

UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2011

THESE N°: 04

**LA DYSLIPIDEMIE DU DIABETIQUE DE TYPE 2 :
PROFIL LIPIDIQUE ET EVALUATION
DU TRAITEMENT HYPOLIPEMIANT**
ETUDE RETROSPECTIVE REALISEE AU SERVICE D'ENDOCRINOLOGIE
DE L'HOPITAL MILITAIRE D'INSTRUCTION MOHAMMED V DE RABAT

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

M. MANIRAKIZA Prudence
Né le 6 Septembre 1982 à Musanze (RWANDA)

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES: Dyslipidémie – Diabète de type 2 – Hypolipémiants –
Haut risque cardiovasculaire – Cholestérol.

JURY

Mme. G. BELMEJDOUB Professeur d'Endocrinologie		PRESIDENT
Mme. S. TELLAL Professeur Agrégé de Biochimie		RAPPORTEUR
Mr. K. ENNIBI Professeur Agrégé de Médecine Interne	}	JUGES
Mme. M. NAZIH Professeur Agrégé d'Hématologie		
Mr. A. DAMI Professeur Agrégé de Biochimie		



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

*UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT*

DOYENS HONORAIRES :

- 1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ**
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

- Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie –Réanimation
10. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

- | | |
|----------------------------------|-----------------------------|
| 11. Pr. ABROUQ Ali* | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 12. Pr. BENOMAR M'hammed | Chirurgie-Cardio-Vasculaire |
| 13. Pr. BENSOUA Mohamed | Anatomie |
| 14. Pr. BENOSMAN Abdellatif | Chirurgie Thoracique |
| 15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma | Physiologie |

Novembre 1983

- | | |
|-----------------------------------|---------------------|
| 16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir* | Pneumo-phtisiologie |
| 17. Pr. BALAFREJ Amina | Pédiatrie |
| 18. Pr. BELLAKHDAR Fouad | Neurochirurgie |
| 19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia | Rhumatologie |
| 20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine | Cardiologie |

Décembre 1984

- | | |
|--------------------------------------|-------------------------|
| 21. Pr. BOUCETTA Mohamed* | Neurochirurgie |
| 22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie |
| 23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne |
| 24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| 25. Pr. NAJI M'Barek * | Immuno-Hématologie |
| 26. Pr. SETTAF Abdellatif | Chirurgie |

Novembre et Décembre 1985

- | | |
|---|---|
| 27. Pr. BENJELLOUN Halima | Cardiologie |
| 28. Pr. BENSALID Younes | Pathologie Chirurgicale |
| 29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie |
| 30. Pr. IHRAI Hssain * | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 31. Pr. IRAQI Ghali | Pneumo-phtisiologie |
| 32. Pr. KZADRI Mohamed | Oto-Rhino-laryngologie |

Janvier, Février et Décembre 1987

- | | |
|---|------------------------------|
| 33. Pr. AJANA Ali | Radiologie |
| 34. Pr. AMMAR Fanid | Pathologie Chirurgicale |
| 35. Pr. CHAHED OUAZZANI Houria ép.TAOBANE | Gastro-Entérologie |
| 36. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq | Pneumo-phtisiologie |
| 37. Pr. EL HAITEM Naïma | Cardiologie |
| 38. Pr. EL MANSOURI Abdellah* | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 39. Pr. EL YAACOUBI Moradh | Traumatologie Orthopédie |
| 40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah | Gastro-Entérologie |
| 41. Pr. LACHKAR Hassan | Médecine Interne |
| 42. Pr. OHAYON Victor* | Médecine Interne |
| 43. Pr. YAHYAOUI Mohamed | Neurologie |

Décembre 1988

- | | |
|-------------------------------------|-----------------------|
| 44. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
|-------------------------------------|-----------------------|

- | | |
|-------------------------|--------------------------|
| 45. Pr. DAFIRI Rachida | Radiologie |
| 46. Pr. FAIK Mohamed | Urologie |
| 47. Pr. HERMAS Mohamed | Traumatologie Orthopédie |
| 48. Pr. TOLOUNE Farida* | Médecine Interne |

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- | | |
|--|--------------------------|
| 49. Pr. ADNAOUI Mohamed | Médecine Interne |
| 50. Pr. AOUNI Mohamed | Médecine Interne |
| 51. Pr. BENAMEUR Mohamed* | Radiologie |
| 52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali | Cardiologie |
| 53. Pr. CHAD Bouziane | Pathologie Chirurgicale |
| 54. Pr. CHKOFF Rachid | Pathologie Chirurgicale |
| 55. Pr. FARCHADO Fouzia ép.BENABDELLAH | Pédiatrie |
| 56. Pr. HACHIM Mohammed* | Médecine-Interne |
| 57. Pr. HACHIMI Mohamed | Urologie |
| 58. Pr. KHARBACH Aïcha | Gynécologie -Obstétrique |
| 59. Pr. MANSOURI Fatima | Anatomie-Pathologique |
| 60. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda | Neurologie |
| 61. Pr. SEDRATI Omar* | Dermatologie |
| 62. Pr. TAZI Saoud Anas | Anesthésie Réanimation |

Février Avril Juillet et Décembre 1991

- | | |
|---|--|
| 63. Pr. AL HAMANY Zaïtounia | Anatomie-Pathologique |
| 64. Pr. ATMANI Mohamed* | Anesthésie Réanimation |
| 65. Pr. AZZOUZI Abderrahim | Anesthésie Réanimation |
| 66. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM | Néphrologie |
| 67. Pr. BELKOUCHI Abdelkader | Chirurgie Générale |
| 68. Pr. BENABDELLAH Chahrazad | Hématologie |
| 69. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif | Chirurgie Générale |
| 70. Pr. BENSOUDA Yahia | Pharmacie galénique |
| 71. Pr. BERRAHO Amina | Ophtalmologie |
| 72. Pr. BEZZAD Rachid | Gynécologie Obstétrique |
| 73. Pr. CHABRAOUI Layachi | Biochimie et Chimie |
| 74. Pr. CHANA El Houssaine* | Ophtalmologie |
| 75. Pr. CHERRAH Yahia | Pharmacologie |
| 76. Pr. CHOKAIRI Omar | Histologie Embryologie |
| 77. Pr. FAJRI Ahmed* | Psychiatrie |
| 78. Pr. JANATI Idrissi Mohamed* | Chirurgie Générale |
| 79. Pr. KHATTAB Mohamed | Pédiatrie |
| 80. Pr. NEJMI Maati | Anesthésie-Réanimation |
| 81. Pr. OUAALINE Mohammed* | Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène |
| 82. Pr. SOULAYMANI Rachida ép.BENCHEIKH | Pharmacologie |
| 83. Pr. TAOUFIK Jamal | Chimie thérapeutique |

Décembre 1992

84. Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
85. Pr. BENOUDA Amina	Microbiologie
86. Pr. BENSOUA Adil	Anesthésie Réanimation
87. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
88. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
89. Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
90. Pr. DAOUDI Rajae	Ophtalmologie
91. Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique
92. Pr. EL HADDOURY Mohamed	Anesthésie Réanimation
93. Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
94. Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
95. Pr. GHAFIR Driss*	Médecine Interne
96. Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
97. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine	Gynécologie Obstétrique
98. Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
99. Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

100. Pr. AGNAOU Lahcen	Ophtalmologie
101. Pr. AL BAROUDI Saad	Chirurgie Générale
102. Pr. BENCHERIFA Fatiha	Ophtalmologie
103. Pr. BENJAAFAR Nouredine	Radiothérapie
104. Pr. BENJELLOUN Samir	Chirurgie Générale
105. Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
106. Pr. CAOUI Malika	Biophysique
107. Pr. CHRAIBI Abdelmajid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
108. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT	Gynécologie Obstétrique
109. Pr. EL AOUDAD Rajae	Immunologie
110. Pr. EL BARDOUNI Ahmed	Traumato-Orthopédie
111. Pr. EL HASSANI My Rachid	Radiologie
112. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur	Médecine Interne
113. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*	Chirurgie Cardio- Vasculaire
114. Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale
115. Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
116. Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
117. Pr. HADRI Larbi*	Médecine Interne
118. Pr. HASSAM Badredine	Dermatologie
119. Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
120. Pr. JELTHI Ahmed	Anatomie Pathologique
121. Pr. MAHFOUD Mustapha	Traumatologie – Orthopédie
122. Pr. MOUDENE Ahmed*	Traumatologie- Orthopédie
123. Pr. OULBACHA Said	Chirurgie Générale
124. Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique
125. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR	Dermatologie

126. Pr. SLAOUI Anas

Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

- 127. Pr. ABBAR Mohamed*
- 128. Pr. ABDELHAK M'barek
- 129. Pr. BELAIDI Halima
- 130. Pr. BRAHMI Rida Slimane
- 131. Pr. BENTAHILA Abdelali
- 132. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
- 133. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
- 134. Pr. CHAMI Ilham
- 135. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
- 136. Pr. EL ABBADI Najia
- 137. Pr. HANINE Ahmed*
- 138. Pr. JALIL Abdelouahed
- 139. Pr. LAKHDAR Amina
- 140. Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

- 141. Pr. ABOUQUAL Redouane
- 142. Pr. AMRAOUI Mohamed
- 143. Pr. BAIDADA Abdelaziz
- 144. Pr. BARGACH Samir
- 145. Pr. BEDDOUCHE Amocrane*
- 146. Pr. BENZAOUZ Mustapha
- 147. Pr. CHAARI Jilali*
- 148. Pr. DIMOU M'barek*
- 149. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
- 150. Pr. EL MESNAOUI Abbes
- 151. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
- 152. Pr. FERHATI Driss
- 153. Pr. HASSOUNI Fadil
- Hygiène
- 154. Pr. HDA Abdelhamid*
- 155. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
- 156. Pr. IBRAHIMY Wafaa
- 157. Pr. MANSOURI Aziz
- 158. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
- 159. Pr. RZIN Abdelkader*
- 160. Pr. SEFIANI Abdelaziz
- 161. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et

Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

162. Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
163. Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
164. Pr. BELMAHI Amin	Chirurgie réparatrice et plastique
165. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
166. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
167. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
168. Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
169. Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
170. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
171. Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
172. Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phtisiologie
173. Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
174. Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
175. Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

Novembre 1997

176. Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
177. Pr. BEN AMAR Abdesselem	Chirurgie Générale
178. Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
179. Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
180. Pr. BOULAICH Mohamed	O.R.L.
181. Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
182. Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
183. Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
184. Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
185. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
186. Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
187. Pr. KANOUNI NAWAL	Physiologie
188. Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
189. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
190. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
191. Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
192. Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
193. Pr. SAFI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
194. Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
195. Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

196. Novembre 1998

197. Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
198. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-phtisiologie
199. Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto-Rhino-Laryngologie
200. Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
201. Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
202. Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale

- | | |
|-----------------------------|--------------------------|
| 203. Pr. EZZAITOUNI Fatima | Néphrologie |
| 204. Pr. KABBAJ Najat | Radiologie |
| 205. Pr. LAZRAK Khalid (M) | Traumatologie Orthopédie |

Novembre 1998

- | | |
|---------------------------|-----------------------|
| 206. Pr. BENKIRANE Majid* | Hématologie |
| 207. Pr. KHATOURI ALI* | Cardiologie |
| 208. Pr. LABRAIMI Ahmed* | Anatomie Pathologique |

Janvier 2000

- | | |
|---|--------------------------|
| 209. Pr. ABID Ahmed* | Pneumophtisiologie |
| 210. Pr. AIT OUMAR Hassan | Pédiatrie |
| 211. Pr. BENCHERIF My Zahid | Ophtalmologie |
| 212. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd | Pédiatrie |
| 213. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine | Pneumo-phtisiologie |
| 214. Pr. CHAOUI Zineb | Ophtalmologie |
| 215. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer | Chirurgie Générale |
| 216. Pr. ECHARRAB El Mahjoub | Chirurgie Générale |
| 217. Pr. EL FTOUH Mustapha | Pneumo-phtisiologie |
| 218. Pr. EL MOSTARCHID Brahim* | Neurochirurgie |
| 219. Pr. EL OTMANYAzzedine | Chirurgie Générale |
| 220. Pr. GHANNAM Rachid | Cardiologie |
| 221. Pr. HAMMANI Lahcen | Radiologie |
| 222. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim | Anesthésie-Réanimation |
| 223. Pr. ISMAILI Hassane* | Traumatologie Orthopédie |
| 224. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss | Gastro-Entérologie |
| 225. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim* | Anesthésie-Réanimation |
| 226. Pr. TACHINANTE Rajae | Anesthésie-Réanimation |
| 227. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida | Médecine Interne |

Novembre 2000

- | | |
|--------------------------------------|---|
| 228. Pr. AIDI Saadia | Neurologie |
| 229. Pr. AIT OURHROUI Mohamed | Dermatologie |
| 230. Pr. AJANA Fatima Zohra | Gastro-Entérologie |
| 231. Pr. BENAMR Said | Chirurgie Générale |
| 232. Pr. BENCHEKROUN Nabiha | Ophtalmologie |
| 233. Pr. CHERTI Mohammed | Cardiologie |
| 234. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma | Anesthésie-Réanimation |
| 235. Pr. EL HASSANI Amine | Pédiatrie |
| 236. Pr. EL IDGHIRI Hassan | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 237. Pr. EL KHADER Khalid | Urologie |
| 238. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah* | Rhumatologie |
| 239. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan | Endocrinologie et Maladies Métaboliques |
| 240. Pr. HSSAIDA Rachid* | Anesthésie-Réanimation |
| 241. Pr. LACHKAR Azzouz | Urologie |

- | | |
|-------------------------------|---|
| 242. Pr. LAHLOU Abdou | Traumatologie Orthopédie |
| 243. Pr. MAFTAH Mohamed* | Neurochirurgie |
| 244. Pr. MAHASSINI Najat | Anatomie Pathologique |
| 245. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae | Pédiatrie |
| 246. Pr. NASSIH Mohamed* | Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 247. Pr. ROUIMI Abdelhadi | Neurologie |

Décembre 2001

- | | |
|--------------------------------------|-----------------------------------|
| 248. Pr. ABABOU Adil | Anesthésie-Réanimation |
| 249. Pr. AOUAD Aicha | Cardiologie |
| 250. Pr. BALKHI Hicham* | Anesthésie-Réanimation |
| 251. Pr. BELMEKKI Mohammed | Ophtalmologie |
| 252. Pr. BENABDELJLIL Maria | Neurologie |
| 253. Pr. BENAMAR Loubna | Néphrologie |
| 254. Pr. BENAMOR Jouda | Pneumo-physiologie |
| 255. Pr. BENELBARHDADI Imane | Gastro-Entérologie |
| 256. Pr. BENNANI Rajae | Cardiologie |
| 257. Pr. BENOUACHANE Thami | Pédiatrie |
| 258. Pr. BENYOUSSEF Khalil | Dermatologie |
| 259. Pr. BERRADA Rachid | Gynécologie Obstétrique |
| 260. Pr. BEZZA Ahmed* | Rhumatologie |
| 261. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi | Anatomie |
| 262. Pr. BOUHOUCHE Rachida | Cardiologie |
| 263. Pr. BOUMDIN El Hassane* | Radiologie |
| 264. Pr. CHAT Latifa | Radiologie |
| 265. Pr. CHELLAOUI Mounia | Radiologie |
| 266. Pr. DAALI Mustapha* | Chirurgie Générale |
| 267. Pr. DRISSE Sidi Mourad* | Radiologie |
| 268. Pr. EL HAJJOUI Ghziel Samira | Gynécologie Obstétrique |
| 269. Pr. EL HIJRI Ahmed | Anesthésie-Réanimation |
| 270. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid | Neuro-Chirurgie |
| 271. Pr. EL MADHI Tarik | Chirurgie-Pédiatrique |
| 272. Pr. EL MOUSSAIF Hamid | Ophtalmologie |
| 273. Pr. EL OUNANI Mohamed | Chirurgie Générale |
| 274. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil | Radiologie |
| 275. Pr. ETTAIR Said | Pédiatrie |
| 276. Pr. GAZZAZ Miloudi* | Neuro-Chirurgie |
| 277. Pr. GOURINDA Hassan | Chirurgie-Pédiatrique |
| 278. Pr. HRORA Abdelmalek | Chirurgie Générale |
| 279. Pr. KABBAJ Saad | Anesthésie-Réanimation |
| 280. Pr. KABIRI EL Hassane* | Chirurgie Thoracique |
| 281. Pr. LAMRANI Moulay Omar | Traumatologie Orthopédie |
| 282. Pr. LEKEHAL Brahim | Chirurgie Vasculaire Périphérique |
| 283. Pr. MAHASSIN Fattouma* | Médecine Interne |
| 284. Pr. MEDARHRI Jalil | Chirurgie Générale |
| 285. Pr. MIKDAME Mohammed* | Hématologie Clinique |
| 286. Pr. MOHSINE Raouf | Chirurgie Générale |

- | | |
|-------------------------------------|-----------------------------------|
| 287. Pr. NABIL Samira | Gynécologie Obstétrique |
| 288. Pr. NOUINI Yassine | Urologie |
| 289. Pr. OUALIM Zouhir* | Néphrologie |
| 290. Pr. SABBAH Farid | Chirurgie Générale |
| 291. Pr. SEFIANI Yasser | Chirurgie Vasculaire Périphérique |
| 292. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia | Pédiatrie |
| 293. Pr. TAZI MOUKHA Karim | Urologie |

Décembre 2002

- | | |
|---|---|
| 294. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane* | Anatomie Pathologique |
| 295. Pr. AMEUR Ahmed * | Urologie |
| 296. Pr. AMRI Rachida | Cardiologie |
| 297. Pr. AOURARH Aziz* | Gastro-Entérologie |
| 298. Pr. BAMOU Youssef * | Biochimie-Chimie |
| 299. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene* | Endocrinologie et Maladies Métaboliques |
| 300. Pr. BENBOUAZZA Karima | Rhumatologie |
| 301. Pr. BENZEKRI Laila | Dermatologie |
| 302. Pr. BENZZOUBEIR Nadia* | Gastro-Entérologie |
| 303. Pr. BERNOUSSI Zakiya | Anatomie Pathologique |
| 304. Pr. BICHTA Mohamed Zakariya | Psychiatrie |
| 305. Pr. CHOHO Abdelkrim * | Chirurgie Générale |
| 306. Pr. CHKIRATE Bouchra | Pédiatrie |
| 307. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair | Chirurgie Pédiatrique |
| 308. Pr. EL ALJ Haj Ahmed | Urologie |
| 309. Pr. EL BARNOUSSI Leila | Gynécologie Obstétrique |
| 310. Pr. EL HAOURI Mohamed * | Dermatologie |
| 311. Pr. EL MANSARI Omar* | Chirurgie Générale |
| 312. Pr. ES-SADEL Abdelhamid | Chirurgie Générale |
| 313. Pr. FILALI ADIB Abdelhai | Gynécologie Obstétrique |
| 314. Pr. HADDOUR Leila | Cardiologie |
| 315. Pr. HAJJI Zakia | Ophtalmologie |
| 316. Pr. IKEN Ali | Urologie |
| 317. Pr. ISMAEL Farid | Traumatologie Orthopédie |
| 318. Pr. JAAFAR Abdeloihab* | Traumatologie Orthopédie |
| 319. Pr. KRIOULE Yamina | Pédiatrie |
| 320. Pr. LAGHMARI Mina | Ophtalmologie |
| 321. Pr. MABROUK Hfid* | Traumatologie Orthopédie |
| 322. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss* | Gynécologie Obstétrique |
| 323. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid* | Cardiologie |
| 324. Pr. MOUSTAINE My Rachid | Traumatologie Orthopédie |
| 325. Pr. NAITLHO Abdelhamid* | Médecine Interne |
| 326. Pr. OUJILAL Abdelilah | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 327. Pr. RACHID Khalid * | Traumatologie Orthopédie |
| 328. Pr. RAISS Mohamed | Chirurgie Générale |
| 329. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha* | Pneumophtisiologie |

330. Pr. RHOU Hakima
 331. Pr. SIAH Samir *
 332. Pr. THIMOU Amal
 333. Pr. ZENTAR Aziz*
 334. Pr. ZRARA Ibtisam*

Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

335. Pr. ABDELLAH El Hassan
 336. Pr. AMRANI Mariam
 337. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 338. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 339. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 340. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 341. Pr. BOULAADAS Malik
 342. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 343. Pr. CHAGAR Belkacem*
 344. Pr. CHERRADI Nadia
 345. Pr. EL FENNI Jamal*
 346. Pr. EL HANCHI ZAKI
 347. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 348. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 349. Pr. HACHI Hafid
 350. Pr. JABOUIRIK Fatima
 351. Pr. KARMANE Abdelouahed
 352. Pr. KHABOUZE Samira
 353. Pr. KHARMAZ Mohamed
 354. Pr. LEZREK Mohammed*
 355. Pr. MOUGHIL Said
 356. Pr. NAOUMI Asmae*
 357. Pr. SAADI Nozha
 358. Pr. SASSENOU ISMAIL*
 359. Pr. TARIB Abdelilah*
 360. Pr. TIJAMI Fouad
 361. Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

