
LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES TABLEAUX ET DES FIGURES

ABCA1	: ATP Binding Cassette Transporter A1
ADA	: American Association of Diabetes
ADH	: Hormone antidiurétique
ADO	: antidiabétique oraux
AFSSAPS	: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AGL	: Acide Gras Libre
ANAES	: Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation de la santé
AOMI	: Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs
Apo	: apolipoprotéines
ARN	: Acide ribonucléique
ATP	: Adénosine triphosphate
C	: Carbone
CE	: Cholestérol estérifié
CETP	: cholesteryl ester transfer protein
CM	: Chylomicrons
CML	: cellules musculaires lisses
CT	: Cholestérol total
EAL	: exploration d'une anomalie lipidique
FABPc	: Fatty Acid Binding Protein cytosoliques
FDR	: facteur de risque
HAS	: Haute Autorité de Santé
HDL-C	: High Density Lipoprotein
HGPO	: hyperglycémie provoquée par voie orale

HMG-CoA	: hydroxy-méthyl-glytaryl-coenzyme A réductase
HSPG	: protéoglycane à héparanes sulfates
HTA	: Hypertension artérielle
IDF ou FID	: International Association of Diabetes ou Fédération Internationale du Diabète
IDL	: Intermediate Density Lipoprotein
IGF1	: Insulin-like growth factor I
IMC	: Indice de Masse Corporelle
LCAT	: lécithine-cholestérol-acyl-transférase
LDL-C	: Low Density Lipoprotein
Lp(a)	: lipoprotéine (a)
LPL	: Lipoprotéine lipase
LRP	: LDL-receptor-related protein
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
pH	: potentiel d'hydrogène
PL	: phospholipides
RCV	: risque cardiovasculaire
TG	: Triglycerides
TGF	: Transforming Growth Factor
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
VLDL	: Very Low Density Lipoprotein

LISTE DES TABLEAUX

N°	Titre du tableau
1	Les différentes classes de lipoprotéines
2	Classification des dyslipidémies selon Fredrickson
3	Causes des dyslipidémies secondaires
4	Facteurs de risque cardiovasculaire devant être pris en compte pour le choix de l'objectif thérapeutique selon les valeurs de LDL-cholestérol
5	Données anthropométriques de notre série
6	Répartition des patients par facteur de risque cardiovasculaire
7	Caractéristiques du profil lipidique de la série
8	Relation entre les désordres lipidiques et les différentes complications
9	Variation moyenne du bilan lipidique de la série avec hbA1c normal avec ou sans traitement hypolipémiant
10	Variation moyenne du bilan lipidique de la série avec hbA1c moins bien équilibrée en fonction du traitement hypolipémiant
11	Variation moyenne du bilan lipidique de la série avec hbA1c mal équilibrée en fonction du traitement hypolipémiant
12	Répartition des patients selon l'âge et le sexe dans différentes études
13	Pourcentage des facteurs de risques cardio-vasculaires dans notre série
14	Comparaison des différents pourcentages du bilan lipidique de diverses études

LISTE DES FIGURE

N°	Titre de la figure
1	Altération de la cellule bêta pancréatique dans le diabète de type
2	Représentation des voies endogène, exogène et inverse du métabolisme des lipoprotéines
3	Principales anomalies lipidiques au cours du diabète de Type 2.
4	Valeurs normales du bilan lipidique
5	Valeurs de références de l'hbA1c chez le diabétique type 2
6	Répartition selon le sexe
7	Répartition du cumul des facteurs de risque dans la population d'étude
8	Répartition suivant le haut risque cardiovasculaire
9	Répartition des complications diabétique chez les patients par pourcentage
10	Répartition des patients suivant les intervalles du LDL-C sous un traitement hypolipémiant
11	Répartition des patients suivant les intervalles du LDL-C sous un traitement hypolipémiant
12	Prévalence de la dyslipidémie en fonction du sexe
13	Variation du LDL-C avec ou sans traitement hypolipémiant avec HbA1c < 7
14	Variation des TG avec ou sans traitement hypolipémiant avec HbA1c < 7
15	Variation du LDL-c avec ou sans traitement hypolipémiant avec $7 \leq \text{HB1AC} < 8$
16	Variation des TG avec ou sans traitement hypolipémiant avec $7 \leq \text{HB1AC} < 8$
17	Variation du LDL-C avec ou sans traitement hypolipémiant avec $\text{HB1AC} \geq 8$
18	Variation des TG avec ou sans traitement hypolipémiant avec $\text{HB1AC} \geq 8$.

PLAN

INTRODUCTION.	8
Chapitre I- LE DIABETE DE TYPE 2	10
1. Généralités et épidémiologie	10
2. Aspect physiopathologique du diabète de type 2.....	10
3. Diagnostic du diabète de type 2.	13
4. Les complications du diabète	14
4.1. Les complications aiguës.	14
4.2. Les complications dégénératives.....	14
4.2.1. Macro-angiopathie diabétique	15
4.2.2. Micro-angiopathie diabétique	15
Chapitre II- LES LIPIDES	18
1. Lipoprotéines	18
1.1 Structure générale des lipoprotéines.....	18
a- Lipides.....	18
b- Apolipoprotéines	19
2 Classification des lipoprotéines.....	19
a- Chylomicrons	20
b- VLDL	20
c- IDL et LDL	20
d- HDL.	20
3. Métabolisme des lipoprotéines	21
Chapitre III- DYSLIPIDEMIES ET RISQUE CARDIOVASCULAIRE	24
1. Définition de la dyslipidémie	24
2. Classification des dyslipidémies	24

2.1. Les dyslipidémies primitives	24
2.2. Les dyslipidémies secondaires	26
2.3. La dyslipidémie du diabète	27
3. Physiopathologie de la dyslipidémie du diabétique de type 2.	27
3.1. Lipoprotéines riches en triglycérides	28
3.2. Les LDL	29
3.3. Les HDL	30
3.4. Les protéines de transfert	30
4. Les facteurs de risque cardiovasculaires associés à une dyslipidémie	33
Chapitre IV- PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE LA DYSLIPIDEMIE DU	
DIABETIQUE DE TYPE 2	35
PARTIE PRATIQUE.....	37
PATIENTS ET METHODES	39
1. Patients	39
2. Méthodes.	40
2.1. Les paramètres biologiques	40
2.1.1. Les paramètres du bilan lipidique.....	40
2.1.2. Le paramètre de l'équilibre glycémique : HbA1c	42
3. Exploitation statistique	43
3.1. Analyse descriptive	43
3.2. Analyse comparative	43
Fiche d'exploitation.....	44
RESULTATS	46
1. ETUDE DU PROFIL LIPIDIQUE DU DIABETIQUE DE TYPE 2	47
1.1. ETUDE DESCRIPTIVE	47
1.1.1. Données anthropométriques	47

1.1.2. Répartition des patients selon le sexe	48
1.1.3. Répartition des patients en fonction des facteurs de risque cardiovasculaires	49
1.1.4. Répartition selon le nombre des facteurs de risque chez un patient	50
1.1.5. Classification haut risque cardiovasculaire	51
1.1.6. Répartition selon les complications du diabète	52
1.2. Etude analytique du profil lipidique	53
1.2.1. Le profil lipidique de la série	53
1.2.2 Représentation de la variation du LDL-C dans la série d'étude. ...	54
1.2.3. Répartition de la dyslipidémie en fonction du sexe	56
1.2.4. Relation entre la dyslipidémie et les différentes prédispositions aux complications du diabète	56
2. Relation entre la dyslipidémie et l'équilibre diabétique	57
2.1. Représentation graphique de l'évolution du bilan lipidique	62
2.2. Répartition des traitements utilisés dans notre série	68
DISCUSSION	69
CONCLUSION	78
LIMITES ET PERSPECTIVES	80
RESUME	82
REFERENCES	88

INTRODUCTION

Le diabète de type 2 est une maladie multifactorielle. Avec des profils plutôt préférentiels que d'autres, cette pathologie est rencontrée dans le monde entier chez toutes les races, les unes plus atteintes que les autres. Il est caractérisé par un taux élevé de glucose dans le sang dû à une insuffisance relative de l'action de l'insuline (insulinorésistance). Le diabète, par sa chronicité, est susceptible de provoquer bien des complications, la dyslipidémie s'inclut parmi cette gamme de complications. Du point de vue quantitatif, il est souvent rencontré, au cours du diabète de type 2, une augmentation des triglycérides (TG) accompagnée d'une diminution du HDL cholestérol (HDL-C) sans hypercholestérolémie franche. Les anomalies qualitatives touchent généralement les VLDL de grande taille. Les LDL et HDL s'enrichissent en TG, les LDL subissent aussi une oxydation et, pour ce cas spécifique du diabète, une glycation des apolipoprotéines contribue à la modification qualitative des lipoprotéines.

L'objectif de notre travail est d'abord de définir et caractériser le profil lipidique du patient diabétique de type 2 dans une série de diabétiques suivis au service de diabétologie de l'Hôpital Militaire de Meknès et d'analyser, dans un deuxième temps, les changements dudit profil chez ces patients avant et après équilibre du diabète et avec ou sans traitement hypolipémiant.

Chapitre I- Le diabète de type 2

1. Généralités et épidémiologie

Le diabète est un problème de santé publique, selon les estimations de l’OMS, le taux de prévalence du diabète dans la population adulte est de 12,4 %. Au Maroc, 14% de la population adulte est touchée par le diabète soit environ 2 000 000 diabétiques. Le terme de diabète recouvre essentiellement deux entités différentes¹ :

- le diabète de type 1 (insulinodépendant), qui survient le plus souvent chez le sujet jeune. Il est dû à une destruction des cellules bêta par un mécanisme auto-immun. Il représente environ 10% des diabètes.
- le diabète de type 2 (non insulinodépendant)qui représente environ 90 % des diabètes, il pose un problème majeur de santé publique, sa prévalence ne cesse d'augmenter aussi bien dans les pays développés que dans les pays en voie de développement suite à l'urbanisation, sédentarité et le changement des habitudes alimentaires².

2. Aspect physiopathologique du diabète de type 2

Le diabète est défini par une hyperglycémie survenant lorsque la quantité d’insuline plasmatique n’est plus suffisamment produite et/ou assez active par rapport aux besoins de l’organisme. La physiopathologie à l’origine de cette carence est complexe et hétérogène. Outre les facteurs génétiques et environnementaux, les travaux de recherche révèlent désormais l’importance de l’épigénétique, de la fonction intestinale et du microbiote comme des acteurs clés dans le développement des différents types de diabète².

Dans l’histoire de la maladie, la perte relative ou absolue de la sensibilité de l’insuline précède le dysfonctionnement des cellules bêta pancréatiques. Ce défaut

fonctionnel serait ensuite accompagné par une réduction de la masse totale des cellules béta, ce qui participerait au développement de la maladie. Une augmentation de la mort des cellules béta par apoptose, possiblement associée avec une non- et/ou dé-différentiation des cellules béta, est une des causes principales de la diminution de cette masse³. Une diminution de la prolifération et de la néogenèse pourrait aussi contribuer à la perte de la masse béta pancréatique⁴. Ce dysfonctionnement des cellules béta pancréatiques pourrait être favorisé par des facteurs génétiques. En effet, l'héritabilité du DT2 a été estimée à plus de 40 %. Les études d'association pangénomiques ont révélé de nombreux gènes de susceptibilité du DT2 (> 100), dont la majorité d'entre eux jouent un rôle dans la sécrétion de l'insuline et la survie des cellules béta^{5,6}. L'excès d'apport lipidique et l'insulino-résistance systémique, associés avec l'obésité, joueraient un rôle clé dans le déclin de la masse et de la fonction des cellules béta⁷ (figure 1).

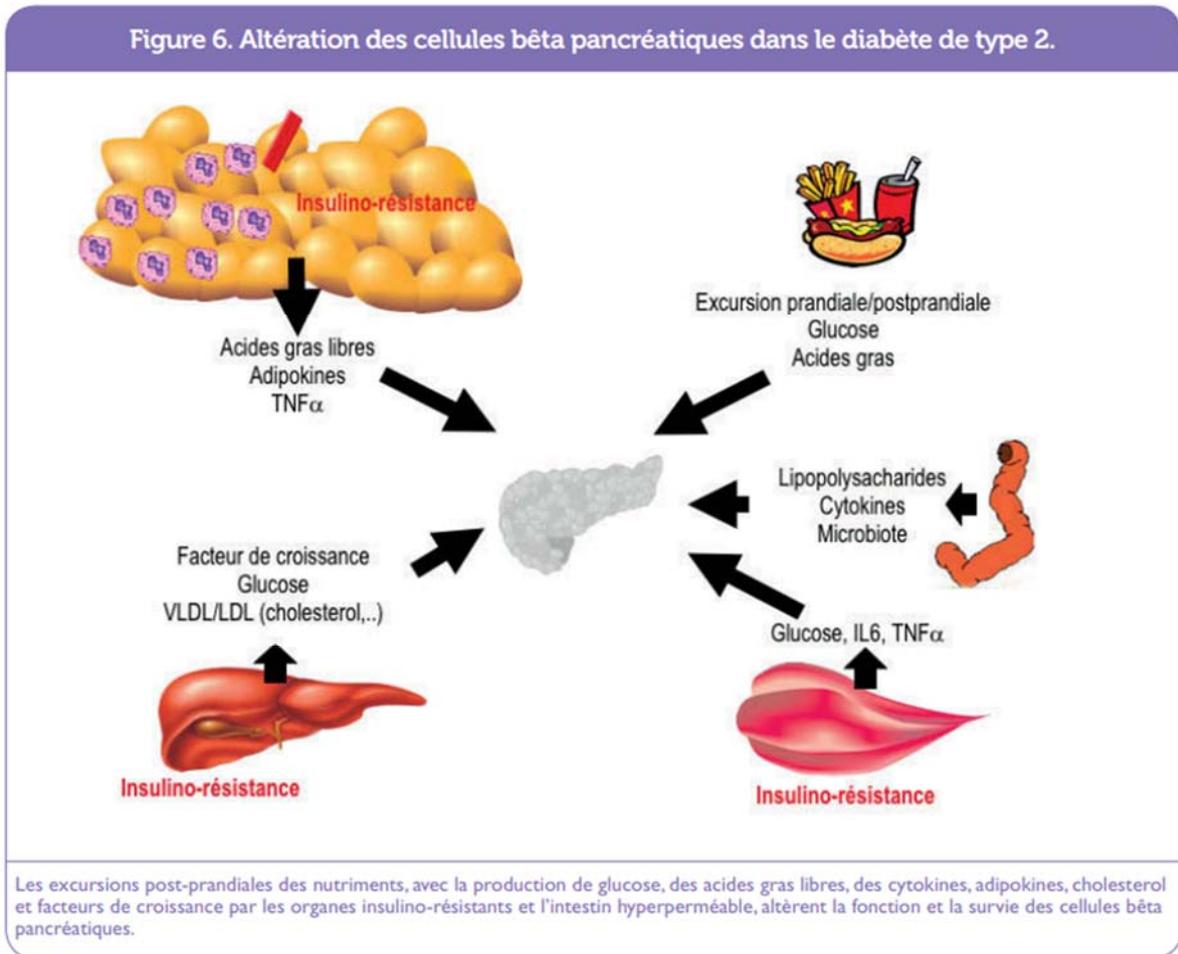


Figure 1: Altération des cellules bêta pancréatiques dans le diabète de type 2 ³.

L'inflammation chronique de faible grade, induite par l'hyperlipidémie contribue à aggraver l'insulino-résistance et le rôle diabétogène de l'obésité⁸. En effet, l'exposition chronique des tissus insulino-sensibles aux cytokines pro-inflammatoires entraînent une insulino-résistance ⁹. De même, les cellules bêta pancréatiques exposées longuement aux cytokines pro-inflammatoires sont incapables de sécréter de l'insuline en réponse au glucose et finissent par mourir par apoptose ¹⁰. Cette inflammation chronique pourrait aussi être induite par une augmentation de la perméabilité intestinale et un changement de composition du microbiote, aussi observés chez les sujets obèses présentant un DT2 ¹¹. Cette hypothèse est confortée par le fait que l'introduction d'une flore intestinale de

donneurs minces chez des patients obèses améliore leur sensibilité à l'insuline ¹². Les mécanismes intracellulaires via lesquels l'obésité peut induire le dysfonctionnement des cellules bêta pancréatiques ont été ainsi en partie identifiés.

Au côté de l'activation du stress du réticulum endoplasmique qui diminue la capacité des cellules bêta à produire de l'insuline et active l'apoptose ¹³, l'altération de l'expression de gènes clés du fonctionnement et de la survie des cellules bêta par des mécanismes épigénétiques a été observée ¹⁴. Cette modification de l'expression des gènes pourrait-être la conséquence de modifications du niveau de la méthylation de l'ADN comme le soulignent les études pan-génomiques du méthylome de l'ADN et les analyses systématiques de l'expression des gènes réalisés à partir des îlots de patients diabétiques de type 2 ¹⁵.

3. Diagnostic du diabète de type 2

Cliniquement, le diabète type 2 s'installe de façon insidieuse et peut être découvert lors d'un bilan systématique. Parmi les signes cliniques évocatrices de diabète. On note :

- Le syndrome polyuro polydipsique avec soif intense et augmentation de la fréquence des mictions surtout la nuit (réveils nocturnes);
- Fatigue et somnolence ;
- Faim exagérée avec amaigrissement ;
- Vision embrouillée ;
- infections récidivantes ou traînantes (prurit vulvaire chez la femme et balanite chez l'homme);

Le diagnostic est affirmé par un dosage biologique dans l'un des cas suivants¹⁵:

- 1- Glycémie à jeun (prélèvement de sang veineux) $\geq 1,26$ g/l (6.9 mmol/l), réalisée après au moins 8h de jeûne à 2 reprises.

2- En cas de symptômes cliniques d'hyperglycémie avec glycémie $\geq 2,00$ g/l (11 mmol/l)

4. Les complications du diabète¹⁶

Le diabète de type 2 expose à de nombreuses complications qui font intervenir des mécanismes complexes associant hyperglycémie, insulino-résistance, inflammation de bas-grade et athérogénèse accélérée. Les complications grèvent le pronostic du diabète et ont des formes cliniques particulières et sont parfois silencieuses. Le diabète de type 2 est à considérer comme un facteur de risque cardiovasculaire indépendant.

