise le plus souvent par un diabète, expliquant l'absence de

catabolisme plasmatique par LPL des chylomicrons et leur accumulation parfois considérable (Collin, 2000).

**c- L'hypercholestérolémie :**

C'est l'augmentation du taux de cholestérol dans le sang supérieur à 2,5g/l, varie en fonction de l'âge, sexe, habitudes alimentaires, et d'autre maladie comme le diabète.

Les anomalies lipidiques inhérentes à l'augmentation du cholestérol total, montrent une élévation de LDL-C avec un taux de HDL-C normal ou diminué, l'hypercholestérolémie est un facteur de risque d'athéroscléroses (Delamare, 1999).

**d- L'augmentation du LDL-Cholestérol :**

Le plus souvent au cours du DNID, le taux cholestérol lié aux LDL est normal (Howard, 1987), il est parfois modérément augmenté en cas de déséquilibre glycémique important (Huuponen, 1984).

\* Les LDL de petite taille, dense, enrichies en triglycérides, présentent une affinité altérée pour leurs récepteurs cellulaires (Hiramatsu, 1985) et sont facilement captées par les macrophages. Elles sont particulièrement athérogènes.

\* La glycosylation non enzymatique des LDL au niveau de l'apolipoprotéine B est en corrélation avec l'hyperglycémie (Kurup, 1982), responsable du ralentissement du catabolisme des LDL en diminuant la liaison de celle-ci avec leurs récepteurs spécifiques.

\* L'insulino-résistance provoque une diminution du nombre des récepteurs aux niveau du foie (Figure16) (l'insuline augmentent le nombre de récepteurs ApoB à la surface de l'hépatocyte). Les LDL s'accumulent et vont oxydés au contacte des cellules endothéliales, qui jouer un rôle fondamental dans la pathologie de l'athérosclérose (Dabadie & Bordeaux, 1994).

**e- La diminution du HDL-cholestérol :**

Une nette diminution du taux plasmatique du cholestérol liée aux HDL est très fréquemment observée au cours du DNID, elle se fait aux dépens de la sous fraction HDL2 (Howard, 1987 ; Vergès, 1992). La baisse du HDL2 cholestérol est essentiellement liée à une exagération de son catabolisme, elles sont enrichies en triglycérides (Briones *et al.*, 1984) et transformées en HDL3 (Figure16), aussi un ralentissement du catabolisme des VLDL, d'où provient l'HDL, et une activité accrue de la lipase hépatique (HL). Elle favorise en effet l'hydrolyse hépatique des HDL riches en triglycérides et pauvres en cholestérol (Patsch, 1992).

\* Une glycosylation non enzymatique des Apo A I altère la liaison des HDL à leur récepteur cellulaire, ainsi que leur capacité à promouvoir l'efflux du cholestérol cellulaire (Duell *et al.*, 1990).

En conclusion, les anomalies des lipoprotéines associées au diabète de type 2 se traduisent ainsi fréquemment par une diminution du taux du HDL Cholestérol.

Une augmentation modérée du taux plasmatique de LDL cholestérol et des triglycérides, principalement liées à l'augmentation des VLDL.

L'augmentation du taux de TG est l'anomalie la plus communément retrouvée dans le diabète de type 2 en rapport le plus souvent avec l'inflation glycémique.

Cette augmentation des TG va retentir sur les facteurs pro coagulants et sur le processus de fibrinolyse aboutissant à un état athéro-thrombogène.

#### **f- Le métabolisme postprandial des lipoprotéines au cours du diabète sucré :**

Le métabolisme postprandial des lipoprotéines riches en triglycérides est anormal au cours du diabète sucré et l'intensité des perturbations paraît liée à la concentration des triglycérides à jeun (Patsch *et al.*, 1992). Après un repas, il existe une élévation prolongée et importante des triglycérides qui est en rapport avec une augmentation des chylomicrons et de leurs remnants, mais aussi avec une augmentation de la production des lipoprotéines de très basse densité endogènes, vraisemblablement induite par l'augmentation des acides gras circulants. Cette production exagérée de chylomicrons et de lipoprotéines de très basse densité en période postprandiale entraîne des phénomènes de compétition pour l'action de la lipoprotéine lipase et, de ce fait, participe au retard du catabolisme des lipoprotéines de très basse densité, déjà favorisé par les anomalies qualitatives de celles-ci (Taskinen, 1982)



Tableau **N**: Classification des Dyslipidémies selon Frederickson et Gennes (Alaupovic, 1979 ; Alexandre).

Type	Aspect du plasma	[CHt]	[TG]	Critères	Electrophorèse	Flottation
<b>Hypertriglycéridémies pures de type I : rare</b>	lactescent	Normale ou peu élevée	Très élevée	Hyperchylomicronémie définie par une hypertriglycéridémie exogène dépendante des graisses alimentaires.	chylomicrons	$d < 0,94$
<b>Hypercholestérolémie pure de type II a</b>	Clair	Très élevée	Normal	Cholestérol total augmenté, triglycérides normales.	Augmentation de $\beta$ lipoprotéines	$1,010 < d < 1,063$
<b>Hypercholestérolémie mixte de type II b :</b>	Clair ou plus ou moins opalescent	Très élevée	Modérée	Cholestérol total et triglycérides élevés. Glycémie (à jeun ou postprandiale) et uricémie souvent élevées.	Augmentation de $\beta$ lipoprotéines et pré- $\beta$ lipoprotéines	$1,019 < d < 1,063$
<b>Hyperlipidémie de type III ou dyslipoprotéinémie : rare :</b>	Opalescent	Elevée	Elevée	Augmentation du cholestérol et des triglycérides. A l'électrophorèse : lipoprotéine anormale caractéristique (broad lipoprotéine). Ultracentrifugation : présence d'un VLDL anormalement riche en cholestérol.	« broad band » (bloc pré- $\beta$ et $\beta$ )	$1,006 < d < 1,019$ « floating $\beta$ »
<b>Hyperlipidémie endogène de type IV ou hyper-VLDL-émies :</b>	opalescent	Normale ou peu élevée	Modérée	Cholestérol total normal ou modérément élevé. HDL abaissé selon l'importance de l'hypertriglycéridémie associée.	Augmentation de pré- $\beta$ lipoprotéines	$d < 1,006$
<b>Hypertriglycéridémies pures de types V : rare</b>	lactescent	Modérée	Très élevée	Hyper triglycéridémie exogène et endogène dépendante des graisses et des glucides d'absorption rapide.	Chylomicrons Augmentation de Pré- $\beta$ lipoprotéines	$d < 0,94$ $d < 1,006$

## III-5- Diagnostic de la dyslipidémie

Le diagnostic est établi au terme d'examens cliniques et para cliniques simples.

-la mesure du tour de taille, à mi distance entre les fausses et l'épine iliaque, à l'aide d'un ruban métrique. Elle est considérée comme anormale à partir de :

102cm chez l'homme.

88cm chez la femme.

-la mesure des chiffres tensionnels.

-les dosages biologiques sanguins : glycémie, HDL -Cholestérol, triglycéridémie.

-la recherche d'une micro albuminurie (Vague, 2001).

## III-6- Le traitement de la dyslipidémie :

Le traitement des hyperlipoprotéïnémies repose sur trois principes essentiels qui sont :

- une diététique adaptée.

- l'activité physique.

- les médicaments hypolipémiants (Khalifa, 2001).

### III-6-1- La diététique adaptée :

Avant la décision thérapeutique, toute intervention commence par des mesures diététiques qui sont:

- restriction calorique en cas d'obésité.

- limitation des apports quotidiens en cholestérol (moins de 300mg/jour) par la restriction des aliments riches en cholestérol.

- éviter les graisses animales saturées et leur préférer les huiles végétales.

- suppression de l'alcool dans les formes alcool dépendantes (Khalifa, 2001).

### III-6-2- L'activité physique :

Les effets bénéfiques de l'exercice physique, au cours du diabète, ne sont plus à démontrer. En effet, l'action favorable de l'exercice physique sur l'équilibre glycémique, la circulation coronaire et périphérique, ainsi que sur la pression artérielle est bien connue par ailleurs, une activité physique régulière, chez le patient diabétique, s'accompagne d'une diminution des taux plasmatiques de triglycérides et de LDL-C ainsi que d'une augmentation du HDL-C (Brun *et al.*, 1995).

### III-6-3- Les médicaments hypolipémiants :

Si le résultat de l'adaptation du régime, de la reprise de l'activité physique et de l'amélioration de l'équilibre glycémique reste insuffisant après un délai de trois mois, il faut

utiliser des hypolipidémiants le choix de l'hypolipédiant dépend essentiellement de l'anomalie lipidique observée :

- Les **fibrates** de deuxième génération sont efficaces et sont souvent le traitement de choix surtout dans les hyperlipidémies mixtes et les hypertriglycéridémies (Howard, 1994).
- Les **Statines** ou inhibiteurs de l'HMG coenzyme A-réductase (agissent plutôt sur le LDL-C mais peuvent aussi, à un moindre degré que les fibrates, diminuer le taux de triglycérides. Ils sont souvent indiqués également chez les diabétiques (Ziegler *et al.*, 1994)

### III-7- Les complications :

La Dyslipidémie constitue un facteur de risque majeur des maladies cardio-vasculaires par leur implication dans les mécanismes aboutissant à l'athérosclérose, il a été établi, que c'est la fraction du cholestérol des LDL qui est corrélée positivement avec cette incidence des maladies coronariennes (Howard, 1994).

#### \*Relation : Dyslipidémie / Maladies Cardio-vasculaires :

**a- 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 ; Risque Relatif multiplié par 2 lorsque le cholestérol passe de 2 à 2,5 g/l, multiplié par 3 entre 2.5 et 3 g/l, cette relation est moins forte chez la femme, pour l'artériopathie des membres inférieurs et les accidents vasculaires cérébraux,

**b- HDL-Cholestérol** : il permet le transport réserve 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 0.35g/l doit être considéré comme un facteur de risque (Wolf *et al.*, 1987).

Le cholestérol représentant un facteur de genèse de l'athérosclérose d'artères vitale entraînant une atteinte cérébrale, coronarienne et périphérique.

L'estimation de ce risque de maladie athéroscléreuse est établie par le calcul du rapport [CHt]/[HDL-c] (Association canadienne du diabète, 2003). L'athérosclérose coronarienne est corrélée à une valeur élevée du rapport des LDL-c et HDL-c plasmatiques (Murray *et al.*, 1999)

Le tableau IV ci-dessous, donne les interprétations des rapports lipidiques permettant de classer les malades à risque athérogène.

**Tableau IV : Estimation des facteurs de risque de l'athérosclérose.**

Rapport	Valeurs	Complications
[CHt]/[HDL-c]	≥4,2	Risque de développer l'athérosclérose
[LDL-c]/[HDL-c]	≥3,5	Facteur de risque de maladie coronarienne

c- **Triglycérides** : la relation entre triglycérides et risque coronarien existe, mais est largement dépendante de l'effet des autres facteurs de risque souvent associés (obésité, diabète, hypercholestérolémie, hypertension artérielle) (Wolff *et al*, 1981).

**\*L'athérosclérose :**

L'athérosclérose est un processus pathologique qui conduit à l'épaississement de la paroi (l'intima) des artères. Le dépôt de cholestérol dans la paroi artérielle déclenche des phénomènes complexes qui aboutissent à la formation des plaques d'athérome. Ces plaques formées de cholestérol, de protéines et de diverses cellules, peuvent progressivement réduire la lumière de l'artère et provoquer un accident vasculaire. On peut diviser l'évolution de la plaque athéroscléreuse en différentes étapes (Figure : 17)

1-Pénétration des LDL au niveau de l'intima. : La traversée de l'endothélium vasculaire pour les LDL initie le processus d'athérogenèse, cette pénétration est inversement proportionnelle à leur taille

2-Oxydation de ces LDL. Les LP subissent une oxydation minimale dans la circulation sanguine mais deviennent progressivement oxydées à l'intérieur de la paroi artérielle (Turpin *et al*, 1998).

3-Les LDL-OX ont un effet chimiotactique pour les monocytes et lymphocyte.provoque la migration des CML vers l'intima.

3-Activation des cellules endothéliales ; adhésion des monocytes à l'endothélium et pénétration de ces monocytes au niveau de l'intima.

4-Formation des cellules spumeuses à partir des macrophages et des cellules musculaires lisses (CML).

5-Prolifération des cellules musculaires lisses (CML) et migration de ces CML de la media vers l'intima.

6-Sécrétion de collagène, de fibres élastiques et de protéoglycannes par les CML.

7-Accumulation de tissu conjonctif, de lipides, de CML et de cellules spumeuses.

8-Formation du noyau lipidique à partir des éléments lipidiques accumulés.

9-Ulcération de la paroi vasculaire et mise à nu du sous endothélium.

10-Adhésion et activation plaquettaire provoquant une thrombose (Daubrosse&Léoni, 1970).