362. Pr. ABBASSI Abdellah
 363. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 364. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 365. Pr. ALLALI Fadoua
 366. Pr. AMAR Yamama
 367. Pr. AMAZOUZI Abdellah
 368. Pr. AZIZ Noureddine*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Néphrologie
 Ophtalmologie
 Radiologie

369. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
370. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
371. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
372. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
373. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
374. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
375. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
376. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
377. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
378. Pr. EL HAMZAOUI Sakina	Microbiologie
379. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
380. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
381. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
382. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
383. Pr. KENDOOUSSI Mohamed*	Cardiologie
384. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
385. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
386. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
387. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
388. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
389. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam	Ophtalmologie
390. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
424. Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429. Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine	Microbiologie
442. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie

443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra*
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 466. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad*
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 473. Pr. GHARIB Nouredine
 474. Pr. TABERKANET Mustafa *
 475. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *
 480. Pr. SEFFAR Myriame
 481. Pr. LOUZI Lhoussain *
 482. Pr. MRANI Saad *
 483. Pr. GANA Rachid

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Virologie
 Neuro chirurgie

484. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMAHZOUNE Brahim*	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. DOGHMI Kamal*	Hématologie clinique
Pr. ABOUZAHIR Ali*	Médecine interne

Pr. ENNIBI Khalid *
Pr. EL OUENNASS Mostapha
Pr. ZOUHAIR Said*
Pr. L'kassimi Hachemi*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AGADR Aomar *
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. MESKINI Toufik
Pr. KABIRI Meryem
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. BASSOU Driss *
Pr. ALLALI Nazik
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. AMINE Bouchra
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. KADI Said *

Médecine interne
Microbiologie
Microbiologie
Microbiologie
Neuro-chirurgie
Neurologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Radiologie
Radiologie
Radiologie
Rhumatologie
Rhumatologie
Traumatologie orthopédique
Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. CHERRADI Ghizlan
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. ALILOU Mustapha
Pr. KANOUNI Lamya
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. BOUSSIF Mohamed*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. RAISSOUNI Zakaria*
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. LEZREK Mounir
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. LAMALMI Najat
Pr. ZOUAIDIA Fouad
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. CHADLI Mariama*

Médecine interne
Gastro entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie réanimation
Radiothérapie
Radiologie
Radiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Médecine aérologique
Chirurgie plastique et réparatrice
Chirurgie pédiatrique
Urologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
ORL
Ophtalmologie
Hématologie
Anatomie pathologique
Anatomie pathologique
Physiologie
Biochimie chimie
Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

1.	Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
2.	Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
3.	Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
4.	Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
5.	Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
6.	Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
7.	Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
8.	Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
9.	Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie
10.	Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
11.	Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
12.	Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
13.	Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
14.	Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
15.	Pr. HMAMOUCI Mohamed	Chimie Organique
16.	Pr. IBRAHIMI Azeddine	
17.	Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18.	Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19.	Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20.	Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
21.	Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
22.	Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
23.	Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

** Enseignants Militaires*



DEDICACES





*À mes parents,
NYIRANGARUYE Félicité
HAKIZIMANA Hortulan*

Maman, Papa, vous m'avez ouvert les yeux ;

Par vous, tout une œuvre a commencé en moi ;

Vous avez été témoins de mes premiers pas à l'école ;

Aujourd'hui, c'est d'abord à vous que ces dédicaces s'adressent !

Puisse Dieu vous accorder longue vie et faire de moi le fils dont vous serez toujours fiers.





*A mes frères ;
Octave, Gédéon-Patrick, Abbé Sixte et Jeni-Yves
A mes sœurs ;
Alice, Gilberthe, Concilie et Arlette*

Nous avons partagé le même sein ;

Nous avons partagé le sentier qui menait à l'école ;

Vous n'avez pas cessé d'être là pour moi !

A vous, bonheur, santé et réussite.





A ma cousine MUSABIREMA Consolée

A Christine SMITH HAKIZIMANA

A la famille NSABIMANA Grégoire

A la famille NIZEYIMANA Fidèle





A tous mes amis et amies

Je vous dédie ce travail pour l'amitié que vous m'avez témoignée.

La diversité de vos nationalités et les expériences partagées font de moi un connaisseur de beaucoup des cultures.

Trouvez dans ce modeste travail un souvenir particulier qui s'ajoute à ce que nous avons partagé.

A Thierry-Bertrand, Gilbert, Thierry-Estère et Pacifique

A Nabil et Azzedine, Maryem Alhachimi et Maryem Bahbah

Pour notre amitié

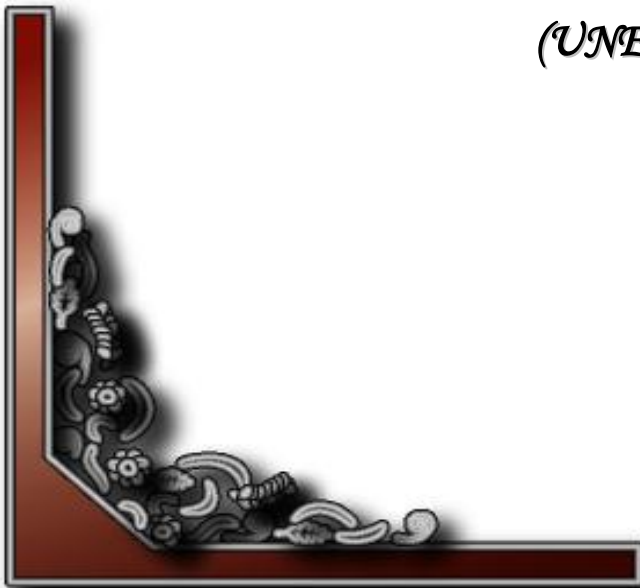




*A la coopération rwando-marocaine via l'Agence Marocaine de
Coopération Internationale (AMCI)*

A la Student Financing Agency for Rwanda (SFAR)


*A l'Union des Etudiants et stagiaires Rwandais au Maroc
(UNERMA)*





REMERCIEMENTS






*A notre maître et président du JURY,
Le Médecin Colonel Ghislaine BELMEJDOUB
Professeur d'Endocrinologie et Chef du service d'Endocrinologie à
l'HMIMV de Rabat.*

En acceptant la réalisation de ce travail au sein du service dont vous êtes responsable, vous avez mis à notre disposition sa fondation.

Nous vous remercions de l'enthousiasme et de l'honneur que vous donnez à ce modeste travail en acceptant de siéger à la présidence de notre jury de thèse.

Veillez trouver ici l'expression de notre grande considération.





*A notre maître et rapporteur de thèse,
Le Pharmacien Lt-Colonel Saida TELLAJ
Professeur agrégé de biochimie et chef du service
de Biochimie de l'HMIMV de Rabat.*

Vous nous avez accordé une grande confiance en nous confiant la réalisation de ce travail.

Malgré vos responsabilités, votre disponibilité était hors de pair. Nous ne serions décrire ce que vos conseils et votre méthodologie nous ont apporté.

A travers ces pauvres mots, nous vous témoignons notre reconnaissance, notre respect et notre grande considération.

Dieu vous bénisse et votre famille






*A notre maître et juge de thèse,
Le Médecine Lt-Colonel Khalid ENNIBI
Professeur agrégé de médecine interne*

Vous nous faite un grand honneur en acceptant de juger notre travail.

Veillez trouver ici, cher maître, l'expression de notre gratitude, notre profonde reconnaissance, notre admiration et notre grande considération.





*A notre maître et juge de thèse,
Le Pharmacien Lt-Colonel Abdellah DAMI
Professeur agrégé de Biochimie*


Nous sommes heureux de votre présence parmi les membres de notre jury de thèse.

Nous vous remercions vivement pour vos conseils durant la réalisation de ce travail

Veillez accepter, cher maître, l'expression de notre considération.

Puisse Dieu vous combler de ses bénédictions !







*A notre maître et juge de thèse,
Le Médecin commandant Mona NAZIH
Professeur agrégé d'Hématologie*

Notre joie est indicible pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Qu'il nous soit permis, Madame, de vous exprimer notre reconnaissance et notre révérence.

Puisse Dieu vous accorder longue vie !






*A Monsieur le Médecin Colonel Siffedine ALKHANDRY
Professeur de chirurgie viscérale et médecin chef de service de
chirurgie viscérale II à l'HMIMV-Rabat*

Suivre vos conseils a été l'une des clés de l'aboutissement de ce travail.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre gratitude et notre profonde admiration envers vous.

Puisse Dieu vous préserver, vous et votre famille.





*A notre maître,
Le Pharmacien Lt-Colonel Samira EL MACHTANI IDRISSE
Professeur assistant de Biochimie*

*Vos encouragements à porter notre choix sur ce sujet ont été cruciaux,
Admirablement, vous avez accepté de co-encadrer ce travail !*

*Que dire de votre temps que vous nous avez donné ? De vos
conseils et rigueur pour mener à bien ce travail ?*

Veillez trouver ici notre profonde estime envers vous.

A vous, bonheur et prospérité !






*A madame Le Médecin commandant Fatima BOUFARES
Spécialiste en d'endocrinologie*

Vous nous avez fait confiance en nous proposant ce sujet.

*Pour vos conseils si précieux, trouvez dans ce travail l'expression de
nos vifs remerciements.*





Au statisticien,
Le Médecin capitaine Jalal KASSOUATI
Service d'hygiène et médecine de collectivité de l'HMIMV de
Rabat
Laboratoire de biostatistique et de recherche clinique,
Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat

Le langage statistique est votre.

Sans vous, les données de notre étude étaient muettes.

*Nous vous remercions pour votre gentillesse, votre disponibilité et
votre efficacité.*

Prospérité et bonheur !





Au personnel médical et paramédical du :

- *Laboratoire de biochimie et toxicologie de l'HMIMV-Rabat en particulier, Kamal, Driss et Abdelhakim.*
- *Centre de diagnostic de l'HMIMV-Rabat en particulier, Le Lt SLIMANI et Monsieur AHMED.*

Votre disponibilité et votre bienveillance nous ont offert un bon climat pour la réalisation de ce travail.

Recevez nos souhaits de prospérité.





*A mes collègues pharmaciens humanitaires de l'association
et ONG Pharmacie et Aide Humanitaire (PAH):*

Merci pour vos encouragements





**Liste des abréviations,
des tableaux et des
figures**



LIISTE DES ABREVIATIONS

ABCA1	: ATP Binding Cassette Transporter A1
ACAT	: AcylcoA Cholestérol Acyl Transférase
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
ALFEDIAM	: Association de Langue Française pour l'Etude du Diabète et des Maladies Métabolique
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
CSPG	: protéoglycannes à chondroïtines sulfates
CT	: Cholestérol total
DGDG	: Diabetes Gene Discovery Group
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
IGF ₁	: Insulin-like growth factor I
IMC	: Indice de Masse Corporelle
LCAT	: lécithine-cholestérol-acyl-transférase
LDL-C	: Low Density Lipoprotein
LDLox	: LDL oxydées
Lp(a)	: lipoprotéine (a)
LPL	: Lipoprotéine lipase
LRP	: LDL-receptor-related protein
MTP	: microsomal triglyceride transfer protein
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PDI	: protein disulfide isomerase
pH	: potentiel d'hydrogène
PL	: phospholipides
PLTP	: Phospholipid Transfer Protein
PPAR- α	: peroxysome proliferator-activated receptor
RCV	: risque cardiovasculaire
RE	: Réticulum Endoplasmique
SCP-2	: Sterol Carrier Protein-2
SR-B1	: Scavenger Receptor Class B type 1
SREBP-1c	: Sterol Regulatory Element Binding Protein-1c
TG	: Triglycerides
TGF	: Transforming Growth Factor
TNF- α	: Tumor Necrosis Factor-alpha
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
VLDL	: Very Low Density Lipoprotein

LISTE DES TABLEAUX

N°	Titre du tableau	Page
1	Les différentes classes de lipoprotéines ^[35] .	23
2	Classification des dyslipidémies selon Fredrickson	33
3	Causes des dyslipidémies secondaires ^[61] .	34
4	Principales anomalies des lipoprotéines au cours du diabète de type 2 ^[42]	36
5	Facteurs de risque cardiovasculaire devant être pris en compte pour le choix de l'objectif thérapeutique selon les valeurs de LDL-cholestérol ^[107] .	53
6	Les trois catégories de patients à haut risque cardiovasculaire pour lesquels le LDL-cholestérol doit être inférieur à 1 g/L ^[107] .	54
7	Objectifs thérapeutique pour le LDL-C	55
8	Résines échangeuses d'ions ^[108]	58
9	Les fibrates ^[108]	60
10	Les statines ^[108]	62
11	Calibrateur HA1c	76
12	Données anthropométriques	79
13	Répartition des patients par facteur de risque cardiovasculaire.	82

14	Caractéristiques du profil lipidique de la série	85
15	Relation entre les désordres lipidiques et les différentes complications	87
16	Relation entre les désordres lipidiques et l'IMC	87
17	Variation moyenne du bilan lipidique de la série sans traitement hypolipémiant.	89
18	Variation moyenne du bilan lipidique de la série sous traitement hypolipémiant.	89
19	Evolution des particularités du profil lipidique sous traitement hypolipémiant	90
20	L'Age et l'IMC moyens des diabétique de type 2 selon diverses études	95
21	Répartition des patients selon le sexe dans différentes études	96
22	Comparaison du nombre des patients par facteur de risque	98
23	Comparaison des valeurs moyennes du bilan lipidique de diverses études	100

Liste des figures

N°	Titre de la figure	Page
1	Rôle de l'insuline dans l'absorption du glucose par la cellule	7
2	Hydrolyse des lipides alimentaires	21
3	Structure générale des lipoprotéines.	23
4	Assemblage intracellulaire des lipoprotéines riches en triglycérides ^[40]	24
5	Métabolisme des lipoprotéines	26
6	Action de la lipase sur les lipoprotéines plasmatiques riches en TG ^[40]	27
7	Les différents sites d'action de l'insuline dans le métabolisme des lipides ^[42]	29
8	Principales anomalies lipidiques au cours du diabète de type 2 ^[42]	37
9	Oxydation des LDL ^[92]	45
10	Capture des LDL par les macrophages ^[92]	47
11	L'auto-analyseur utilisé dans le dosage des paramètres du bilan lipidique, l'HbA _{1c} et la créatinine	69
12	Analyseur BN II de Siemens utilisé pour doser la microalbuminurie	75
13	Répartition selon le sexe	80
14	Répartition selon l'IMC	81
15	Répartition du cumul des facteurs de risque dans la population d'étude	83

16	Répartition suivant le haut risque cardiovasculaire	84
17	Répartition des complications selon le pourcentage des patients	84
18	Prévalence de la dyslipidémie en fonction du sexe	86
19	Répartition des traitements	88
20	Variation du CT avec ou sans traitement hypolipémiant	90
21	Variation du HDL-C avec ou sans traitement hypolipémiant	91
22	Variation du LDL-C avec ou sans traitement hypolipémiant	91
23	Variation des TG avec ou sans traitement hypolipémiant	92
24	Répartition des patients suivant les intervalles du LDL-C sous un traitement hypolipémiant.	93
25	Répartition des patients suivant les intervalles du LDL-C sans traitement hypolipémiant.	93
26	Comparaison de la repartition du cumul des facteurs de risque	97



Table des matières



INTRODUCTION.....	1
PARTIE THEORIQUE	
Chapitre I-LE DIABETE SUCRE.....	5
I.1. Rappels sur le diabète sucré.....	5
I.1.1. Définitions.....	5
I.1.2. Classification des diabètes sucrés.....	5
I.2. Rappel sur la physiopathologie du diabète sucré.....	6
I.3. Epidémiologie du diabète sucré.....	8
I.4. Le diabète de type 2.....	9
I.4.1. Généralités et épidémiologie.....	9
I.4.2. Aspect physiopathologique du diabète de type 2.....	10
I.4.2.1. La résistance à l'action de l'insuline.....	10
I.4.2.2. Le déficit insulinosécrétoire.....	11
a. <i>Anomalie de la cinétique de l'insulinosécrétion</i>	12
b. <i>Perte de la pulsativité de l'insulinosécrétion</i>	12
c. <i>Anomalies qualitatives de l'insulinosécrétion</i>	12
d. <i>Autres anomalies</i>	13
I.4.3. La génétique du diabète de type 2.....	13
I.4.4. Diagnostic du diabète de type 2.....	14
I.5. Les complications du diabète.....	15
I.5.1. Les complications aiguës.....	15
I.5.2. Les complications dégénératives.....	15
I.5.2.1. L'atteinte des gros vaisseaux.....	16
I.5.2.2. L'atteinte des petits vaisseaux.....	16
a. <i>La rétinopathie diabétique</i>	17
b. <i>La néphropathie diabétique</i>	17
c. <i>La neuropathie diabétique</i>	18
Chapitre II- LES LIPIDES.....	19
II.1. Généralité sur les lipides alimentaires.....	19
II.2. La digestion des lipides.....	19
II.2.1. L'hydrolyse des lipides.....	20
II.2.2. Émulsification et solubilisation micellaire.....	20
II.3. L'absorption intestinale des lipides.....	21
II.3.1. Passage transmembranaire.....	21
II.3.2. Le transport cytosolique.....	21
II.3.3. Réestérification des lipides.....	22
II.4. L'assemblage des lipoprotéines intestinales.....	22
II.4.1. Définition et structure générale des lipoprotéines.....	22
II.4.2. Les différentes classes des lipoprotéines.....	23
II.4.3. L'assemblage et le transport des lipoprotéines.....	24
II.5. Le métabolisme des lipoprotéines.....	25
II.5.1. Les chylomicrons.....	26
II.5.2. Les VLDL et les IDL.....	27

II.5.3. Les LDL	28
II.5.4. Les HDL	28
II.5.5. Les protéines de transfert des lipides	28
II.6. Le rôle de l'insuline dans le métabolisme des lipoprotéines	29
II.6.1. Au niveau du tissu adipeux	30
II.6.2. Au niveau intestinal.....	30
II.6.3. Au niveau hépatique.....	30
II.6.4. Dans le catabolisme des lipoprotéines riches en TG.....	31
II.6.5. Autres rôles de l'insuline dans le métabolisme des lipoprotéines.....	31
Chapitre III- LES DYSLIPIDEMIES	32
III.1. Définition de la dyslipidémie	32
III.2. Classification des dyslipidémies.....	32
III.2.1. Les dyslipidémies primitives	32
III.2.2. Les dyslipidémies secondaires	34
III.3. La dyslipidémie du diabète.....	34
III.3.1. Présentation et fréquence des anomalies lipidiques au cours du diabète.....	35
III.3.1.1. Au cours du diabète de type 1	35
III.3.1.2. Au cours du diabète de type 2	35
III.4. Physiopathologie de la dyslipidémie du diabétique de type 2.....	36
III.4.1. Lipoprotéines riches en triglycérides	36
III.4.2. Les LDL	39
III.4.3. Les HDL.....	39
III.4.4. Les protéines de transfert	40
III.5. Principaux facteurs physiopathologiques de la dyslipidémie du diabète de type 2.....	41
III.6. Dyslipidémie du diabétique et risques cardiovasculaires.....	41
III.6.1. Le processus d'athérogénicité par les LDL.....	43
III.6.1.1. La pénétration et rétention des LDL dans l'intima	43
III.6.1.2. Les variations de la composition de la matrice intimale en protéoglycannes et leurs conséquences.....	43
III.6.1.3. Le processus d'oxydation des LDL	44
III.6.1.4. Les conséquences de l'oxydation des LDL.....	45
III.6.2. Les facteurs de risque cardiovasculaires associés à une dyslipidémie.....	48
Chapitre IV- PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE LA DYSLIPIDEMIE DU DIABETIQUE DE TYPE 2	49
IV.1. Diagnostic et dosage d'une dyslipidémie	49
IV.1.1. <i>L'aspect du sérum</i>	49
IV.1.2. <i>Le dosage des constituants lipidiques totaux du sérum</i>	50
IV.2. Instauration d'une thérapie hypolipémiante	51
IV.2.1. Confirmer le diagnostic	51
IV.2.2. typer la dyslipidémie	51
IV.2.3. Calculer le niveau de risque cardiovasculaire.	51
IV.3. Les objectifs d'une thérapie hypolipémiante.....	55
IV.3.1. L'objectif thérapeutique pour le cholestérol.....	55
IV.3.2. L'objectif à atteindre pour les triglycérides.....	56
IV.4. Les moyens thérapeutiques	56