4.1. Les complications aiguës

Elles sont l'un des motifs les plus fréquents d'admission aux urgences et en réanimation. Leurs physiopathologies étant très proches, on distingue :

- L'hypoglycémie : 1^{ère} urgence métabolique du diabétique, peut mettre en jeu le pronostic vital. Elle est due à une baisse anormale de la glycémie.
- L'acidocétose diabétique : Complication hyperglycémique la plus fréquente du diabétique principalement de type 1 mais aussi de type 2. Elle résulte d'une carence insulinique.
- Le coma hyperosmolaire : survient surtout chez les sujets âgés, caractérisée par une déshydratation majeure avec une hyperosmolarité hyperglycémique et troubles de la conscience sans cétose.
- L'acidose lactique : rare mais très grave, liée essentiellement au non-respect des contre indications de la metformine.

4.2. Les complications dégénératives

La physiopathologie des complications dégénératives est complexe. Pour la résumer, on peut dire qu'on passant par plusieurs mécanismes, elle fait intervenir¹⁷ :

- Les facteurs métaboliques comme la voie des polyols en cas d'excès de glucose, la glycosylation non-enzymatique, les anomalies du métabolisme des acides gras essentiels, le stress oxydatif et la carence en peptide C ;
- Les facteurs de croissance comme la VEGF (vascular endothelial growth factor), l'IGF1 (Insulin-like growth factor I), la TGF (transforming growth factor)
- Les facteurs vasculaires notamment la protéine-kinase CP, la diminution de la synthèse de l'oxide nitrique, ...
- Les facteurs génétiques
- Enfin, d'autres interactions entre les différents facteurs physiopathologiques.

4.2.1. Macro-angiopathie diabétique

La macroangiopathie est définie comme l'atteinte des artères de moyen et gros calibre. Elle regroupe les atteintes des artères coronaires, des artères à destinée cervicale et des artères des membres inférieurs. Elle représente la principale cause de mortalité dans le diabète, qu'il s'agisse du diabète de type 1 ou 2. L'athérosclérose est beaucoup plus fréquente et sévère chez le diabétique que dans la population générale. Les lésions touchent non seulement les gros troncs, mais aussi, et ceci est particulier au diabète, les artères plus distales. Ces atteintes distales et souvent diffuses rendent plus difficiles les perspectives de traitement chirurgical tant en ce qui concerne les coronaires que les membres inférieurs.

4.2.2. Micro-angiopathie diabétique

La classique triopathie diabétique regroupe la rétinopathie, la néphropathie et la neuropathie diabétique. Il est aujourd'hui prouvé que l'équilibre du diabète, permet d'en prévenir l'apparition ou d'en freiner l'évolution.¹⁸

a-La rétinopathie diabétique

La rétinopathie diabétique est la quatrième cause de perte de l'acuité visuelle chez les diabétiques de plus de 65 ans. Sa prévalence précise est mal connue. Selon

les données d'ENTRED, 7,9 % des diabétiques de type 2 présenteraient une rétinopathie relevant d'un traitement et 3,9 % auraient une atteinte sévère de l'acuité visuelle d'un oeil. Elle est la conséquence de l'hyperglycémie chronique mais son évolution est aussi influencée par l'équilibre tensionnel et, à un moindre degré, lipidique. Elle s'inscrit dans la polyopathie ophtalmologique liée au vieillissement – dont elle majore les méfaits – mais se caractérise par une moindre évolutivité. L'oedème maculaire est plus fréquent que la rétinopathie proliférante. Une surveillance ophtalmologique annuelle est indispensable afin de permettre la mise en oeuvre précoce des moyens thérapeutiques¹⁸.

b. La néphropathie diabétique

la glucotoxicité joue un rôle primordial dans le processus qui mène à la néphropathie. L'hyperglycémie constante favorise des réactions spontanées non enzymatiques entre le glucose, les lipides et les protéines pour donner les produits de glycation avancée et irréversibles à l'amélioration glycémique. Ces produits s'accumulent dans le rein du diabétique et réagissent avec les récepteurs à la surface des macrophages et des cellules endothéliales. Les macrophages libèrent alors des cytokines qui favorisent la fibrose et le remodelage du parenchyme rénal.

Aussi l'hyperglycémie entraîne-t-elle précocement une vasodilatation rénale favorisant l'augmentation du débit de filtration glomérulaire. L'HTA et l'activation de la protéine kinase C sont aussi des facteurs essentiels dans la progression des lésions glomérulosclérosantes et de l'insuffisance rénale. Certaines études montrent que les facteurs génétiques jouent aussi un rôle considérable dans le développement d'une néphropathie diabétique.

Le diagnostic de la néphropathie est réalisé lors de la détection des protéines (albumine) dans les urines. Sa prévalence dans le diabète de type 2 est évaluée à entre

15 et 20% [23]. La glomérulopathie évolue au fil des années et peut aboutir au stade d'insuffisance rénale chronique terminale.

c. La neuropathie diabétique

Cette complication est estimée de façon variable selon les critères utilisés pour la définir. Sa prévalence serait d'environ 50 % après 65 ans. Comme pour la rétinopathie, l'hyperglycémie et la durée d'évolution du diabète sont les deux facteurs déterminants principaux mais il peut exister des neuropathies sans rétinopathie. En fait, la physiopathologie de l'effet neurotoxique de l'hyperglycémie chronique est complexe et fait intervenir les produits terminaux de la glycation, le stress oxydatif, l'activation de la voie des polyols, le nitrite oxyde et l'atteinte ischémique des vasa-nervorum. L'expression clinique est multiple car les lésions touchent aussi bien le système nerveux périphérique que le système nerveux autonome¹⁸ (mono-neuropathie, polynévrite ..).

Chapitre II– LES LIPIDES

Les lipides sont des molécules strictement hydrophobes ou amphiphiles (une partie hydrophobe et une partie hydrophile), caractérisés par leur insolubilité dans l'eau et, au contraire, par leur solubilité dans les solvants organiques non polaires. Leur transport dans le compartiment plasmatique est assuré par les lipoprotéines qui sont des macromolécules hydrosolubles ¹⁹.

Les lipoprotéines et leur métabolisme ont fait l'objet d'une attention particulière dès la fin des années 1940 lorsque les études de population ont démontré sans ambiguïté que le cholestérol présent dans les lipoprotéines plasmatiques constitue un facteur hautement prédictif du risque cardiovasculaire ²⁰.

I– les lipoprotéines

1.1 Structure générale des lipoprotéines

Les lipoprotéines comportent un cœur hydrophobe constitué de lipides neutres (esters de cholestérol et triglycérides) recouvert d'une enveloppe amphiphile dont les constituants principaux sont les phospholipides, le cholestérol non estérifié et les apolipoprotéines²⁴.

a–Les lipides

Les lipides des lipoprotéines sont présents dans les cellules intestinales à partir des apports alimentaires ou synthétisés dans les cellules hépatiques (origine endogène).

L'alimentation apporte environ 100g par jour de triglycérides (40% de l'énergie) et 0.30 à 0.50g de cholestérol alors que l'organisme synthétise environ 1g/j de cholestérol ²¹.

b-Apolipoprotéines

Les apolipoprotéines (ou apoprotéines) sont des protéines fabriquées par le foie impliquées dans le transport des lipides dans le sang. Elles sont associées aux lipides par des liaisons faibles (Van der waals, liaisons hydrogènes et liaisons hydrophobes)

Elles ne sont pas seulement des protéines de structure mais également des cofacteurs enzymatiques et des ligands de récepteurs spécifiques. Leur structure et leurs variations génétiques influencent de façon majeure le métabolisme des lipoprotéines ²².

2. Classification des lipoprotéines

Selon leur composition et leurs propriétés physiques, les lipoprotéines sont classées dans le (Tableau 1). Les lipoprotéines sont de différents types, différenciés par leurs densités, leurs diamètres et leurs poids moléculaire. Leur différence de densité est due à la proportion en protéine, en effet plus le complexe contient de protéine plus la densité est importante, et plus il contient de lipide plus la densité est faible.

Tableau 1 : Les différentes classes de lipoprotéines²³

Classe	Densité (g/L)	Mobilité électrophorétique	Diamètre (nm)	Masse 10 ⁶ Da	Principales apolipoprotéines	Composition% (C/P/A/T/CE)
CM	0,93	Origine	75-1 200	>150	B ₄₈ . C. E	2/7/2/86/3
VLDL	0,93-1,006	Préβ	30-80	5-130	B. C. E	7/18/8/55/12
IDL	1,006-1,019	Préββ	25-35	4	B. C. E	9/19/19/23/19
LDL	1,019-1,063	B	18-25	3	B	8/22/22/6/42
HDL ₂	1,063-1,125	A	9-12	10	A _I . A _{II}	5/33/40/5/17
HDL ₃	1,125-1,21	α	5-9	8	A _I	4/35/55/3/13
Lp(a)	1,055-1,12	pré-β	25-30	25	(a). B	9/9/34/3/36

*CM: chylomicron; C: cholestérol libre ; CE: cholesterol esterifiés ; P: phospholipids ; T: triglycerides ;
A: apolipoprotéines*

a- Chylomicrons

Les chylomicrons sont des particules synthétisées par les entérocytes, de grande taille (75 à 1200 nm) et de très faible densité ($d < 0,93$).

Secrétés dans la lymphe d'où ils rejoignent la circulation sanguine, les CM transportent des triglycérides (TG) et du cholestérol d'origine alimentaire. Dans le plasma, ces TG sont rapidement hydrolysés sous l'action de la lipoprotéine lipase, en donnant naissance à des particules résiduelles appauvries en triglycérides²³. Ces particules sont appelées chylomicron-rémnants et elles seront captées par le foie principalement à l'aide du récepteur LDL-receptor-related protein (LRP)²⁴.

b-VLDL

Les VLDL transportent les triglycérides hépatiques. Elles sont plus petites (30 à 80 nm) que les chylomicrons et de densité intermédiaire (0,93 à 1,006). Elles contiennent 92 % de lipides répartis en triglycérides (55 %), phospholipides (18 %) et cholestérol (19 %). Les protéines représentent 8 % de leur masse²³.

c-IDL et LDL

Les IDL et les LDL sont plus petites (25 à 35 nm et 18 à 25 nm) et plus denses (1,006– 1,019 et 1,019–1,063) que les VLDL. Les protéines représentent 19 et 22 %, et le cholestérol respectivement 40 à 50 % de la masse des lipides. Les VLDL aboutissent après l'hydrolyse des TG par la lipoprotéine lipase à la formation d'Intermediate density lipoproteins (IDL) qui sont, pour une partie internalisées par les récepteurs hépatiques E et B/E (reconnaissance de l'apoE) et pour le reste dégradées par la triglycéride lipase hépatique (TGLH) aboutissant à la formation de LDL. L'apoB100 est la principale protéine des VLDL, IDL et LDL²³.

d- HDL

HDL Les HDL sont les plus petites (5 à 12 nm) et les plus denses (1,063 à 1,21). Les protéines constituent 40 à 55 % de leur masse totale, les phospholipides (30 à 35

%) et le cholestérol (47 à 22 %) et se sont les principaux lipides. Les apolipoprotéines A-I et A-II assurent l'intégrité des HDL plasmatiques ²³ .

3- Métabolisme des lipoprotéines

Le métabolisme des lipoprotéines est réalisé par un ensemble de réactions nombreuses et complexes. Les grandes étapes de ce métabolisme sont sous la dépendance d'enzymes, de protéines de transfert et de récepteurs qui assurent la captation cellulaires des lipoprotéines .Trois enzymes jouent un rôle important dans le métabolisme des lipoprotéines plasmatiques: la lipoprotéine lipase (LPL), la lipase hépatique (LH) et la lécithine-cholestérolacyl-transférase (LCAT).

Le métabolisme des lipoprotéines comporte trois voies principales : la voie exogène, la voie endogène et la voie de retour ou encore appelée la voie inverse.

*Voie exogène :

La voie exogène permet le transfert des lipides alimentaires vers le foie par l'intermédiaire des chylomicrons synthétisés par l'intestin qui contiennent l'apoB-48 et l'apoC-II. Sous l'action de la LPL, les chylomicrons sont hydrolysés dans le compartiment vasculaire et libère des acides gras libres et aussi aboutit à la formation de résidus de chylomicrons ou remnants appauvris en triglycérides, qui seront captés par le foie²⁵.

Les acides gras ainsi libérés vont partiellement être capté par les cellules musculaires pour être utilisés comme source d'énergie et par les adipocytes pour y être stockés transitoirement et libérés dans la circulation durant la période jeûne²⁶.

- Voie endogène :

Cette voie répartit les TG et le cholestérol du foie vers l'ensemble des tissus par l'intermédiaire des VLDL et des LDL. Le foie excrète les VLDL qui présentent à leur surface l'ApoB-100, l'ApoE et l'ApoC-II. Les TG des VLDL sont hydrolysés par la LPL

ce qui libèrent les AG et transforment les VLDL en IDL, les IDL sont soit captées directement par le foie grâce à un récepteur spécifique « Récepteur : LDL-Receptor Related Protein (LRP) » soit transformées en LDL sous l'action de la lipase hépatique, les LDL sont captées par les cellules hépatiques ou par les cellules périphériques grâce à leur liaison à un récepteur spécifique membranaire « LDL-récepteur ou récepteur B/E » qui permettent l'internalisation du cholestérol dans les cellules par un mécanisme d'endocytose^{30 ;31} .

- Voie de retour ou voie inverse :

Correspondant au métabolisme des HDL qui assurent le retour du cholestérol des tissus périphériques vers le foie.

Une fraction des HDL appelé pré β -HDL sont capables de capter le cholestérol libre présent dans la membrane plasmique des cellules, puis le cholestérol est estérifié dans le plasma par la LCAT. Les esters de cholestérol des HDL sont ensuite transférés vers les lipoprotéines VLDL et LDL grâce à une protéine plasmatique, la CETP. Les esters de cholestérols vont pouvoir ainsi en grande partie atteindre ainsi le foie et être excrété dans la bile ^{30 ;31} .

Lipoprotéines et transport des lipides
Métabolisme des lipoprotéines - Vue d'ensemble
Schéma général des voies exogène, endogène et inverse

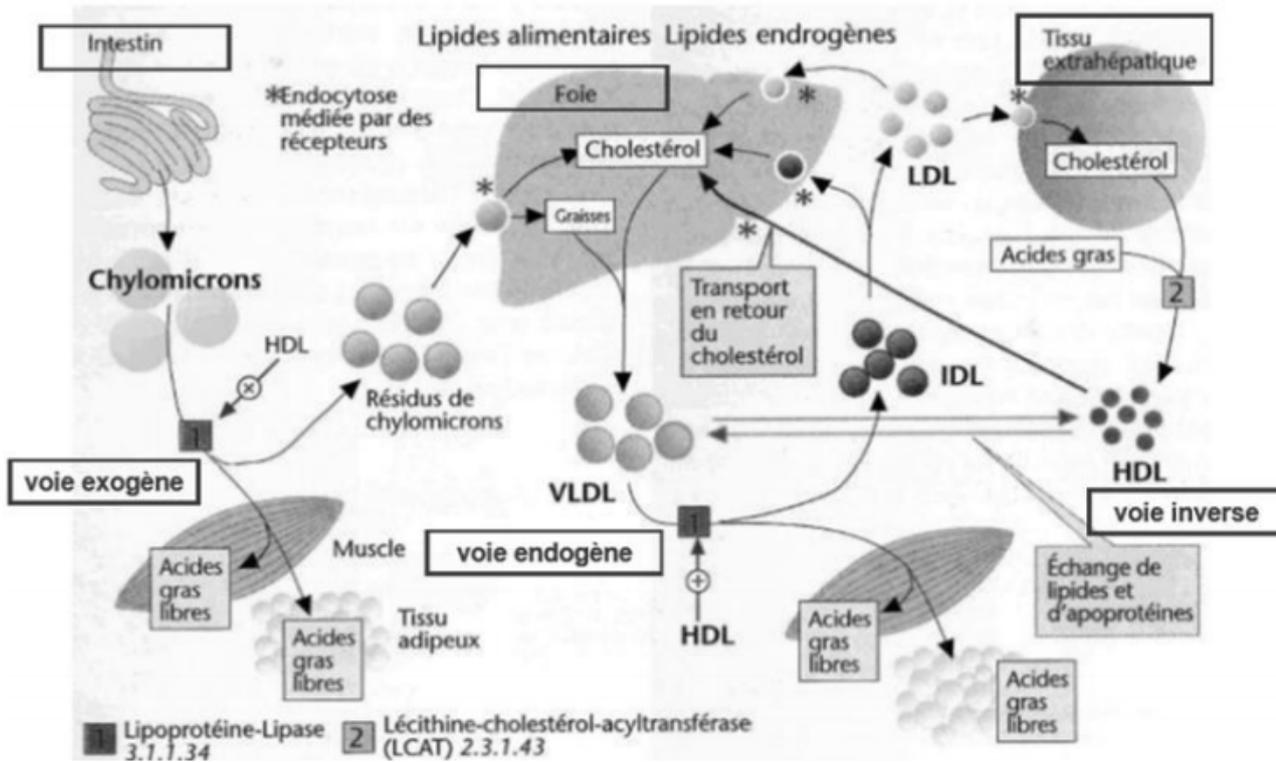


Figure 2 : Représentation des voies endogène, exogène et inverse du métabolisme des lipoprotéines²⁷

Chapitre III- DYSLIPIDEMIES ET RISQUE CARDIOVASCULAIRE

1. Définition de la dyslipidémie

La dyslipidémie est une anomalie qualitative ou quantitative d'un ou de plusieurs lipides plasmatiques : cholestérol total (CT) et ses fractions, HDL-cholestérol (HDL-c), LDL-cholestérol (LDL-c), triglycérides (TG)²⁸.

La recherche d'une dyslipidémie est fondée sur les examens biologiques dits d'exploration d'une anomalie lipidique » (ou EAL) comportant le dosage du cholestérol total (CT), du HDL-cholestérol (HDL-c) et des triglycérides (TG). Le plus souvent, le LDL-cholestérol (LDL-c) est calculé selon la formule de Friedewald. En l'absence de facteurs de risque (FDR) cardiovasculaire associés, le bilan est considéré comme anormal si LDL-c \geq 1,60 g/l (4,1 mmol/l) et/ou HDL-c $<$ 0,40 g/l (1 mmol/l) et/ou TG \geq 1,50 g/l (1,7 mmol/l). En présence d'une maladie coronaire ou de plus de 2 autres facteurs de risque cardiovasculaire associés, les résultats biologiques doivent être interprétés en fonction d'objectifs thérapeutiques qui déterminent des valeurs de LDL-c cible²⁹.

2. Classification des dyslipidémies

Les dyslipidémies peuvent être « primaires », d'origine génétique, présentes dès l'enfance, ou « secondaires » découlé d'excès alimentaires, de pathologies ou de traitements.