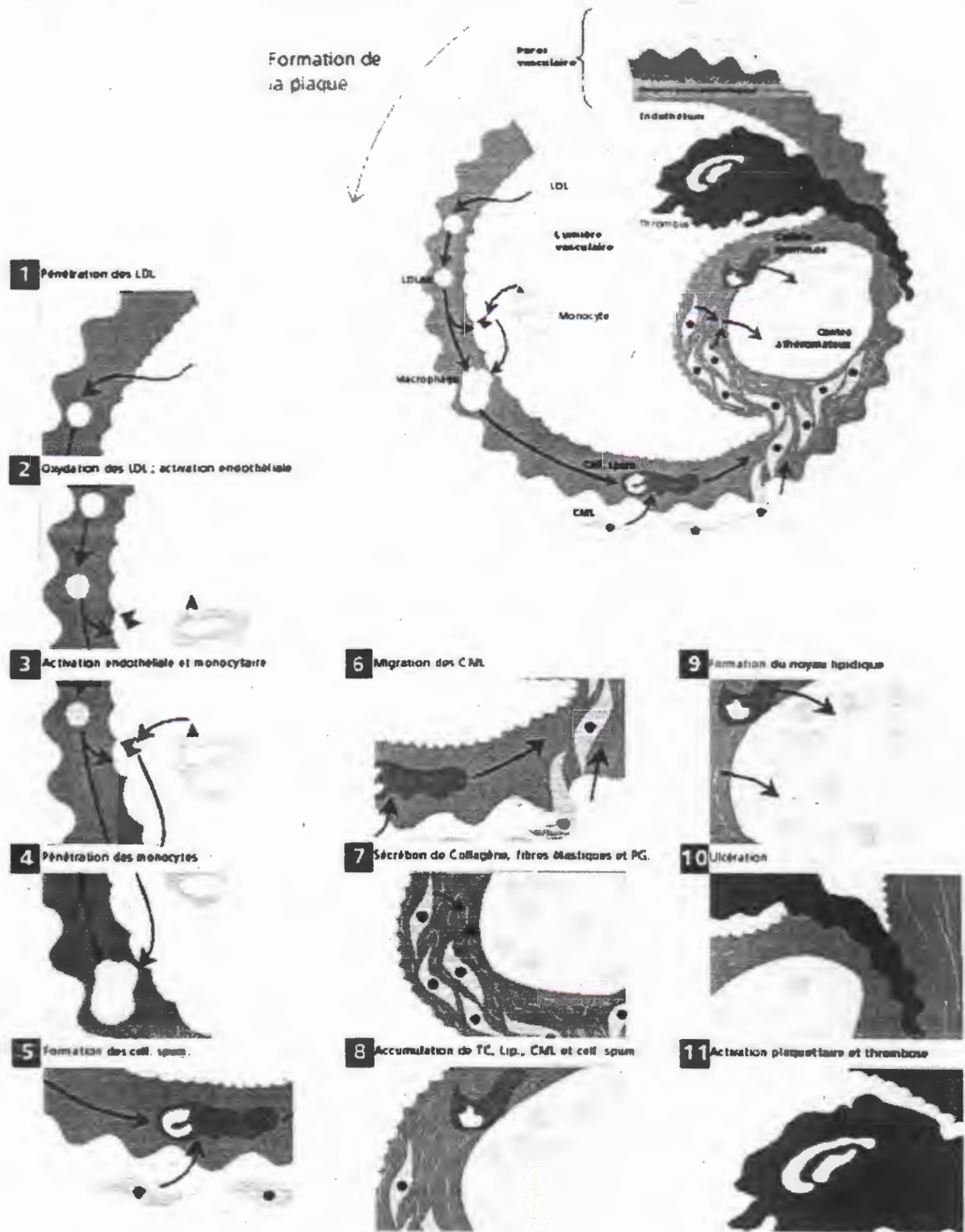


Figure17 : les étapes de la formation de plaque d'athérosclérose

(Turpin *et al*, 1998)

(CS : cellules spumeuses ; CML : cellules musculaires lisses ; LDL : Low Density Lipoprotein ; LDLox : LDL oxydée ; Lip. : lipides ; PG : protéoglycane ; TC : tissu conjonctif).

# PARTIE PRATIQUE

---

**MATERIEL ET METHODES**

La partie pratique de la présente investigation a été réalisée au niveau l'hôpital de Jijel. Les sujets étudiés sont des malades du diabète de type II. Concernent la relation entre la pathologie du diabète et le syndrome métabolique relatif aux troubles lipidiques pour pouvoir suivre l'évolution de la maladie qui complique vers une dyslipidémie prononcée.

**I- MATERIEL :**

**I-1- Echantillon :**

Au cours de notre étude nous avons pris en considération un lot de malades, constitué de 97,14% des hommes et 2,85 % des femmes, ces malades atteints principalement d'un Diabète Non Insulino-Dépendant, sont maintenus sous surveillance médicale au niveau du service de médecine interne de l'hôpital de Jijel.

**I-2-Prélèvements**

Le prélèvement sanguin au pli du coude, après avoir garrotté et stérilisé l'endroit avec du coton alcoolisé. Le sang est mis dans les tubes à hémolyse héparinés pour éviter une éventuelle coagulation. Le dosage des paramètres biochimiques marqueurs des pathologies étudiées notamment : glycémie, triglycérides, cholestérol, LDL, et HDL , sera effectué sur le sérum après la centrifugation du sang prélevé, à 6000 tours/min pendant 10 minutes.

**I-3-Appareillages**

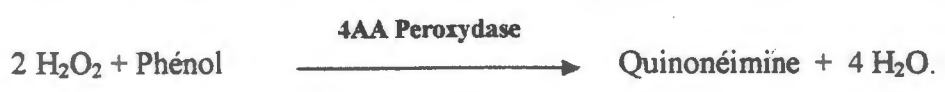
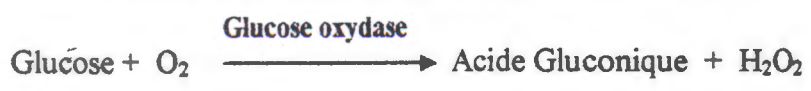
- Tubes héparinés à hémolyse
- Micro pipette (10 µl, 1000 µl,
- Centrifugeuse (T 52,1nlw)
- Bain marie
- Spectrophotomètre (bosit) (SECOMA%).

## II- METHODES

### II-1-Dosage de la Glycémie

#### a- Principe :

Le glucose est dosé par une méthode colorimétrique enzymatique, la détermination du taux de glucose se fait selon les réactions :



(4AAP = Amino - 4 - antipyrine)

La quantité de quinonéimine formée de couleur rose et stable une heure, est proportionnelle à la concentration du glucose.

#### b- Réactifs

Les réactifs utilisés dans ce dosage sont donnés dans le tableau suivant :

**Tableau I : Réactifs utilisés pour le dosage de la Glycémie**

Réactifs	Composés	Concentrations
1- Solution Tampon	Phosphate PH = 7,4	100 nmol/L
	Phénol	1 mmol/L
2- Solution d'Enzymes	Glucose oxydase	10000 U/L
	Peroxydase	600 U/L
	Amino - 4 - antipyrine	270 µmol/L
3- Etalon	Glucose	5,56 mmol/L

Le réactif de travail est un mélange des deux premiers réactifs.

#### c- Mode opératoire :

Le dosage de la glycémie sur le sérum prélevé, est effectué à température ambiante suivant les volumes :

**Tableau II : Dosage de la Glycémie**

	Blanc	Etalon	Dosage échantillon
Réactif de travail	1ml	1ml	1ml
Eau distillée	10µl	-	-
Etalon	-	10µl	-
Echantillon	-	-	10µl

Les tubes servant au dosage sont en suite agités puis incubés pendant 10 min à température ambiante (16-25 °C) ou pendant 5 min à 37 °C. La lecture de densité optique relative à la

concentration de glucose, s'effectue par spectrophotométrie à 500 nm. Le calcul de glycémie est donné par la formule suivante :

$$[\text{Gly}] = \frac{\text{D.O échantillon}}{\text{D.O étalon}} \times n$$

Où : n est la concentration de l'étalon : 1g/l.

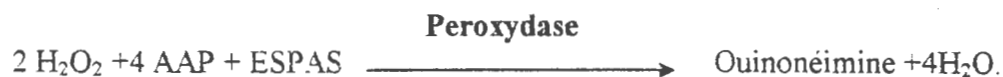
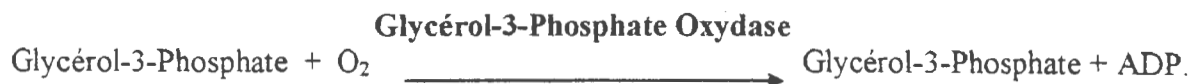
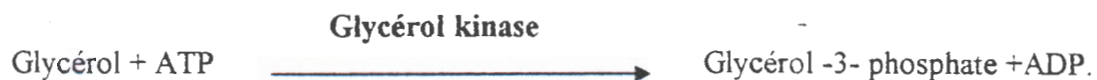
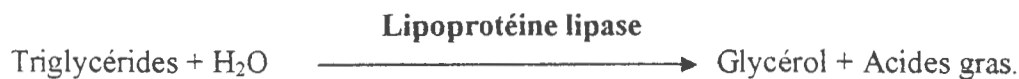
[Gly] : Concentration Plasmatique du Glucose en g/l

Un contrôle normal est souvent utilisé pour vérifier le bon déroulement de la manipulation de dosage (Burrin & Price , 1985 ; Trinder, 1968).

## II-2-Dosage des Triglycérides :

### a- Principe :

Les triglycérides sont enzymatiquement hydrolysés en glycérol et acide gras libres par l'action de LPL, le glycérol libéré est ensuite transformé selon les réactions suivantes.



PHAP : Déshydroxyacétone phosphate.

4-AAP : Amino -4- antipyrine.

ESPAS : N- Ethyl -N- Sulfopropyl -N- Anisidine.

### b- Réactifs :

Les réactifs utilisés dans ce dosage sont donnés dans le tableau suivant :

Tableau III : Réactifs utilisés pour le dosage de la Triglycéridémie

Réactifs	Composés	Concentrations
R1 : Solution Tampon	Tampon Pipes pH = 7,5 ESPAS	50mmol/L 1mmol/L
R2 : Solution Enzymatique	-Lipoprotéine lipase -Glycérol Kinase -Glycérol-3-phosphate oxydase -Peroxydase -Amino-4-antipyrine -ATP	≥1100U/L 800U/L 5000 U/L ≥ 350 U/L 0,7mmol/L 0,3mmol/L
3-Etalon	Glycérol (équivalent triglycérides)	2,28mmol/L

La solution de travail est obtenue en mélangeant les réactifs 1 et 2.

**c- Mode opératoire :**

Le dosage de la triglycéridémie, sur les sérums des malades, est effectué suivant les volumes donnés dans le tableau ci-dessous :

Tableau IV: Dosage de la Triglycéridémie

	Blanc	Etalon	Echantillon
Réactif de travail	1ml	1 ml	1 ml
Standard	- -	10µl	-
Echantillon	-	-	10µl

Les différents tubes sont agités et incubés pendant 5 minutes à 37°C (ou 10 minutes à température ambiante). Les absorbances sont mesurées à 505nm. La coloration est stable pendant 30 minutes, les concentrations plasmatiques de triglycérides sont données par la formule suivante :

$$[TG] = \frac{D.O \text{ échantillon}}{D.O \text{ étalon}} \times n$$

Où : n est la concentration de l'étalon = 2 g/l.

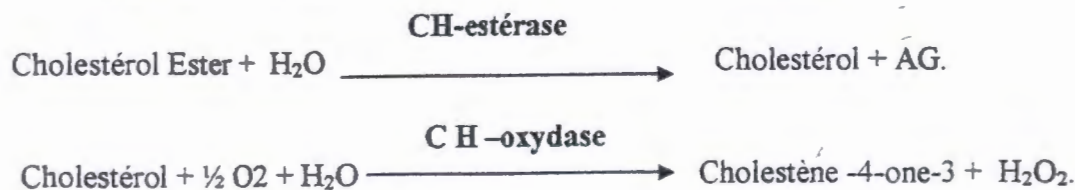
[TG] : concentration de Triglycérides en g/l.

(Bucolo & david, 1973; Nagele, *et al.*,1984)

## II-3-Dosage du Cholestérol Total :

### a- Principe :

Le CH total est dosé par une méthode colorimétrique enzymatique le CH libre ainsi que le CH estérifié présents dans l'échantillon donnent selon les réactions couplées directes ci-dessous, un complexe coloré quantifiable par spectrophotométrie.



4 AAP= Amino-4-antipyrine.

La quantité de Quinone imine formée est proportionnelle à la concentration du CH

### b- Réactifs :

Les réactifs utilisés dans ce dosage sont donnés dans le tableau suivant :

**Tableau V: Réactifs utilisés pour le dosage du Cholestérol**

Réactifs	Composés	Concentrations
1-Solution Tampon.	-Pipes pH= 6.90.	50mmol/l
	-Phénol	24mmol/l.
	-Cholate de sodium	0.5 m mol/l
2- Solution d'Enzyme	-4 amino-antipyrines	0.5mmol/l
	-Cholestérol estérase.	≥200u/l
	-Cholestérol oxydase	≥250 u/l
	-Peroxydase.	≥1000 u/l
3 -Etalon	Cholestérol	5.17 mmol/l

### c- Mode opératoire :

Le dosage du CH sur les sérums des malades est effectué à température ambiante suivant les volumes donnés dans le tableau suivant :

**Tableau VI : Dosage du Cholestérol**

	Blanc	Etalon	Dosage
Réactif de travail	1ml	1ml	1ml
Eau Distillée	10µl	-	-
Etalon	-	10µl	-
Echantillon.	-	-	10µl

Les différents tubes sont agités et incubés pendant 5 minutes à 37°C ou 10 minutes à température ambiante. Les absorbances sont mesurées à 500 nm. La coloration est stable une heure, la concentration du Cholestérol est donnée par la formule suivante :

$$[CHt] = \frac{D.O \text{ échantillon}}{D.O \text{ étalon}} \times n$$

Où : n est la concentration de l'étalon = 2 g/l.

[CHt] : concentration du Cholestérol en g/l (Allain, *et al.*, 1975 ; Report of the national Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, 1988).