IV.4.1. Modification des comportements et du style de vie	57
IV.4.1.1. La diététique.....	57
IV.4.1.2. L'activité physique.....	57
IV.4.2. Médicaments hypolipémiants	57
IV.4.2.1. Les résines échangeuses d'ions.....	58
a. <i>Pharmacodynamie</i>	58
b. <i>Indication</i>	58
IV.4.2.2. Les fibrates	59
a. <i>Pharmacologie</i>	59
b. <i>Indications</i>	59
IV.4.2.3. Les statines	60
a. <i>Pharmacologie</i>	60
b. <i>Indication</i>	61
IV.4.2.4. L'acide nicotinique	62
IV.4.2.5. Autres médicaments utilisés dans la prise en charge des hypercholestérolémies.	63
a. Huiles de poisson riches en acides gras polyinsaturés.....	63
b. Les antioxydants	63
c. Autres médicaments :.....	64
PARTIE PRATIQUE	
Chapitre I- PATIENTS ET METHODES	67
I.1. Patients	67
I.1.1. Critères d'inclusion.....	67
I.1.2. Critères d'exclusion	68
I.2. Méthodes	68
I.2.1. Les paramètres biologiques.....	68
I.2.1.1. Les paramètres du bilan lipidique.....	69
a. La phase préanalytique	69
b. La phase analytique.....	70
I.2.1.2. Les paramètres d'exploration de la fonction rénale.....	73
a. La créatininémie	73
b. La microalbuminurie	75
I.2.1.3. Le paramètre de l'équilibre glycémique : HbA1c	75
a. Phase préanalytique.....	75
b. Principe de la méthode de dosage de l'HbA1c	75
c. Valeurs de références.....	76
I.2.2. Les différentes classifications	76
I.2.2.1. Classification haut risque cardiovasculaire	76
I.2.2.2. Classification selon l'IMC	77
I.2.3. Exploitation statistique.....	77
I.2.3.1. Analyse descriptive.....	77
I.2.3.2. Analyse comparative	78
Chapitre II. RESULTATS	79

II.1. PREMIERE PARTIE : ETUDE DU PROFIL LIPIDIQUE DU DIABETIQUE DE TYPE 2	79
II.1.1. ETUDE DESCRIPTIVE	79
II.1.1.1. Données anthropométriques	79
II.1.1.2. Répartition des patients selon le sexe	79
II.1.1.3. Répartition des patient selon l'IMC.....	80
II.1.1.4. Répartition des patients en fonction des facteurs de risque cardiovasculaires	81
II.1.1.5. Répartition selon le nombre des facteurs de risque chez un patient.....	82
II.1.1.6. Classification haut risque cardiovasculaire	83
II.1.1.7. Répartition selon les complications du diabète.	84
II.1.2. Etude analytique du profil lipidique.....	85
II.1.2.1. Le profil lipidique de la série.....	85
II.1.2.2. Répartition de la dyslipidémie en fonction du sexe.....	85
II.1.2.3. Relation entre les désordres lipidiques et les différentes complications	86
II.1.2.4. Relation entre les désordres lipidiques et l'IMC	87
II.2. DEUXIEME PARTIE :EVALUATION DU TRAITEMENT HYPOLIPEMIANT	88
II.2.1. Répartition des traitements.....	88
II.2.2. Evolution des paramètres biologiques.....	89
II.2.3. Représentation graphique de l'évolution du bilan lipidique	90
II.2.4. Représentation de la variation du LDL-C dans la série d'étude.	92
II.2.5. Relation entre l'âge des patients, l'âge du diabète et le traitement hypolipémiant	94
Chapitre III- DISCUSSION	95
III.1. ETUDE DU PROFIL LIPIDIQUE DU DIABETIQUE DE TYPE 2	95
III.1.1. Les caractéristiques démographiques et anthropométriques.....	95
a. L'âge et l'IMC	95
b. Répartition selon le sexe	96
III.1.2. Description des facteurs de risque cardiovasculaire	97
II.1.3. Le profil lipidique.....	99
III.2. EVALUATION DU TRAITEMENT HYPOLIPEMIANT	102
III.2.1. L'âge des patients, l'âge du diabète et la dyslipidémie	102
III.2.2. Le profil lipidique des patients n'ayant pas pris de traitement hypolipémiant. ..	103
III.2.3. Le profil lipidique des patients ayant pris un traitement hypolipémiant	104
LIMITES ET PERSPECTIVES	107
CONCLUSION.....	108
RESUME	
ANNEXES	
REFERENCES	



INTRODUCTION



Le diabète de type 2 était considéré comme maladie des riches ou encore maladie des personnes âgées. Aujourd'hui les progrès scientifique, à travers les études faites, ont dévoilé la face de cette pathologie qui s'est imposée dans la population, toutes catégories confondues, pour devenir un problème de santé publique.

Par son installation très lente, pouvant aller jusqu'à dix ans avant les premiers symptômes types, le diabète de type 2 se construit un terrain privé dans l'organisme pour devenir une maladie chronique. 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. Comme il se retrouve souvent sur un terrain familial, il peut aussi s'en détacher pour s'étendre sur d'autres terrains à risque.

Caractérisé par un taux élevé de glucose dans le sang avec une insuffisance relative de l'action de l'insuline, le diabète, par sa chronicité, est susceptible de provoquer bien de complications. En effet, la cohabitation d'une hyperglycémie permanente avec divers systèmes physiologiques finit par se solder, à la longue, par une ou plusieurs complication(s) d'où l'importance des traitements visant à maintenir l'équilibre glycémique. Avec toutes ses conséquences sur le système cardiovasculaire, la dyslipidémie s'inclut parmi cette gamme des complications du diabète de type 2 (comme de type 1 d'ailleurs).

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. Le LDL cholestérol (LDL-C) quant à lui, est souvent normal ou légèrement élevé. 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.

La chronicité du diabète, la diversité des terrains touchés par cette maladie et les moyens thérapeutiques à l'encontre du diabète ainsi qu'à ses complications font du suivi médical une clé pour la réussite du traitement. Faire un suivi médical ne revient-il pas, aussi, à faire un retour en arrière pour caractériser la population cible et jauger le résultat des pratiques ayant été adoptées ? C'est le sentiment de répondre à cette question qui a nourri nos efforts pour la réalisation de ce modeste travail.

Notre objectif principal était de définir et caractériser le profil lipidique du patient diabétique de type 2 et analyser, dans une deuxième étape, les changements dudit profil chez les patients diabétiques de type 2 ayant suivi un programme de traitement antidiabétique avec ou sans traitement hypolipémiant.

Avant d'aborder la partie pratique de ce travail, nous commençons par une revue de littérature en vue de cerner les différents aspects qui sont en relation avec ce sujet.



PARTIE THEORIQUE



Chapitre I-LE DIABETE SUCRE

I.1. Rappels sur le diabète sucré.

I.1.1. Définitions

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit le diabète sucré comme étant une maladie chronique qui survient lorsque le pancréas ne produit pas assez d'insuline ou lorsque l'organisme n'est pas capable d'utiliser efficacement l'insuline qu'il produit. De ces deux situations, traduisant une défaillance des mécanismes biologiques de régulation de la glycémie, résulte une concentration accrue de glucose dans le sang. C'est ce qu'on appelle l'hyperglycémie.

On parle de diabète sucré car, quelquefois, dans la littérature ou selon certain langage, existe l'expression « diabète insipide » qui est une manifestation clinique d'une réduction ou suppression de la sécrétion de l'hormone antidiurétique (ADH) qui se traduit par une polyurie mais sans hyperglycémie.

I.1.2. Classification des diabètes sucrés

En 1997, *American Diabetes Association* (ADA) a publié de nouveaux critères de diagnostic et de classification du diabète ^[1]. Suivant cette association, la classification du diabète se fait en quatre classes cliniques ^[2]:

- Le diabète de type 1 résultant de la destruction des cellules β , amenant à une déficience absolue en insuline ;
- Le diabète de type 2 résultant de l'imperfection progressive de la sécrétion de l'insuline, en même temps se développe la résistance à l'insuline ;
- D'autres types de diabète spécifiques (Annexe I.) ayant pour origine par exemple une défaillance génétique de la fonction de cellules β ou encore de l'action de l'insuline, une maladie du pancréas exocrine ou encore une

origine médicamenteuse (diabète idiopathique) ou autres produits chimiques ;

- Le diabète gestationnel diagnostiqué au cours d'une grossesse.

Des quatre types de diabète, les plus connus et les plus rencontrés sont les deux premiers ; le diabète de type 1 et le diabète de type 2.

I.2. Rappel sur la physiopathologie du diabète sucré

Lors de la digestion, les aliments sont transformés pour une part en sucre, source principale d'énergie pour les cellules de l'organisme. Alors qu'une partie est utilisée, l'autre partie sera stockée pour une utilisation ultérieure (au cours du jeûne par exemple).

Après avoir traversé la paroi intestinale, le sucre se retrouve dans la circulation sanguine où sa concentration (glycémie) augmente. Ce signal est détecté par des cellules particulières du pancréas (cellules β des îlots de Langerhans) qui sécrètent alors l'insuline, hormone qui régule la quantité de sucre à stocker ou à utiliser par la cellule (figure 1). La présence de l'insuline dans le sang est elle-même perçue par les cellules du foie, des muscles et des tissus graisseux qui, en réponse, se mettent à consommer le glucose ou à le stocker pour un emploi ultérieur. Ce qui ramène à la normale le taux de sucre dans le sang.

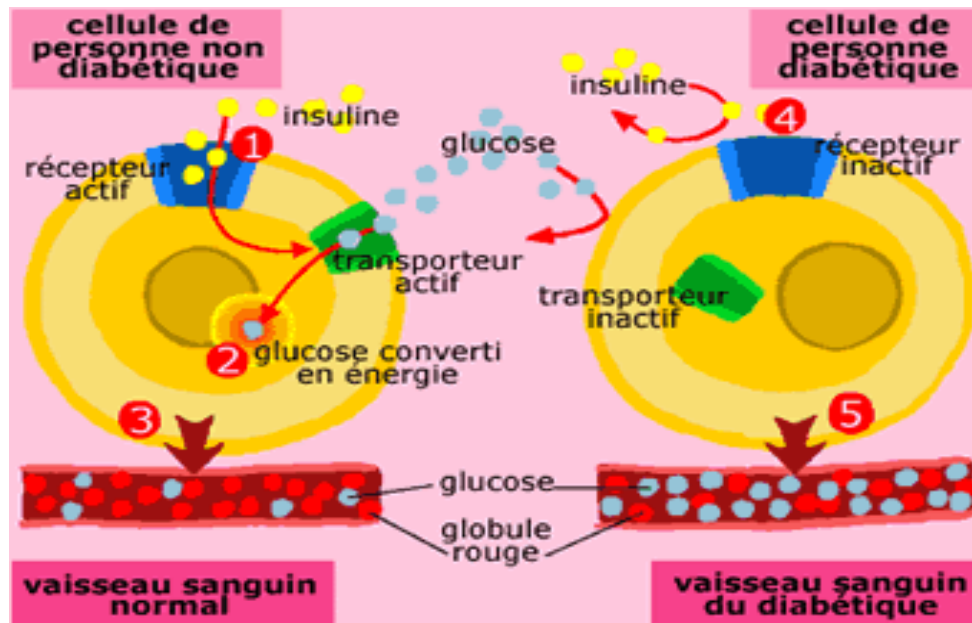


Figure 1 : Rôle de l'insuline dans l'absorption du glucose par la cellule

<http://www.doctissimo.fr/html/dossiers/diabete/articles/893-diabete-types-1-et-2.htm>

Pour une personne non diabétique :

1. L'insuline libérée par le pancréas permet l'absorption du glucose par les cellules. Pour ce faire, elle se lie à un récepteur spécifique de la cellule qui active une protéine de surface dont le rôle est le transport du glucose vers l'intérieur ;
2. A travers ce transporteur activé, le glucose pénètre dans la cellule où il sera converti en énergie,
3. La glycémie reste ainsi stable.

Pour une personne diabétique

4. L'insuline est produite en quantité insuffisante –diabète de type 1 –ou ne peut se lier à son récepteur –diabète de type 2 –laissant le transporteur inactif ;
5. Le glucose ne peut pas pénétrer dans la cellule, il reste dans la circulation sanguine et ainsi, la glycémie augmente.

I.3. Epidémiologie du diabète sucré

Le diabète sucré a longtemps été considéré comme une maladie propre aux pays riches ; pourtant il touche actuellement les pays en voie de développement et même les couches sociales les plus défavorisée ^[3]. En 2003, le rapport de la Fédération Internationale du Diabète (IDF) faisait état de 194 millions de personnes souffrant de diabète à travers le monde et précisait que les deux tiers de ces personnes vivaient dans les pays en développement ^[4]. En effet, la mauvaise hygiène alimentaire et la sédentarité ne sont plus l'apanage de l'occident, elles rongent également les pays en développement. Le diabète atteint 4% de la population des pays industrialisés et il existe souvent un terrain familial. En effet, environ 5 à 7% des enfants qui ont un parent diabétique risquent de développer la maladie.

L'IDF estimait à environ 200 millions le nombre d'adultes atteints de diabète dans le monde en 2005, dont 30 millions en Europe et 18 millions aux Etats-Unis ^[5]. Cependant, les estimations sur l'évolution du diabète intègrent le vieillissement des populations, mais ne tiennent pas compte de l'augmentation à craindre de l'obésité. Or, lorsqu'on évoque la pandémie de diabète, on se réfère au diabète de type 2, anomalie génétiquement prédéterminée mais surtout maladie liée au vieillissement (le plus souvent), au surpoids et à la sédentarité. Ce diabète de type 2 est de loin le plus fréquent avec 90% des cas.

Les estimations faites pour 2025 évaluent à 333 millions le nombre de personnes touchées par le diabète, ce qui représenterait plus de 6% de la population mondiale. Toutefois, ces estimations ne tiennent pas compte des états de pré-diabète, véritable réservoir du diabète. Un état de pré-diabète est défini par le taux de glucose dans le sang qui se situe entre la normale (moins de 1 g/l) et le seuil du diabète (1,26 g/l). Ainsi, diabète et pré-diabète pourraient concerner presque 500 millions de personne en 2025 ^[4]. Quant à l'OMS, pour 2030, le nombre de diabétique est estimé à 366 millions^[6].

I.4. Le diabète de type 2

I.4.1. Généralités et épidémiologie

Le diabète de type 2 représente une véritable « épidémie » liée à la fois à la transformation du mode de vie et à l'allongement de l'espérance de vie. Des sources de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) estime qu'il y a, en Europe, un peu plus de 21 millions de diabétiques de type 2 ^[7]. A travers le monde, on estime que 314 millions de personnes, soit 8,2% de la population mondiale, souffrent de tolérance abaissée au glucose, un état souvent précurseur du diabète.

L'explosion du nombre de cas diabétiques décrit ci-haut est le résultat de l'augmentation des cas diabétiques de type 2 qui s'explique par des raisons sociologique notamment, le mode de vie, l'alimentation, l'obésité, mais aussi par des raisons démographiques comme l'allongement de l'espérance de vie, une évolution des moyens de dépistage et des facteurs de risques propres des pays industrialisés.

Anciennement appelé maladie de l'adulte, le diabète de type 2 touche actuellement même les enfants ^[8,9]. En effet, les chiffres disponibles montrent un accroissement du nombre d'enfants obèses ayant de mauvaises habitudes alimentaires et pratiquant peu d'exercices physiques, ce qui fait que le diabète de type 2 survienne aujourd'hui plus fréquemment chez les jeunes ^[10]. Certaines sources affirment que, dans cette population jeune, le diabète survient dès l'âge de 8 ans ! ^[10]

Du point de vue étiologique, le diabète de type 2 est mal connu. Simplement, ce qui est connu est que son étiologie repose sur une prédisposition génétique aggravée par des facteurs de l'environnement ^[11]. Cependant, sa prévalence affiche une certaine variabilité interethnique, ce qui est expliqué par la double influence de facteurs génétiques et environnementaux ^[12].

I.4.2. Aspect physiopathologique du diabète de type 2

Les anomalies siègent à la fois sur l'insulinosécrétion et sur l'action cellulaire de l'hormone avec insulino-résistance. Au début de la maladie, la sécrétion de l'insuline par les cellules β est conservée avec une résistance à l'action de l'insuline. De cette résistance résulte une diminution de l'entrée du glucose dans la cellule musculaire et un défaut de stockage du glucose qui contribuent, d'une manière notable dans la genèse de l'hyperglycémie.

I.4.2.1. La résistance à l'action de l'insuline

La résistance à l'action de l'insuline est constante chez les sujets diabétiques de type 2, elle est spécifique de l'état diabétique et indépendamment donc du statut pondéral du patient ^[11,13]. Les mécanismes cellulaires de l'insulino-résistance s'opèrent au niveau du pré-récepteur, du récepteur et du post récepteur.

En effet il peut y avoir :

- Une anomalie de la liaison de l'insuline à son récepteur, par un phénomène d'internalisation du récepteur ou *down regulation*, venant de l'hyperinsulinisme chronique;
- Une anomalie de la transduction du signal insulinique liée à la diminution de l'activité de la tyrosine-kinase du récepteur à l'insuline dans le tissu adipeux, le muscle et le foie de sujet diabétiques de type 2 ^[11,14] ; ou encore
- Une anomalie des systèmes effecteurs liés au transport du glucose au sein des tissus adipeux ^[11] et en particulier dans le muscle squelettique ^[11,12]. Cette anomalie touche la synthèse, la translocation et le fonctionnement de ces transporteurs. Il s'agit du GLUT 1 (vaisseaux sanguins et barrière hémato-méningée), du GLUT 2 (foie, intestin, rein et cellules β pancréatiques), du GLUT 3 (dans les neurones), du GLUT 4 (tissu adipeux et muscle) et du GLUT 5.

Les protéines de l'inflammation, notamment les cytokines et certaines hormones telle la résistine, sécrétées par le tissu adipeux viscéral contribuent également à l'insulinorésistance. La diminution de la sensibilité à l'insuline a de surcroît un support métabolique notamment l'augmentation de la masse grasse qui s'accompagne d'une lipolyse accrue. Il en résulte une élévation des acides gras libres circulant dont l'oxydation par le muscle réduit l'utilisation périphérique du glucose ^[15]. La lipolyse périphérique importante qui caractérise le diabète de type 2, associe l'hydrolyse locale des triglycérides de réserves et aboutit à l'afflux d'acides gras libres au niveau du muscle ^[12]. La surexpression du gène du TNF- α (*tumor necrosis factor*) majore l'afflux des acides gras dans le muscle et réduit l'insulinosensibilité musculaire. Ainsi, cette diminution d'utilisation périphérique du glucose liée à l'augmentation des acides gras libres, dont l'oxydation fournit du NADH et de l'acétylCo-A, dans le muscle contribue à l'augmentation de la glycémie. Au début du diabète de type 2, l'insulinorésistance provoque une surproduction compensatoire d'insuline par les cellules β et ainsi se définit comme étant la nécessité d'un excès d'insuline pour obtenir une réponse à l'hormone quantitativement normale.

1.4.2.2. Le déficit insulinosécrétoire

La résistance à l'action de l'insuline ne suffit pas à elle seule à expliquer l'apparition d'un diabète de type 2. En effet, après une surproduction compensatoire d'insuline avec le temps apparaissent des anomalies plus ou moins sévères de l'insulinosécrétion que ce soit sur le plan qualitatif ou quantitatif ^[16].

Le diabète de type 2 se caractérise par la perte de la phase précoce de la sécrétion insulinique en réponse au glucose, par la perte du caractère pulsatile de la sécrétion d'insuline et par l'augmentation du pourcentage de pro-insuline circulante dans le plasma, dix fois moins active que l'insuline ^[11].

a. Anomalie de la cinétique de l'insulinosécrétion

Chez les patient atteints de diabète de type 2, il a été décrit une disparition de la phase précoce de l'insulinosécrétion dès que la glycémie à jeun dépasse 1,15 g/l [17, 18]. Cette anomalie est présente tôt au cours de la maladie, intolérance au glucose et chez les parents au premier degré de diabète de type 2 encore normoglycémiques [18].

b. Perte de la pulsativité de l'insulinosécrétion

En effet, la sécrétion de l'insuline se caractérise par 2 types d'oscillations. D'une part des oscillations rapides de faible amplitude qui surviennent toutes les 10 à 15 minutes à l'état basal et d'autre part, des oscillations plus lentes survenant toutes les 150 à 180 minutes [3, 19]. Alors que ces dernières sont déterminées par la boucle de rétrocontrôle qui relie le glucose à la sécrétion d'insuline, les premières sont probablement commandées par un *pace maker* intra-pancréatique puisqu'elles sont observées même dans les îlots de Langerhans isolés perfusés [19].