2.1. Les dyslipidémies primitives

La mise en évidence d'une dyslipidémie primitive implique une enquête familiale pour dépister efficacement les apparentés éventuellement affectés.

Essentiellement d'origine familiale : facteurs génétiques avec transmission dominante, récessive ou polygénique, dont les grands groupes sont l'hypercholestérolémie familiale, l'hyperlipidémie familiale combinée et l'hypertriglycéridémie familiale. Ces dyslipidémies sont associées à un risque cardiovasculaire élevé, la plus sévère est l'hypercholestérolémie familiale classique (prévalence 1/200–300, mutation du gène LDLR) et la plus fréquente est l'hyperlipidémie familiale combinée (prévalence : 1–3%, oligogénique)³⁰.

Trois variétés sont les plus fréquentes ³¹ : (Tableau 2)

- L'hypercholestérolémie essentielle (type IIa) qui comprend :
 - la forme « polygénique » ou de surcharge qui est due à un régime trop riche en cholestérol et en graisses saturées ; et
 - la forme familiale qui comprend trois formes d'intensité croissante : l'hypercholestérolémie pure sans xanthome (cholestérol entre 2,4 – 4 g/l), la xanthomatose tendineuse hypercholestérolémique familiale (cholestérol entre 4 – 6 g/l et la xanthomatose cutanéotendineuse (cholestérol entre 6–12 g/l)
- L'hyperlipidémie combinée familiale ou mixte (type IIb) et
- L'hypertriglycéridémie familiale (type IV).

NB : L'élévation des triglycérides (due aux triglycérides des VLDL) est en général provoquée par une alimentation trop riche en alcool ou en glucides, ou par un excès pondéral.

Les autres hyperlipidémies sont beaucoup plus rares : la dysbétalipoprotéïnémie (type III), l'hyperchylomicronémie (type I) et l'hyperlipoprotéïnémie (type V).

Tableau 2 : Classification des dyslipidémies selon Fredrickson

	Sérum à jeun	Chol	TG	Lp	Athérogénicité	Fréquence	Type
I	Lactescent	↑	↑↑↑	CM	-	<1%	Hypertriglycéridémie majeure
II a	Clair	>2,5 g/l	N	LDL	+++	10%	Hypercholestérolémie majeure
II b	Opalescent	↑	↑	VLDL + LDL	+++	40%	Dyslipidémie mixte
III	Opalescent	↑	↑↑↑	IDL	+++	<1%	Dyslipidémie mixte
IV	Trouble	N	↑↑↑	VLDL	+	45%	Hypertriglycéridémie majeure
V	Opalescent	↑	↑↑↑	VLDL + CM	+	5%	Hypertriglycéridémie majeure

Chol: cholestérol, TG: triglycérides, Lp: lipoprotéines, CM: chylomicrons, LDL: low density lipoproteins, HDL: high density lipoproteins, VLDL: very low density lipoproteins, IDL: intermediate density lipoproteins.

2.2. Les dyslipidémies secondaires

Les dyslipidémies secondaires représentent la cause la plus fréquente des troubles du métabolisme lipidique chez le sujet adulte. Leur dépistage est impératif, avant d'affirmer qu'une dyslipidémie est primaire, et donc de l'étiqueter et de la traiter comme telle. Elles peuvent parfois modifier, voire aggraver la présentation d'une hyperlipidémie primitive⁴¹.

Parmi les causes des dyslipidémies secondaires on distingue, pour la plupart, des causes liées à des pathologies et d'autres liées aux médicaments et conditions physiologiques (Tableau 2). Les mécanismes générateurs de la dyslipidémie secondaire sont diversifiés en fonction des causes qui interfèrent avec le métabolisme

lipidique. Dans la suite, on s'intéressera seulement à la physiopathologie de la dyslipidémie provoquée par le diabète.

Tableau 3 : Causes des dyslipidémies secondaires⁴¹.

Endocrinopathie	Trouble nutritionnel	Affections hépatobiliaires	Affections rénales	Divers
*Diabète	*Anorexie mentale	*Cholestase	*Syndrome néphrotique	Porphyrie, Glycogénoses
*Hypothyroïdie	*Alcoolisme	*Insuffisance hépatocellulaire	*Insuffisance rénale chronique	Médicament : Dérivés Vit A, βétabloquants, Diurétique, Hormones sexuelles, VIH, Les immunosuppresseurs
*Syndrome de Cushing				Dérivés Vit A, Corticoïdes, thiazidiques, Thérapie du VIH, Les immunosuppresseurs
*Acromégalie				

VIH : virus de l'immunodéficience humaine, Vit : Vitamine

2.3. La dyslipidémie du diabète

Le terme de dyslipidémie du diabète regroupe plusieurs anomalies quantitatives et qualitatives des lipoprotéines. Contrairement au diabète type 1 qui est modérément bien contrôlé et au cours duquel ne sont rencontrées que les anomalies qualitatives, on reconnaît le diabète type 2 qui fait observer des anomalies quantitatives et qualitatives des lipoprotéines, toutes potentiellement athérogènes³³.

3. Physiopathologie de la dyslipidémie du diabétique de type 2

Les principales anomalies quantitatives sont représentées par l'hypertriglycéridémie, secondaire à une augmentation de la production hépatique des VLDL et à un ralentissement du catabolisme des VLDL et IDL, et la diminution du taux plasmatique de HDL-cholestérol, liée à l'augmentation du catabolisme des HDL. Les principales anomalies qualitatives comprennent la présence de VLDL de grande taille

(VLDL1), relativement riches en triglycérides, de LDL petites et denses et un enrichissement en triglycérides des LDL et HDL.

3.1. Lipoprotéines riches en triglycérides

L'hypertriglycéridémie du syndrome métabolique et du diabète de type 2, est essentiellement due à une augmentation des VLDL et à un moindre degré des IDL³². Un des mécanismes en cause dans cette hypertriglycéridémie est une augmentation de la production hépatique des VLDL, et plus particulièrement des VLDL1³³⁻³⁴ (Fig.*). Celle-ci apparaît liée à plusieurs facteurs dont une augmentation des substrats de la biosynthèse des triglycérides (acides gras libres), à une résistance de l'effet inhibiteur de l'insuline sur la production et la sécrétion des VLDL et éventuellement à une augmentation de la lipogenèse de novo dans l'hépatocyte^{35,45}.

Ainsi l'augmentation de la production des VLDL, au cours du syndrome métabolique et du diabète de type 2, pourrait, en partie, s'expliquer par une résistance à l'effet inhibiteur de l'insuline sur la production hépatique des VLDL³⁴. Ce mécanisme semble intervenir relativement précocement dans la mesure où une résistance à l'effet inhibiteur de l'insuline sur la production des VLDL est déjà observée chez le patient obèse non diabétique³⁶.

Pour expliquer cette réduction du catabolisme des VLDL, chez le diabétique de type 2, une diminution de l'activité de la lipoprotéine lipase a été mise en évidence³⁴. Cependant, la diminution de la clairance des lipoprotéines riches en triglycérides ne se limite pas seulement aux VLDL, mais aussi elle est observée sur les IDL³⁷.

Enfin, l'hyperglycémie chronique, par le biais de la glycation des apolipoprotéines pourrait aussi intervenir dans les modifications du métabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides. En effet, la glycation de l'apo-B apparaît susceptible de réduire la liaison des lipoprotéines au récepteur B/E^{44,34}. La glycation

de l'apo-C II, cofacteur de la lipoprotéine lipase, pourrait aussi être en cause dans la réduction de son activité. Par ailleurs, signalons que les VLDL1, riches en triglycérides, s'accumulent préférentiellement dans les macrophages favorisant la promotion de cellules spumeuses (Fig. 3).

3.2. LDL

La source primaire des LDL est le remodelage et donc la transformation des VLDL en LDL grâce à l'activité de la lipoprotéine lipase. Si cette activité est réduite, il en résulte une production diminuée de LDL⁴³.

Ce type de LDL (connu dans la littérature comme «Small, dense LDL») caractérise également la dyslipidémie diabétique. Elles ont été la cible de beaucoup d'études qui suggèrent qu'elles représentent une forme de lipoprotéine particulièrement athérogène³⁸. En effet, chez les patients diabétiques de type 2 ayant un taux LDL-C identique à celui d'une population normale, il a été montré une diminution de 28% du catabolisme des LDL compensée par une réduction de leur production⁴⁹. Cette diminution de leur catabolisme fait augmenter leur temps de résidence plasmatique et ainsi leur offre une grande susceptibilité à l'athérogénicité. Comme il a été démontré *in vivo*³⁹, ce ralentissement du catabolisme des LDL semble, en partie, être lié à une réduction du nombre des récepteurs LDL-C. Cette réduction apparaît secondaire à la carence « relative » en insuline. En effet, comme il est signalé plus haut, l'insuline est un facteur induisant l'expression des récepteurs LDL-C et le traitement par elle, chez le diabétique type 2, ramène à la normale le nombre des récepteurs LDL-C. Par ailleurs, il n'est pas exclu que les modifications qualitatives des LDL-C (comme la glycation de l'apo-B) puissent réduire leur affinité pour leur récepteur³⁴.

3.3. HDL

Les taux abaissés de HDL sont également une caractéristique de la dyslipidémie diabétique. Ils sont en partie la conséquence des liens métaboliques entre les HDL et les lipoprotéines riches en triglycérides, avec de nouveau un rôle pour la lipoprotéine lipase ⁴³ .

La réduction du HDL-cholestérol est liée à l'accroissement de son catabolisme⁴⁹, en partie favorisé par une augmentation de l'activité de la lipase hépatique, enzyme en cause dans le catabolisme des HDL ⁴⁰

La lipolyse des triglycérides portés par les lipoprotéines libère non seulement des acides gras, mais d'autres lipides et apolipoprotéines qui sont absorbés par les HDL. Ce transfert de matériel contribue de façon importante aux taux sériques des HDL et, évidemment, il est diminué quand le métabolisme des VLDL/chylomicrons est ralenti. Le phénomène décrit ci-dessus pour les LDL, l'échange de triglycérides et cholestérol, touche également les HDL. Cette perte de cholestérol vers les VLDL mène d'une part à une diminution apparente des taux des HDL, qui sont universellement exprimés en contenu de cholestérol. Cet échange crée également les conditions où la lipase hépatique peut transformer les HDL, devenus riches en triglycérides, en particules plus petites, par élimination des triglycérides. Ce changement qualitatif des HDL a des conséquences pour le catabolisme où les reins jouent un rôle important. Le catabolisme des HDL est inversement proportionnel à leur taille et la perte rénale de HDL augmente au fur et à mesure que les HDL deviennent plus petites⁴³.

3.4. Les protéines de transfert

L'enrichissement en triglycérides des LDL et des HDL témoigne d'un transfert lipidique accru entre les différentes lipoprotéines, in vivo, très vraisemblablement via la CETP. Le principal facteur en cause dans l'augmentation du transfert des

triglycérides entre les lipoprotéines riches en triglycérides, d'une part, et les LDL et HDL, d'autre part, est l'augmentation du pool des lipoprotéines riches en triglycérides (VLDL principalement) qui active directement l'activité de la CETP⁴³.

Les données sur la PLTP, au cours du diabète, sont encore peu nombreuses, mais une hausse de son activité et de sa masse a été rapportée chez les patients diabétiques de type 2 ⁴¹. Nous ne connaissons pas encore les conséquences de cette augmentation de PLTP⁴³.

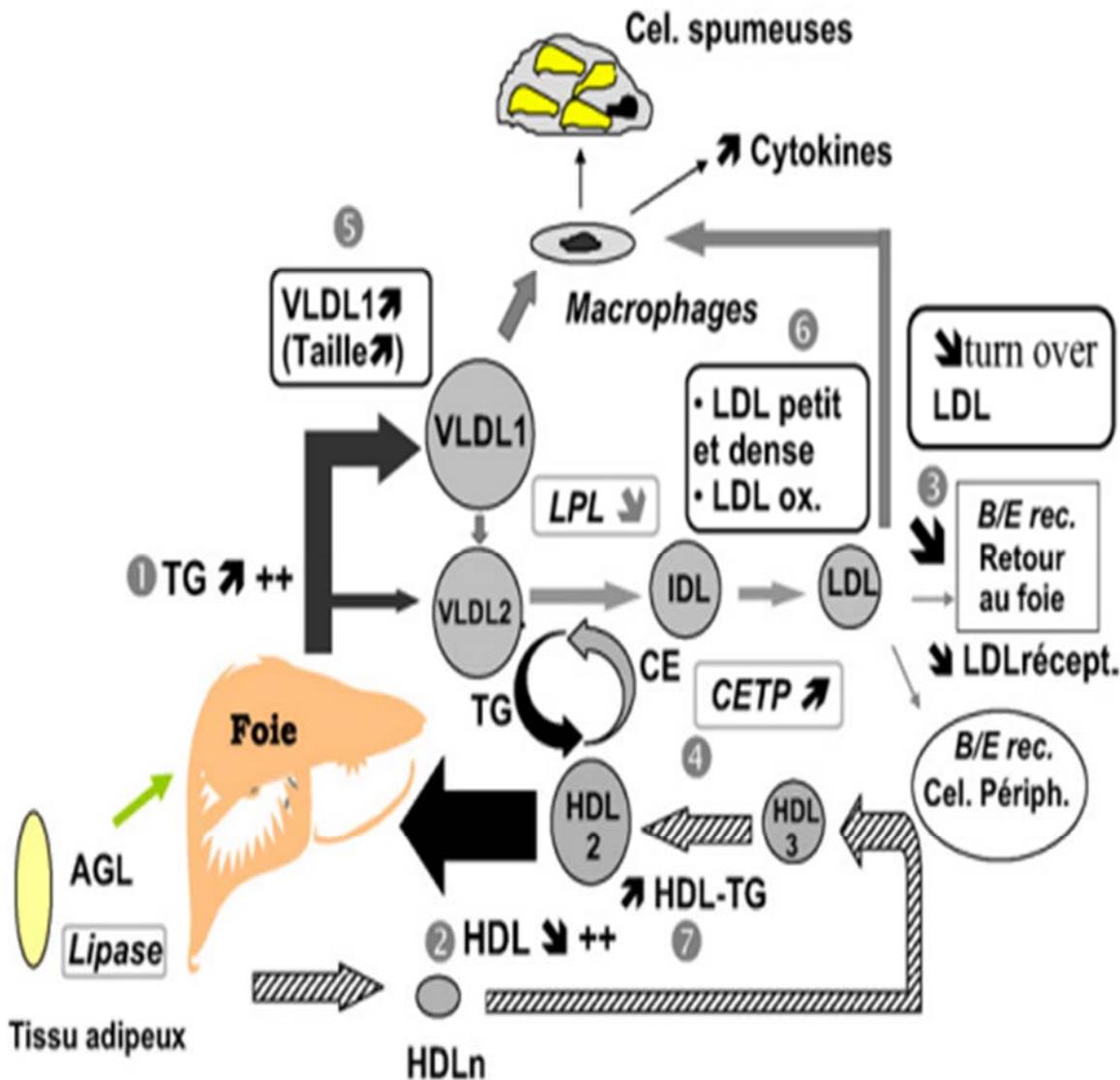


Figure 3³⁴: *Principales anomalies lipidiques au cours du diabète de Type 2.* VLDL : Very Low Density Lipoprotein ; IDL : Intermediate Density Lipoprotein, LDL : Low Density Lipoprotein ; HDL : High Density Lipoprotein ; LPL : lipoprotéine lipase ; HL : hépatique lipase ; CETP : Cholesteryl ester Transfer protein ; LCAT : lecithin-cholesterol acyl transferase ; AGL : acides gras libres ; LRP : LDL-receptor related protein ; B/E rec. : récepteur B/E (LDL récepteur) ; ABCA1 : ATP binding cassette transporteur A1 ; TG : triglycérides. 1 : hypertriglycéridémie (augmentation de la production des VLDL, diminution du catabolisme des lipoprotéines riches en TG (par réduction d'activité de la LPL) ; 2 : diminution du HDL-cholestérol (par augmentation du catabolisme des HDL) ; 3 : ralentissement du turn over des LDL (diminution des récepteurs LDL) ; 4 : augmentation de l'activité CETP (transfert accru de triglycérides des lipoprotéines riches en TG vers les LDL et HDL) ; 5 : augmentation de la production de VLDL de grande taille (VLDL1), captés de façon préférentielle par les macrophages ; 6 : augmentation des LDL petites et denses (riches en TG) et des LDL oxydés, captés de façon préférentielle par les macrophages ; 7 : augmentation du contenu en TG des HDL.

4. Les facteurs de risque cardiovasculaires associés à une dyslipidémie

Le diabète est associé à un risque élevé de maladie vasculaire (risque de 2 à 4 fois plus élevé qu'en l'absence de diabète), la maladie cardiovasculaire étant la principale cause de décès chez les personnes atteintes de diabète de type 1 ou de type 2 ⁴². En conséquence, une prise en charge énergique de tous les facteurs de risque cardiovasculaire, dont la dyslipidémie, est habituellement nécessaire chez les diabétiques⁴³.

Le risque cardiovasculaire (RCV) d'un patient se calcule à travers plusieurs considérations. En effet, à part la dyslipidémie présentant une élévation du LDL-C, comme elle est détaillée ci-haut, d'autres facteurs sont pris en compte pour évaluer le niveau du risque cardiovasculaire d'un patient (voir détail plus loin). Au cours d'un diabète, celui-ci étant lui-même un RCV, la dyslipidémie –par élévation du LDL-C – s'ajoute mais aussi, fixer le niveau de risque cardiovasculaire revient à considérer :

- L'âge et le sexe du patient ;
- Les antécédents familiaux de maladie coronaires ou d'accident vasculaires cérébraux, les deux suivant l'âge d'apparition ;
- Le tabagisme ;
- L'hypertension artérielle permanente ;
- Le niveau bas du HDL-C ;
- L'atteinte rénale....

Tableau 4 : facteurs de risque cardiovasculaire devant être pris en compte pour le choix de l'objectif thérapeutique selon les valeurs de LDL-cholestérol⁶¹.