## II-4- Dosage du LDL-Cholestérol

### ♦ Méthode de Friedewald

La concentration en LDL-C en g/l est calculée suivant la méthode de Friedewald, elle utilise les valeurs des concentrations du Cholestérol, Triglycérides et HDL-C selon la formule suivante :

$$[LDL-C] = [CHt] - \frac{[TG]}{5} - [HDL-C]$$

Cette formule est valable à condition que la concentration de Triglycérides soit inférieure à 4 g/l (Friedewald, 1972).

## II-5-Dosage du HDL-Cholestérol :

### a- Principe :

Le sérum sanguin contient toutes les lipoprotéines (LDL, VLDL, CM et HDL-C). Les HDL-C de haute densité sont séparées des autres (de faibles densités) par l'addition d'agents précipitants permettant d'avoir les HDL-C dans le surnageant dont principe de dosage est basé sur celui du Cholestérol.

### b-Réactifs :

Tableau VII: Réactifs utilisés pour le dosage de HDL-C :

Réactifs	Composés	Concentrations
Réactif précipitant	- Acide phosphotungstique	0,55 mmol/l
	- Chlorure de magnésium (MgCl <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O)	25 mmol/l
Réactif du cholestérol (tableau X)		

Le réactif précipitant est un mélange des deux composés cités dans le tableau ci-dessus.



c- Mode Opérateur:

Tableau VIII : Dosage de HDL-C

	Blanc	Etalon	Dosage
Echantillon	-	-	200µl
Réactif précipitant	-	-	500µl
<b>Centrifugation à 4000 Trs/min</b>			
Surnageant	-	-	100µl
Eau Distillée	100µl	-	-
Etalon	-	100µl	-
Réactif du Cholestérol	1000µl	1000µl	1000µl

Le surnageant obtenu après centrifugation, du tube de l'échantillon ainsi préparé, à 4000 Trs/min à température ambiante pendant 10 min, contient les lipoprotéines de haute densité (HDL-C). Il peut être conservé jusqu'à 5 jours entre 2 et 25°C.

Pour le dosage de HDL-C, on prépare la même solution décrite dans la technique de dosage de CH. Dans des tubes secs, on distribue successivement les réactifs selon les conditions opératoires du tableau ci-dessus.

Les tubes ainsi préparés sont incubés pendant 10 min à 20-25°C ou pendant 5 minutes à 37°C

La lecture de l'absorbance à 505 nm de l'étalon et l'échantillon contre le blanc réactif, se fait dans les 60 minutes qui suivent, la concentration en g/l du HDL-C est donnée par la formule suivante :

$$[\text{HDL-C}] = \frac{\text{D.O surnageant}}{\text{D.O étalon}} \times n$$

Où : n est la concentration de l'étalon Cholestérol. Elle est de 1,12 m mol/l ou 0,55 g/l. Les valeurs de l'étalon doivent être multipliées par 3,5 pour compenser l'effet de dilution du sérum de l'étape de précipitation (Study group, European atherosclerosis society, 1987).

**II-5- Autres dosages :**

Les autres examens possible et qui ne font pas partie des examens de routine sont:

-L'électrophorèse des lipides sur gel d'agarose (à la base de la classification des hyperlipoprotéïnémies de type I, IIa, IIb, III, IV et V).

Ainsi que le dosage des Apolipoprotéines A1 et B qui se fait suivant des techniques immunologiques automatisées (néphélométrie de préférence).

### III- Valeurs normales des paramètres biochimiques :

Les limites inférieures utilisées par le clinicien ont été données pour chaque paramètre :

- Cholestérol total: le taux souhaitable a été de 2g/l (1<sup>ère</sup> conférence de consensus, Bethesda, 1984-1985), mais il faut aussi tenir compte, d'une part, des fractions athérogènes et anti-athérogènes et, d'autre part, des autres facteurs de risque cardio-vasculaire et des antécédents personnels et familiaux.
- Triglycérides: la limite supérieure normale proposée, en dehors de tout autre facteur de risque, est de 2g/l mais l'existence d'un facteur de risque doit ramener cette limite à 1.50 g/l.
- HDL Cholestérol: il doit être abaissé à 1.30g/l.
- Apoprotéine B: un taux inférieur à 1.30g/l est souhaitable.
- Apoprotéine A1: un taux supérieur à 1.20g/l est recommandé. (Kemali, 1993)

**Tableau IX: Valeurs normales des paramètres biochimiques chez un sujet sain.**

Paramètres Biochimiques	Normes
Glucose	(0.7-1.10) g/l
Cholestérol	(1.50-2.60) g/l
Triglycérides	(0.6-1.60 )g/l
HDL- Cholestérol	≥0.45 g/l
LDL- Cholestérol	<1.30 g/l

### III Résultats

Les résultats obtenus de la présente investigation sont des analyses des paramètres biochimiques marquant le diabète et le syndrome métabolique.

Le tableau I, en annexes, réunit les informations retenues pour l'étude.

Les sujets recrutés pour cette partie expérimentale sont des diabétiques de type II, d'un effectif de 43 dont 34 hommes et 9 femmes soit 79,06 % et 20,93% respectivement. Ils présentent une hyperglycémie à jeun chez la majorité (soit 97,67 %).

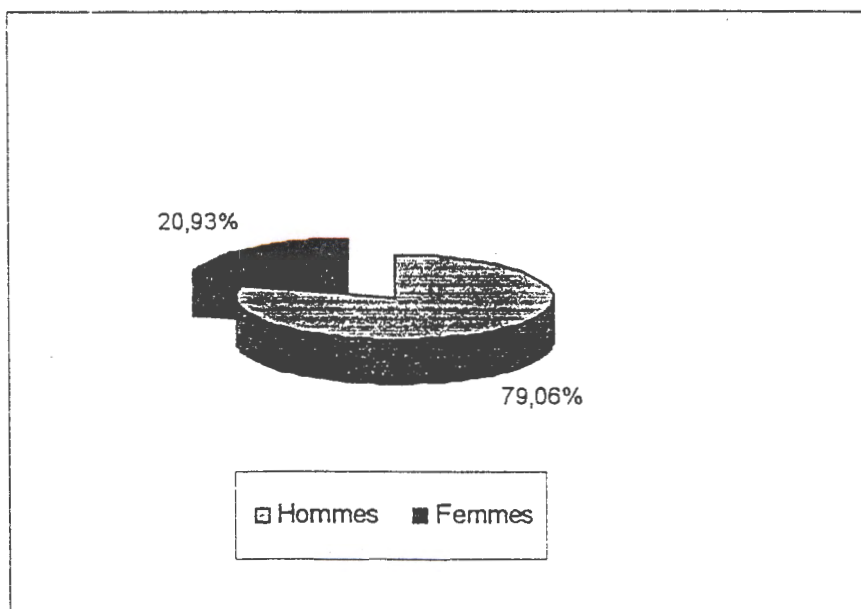


Figure 1 : Répartition des malades selon le sexe

## III-1 Résultats du Dosage de la Glycémie

Tableau X: Moyenne des résultats du dosage de la Glycémie

	[Gly] (g/l)
$\bar{x}$ Malades	2,52 $\pm$ 0,91
Normes	1,26

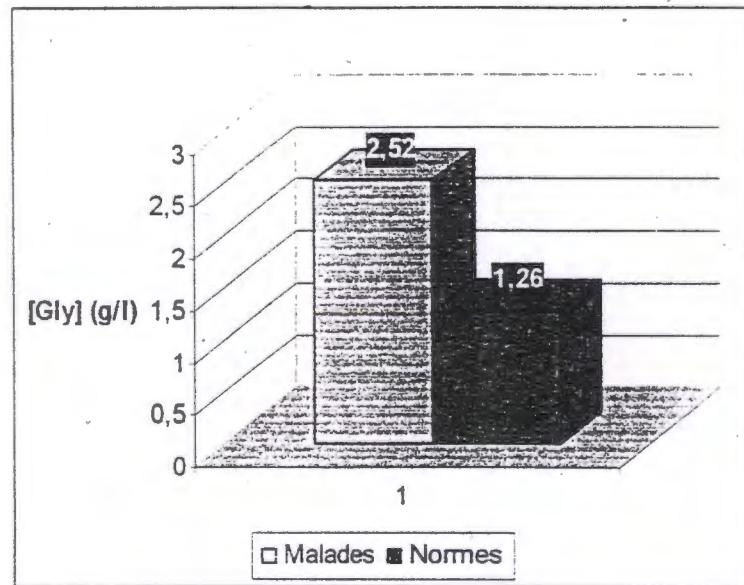


Figure 2 : Variations du taux de Glycémie chez les patients diabétiques de type II

La figure 2 ci-dessus montre une réelle augmentation, de presque le double, du taux de glucose chez ces malades par rapport aux normes dont la limite supérieure est fixée à 1,26 g/l. (Tab : X). Sur les 43 individus diabétiques de type II recensés, 42 soit 97,67% présente une hyperglycémie, alors que 1 malade est en euglycémie soit 2,32%.

III-2 Résultats du Bilan Lipidique

La présente étude vise à déterminer l'incidence de la dyslipidémie chez la population diabétique étudiée. Chez les 43 malades retenus, des analyses des paramètres biochimiques du bilan lipidique (cholestérol, triglycérides, LDL-c, HDL-c) ont été effectuées.

Les malades ont été classés suivant les critères consignés dans le tableau XI ci-dessous:

Tableau XI: Critères de classification des patients présentant des troubles lipidiques

Paramètres	Limites supérieures des normes	Nombre de malades	Fréquence
Cholesterol	$\geq 2,5$ g/l	5	11.62%
Triglycérides	$\geq 1,5$ g/l	12	27.90%
HDL-Cholesterol	$\leq 0,45$ g/l	36	83.72%
LDL- Cholesterol	$\geq 1,3$ g/l	18	41.86%

Sur les 43 malades retenus pour l'étude, nous avons relevé une hypercholestérolémie chez 5 patients soit 11,62% et 12 présentent une hypertriglycéridémie soit 27,90%.

L'hypoHDLémie est retenue chez 36 diabétiques soit 83,72% alors que l'hyperLDLémie touche 18 malades soit 41,86% de la population totale (Fig: 3).

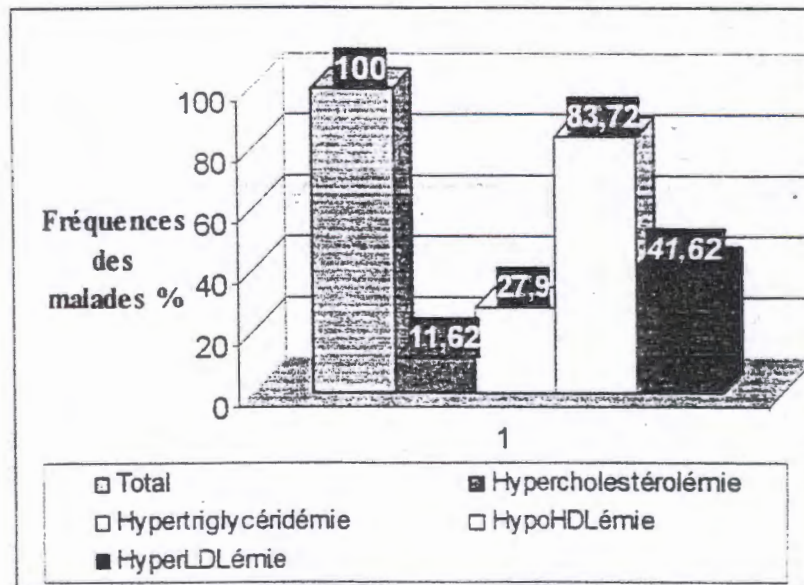
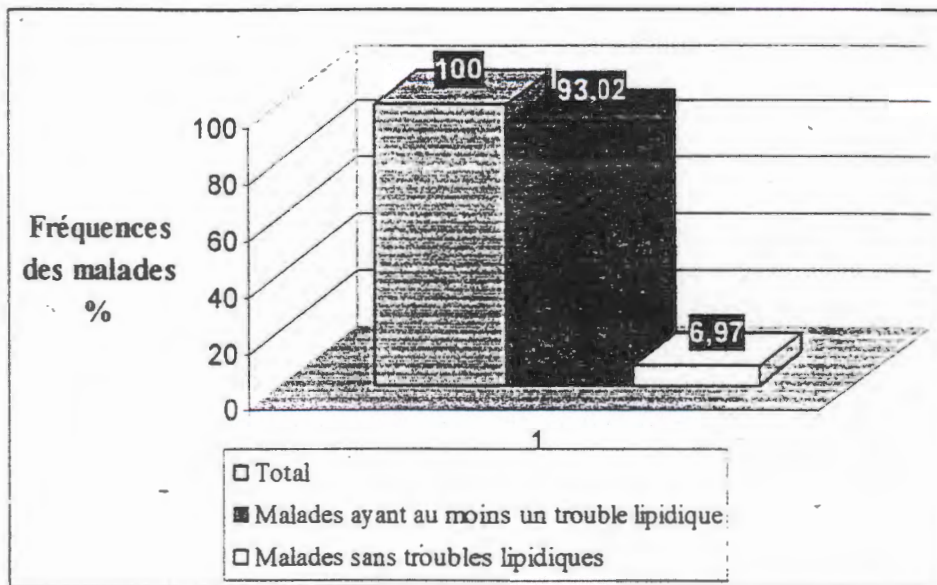


Figure 3 : Proportions des malades d'après les critères de classification

A partir des critères cités dans le tableau XI nous avons pu classer les malades au nombre de 40 présentant au moins une anomalie lipidique.