Il a été observé chez le diabétique de type 2 que lorsque la glycémie basale est supérieurs à 2 g/L, les oscillations rapides disparaissent et les oscillations lentes sont moins ample [3].

c. Anomalies qualitatives de l'insulinosécrétion

Qu'ils soient de poids normal ou obèses, les patients atteints de diabète de type 2 ont une insulino-pénie franche à l'état basal et après charge en glucose. Il existe une sécrétion anormale de pro-insuline et de peptides immatures, comme la pro-insuline inactive (86 acides aminés alors que l'insuline n'en a que 51) clivée en 32-33, qui représentent 60% des peptides sécrétés par la cellule β contre 20 à 30% chez les témoins [20]. Cette sécrétion excessive de prohormones est précoce puisqu'elle a été observée dans l'intolérance au glucose [3,18] et dans le diabète gestationnel [18]. Elle semble spécifique du diabète de type 2, car elle est absente dans les états

d'insulinorésistance primitive avec hyperinsulinémie réactionnelle comme l'obésité ou les troubles de la glycorégulation des hépatopathies.

d. Autres anomalies

Parmi les autres phénomènes physiologiques qui touchent l'insulinosécrétion, on inclut :

- Les anomalies atteignant la cellule β des îlots de Langerhans. En effet, dans le diabète de type 2 on observe une réduction de la masse cellulaire, ne dépassant pas 50%, pancréatique avec toutes les répercussions sur l'insulinosécrétion ;
- La co-sécrétion pancréatique de l'insuline avec l'amyline qui est une protéine susceptible d'avoir des effets délétères sur l'insulinosécrétion par l'intermédiaire de dépôts amyloïdes ;
- Le rôle non négligeable des enzymes de la glycolyse (glycokinase, pyruvate déshydrogénase, pyruvate carboxylase) dans le contrôle et la régulation de l'insulinosécrétion ;
- Il ne faut pas oublier également la notion de glucotoxicité et lipidotoxicité intra-cellulaire. En effet, l'hyperglycémie chronique aggrave l'insulinorésistance et accroît le défaut d'insulinosécrétion.

I.4.3. La génétique du diabète de type 2

Les causes physiopathologiques du diabète de type 2 ne se limitent pas uniquement à l'environnement, à l'alimentation et au mode de vie. En effet, il existe des facteurs génétiques qui interviennent et majorent le risque de développer la maladie. L'ajout de ces facteurs génétiques sur les facteurs environnementaux (alimentation, hygiène de vie...) rend le diabète de type 2 complexe à la fois en terme d'étiologie et de gestion.

Bien que l'étude épidémiologique du diabète de type 2 soit difficile à réaliser, à cause du début insidieux de cette maladie, plusieurs travaux ont montré qu'il existe une racine rattachant le diabète de type 2 à une famille tout comme à une ethnie (avec une certaine variabilité) ^[3].

L'équipe de chercheurs canadiens et français mise sur pied en 2004 pour le projet *Diabetes Gene Discovery Group* (DGDG), grâce à la technologie permettant d'analyser l'ensemble du génome, a fait une découverte très significative. Ces chercheurs ont publié en 2007 quatre gènes qui pourraient expliquer jusqu'à 70% de l'hérédité du diabète de type 2 ^[21,22]. Il s'agit des gènes TCF7L2, HHEX, EXT2 et SLC30A8.

Les gènes TCF7L2 et HHEX sont des facteurs de transcription qui régulent les activités d'autres gènes. Les études réalisées sur les animaux ont montré que l'absence de ces gènes altérerait l'activité du pancréas. Le gène EXT2 joue un rôle dans le développement du fœtus et de nombreux organes, dont le pancréas. Enfin, le gène SLC30A8 produit la protéine ZnT8, qui intervient dans le transport du zinc, qui à son tour permet aux molécules d'insuline de se fixer dans le pancréas.

I.4.4. Diagnostic du diabète de type 2

Le diabète sucré est diagnostiqué par une simple prise de sang avec principalement un dosage de la glycémie. Il est défini par une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,26 g/L (7 mmol/L) après un jeûne de 8 heures, vérifiée à deux reprises (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation de la santé ou ANAES).

L'ADA quant à elle, bien qu'elle recommande la glycémie à jeun comme test de référence ; définit un diagnostic positif chez un sujet ayant une glycémie ≥ 2 g/L (11,1mmol/L) durant un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO). Le test devra être fait suivant les recommandations de l'OMS en dissolvant l'équivalent de 75 g de glucose anhydre ^[2] dans 250 à 300 ml d'eau. Cette solution doit être ingérée dans moins de 5 minutes et les dosages sont faits toutes les 30 minutes pendant 120 minutes pour le dosage de la glycémie.

I.5. Les complications du diabète

Par son excès de sucre dans le sang ainsi que d'autres troubles métaboliques qu'il provoque, le diabète de type 2 est à l'origine des complications à long terme pouvant être la source de graves handicaps altérant considérablement la qualité de vie du patient jusqu'à diminuer même son espérance de vie.

Toutefois, la majorité des complications du diabète peuvent être évitées, diminuées ou retardées si le diabète est dépisté et traité précocement et correctement.

On peut classer les complications du diabète en deux grands groupes :

- Les complications aiguës et
- Les complications dégénératives.

I.5.1. 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 ;
- L'acidocétose diabétique ;
- Le coma hyperosmolaire et
- L'acidose lactique.

I.5.2. Les complications dégénératives

Touchant plusieurs organes vitaux, ces complications sont occasionnées par une atteinte des vaisseaux de deux types :

- Les gros vaisseaux visibles à l'œil nu pour déclencher des macroangiopathies et
- Les petits vaisseaux, visibles seulement au microscope, situés particulièrement au niveau du rein, de la rétine et de certains nerfs périphériques pour provoquer les microangiopathies.

La physiopathologie des complications dégénératives est complexe. Pour la résumer, on peut dire qu'en passant par plusieurs mécanismes, elle fait intervenir ^[23] :

- 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 et
- D'autres interactions entre les différents facteurs physiopathologiques.

1.5.2.1. L'atteinte des gros vaisseaux

Il s'agit d'une atteinte des artères allant de l'aorte jusqu'aux petites artères. Le processus le plus courant est l'athérosclérose (voir plus loin) qui tue, d'après la littérature, 3 diabétiques sur 4 par l'angine de poitrine, l'infarctus du myocarde ou des accidents vasculaires cérébraux. Il occasionne aussi, par atteinte des vaisseaux périphériques, les artériopathies des membres inférieurs et multiplie très rapidement le risque de développer une gangrène.

1.5.2.2. L'atteinte des petits vaisseaux

Rencontrée souvent aussi au cours du diabète, l'atteinte des petits vaisseaux et des capillaires entraîne la rétinopathie, la glomérulopathie et la neuropathie.

a. La rétinopathie diabétique

Plusieurs études attribuent l'atteinte de la rétine à l'hyperglycémie qui active la protéine kinase C. Celle-ci induit dans la rétine un processus vasculaire dont la vasoconstriction qui provoque une diminution du flux sanguin rétinien.

Plusieurs stades sont définis pour cette atteinte notamment la rétinopathie non proliférante, la cataracte, l'œdème maculaire, la rétinopathie proliférante, l'hémorragie du vitré et le décollement de la rétine.

La littérature ^[23] souligne qu'au moment du diagnostic du diabète de type 2, environ 20% des patients ont une rétinopathie et on pense qu'elle a débuté 6,5 ans avant la découverte dudit diabète. L'examen du fond d'œil est un bon moyen de surveiller la rétinopathie.

b. La néphropathie diabétique

L'apparition de la néphropathie diabétique est déterminée par le degré du contrôle glycémique. En effet, 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 produit 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 entraine-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 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

Le risque de l'atteinte nerveuse augmente avec la durée du diabète mais aussi avec un mauvais niveau d'équilibre diabétique [10].

Il s'agit de l'atteinte du système nerveux périphérique d'une part et du système nerveux végétatif d'autre part.

Au niveau périphérique, elle prédomine sur les membres inférieurs et entraîne des douleurs, des crampes, une diminution de sensibilité et des plaies. Au niveau végétatif, on distingue une neuropathie génito-urinaire, qui provoque une vessie neuropathique (perte de la sensation de plénitude vésicale, diminution de la perception d'uriner ...), les troubles de la fonction érectile se traduisant par une impuissance sexuelle, la neuropathie digestive (gastroparésie et entéropathie diabétique) et la neuropathie autonome cardiaque liée à l'atteinte du système parasympathique et tardivement le système orthosympathique.

Selon les études, la prévalence de la neuropathie varie de 0 à 93%.

Chapitre II- LES LIPIDES

II.1. Généralité sur les lipides alimentaires

Notre alimentation apporte quotidiennement différents lipides et nutriments liposolubles, soit 60 à 150 g de triglycérides (TG), 2 à 8 g de phospholipides (PL) (majoritairement des lécithines), 0,2 à 0,8 g de cholestérol libre ou estérifié et des vitamines liposolubles A (1 mg), D (0,01 mg), E (15 mg) et K (350 µg) ^[24].

Les lipides d'origine biliaire déversés dans la lumière intestinale s'avèrent une source quantitativement importante de cholestérol (800-1 200 mg) et de phospholipides (10-20 g/j). Enfin, la desquamation des cellules du tractus digestif fournit un apport en cholestérol non négligeable (250-400mg/j) ^[25, 26]. Environ la moitié du cholestérol de l'organisme est d'origine exogène, l'autre moitié est synthétisée par l'hydroxy-méthyl-glytaryl-coenzyme A réductase (HMG-CoA réductase).

Il convient de signaler que la majorité de ce cholestérol se trouve sous sa forme libre, seulement 10-15% du cholestérol alimentaire est sous la forme estérifiée ^[26]. Ainsi les principaux lipides de l'alimentation humaine ou animale sont constitués essentiellement de triacylglycérols (TG), des phospholipides et de stérols.

II.2. La digestion des lipides

Se trouvant dans l'alimentation sous forme des macromolécules, pour être assimilées par l'organisme, les lipides nécessitent une fragmentation en petites molécules: c'est la digestion des lipides ^[27]. Lors de cette phase digestive des graisses, deux processus interdépendants sont impliqués : l'hydrolyse des lipides et la dispersion micellaire des produits de la lipolyse par les acides biliaires ^[26].

II.2.1. L'hydrolyse des lipides

L'hydrolyse des lipides est un processus qui s'effectue en deux étapes : la lipolyse prépancréatique et lipolyse pancréatique.

La lipase salivaire est la première enzyme qui participe dans la lipolyse prépancréatique, suivi de la lipase gastrique jouant un rôle plus important dans l'initiation de la lipolyse pancréatique^[28]. En hydrolysant préférentiellement la liaison ester en position 3 des triglycérides, libérant les monoglycérides et acide gras, cette enzyme contribue au processus gastrique d'émulsification des lipides^[29], à l'apport de l'énergie rapidement utilisable^[30,31] et à la préparation de l'activité ultérieure de la lipase pancréatique (stabilisation de la granulométrie des globules lipidiques, action indirecte sur la sécrétion des cholécystokinines...) ^[29].

Une fois dans le duodénum, la lipase pancréatique est l'enzyme principale pour la digestion des triglycérides. Elle assure 70 à 75% de l'hydrolyse des triglycérides et des diacylglycérol en détachant des acides gras à chaîne longue (>12C) de la position 1 ou 3 pour libérer des acide gras libres et des monoglycérols.

II.2.2. Émulsification et solubilisation micellaire.

L'émulsification est un processus de dispersion de gouttelettes lipidique en petites particules. Elle est initiée par les sels biliaires déversés dans le duodénum^[26]. Par leur propriété amphipathe, les acides biliaires, vont permettre la solubilisation des lipides alimentaires en les mettant en contact avec leur pôle hydrophobe^[27]. Les acides biliaires et les lipides situés au cœur de ce complexe formé constituent la micelle à partir de laquelle, la lipase pancréatique pourra digérer les TG (Figure 2) à l'aide de la colipase.

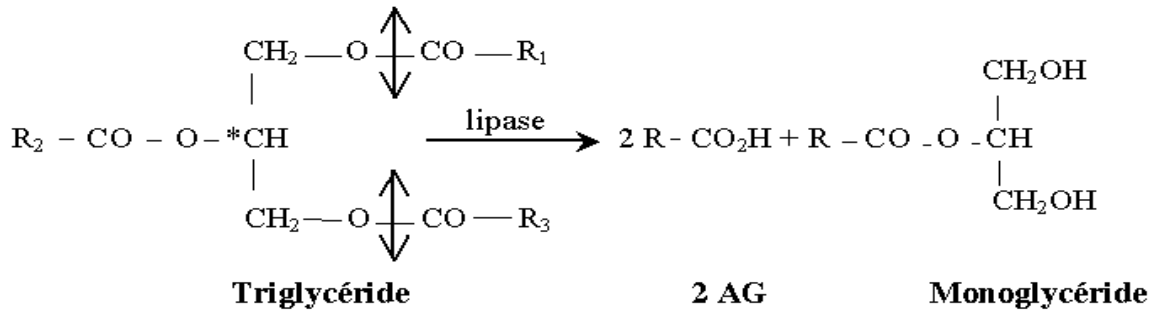


Figure 2 : Hydrolyse des lipides alimentaires

II.3. L'absorption intestinale des lipides

II.3.1. Passage transmembranaire

A la surface de la bordure en brosse des entérocytes existe un microenvironnement acide (pH 5,3-6,0) crée par les échanges Na^+/H^+ de la membrane. Cette acidité provoque une diminution de la solubilité des micelles, les acides gras sont alors dissociés des micelles et protonés pour passer à travers la membrane des microvillosités de l'entérocyte ^[26] selon deux processus l'un actif et l'autre passif.

II.3.2. Le transport cytosolique

Pour contrer le caractère hydrophobe des lipides, leur transfert à travers le milieu cytosolique aqueux, depuis la bordure en brosse jusqu'au réticulum endoplasmique, requiert l'implication de transporteurs protéiques.

Quatre types de transporteur sont envisagés :

- Deux « *Fatty Acid Binding Protein cytosoliques* »(FABPc) impliqués dans le transport navette des AG, des MG et des lysophospholipides à l'intérieur du cytosol ^[26],

- La « *Phospholipid Transfer Protein* » (PLTP) présente chez la majorité des mammifères, permettrait le transfert des PL entre les interfaces membranaires ^[32],
- Le « *Sterol Carrier Protein-2* » (SCP-2) serait impliqué dans le transport intracellulaire du cholestérol ainsi que dans son estérification ^[33], et finalement
- L' « *Acyl-CoA Binding Protein* » qui possède une affinité de liaison élevée pour les esters acyl-CoA à chaînes moyennes et longues ^[34].

II.3.3. Réestérification des lipides

Alors que les acides gras libres à chaîne courte (<12C) diffuse directement dans l'entérocyte pour rejoindre le système porte, ceux de chaînes longues (>12C) sont réestérifiés en TG dans le réticulum endoplasmique par l'acyl-CoA-synthétase ^[27]. Il en est de même pour les autres produits lipolytiques qui sont réestérifiés en phospholipides et en ester de cholestérol ^[26].

II.4. L'assemblage des lipoprotéines intestinales

II.4.1. Définition et structure générale des lipoprotéines

Les lipoprotéines sont des macromolécules de taille et de composition variable. Elles sont constituées (Figure 3) d'un corps lipidique hydrophobe fait de triglycérides et d'ester de cholestérol enrobé d'une monocouche polaire de phospholipides et de cholestérol libre. Des protéines spécifiques, nommées apolipoprotéines (apo), assurent à leur surface la cohésion du complexe lipidique et contrôlent son devenir métabolique.

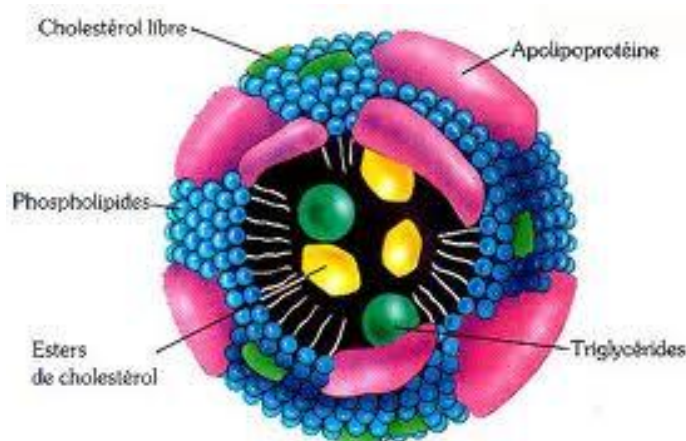


Figure 3 : Structure générale des lipoprotéines.

II.4.2. Les différentes classes des lipoprotéines

Selon leur composition et leurs propriétés physiques, les lipoprotéines sont classées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Les différentes classes de lipoprotéines ^[35].

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

II.4.3. L'assemblage et le transport des lipoprotéines

A l'exception des AG à chaîne courte, qui sont plus ou moins hydrosolubles, les lipides non polaires ayant été resynthésés doivent être incorporés dans les lipoprotéines pour être libérés dans la circulation. Les CM, lipoprotéines majoritairement et exclusivement sécrétées par les entérocytes, sont des principaux véhicules des graisses alimentaires et des vitamines liposolubles ^[36]. Les protéines associées aux CM nouvellement synthésésés par la cellule sont les apos B-48, A-I, A-IV et C-III ^[37].

Lors de la formation des lipoprotéines, les TG positionnés sur la membrane externe du réticulum endoplasmique (RE) sont internalisés et forment des gouttelettes lipidiques s'associant aux PL et aux apos. Alors que les apos sont synthésésés dans le RE rugueux, les lipides le sont dans le RE lisse.

Le « *microsomal triglyceride transfer protein* » (MTP) joue un rôle important dans la « lipidation » de l'apo B en transférant les TG, les PL et le CE vers l'apo B-48 (Figure 4). La « *protein disulfide isomerase* » (PDI) est une enzyme multifonctionnelle qui intervient aussi dans la formation de l'ensemble du complexe soluble et actif ^[38, 39]. Après la lipidation de l'apo B, d'autres lipides et apos sont ajoutés à la surface des particules riches en TG et sont transportés jusqu'à l'appareil de Golgi.

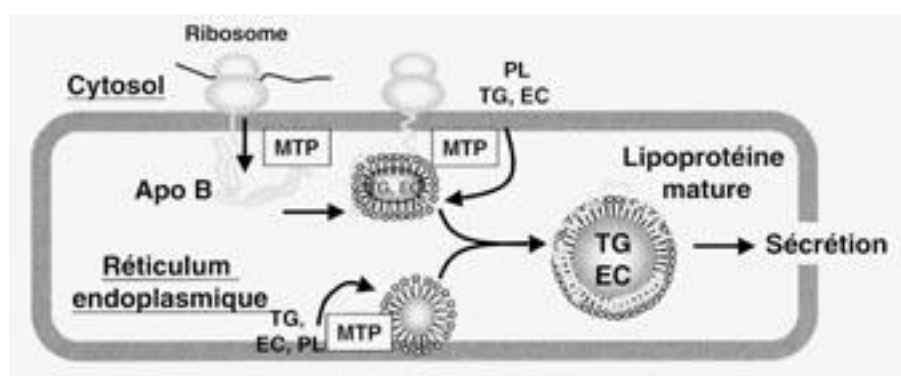


Figure 4 : Assemblage intracellulaire des lipoprotéines riches en triglycérides ^[40]

Dans l'appareil de Golgi, des modifications importantes sont apportées aux pré-CM mais le déroulement précis n'est pas très bien défini. Cependant, lors de leur passage dans l'appareil de Golgi, la composition en PL des particules est modifiée et la glycosylation des apo, entamée dans le RE rugueux, est complétée. Ceci donne aux CM leur maturité afin d'être empaquetés dans des vésicules dérivées de l'appareil de Golgi, pour fusionner avec la membrane entérocytaire au niveau du pôle basolatéral, avant d'être excrétés ^[26] dans l'espace intercellulaire. Leur volume les interdisant de traverser les fenestrations capillaires, ils vont pénétrer dans les lymphatiques intestinaux par les interstices séparant les cellules endothéliales. Par le canal thoracique ils rejoignent finalement la circulation générale ^[27] où les TG des CM subissent une hydrolyse par la « lipoprotéine lipase » ^[26].

II.5. Le métabolisme des lipoprotéines

Une fois dans le plasma, trois enzymes ont un rôle central dans le métabolisme des lipoprotéines. Il s'agit de la lipoprotéine lipase qui est abondante dans le tissu adipeux et les muscles striés, de la lipase hépatique qui est synthétisée par le foie dans les capillaires hépatiques où il exerce son action et de la lécithine-cholestérol-acyl-transférase (LCAT).