<p>1/ Les patients ayant des antécédents :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ de maladie coronaire avérée (angor stable et instable, revascularisation, IDM, IDM silencieux documenté), ➤ de maladie vasculaire avérée (accident vasculaire cérébral ischémique, artériopathie périphérique à partir du stade II). <p>2/ Les patients ayant un diabète de type 2, sans antécédent vasculaire mais ayant un haut risque cardiovasculaire défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ une atteinte rénale*, ➤ ou au moins deux des facteurs de risque suivants : <ul style="list-style-type: none"> • âge : - homme de 50 ans ou plus - femme de 60 ans ou plus • antécédents familiaux de maladie coronaire précoce • infarctus du myocarde ou mort subite avant 55ans chez le père ou chez un parent du 1^{er} degré de sexe masculin • infarctus du myocarde ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou chez un parent du 1^{er} degré de sexe féminin • tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans • hypertension artérielle permanente traitée ou non (<i>recommandations spécifiques</i>) • HDL-C < 0,40 g/L (1,0 mmol/L) quel que soit le sexe • Microalbuminurie (>30mg/24 heures) <p>3/ Les patients ayant un risque >20% de faire un événement coronarien dans les 10 ans (risque calculé à partir d'une équation de risque) **</p> <p>* Protéinurie > 300 mg/24h ou clairance de la créatinine estimée par la formule de Cockcroft-Gault < 60 ml/min.</p> <p>Formule de Cockcroft-Gault :</p> $\text{Clairance de la créatinine} = \frac{[140 - \text{âge (ans)}] \times \text{poids (kg)} \times K \left(\frac{\text{ml}}{\text{min}}\right)}{\text{créatininémie en } \mu\text{mol/l}} / 1,73\text{m}^2$ <p>K= 1,23 chez l'homme et 1,04 chez la femme</p> <p>** Voir ANAES : recommandations sur les méthodes d'évaluation du risque cardio-vasculaire global.</p>
--

Chapitre IV– PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE LA DYSLIPIDEMIE DU DIABETIQUE DE TYPE 2

Il est bien démontré que la prise en charge de la dyslipidémie chez les patients diabétiques type 2 réduit considérablement la morbidité cardiovasculaire dans cette population⁴⁴.

Les objectifs d'une thérapie hypolipémiante

Les recommandations conjointes de la Société européenne de cardiologie (ESC) et de la Société européenne d'athérosclérose (EAS)⁴⁵ préconisent comme principal objectif un taux de LDL-C < 1,0 g/L pour l'ensemble des patients diabétiques de type 2. L'objectif secondaire pour ces patients est un taux de non-HDL-C < 1,3 g/L et un taux d'apoB < 1,0 g/L. Le non-HDL-C est une estimation du nombre de particules plasmatiques athérogènes (VLDL + IDL + LDL) et peut être facilement calculé en utilisant la formule suivante : cholestérol total-HDL-C. Elle permet d'évaluer le risque athérogène même si le LDL ne peut être calculé quand le taux de TG est > 4 g/L, situation fréquente notamment lors d'un diabète non équilibré. Pour les patients diabétiques de plus de 40 ans avec un autre facteur de risque cardiovasculaire ou une atteinte d'un organe cible, l'objectif principal est encore plus strict : LDL-C < 0,7 g/L. Un non-HDL < 1 g/L et une Apo B < 0,8 g/L sont les cibles secondaires⁴⁶.

L'instauration d'une thérapie hypolipémiante passe par plusieurs étapes : d'abord il faut confirmer le diagnostic puis typer la dyslipidémie et enfin calculer le niveau de risque cardiovasculaire. La prise en charge passe tout d'abord par les mesures hygiéno-diététiques, le traitement hypolipémiant ne sera prescrit qu'en seconde intention. Des notions importantes sont à transmettre au patient :

- ne pas faire de régime sévère,
- avoir une alimentation variée et équilibrée (fruits et légumes),
- éviter la consommation de sucre rapide,
- ne jamais sauter de repas,
- faire de l'exercice physique adaptée aux capacités cardio-vasculaires et ostéo-articulaires du patient 57.

Si l'objectif de LDL-cholestérol n'est pas atteint, une intervention médicamenteuse sera mise en place incluant un traitement hypolipémiant généralement à base d'une statine⁴⁷.

PARTIE PRATIQUE

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée au service d'endocrinologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès qui s'étale sur une durée de 18 mois du premier Janvier 2017 au 30 Juin 2018) incluant 173 patients suivis en consultation.

Les objectifs principaux de notre étude étaient d'étudier, en première approche, les caractéristiques épidémiologiques et cliniques des hyperlipidémies chez les diabétiques type 2 puis par la suite d'analyser l'évolution du bilan lipidique chez les patients avant et après équilibre du diabète avec et sans traitement hypolipémiant.

PATIENTS ET METHODES

1. Patients

Nous avons recueilli lors de la consultation d'endocrinologie au sein de l'Hôpital Militaire de Meknès, les données de la population étudiée dans une fiche Excel qui réunissait les données (Annexe1) anthropométriques, les données du suivi clinique et biologique ainsi que le détail des traitements suivis par les patients.

1.1. Critères d'inclusion

Tout patient diabétique de type 2 dont le diabète évolue depuis au moins une année qu'il soit équilibré ou pas et qui présente une dyslipidémie.

Le bilan lipidique sera contrôlé après l'équilibre du diabète et/ou l'instauration du traitement hypolipémiant.

1.2. Critères d'exclusion

Tout patient dont le dossier présentait l'un ou l'autre des caractéristiques suivantes :

- Diabète type 2 équilibré et avec bilan lipidique équilibré.
- Diabète type 2 non équilibré avec bilan lipidique équilibré.
- Présence d'une endocrinopathie ou toute autre pathologie pouvant interférer avec le métabolisme lipidique (hypothyroïdie..)
- Dossier incomplet.

2. Méthodes

2.1. Les paramètres biologiques

Nous avons analysé les paramètres du bilan lipidique notamment Cholestérol total, HDL-c, LDL-c et TG et de l'équilibre glycémique : HbA1c.

2.1.1. Les paramètres du bilan lipidique

L'exploration d'une anomalie lipidique s'effectue par prélèvement de sang veineux. A noter qu'il est obligatoire d'être à jeun au moins 12 heures avant le prélèvement.

Le bilan lipidique de base (de première intention) fournit les renseignements suivants : dosage des triglycérides (TG), du CT, du HDL-c et calcul du LDL-c⁴⁸.

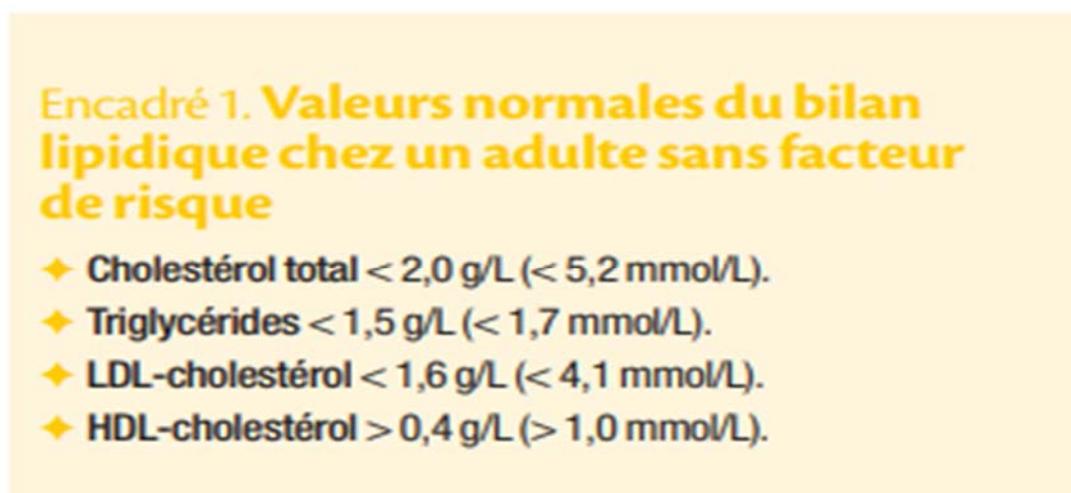


Figure 4 : Valeurs normales du bilan lipidique⁷⁹

Méthode de dosage des TG

Le dosage des TG est fondé sur la mesure du glycérol libéré après action d'une lipase. Sa quantification consiste, après phosphorylation par une glycérol kinase et

oxydation par la glycérol-3-phosphate oxydase, à mesurer le peroxyde d'hydrogène formé par la réaction de Trinder modifiée⁷⁹.

Les valeurs normales : $0,6 \leq TG \leq 1,5$ (en g/l)

Méthode de dosage du CT

Le dosage de cholestérol total correspond non seulement au cholestérol « libre » (non estérifié) dans l'enveloppe externe des lipoprotéines, mais aussi au cholestérol estérifié du cœur hydrophobe des lipoprotéines. Par conséquent, il implique tout d'abord une hydrolyse des esters du cholestérol par la cholestérol estérase, puis le cholestérol non estérifié est oxydé par la cholestérol oxydase, avec formation concomitante de peroxyde d'hydrogène quantifiée par la réaction de Trinder; celle-ci implique un substrat chromogène de la peroxydase, la 4-amino-antipyrine : Le produit réactionnel obtenu (quinone imine) peut être dosé par colorimétrie⁷⁹

Méthode de dosage du HDL-C

Les lipoprotéines de très faible densité (VLDL) et faible densité (LDL) du sérum ou plasma se précipitent avec le phosphotungstate en présence d'ions magnésium. Après leur centrifugation, le surnageant contient les lipoprotéines de haute densité (HDL). La fraction de cholestérol HDL est déterminée employant le réactif de l'enzyme cholestérol total ^{49,50}.

L'élimination du chylomicron, du cholestérol VLDL et du cholestérol LDL par la cholestérol estérase, la cholestérol oxydase et la catalase subséquente :

Les valeurs normales : $0,4 \leq HDL-c \leq 0,6$ (en g/L)

Domaine de mesure: 0,1 - 1,5 g/l

Méthode de dosage du LDL-C :

Méthode directe avec détergent sélectif sans prétraitement du spécimen.

Au cours de la première étape, seules les lipoprotéines non LDL sont solubilisées par le détergent 1. Le cholestérol ainsi généré, soumis à l'action de la cholestérol Oxydase (CO) et de la cholestérol Estérase (CE), produit un composé incolore.

Au cours de la deuxième phase, le détergent 2 solubilise le cholestérol-LDL. Le couple chromogénique développe une réaction colorée proportionnelle à la concentration en cholestérol-LDL⁵¹.

2.1.2. Le paramètre de l'équilibre glycémique : HbA1c

Le principe du dosage se fait par mesure photométrique du trouble amené par la réaction antigène Anticorps en méthode point final à 600Nm pour déterminer directement la concentration en HbA1c dans le sang total. L'hémoglobine normale et l'HbA1c ont le même taux d'adsorption non spécifique sur les particules de latex. En présence d'anticorps monoclonal de souris anti HbA1c humaine (Réactif R2), un complexe Latex/HbA1c/anticorps anti HbA1c se forme. L'agglutination a lieu quand l'anticorps polyclonal de chèvre anti-IgG de souris interagit avec l'anticorps monoclonal⁵². Les limites de la méthode sont connues : elles sont liées à une durée de vie modifiée des globules rouges, une hémolyse physiologique ou un taux d'hémoglobine total insuffisant qui peuvent invalider le résultat du dosage⁵³.

Les valeurs attendues chez l'homme normal sont de l'ordre de 4,8 – 6,0% HbA1c. Pour un diabétique de type 2, l'ADA recommande comme objectif thérapeutique un niveau d'HbA1c < 7% ainsi qu'une réévaluation du traitement des patients dont les valeurs HbA1c sont toujours >8%.

<u>Valeurs de référence</u>	HbA1c NGSP (%)	HbA1c IFCC (mmol/mol Hb)
Non diabétique :	< 6,0 %	42
Personne diabétique (Contrôle de glycémie) :	< 7,0 %	53

Figure 5 : Valeurs de références de l'hbA1c chez le diabétique type 2 ⁵⁴.

3. Exploitation statistique

Nous avons établi à partir des dossiers des patients une fiche d'exploitation des données à l'aide du logiciel Excel de Microsoft Office 2007. L'analyse statistique a été faite en utilisant le logiciel SPSS version 13.0.

3.1. Analyse descriptive

Pour les variables qualitatives, les résultats ont été exprimés en effectif et pourcentage Pour les variable quantitatives, les résultats ont été exprimées en moyennes plus ou moins écart type ou médiane et quartile selon la distribution.

3.2. Analyse comparative

Les comparaisons ont été réalisées en utilisant les tests statistiques adaptés à chaque type de variable (khi deux, test exact de Fischer, test t de student, l'ANOVA, corrélation...)

Les résultats sont reconnus statistiquement significatifs si le coefficient p est inférieur à 0,05.

FICHE D'EXOLOTATION

I. Identité et données anthropométriques du patient

Nom : Prénom : N° dossier : Age ans en date du..... Sexe : M () F ()

II. Caractéristiques du diabète

Age du diabète ans	Age de la dyslipidémieans
Complications			
Macroangiopathie		Microangiopathie	
AOMI		Rétinopathie	
Coronaropathie		Néphropathie	
HTA		Neuropathie	

III. Facteurs de risque

ATCD familiaux		ATCD personnel	
Diabète		Sédentarité	
Dyslipidémie		Tabagisme	
Obésité		Obésité	
HTA		HTA	
Autres		Ménopause	
		Autres (endocrinopathies)	

IV. Bilans initiaux

Date.....

<i>Bilan lipidique</i>	<i>valeur</i>	<i>N, E ou D</i>
TG [g/l]		
CT [g/l]		
HDL-C [g/l]		
LDL-C [g/l]		

Normal (N), Elevé (E) ou diminué (D)

<i>Autres bilans</i>	<i>valeur</i>	<i>N, E ou D</i>
HbA _{1c} [%]		
Gly à jeun [g/l]		

V. Traitement hypolipémiant / insulinique

<i>Famille thérapeutique</i>	<i>Spécialité ou DCI</i>	<i>Posologie/24h</i>	<i>Durée du traitement</i>
Statines			
Fibrates			
Association			
Résines			
Insuline			
Antidiabétiques oraux			

VI. Bilans de contrôle

Date :.....

<i>Bilan lipidique</i>	<i>Valeur</i>	<i>N, E ou D</i>	<i>Autres bilans</i>	<i>Valeur</i>	<i>N, E ou D</i>
TG [g/l]			HbA _{1c} [%]		
CT [g/l]			Gly à jeun [g/l]		
HDL-C [g/l]					
LDL-C [g/l]					

RESULTATS

1. PREMIERE PARTIE : ETUDE DU PROFIL LIPIDIQUE DU DIABETIQUE DE TYPE 2

La première partie, étude du profil lipidique du diabétique de type 2, a été réalisée sur une série de 173 patients.

1.1. ETUDE DESCRIPTIVE

1.1.1. Données anthropométriques

Les caractéristiques anthropométriques de la population constituant notre série sont représentées dans le Tableau 12 Avec un minimum de 35 ans et un maximum de 81 ans, l'âge moyen de la population était de $56,58 \pm 8.15$.

Tableau 5 : Données anthropométriques de notre série

Variable	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart-type
Age des patients	35	81	56,58	8,15
Age du diabète	1	32	10,35	6,19

1.1.2. Répartition des patients selon le sexe

Sur un effectif total de 173 patients inclus dans cette série d'étude, il y a 75 femmes et 98 hommes soit respectivement 43% et 57% soit un sexe ratio de $(98/75=1,30)$ (M/F).



Figure 6: Répartition selon le sexe .

1.1.3. Répartition des patients en fonction de la présence d'autres facteurs de risque cardiovasculaires

Nous avons déterminé les facteurs de risque cardiovasculaires chez nos patients. Le Tableau 13 montre que 27% des patients présentaient une micro-albuminurie >30 mg/24h.

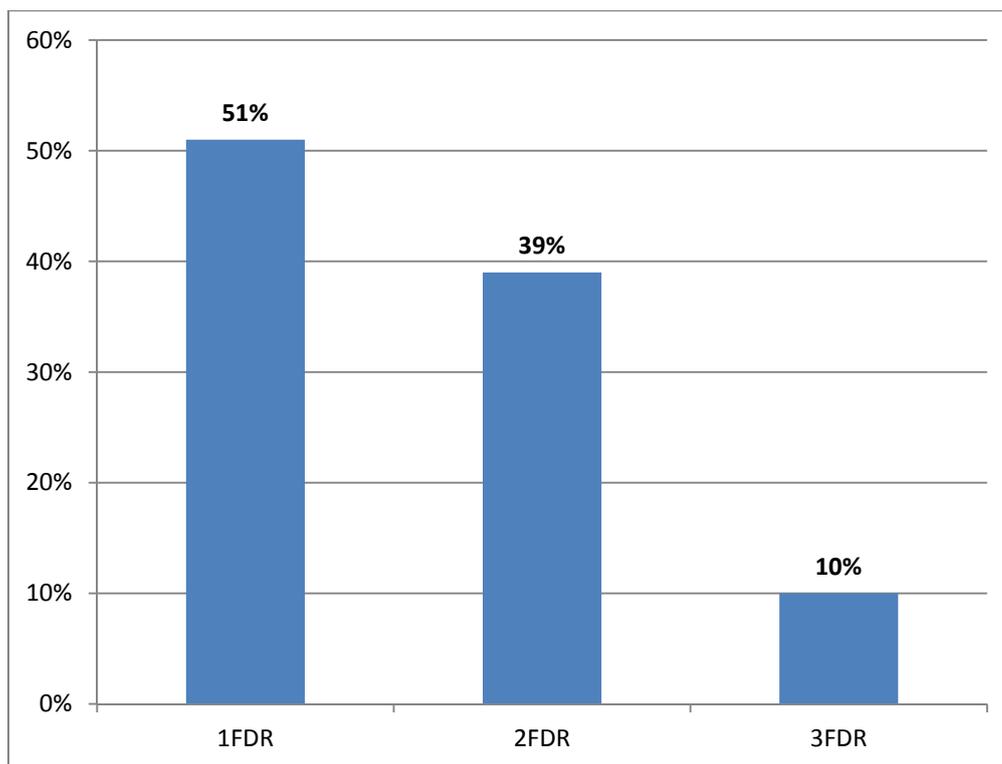
Tableau 6 : Répartition des patients par facteur de risque cardiovasculaire.

Facteurs de risque cardiovasculaires	Effectif (n=173)	Pourcentage
Femmes de 65 ans ou plus	13	8%
Hommes de 55 ans ou plus	45	26%
Tabagisme(hommes)	113	65%
Antécédents de dyslipidémie	49	28%
HTA permanente traitée ou non	65	38%
Diabète de type 2 traité ou non	173	100%
Microalbuminurie >30 mg/24h	47	27%
HDL-C <0,40 g/L (1,0 mmol/L) quelque soit le sexe	73	42%

HTA : Hypertension artérielle

1.1.4. Répartition selon le nombre des facteurs de risque chez un patient

La figure 7 montre le cumul des facteurs de risque par patient dans la population d'étude. On observe que 35% des patients constituant notre série ont cumulé deux à quatre facteurs de risque tandis que 66% des patients n'ont aucun facteur de risque cardio-vasculaire hormis le diabète.