**Tableau XII : Proportions des malades présentant des troubles lipidiques**

	Malades ayant au moins un trouble lipidique	Malades sans troubles lipidiques	Total
Nombre de malades	40	3	43
Fréquences (%)	93.02	6.97	100



**Figure 4 : Fréquences des malades présentant des troubles lipidiques**

Sur les 43 diabétiques de type II retenus pour l'étude, plus de 90% présentent des troubles du bilan lipidique se traduisant par une augmentation des taux des paramètres : cholestérol, triglycérides et LDL-c et une diminution du taux de HDL-c. (Fig: 4).

III-2-1 Incidence des troubles lipidiques selon le sexe

Tableau XIII : répartition des malades présentant des troubles lipidiques selon le sexe

	♂	♀	Total
Malades présentant des troubles lipidiques	31	9	40
Fréquences %	77,5	22,5	100

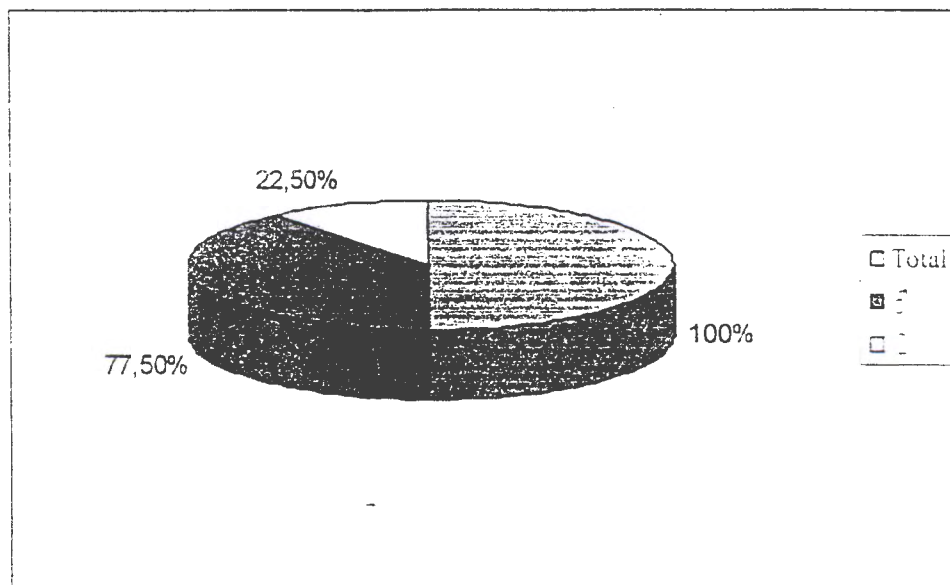


Figure 5 : Répartition des malades présentant des anomalies lipidiques selon le sexe

III-2-2 Classification de Frederickson

Afin de classer ces malades selon la classification de Frederickson, nous avons comparé les taux de tous les paramètres lipidiques analysés : (TG, CHt, LDL-c et HDL-c)

Il a été nécessaire de faire le calcul de certains rapports entre les paramètres biochimiques, tel que le rapport TG / CHt (Tableau II annexes) qui a été inférieur à 2,5 chez 100% des sujets étudiés nous permettant d'éliminer les classes I, IV et V de Frederickson caractérisées par une hypertriglycéridémie dominante.

Nous n'avons pas relevé de dyslipidémie de type III caractérisée par hypercholestérolémie dominante supérieure à 3g/l et une hypertriglycéridémie supérieure à 2g/l.

Sur les 43 malades recrutés pour l'étude seuls 5 d'entre eux soit 11,62% présentent une dyslipidémie classée selon Frederickson dans le tableau suivant :

Tableau XIV: Fréquences des malades selon la classification de Frederickson

	Dyslipidémiques	I	IIa	IIb	III	IV	V	Total
Nombre de malades	5	0	3	2	0	0	0	43
Fréquences%	11,62	0	6,97	4,65	0	0	0	100

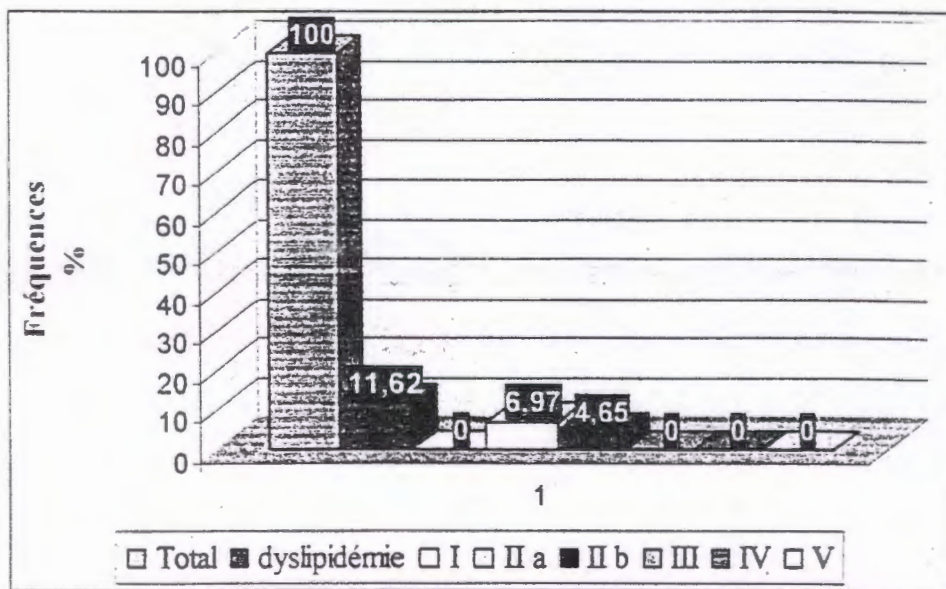


Figure 6 : Proportions des malades dyslipidémiques classés selon Frederickson

Les types IIa et IIb ont été retrouvés chez 3 et 2 soit 6,97% et 4,65% des malades respectivement.

(Fig. 6)



a- Dyslipidémie de type IIa :

Ce type de dyslipidémie a été retrouvé chez 3 malades, elle est caractérisée par un taux élevé de cholestérol total 2.87 g/l en moyenne, mais un taux normal de triglycérides de 0.95 g/l en moyenne. Le rapport [TG]/ [CHt] étant inférieur à 2,5.

Tableau XV : Moyennes des concentrations de TG et CHt et leur rapport chez les dyslipidémiques de type IIa.

	[TG] g/l	[CHt] g/l	[TG]/[CHt]
Normes	1.5	2.5	1.5
$\bar{x}$ Malades	0.95±0,34	2.87± 0,36	0.32± 0,07

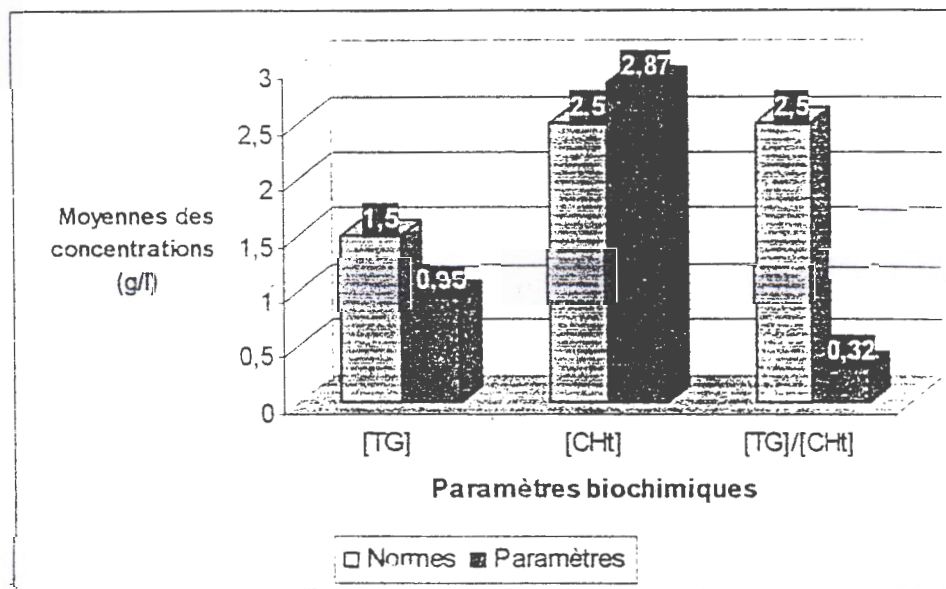


Figure 7 : Caractérisation de la dyslipidémie de type IIa

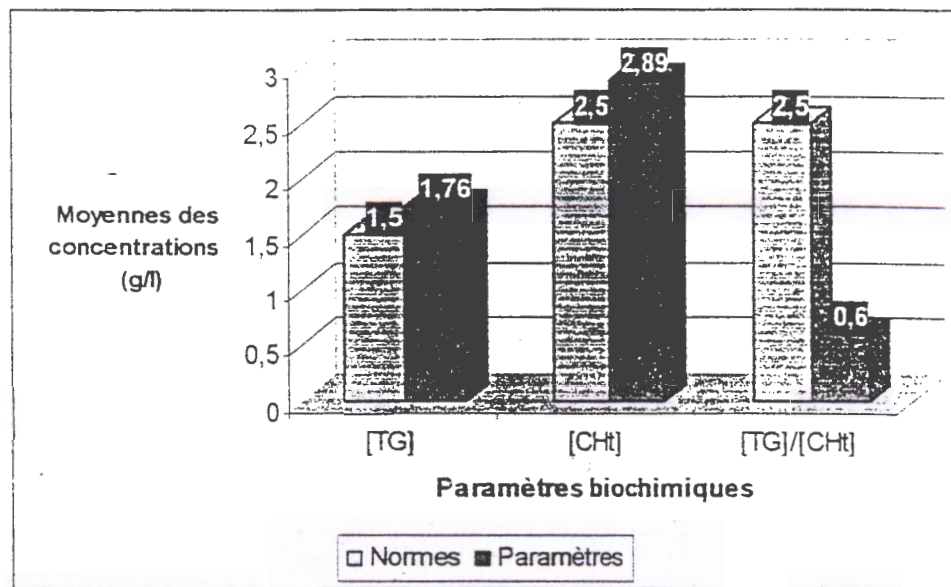
**b- Dyslipidémie de type IIb :**

Ce type de dyslipidémie a été retrouvé chez 2 malades, elle est caractérisée par un taux élevé de cholestérol total 2,89 g/l en moyenne, et de triglycérides 1.76 g/l en moyenne

Le rapport [TG]/ [CHt] étant inférieur à 2,5

**Tableau XVI : Moyennes des concentrations de TG et CHt et leur rapport chez les dyslipidémiques de type IIb**

	[TG] (g/l)	[CHt] (g/l)	[TG]/[CHt]
Normes	1.5	2.5	1.5
$\bar{x}$ Malades	1.76 ± 0,12	2.89 ± 0,50	0.60 ± 0.06



**Figure 8 : Caractérisation de la dyslipidémie de type IIb**

III-2-3 Incidence des malades ayant un facteur de risque athérogène

Le calcul du rapport  $[CHt] / [HDL-c]$  chez les sujets étudiés (Tableau III annexe) nous a permis de retenir 26 cas soit 60,46% avec un rapport supérieur ou égal à 4,5 les classant ainsi dans une population présentant un risque de développer une athérosclérose. Les 17 malades restants soit 39,53% ayant un rapport inférieur à 4,5 demeurent à l'abri de ce risque.

Tableau XVII : Proportions des malades présentant un risque de développer l'athérosclérose

	$[CHt] / [HDL-c] < 4,5$	$[CHt] / [HDL-c] \geq 4,5$	Total
Nombre de malades	17	26	43
Fréquences %	39,53	60,46	100

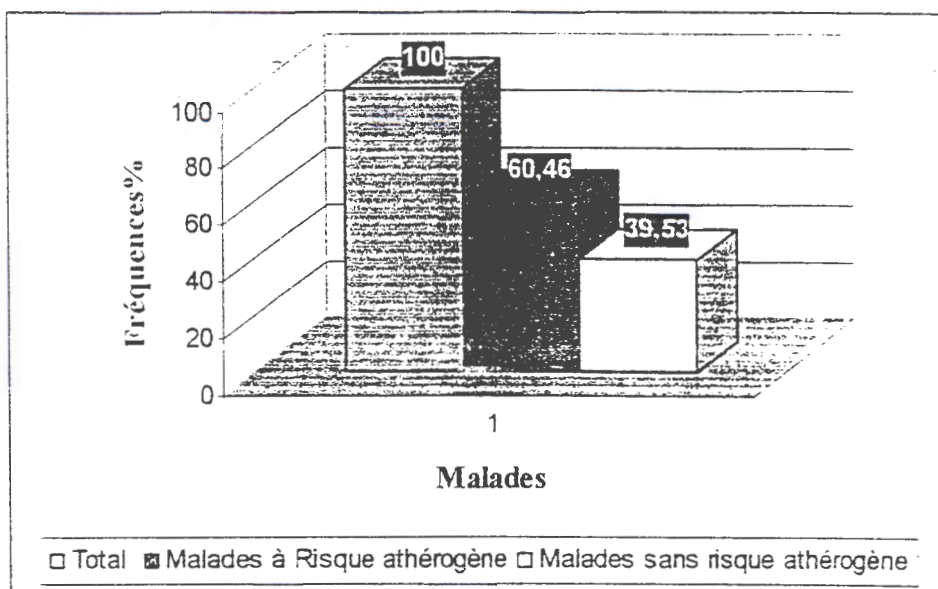


Figure 9 : Fréquences des malades à risque athérogène

III-2-4 Incidence des malades ayant un facteur de risque de maladies coronariennes

a- Le rapport LDL-c/HDL-c

Le calcul du rapport LDL-c / HDL-c a été effectué pour la totalité des sujets recrutés (Tableau IV annexe).