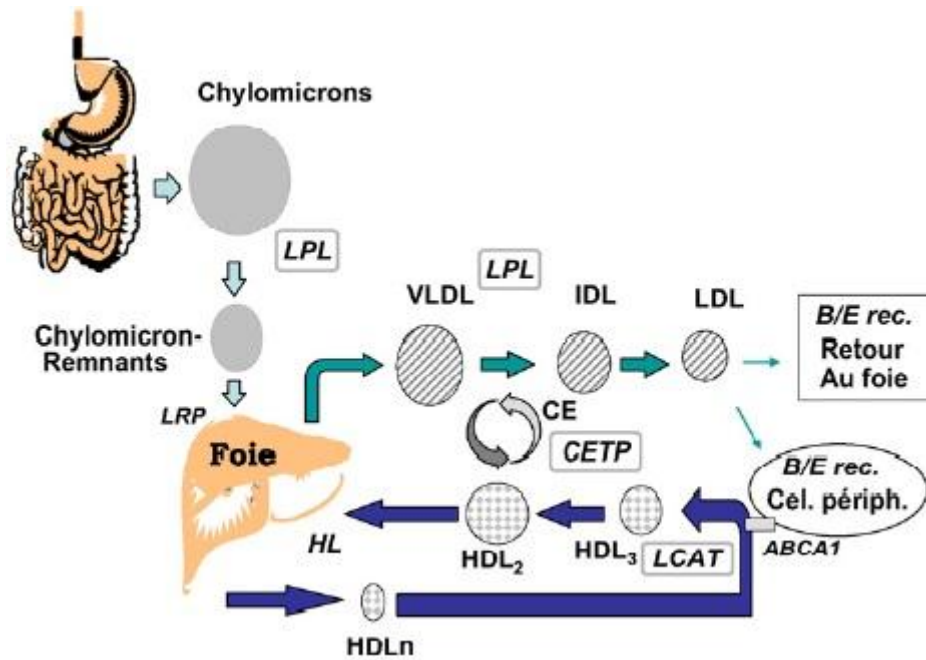
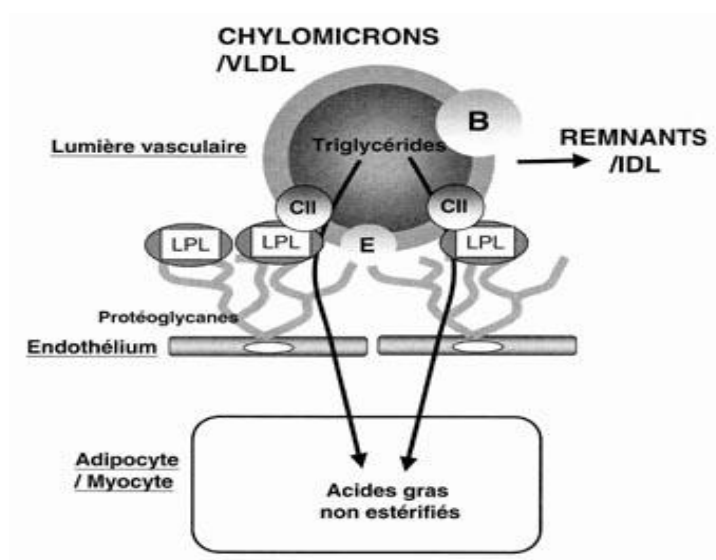


Figure 5 : Métabolisme des lipoprotéines ^[42]

II.5.1. Les chylomicrons

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 triglycérides ^[41]. Ces particules sont appelées chylomicron-rémnants et elles seront captées par le foie principalement à l'aide du récepteur *LDL-receptor-related protein* (LRP) ^[41,42]. Les AG libérés lors de cette hydrolyse sont captés pour être métabolisés ou stockés.



Figures 6 : Action de la lipase sur les lipoprotéines plasmatiques riches en TG ^[40]

II.5.2. Les VLDL et les IDL

Elles sont classées comme lipoprotéine riche en TG mais les VLDL en sont plus riches que les IDL. Elles contiennent aussi du cholestérol, des phospholipides et des apolipoprotéines (B-100, C-III, C-II et E). Les TG des VLDL sont aussi hydrolysés sous l'action de la lipoprotéine lipase. C'est au cours de cette hydrolyse qu'une partie de la surface des VLDL, comprenant des phospholipides et des apolipoprotéines C et E, est transférée aux HDL. De cette suite métabolique naissent les IDL, qui sont des lipoprotéines de plus petite taille et moins riches en triglycérides. Ces IDL seront soit captées par le foie, par l'intermédiaire des récepteurs B/E, voire des récepteurs LRP, soit subir la poursuite de l'hydrolyse des TG, aboutissant ainsi à la formation des LDL ^[41, 42]. La lipase hépatique intervient lors de cette hydrolyse des IDL en LDL ^[35]. Les AG libérés lors de cette hydrolyse sont captés pour être métabolisés ou stockés.

II.5.3. Les LDL

Elles sont le produit final de la cascade métabolique VLDL-IDL-LDL et sont responsables du transport de 65 à 70% du cholestérol. Chaque particule LDL contient une molécule d'apo B-100 qui joue un rôle essentiel dans la clairance des LDL en permettant leur fixation sur les récepteurs B/E spécifiques. Ces récepteurs sont localisés sur les hépatocytes en 70% et le reste, 30%, sur les autres cellules de l'organisme.

II.5.4. Les HDL

Au départ, ce sont des particules discoïdales (HDL naissantes) pauvres en cholestérol et sont secrétées par le foie. Une fois dans la circulation, les HDL reçoivent des lipoprotéines (A, C et E) et des PL issus de l'hydrolyse des CM et des VLDL. Elles poursuivront en captant du cholestérol libre au niveau des différentes cellules de l'organisme et ceci à l'aide d'un transporteur spécifique, l'*ATP binding cassette transporter A1* (ABCA1) ^[43]. En se chargeant en cholestérol, les particules HDL vont progressivement augmenter de taille et donnent naissance aux HDL₃, puis aux HDL₂ qui sont de plus grande taille.

Au sein des HDL, la LCAT intervient pour estérifier le cholestérol libre puis, une fois l'estérification terminée, le cholestérol estérifié migre au centre de la lipoprotéine. Par l'intermédiaire d'un récepteur spécifique, *scavenger receptor Class B type 1* (SR-B1), les HDL₂ chargées en cholestérol estérifiés sont captées au niveau du foie ^[42].

C'est sur cette étape que la lipase hépatique, enzyme clé dans le métabolisme des HDL ^[42], intervient pour assurer l'hydrolyse des HDL₂ en HDL₃ et où pré-β1 de taille plus réduite ^[35].

II.5.5. Les protéines de transfert des lipides

Dans le compartiment plasmatique, des lipides sont activement échangés entre les lipoprotéines par l'intermédiaire des protéines de transfert comme la *cholesteryl*

ester transfer protein (CETP) et la phospholipid transfer protein (PLTP). La CETP catalyse le transfert des TG des VLDL vers les HDL et des EC des HDL vers les VLDL. La PLTP favorise les transferts, rapide et spécifique, de phospholipides mais aussi du cholestérol libre et d'alphatocophérol entre les lipoprotéines [42].

Contrairement à la CETP et à la PLTP, la *Microsomial Triglyceride Transfer Protein* (MTP) est une protéine intracellulaire. Dans les cellules hépatiques et intestinales, elle catalyse la formation des VLDL et des chylomicrons à partir de l'apo B, des triglycérides endogènes et des esters de cholestérol [35].

II.6. Le rôle de l'insuline dans le métabolisme des lipoprotéines

Secrétée par le pancréas endocrine, l'insuline joue un rôle essentiel qualifié de régulateur sur le métabolisme lipidique [42, 41]. Pour répondre à ce rôle modulateur, elle intervient à différents niveaux [44] (Figure 7).

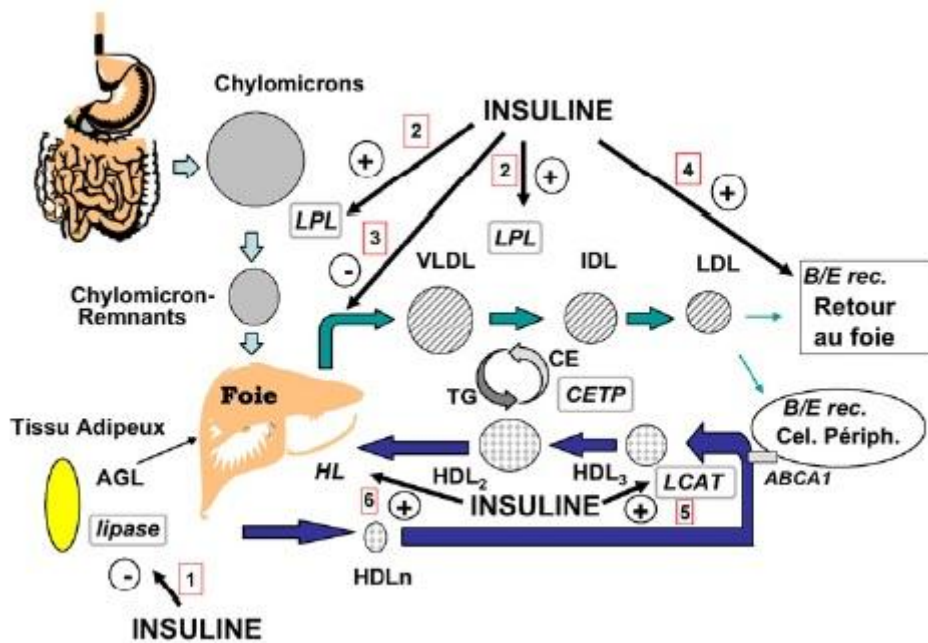


Figure 7 : Les différents sites d'action de l'insuline dans le métabolisme des lipides [42]

NB : Les différents numéros sur la figure sont retrouvés entre () dans le texte

II.6.1. Au niveau du tissu adipeux

L'insuline a un puissant effet inhibiteur de la lipase hormonosensible ^[41, 42, 44] du tissu adipeux en inhibant l'adénylate-cyclase (2). Elle a un effet antilipolytique qui favorise le stockage des triglycérides dans l'adipocyte et ainsi, permet la réduction du déversement d'acide gras libre (AGL) dans la circulation ^[44]. Plusieurs études *in vivo*, utilisant les clamps hyperinsuliniques, ont nettement démontré cet effet ^[44, 45].

II.6.2. Au niveau intestinal

Au niveau de l'entérocyte, l'insuline paraît inhiber l'AcylCoA Cholestérol Acyl Transférase (ACAT) ^[44]. Cet effet a été montré *in vitro* dans des cellules intestinales humaines ^[46] et *in vivo* chez le rat diabétique ^[47]. Toutefois, chez l'homme, l'importance du rôle de l'insuline sur le métabolisme intestinal des lipides n'est pas suffisamment connue ^[44].

II.6.3. Au niveau hépatique (3)

Sous l'effet de l'insuline on observe une diminution de la sécrétion d'apoB des VLDL, *in vitro*, dans des hépatocytes de rats ^[46] et dans des cultures d'hépatocytes humains ^[47] mais aussi *in vivo* où, chez le sujet sain, on observe une inhibition de la production de VLDL-triglycérides (-67%) et d'apoB des VLDL (-52%) ^[42, 44, 48].

De son effet, l'insuline contribue à la réduction de la production des VLDL en agissant en deux temps ^[41, 42, 44] :

- Dans un premier temps, en diminuant le taux d'AGL dans la circulation, ce qui permet de limiter les substrats nécessaires à la formation des VLDL, et
- Par un effet inhibiteur direct dans l'hépatocyte ^[42, 49], dans un deuxième temps.

II.6.4. Dans le catabolisme des lipoprotéines riches en TG

En stimulant la lipoprotéine lipase, principale enzyme responsable du catabolisme des lipoprotéines, l'insuline facilite le catabolisme des lipoprotéines riches en TG notamment les CM (2), les CM-remnants, VLDL et IDL (4) ^[44]. Elle augmente directement l'activité de la lipoprotéine lipase ^[42, 44, 50]. Outre cela, sous l'effet de l'insuline, on observe une augmentation de l'ARN messager de la lipoprotéine lipase dans le tissu adipeux. Ceci témoigne d'un effet positif direct de l'insuline sur la synthèse de la lipoprotéine lipase ^[42, 44, 51].

II.6.5. Autres rôles de l'insuline dans le métabolisme des lipoprotéines

Sous insuline, il est observé une augmentation de l'activité des LDL récepteurs ^[44] et il a été montré *in vitro* que l'insuline augmente le nombre des récepteurs aux LDL ^[44, 48, 52].

L'insuline agit comme activateur (5) de la lécithine cholestéryl acyl transférase (LCAT) ^[42, 44], enzyme responsable de l'estérification du cholestérol au sein des particules HDL. Aussi, l'insuline apparait-elle comme régulateur de l'activité de la lipase hépatique (6), enzyme clé du catabolisme des HDL mais son rôle précis reste encore discuté. En effet, certains disent que l'insuline serait un inhibiteur ^[53] et les autres, un activateur de la lipase hépatique ^[54].

L'insuline semble intervenir aussi dans l'activité des protéines de transfert des lipides. Des études *in vivo*, réalisées chez des sujets sains et des patients diabétiques de type 2, attestent d'un effet inhibiteur de l'insuline sur la PLTP ^[44, 55]. D'autre part, l'insuline réduit l'activité plasmatique de la CETP mais cette action passe essentiellement par la réduction des AGL plutôt que par un effet direct de l'insuline sur la CETP ^[44, 56].

Chapitre III- LES DYSLIPIDEMIES

III.1. Définition de la dyslipidémie

La lipidémie est la présence ou le taux des lipides totaux dans le sang. Ce taux est normalement de 5 à 8 grammes par litre. Les lipides totaux comprennent le cholestérol et ses dérivés estérifiés, les TG, les AGL et les PL. En terme médical, la dyslipidémie se définit comme étant une anomalie du taux des lipides dans le sang ^[57]. C'est une pathologie primaire ou secondaire correspondant à une modification qualitative ou quantitative d'un ou plusieurs lipide(s) sérique(s).

A part quelques exceptions, les lipides sont le plus souvent accrochés à des protéines et donnent dans ce cas des lipoprotéines (voir plus haut) ^[58].

Du point de vue quantitatif, les dyslipidémies se définissent par des taux élevés de LDL-cholestérol et/ou de triglycérides et/ou des taux bas de HDL-cholestérol ^[59].

III.2. Classification des dyslipidémies

Les dyslipidémies prennent naissance à des anomalies héréditaires ou liées à l'environnement, ou encore sont des fruits d'interactions gènes-environnement ^[60]. Du point de vue étiologique, les dyslipidémies peuvent être classées en dyslipidémies primitives et en dyslipidémies secondaires.

III.2.1. Les dyslipidémies primitives

Essentiellement génétiques, les dyslipidémies primitive sont renforcées ou compliquées par une dépendance aux régimes grassex ou sucrés. Trois variétés sont les plus fréquentes ^[61] : (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 dysbétalipoprotéinémie (type III), l'hyperchylomicronémie (type I) et l'hyperlipoprotéinémie (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: triglycerides, Lp: lipoproteines, CM: chylomicrons, LDL: low density lipoproteins, HDL: high density lipoproteins, VLDL: very low density lipoproteins, IDL: intermediate density lipoproteins.

III.2.2. Les dyslipidémies secondaires

Les dyslipidémies secondaires représentent la cause la plus fréquente des troubles du métabolisme lipidique chez le sujet adulte ^[61]. Elles ont plusieurs origines qui n'entrent pas dans le contrôle génétique direct de la synthèse ou de l'utilisation des lipoprotéines. Avant d'affirmer qu'une dyslipidémie est primaire, le dépistage des dyslipidémies secondaires est impératif ^[61] et ceci permet l'instauration d'un traitement adéquat.

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 3). 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 secondaires ^[61].

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 thiazidiques, Hormones sexuelles, Thérapie du VIH, Les immunosuppresseurs
*Syndrome de Cushing				
*Acromégalie				

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

III.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 ^[41]. Comme nous l'avons vu en haut, l'insuline joue un rôle essentiel sur plusieurs enzymes-clés du métabolisme des lipoprotéines. Ainsi la carence en insuline (diabète type 1) ou l'insulino-résistance (diabète type 2) causent le désordre lipidique.

III.3.1. Présentation et fréquence des anomalies lipidiques au cours du diabète.

III.3.1.1. Au cours du diabète de type 1

Au cours du diabète de type 1, les anomalies sont d'autant beaucoup plus marquées que le diabète est mal équilibré. Dans ce cas-ci, on trouve environ 9% d'élévation du cholestérol total chez l'homme et 6% chez la femme, contre respectivement 11% et 6% dans la population témoin ^[62]. Ces patients présentent essentiellement des anomalies qualitatives des lipoprotéines qui ne sont pas aisément identifiées par les dosages classiques.

III.3.1.2. Au cours du diabète de type 2

La situation se présente différemment au cours du diabète type 2. En relation avec la qualité de leur contrôle glycémique, en réalité, le phénotype lipidique se modifie d'un moment à l'autre chez les patients. Les anomalies lipidiques sont très fréquentes (environ 70% des patients) ^[61,63] et les hypercholestérolémies modérées y sont aussi fréquentes (54%). Dans le San Francisco Heart Study, les TG circulants sont augmentés et le HDL abaissé chez 19 à 23% des diabétique de type 2 ^[62]. En France, les statistiques trouvent environ 50% d'anomalies et, en Europe du Nord, 70% de dyslipidémies dans le diabète du type 2 au moment du diagnostic.

Les diverses études réalisées ont pu classer ces anomalies en anomalies quantitatives et qualitatives ^[64, 65]. Les anomalies qualitatives comprennent

essentiellement des VLDL de grandes tailles, un enrichissement des LDL et HDL en TG, une oxydation des LDL et, en cas de diabète, une glycation des apolipoprotéines [42]. En tout, ces anomalies auront un phénotype représenté par la triade associant diminution du HDL, élévation des TG et prédominance des particules LDL petites et denses [61]. Cette présentation phénotypique classique est celle d'hypercholestérolémie du type IIb (mixte) et des formes où l'hypertriglycéridémie est plus importante [62]. En dehors d'une véritable hypercholestérolémie de type IIa associée, le LDL-C est le plus souvent normal, [61] mais, faut-il le signaler, toutes ces anomalies (quantitatives et qualitatives) sont athérogènes (voir plus bas).

Tableau 4 : Principales anomalies des lipoprotéines au cours du diabète de type 2 [42]

Lipoprotéine	Taux Plasmatiques	Anomalies cinétiques	Anomalies qualitatives
VLDL	↗	↗ Production	↗ VLDL ₁ (grande taille)
LDL	Normal (ou légèrement. ↗)	↘ catabolisme ↘ turn over	Glycation apolipoprotéines LDL petites et denses Riches en TG ↗ Oxydation
HDL	↘	↗ catabolisme	Glycation apolipoprotéines Riches en TG Glycation apolipoprotéines

III.4. Physiopathologie de la dyslipidémie du diabétique de type 2

III.4.1. Lipoprotéines riches en triglycérides

Les anomalies du métabolisme des TG représentent le point crucial de la physiopathologie de la triade lipidique du diabète de type 2 [61,66]. En effet, soixante-dix pour cent de l'accroissement des TG (1) sont liées à une augmentation du nombre de lipoprotéines riches en TG [42,67]. Outre cela, on observe une augmentation de la

taille des VLDL avec une prédominance des sous fractions VLDL₁, riches en TG [42, 64,65].

Parmi les mécanismes en cause dans cette hypertriglycéridémie, on souligne une augmentation de la production hépatique des VLDL, et plus particulièrement des VLDL₁ [42, 66,68] (Figure 8). Cette production est liée à plusieurs facteurs parmi lesquels l'augmentation des substrats de la biosynthèse des TG (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 [66,69] du diabétique de type 2. Cette lipogenèse serait liée à une augmentation de l'expression de la *Sterol Regulatory Element Binding Protein-1c* (SREBP-1c) qui active les enzymes de la lipogenèse [42,70].