FDR: Facteur De Risque

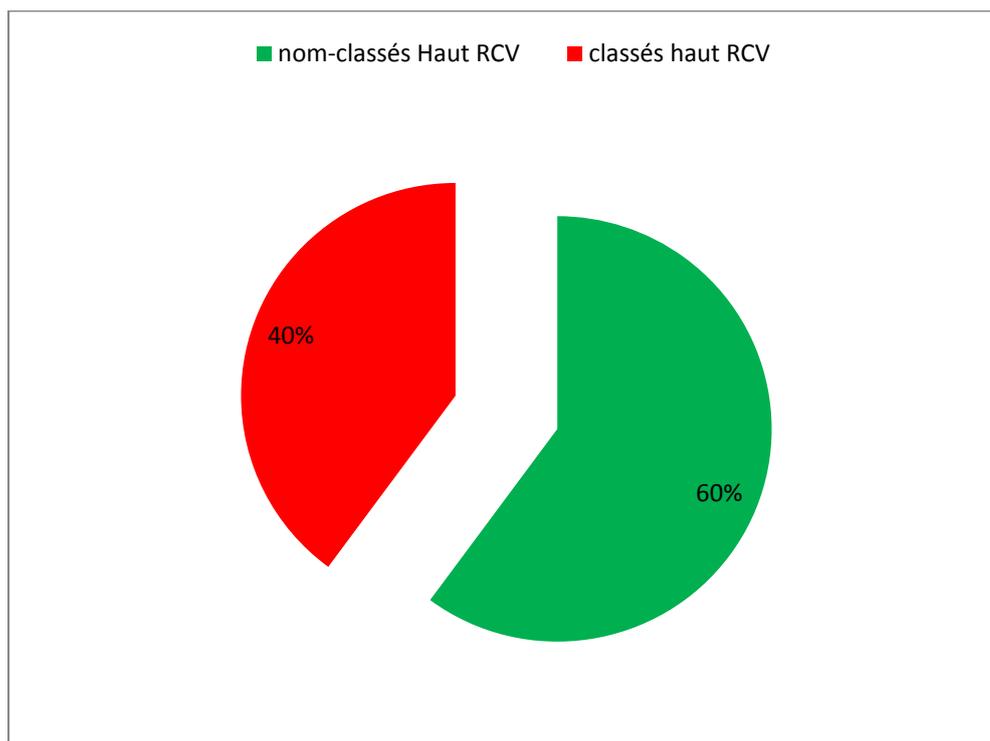
Figure 7 : Répartition du cumul des facteurs de risque dans la population d'étude

1.1.5. Classification haut risque cardiovasculaire

Nous avons réparti notre la population étudiée en fonction des facteurs de risque cumulés et selon l'atteinte rénale, on a donc obtenu deux catégories :

- Haut risque cardiovasculaire pour les patients présentant une atteinte rénale ou ayant plus de deux facteurs de risque dont le diabète,
- Les patients ne figurant pas dans la classe ci-dessus ont été non-classés haut risque cardiovasculaire (diabète + un autre facteur de risque).

Les résultats (Figure 8) nous montrent que 40% de la population constituant notre série avait un haut risque cardiovasculaire ; l'atteinte rénale étant évaluée à 27%.

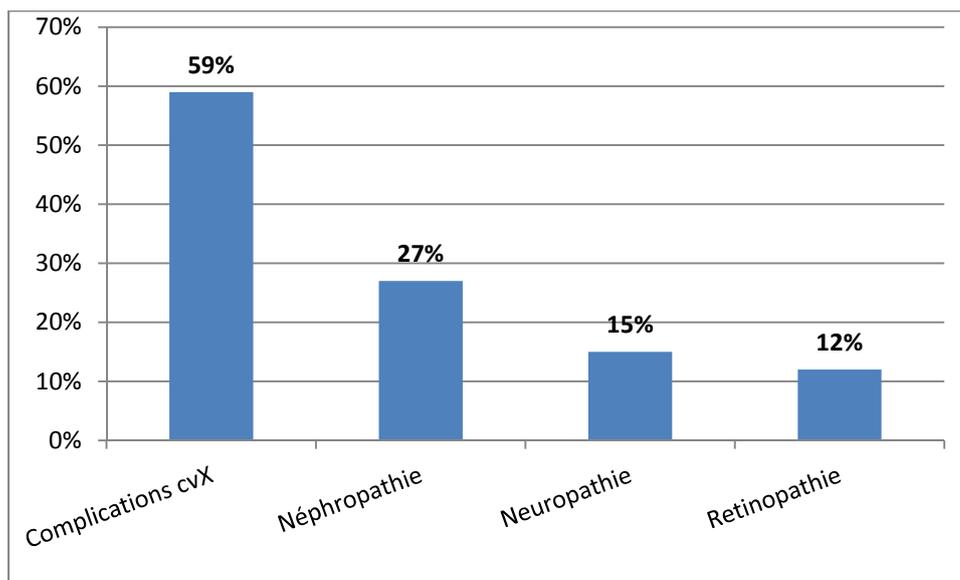


RCV : Risque Cardiovasculaire

Figure 8 : Répartition suivant le haut risque cardiovasculaire

1.1.6. Répartition selon les complications du diabète

La figure 9 montre les pourcentages de chaque complication dans la population d'étude. Les complications cardiovasculaires soit 59%, comprenant l'HTA qui prédominait par un pourcentage de 38%, les cardiopathies ischémiques avec taux de 9% et l'AOMI 12%. Il faut noter que pour calculer ce taux d'AOMI, nous avons pris en considération que les patients ayant fait un doppler veineux sachant que la majorité de nos patients refusaient de faire cet examen. Après les complications cardiovasculaires qui sont de loin la complication la plus observée dans notre série vient en deuxième lieu de la néphropathie (27%) suivie de la neuropathie avec un taux de 15% puis en dernier lieu la rétinopathie (12%).



Complications cardio-vasculaires

Figure 9 : Répartition des complications diabétique chez les patients par pourcentage.

1.2. Etude analytique du profil lipidique

1.2.1. Le profil lipidique de la série

Le Tableau 7 présente les différents paramètres lipidiques étudiés dans la série ainsi que les caractéristiques particuliers de ce bilan.

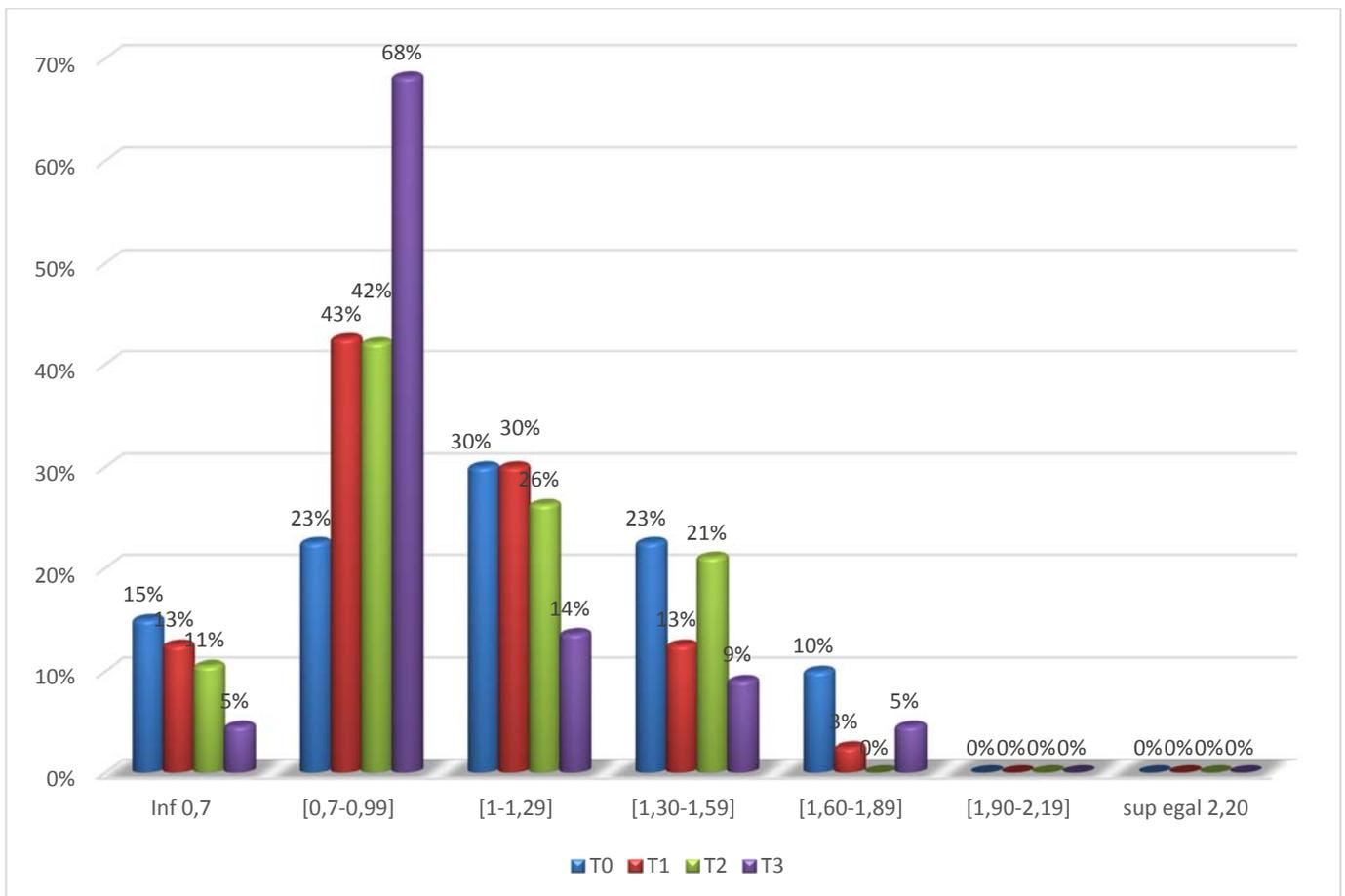
Tableau 7 : Caractéristiques du profil lipidique de la série

Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart-type	
TG = triglycérides	0,39	10,26	1,38	0,92
CT =Cholestérol total	0,92	6,73	1,69	0,48
HDL-C	0,21	1,64	0,41	0,22
LDL-C	0,43	1,75	0,98	0,26
CT élevé (>2.4)		Dans 12%des cas		
TG élevés (>1,5)		Dans 28% des cas		
HDL-C élevés (>0,6)		Dans 13% des cas (facteur protecteur)		
HDL-C bas (<0,4)		Dans 42% des cas		
LDL-C élevés (en fonction des FDR)		Dans 39% des cas		

FDR : Facteur de risque

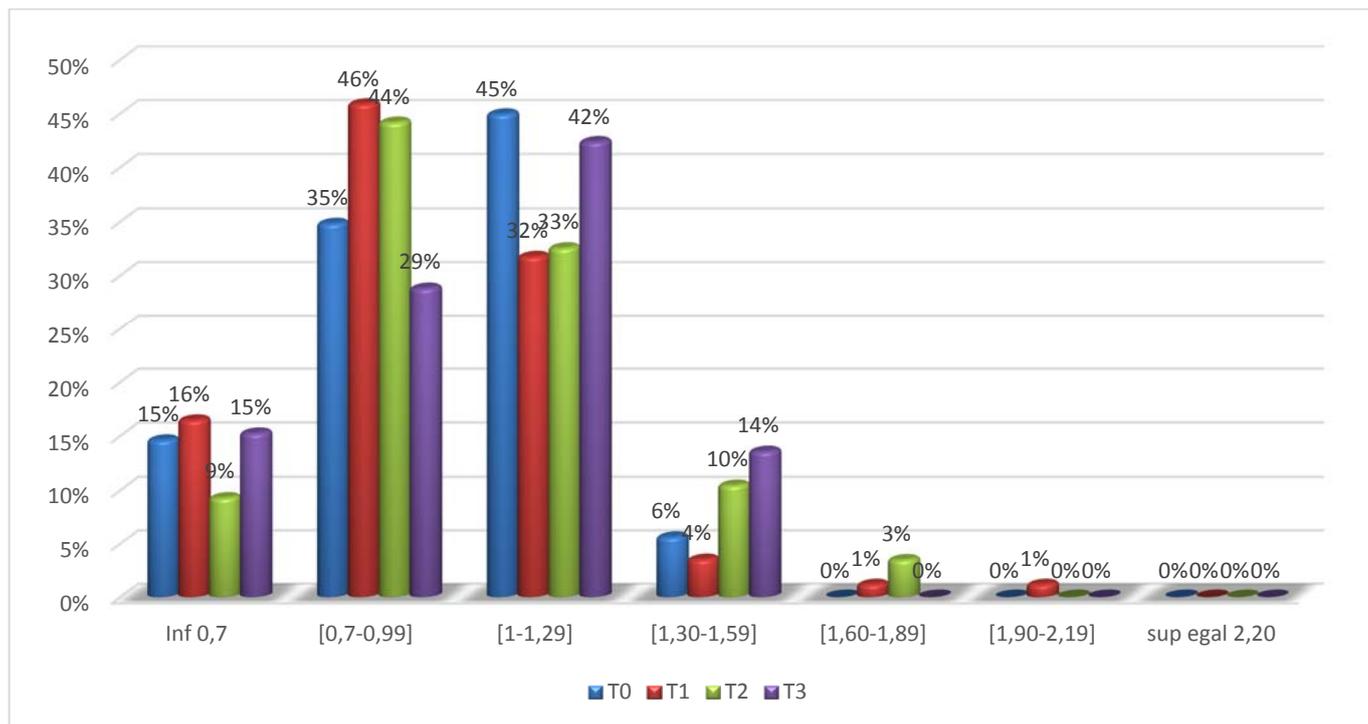
1.2.2. Représentation de la variation du LDL-C dans notre série.

Les histogrammes suivants présentent les pourcentages des patients répartis dans des intervalles de la valeur du LDL-C. Cette représentation montre la modification de ladite répartition sur les différents intervalles aux temps t0, t6mois, t12mois et t18mois avec ou sans traitement hypolipémiant.



LDL: low density lipoprotein

Figure 10: Répartition des patients dans notre série suivant les intervalles du LDL-C sous un traitement hypolipémiant



LDL: low density lipoprotein

Figure 11: Répartition des patients dans notre série suivant les intervalles du LDL-C sans traitement hypolipémiant.

1.2.3. Répartition de la dyslipidémie en fonction du sexe

La figure 12 montre la prévalence de la dyslipidémie en fonction du sexe. On note une prédominance des femmes par rapport aux hommes. Cette prédominance est statistiquement non significative ($p=0,530$).

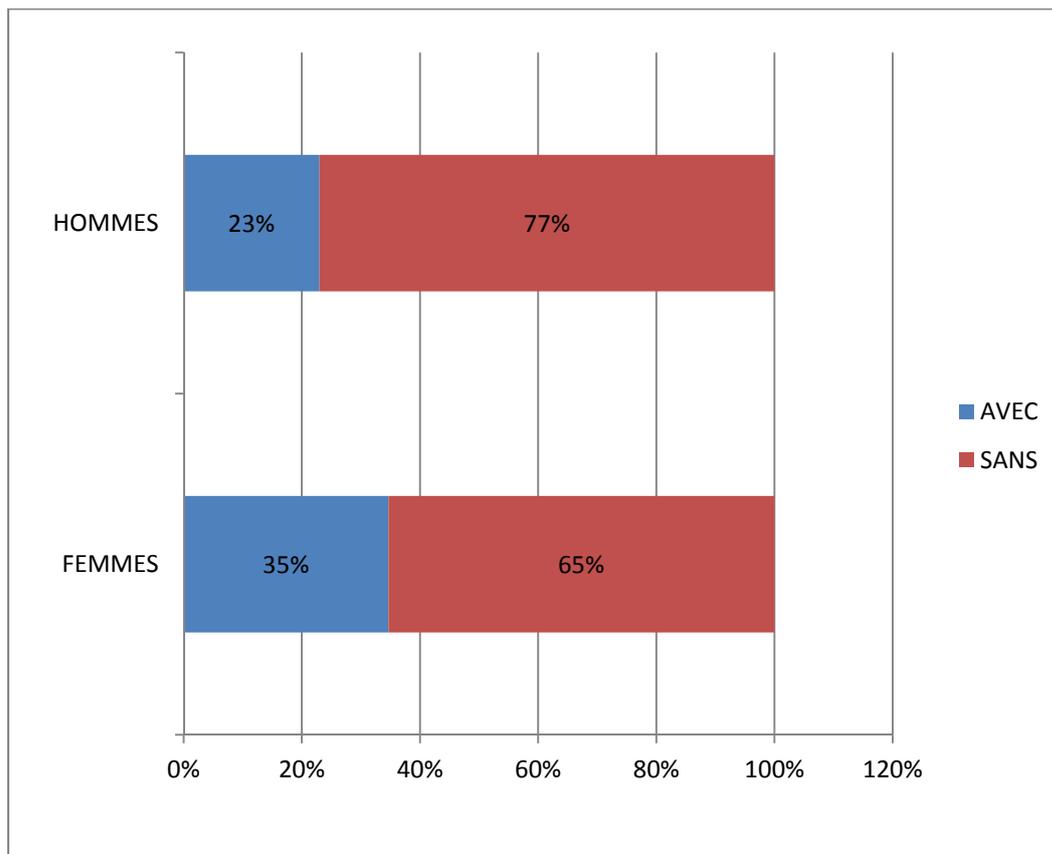


Figure 12 : Prévalence de la dyslipidémie en fonction du sexe

1.2.3. Relation entre la dyslipidémie et les différentes prédispositions aux complications du diabète

Dans notre série d'étude, nous avons trouvé que les corrélations entre la dyslipidémie et les complications du diabète étaient significatives :

- Chez 12% des patients ayant un taux de HDL bas avaient une néphropathie ($p < 0,001$).

- Chez 7% des patients avec un taux de LDL élevé avaient une rétinopathie (p <0,001).
- Chez 5% de nos patients suivis pour une cardiopathie présentaient un taux de HDL bas (p <0,001).
- Chez 3% des patients avec une AOMI avaient un taux de HDL bas (p <0,001).