Sur les 43 malades, 19 soit 44,18% ont un rapport supérieur ou égal à 3,5.

Les 24 restants soit 55,81% présentent un rapport inférieur à 3,5

Tableau XVIII : Proportion des malades selon le rapport LDL-c/HDL-c

	LDL-c / HDL-c $\geq$ 3,5	LDL-c / HDL-c < 3,5	Total
Nombre de malades	19	24	43
Fréquences %	44,18	55,81	100

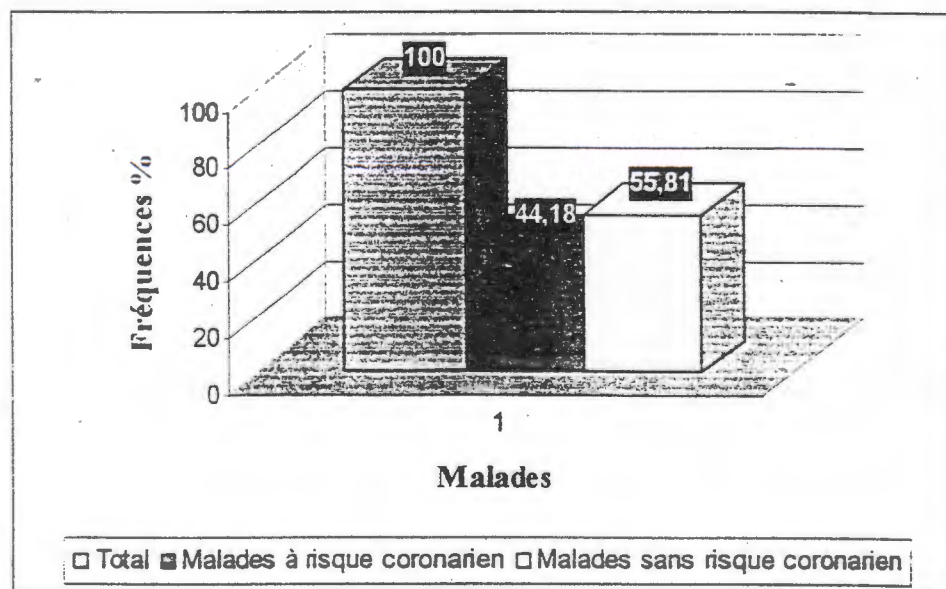


Figure 10 : Fréquence des malades à risque coronarien selon le rapport LDL-c/HDL-c

**b- Le rapport TG/HDL-c**

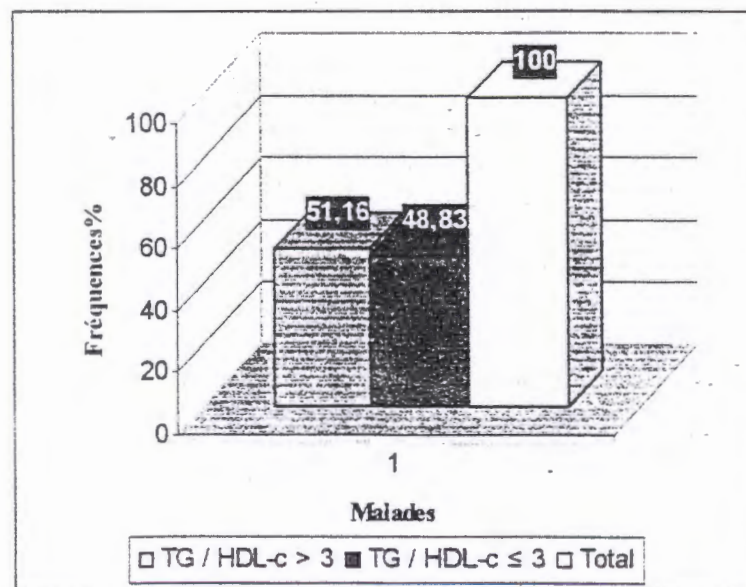
Le calcul du rapport TG / HDL-c a été effectué pour la totalité des malades (Tableau V annexe).

Sur les 43 malades, 22 soit 51,16% ont un rapport supérieur à 3,

Les 21 restants soit 48,83% présentent un rapport inférieur à 3.

**Tableau XIX : Malades présentant un risque de développer une maladie coronarienne**

	TG / HDL-c > 3	TG / HDL-c ≤ 3	Total
Nombre de malades	22	21	43
Fréquences %	51,16	48,83	100



**Figure 11 : Fréquence des malades à risque coronarien selon le rapport TG/HDL-c**

## IV- DISCUSSIONS

Le diabète de type II est une maladie très fréquente de part le monde, ce qui en fait un problème de santé publique. La prévalence du diabète de type II varie de 1% en Afrique (le plus faible taux) à 4% en Amérique (le taux le plus élevé) représentant un total de 147 millions en l'an 2000. (Jarrett, 1989; The D.E.S.I.R. Study Group, 1996; Zimmet & Albert, Eshwedge et al., 1998).  
1997;

En Algérie, en absence d'études épidémiologiques rigoureuses, la fréquence du diabète se situe probablement entre 2 à 4 % (Khalifa, 2001).

-Il existe une étroite relation entre le diabète de type II et les troubles lipidiques sur le plan métabolique. Parmi les adultes porteurs d'un diabète de type II non diagnostiqué, 50 % hypercholestérolémiques et 30 % hypertriglycéridémiques, une fois le diabète diagnostiqué 38 % à 60 % selon les pays sont porteurs d'une dyslipidémie (O'Rahilly, 1997, Donahue & Orchard, 1992, Zimmet & Alberti, 1997; Zimmet et al., 1997)

Le présent travail constitue une étude prospective visant à personnaliser un syndrome métabolique se manifestant par une dyslipidémie chez des diabétiques de type II dont les complications à long terme s'avèrent dangereuses voire mortelles.

La population étudiée comprenant 43 malades Diabétiques Non Insulino Dépendant hospitalisés au niveau du service de médecine interne de l'hôpital de Jijel. Ils se répartissent selon le sexe en 34 hommes et 9 femmes (fig. 1).

Le choix des paramètres biochimiques analysés, relatif à la pathologie étudiée, s'est particulièrement centré sur les lipides plasmatiques (CHt, TG, LDL-c et HDL-c) marqueurs de la dyslipidémie.

L'analyse des résultats obtenus de l'investigation biochimique et retenus dans le tableau I en annexe, permet d'établir une éventuelle association entre le diabète de type II et le syndrome métabolique. L'étude de ces données a conduit à plusieurs observations concernant chacun des paramètres.

L'analyse de la glycémie à jeun chez ces sujets (a servie pour confirmer l'état diabétique. En effet, sur les 43 malades recrutés pour l'étude 42 d'entre eux présentent une hyperglycémie. L'objectif de cette étude étant de chercher à identifier d'éventuels cas de dyslipidémie chez les sujets étudiés, il a été indispensable de traiter les résultats d'analyses biochimiques du bilan

lipidique. Ce dernier a révélé l'existence de troubles lipidiques chez 93,02% des malades (Tab. VII ; Fig. 4) se traduisant par une hyperlipidémie prononcée.

Des études portées sur la dyslipidémie ont montré qu'en présence d'un diabète non insulino-dépendant, des taux sériques élevés de triglycérides sont relevés accompagnés d'un faible taux de HDL-c notamment la fraction HDL2 (Brun, 1995). En effet, la présente étude montre l'existence d'une hypertriglycéridémie chez 27,90% des diabétiques de type II étudiés 11,62% de cette population présentent une hypercholestérolémie (Tab. XI ; Fig. 3).

Ces hyper lipidémies sont attribuées à une augmentation des VLDL circulantes (Vague, 2001 ; Murray *et al.*, 1999) sous l'influence combinée d'un apport élevé de substrats AGL (en provenance du tissu adipeux périviscéral par la veine porte) et de l'hyperinsulinémie (insulino-résistance). Cette augmentation de l'anabolisme des VLDL s'accompagne d'une diminution de leur catabolisme avec une réduction de leur épuration plasmatique, conséquence d'une diminution d'activité de la LPL.

A partir des résultats d'analyse des paramètres lipidiques TG et CHt, nous avons pu établir une classification des malades dyslipidémiques au nombre de 5 selon Frederickson (Tab. XIV ; Fig. 6) dont le rapport TG/CHt < 2,5 (Tab. II annexe) les classes identifiées étant la IIa et IIb seulement avec des fréquences de 6,97% et 4,65% respectivement, indiquent que ces malades présentent un risque athérogène (Alaupovic, 1979).

La présente étude montre l'existence d'une hypoHDLémie chez 83,72% des patients. La diminution du HDL-c résulte elle aussi de l'association de plusieurs mécanismes : le ralentissement du catabolisme des VLDL d'une part et, d'autre part, l'activité accrue de la LH (Vague, 2001). Celle-ci favorise en effet l'hydrolyse hépatique des HDL riches en TG et pauvre en Cholestérol.

Les anomalies lipidiques les plus relevées chez le diabétique de type II s'attribue à un taux relativement élevé ou normal des LDL-c (Association canadienne du diabète, 2003). Le dosage des particules lipoprotéiques petites et denses LDL et des résidus de lipoprotéines riches en TG ne peut toujours pas être effectué partout, mais la hausse du nombre de particules LDL se traduit par un taux élevé d'apo B dans le plasma (Association canadienne du diabète, 2003) qui représente un indicateur précieux du risque athérogène, d'autres indices reflètent ce risque dont

le rapport CHt/HDL-c. Ce dernier calculé chez la population diabétique recrutée pour l'étude (Tab. III annexe) est supérieur ou égal à 4,5 chez 60,46% (Tab. XVII ; Fig. 9) permettant de les classer comme malade à risque athérogène.

D'autre part, le rapport LDL-c/ HDL-c et le rapport TG/HDL-c sont les variables lipidiques les plus puissamment corrélées au risque d'évènements coronariens (Belhadj-Mostefa, 2002) puisqu'il existe aussi une relation inverse entre les concentrations des HDL (HDL2) et les affections coronariennes et certains considèrent que la relation ayant la meilleure valeur prédictive est le rapport LDL-c/HDL-c. Cette relation pouvant s'expliquer par le rôle que l'on prête aux LDL dans le transport du cholestérol au tissu et par celui que l'on attribue aux HDL qui jouent le rôle de piègeurs dans le-transport inverse du cholestérol (Murray *et al.*, 1999). Ces rapports calculés pour l'ensemble de la population (Tab IV et V annexes) ont permis d'apprécier la fréquence des malades présentant un risque de développer une coronaropathie.

Avec un rapport LDL-c/HDL-c supérieur à 3,5 retrouvé chez 44,18% des malades (Tab XVIII ; Fig. 10), le risque coronarien est confirmé par le calcul de l'autre rapport TG/HDL-c qui est supérieur à 3 chez approximativement la même fréquence de malades soit 51,16% (Tab. XIX ; Fig.11).

Avec les résultats cités ci-dessus, nous avons effectivement décelés des cas de dyslipidémies se manifestant par des troubles du métabolisme lipidiques compliquant vers des maladies athéromateuses dont le risque de développer ce type de maladie chez le diabétique de type II semble être confirmé chez environ 60% des cas, et plus précisément un risque coronarien chez presque 50% des malades.

Les anomalies lipidiques quantitatives des lipoprotéines se traduisant par des taux élevés de VLDL, LDL et TG et de faibles taux en HDL-c constitue un facteur de risque cardiovasculaire. Celui-ci est accru chez les diabétiques dont les anomalies qualitatives des lipoprotéines sont liées à des phénomènes de glycation provoquant la modification de leur composition chimique.

A cet effet les LDL s'enrichissent en TG et subissent une glycation qui modifie leur activité biologique et contribue à freiner leur dégradation par les fibroblastes. L'augmentation de l'athérogénicité des LDL chez le diabétique de type II résulte de la modification de ces particules par oxydation ou par excès relatif de LDL petites et denses (Arrada, 2000).



Des cas de normolipidémie sont toutefois recensés. Ils sont peu nombreux (5 malades : Tab. I annexes) d'une fréquence de 6,97% traduisant un récent diabète traité par des hypoglycémiants et un régime alimentaire local hypolipidémiant.

## CONCLUSION

Le diabète de type II suit une progression de type épidémique ces dernières décennies. Les complications inhérentes à cette atteinte sont multiples et de différents degrés de gravité. Cependant, la perturbation du métabolisme glucidique au cours de cette maladie affecte le métabolisme lipidique conduisant à l'apparition d'un syndrome métabolique affirmé.

L'expansion dans le monde est liée à des modifications environnementales et probablement à une surexpression d'anomalies génétiques, constitue un défi pour les décennies à venir, particulièrement pour les pays en voie de développement. D'autre part, le vieillissement de la population conjugué à la modification du mode de vie des populations des pays en voie de développement, devenant moins rurales et plus urbaines, seront vraisemblance les deux principaux facteurs d'une augmentation exponentielle de tous les facteurs constitutifs de ce syndrome.

Dans l'attente de l'efficacité des mesures de prévention, ce syndrome à haut risque cardiovasculaire impose la mise en œuvre de mesures hygiéno-dietétiques et le contrôle des facteurs de risque existant chez les patients qui en sont atteints.

Le présent travail nous a permis de relever des cas de dyslipidémie chez des diabétiques de type II, se traduisant par des troubles du bilan lipidique.

Le risque de développer une maladie cardiovasculaire chez les sujets diabétiques est apprécié par l'étude des relations entre les paramètres biochimiques analysés pour le bilan lipidique.