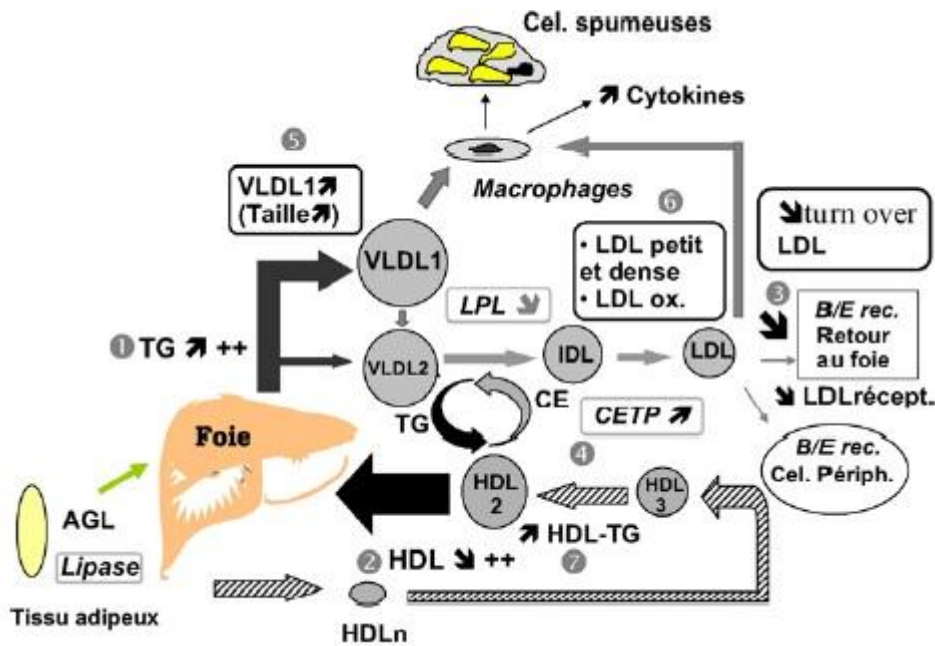


Figure 8 : Principales anomalies lipidiques au cours du diabète de type 2 [42]

NB : Les différents numéros sur la figure sont retrouvés entre () dans le texte

Actuellement bien documenté, l'effet inhibiteur direct de l'insuline sur la production des VLDL vient de son action diminuant le taux de traduction de l'ARN

messenger de l'apo-B ^[42]. En activant la phospho-inositide-3-kinase, l'insuline inhibe la sécrétion de l'apo-B et la transformation, dans l'hépatocyte, des pré-VLDL en VLDL ^[71]. Par ailleurs, au sein de l'hépatocyte, l'insuline induit la *microsomal triglyceride transfer protein* (MTP) intervenant dans l'assemblage des VLDL ^[39]. Ce fait est appuyé par l'augmentation de la MTP qui est observée chez les hamsters insulino-résistants ^[72].

La résistance à l'effet inhibiteur de l'insuline sur la production des VLDL par le foie semble se développer avant le diabète. Cette observation est faite chez les sujets obèses non diabétiques ^[73].

A cette augmentation de la production hépatique des VLDL, au cours du diabète, s'associe une diminution du catabolisme de cette même lipoprotéine. Ces faits ont été authentifiés *in vivo* ^[74, 75]. 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 évidence ^[42]. 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 IDL ^[75].

Accessoirement à cette hypertriglycéridémie à jeun du diabétique type 2, il est aussi observé une hypertriglycéridémie postprandiale marquée, liée à un retard d'épuration des chylomicrons et à une freination incomplète de la production des VLDL (VLDL₁ en particulier) en période postprandiale ^[42,76].

Finalement, par le biais de la glycation des apolipoprotéines, l'hyperglycémie chronique pourrait aussi intervenir dans la modification du métabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides ^[42]. En effet, la glycation de l'apo-B apparaît susceptible de réduire la liaison des lipoprotéines au récepteur B/E ^[64,65]. La glycation de l'apo-C II, cofacteur de la lipoprotéine lipase, pourrait aussi être mise en cause dans la réduction de son activité.

Aussi, faut-il signaler que les VLDL₁, riches en triglycérides, s'accumulent préférentiellement dans les macrophages et favorisent la promotion de cellules spumeuses (5). (Voir Figure 8)

III.4.2. Les LDL

Même si le taux plasmatique des LDL, au cours du diabète, est le plus souvent normal ; on observe des modifications importantes sur son métabolisme. 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 production ^[77]. 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* ^[78], ce ralentissement du catabolisme des LDL semble, en partie, être lié à une réduction du nombre des récepteurs LDL-C (3). 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 récepteur ^[42].

III.4.3. Les HDL (2)

Le diabète de type 2 est associé à une diminution du taux plasmatique du HDL-C prédominant par la sous fraction HDL₂ qui apparaît étroitement corrélée à l'hypertriglycémie d'une part, et à l'obésité d'autre part ^[79]. La réduction du HDL-C est liée à l'accroissement de son catabolisme qui est, en partie, favorisé par une augmentation de l'activité de la lipase hépatique, enzyme du métabolisme des HDL-C ^[80]. En effet, l'augmentation des lipoprotéines riches en TG observée au cours du diabète de type 2 favorise, via la CETP, le transfert des TG vers les particules HDL-C.

Celles-ci, une fois enrichie en TG, deviennent d'excellents substrats pour la lipase hépatique avec pour conséquence un accroissement de leur catabolisme.

A part cet enrichissement en TG, la diminution du taux plasmatique d'adiponectine pourrait aussi intervenir directement dans l'accélération du catabolisme des HDL-C ^[42]. En effet, il a été rapporté une corrélation négative très forte entre le catabolisme de l'apoA-I des HDL-C et le taux plasmatique d'adiponectine, indépendamment de l'obésité abdominale, de la sensibilité à l'insuline, de l'âge, du sexe et des lipides plasmatiques ^[81]. D'après les données de cette étude, la diminution du HDL-C observée au cours du diabète de type 2 serait expliquée par la réduction du taux plasmatique d'adiponectine pour 43% et par l'enrichissement des HDL-C en TG pour 19%.

Comme pour les LDL-C, on observe aussi des modifications qualitatives des particules HDL telles leur enrichissement en TG et la glycation de l'apoA-I, susceptible de réduire l'efficacité de la voie de retour du cholestérol, dans le diabète de type 2 ^[82].

III.4.4. Les protéines de transfert

L'enrichissement en TG des LDL-C et des HDL-C témoigne d'un transfert lipidique accru entre les différentes lipoprotéines, *in vivos*, très vraisemblablement via la CETP (4). Le principal facteur en cause dans l'augmentation du transfert des TG entre les lipoprotéines riches en TG d'une part, et les LDL et HDL d'autre part, est l'augmentation du pool des lipoprotéines riches en TG (VLDL principalement) qui active directement l'activité de la CETP ^[42].

En ce qui concerne la PLTP, au cours du diabète, les données sont encore peu suffisantes mais, une hausse de son activité et de sa masse a été rapportée chez les patients diabétiques de type 2 ^[83]. Les conséquences de cette augmentation de la PLTP ne sont pas encore connues ^[42].

III.5. Principaux facteurs physiopathologiques de la dyslipidémie du diabète de type 2

Dans les chapitres précédent, il a été suffisamment souligné que la résistance à l'insuline, ou encore la carence relative à l'insuline, jouent un rôle capital dans les anomalies lipidiques observées au cours du diabète de type 2.

Néanmoins, à côté des désordres de l'insuline ; le tissu adipeux pourrait aussi être un facteur crucial de la dyslipidémie du diabète de type 2. En effet, il est actuellement reconnu que le tissu adipeux a un rôle métabolique actif authentifié par la production d'adipocytokine, notamment l'adiponectine dont les niveaux plasmatiques sont modifiés au cours du diabète type 2 ^[84] en corrélation positive avec le HDL-C et négativement avec les TG ^[85,86] indépendamment du statut d'insulino-résistance. Un rôle direct de l'adiponectine sur le métabolisme des lipides apparaît probable dans d'autres études ^[81, 87] mais son mécanisme est pas encore connu ^[42].

Par le tissu adipeux, on parle aussi de la production de TNF α qui est augmentée au cours du diabète de type 2. Le TNF α favorise la lipolyse et réduit la production de lipoprotéine lipase ainsi que d'acétylCoA synthétase ^[84,86]. Cependant, un rôle du TNF α dans la physiopathologie des anomalies lipidiques du diabète type 2 n'est pas certain dans la mesure où aucune corrélation entre les taux plasmatiques de TNF α et les constantes lipidiques ne sont pas concrètes ^[88].

Pour le reste, l'hyperglycémie est aussi un facteur physiopathologique des anomalies lipidique au cours du diabète type 2 ^[42] dans ce sens où elle favorise la glycation des apoprotéines et l'oxydation des lipoprotéines.

III.6. Dyslipidémie du diabétique et risques cardiovasculaires.

Les désordres lipidiques observés au cours du diabète type 2 ne s'arrêtent pas seulement à leurs caractéristiques quantitatives ou qualitatives. Le consensus international a établi des liens solides entre hypertriglycéridémie et maladie

cardiovasculaire ^[89,90,91] et l'étude de Framingham a individualisé un sous groupe à haut risque coronarien associant l'hypertriglycémie aux taux bas du cholestérol HDL-C et la relation entre risque vasculaire et hypertriglycémie à été admise depuis 1991 par un groupe d'expert ^[91].

Cependant, il existe des liens beaucoup plus importants entre le LDL-C et les maladies cardiovasculaires. En effet, le LDL-C joue un rôle majeur dans le développement des lésions athéromateuses présentant de grands risques cardiovasculaires. Les particules LDL-C des patients diabétiques de type 2 présentent des anomalies qualitatives susceptibles de jouer un rôle important dans le développement de l'athérosclérose.

L'OMS définit l'athérosclérose comme étant une association variable de remaniement de l'intima des artères de gros et moyen calibre consistant en une accumulation locale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissu fibreux et de dépôt calcaire ; le tout s'accompagnant des modifications de la média ^[92]. (OMS 1954). Ainsi, l'athérosclérose provoque une perte d'élasticité des artères, suite au durcissement de ceux-ci, provoqué par l'accumulation des corps gras au niveau d'une des tuniques constituant la paroi de grosses et moyennes artères ^[93].

Il est retrouvé une prédominance de particules LDL-C de petite taille (phénotype B), enrichies en TG par la CETP. Leur taux est apparemment relié à l'hypertriglycémie et plus particulièrement à l'augmentation des VLDL₁. De nombreux travaux ont clairement montré que les LDL-C de petite taille étaient particulièrement athérogènes et présentaient un risque accru de survenue d'accidents coronaires ^[94].

III.6.1. Le processus d'athérogénicité par les LDL

Les LDL-C petites et denses s'accumulent préférentiellement dans les macrophages en favorisant la promotion des cellules spumeuses. Ces LDL-C présentent une oxydabilité accrue, participant à l'augmentation des LDL-C oxydées, et une plus grande affinité pour les protéoglycanes de l'intima ce qui favorise leur rétention dans la paroi artérielle. Ils réduisent ainsi la vasodilatation endothéliale induite par l'acétylcholine ^[42].

III.6.1.1. La pénétration et rétention des LDL dans l'intima

Le processus de formation des plaques athérogènes commence avec la traversée des LDL dans l'endothélium. La pénétration des LDL dans le sous-endothélium étant inversement proportionnelle à leur taille et, dans cette étape, le phénotype sanguin des LDL joue un rôle important en faveur des LDL petites et denses (phénotype B) ^[92] qui atteignent l'intima en grande quantité. La matrice intimale normale étant constituée des protéoglycanes qui, par leur double nature biochimique (*core protein* sur laquelle sont greffées des glycosaminoglycannes), possèdent de nombreux sites protéiques et/ou osidiques qui leur confèrent de grandes possibilités d'interactions avec les autres composants de la matrice.

III.6.1.2. Les variations de la composition de la matrice intimale en protéoglycannes et leurs conséquences

Dans le processus d'athérosclérose, il y a modification de la synthèse des protéoglycannes par les cellules musculaires lisses qui migrent de la media et se multiplient dans la zone d'athérogénèse. La modification de cette synthèse par les cellules endothéliales, à leur tour, aboutit à une diminution de la synthèse des protéoglycannes à héparanes sulfate (HSPG) et à une augmentation de la synthèse des protéoglycannes à chondroïtines sulfate (CSPG).

Cependant, l'augmentation de synthèse et les modifications des CSPG ont une conséquence directe sur leur interaction avec les LDL-C par augmentation de leur affinité pour les apoB-100 et E.

Ainsi, *in vivo*, on observe une accumulation importante d'apo-B combinée aux CSPG [92,95]. Par ailleurs, ces combinaisons avec les lipoprotéines :

- augmentent leur capture par les macrophages, via un mécanisme d'endocytose non saturable par le biais des récepteurs « *scavengers* » (et non pas par phagocytose ni par l'intermédiaire des récepteurs des LDL),
- induisent au sein des macrophages une augmentation de la synthèse d'esters de cholestérol [92].

Il faut souligner que les réactions qui se produisent avec les protéoglycannes sont très complexes [96] et envisagent que la capture de lipoprotéines au niveau intimal n'intéresse pas seulement les LDL-C, mais aussi les HDL-C, les VLDL et certains remnants de VLDL [92].

III.6.1.3. Le processus d'oxydation des LDL

Il s'agit d'une étape déterminante pour la poursuite du processus. Cette oxydation se déroule en quatre étapes [92,97] (Figure 9) :

1. Phase d'initiation au cours de laquelle les radicaux libres s'attaquent aux lipides, surtout les acides gras polyinsaturés du fait de leurs doubles liaisons. Il est probable que la source des radicaux libres responsables soit intracellulaire mais les enzymes responsables ne sont pas encore précisément connues, même si certaines, comme la 15-lipoxygénase, apparaissent comme des candidats potentiels.
2. Il s'en suit, dans la seconde phase, une propagation de ces modifications chimiques aux autres lipides selon une réaction en chaîne avec attaque des acides gras dans un ordre aléatoire.

3. Ceci entraîne, dans la troisième phase, la dégradation et la libération de fragments lipidiques. Il y a formation de peroxydes lipidiques dont l'accumulation peut être directement cytotoxique mais, ce sont surtout leurs produits de dégradation, en particulier les aldéhydes, qui le sont.
4. Dans la quatrième phase, les aldéhydes formés peuvent alors se lier à la partie protéinique des LDL (l'Apo B100), modifiant dans un premier temps son activité physiologique puis sa dégradation.

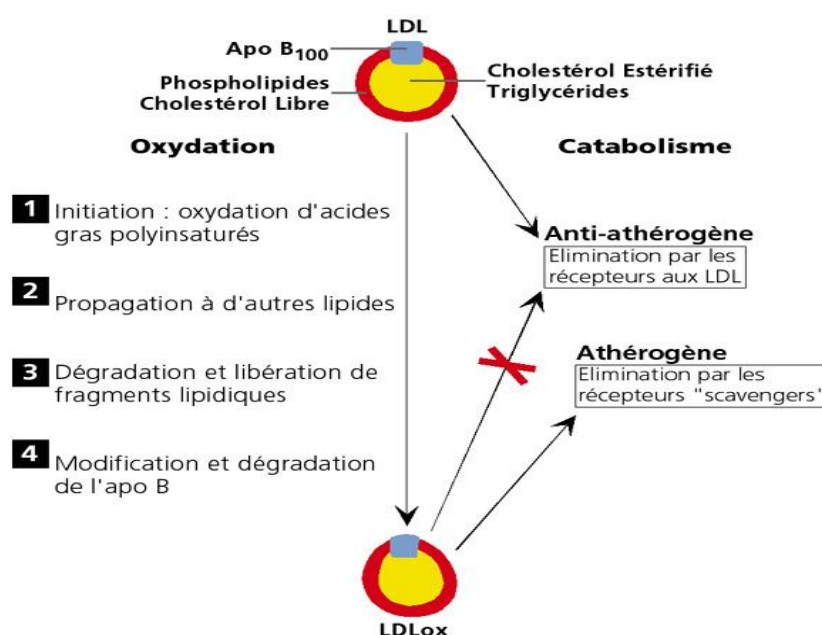


Figure 9 : Oxydation des LDL ^[92]

III.6.1.4. Les conséquences de l'oxydation des LDL

Normalement, les LDL sont éliminées par l'intermédiaire des récepteurs B/E aux LDL auxquels elles se lient à travers un site de liaison porté par l'apoB. On parle ainsi d'un processus anti-athérogène ^[92] (Figure 9) dans ce sens où l'absorption des LDL par leur récepteur :

- diminue la synthèse intracellulaire du cholestérol,

- limite l'expression de ce récepteur à la surface des cellules en protégeant ainsi les cellules contre une absorption excessive de cholestérol et
- au niveau du foie, il permet l'élimination du cholestérol par voie biliaire.

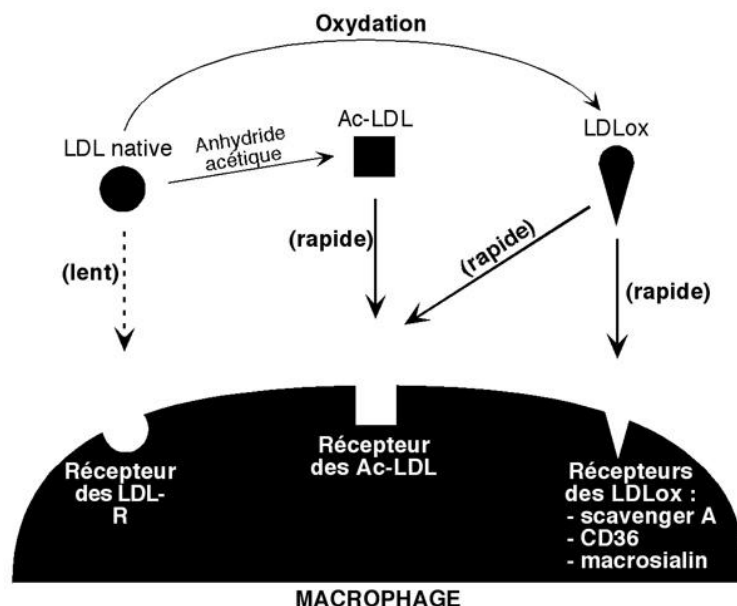
Dans le contexte des LDL oxydées, les récepteurs B/E ne servent plus à rien. Les LDL oxydées sont reconnues par d'autres récepteurs appelés « éboueurs » ou *Scavenger Receptors* des macrophages (Figure 9). Ces récepteurs « *scavenger* » entraînent les LDL dans un processus métabolique athérogène inaccessible à aucun rétrocontrôle. En effet, dans ce processus, il n'y a ni diminution de synthèse intracellulaire de cholestérol, ni limitation de l'expression des récepteurs à la surface des cellules. Ceci aboutit à l'absorption excessive du cholestérol dans les macrophages et conduit, finalement, à la formation des cellules spumeuses ou *foam cells*.

De nombreuses propriétés pro-athérogènes sont attribuées aux LDL oxydées :

- Les LDL hautement oxydées (LDLox) ont un effet chimiotactique propre aux monocytes et aux lymphocytes T seulement. Elles sont cytotoxiques pour les cellules endothéliales et contribueraient à augmenter la formation de lysophosphatidylcholines qui sont des composants majeurs des LDL oxydées et jouant un rôle dans la migration des cellules musculaires lisses (CML) vers l'intima ^[98].
- Quant aux LDL légèrement oxydées, elles stimulent la sécrétion de M-CSF et de MCP-1 qui facilitent le recrutement des monocytes et leur différenciation en macrophage tissulaires. Elles jouent aussi un rôle dans l'augmentation de l'expression des récepteurs « *scavenger* » des macrophages ^[92] et stimulent l'expression du facteur tissulaire pour participe ainsi à la formation du thrombus ^[99].

L'interaction des LDLox avec les récepteurs des LDL est une étape importante qui conduit à l'apparition des stries lipidiques par formation des cellules spumeuses. Celles-ci sont des cellules dérivées de CML ou de macrophages et surchargées en esters de cholestérol. Ces cellules forment un noyau lipidique, centre athéromateux, autour duquel est sécrétée une matrice extracellulaire fibreuse, le tout formant la plaque d'athérome [92, 100].

Cependant, les récepteurs *scavenger* Ac-LDL ne sont pas les seuls responsables de la capture de toutes les LDL [92, 99]. On peut notamment souligner le rôle indiscutable du **Ac-LDL-R** (Récepteur *scavenger* A) et probable du **Récepteur CD36** et **CD68** (Microsialin). La contribution du **Récepteur F_c** des macrophages ne semble pas significative (Figure 10).



LDL: low density lipoprotein; Ac-LDL : LDL acétylée ; LDLox : LDL oxydée

Figure 10 : Capture des LDL par les macrophages [92]

C'est en jouant ce rôle clé dans le processus de formation des plaques d'athérome que les LDL-C contribuent à l'installation progressive de l'athérosclérose, de loin, classée première cause de la mortalité au niveau mondial ^[92]. Certains auteurs prévoient d'ailleurs qu'elle pourrait continuer d'être la première cause de mortalité pendant des années ^[92,101].

III.6.2. Les facteurs de risque cardiovasculaires associés à une dyslipidémie

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 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....

Ainsi, en prenant en compte l'association de ces facteurs, il est actuellement clairement établi que les patients diabétiques de type 2 présentent un risque cardiovasculaire significativement augmenté, trois à cinq fois supérieur à celui de la population non diabétique ^[102,103].

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

Les anomalies lipidiques paraissent jouer un rôle prédominant ^[102,104] dans la grande fréquence et la gravité des accidents cardiovasculaires au cours du diabète de type 2. Particulièrement nombreux et fréquents au cours du diabète de type 2, ces désordres ramènent à considérer avec intérêt leur prise en charge afin de réduire le risque cardiovasculaire.