Tableau 8 : Relation entre les désordres lipidiques et les différentes complications

% des patients	TG élevés	<i>p</i>	CT élevé	<i>p</i>	HDL bas	<i>p</i>	LDL élevé	P
AOMI	2%	0,434	1%	0,194	3%	<0,001	1%	<0,001
Cardiopathie	1%	0,858	1%	0,507	5%	<0,001	2%	<0,001
Rétinopathie	5%	0,467	1%	0,862	7%	<0,001	2%	<0,001
Néphropathie	7%	0,001	2%	0,005	12%	<0,001	3%	<0,001
HTA	9%	<0,001	1%	<0,001	16%	0,367	2%	0,72

* AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs, HTA : hypertension artérielle

2. Relation entre la dyslipidémie et l'équilibre diabétique

Nous avons étudié le profil lipidique des patients diabétiques en fonction du taux de l'HbA1c. Pour cela, nous avons considéré trois catégories de patients :

- Des patients bien équilibrés HbA1c inf à 7 soit un effectif de 37 patients.
- Des patients moins bien équilibrés $7 \leq \text{Hb1Ac} < 8$ (62 patients).
- Des patients mal équilibrés $\text{Hb1Ac} \geq 8$ soit 74 patients.

Les tableaux 9, 10 et 11 suivants illustrent les variations moyennes du bilan lipidique de notre série après une période de 6 à 18mois selon chacune des catégories. Le coefficient de significativité p1 concerne la variation correspondant à chaque paramètre après la première période (6mois). Il en est de même pour p2 pour les variations entre t0 et t12 et p3 pour les variations entre t0 et t18.

Dans notre série, 37 patients avaient un taux d'HbA1c normal (soit HbA1c inf à 7). Parmi ces patients 7 étaient sous traitement hypolipémiant (tableau 9) et les 30 restants ne prenaient aucun traitement hypolipémiant (tableau 18).

Tableau 9 : Variation moyenne du bilan lipidique de la série avec hbA1c normal avec ou sans traitement hypolipémiant.

Temps (mois) et p		t0	t6mois	p1	t12mois	p2	t18mois	p3	
37 patients : Hb1Ac < 7	7 sous traitement	CT	1,855 ± 0,525	1,72±0,07	0.35	1,455 ± 0,255	0.339	1,3 ± 0,3	0,037
		LDL	1,115 ± 0,385	0,915±0,045	0.23	0,82 ± 0,1	0.408	0,89 ± 0,17	0,259
		HDL	0,485 ± 0,175	0,43 ± 0,05	0.508	0,395 ± 0,105	0.278	0,44 ± 0,14	0,85
		TG	1,925 ± 1,065	1,615 ±0,515	0.001	1,535 ± 0,375	0.022	1,47 ± 1	0,525
	30 patients sans traitement	CT	1,485 ± 0,49	1,64 ± 0,59	0.338	1,64 ± 0,59	0.609	1,83 ± 0,19	0,013
		LDL	0,875 ± 0,395	1 ± 0,51	0.715	1,16 ± 0,45	0.870	1,195 ± 0,215	0,883
		HDL	0,675 ± 0,335	0,455 ± 0,135	0.644	0,5 ± 0,15	0.322	0.45±0.15	0,577
		TG	1,3 ± 0,79	1,14 ± 0,6	0.083	1,295 ± 0,705	0.783	0,72 ± 0,19	0,444

N : effectif total, p : coefficient de significativité

Le tableau ci-dessous représente la tranche de patients ayant un taux d'hbA1c compris entre 7 et 8 g/dl (soit 62 patients) en fonction de la prise ou non du traitement hypolipémiant.

Tableau 10 : Variation moyenne du bilan lipidique de la série avec hbA1c moins bien équilibrée en fonction du traitement hypolipémiant.

Temps (mois) et p			t0	t6mois	p1	t12mois	p2	t18mois	p3	
7 ≤ HB1AC < 8	62 patients :	48	CT	1,36±0,96	1,65±0,75	0.081	2,16±1,25	0.955	1,555±0,625	<0,001
		SANS traitement	LDL	1,15±0,65	1,22±0,68	0.107	1,17±0,73	0.61	1,215±0,665	0.933
			HDL	0,965±0,675	0,455±0,215	0.548	0,465±0,105	0.177	0,44±0,11	1
			TG	5,64±5,31	4,95±4,61	0.333	2,63±1,98	0.523	1,1±0,48	0.343
	PATIENTS SOUS traitement	14	CT	2,02±0,58	1,94±0,73	0.272	1,77±0,45	0.017	1,54±0,52	0.001
		LDL	1,16±0,55	1,065±0,415	0.088	1,175±0,415	0.394	1,07±0,31	0.057	
			HDL	0,485±0,165	0,445±0,155	0.906	0,42±0,1	0.702	0,425±0,135	0.131
			TG	2,105±1,295	1,915±0,995	0.792	1,855±0,975	0.557	1,76±0,56	0.820

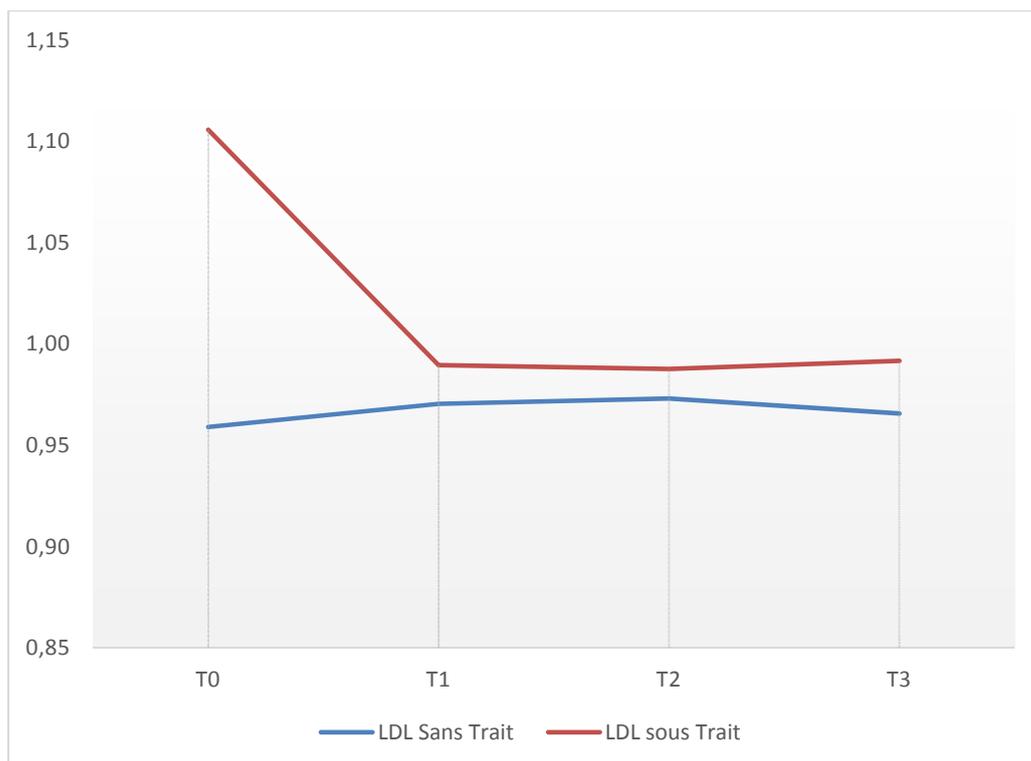
Le tableau suivant montre l'évolution du bilan lipidique chez une population de patients (74 patients) ayant un diabète mal équilibré ($hbA1c \geq 8$) avec ou sans traitement hypolipémiant.

Tableau 11 : Variation moyenne du bilan lipidique de la série avec $hbA1c$ mal équilibrée en fonction du traitement hypolipémiant.

Temps (mois) et p			t0	t6mois	p1	t12mois	p2	t18mois	p3
N=74 HB1AC \geq 8	28 patients sous traitement	CT	1,785 \pm 0,815	1,77 \pm 0,76	0.352	1,92 \pm 0,69	0.628	1,375 \pm 1,145	0.048
		LDL	1,445 \pm 0,305	1,465 \pm 0,285	0.422	1,465 \pm 0,285	0.476	1,465 \pm 0,285	0.474
		HDL	0,44 \pm 0,26	0,515 \pm 0,235	0.576	0,49 \pm 0,19	0.872	0,39 \pm 0,1	0.566
		TG	2,345 \pm 1,665	1,88 \pm 1,21	0.278	2,175 \pm 1,445	0.183	2,605 \pm 2,055	0.403
	46 patients sans traitement	CT	1,675 \pm 0,655	1,545 \pm 0,655	0.132	1,53 \pm 0,73	0.144	1,39 \pm 0,69	0.002
		LDL	1,11 \pm 0,81	1,285 \pm 0,635	0.786	1,285 \pm 0,635	0.483	1,935 \pm 0,015	0.632
		HDL	0,59 \pm 0,38	0,505 \pm 0,195	0.454	0,465 \pm 0,135	0.279	0,45 \pm 0,1	0.137
		TG	1,91 \pm 1,43	1,405 \pm 1,075	0.093	1,28 \pm 1,02	0.072	1,365 \pm 0,745	0.378

2.1. Représentation graphique de l'évolution du bilan lipidique dans les trois catégories étudiées.

Les deux graphes ci-dessous représentent les variations du bilan lipidique en particulier les TG et le LDL-c de la population avec un taux d'hbA1c inf à 7.

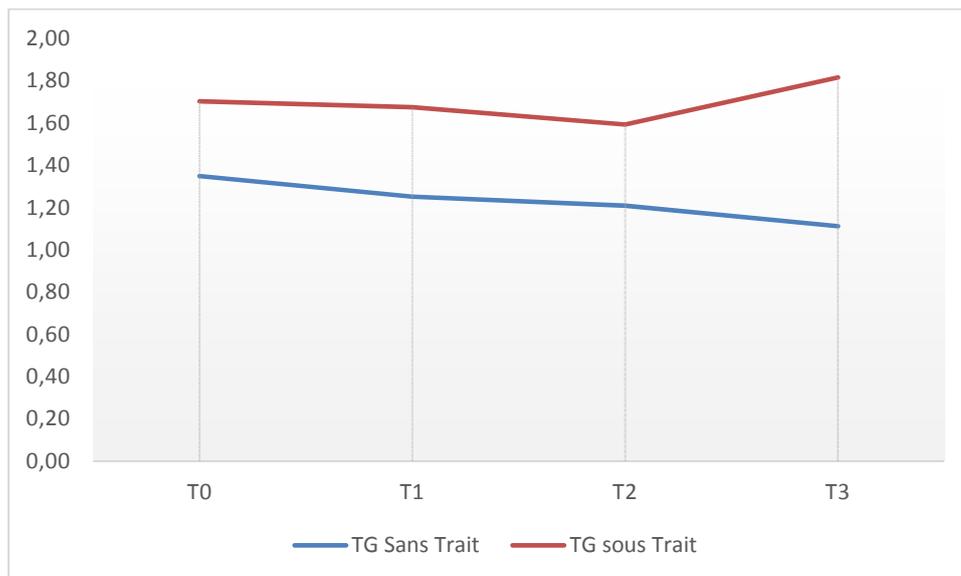


HbA1c<7	t0	t6mois	t12mois	t18mois
LDL Sans Trait	0,96	0,97	0,97	0,97
LDL sous Trait	1,11	0,99	0,99	0,99

LDL: low density lipoprotein, hypoL: hypolipémiant

T1 : t6mois/ T2 : t12mois / T3 : t18mois

Figure 13 : Variation du LDL-C avec ou sans traitement hypolipémiant avec HbA1c<7

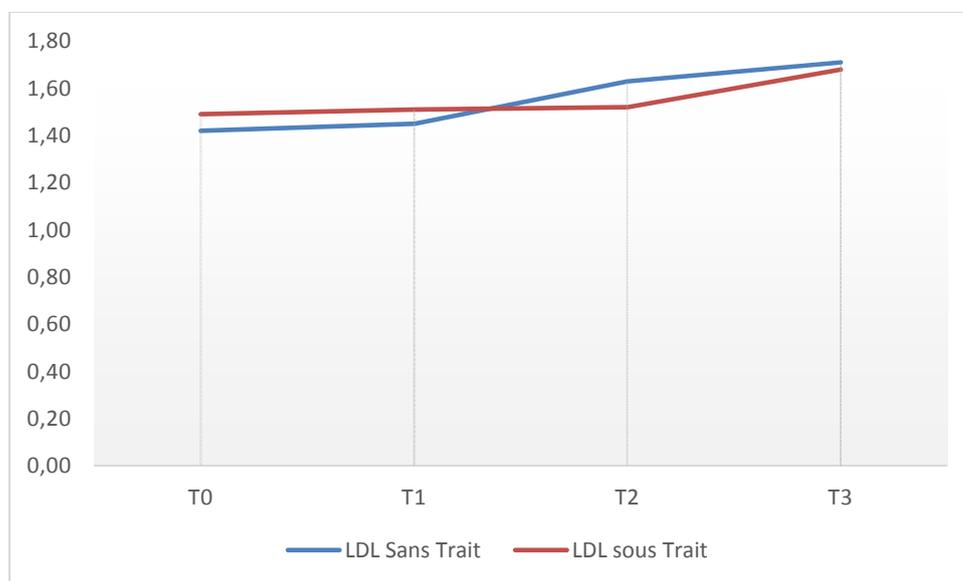


HbA1c<7	t0	t6mois	t12mois	t18mois
TG Sans Trait	1,35	1,25	1,21	1,11
TG sous Trait	1,70	1,67	1,59	1,82

TG: triglycérides, hypoL: hypolipémiant

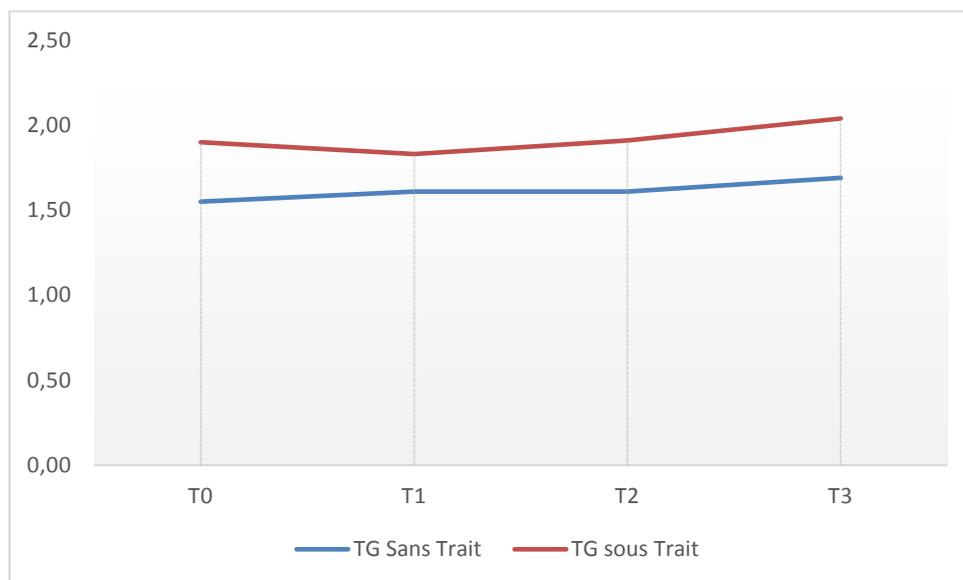
Figure 14 : Variation des TG avec ou sans traitement hypolipémiant avec HbA1c<7

Les deux graphes ci-dessous représentent les variations du bilan lipidique en particulier les TG et le LDL-c de la population avec $7 \leq \text{HB1AC} < 8$.



$7 \leq \text{HB1AC} < 8$	t0	t6mois	t12mois	t18mois
LDL Sans Trait	1,42	1,45	1,63	1,71
LDL sous Trait	1,49	1,51	1,52	1,68

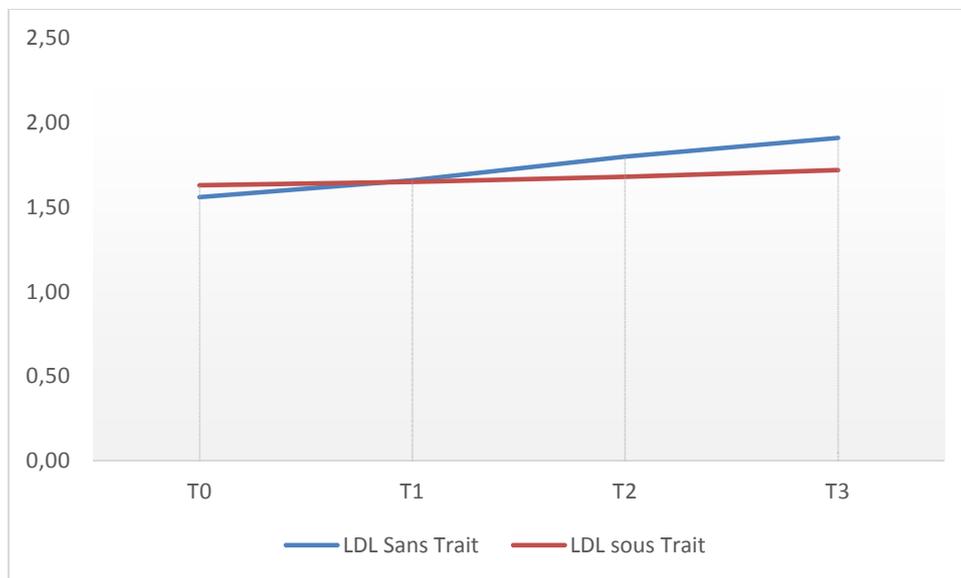
Figure 15 : Variation du LDL-c avec ou sans traitement hypolipémiant avec $7 \leq \text{HB1AC} < 8$.



$7 \leq \text{HB1AC} < 8$	t0	t6mois	t12mois	t18mois
TG Sans Trait	1,55	1,61	1,61	1,69
TG sous Trait	1,90	1,83	1,91	2,04

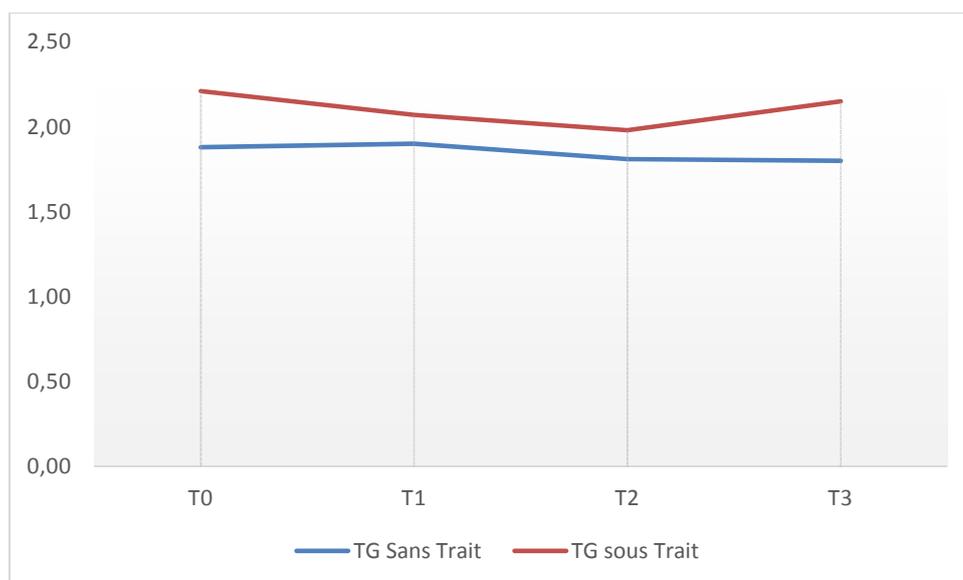
Figure 16: Variation des TG avec ou sans traitement hypolipémiant avec $7 \leq \text{HB1AC} < 8$.