**Tableau I: Résultats d'analyse des paramètres biochimiques chez la population étudiée.**

M	Sexe	AGE (ans)	[Gly] (g/l)	[Cho] (g/l)	[T G] (g/l)	[HDL-C] (g/l)	[LDL-C] (g/l)
1	♂	64	2.12	1.56	0.80	0.40	1.01
2	♂	63	2.05	1.07	0.72	0.27	0.66
3	♂	87	2.10	1.35	0.56	0.67	0.95
4	♂	65	2.12	1.56	0.88	0.40	1.01
5	♂	76	4.10	1.07	0.72	0.27	2.66
6	♂	66	1.87	2.15	2.37	0.44	1.24
7	♂	87	1.86	1.35	0.56	0.30	0.95
8	♂	64	1.99	1.56	0.88	0.40	1.01
9	♂	70	1.11	2.15	2.37	0.44	1.24
10	♂	55	1.76	1.30	0.82	0.40	0.74
11	♂	57	2.76	2.56	0.73	0.52	1.89
12	♂	41	2.54	2.08	2.32	0.28	1.88
13	♂	48	3.52	1.55	1.39	0.31	0.97
14	♂	59	2.51	3.28	1.35	0.33	2.68
15	♂	25	4.42	1.85	1.76	0.21	1.29
16	♂	70	2.27	1.86	1.04	0.31	1.36
17	♂	92	1.55	1.48	0.61	0.22	1.14
18	♂	45	1.76		0.83	0.30	1.63
19	♂	71	1.78	1.19	0.44	0.32	0.77
20	♂	74	1.98	1.44	1.04	0.23	1.00
21	♂	17	4.18	1.83	1.04	0.40	1.22
22	♂	52	3.03	2.54	1.67	0.35	1.86
23	♂	73	2.18	3.25	1.85	0.24	2.64
24	♂	79	2.91	2.25	1.03	0.56	1.48
25	♂	72	2.06	1.90	0.98	0.25	1.37
26	♂	73	1.71	1.52	1.31	0.22	1.04
27	♂	66	4.68	2.29	2.61	0.31	1.46
28	♂	78	4.21	1.91	1.25	0.33	1.33
29	♂	79	1.73	1.78	0.58	0.57	1.09
30	♂	69	3.42	1.41	1.38	0.24	0.90
31	♂	64	3.65	2.01	1.08	0.43	1.36
32	♂	72	4.79	1.90	0.78	0.45	1.29
33	♂	62	1.87	1.75	0.84	0.60	0.98
34	♂	88	2.37	1.65	0.89	0.27	1.21
35	♀	73	2.67	2.49	1.59	0.38	1.79
36	♀	95	2.06	2.35	0.93	0.55	1.61
37	♀	45	2.54	1.75	2.15	0.41	0.91
38	♀	75	2.14	1.58	2.52	0.33	0.75
39	♀	52	1.76	2.05	1.50	0.39	1.36
40	♀	66	2.60	1.90	2.39	0.34	1.09
41	♀	61	1.73	2.42	0.77	0.42	1.85
42	♀	70	1.68	2.78	0.78	0.59	2.03
43	♀	73	2.05	1.71	1.33	0.44	0.99

Tableau II : Calcule du Rapport TG/CHt

M	Sexe	AGE (ans)	[CHt] g/l	[T G] g/l	[TG]/ [CHt]
1	♂	64	1.56	0.80	0,51
2	♂	63	1.07	0.72	0,67
3	♂	87	1.35	0.56	0,41
4	♂	64	1.56	0.88	0,56
5	♂	76	1.07	0.72	0,67
6	♂	66	2.15	2.37	1,10
7	♂	87	1.35	0.56	0,41
8	♂	64	1.56	0.88	0,56
9	♂	70	2.15	2.37	1,10
10	♂	55	1.30	0.82	0,63
11	♂	57	2.56	0.73	0,28
12	♂	41	2.08	2.32	1,11
13	♂	48	1.55	1.39	0,89
14	♂	59	3.28	1.35	0,41
15	♂	25	1.85	1.76	0,95
16	♂	70	1.86	1.04	0,55
17	♂	92	1.48	0.61	0,41
18	♂	45		0.83	
19	♂	71	1.19	0.44	0,36
20	♂	74	1.44	1.04	0,72
21	♂	17	1.83	1.04	0,56
22	♂	52	2.54	1.67	0,65
23	♂	73	3.25	1.85	0,56
24	♂	79	2.25	1.03	0,45
25	♂	72	1.90	0.98	0,51
26	♂	73	1.52	1.31	0,86
27	♂	66	2.29	2.61	1,13
28	♂	78	1.91	1.25	0,65
29	♂	79	1.78	0.58	0,32
30	♂	69	1.41	1.38	0,97
31	♂	64	2.01	1.08	0,53
32	♂	72	1.90	0.78	0,41
33	♂	62	1.75	0.84	0,48
34	♂	88	1.65	0.89	0,53
35	♀	73	2.49	1.59	0,63
36	♀	95	2.35	0.93	0,39
37	♀	45	1.75	2.15	1,22
38	♀	75	1.58	2.52	1,59
39	♀	52	2.05	1.50	0,73
40	♀	66	1.90	2.39	1,25
41	♀	61	2.42	0.77	0,31
42	♀	70	2.78	0.78	0,28
43	♀	73	1.71	1.33	0,77

**Tableau III : Calcule du Rapport CHt/HDL-c**

M	Sexe	Age (ans)	[CHt] (g/l)	[HDL-C] (g/l)	[CHt] / [HDL-c]
1	♂	64	1.56	0.40	3,90
2	♂	63	1.07	0.27	3,96
3	♂	87	1.35	0,675	2,01
4	♂	65	1.56	0.40	3,9
5	♂	76	1.07	0.27	3,96
6	♂	66	2.15	0.44	4,88
7	♂	87	1.35	0.30	4,5
8	♂	64	1.56	0.40	3,9
9	♂	70	2.15	0.44	4,88
10	♂	55	1.30	0.40	3,25
11	♂	57	2.56	0.52	4,92
12	♂	41	2.08	0.28	7,42
13	♂	48	1.55	0.31	5
14	♂	59	3.28	0.33	9,93
15	♂	25	1.85	0.21	8,80
16	♂	70	1.86	0.31	6
17	♂	92	1.48	0.22	6,72
18	♂	45		0.30	
19	♂	71	1.19	0.32	3,71
20	♂	74	1.44	0.23	6,26
21	♂	17	1.83	0.40	4,57
22	♂	52	2.54	0.35	7,25
23	♂	73	3.25	0.24	13,54
24	♂	79	2.25	0.56	4,01
25	♂	72	1.90	0.25	7,6
26	♂	73	1.52	0.22	6,90
27	♂	66	2.29	0.31	7,38
28	♂	78	1.91	0.33	5,78
29	♂	79	1.78	0.57	3,12
30	♂	69	1.41	0.24	5,87
31	♂	64	2.01	0.43	4,67
32	♂	72	1.90	0.45	4,22
33	♂	62	1.75	0.60	2,91
34	♂	88	1.65	0.27	3,29
35	♀	73	2.49	0.38	6,55
36	♀	95	2.35	0.55	4,27
37	♀	45	1.75	0.41	4,26
38	♀	75	1.58	0.33	4,78
39	♀	52	2.05	0.39	5,25
40	♀	66	1.90	0.34	5,58
41	♀	61	2.42	0.42	5,76
42	♀	70	2.78	0.59	4,71
43	♀	73	1.71	0.44	3,88

Tableau IV: Calcule du Rapport LDL-c/HDL-c

M	Sexe	AGE (ans)	[HDL-C] (g/l)	[LDL-C] (g/l)	[LDL-C]/[HDL-C]
1	♂	64	0.40	1.01	2,52
2	♂	63	0.27	0.66	2,44
3	♂	87	0,675	0.95	1,41
4	♂	<del>64</del>	0.40	1.01	2,52
5	♂	76	0.27	2.66	9,85
6	♂	66	0.44	1.24	2,81
7	♂	87	0.30	0.95	3,16
8	♂	64	0.40	1.01	2,52
9	♂	70	0.44	1.24	2,81
10	♂	55	0.40	0.74	1,85
11	♂	57	0.52	1.89	3,63
12	♂	41	0.28	1.88	6,71
13	♂	48	0.31	0.97	3,13
14	♂	59	0.33	2.68	8,12
15	♂	25	0.21	1.29	6,14
16	♂	70	0.31	1.36	4,38
17	♂	92	0.22	1.14	5,18
18	♂	45	0.30	1.63	5,43
19	♂	71	0.32	0.77	2,40
20	♂	74	0.23	1.00	4,35
21	♂	17	0.40	1.22	3,05
22	♂	52	0.35	1.86	5,31
23	♂	73	0.24	2.64	11
24	♂	79	0.56	1.48	2,64
25	♂	72	0.25	1.37	5,48
26	♂	73	0.22	1.04	4,72
27	♂	66	0.31	1.46	4,70
28	♂	78	0.33	1.33	4,03
29	♂	79	0.57	1.09	1,91
30	♂	69	0.24	0.90	3,75
31	♂	64	0.43	1.36	3,16
32	♂	72	0.45	1.29	2,86
33	♂	62	0.60	0.98	1,63
34	♂	88	0.27	1.21	4,48
35	♀	73	0.38	1.79	4,71
36	♀	95	0.55	1.61	2,93
37	♀	45	0.41	0.91	2,21
38	♀	75	0.33	0.75	2,27
39	♀	52	0.39	1.36	3,48
40	♀	66	0.34	1.09	3,20
41	♀	61	0.42	1.85	4,40
42	♀	70	0.59	2.03	3,44
43	♀	73	0.44	0.99	2,25

**Tableau V : Calcule du Rapport TG / HDL-c**

M	Sexe	AGE (ans)	[TG] (g/l)	[HDL-C] (g/l)	[TG]/[CHt]	[TG]/[HDL-C]
1	♂	64	0.80	0.40	0,51	2
2	♂	63	0.72	0.27	0,67	2,66
3	♂	87	0.56	0,67	0,41	0,86
4	♂	64	0.88	0.40	0,56	2,2
5	♂	76	0.72	0.27	0,67	2,66
6	♂	65	2.37	0.44	1,10	5,38
7	♂	87	0.56	0.30	0,41	1,86
8	♂	64	0.88	0.40	0,56	2,2
9	♂	70	2.37	0.44	1,10	5,38
10	♂	55	0.82	0.40	0,63	2,05
11	♂	57	0.73	0.52	0,28	1,4
12	♂	41	2.32	0.28	1,11	8,28
13	♂	48	1.39	0.31	0,89	4,48
14	♂	59	1.35	0.33	0,41	4,09
15	♂	25	1.76	0.21	0,95	8,38
16	♂	70	1.04	0.31	0,55	3,35
17	♂	92	0.61	0.22	0,41	2,77
18	♂	45	0.83	0.30		2,76
19	♂	71	0.44	0.32	0,36	1,35
20	♂	74	1.04	0.23	0,72	4,52
21	♂	17	1.04	0.40	0,56	2,6
22	♂	52	1.67	0.35	0,65	4,77
23	♂	73	1.85	0.24	0,56	7,70
24	♂	79	1.03	0.56	0,45	1,83
25	♂	72	0.98	0.25	0,51	3,92
26	♂	73	1.31	0.22	0,86	5,95
27	♂	66	2.61	0.31	1,13	8,41
28	♂	78	1.25	0.33	0,65	3,78
29	♂	79	0.58	0.57	0,32	1,01
30	♂	69	1.38	0.24	0,97	5,75
31	♂	64	1.08	0.43	0,53	2,03
32	♂	72	0.78	0.45	0,41	1,73
33	♂	62	0.84	0.60	0,48	1,4
34	♂	88	0.89	0.27	0,53	3,29
35	♀	73	1.59	0.38	0,63	4,18
36	♀	95	0.93	0.55	0,39	1,69
37	♀	45	2.15	0.41	1,22	5,24
38	♀	75	2.52	0.33	1,59	7,63
39	♀	52	1.50	0.39	0,73	3,84
40	♀	66	2.39	0.34	1,25	7,02
41	♀	61	0.77	0.42	0,31	1,83
42	♀	70	0.78	0.59	0,28	1,32
43	♀	73	1.33	0.44	0,77	3,02

## Références :

- Alicia P., Insulin métabolisme, Les médicaments, 3<sup>ème</sup> eds (2005), p: 1-6. (Www. Pharmacorama. Com/livre/commandes.php?id=5).
- Allain, C. C., Poom, L. S., Chan, C.S.G. & Richmond, W., Fu, P.C. Enzymatic of total serum cholesterol., CLin. Chem., **20/4**, (1974), p: 470.
- Alaupovic P., lipoprotéines et athérome, (1979), P: 7-14,18.
- Alexandre J. B., Dyslipidémie : diagnostic et classification, Rôle des statines dans la prévention cardio-vasculaire, P : 40-41.
- Arrada.M., Complications cardiovasculaires du diabète sucré de l'adulte, complications cardiovasculaires du diabète Epidémiologie de l'HTA, Journal Algérien de médecine, Volume X, N° 4, (2000), p: 158.
- Associaton des enseignants de pharmacologie. Médicaments et hormones, Cours de pharmacologie, (1987), p: 399-408.
- Bchaman T. *et al.*, Preservation of pancreatic  $\beta$ -cell function and prevention of type II diabetes by pharmacological treatment of insulin résistance in high-risk Hispanic women, TRIPOD, diabetes (2002), **51** ; p: 2796-2803.
- Bernard S., Fractionnement des lipoprotéines et dosage des apolipoprotéines, Variations physiopathologiques. Biochimie clinique, 2<sup>ème</sup> eds (1989), p: 157-158.
- Bordas / HER. Larousse medical, (1995), p: 497.
- Briones E. R., Mao S. J. T., Palumbo P. J., O'Fallon W. M., Chenoweth W., & Kottke B. A., Analysis of plasma lipids and lipoproteins in insulin dependent and non insulin dependent diabetics, Metabolism. (1984), **33** ; p: 42-49.
- Brun J. M., Drouin P., Berthezene F., Jacotot B., & Pometta D., Dyslipidémies du patient diabétique, Diabetes. Metab., (1995), **21**; p: 59-63.
- Bucolo G. & David H., Quantitative determination of serum Triglycerides by the use of enzymes. Clin. Chem., (1973), **19** ; p: 476.
- Burrin J. M. & Price C. P., Measurement of blood glucose. Ann. Clin. Biochem, (1985), **22**; p: 327.
- Cahier de Nutrition et Diététique. Diabète de type II Physiopathologie, (2001), **36**, p: 2873, 2874.
- Collin G., Perle muter L., & sélam J. L., les dyslipoprotéinémies , diabète et maladie métabolique, (2000), p: 287-324.
- Dabadie H., & Bordeaux G., Atrial Fibrillation Investigators , Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation (1994) **154**: p: 1449-1457.