IV.1. Diagnostic et dosage d'une dyslipidémie

La grande fréquence de la dyslipidémie du diabétique de type 2 et l'importance des anomalies lipidiques, même minimales sur le plan quantitatif, dans le risque athérogène sont des raisons qui rendent indispensable la réalisation d'un contrôle du bilan lipidique une fois par an comme le préconise l'ANAES ^[105], l'ADA et l'AFSSAPS. Le bilan lipidique doit être réalisé après 12 heures de jeûne ^[105,106] et à distance d'une affection aiguë, d'accident ischémique et en dehors d'une grossesse ^[105]. Ce dosage doit être répété deux à trois fois en période métabolique stable. Les analyses sont réalisées sur un sérum pur et frais ou conservé moins de trois jours à +4°C ^[105].

IV.1.1. L'aspect du sérum

Il s'agit d'un examen simple qui doit être obligatoirement pratiqué au début de toute exploration. Un sérum limpide correspond à un bilan normal ou à une augmentation des HDL et/ou LDL s'il existe une hyperlipoprotéïnémie. En effet, du fait de leurs petites tailles, les HDL et LDL sont limpides. Par ailleurs un sérum opalescent ou lactescent correspondra à une augmentation des VLDL ou à un défaut d'épuration des CM ^[105]. Ces CM, par leur très faible densité, remontent à la surface du sérum lors du test d'écémage.

IV.1.2. Le dosage des constituants lipidiques totaux du sérum

Le bilan de première intention doit consister en une exploration d'une anomalie lipidique (EAL) par des moyens adéquats comportant la détermination du cholestérol total (CT), des triglycérides (TG), du HDL-C et du LDL-C. Ce dernier peut être déterminé à partir de l'équation de Friedewald, valable si la triglycéridémie est inférieure à 4g/L (4,6 mmol/l) et en absence des CM ^[106]:

$$\text{LDL (g/l)} = \text{CT (g/l)} - \text{HDL (g/l)} - \text{TG/5 (g/l)}$$

Pour exprimer les valeurs en mmol/L il suffira de convertir à l'aide des coefficients ^[107] pour le Cholestérol: g/L x 2,58 = mmol/L, et pour les TG: g/L x 1,14 = mmol/L

Pour le cholestérol, les méthodes enzymatiques, par l'estérase de cholestérol, représentent le procédé de dosage le plus utilisé en routine (voir partie pratique) afin d'hydrolyser les esters de cholestérol en cholestérol libre.

Les TG quant à eux, ils peuvent être dosés par des méthodes chimiques, colorimétriques ou fluorométriques, ou par des méthodes enzymatiques. Cependant les progrès et la demande dans la pratique ont poussé à l'abandon des premières méthodes, chimiques, au profit des dernières, enzymatiques ^[106]. Pour la majorité des méthodes enzymatiques, il est important de noter qu'elles dosent le glycérol total du sérum, c'est-à-dire le glycérol des TG et le glycérol libre dans le sang. Toutefois, du point de vue physiologique, la glycerolémie étant faible (0,1 mmol/L), son interférence dans le dosage des TG est négligeable sauf dans certaines circonstances pathologiques où la glycémie est élevée. Pour s'écarter de cet ennui, des méthodes manuelles ou automatiques permettent de doser spécifiquement le glycérol libre et par déduction du CT, on obtient le taux des TG vrais.

Pour des explorations beaucoup plus approfondies des lipoprotéines, non réalisées dans la routine, les méthodes électrophorétiques ou lipidoprotéinogramme

ainsi que les méthodes de précipitation sélective permettent le dosage des constituants lipidiques.

IV.2. Instauration d'une thérapie hypolipémiante

Avant toute décision thérapeutique à l'égard d'un désordre lipidique révélé par un contrôle routinier du bilan lipidique, il est important de confirmer d'abord ce diagnostic et ensuite typer la dyslipidémie et enfin, très important, calculer le risque cardiovasculaire global pour définir les objectifs thérapeutiques.

IV.2.1. Confirmer le diagnostic

La confirmation du diagnostic est une étape très importante qui aide à éviter la spontanéité d'une décision à donner un traitement inadéquat. Aucune décision thérapeutique ne doit être prise sans deux confirmations de l'anomalie lipidique ^[108]. Les prélèvements étant réalisés après 12 heures de jeûne, sachant que les différents paramètres lipidiques varient selon les événements physiologiques (ménopause, grossesse, etc.) et ou pathologiques (infection VIH, hypothyroïdie, etc.)

IV.2.2. Typer la dyslipidémie

Afin d'orienter la thérapeutique, l'identification du type de la dyslipidémie est aussi importante. En effet, savoir qu'une dyslipidémie est secondaire et pas primitive, permet de procéder au traitement de sa cause d'abord au lieu de donner une thérapeutique hypolipémiante qui agirait sans aucun doute ailleurs qu'à la source de ladite dyslipidémie ^[108]. Dans le cas où le traitement de la cause ne fait pas disparaître la dyslipidémie, celle-ci sera traitée selon les mêmes modalités que celles recommandées aux sujets à risque cardiovasculaire.

IV.2.3. Calculer le niveau de risque cardiovasculaire.

Dans la tractation thérapeutique, il incombe au praticien non seulement le devoir de rechercher la présence de facteurs de risque cardiovasculaires chez un patient, mais aussi de discerner sur leur importance ainsi que leur ancienneté ^[107]. En effet, c'est de

cet ensemble que doivent sortir les propositions qui orientent l'indication thérapeutique.

Dans le souci de standardiser les décisions thérapeutiques, des outils ont été élaborés, par des agences ou des consensus des professionnels habilités dans le domaine, et mis à la disposition du praticien qui est en contact avec le patient. Ainsi, l'ANAES a défini des seuils d'intervention thérapeutique, en termes du :

- Taux de LDL-C, variant en fonction :
 - de l'existence d'une coronaropathie, et
 - du nombre de facteurs de risque cardiovasculaires présents chez l'individu notamment : l'HTA, le diabète sucré, tabagisme associé, antécédents cardiovasculaires familiaux précoces, l'âge et le sexe.
- Taux bas du HDL-C qui est un facteur de risque cardiovasculaire

Une simple addition des facteurs de risque présents chez l'individu (Tableau 5) permettra d'évaluer objectivement son risque global ^[107].

Dans la mise en place d'un traitement hypolipémiant, plus le risque cardiovasculaire est élevé, plus le taux de LDL-C nécessitant un traitement hypolipémiant est bas ^[108]. Cela dit, il sera logiquement nécessaire d'agir de concert sur les facteurs de risque cardiovasculaire associés à la dyslipidémie.

Trois niveaux de risques sont définis par l'accord professionnel ^[107] et on parlera de :

- Risque faible ; quand aucun facteur de risque n'est associé à la dyslipidémie ;
- Risque intermédiaire ; quand au moins un facteur de risque est associé à la dyslipidémie ; et enfin
- Haut risque ; pour les patients dont les antécédents de maladie cardiovasculaire avérée ou risque équivalents (Tableau 6)

Tableau 5 : facteurs de risque cardiovasculaire devant être pris en compte pour le choix de l'objectif thérapeutique selon les valeurs de LDL-cholestérol ^[107].

Facteurs de risque
Age : <ul style="list-style-type: none">➤ Homme de 50 ans ou plus➤ Femme de 60 ans ou plus
Antécédents familiaux de maladie coronaire précoce <ul style="list-style-type: none">➤ Infarctus du myocarde ou mort subite avant 55 ans chez le père ou 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
Diabète de type 2 traité ou non
HDL-C < 0,4 g/L (1,0 mmol/L) quel que soit le sexe
Facteur protecteur
HDL-C ≥ 0,60 g/L (1,5 mmol/L) : soustraire alors un risque au score de niveau de risque <i>Par exemple, une femme de 60 ans ayant une concentration de HDL-cholestérol égale à 0,70g/L (1,8 mmol/L), est considérée comme sans facteur de risque.</i>

Tableau 6 : Les trois catégories de patients à haut risque cardiovasculaire pour lesquels le LDL-cholestérol doit être inférieur à 1 g/L ^[107].

1/ Les patients ayant des antécédents :

- 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).

2/ Les patients ayant un diabète de type 2, sans antécédent vasculaire mais ayant un haut risque cardiovasculaire défini par :

- une atteinte rénale*,
- ou au moins deux des facteurs de risque suivants :
 - 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 (*recommandations spécifiques*)
 - HDL-C < 0,40 g/L (1,0 mmol/L) quel que soit le sexe
 - Microalbuminurie (>30mg/24 heures)

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) **

* Protéinurie > 300 mg/24h ou clairance de la créatinine estimée par la formule de Cockcroft-Gault < 60 ml/min.

Formule de Cockcroft-Gault :

$$\text{Clairance de la créatinine} = \frac{[140 - \text{âge (ans)}] \times \text{poids (kg)} \times K \left(\frac{\text{ml}}{\text{min}}\right)}{1,73\text{m}^2 \times \text{créatininémie en } \mu\text{mol/l}}$$

K= 1,23 chez l'homme et 1,04 chez la femme

** Voir ANAES : recommandations sur les méthodes d'évaluation du risque cardio-vasculaire global.

IV.3. Les objectifs d'une thérapie hypolipémiante

En se fondant sur les grandes études thérapeutiques disponibles, les recommandations de l'ANAES définissent le seuil d'intervention thérapeutique. Des objectifs thérapeutiques à atteindre en termes de LDL-C ont été proposés en fonction des catégories de patients mais ils restent cependant individuels car il n'existe pas de preuve absolue pour définir les seuils.

IV.3.1. L'objectif thérapeutique pour le cholestérol

Pour le cholestérol, les objectifs thérapeutiques sont fixés en termes du taux de LDL-C (recommandation de l'AFSSAPS novembre 2006) ^[107] :

Tableau 7 : objectifs thérapeutiques pour le LDL-C

LDL-C (g/l)	< 2,2	< 1,9	< 1,6	< 1,3	< 1
Nbre FDR	0	1	2	3	HRCV*

*Nbre FDR : nombre des facteurs de risque, HRCV : haut risque cardiovasculaire, *voir Tableau 6.*

Pour le HDL-C, le guide d'intervention de l'Association de Langue Française pour l'Etude du Diabète et des Maladies Métaboliques (ALFEDIAM) ^[109] préconise de recourir au traitement quand :

HDL-c < 0,40 g/L chez l'homme et

HDL-c < 0,35 g/L chez la femme

NB : Aussi ce même guide souligne-t-il qu'avant la décision de traiter, il faut répéter les dosages à trois ou quatre semaines d'intervalle.

IV.3.2. L'objectif à atteindre pour les triglycérides

Contrairement aux taux de cholestérol, le taux idéal de triglycérides correspondant à l'absence de risque cardio-vasculaire n'est pas connu. La limite retenue par le consensus américain et le consensus européen est de 2g/L dans la population générale. Celle retenue par l'ALFEDIAM en 1995 est de 2g/L pour les diabétiques qui n'ont pas facteurs de risque autre que leur diabète et aucun signe de macroangiopathie et 1,5g/L pour les patients diabétiques qui ont au moins un autre facteur de risque que leur diabète ou en prévention secondaire ^[91].

Les recommandations de l'AFSSAPS de novembre 2006, quant à elles, fixent la valeur à 1,5 g/L chez le sujet diabétique ^[89,107].

En effet, il est parfaitement établi que dès que le taux de triglycérides dépasse 1,5 g/L :

La valeur du HDL-C, véritable fonction anti-athérogène, diminue significativement. Or, un taux de HDL-C inférieur à 0,35 g/L est un facteur de risque cardiovasculaire indépendant ^[110] ;

Les LDL-C se modifient, deviennent de petite taille, denses, oxydables et athérogènes ^[111] ; et

Les anomalies de l'hémostase, notamment l'augmentation du facteur VII et de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1), sont courantes ^[91,112].

IV.4. Les moyens thérapeutiques

La prise en charge d'une dyslipidémie du diabétique engage des stratégies différentes qui vont dans le sens d'une prise en charge des maladies cardio-vasculaires qui peuvent se résumer, suivant les cas, aux mesures de prévention primaire ou secondaire. Alors que la prévention primaire se charge du dépistage et de la mise en place des mesures hygiéno-diététiques et thérapeutiques pour éviter, limiter ou retarder le développement d'une pathologie cardiovasculaire (ou une dyslipidémie), la

prévention secondaire quant à elle, cherche à éviter la survenue des complications et des récidives.

IV.4.1. Modification des comportements et du style de vie

Il s'agit des mesures hygiénodietétiques au cours desquelles la lutte active contre la sédentarité et la planification alimentaire représente des interventions irremplaçables à toutes les étapes.

IV.4.1.1. La diététique

L'objectif de la prise en charge diététique est la correction des principales erreurs alimentaires qualitatives ^[113] tout en s'appuyant sur le type d'hyperlipidémie. Ainsi, en cas d'hypercholestérolémie, le cholestérol et les graisses saturées alimentaire sont diminués ; en cas d'hypertriglycéridémie, les glucides et les boissons alcoolisés sont réduits. En cas de surcharge pondérale, un régime hypocalorique est associé ^[108].

IV.4.1.2. L'activité physique

L'activité physique consiste en des modifications réalistes du mode de vie quotidien et, autant que possible, repose sur trois heures par semaine d'activité plus intensive adaptée au profil du patient ^[113]. Elle fait partie de la prise en charge des anomalies lipidiques et, avant sa mise en route un bilan des complications et de l'état cardiovasculaire est nécessaire ^[109].

IV.4.2. Médicaments hypolipémiants

Lorsque les mesures hygiénodietétiques n'arrivent pas à normaliser le profil lipidique du patient diabétique, en prévention secondaire, il est nécessaire d'instaurer un traitement hypolipémiant ^[107,108].

IV.4.2.1. Les résines échangeuses d'ions

a. Pharmacodynamie

Les résines ne sont pas absorbées par la muqueuse digestive. Elles échangent leurs ions chlore contre les acides biliaries, en les fixant sous forme de complexe insoluble, ce qui inhibe leur absorption intestinale et augmente leur élimination fécale.

Par cette diminution du cycle entérohépatique, le cholestérol hépatique, utilisé essentiellement pour la synthèse des sels biliaries, voit sa concentration intracellulaire hépatique diminuer. Par rétrocontrôle, il s'en suit une augmentation du nombre de récepteurs aux LDL-C et une baisse de la cholestérolémie chez la majorité des patients, même si la synthèse hépatique de cholestérol s'en trouve stimulée. Cependant, suite au court-circuit entérohépatique, les résines peuvent augmenter les TG.

b. Indication

La résine est indiquée dans l'hypercholestérolémie essentielle lorsque le régime adapté et assidu s'est révélé insuffisant et/ou qu'il existe des facteurs de risque associés. Sa prescription doit être faite avec prudence lors d'une augmentation combinée du cholestérol et des TG pour laquelle elle est susceptible d'aggraver la triglycéridémie.

Tableau 8 : Résines échangeuses d'ions ^[108]

<i>Molécule</i>	<i>Nom commercial</i>	<i>Dose/capsule</i>	<i>Posologie usuelle</i>
Colestyramine	Questran*	Sachet à 4 g	1 sachet deux ou trois fois par jour avant les repas.

IV.4.2.2. Les fibrates

C'est une famille des molécules apparue en 1962 avec le Clofibrate (Lipavlon*), qui n'est plus commercialisée, comme pionnière de la classe.

a. Pharmacologie

Ce sont des agonistes des récepteurs PPAR- α (*peroxysome proliferator-activated receptor*) ou récepteur activé de prolifération des peroxyosomes. Ce récepteur est une protéine de la superfamille des récepteurs nucléaires liant naturellement les lipides et agissant comme facteur de transcription des gènes cibles impliqués notamment dans le métabolisme et l'adipogenèse. En agissant sur ces récepteurs, les fibrates modulent l'expression génique de différentes enzymes impliquées dans le métabolisme lipidique. Ils contribuent ainsi à baisser les triglycérides et dans une moindre mesure le cholestérol total et le LDL-C tout en augmentant le HDL-C.

Les fibrates ont tous une très bonne biodisponibilité digestive et une grande affinité pour l'albumine. Ils sont métabolisés au niveau du foie par le cytochrome CYP 450 3A4, et sont éliminés par le rein quasi exclusivement.

b. Indications

Lorsqu'un régime adapté et assidu s'est révélé insuffisant, d'autant plus que la cholestérolémie après régime reste élevée et/ou qu'il existe des facteurs de risque associés, les indications des fibrates sont les hypercholestérolémies (type IIa) et les hypertriglycéridémies endogènes de l'adulte, isolées (type IV) ou associées (type IIb et III). Indiqués dans les hypercholestérolémies pures (TG > 4 g/l), ils abaissent les TG de 50%^[114], le CT de 20 à 30 % en dépend du LDL-C alors que le HDL-C augmente d'environ 10%.

Il faut signaler aussi que les fibrates sont utilisés en cas d'intolérance aux statines.

Tableau 9 : Les fibrates ^[108]

<i>Molécule</i>	<i>Nom commercial</i>	<i>Dose/comprimé</i>	<i>Posologie usuelle</i>
Fénofibrate	Lipanthyl* micronisé	Gélule à 67 mg	3 gél/J (parfois 2)
		Gélule à 200 mg	1 gél/J
	Sécalip Gé*	Gélule à 300 mg	1 gél/J
		Gélule à 100 mg	2 ou 3 gél/J (2 ou 3 prises)
	Fénofibrate MSD* (cc)	Gélule à 300 mg	1 gél/J
Ciprofibrate	Lipantor* gé	Gélule à 100 mg	1 gél/J
Bézafibrate	Béfizal* (cc) cp enrobé	Comprimé à 200 mg	3 cp/J
	Béfizal* (cc) LP cp enrobé	Comprimé à 400 mg	1 cp/J
Gemfibrozil	Lipur* cp	Comprimé à 450 mg	2 cp le soir en une prise

IV.4.2.3. Les statines

Cette famille de médicament a émergé vers la fin des années 80 avec la découverte de la Simvastatine en 1988.

a. Pharmacologie

Ce sont des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, enzyme clé de la synthèse du cholestérol, qui agissent en diminuant le taux de cholestérol dans le sang. Elles ont une action hypocholestérolémiant avec baisse du VLDL-cholestérol et du LDL-C et augmentation du LDL-C ^[108].

La diminution de synthèse endogène hépatique de cholestérol entraîne une augmentation du niveau d'expression du gène codant les récepteurs membranaires du LDL-C (récepteur de l'apo B100 et de l'apo E) et l'augmentation de ces récepteurs permet l'épuration plasmatique du LDL-C. Par ailleurs, le défaut intracellulaire du cholestérol provoque la dégradation intracellulaire de l'apo B et une réduction, par

défaut d'assemblage, de la sécrétion de VLDL. Ainsi, la diminution du LDL-C vient de cette baisse de production de VLDL hépatique et de l'augmentation du catabolisme des LDL-C par expression accrue des récepteurs membranaires hépatique des LDL-C. Cependant, les statines n'ont aucun effet ni sur la lipoprotéine lipase ni sur la lipase hépatique.

A ce qui concerne la pharmacocinétique, excepté le cas de la Pravastatine où la prise se fait idéalement en dehors du repas puisqu'elle est mieux absorbée à jeun, la prise alimentaire ne modifie pas l'absorption des statines. Puisque la synthèse endogène de cholestérol est prépondérante la nuit, il reste logique que la prise se fasse le soir. Après métabolisation par les enzymes hépatiques, les statines sont éliminées majoritairement par la voie biliaire. Ainsi, en cas d'affection hépatique il est important de privilégier de faibles doses ou d'autres hypolipémiants ce qui explique encore leur contre indication au stade d'insuffisance hépatique.

L'effet hypocholestérolémiant (sur le LDL-C, l'apo B et le VLDL-C) maximal des statines est observé après 4 à 6 semaines de traitement. Cet effet est dose-dépendant et sa réponse varie d'une molécule à une autre.

Autres que l'effet hypocholestérolémiant, les statines possèdent d'autres effets protecteurs cardiovasculaires notamment ^[108] sur la plaque d'athérome, sur la fonction endothéliale, sur les cellules musculaires lisses et sur la thrombose.

b. Indication

Les statines sont indiquées dans le traitement des hypercholestérolémies pures (type IIa) ou mixtes (type IIb) lorsqu'un régime adapté s'est révélé insuffisant.

Tableau 10 : Les statines ^[108]

<i>Molécule et Spécialité</i>	<i>Posologie utilisée</i>	<i>Diminution du LDL-c</i>	<i>Augmentation du HDL-c</i>	<i>Réduction des TG</i>
Pravastatine	5 à 40 mg/j*	15 à 35%		
Elisor*	A 40 mg/j**	-34%	+12%	-24%
Simvastatine	5 à 40 mg/j*	15 à 40%		
Zocor*	A 40 mg/j**	-41%	+12%	-18%
Lodalès				
Fluvastatine	20 à 40 mg/j*	20 à 30%		
Lescol*	A 40 mg/j**	-24%	+8%	-10%
Fractal*				
Atorvastatine	10 à 80 mg/j*	25 à 60%		
Tahor*	A 40 mg/j**	-50%	+6%	-29%
Cérvastatine	0,1 à 0,3 mg/j*	20 à 35%		
Staltor*	A 0,3 mg/j**	-28%	+10%	-13%
Cholstat*				

**Valeurs indicatives reflétant les moyennes de plusieurs études. **Cet effet est obtenu aux doses citées chez des patients hypercholestérolémiques dans l'étude de Montvale. LDL-c: low density lipoprotein cholesterol. HDL-c: high density lipoprotein cholesterol.*

IV.4.2.4. L'acide nicotinique

Utilisé en thérapeutique à des fortes doses de l'ordre du gramme, l'acide nicotinique est un hypolipémiant. Il baisse le LDL-C, augmente le HDL-C, diminue la Lp(a) et abaisse les TG par des mécanismes complexes. Toutefois, aucune étude n'a montré qu'il diminue le risque d'accident cardiovasculaire.