Les deux graphes ci-dessous représentent les variations du taux de LDL-c et du TG chez la population ayant un taux d'hbA1c sup à 8.



HB1AC \geq 8	t0	t6mois	t12mois	t18mois
LDL Sans Trait	1,56	1,66	1,80	1,91
LDL sous Trait	1,63	1,65	1,68	1,72

Figure 17: Variation du LDL-C avec ou sans traitement hypolipémiant avec HB1AC \geq 8.



HB1AC ≥ 8	t0	t6mois	t12mois	t18mois
TG Sans Trait	1,88	1,90	1,81	1,80
TG sous Trait	2,21	2,07	1,98	2,15

Figure 18: Variation des TG avec ou sans traitement hypolipémiant avec HB1AC ≥ 8.

2.2. Répartition des traitements utilisés dans notre série

En ce qui concerne le traitement, les patients ont pris un traitement hypolipémiant essentiellement par les inhibiteurs de l'HMG-CoA (Statines) alors que les fibrates seuls n'ont été utilisés que chez 1% des cas. Il n'y a pas eu d'association statine-fibrate.

Concernant le traitement du diabète, la prise d'antidiabétique oraux (ADO) sans association à l'insuline était **la plus observée (64%)**. Signalons que certains patients étaient sous régime seul sans traitement antidiabétique.

DISCUSSION

1. ETUDE DU PROFIL LIPIDIQUE DU DIABETIQUE DE TYPE 2

1.1. Les caractéristiques démographiques et anthropométriques

a. L'âge et le sexe

Le diabète de type 2 était souvent considéré comme la maladie des personnes âgées. Le risque de développer un diabète augmente avec l'âge et de nos jours la tranche d'âge la plus touchée est celle de 40 à 59ans⁵⁵. Actuellement, avec le changement de notre mode de vie (sédentarité) et de nos habitudes alimentaires fait que l'incidence du diabète type 2 augmente de plus en plus dans la population jeune.

L'âge moyen dans notre série était de 56 ± 8 ans avec des extrêmes allant de 35 à 81 ans. Nos résultats sont concordants avec ceux de la série réalisée au Mali⁸⁴ avec un âge moyen de $57,8 \pm 10$ ans et des extrêmes allant de 33 à 81 ans et de la série de MANIRAKIZA.P⁶⁰ avec une moyenne d'âge de 57 ± 10 ans, une prédominance des personnes âgées de plus de 50 ans.

La répartition de nos patients selon le sexe montre une légère prédominance masculine: 57% d'homme contre 43% de femme. Ce résultat est concordant avec celui de Li Y et Zhao L⁸⁵ en Chine et celui de MANIRAKIZA.P. Contrairement à d'autres études (Tableau 14) qui notent une prédominance féminine sans toutefois affirmer qu'il y a un lien particulier entre le diabète de type 2 et le sexe féminin, certaines explications trouvées dans la littérature impliquent la longévité du sexe féminin par rapport au sexe masculin⁵⁶.

Tableau 12 : Répartition des patients selon l'âge et le sexe dans différentes études.

Auteur	Ville (pays)	Année	N	Femmes	Hommes	Age
M.Mohamed DOUMBIA ⁵⁷	Mali	2018	60	60%	40%	57,8 ±10
Li Y, Zhao L, Yu D, Ding G ⁵⁸	China	2018	69	38.7%	43.3%	≥45
MANIRAKIZA, Prudence ⁵⁹	Rabat(Maroc)	2010	189	49,7%	50,3%	57 ± 10
Notre série	Fes(Maroc)	2018	173	43%	57%	56±8

1.2. Description des facteurs de risque cardiovasculaire et des complications.

Dans notre série, on note que 51% des patients présentaient au moins un facteur de risque cardio-vasculaire et que 49% ont cumulé deux à trois facteurs de risque, alors que dans l'étude de Manirakiza.P réalisée sur 189 patients, nous observons que seulement 9% de leurs patients présentaient un seul facteur de risque et que plus de 50% en ont deux ou trois.. Cela peut être expliqué par les critères de recrutement qui sont différents d'une étude à une autre.

Tableau 13 : Pourcentage des facteurs de risques cardio-vasculaires dans notre série.

Facteurs de risque cardiovasculaires	Prévalence dans notre série
Femmes de 65 ans ou plus	8%
Hommes de 55 ans ou plus	26%
HTA permanente traitée ou non	38%
Micro albuminurie >30 mg/24h	27%
HDL-C <0,40 g/L (1,0 mmol/L) quelque soit le sexe	42%

HTA : Hypertension artérielle

Concernant les complications du diabète dans notre série (figure 17), nous avons observé une prédominance des complications cardiovasculaires 59% des cas, suivie

de la néphropathie soit 27% puis la neuropathie qui était de 15% et enfin la rétinopathie avec un taux de 12%. Dans une étude réalisée en Inde⁶⁰, les deux principales complications étaient la rétinopathie et la neuropathie. Ceci peut être expliqué par la différence des caractéristiques des populations étudiées.

1.3. Le profil lipidique dans notre série

Chez les diabétiques de type 2, il existe une dyslipidémie particulière qui constitue un important facteur de risque des maladies cardio-vasculaires. Quantitativement, les changements des lipides sériques qui définissent la dyslipidémie diabétique sont caractérisés par une augmentation des triglycérides et une diminution du cholestérol HDL.

En le comparant à celui des autres études, le profil lipidique de notre série est plus ou moins équilibré. En effet, toutes les valeurs moyennes de bilan lipidique sont dans les normes acceptables pour un sujet sain. Toutefois, une attention particulière doit être portée au LDL-C dans le sens où ses limites acceptables chez le sujet diabétique sont fixées en fonction du nombre des facteurs de risque.

Tableau 14 : Comparaison des différents pourcentages du bilan lipidique de diverses études

Bilan lipidique	MANIRAKIZA, Prudence ¹⁰¹ (2010) Rabat	Jain HR, Shetty ¹⁰² (2016) Inde	M. Mohamed DOUMBIA ⁹⁹ (2018) Mali	Li Y, Zhao L, Yu D, Ding G ¹⁰⁰ (2018) China	Notre série Meknes 2018
CT élevé (>2.4g/L)	élevé	élevé	21.7%	10.3%	12%
LDL-C élevés (g/L)	42.6%	élevé	élevé	10.3%	39%
HDL-C bas (<0,4g/L)	37.56%	Faible	28.33%	40.8%	42%
TG élevés (>1,5g/L)	26.5%	élevé	16.7%	22.3%	28%

Dans notre série, 39% avaient un taux élevé de LDL-C et 28% avaient une hypertriglycéridémie. Cette hyperLDLémie constitue un facteur de risque cardiovasculaire élevé surtout associée dans notre étude à un âge avancé des patients. Ces résultats concordent avec tous les données de la littérature aussi bien qu'en Afrique que dans le monde⁶¹.

Concernant la répartition de la dyslipidémie dans notre population selon le sexe, nous avons remarqué une légère prédominance féminine statistiquement non significative ($p=0,530$). Ce résultat est en accord avec l'étude de M. Mohamed DOUMBIA au Mali. L'une des explications que l'on puisse donner se base sur le syndrome métabolique de la femme ménopausée⁶². En effet, les études ont montré que chez la femme ménopausée un trouble lié à la carence post-ménopausique oriente le bilan lipidique vers une augmentation des TG et du LDL-C d'une part et une diminution de HDL-C d'autre part.

La dyslipidémie résulterait à la fois d'un déficit de l'insulino-sécrétion et d'une insulino-résistance caractéristiques du diabète de type 2 ⁶³ tandis que l'hypertriglycéridémie serait due à une activité réduite de l'enzyme lipoprotéine lipase⁶⁴. Celle-ci permet l'hydrolyse des particules de basse densité, VLDL d'une part et des chylomicrons d'autre part. Par ailleurs, des augmentations des taux de HDL-c dans le diabète de type 2 seraient dues à un catabolisme accru, consécutif à une activité triglycéride lipase hépatique augmentée^{65,66}.

2. EVALUATION DU TRAITEMENT HYPOLIPEMIANT.

La cible glycémique à obtenir chez un patient diabétique est basée sur la valeur de l'HbA1c qui est la seule à avoir été validée dans les grandes études d'intervention⁶⁷. L'objectif à atteindre a fait l'objet de nombreux débats au cours de ces dernières années. Il est actuellement admis que les objectifs glycémiques doivent être centrés sur le patients et ses caractéristiques.

Durant notre étude, nous avons analysé l'évolution du bilan lipidique chez les patients avant et après équilibre du diabète avec et sans traitement hypolipémiant. Pour cela, trois catégories ont été définies :

- Des patients bien équilibrés $HbA1c < 7$ soit un effectif de 37 patients.
- Des patients moins bien équilibrés $7 \leq HbA1c < 8$ (62 patients).
- Des patients mal équilibrés $HbA1c \geq 8$ soit 74 patients.

2.1. Le profil lipidique des patients ayant un taux d'hbA1c élevé.

a- Bilan lipidique des patients avec un taux d'hbA1c élevé sans traitement hypolipémiant.

Pour le groupe de patients avec un diabète mal équilibré ($hbA1c \geq 8$), 46 patients ne prenaient aucun traitement hypolipémiant. On remarque que le taux de LDL-c augmente légèrement après chaque contrôle pour atteindre un taux moyen de 1.91 cette augmentation étant statistiquement non significative reste non négligeable. Concernant le reste du bilan lipidique, on observe que le taux de TG diminue d'une manière non significative à t6mois : $p_1=0.09$ puis à t12mois : $p_2=0.07$ et enfin à t18mois : $p_3=0.378$. Le taux de cholestérol totale a marqué une légère diminution significative à t18mois chiffrée à 0.14 ($p_3=0.002$).

Nos résultats sont comparables à ceux de P. Manirakiza et aussi avec l'étude de M. Mohamed DOUMBIA qui a objectivé qu'un taux élevé d'hbA1c retentissait sur le profil lipidique des diabétiques⁵⁸⁻⁶⁰.

b-Bilan lipidique des patients avec un taux d'hbA1c élevé sous traitement hypolipémiant.

Concernant cette tranche de patients, on note que la variation du bilan lipidique était presque la même que l'autre catégorie qui ne prenait pas de traitement : le taux de LDL-c marque une diminution non significative à t6mois ($p=0.422$) puis se stabilise avec un taux à 1.46g/dl durant les autres contrôles. Cependant, on remarque que le taux de TG augmente à chaque contrôle pour atteindre une valeur de 2.6g/dl à 18mois.

Nos résultats concordent avec ceux de l'étude de N. Paquot, A.J. Scheen¹¹² et de l'étude de C. Lorenzo⁶⁸ qui montrent que le traitement hypolipémiant ne serait pas de grand intérêt en cas de diabète déséquilibré.

2.2. : Le profil lipidique des patients ayant un taux avec hbA1c plus ou moins normale inf à 8

a- Bilan lipidique des patients avec un taux d'hbA1c normal sans traitement hypolipémiant.

Pour l'analyse du bilan lipidique, nous avons considéré les deux catégories de patients aussi bien de la catégorie 1 et 2 dans le même groupe vu que les objectifs glycémiques sont définis selon les caractéristiques des patients, Le taux moyen du LDL-c est resté presque stable tout au long des contrôles.

nos résultats ne sont pas concordant à ceux de l'étude de Erdman D.-J. et al.⁶⁹ qui a objectivé une faible amélioration du LDL-C, Ces divergences pourraient venir du fait que les patients qui ont fait partie de cette étude avaient suivi une éducation intensive quant au changement du style de vie, à l'entraînement sportif régulier, et à la diététique.

b- Bilan lipidique des patients avec un taux d'hbA1c normal avec traitement hypolipémiant.

Pour cette catégorie de patients ayant un taux d'hémoglobine glyquée normal et qui sont sous traitement hypolipémiant, on remarque une diminution significative du taux de TG lors du premier et deuxième contrôle soit de 0,03 au premier contrôle ($p1=0,001$) et 0.08 lors du deuxième contrôle ($p2=0,022$).

Pour le LDL-C, on remarque une diminution lors des premiers contrôles puis se stabilise par la suite. Nos résultats sont similaires à ceux de la littérature⁷⁰, l'étude de Erdman D.-J. et al. a observé une nette diminution de la proportion des patients qui avait LDL-C $\geq 1,6$ de 60% au bilan initial à 30% après 12 mois. Les résultats de Manirakiza.P vont dans le même sens où la proportion de patients avec un LDL-C $\geq 1,3$ g/l était de 44% , a baissée à 24% après une durée de traitement de 6 à 12 mois.

Il faut signaler que la majorité de nos patients ont été mis sous statine. Ce choix est justifié car les effets d'un traitement hypolipémiant par statine sont beaucoup plus efficace et vue la protection cardio-vasculaire des statines.

Tout patient DT2 avec un risque CV élevé ou très élevé doit bénéficier d'un traitement par statine après équilibre du diabète pour atteindre un taux de LDL-C < 100 mg/dl en cas de risque CV élevé et un taux de LDL < 70 mg/dl en cas de risque CV très élevé. En présence d'une dyslipidémie mixte, on pourra opter pour l'association statine fibrates¹⁰⁶.

CONCLUSION

Notre travail a donc objectivé que le traitement hypolipémiant chez les patients diabétiques de type 2 ne doit être prescrit qu'après équilibre du diabète. Le traitement hypolipémiant n'a pas montré son efficacité chez les patient présentant un diabète mal équilibré, les valeurs du bilan lipidique n'ont pas significativement diminués, contrairement aux patients dont le diabète était équilibré, le traitement hypolipémiant a permis la correction du bilan lipidique et l'atteinte des objectifs lipidiques dans la majorité des cas.

Nous pouvons donc conclure qu'un bon équilibre du diabète renforcé par une sensibilisation du patient au changement de style de vie et aux mesures hygiéno-diététiques sont de loin les premiers principes nécessaires pour prévenir la survenue de complications cardio-vasculaires liées à la dyslipidémie chez le diabétique.

LIMITES ET PERSPECTIVES

Au cours de notre travail, nous avons été confrontés aux obstacles que nous mentionnons dans ce paragraphe et certains d'entre eux nous ont donné une raison à formuler des perspectives.

- Nous commençons par souligner, d'une manière générale, le manque des données dans les dossiers de certains patients.
- Le manque des paramètres comme le suivi de la tension artérielle et le tour de taille a été un obstacle quant à la classification dans les niveaux de risque cardiovasculaire.
- Dans la partie de l'évaluation thérapeutique, les informations sur les classes thérapeutiques, les posologies, l'observance thérapeutique, la prévention primaire ou secondaire, mais aussi le style de vie ne suffisait pas. En effet, il aurait été plus intéressant de suivre les patients par classe thérapeutique tout en tenant compte de leur style de vie qui influence la thérapeutique ou encore étudier l'effet du traitement en séparant les patients en prévention primaire de ceux qui sont en prévention secondaire.
- Une autre limite que nous devons souligner est la petite taille de l'échantillon des patients utilisés comme population témoin dans l'évaluation du traitement hypolipémiant.

Après avoir énuméré ces limites, pour compléter notre étude, nous proposons un travail qui tiendrait compte du maximum de ce qui est dit ci-haut.

RESUME

RESUME

Titre : La dyslipidémie du diabétique de type 2 : profil lipidique et évaluation thérapeutique. Etude réalisée au service d'endocrinologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès.

Mots clés : Diabète de type 2, TG, LDL-c, traitement.

Introduction : Les anomalies du bilan lipidique sont fréquentes au cours du diabète type 2. Elles touchent la majorité des patients diabétiques et aggravent le risque des pathologies cardio-vasculaires. Ces anomalies sont essentiellement une hypertriglycéridémie et un taux de LDL sanguin élevé. L'objectif du présent travail était d'étudier les caractéristiques épidémiologiques et cliniques des hyperlipidémies chez les diabétiques type 2, puis d'analyser l'évolution de ces perturbations lipidiques avant et après équilibre du diabète avec et sans traitement hypolipémiant.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective qui s'étale sur une durée de 18 mois (Janvier 2018 – Juin 2019) incluant 173 diabétiques suivis à la consultation d'endocrinologie l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès. Chez nos patients les différents paramètres lipidiques et métaboliques vont être notés au début, à 6 mois, à 12 mois et après 18 mois de suivi. Une étude statistique a été réalisée en utilisant la saisie des données anthropométriques, cliniques, biologiques et thérapeutiques des patients sur un fichier Excel. Les résultats ont été exprimés en moyenne, écart-type et en pourcentage.

Résultats et discussion : Le profil de nos patients est classique du diabète de type 2 avec un âge moyen de 56 ± 8 ans et une légère prédominance masculine : 57% d'homme contre 43% de femme. Les complications cardio-vasculaires étaient les plus observées avec un taux de 59%, cependant 40% des patients étaient classés haut risque cardiovasculaire. La prévalence de la dyslipidémie dans notre population était

élevée avec 28% des cas de triglycérides élevés, 42% de HDL cholestérol bas et 39% des LDL cholestérol élevés. Par ailleurs, l'effet du traitement hypolipémiant n'a pas été remarquable chez la catégorie de patient ayant un diabète mal équilibré ($hbA1c \geq 8$), les valeurs du bilan lipidique n'ont pas significativement diminués, contrairement aux patients dont le diabète était équilibré, le traitement hypolipémiant a permis la correction du bilan lipidique et l'atteinte des objectifs lipidiques dans la majorité des cas.

Conclusion : Le désordre lipidique reste important chez le patient diabétique de type 2. Un bon équilibre du diabète renforcé par une sensibilisation du patient dans un premier temps au changement de style de vie et de l'alimentation associé à un suivi régulier sont de loin les mesures nécessaires pour prévenir la survenue de complications cardio-vasculaires liées à la dyslipidémie diabétique.