- Darnell J., Baltimore D., & Lodisch H., Communication entre cellules: Hormones et récepteurs. La cellule, biologie moléculaire. (1989), p : 697.
- Daubrosse E., & Léoni J., Physiopathologie de l'athérosclérose, Mécanismes et prévention de l'athérombose, (1970) **29** ; p : 110-113.
- Delamare J., Dictionnaire des termes de médecine, (1999), p : 153-482.
- Donahue R., & Orchard T., Diabète Mellitus and macrovascular complications, Diabetes Care, (1992), **15** ; p : 1141-1155.
- Drouin P., Blicke J. F., Charbonnel B., Eschwege E., Guillausseau P. J., Plouin P. F., Daninos J. M., Blarac N. & Sauvanet J. P., Diagnostic et classification du diabète sucré, les nouveaux critères. Diabète and metabolism, (1999), **25**; p: 73-76.
- Duell P.B., Oram J.F., & Bierman E.L., Non enzymatic glycosylation of HDL resulting in inhibition of high affinity binding to cultured human fibroblasts, Diabetes (1990), **39**; P: 1257-1263.
- Dupagne D., Pecquet C., Groleau P., Ban-Jean M. C., & Duan P. A., Le dictionnaire des médicaments Vidal, (2000), p : 1283.
- Eschwege E., Simon D., & Balkau B., Le diabète de type 2 vu par l'épidémiologiste, Dis Manage Health Outcomes, (1998), **4 suppl 1**; p: 1-12.
- Floch J. P., management of diabetic patient by general practitioners in France in 1997. an epidemiological study. Diabetes. Metab. (2000), **26**; p: 43-49.
- Foubert L., Chadarévian R., Bruckert E. & Turpin G., Le bilan lipidique : pourquoi, comment, quand?, Lipidologie, Le quotidien du médecin, N° 5993, **2** ; p : 4.
- Friedewald W. T., Clin. Chem., (1972), **18** ; p: 499.
- Grimaldi A., Heurtier A., Bosquet F., Cornet P., Masseboeuf N., Popelier M. & Sachon C., Guide pratique du diabète (1992), p: 71-74, 86.
- Guillausseau P. J., Tielmans D., Virally-Monod M. & Assayag M., Diabetes: from phenotypes to genotypes. Diabète Metab, (1997), **23** ; p: 14-21.
- Hans B. D., Hooper V. M. & Haughton J. D., L'essentiel en biochimie (Port Royal), (2000), p:212.
- Haneda M., Polonsky K. S., Bergenstal R. M., *et al.*, Definition of an emerging new clinical syndrome, N Engl J Med, (1984), **310**; p: 1288-1294
- Harri M.I., Hypercholesterolemia in diabetes and glucose intolerance in the US population, Diabetes Care, (1991), **14**; p: 366-374.

- Hiramatsu K., Bierman E. L., & Chart A., Metabolism of low-density lipoprotein from patients with diabetic hypertriglyceridemia by cultured human fibroblasts, *Diabetes*, (1985), **34** ; p: 8-14.
- Howard B.V., Abbott W.F., & Beltz W.F., The effect of non insulin dependent diabetes on very low density lipoprotein and low density lipoprotein metabolism in man, *Metabolism*, (1987), **36** ; p: 870-877.
- Howard B.V., Lipoprotein metabolism in diabetes mellitus, *J. Lipid. Res.*, (1987). **28**; p: 613-628.
- Howard B. V., Lipoprotein metabolism in diabetes, *Current Opinion in Lipidology in Lipidology* (1994), **5**; p: 216-220.
- Huuponen R. K., Viikari J. S., & Saarimaa H., Correlation of serum lipids with diabetes control in sulfonylurea treated diabetic patients, *Diabetes Care* (1984), **7** ; p: 575-578.
- Iwamoto Y., Sakura H., Ishii Y., *et al*, A new case of abnormal insulinemia with diabetes: reduced insulin values determined by radio receptor assay . *Diabetes*, (1986), **35**; p: 1237-1242
- Jarrett R., Epidemiology and public health aspects of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Epidemiologic Reviews*, (1989), **11**; p: 151-171.
- Johns D., in patients with type 2 diabetes on metformin, pioglitazone reduces the atherogenic index of plasma, (2001), **897**; p: 37.
- Kemali Z., Prévalence des facteurs de risqué de la maladie coronaire à Hydra, Thèse de DESM, Alger (1993).
- Kessous C., Lipide Insaponifiable, *Biochimie structurale*, (1996), p: 147- 149.
- Khalifa S. Office des publications Universitaires, Le diabète sucré, (2001), p: 1, 3, 4, 17,130-133.
- Kurup I. V., & Kim H. J. K., Non enzymatic glycosylation of human plasma low density lipoprotein, Evidence for in vitro and in vivo glycosylation, *Metabolism*, (1982), **31**; p: 348-353.
- Koolman J. & Röhm K. H., Tissus et organes, Atlas de poche de biochimie, 1<sup>ère</sup> eds (1994), p: 248.
- Laakso M., Dyslipidemia, morbidity and mortality in non-insulin-dependent diabete mellitus, *Journal of Diabete and its Complications*, (1997), **11**; p: 137-141.
- Lubtzki J., Duprey., & Warnet A. *MaladiesMétaboliques et de la nutrition, physiologie clinique*, 6<sup>ème</sup> eds (1978), **22** ; p : 46-50, 176-190.
- Louisot P., *Biochimie générale et médicale*, p : 848-850, 639.

- Mano J. C. L., Szeto L., & Steiner G., Glycation of very low density lipoprotein from rat plasma impairs its catabolism. *Diabetologia* (1990), **33** ; n: 339-342.
- MRC/BHF Heart production study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: randomised placebo-controlled trial, *The Lancet*, (2002), **360**; p: 7-3.
- Moline J., *Sémiologie nutritionnelle. Sémiologie clinique. Manuel de sémiologie médicale*, (1992), p: 232-234.
- Monsallier J. F., Carli A. & Dhainaut J. F., *Traitement des affection métaboliques et endocriniennes, Précis de thérapeutique*, (1992), **1** ; p : 317, 327.
- Murray R. K., Granner D. K., Mayes P. A. & Rodwell V. W., *Harper Biochimie*, 24<sup>ème</sup> eds (1999), p : 245, 246, 271.
- Nagele U.E.O., Sauer, G., Wiedemann E., Lehmann P., Wahlefeld A. W., & Gruber W., reagent for the enzymatic determination of serum total triglycerides with improved lipolytic efficiency. *J. Clin. Chem.*, (1984), **22**; p: 165.
- O'Rahilly. Non-insulin dependant diabetes mellitus: the gathering storm. *BMJ*, (1997), **314**; p: 955-959.
- Patsch J. R., Miesenbrock G., & Hopferwieser T., Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease, Studies in the postprandial state. *Arterioscler Thromb*, (1992), **12**; P: 1336-1345.
- Pierre F. B., Joseph J., & Jean L. C., *Le diabète de l'enfant*, (1990), p : 140-142.
- Reaven G. M., Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, (1988), **37**; 1595-1607.
- Recueil des résumés, 1ère journées sur les lipids et lipoproteins, (2002).
- Report of the national Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *Arch Intern Med.* (1988), **148** ; p: 36.
- Schwandt P., Very low density lipoproteins in type II diabetes mellitus and risk of atherosclerosis, *Horm. Metab. Res.*, (1985), **15** ; p: 80-83.
- Silbernagl S. & Despopoulos A., *Système endocrinien et hormones, Atlas de poche de physiologie*, 2<sup>ème</sup> eds (1993), p : 246-248.
- Study Group, European atherosclerosis society. Strategies for the prevention of coronary heart disease: A policy statement of the European atherosclerosis society. *Eur. Heart J.*, (1987), **8** ; p: 77.
- Syväne M. & Taskinen M. R., Lipids and lipoproteins as coronary risk factors in non-insulin dependent diabetes mellitus, *Lancet*, (1997), **350 (suppl 1)**; p: 20-23.

- Taskinen M. R., Nikkilä E. A., Kuusi T., & Harno K., Lipoprotein lipase activity and serum lipoproteins in untreated type 2 diabetes associated with obesity, *Diabetologia* (1982), **22**; p: 46-50.
- The D. E. S. I. R Study Group. An epidemiologic survey from a network of french health examination centres, *Rev Epidem et Santé Publique*, (1996), **44**; p: 373-375.
- Tobian J., Phillips S.J., & Whisnant J.P., on behalf of the National High Blood Pressure Education Program, Hypertension and the brain, (1992), **152**; p: 938- 945.
- Trinder P., Determination of glucose in blood using glucose oxidase with an alternative oxigen acceptor. *Ann. Clin. Biochem*, (1969), **6** ; p : 24.
- Turpin G., Bruket E., Fassati P. & Paillarrrd F., Athérosclérose, physiologie, études de Prévention par les traitements hyperlipidémiant (1998), **28** ; p : 973-977.
- UKPDS Study Group, Risk factors for coronary disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus (UKPDS 23), *BMJ*, (1998), **316** ; p : 823-828.
- Vague P., Syndrome poly métabolique in « traité de nutrition clinique de l'adulte », eds Médecines-Sciences Flammarion, (2001), p : 451-456.
- Vergès B., Brun J. M., & Vaillant G., Influence of obesity and hypertriglyceridemia on the low HDL<sub>2</sub>-cholesterol level and on its relationship with prevalence of atherosclerosis in type II diabetes, *Diabete. Metab.*, (1992), **18** ; p: 289-297.
- Walldius G., Jungner I., Holme I., *et al.*, High apoprotein B, Low apolipoprotein AI , and amprovement in the predictio of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study, *Lancet*, (2001), **358**; p: 2026-2033.
- Wolf P. A., Dawber T. R., Thomas E. Jr., & Kannel W. B., Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: The Framingham Study. *Neurology*, (1978), **28**; 973-797.
- Ziegler O., Guerci B., Drouin P., Slama G., Assan R., & Freychet P., Lipoprotein and diabetes Pradel, *Vascular complications of diabetes*, (1994), p: 28-52.
- Zimmet P. & Alberti K., The changing face of macrovascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus: an epidemic in progress, *Lancet*, (1997), **350** (suppl); p:1-4.
- Yudkin J. S., *et al.*, Impaired glucose tolerance. Is it a risk factor for diabetes or a diagnosis ragbag?, *Br Med J.*, (1990), **301**; p:397-402.
- Zimmet P., McCarty D. & De Courten M., The global epidemiology of non-insulin-dependent diabetes mellitus and the metabolic syndrome. *J of Diabete and its Complications* (1997), **11**; p: 60-68.

## *ABSTRACT*

Type II diabetes is a disease that alters the homeostasis of glucose. Its frequency in the world is found in the developed countries. This illness is due to disorder in the levels of glucose in the blood which is related to the insulin resistance or the insulin secretion. The recent epidemiological data reveal that there is about 150 million of type II diabetic patients in the world, this is going to double in 2025. Diabetes is regulated by the use of oral medicines or a diet. It can complicate to by degenerative abnormalities giving dyslipidemia which is a qualitative and quantitative disorder in the lipid levels, such as increasing VLDL, LDL (bad cholesterol) and TG but decreasing HDL ( good cholesterol).

The present work aims to the detect abnormalities of plasmatic lipids and lipoproteins in a population of type II diabetic patients in order to personalize dyslipidemic ones and classify them in Frederickson classification. IIa and IIb types were identified. The calculation of the ratio between the lipidic biochemical parameters helps us to establish the patients that develop atherosclerosis risk factors.

**Keys Words :** Diabete, NIDD, Dyslipidemia, Atherosclerosis, Lipoproteins

## ملخص

الهدف من هذا الملخص الثاني (المرضى بخصيص) هو تقييم تأثيرات العلاجات المتقدمة خاصة منها البلدان المتقدمة هذا المرض راجع إلى خلل في استعمال الجلوكوز من طرف العضوية والذي يكون مراقب من طرف هرمون الأنسولين، يترجم هذا الخلل بإفراز الأنسولين أو بمقاومته من طرف الأنسجة المختصة. كشفت الدراسات الحديثة أن عدد المصابين بداء السكري حوالي 150 مليون مريض في العالم وهذا العدد قد يتضاعف حتى سنة 2025.