ABSTRACT

Title: The dyslipidemia of type 2 diabetes: lipid profile and evaluation of a lipid-lowering therapy. Study conducted at the Endocrinology department of the Hôpital Militaire Moulay Ismail. Meknès.

Keywords : type 2 diabetes mellitus, TG, LDL-C, treatment.

Introduction: Lipid disorders are common in diabetes mellitus, it plays crucial roles in the development of diabetic cardiovascular complications. This disorder includes increased triglyceride (TG), and lowdensity lipoprotein cholesterol (LDL-C). The main objective of the study was to define hyperlipidemia's epidemiological and clinical characteristics of patients with type 2 diabetes and to analyze the evolution of this disorder before and after diabetes balance among patients who have taken lipid lowering treatment versus patients who haven't.

Patients and methods: This is a retrospective study that lasted 18 months (January 2018 – June 2019) including 173 diabetics followed at the endocrinology consultation the Military Hospital Moulay Ismail of Meknes. The different lipid and metabolic parameters of our patients will be noted at the beginning, at 6 months, at 12 months and after 18 months of follow up. A statistical study was performed using anthropometric, clinical, biological and therapeutic data capture of patients on an Excel file. The results are expressed as an average, standard deviation and percentage.

Results and discussion: The profile of our patients is typical of type 2 diabetes with a mean age of 56 ± 8 years old and a slight male predominance: 57% for men vs 43% of women.

Cardiovascular complications were the most observed with a rate of 59% however 40% of patients were classified as high cardiovascular risk. The prevalence of dyslipidemia in our population was high with 28% of high triglyceride cases, 42% of

low HDL cholesterol and 39% of high LDL cholesterol. However, the lipid-lowering therapy was not remarkable in the category of patients with non-balanced diabetes ($\text{HbA1c} \geq 8$). the values of the lipid balance did not significantly decrease, unlike patients with balanced diabetes, lipid-lowering treatment allowed the correction of lipid balance and achievement of fat targets in the majority of cases.

Conclusion: The lipid disorder remains important in patients with type 2 diabetes. A good balance of diabetes strengthened by a patient awareness at first change of lifestyle and diet associated with regular monitoring are by far the necessary measures to prevent the occurrence of cardiovascular complications related to diabetic dyslipidemia.

ملخص

العنوان: خلل الدهون في داء السكري من النوع 2 المخطط الدهني والتقييم العلاجي. دراسة أجريت في قسم الغدد الصماء في مستشفى مولاي إسماعيل العسكري في مكناس.

الكلمات المفتاح: اختلال الدهنيات، داء السكري من النوع 2، منخفض البروتين الدهني الكوليسترول، الدهون الثلاثية.

مقدمة اختلال الدهون شائعة في مرض السكري من النوع 2. فهي تؤثر على غالبية مرضى السكري وتزيد من خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية. تتمثل هذه الاختلالات أساسا في ارتفاع الدهون الثلاثية في الدم وارتفاع منخفض البروتين الدهني الكوليسترول في الدم. الهدف من هذا العمل هو تحديد وتشخيص الصورة الدهنية للمريض المصاب بداء السكري من النوع 2 عالج الدهون، ثم تحليل تطور اضطرابات الدهون هذه قبل وبعد توازن مرض السكري مع وبدون علاج لخفض الدهون.

المواد والأساليب هذه دراسة بأثر رجعي تمتد لمدة 18 شهراً (من يناير 2018 إلى يونيو 2019) وتشمل 173 مريضاً بداء السكري أجريت في قسم الغدد الصماء المستشفى العسكري مولاي إسماعيل من مكناس. فيما يخص متابعة المرضى سيتم ملاحظة القيم المختلفة للدهون في البداية، في 6 أشهر، في 12 شهراً وبعد 18 شهراً من المتابعة. تم إجراء دراسة إحصائية باستخدام النقاط البيانات البشرية والسريية والبيولوجية والعلاجية للمرضى على ملف Excel. تم التعبير عن النتائج على أنها الانحراف المعياري والنسبة المئوية.

النتائج والمناقشة: المخطط الدهني لمرضانا هو المخطط المعتاد لمرضى السكري من النوع 2 مع متوسط العمر من 56 ± 8 سنة مع هيمنة طفيفة للذكور: 57% من الرجال مقابل 43% من النساء. كانت المضاعفات القلبية الوعائية أكثر تواجدا بمعدل 59%، علما ان 40% من المرضى تم تصنيفهم على أنهم يعانون من مخاطر قلبية وعائية عالية. كان معدل انتشار دسليبيديا عاليا بنسبة 28% من حالات ارتفاع الدهون الثلاثية، 42% من الكولسترول الحميد المنخفض و 39% من منخفض البروتين الدهني الكوليسترول. علاوة على ذلك، لم يكن تأثير علاج خفض الدهون ملحوظاً في فئة المرضى الذين يعانون من مرض السكري غير المتوازن ($hbA1c \geq 8$)، ولم تنخفض الدهون بشكل كبير، على عكس المرضى الذي كانت قيم السكر متوازنة، سمح علاج خفض الدهون بتصحيح توازن الدهون وتحقيق أهداف المنتظرة في غالبية الحالات.

خاتمة:

لا يزال اضطراب الدهون مهماً عند مرضى السكري من النوع 2. التوازن الجيد الذي يتعزز بوعي المريض بتغيير نمط الحياة والنظام الغذائي المرتبط بالمراقبة المنتظمة يعد إلى حد بعيد التدبير اللازم لمنع حدوث مضاعفات القلب والأوعية الدموية المرتبطة باضطراب شحوم الدم السكري.

BIBLIOGRAPHIE

-
- ¹ **Grimaldi A.** Diagnostic du diabète. EMC – Traité de Médecine Akos 2012;7(3):1–5 [Article 3–0800].
 - ² **Tenenbaum, M., Bonnefond, A., Froguel, P., & Abderrahmani, A.** Physiopathologie du diabète. *Revue Francophone Des Laboratoires*, 2018(502), 26–32.
 - ³ **Accili D, Talchai SC, Kim–Muller JY, et al.** When β -cells fail: lessons from dedifferentiation. *Diabetes Obes Metab* 2016;18 Suppl 1:117–22.
 - ⁴ **Karaca M, Magnan C, Kargar C.** Functional pancreatic beta–cell mass: involvement in type 2 diabetes and therapeutic intervention. *Diabetes Metab* 2009;35:77–84
 - ⁵ Diabetes Genetics Initiative of Broad Institute of Harvard and MIT, Lund University, and Novartis Institutes of BioMedical Research, Saxena R, Voight BF, et al. Genome–wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels. *Science* 2007;316:1331–6.
 - ⁶ **Ndiaye FK, Ortalli A, Canouil M, et al.** Expression and functional assessment of candidate type 2 diabetes susceptibility genes identify four new genes contributing to human insulin secretion. *Mol Metab* 2017;6:459–70.
 - ⁷ **Hernández EÁ, Kahl S, Seelig A, et al.** Acute dietary fat intake initiates alterations in energy metabolism and insulin resistance. *J Clin Invest* 2017;127:695–708
 - ⁸ **Eguchi K, Nagai R.** Islet inflammation in type 2 diabetes and physiology. *J Clin Invest* 2017;127:14–23.
 - ⁹ **Lee YS, Wollam J, Olefsky JM.** An Integrated View of Immunometabolism. *Cell* 2018;172:22–40.
 - ¹⁰ **Ferdaoussi M, Abdelli S, Yang J–Y, et al.** Exendin–4 protects betacells from interleukin–1 beta–induced apoptosis by interfering with the c–Jun NH2–terminal kinase pathway. *Diabetes* 2008;57:1205–15.
 - ¹¹ **Sato J, Kanazawa A, Watada H.** Type 2 Diabetes and Bacteremia. *Ann Nutr Metab* 2017;71 Suppl 1:17–22.
 - ¹² **Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al.** Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012;143:913–6.e7.
 - ¹³ **Plaisance V, Brajkovic S, Tenenbaum M, et al.** Endoplasmic Reticulum Stress Links Oxidative Stress to Impaired Pancreatic Beta–Cell Function Caused by Human Oxidized LDL. *PloS One* 2016;11:e0163046.
 - ¹⁴ **Dayeh T, Ling C.** Does epigenetic dysregulation of pancreatic islets contribute to impaired insulin secretion and type 2 diabetes? *Biochem Cell Biol Biochim Biol Cell* 2015;93:511–21.

-
- 15 **American Diabetes Association:** Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2010;33
 - 16 **Schlienger, J.-L.** Complications du diabète de type 2. *La Presse Médicale*,2013 42(5), 839-848.
 - 17 **Raccah D.** Epidémiologie et physiopathologie des complications dégénératives du diabète sucré. *EMC-Endocrinologie 1* (2004) 29-42.
 - 18 **C Sachon, A Grimaldi et A Heurtier.** Complications du diabète. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), *Encyclopédie Pratique de Médecine*, 3-0850, 1998, 7 p.
 - 19 **Dallongeville J.** le métabolisme des lipoprotéines. *cahier de nutrition et de diététique* 2006; 41(1): 55-60.
 - 20 **Gautier T., Masson D., Lagrost L.** Métabolisme des lipides et des lipoprotéines chez l'homme. *EMC Endocrinologie-Nutrition*, 10-368-A-10, 2010.
 - 21 **Durand G, Beaudeau J-L.** biochimie médicale: marqueurs actuels et perspectives. *Lavoisier* 2011: 607.
 - 22 **Cano N, Barnoud D, Schneider S-M, Vasson M-P, Hasselmann M, Leverve X.** *Traité de nutrition artificielle de l'adulte.* *springer science & business media* 2006: 1191.
 - 23 **Vergès B.** Hyperlipidémie des diabétiques. *Endocrinologie-nutrition* 10-366- J-15
 - 24 **Vergès B.** Pathophysiology of dyslipidemia in patients with metabolic syndrome or type 2 diabetes mellitus. *Nutrition clinique et métabolisme* 21 (2007) 9-16.
 - 25 **Wémeau J-L.** Métabolisme des lipides. *Endocrinologie, Diabète, Métabolisme et Nutrition pour le Praticien* 2014: 469-74.
 - 26 **Luc G, Lecerf J-M.** les dyslipidémies. *Elsevier Masson* 2002: 136
 - 27 **Marine dancer.** Étude de la régulation de la triglycéridémie chez l'homme par des variants codants de LMF1 et non codants d'APOC3 et LMF1. *Thèse du CHU de Lyon* . 2017

 - 28 **VIDAL Recos – Dyslipidémies – VIDAL** 2013.
 - 29 **VIDAL Recos – Dyslipidémies – VIDAL** 2017.
 - 30 **Brun N, Aubert CE, Nanchen D, Rodondi N.** Nouvelles recommandations pour le dépistage et la prise en charge des dyslipidémie familiales. *Rev Med Suisse* 2016;12:435-9.
 - 31 **Fredenrich A.** Dyslipidémies secondaires. *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition*, 10-368-F-10, 2010.
 - 32 **Taskinen MR.** Quantitative and qualitative lipoprotein abnormalities in diabetes mellitus. *Diabetes* 1992;41.12-7
 - 33 **Taskinen MR.** Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia* 2003;46:733-49.

-
- ³⁴ **Kissebah AH, Alfarsi S, Evans DJ, Adams PW.** Integrated regulation of very low density lipoprotein triglyceride and apolipoprotein B kinetics in non insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1982;31:217-25.
- ³⁵ **Malmström R, Packard LJ, Caslake M, et al.** Defective regulation of triglyceride metabolism by insulin in the liver in NIDDM. *Diabetologia* 1997;40:454-62.
- ³⁶ **Lewis GF, Uffelman KD, Szeto LW, Weller B, Steiner G.** Effects of acute hyperinsulinemia on VLDL triglyceride and VLDL apo B production in normal weight and obese individuals. *Diabetes* 1993;42:833-42.
- ³⁷ **Duvillard L, Pont F, Florentin E, Galland-Jos C, Gambert P, Vergès B.** Metabolic abnormalities of apolipoprotein B-containing lipoproteins in noninsulin-dependent diabetes : a stable isotope kinetic study. *Eur J Clin Invest* 2000 ;30 :685-94.
- ³⁸ **Lamarche B, Lemieux I, Despres JP.** The small, dense LDL phenotype and the risk of coronary heart disease : Epidemiology, pathophysiology and therapeutic aspects. *Diabetes Metab* 1999 ; 25 : 199-211.
- ³⁹ **Duvillard L, Florentin E, Lizard G, Petit JM, Galland F, Monier S, et al.** Cell surface expression of LDL Receptor is decreased in type 2 diabetes patient and is normalized by insulin therapy. *Diabet Care* 2003;26:1540-4.
- ⁴⁰ **Golay A, Zech L, Shi MZ, et al.** High density lipoprotein (HDL) metabolism in non insulin dependent diabetes mellitus : measurement of HDL turn over using tritiated HDL. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:512-8
- ⁴¹ **Desrumaux C, Athias A, Bessede G, Vergès B, Farnier M, Persegol L, et al.** Mass concentration of plasma phospholipid transfer protein in normolipidemic, type IIa hyperlipidemic, type IIb hyperlipidemic, and noninsulin-dependent diabetic subjects as measured by a specific ELISA. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:266-75.
- ⁴² **Booth GL, Rothwell D, Fung K, et al.** Diabetes and cardiac disease. Dans: Hux JE, Booth G, Laupacis A, éditeurs. *Diabetes in Ontario: An ICES Practice Atlas: Institute for Clinical Evaluative Sciences.* 2002. p. 5.95-5.127.
- ⁴³ **Gaede P., Vedel P., Larsen, N. et al.** Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl.J.Med.* 2003; 348: 383-393.
- ⁴⁴ **N. Benabadji , Z. Benzian, M.E.A. Amani.** Prise en charge de la dyslipidémie chez les patients diabétiques type 2 à l’EHU Oran . *Annales d'Endocrinologie* Volume 77, Issue 4, 2016, Page 533.
- ⁴⁵ **REINER Z, CATAPANO AL, DE BACKER G et al.** ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of

- dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*, 2011;32:1769–1818.
- 46 **B. TANGUY, V. ABOYANS.** Dyslipidémie et diabète . *Revue générale Métabolisme . réalités Cardiologiques*.303–2014–Cahier 1.
- 47 **Vergès B.** Prise en charge des dyslipidémies : quelles nouvelles recommandations? *Arch Mal Coeur Vaiss Prat.* 2017.
- 48 **Bonnefont–Rousselot D.** Le bilan lipidique en 2016. *Feuil Biol* 2016 ; 330 : 33–52.
- 49 **Naito H K.** High–density lipoprotein (HDL) cholesterol. Kaplan A et al. *Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton* 1984; 1207–1213 and 437.
- 50 **Grove T H.** Effect of reagent pH on Determination of HDL Cholesterol by precipitation with Sodium Phosphotungstate–magnesium *Clin Chem* 1979; 25:560.
- 51 <http://www.biolabo.fr/biolabo/pdfs/noticesFR/biochimieFR/FT-90816.pdf>
- 52 **TIETZ N.W.** Text book of clinical chemistry, 3rd Ed. C.A. Burtis, E.R. Ashwood, W.B. Saunders (1999) p.798, 800.
- 53 **Bates H. M.,** *Lab. Mang.*, vol 16 (Jan 1978)
- 54 **Recommandations HAS** (antérieurement ANAES) relatives au “Suivi du patient diabétique de type 2 à l’exclusion du suivi des complications” (janv.1999)
- 55 <http://www.gsk.fr/gsk/votresante/diabete/epidemie.html>
- 56 **Belkhadir J. El Alaoui Z.,** Approche épidémiologique du diabète en milieu marocain. *Médecine du Maghreb* 1993 n°37.
- 57 **M. Mohamed DOUMBIA.** LA DYSLIPIDEMIE CHEZ LES PATIENTS DIABETIQUES DE TYPE 2, thèse de de Pharmacie de l’université DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO. Année universitaire 2017–2018.
- 58 **Li Y, Zhao L, Yu D, Ding G.** The prevalence and risk factors of dyslipidemia in different diabetic progression stages among middle aged and elderly populations in China. *PLoS ONE* 13(10).2018
- 59 **MANIRAKIZA, Prudence .** La dyslipidémie du diabétique de type 2 : profil lipidique et évaluation thérapeutique. Etude réalisée au service d’endocrinologie de l’Hôpital Militaire d’Instruction Mohammed V de Rabat.2010
- 60 **Jain HR, Shetty V, Singh GS, Shetty S.** A Study of Lipid Profile in Diabetes Mellitus. *Int J Sci Stud* 2016;4(9):56–61.
- 61 **Thiombiano LP, Mbaye A, Sarr SA, Ngaide AA, Kane A, Diao M, Kane A, Ba SA.** Prevalence of dyslipidemia in the rural population of Gueoul (Senegal). *Ann Cardiol Angeiol.* 2015; 65 (2): 77 80

-
- 62 **Arbouche Lezoul Z.** sous la direction du Pr **Sekkal F.** Thèse pour l'obtention du grade de Docteur en Sciences médicales (24 novembre 2007) : Les effets du traitement post ménopausique chez la diabétique de type 2, sur le métabolisme des lipoprotéines et le métabolisme glucidique. Université d'Alger, Faculté de médecine–Algérie .
- 63 **Girard J.** Fondements physiopathologiques du diabète de type II. La revue du praticien. 1999 ; 49(14) : 22–9.
- 64 **Howard BV.** Lipoprotein metabolism in diabetes mellitus. J Lip Res. 1987; 28(5):613–28.
- 65 **Halimi S.** Dyslipidémies des diabètes et des états d'insulino-résistance. Néphrologie.2000 ; 21(7) : 345–346.
- 66 **Castro AV., Kolka CM. Kim SP., et al.** Obesity, insulin resistance and comorbidities Mechanisms of association. Arg Bras Endocrinol Metabol. 2014 Aug ; 58(6) :600.
- 67 **American Diabetes Association.**— Standards of medical care in diabetes--2012. Diabetes Care, 2012, 35 (Suppl 1), S1163.
- 68 **Lorenzo C, Hartnett S, Hanley AJ, et al.** Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance have distinct lipoprotein and apolipoprotein changes: the insulin resistance atherosclerosis study. J Clin Endocrinol Metab 2013;98(4):1622–30.
- 69 **Erdman D.-J, Cook Curtiss B., Greenlund Kurt J., Giles Wayne H., El-Kebbi I., Ryan Gina J.** The impact of outpatient diabetes management on serum lipids patients with type 2 diabetes. *Diabetes Cates 25:9–15, 2002.*