التحكم في هذا الداء ومراقبته يكون باستعمال أدوية تعمل على تخفيض نسبة السكر في الدم وبحمية غذائية مناسبة ولكن هذا المرض قد تتجم عنه أمراض أخرى تصيب خلل في التفاعلات الأيضية الخاصة بالدهم ويتسبب في ارتفاع نسبتها في الدم وارتباطها بالبروتينات المصلية، مثل: HDL, LDL, VLDL ، كولستيرول وهذا المرض المسمى بـ Dislipidémie التي تم تشخيصها عند المرضى المصابين بداء السكري من الصنف الثاني بنوعيها IIb, IIa حسب تقسيم فريدريكسون. عند أغلبية المرضى تم إيجاد خلل في نسبة الدهون في الدم التي تمثلت في إجراء التحاليل البيوكيميائية TG, CH, HDL, IDN.

تم تحديد العينة المتعرضة إلى مرض تصلب الشرايين والناجم من داء السكري والخلل في نسبة الدهون عن طريق إجراء حسابات خاصة بنسبة معينة بين التحاليل المجرات.

الكلمات المفتاح : داء السكري ، داء السكري غير تابع للأنسولين ، خلل في نسبة الدهم ، تصلب الشرايين ، بروتينات اليبيدية.

# ERATUM

Page	Ligne	Erreur	Correction
2	2	Hydrates de carbones.	Hydrates de carbone.
2	23	Puis les transformés.	Puis les transforment.
2	24	Et transportés	Et les transportent
2	21	Le métabolisme de lipides	Le métabolisme des lipides
4	12	Figure 2: (référence).	Figure 2: (Allain, 2005).
5	10	les quels	lesquels
11-22	En tête	BIOSYNTH7SE.	BIOSYNTHESE.
35	2	Au niveau l'hôpital.	Au niveau de l'hôpital.
7	1	Figure4 : Relation entre la glycémie l'insulinémie à jeun chez des sujets des degrés variés d'hypoglycémie.	Figure 4 : Relation entre glycémie et l'insulinémie à jeun chez des sujets avec des degrés variés d'hyperglycémie. D'après de Fronzo (Cha. Nut. Diet., 2001)
7	15	En générale	En général
7	4	Le diabète gestationnelle	Le diabète gestationnel
7	1	Figure 5 : Courbe de Starling du et pancréas pour la sécrétion de avec l'insuline	Figure 5 : Courbe de Star ling du pancréas pour la sécrétion d'insuline Cha. Nut. Diet., 2001)
10	2	supérieur	Supérieure
10	5	Quel que soit	Quelque soit
12	8	Entérocyte	Entérocyte
12	8	Entérocyte	Entérocyte
15	22	Hams ,et al,2000	Hams et al, 2000
16	5	Ils sont les plus volumineuses et les plus légères	Ils sont les plus volumineux et les plus légers
32	16	Risque Relatif	risque relatif
35	9	97,14% des hommes et 2,85% des femmes	79,06% des hommes et 20,93% des femmes cachexie
48	7		Ajouter ref (Foubert <i>et al.</i> , 1997).
55	11	d' d'une	d'une
Références			Foubert L, ... (1997), 2, p : 4
Page dernière de références	29	Dyslipédémie	Dyslipidémie

# ANNEXES

Tableau : Résultats d'analyse des paramètres biochimiques chez la population étudiée.

Malade	Sexe	AGE ans	Bilan	[Gly] g/l	[CH] g/l	[T, G] g/l	[HDL] g/l	[LDL] g/l
1	O <sub>3</sub>	64	1	1.99				
			2	2.25	1.56	0.80	0.4	1.01
			$\bar{x}$	2.12 ± 0,183	1.56	0.8	0.4	1.01
2	O <sub>3</sub>	63	1	1.87				
			2	2.23	1.07	0.72	0.27	0.66
			$\bar{x}$	2.05 ± 0,268	1.07	0.72	0.27	0.66
3	O <sub>3</sub>	87	1	1.86			1.05	
			2	2.34	1.35	0.56	0.31	0.95
			$\bar{x}$	2.1 ± 0,339	1.35	0.56	0,68 ± 0,523	0.95
4	O <sub>3</sub>	65	1	1.70				
			2	2.54	1.56	0.88	0.4	1.01
			$\bar{x}$	2.12 ± 0,593	1.56	0.88	0.4	1.01
5	O <sub>3</sub>	76	1	1.87				
			2	2.23	1.07	0.72	0.27	2.66
			$\bar{x}$	4.10 ± 0,254	1.07	0.72	0.27	2.66
6	O <sub>3</sub>	66	1	2.30				
			2	2.21				
			3	1.10	2.15	2.37	0.44	1.24
7	O <sub>3</sub>	87	1	1.86				
			2		1.35	0.56	0.3	0.95
			$\bar{x}$	1.86	1.35	0.56	0.3	0.95
8	O <sub>3</sub>	64	1	1.99				
			2		1.56	0.88	0.4	1.01
			$\bar{x}$	1.99	1.56	0.88	0.4	1.01
9	O <sub>3</sub>	70	1	2.3				
			2	2.21				
			$\bar{x}$	1.11 ± 0,063	2.15	2.37	0.44	1.24
10	O <sub>3</sub>	55	1	2.06	1.33	0.98		
			2	1.46	1.27	0.66	0.4	0.74
			$\bar{x}$	1.76 ± 0,424	1.3 ± 0,042	0.82 ± 0,226	0.4	0.74
11	O <sub>3</sub>	57	1	2.71				
			2	2.81	2.56	0.73	0.52	1.89
			$\bar{x}$	2.76 ± 0,070	2.56	0.73	0.52	1.89
12	O <sub>3</sub>	41	1	2.54	2.08	2.32	0.28	1.86
			2	1.76				
			3	1.76				



			$\bar{x}$	2.54 ± 0.450	2.08	2.32	0.28	1.88
13		48	1	3.33	-	-	-	-
	0.1		2	3.71	1.64	1.29	0.28	1.10
			3	-	1.47	1.50	0.35	0.82
			$\bar{x}$	3.52 ± 0.268	1.55 ± 0.120	1.39 ± 0.148	0.31 ± 0.035	0.97 ± 0.197
14		59	1	2.51	3.28	1.35	0.33	2.68
	0.1		$\bar{x}$	2.51	3.28	1.35	0.33	2.68
15		25	1	4.42	-	-	-	-
	0.1		2	-	1.85	1.76	0.21	1.29
			$\bar{x}$	4.42	1.85	1.76	0.21	1.29
16		70	1	3.30				
	0.1		2	1.87	1.92	1.47		
			3	2.75	1.79	0.61	0.31	1.36
			4	1.16	-			
			$\bar{x}$	2.27 ± 0.945	1.86 ± 0.091	1.04 ± 0.608	0.31	1.36
17		92	1	1.55	1.48	0.61	0.22	1.14
	0.1		$\bar{x}$	1.55	1.48	0.61	0.22	1.14
18		45	1	1.32			-	-
	0.1		2	2.19		0.83	0.3	1.63
			3	1.77				
			4	1.76		0.83	0.3	1.63
			$\bar{x}$	1.76 ± 0.355		0.83	0.3	1.63
19		71	1	1.59	-	-	-	-
	0.1		2	2.6				
			3	1.38				
			4	1.54	1.19	0.44	0.32	0.77
			$\bar{x}$	1.76 ± 0.555	1.19	0.44	0.32	0.77
20		74	1	2				
	0.1		2	2.03	1.44	1.04	0.23	1
			3	1.82				
			4	2.07				
			$\bar{x}$	1.98 ± 0.110	1.44	1.04	0.23	1
21		17	1	5.39				
	0.1		2	2.97	1.83	1.04	0.4	1.22
			$\bar{x}$	4.18 ± 1.711	1.83	1.04	0.4	1.22
22		52	1	2.57				
	0.1		2	3.25	2.54	1.67	0.35	1.86
			3	3.28				
			$\bar{x}$	3.030 ± 0.401	2.540	1.670	0.350	1.860
23		73	1	0.92				
	0.1		2	3.44	3.25	1.85	0.24	2.64

			-	2.18±				
			x	1,781	3.25	1.85	0.24	2.64
24		79	1	2.93				
	♂		2	2.89	2.25	1.03	0.56	1.48
			-	2.91±				
			x	0,028	2.25	1.03	0.56	1.48
25		72	1	2.4	2.04	0.85		
	♂		2		2.05	1.18	0.29	1.51
			3	2.9				
			4	1.22	1.75	0.78	0.21	1.23
			-	2.06±	1.9±	0.98±	0.25±	1.37±
			x	0,862	1,075	0,368	0,056	0,197
26		73	1	1.61				
	♂		2	1.8				
			3	1.72	1.52	1.31	0.22	1.04
			-	1.710±				
			x	0,095	1.520	1.310	0.220	1.040
27		66	1	4.61				
	♂		2	4.75	2.29	2.61	0.31	1.46
			3	4.68				
			-	4.68±				
			x	0,07	2.29	2.61	0.31	1.46
28		78	1	4.62				
	♂		2	3.8	1.91	1.25	0.33	1.33
			-	4.21±				
			x	0,579	1.91	1.25	0.33	1.33
29		79	1	1.62				
	♂		2	1.84	1.78	0.58	0.57	1.09
			-	1.73±				
			x	0,155	1.78	0.58	0.57	1.09
30		69	1	1.26				
	♂		2	4.21				
			3	4.79	1.41	1.38	0.24	0.9
			-	3.42±				
			x	1,892	1.41	1.38	0.24	0.9
31		64	1	5.7	2.01	1.08	0.43	1.36
	♂		2	1.6				
			-	3.65±				
			x	2,899	2.01	1.08	0.43	1.36
32		72	1	4.5				
	♂		2	5.08	1.9	0.78	0.45	1.29
			-	4.79±				
			x	0,410	1.9	0.78	0.45	1.29
33		62	1	3.16				
	♂		2	0.58	1.75	0.84	0.6	0.98
			-	1.87±				
			x	1,824	1.75	0.84	0.6	0.98
34		88	1	2.87	1.54	0.68	0.23	1.1
	♂		2	1.87	1.76	1.10	0.31	1.32

			$\bar{x}$	2.37± 0,707	1.65± 0,155	0.89± 0,296	0.27± 0,056	1.21± 0,155
35		73	1	2.07				
			2		2.49	1.59	0.38	1.79
			$\bar{x}$	2.67	2.49	1.59	0.38	1.79
36	♀	95	1	1.86				
			2	2.26	2.35	0.93	0.55	0.61
			$\bar{x}$	2.06± 0,282	2.35	0.93	0.55	0.61
37		45	1	2.53				
	♀		2	2.55	1.75	2.15	0.41	0.91
			$\bar{x}$	2.54± 0,014	1.75	2.15	0.41	0.91
38		75	1	1.99				
	♀		2	2.29	1.58	2.52	0.33	0.75
			$\bar{x}$	2.14± 0,212	1.58	2.52	0.33	0.75
39		52	1	1.74	2	1.2		
	♀		2	1.89	2.1	1.7		
			3	1.65				
			$\bar{x}$	1.76± 0,121	2.05± 0,070	1.5± 0,353	0.39	1.36
40		66	1	2.2	1.7	2.1		
	♀		2	3	2.1	2.68		
			$\bar{x}$	2.6± 0,565	1.9± 0,282	2.39± 0,410	0.34	1.09
41		61	1	2.15	2.42	0.77	0.42	1.85
	♀		2	1.31				
			$\bar{x}$	1.73± 0,593	2.42	0.77	0.42	1.85
42		70	1	1.76		0.8		
	♀		2	1.6	2.78	1.56		
			$\bar{x}$	1.68± 0,113	2.78	0.78± 0,537	0.59	2.03
43		73	1	1.87				
	♀		2	2.23	1.71	1.33	0.44	0.99
			$\bar{x}$	2.05± 0,254	1.71	1.33	0.44	0.99

**Présenté par :**

**LAHMAR Samia  
MEDJOU DJ Zina  
MAHMOUDI Karima**

**Dirigé par : M<sup>elle</sup> BENGUEDOUAR L.**

**Date de Soutenance : 27 Septembre 2005**

## **Titre : Dyslipidémie chez le Diabétique Non Insulino Dépendant**

### **Résumé**

Le diabète de type II -maladie de l'homéostasie du glucose- est un problème majeur de santé publique. Il est due à un trouble de l'assimilation du glucose par l'organisme qui est normalement contrôlé par l'insuline se traduisant par une insulinosécrétion et une insulino-résistance. Des données épidémiologiques récentes révèlent qu'il y a environ 150 millions de diabétique dans le monde et que leur nombre pourrait bien doubler d'ici 2025. Cette maladie est habituellement contrôlée par un régime alimentaire et les antidiabétiques oraux mais, elle complique à terme d'anomalies dégénératives ; généralement en un syndrome métabolique relatif à une dyslipidémie, représentée par des anomalies qualitatives et quantitatives du bilan lipidique touchant une hausse des taux de VLDL, des LDL-c (mauvais cholestérol) et des triglycérides et une baisse du HDL-c (bon cholestérol).

Le présent travail a pour but de détecter les anomalies des lipides et lipoprotéines plasmatiques chez une population de diabétiques de type II afin de personnaliser les patients dyslipidémiques et pouvoir les classer selon Frederickson. Des cas de dyslipidémie de type IIa et IIb ont été identifiés. Le calcul des différents rapports entre les paramètres biochimiques du bilan lipidique nous a permis de relever les cas de malades développant un facteur de risque de maladies athéromateuses.

**Mots clés :** Diabète, DNID, Dyslipidémie, Athérosclérose, Lipoprotéines.

### **Devant le Jury :**

**Président : Dr. LAHOUEL M.  
Examineur : Mr. KEBIECHE M.  
Encadreur : M<sup>elle</sup> BENGUEDOUAR L.**

**Promotion 2004/2005**