Spécialité : NIASPAN* LP, Cp à 375, 500, 750 et 1000 mg.

IV.4.2.5. Autres médicaments utilisés dans la prise en charge des hypercholestérolémies.

a. Huiles de poisson riches en acides gras polyinsaturés

Le principe actif est une huile de chair de poisson à forte concentration d'acides gras polyinsaturés de la série oméga 3 (acide éicosapentaénoïque, acide docosahexaénoïque) sous leur forme naturelle de triglycérides ^[115].

Après absorption intestinale, le pourcentage des acides gras de la série oméga 3 augmente dans les TG plasmatiques et les acides gras libres aux dépens des acides gras libres de la série oméga 6 ^[108]. Ces huiles riches en acides gras de la série oméga 3 diminuent la synthèse hépatique des TG par des mécanismes en partie inconnus.

Elles sont indiquées lors d'une hypertriglycéridémie endogène, isolée ou prédominante, chez des patient à risque coronarien et/ou de pancréatite, en complément d'un régime adapté et assidu dont la prescription seule s'est révélée insuffisante pour fournir une réponse adéquate ^[108,115]. Aussi des essais ont-ils montré l'efficacité de ces huiles dans la dyslipidémie iatrogène du patient traité pour le VIH ^[115].

b. Les antioxydants

Le stress oxydant a été impliqué dans l'athérosclérose ^[116,117]. Depuis que le diabète est considéré comme un état qui contribue à l'oxydation et que quelques patients ont une déficience occasionnel en micronutriments, des spéculations vont dans le sens de dire que les antioxydants contribueraient à la prévention des maladies cardiovasculaires.

Toutefois, même si les études épidémiologiques suggèrent un rôle favorable de la diététique combinée aux antioxydants ^[116], leur rôle contre l'athérosclérose reste contesté ^[108,116] et leur efficacité dans la prévention primaire et secondaire des complications de l'athérosclérose demeure non prouvée ^[108].

En guise d'exemple, on peut donner la molécule α -tocophérol (Vitamine E) sous forme de capsule de 500 mg dans des spécialités : Toco*, Tocolion*, Vitamine E GNR* et en gélule de 500 mg Tocopa*. La posologie usuelle est d'une dose le matin au petit déjeuner.

c. Autres médicaments :

benfluorex, tiadérol, iodo-heparinate de Na, bétaine



PARTIE

PRATIQUE



Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée au service d'endocrinologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V (HMIMV) de Rabat. Elle s'est intéressée aux patients suivis dans ce service entre Janvier 2004 et Juillet 2010.

Les objectifs principaux de notre étude étaient, dans un premier temps, de définir et caractériser le profil lipidique du patient diabétique type 2 et, dans un second temps, d'analyser les changements du profil lipidique du diabétique type 2 ayant suivi un programme du traitement hypolipémiant associé au traitement du diabète.

Les objectifs associés à notre étude étaient de connaître l'aspect épidémiologique de la dyslipidémie, sa relation avec les complications du diabète de type 2; d'étudier la prévalence des complications macro et microangiopathiques chez les même patients et, après avoir évalué le niveau de l'atteinte des objectifs du traitement de la dyslipidémie du patient diabétique type 2 de ce service, formuler nos observations afin de contribuer à l'amélioration de la prise en charge de ces patients.

Suivant non critères d'inclusion, deux groupes des patients ont été constitués, l'un pour l'étude du profil lipidique et l'autre pour faire une évaluation thérapeutique du traitement hypolipémiant.

Chapitre I- PATIENTS ET METHODES

I.1. Patients

Afin d'atteindre les objectifs de notre étude, une fiche de recueil de données a été établie en collaboration avec le service d'endocrinologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V (HMIMV) de Rabat.

Pour reconstruire l'histoire clinique de chaque patient, ladite fiche réunissait les données (Annexe 2) anthropométriques, les données du suivi clinique et biologique ainsi que le détail des traitements suivis par le patient.

I.1.1. Critères d'inclusion

La première condition d'inclure un patient dans notre étude était le diabète de type 2 qu'il soit équilibré ou mal équilibré. Après cette condition indispensable, la deuxième condition était de trouver dans le dossier du patient au moins un bilan définissant son profil lipidique avant la mise en route du traitement hypolipémiant.

Pour inclure un patient dans la seconde série d'étude, son dossier devait avoir d'autres bilans lipidiques réalisés à une date ultérieure à l'instauration du traitement hypolipémiant.

Pour cette seconde série, nous avons visé deux périodes après l'instauration du traitement : entre 6 mois et 12 mois et entre 18 mois et 24 mois.

Le choix de la première période a été fait dans l'objectif, non seulement de situer la durée du traitement hypolipémiant dans une période où il est supposé montrer son efficacité mais aussi, dans le but de pouvoir comparer notre étude aux autres études. Nous avons voulu aller plus loin, au-delà d'une année de traitement hypolipémiant, pour situer son l'effet sur le long terme. Ainsi, c'est dans ce sens que nous avons choisi une période qui s'éloignait de la première mais aussi, qui regroupait un grand nombre de patients qui s'étaient présentés au premier contrôle et au deuxième contrôle.

I.1.2. Critères d'exclusion

A été exclu de l'étude, tout patient dont le dossier présentait l'un ou l'autre des caractéristiques suivantes :

- aucun bilan lipidique ou bilan lipidique incomplet
- bilan lipidique venant des laboratoires extérieurs de l'HMIMV-Rabat
- absence de l'âge du patient
- absence de l'IMC ou des données pouvant aider à le calculer
- présence de plus d'une endocrinopathies interfèrent dans le métabolisme des lipides sans toutefois avoir une quelconque relation avec le diabète (hypothyroïdie, syndrome de Cushing,...), ou d'autres pathologies (infection par le VIH, cholestase,...)

NB : L'absence d'informations relatives au traitement était susceptible d'exclure un patient de la seconde étude.

Nous avons ainsi consulté 342 dossiers dont nous avons retenu 189 pour l'étude du profil lipidique. Concernant l'évaluation thérapeutique, une seconde série de 91 patients à été sélectionnée de la première.

I.2. Méthodes

I.2.1. Les paramètres biologiques

Dans notre étude, nous avons analysé les paramètres du bilan lipidique, de la fonction rénale et de l'équilibre glycémique.

Pour tout les paramètres biologique sauf la microalbuminurie, l'auto-analyseur utilisait était la Dimension RxL ® de la société Siemens (Figure 11).



Figure 11 : L'auto-analyseur utilisé dans le dosage des paramètres du bilan lipidique, l'HbA_{1c} et la créatinine

1.2.1.1. Les paramètres du bilan lipidique

Le bilan lipidique permet d'évaluer les différents composants lipidiques présents dans le sang afin d'évaluer les risques athérogènes d'un patient. Dans le cas de notre étude les paramètres dosés étaient les TG, le CT, le HDL-C et le LDL-C.

a. La phase préanalytique

On prélève du sang veineux sur le pli du coude. Le patient doit être à jeun depuis au moins 12 heures. Au-delà de ce jeûne, il est souhaitable que le patient n'ait pas changé les habitudes alimentaires dans les 3 semaines qui précèdent le prélèvement. Les échantillons recommandés pour ce test sont : le sérum et le plasma (avec l'héparinate de Lithium comme anticoagulant).

Une fois les prélèvements recueillis, ils étaient soumis à une centrifugation à 3000 tours/min pendant quinze minutes.

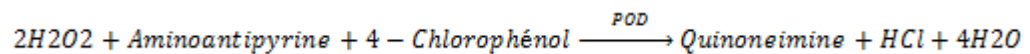
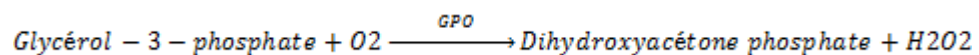
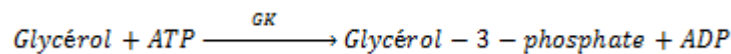
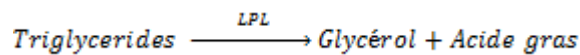
b. La phase analytique

Le dosage des paramètres du bilan lipidique est réalisé sur l'auto-analyseur Dimension RxL® de la société Siemens suivant les principes ci-après :

Méthode de dosage des TG

Il s'agit d'une méthode enzymatique utilisant la LPL qui transforme les TG en glycérol libre et en acide gras. La glycérol kinase catalyse la phosphorylation du glycérol par l'adénosine-5-triphosphate (ATP) en glycérol-3-phosphate. La glycérol-3-phosphate-oxydase oxyde le glycérol-3-phosphate en dihydroxyacétone phosphate et en peroxyde d'hydrogène (H₂O₂). L'action catalytique de la peroxydase (POD) forme de la quinoneimine à partir de H₂O₂, de l'aminopyrine et du 4-chlorophénol. Le changement d'absorbance dû à la formation de quinoneimine est directement proportionnel à la quantité totale du glycérol et de ses précurseurs dans l'échantillon et se mesure grâce à une technique cinétique bichromatique (510, 700 nm) en point final.

Réactions de dosage :



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

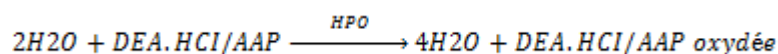
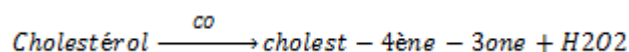
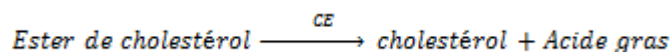
Domaine de mesure : 0,15 -10g/l

Calibrateur CHEM II

Méthode de dosage du CT

La cholestérol estérase (CE) catalyse l'hydrolyse des ester du cholestérol pour produire du cholestérol libre qui, ainsi que le cholestérol préexistant, est oxydé lors d'une réaction catalysée par la cholestérol oxydase (CO) pour former du cholest-4-ène-3-one et du peroxyde d'hydrogène. En présence de peroxydase de raifort (HPO), le peroxyde d'hydrogène ainsi formé sert à oxyder la N,N diéthylaniline-HCl/4-aminoantipyrine (DEA-HCl/AAP) pour produire un chromophore absorbant à 540 nm. L'absorbance causée par la DEA-HCl/AAP oxydée est directement proportionnelle à la concentration de cholestérol total et se mesure grâce à une technique polychromatique (452, 540, 700 nm) en point final.

Réactions de dosage:



Les valeurs normales : $1,5 \leq \text{CT} \leq 2,0$ (en g/l)

Le domaine de mesure est 0,5 - 6 g/l

Calibrateur : CHOL CAL

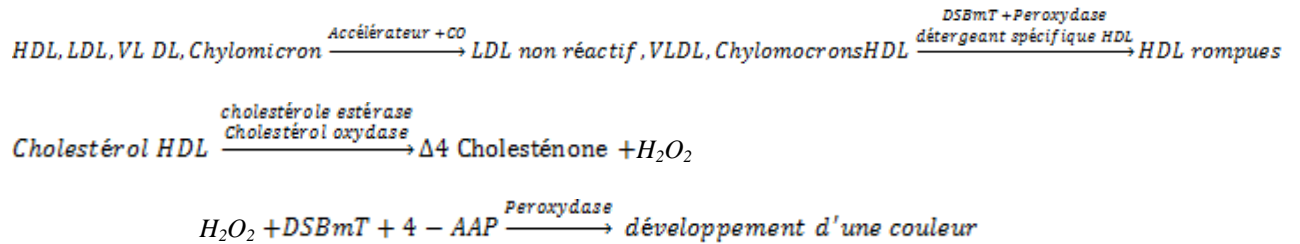
Méthode de dosage du HDL-C

Il s'agit d'une méthode homogène qui permet la mesure directe du taux de HDL-C sans avoir besoin d'étape de prétraitement ou de centrifugation hors ligne.

La méthode repose sur l'accélération de la réaction de la cholestérol oxydase avec du cholestérol non HDL non estérifié et sur la dissolution sélective des HDL à l'aide d'un détergent spécifique. La méthode utilise deux réactifs. Avec le premier réactif, le cholestérol non HDL non estérifié subit une réaction enzymatique et le peroxyde

général est consommé par une réaction de peroxydase avec du N, N-bis (4-sulfobutyl)-m-toluidine, dissodium (DSBmT) dont le produit est incolore. Le deuxième réactif est un détergent pouvant solubiliser les HDL spécifiquement, la cholestérol estérase et un coupleur chromogène, pour donner une coloration lors de la détermination quantitative du HDL-C. Il s'agit de la méthodologie du détergent accélérateur sélectif.

Réactions de dosage :



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

Domaine de mesure: 0,1 – 1,5 g/l

Calibrateur : AHDL CAL

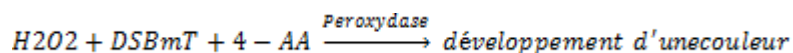
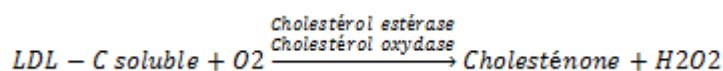
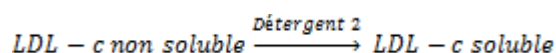
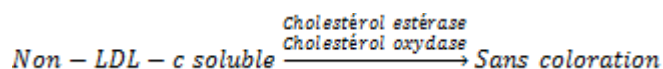
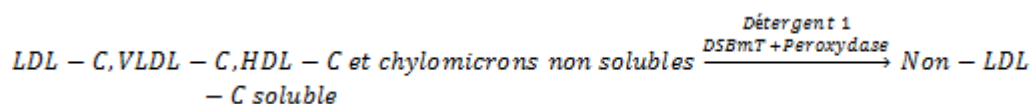
Méthode de dosage du LDL-C

C'est une méthode homogène qui mesure directement les niveaux de LDL-C dans le sérum ou le plasma humain, sans que les étapes de prétraitement ou de centrifugation ne soient nécessaires.

La méthode utilise deux réactifs et dépend des propriétés d'un détergent qui solubilise seulement les particules non LDL. Le cholestérol libéré est consommé par la cholestérol estérase et la cholestérol oxydase lors d'une réaction non colorée. Le second détergent quand à lui, il solubilise les particules de LDL restantes. Le LDL-C soluble est alors oxydé par l'action de la cholestérol estérase et de la cholestérol oxydase en formant de la cholesténone et du peroxyde d'hydrogène. L'action enzymatique de la peroxydase sur le peroxyde d'hydrogène produit une couleur en présence de N,N-bis (4-sulfobutyl)-m-toluidine, de sel de disodium (DSBmT) et de 4-

aminoantipyrine (4-AA), mesurée grâce à une technique en point final bichromatique (540, 700 nm). La couleur produite est directement proportionnelle à la quantité de LDL-C présente dans l'échantillon.

Réactions de dosage :



Calibrateur : ALDL CAL

Les valeurs de référence pour le cas du LDL-cholestérol ont été fixées dans notre étude en suivant les recommandations de l'AFSSAPS et la HAS de 2006 [107] (Tableau 6).

1.2.1.2. Les paramètres d'exploration de la fonction rénale

a. La créatininémie

La phase préanalytique

Ce prélèvement s'intéresse au sang veineux. Il est important que le patient soit au repos avant le recueil et de préférence à jeun. Après une coagulation complète, le prélèvement est centrifugé à 3000 tours pendant quinze minutes.

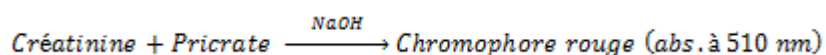
La phase analytique

Après la centrifugation, le sérum (ou le plasma) est recueilli et placé dans l'automate Dimension RxL de la société Siemens qui fait le dosage par la méthode suivante :

Méthode de dosage de la créatinine

En présence d'une base forte telle que le NaOH, le picrate réagit avec la créatinine pour former un chromophore rouge. Le taux d'augmentation de l'absorbance à 510 nm due à la formation de ce chromophore est directement proportionnel à la concentration de créatinine dans l'échantillon et se mesure grâce à une technique cinétique bichromatique (510, 600 nm). La bilirubine est oxydée par le ferricyanide de potassium pour éviter les interférences

Réaction de dosage :



Valeurs normales

Homme : 65 à 120 $\mu\text{mol/l}$ soit 7 à 13 mg/l

Femme : 50 à 100 $\mu\text{mol/l}$ soit 6 à 11 mg/l

Domaine de mesure : 0 – 1768 $\mu\text{mol/l}$ soit 0 – 0,2 g/l

Calibrateur CHEM I

Pour compléter les données renseignant sur la clairance de la créatinine, deux logiciels supplémentaires, proposés en ligne, ont été utilisés : l'un pour convertir les valeurs de la créatininémie, recueillies en mg/l (sur le dossier patient), en $\mu\text{mol/l}$ ^[118] et l'autre pour calculer la clairance de la créatinine en ml/min ^[119] suivant la formule de Cockcroft et Gault en tenant compte de l'âge et du sexe des patients.

b. La microalbuminurie

Le dosage est réalisé sur les urines de 24h par la technique d'immunonéphélométrie sur l'analyseur BN II de Siemens (Figure 12).

Valeurs normales : < 30 mg/24h

Contrôle : N/T contrôle protéine LC

Calibrateur : Standard SL

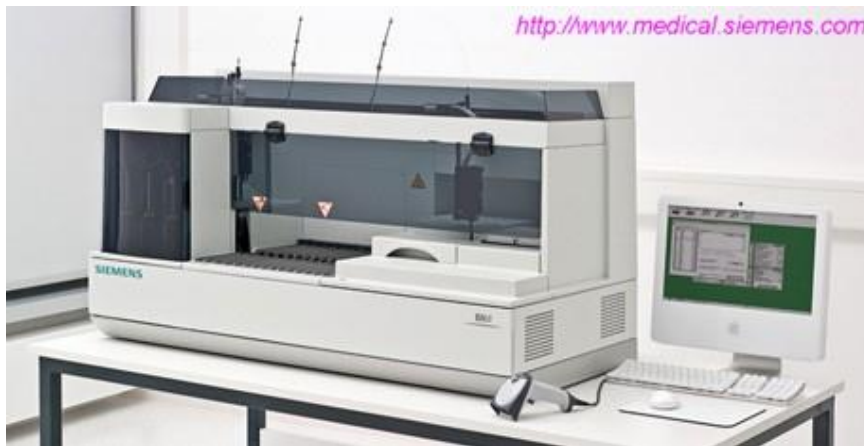


Figure 12 : Analyseur BN II de Siemens utilisé pour doser la microalbuminurie

1.2.1.3. Le paramètre de l'équilibre glycémique : HbA1c

a. Phase préanalytique

L'échantillon du sang est prélevé suivant les procédures normales. Il peut être recueilli sur tube contenant de l'EDTA, de l'héparine sodium, de l'héparine lithium, du citrate de sodium ou du fluorure de sodium.

Il ne nécessite pas de centrifugation car l'analyse est faite sur le sang total.

b. Principe de la méthode de dosage de l'HbA1c

L'automate Dimension RxL® de la société Siemens effectue le dosage en se basant sur la mesure de l'HbA_{1c} et de l'hémoglobine.

La mesure de l' HbA_{1c} se fonde sur un principe d'immunodosage par inhibition turbidimétrique (TINIA) et la mesure d'hémoglobine totale se fonde sur une modification de la réaction d'hématine alcaline. A l'aide des valeurs obtenues pour chacun de ces deux analyses (en g/dl), on calcule le pourcentage d'hémoglobine totale glyquée qu'on communique sous forme de % HbA_{1c}.

Ce dosage mesure toutes les variantes d'hémoglobine glyquées à l'extrémité N-terminale de la chaîne bêta et dont les épitopes sont identiques à ceux de l'HbA_{1c}.

c. Valeurs de références

Les valeurs attendues chez l'homme normal sont de l'ordre de 4,8 – 6,0% HbA_{1c}. Pour un diabétique de type 2, l'ADA recommande comme objectif thérapeutique un niveau d'HbA_{1c} < 7% ainsi qu'une réévaluation du traitement des patients dont les valeurs HbA_{1c} sont toujours >8%.

Tableau 11 : Calibrateur HA1c :

Niveau	Forme	Composant	Concentration	Origine
HbA _{1c}	Lyophilisé	Hémolysat	Valeurs spécifique du lot	Sang humain et ovin
2, 3, 4, 5		TTAB ^d Stabilisateurs		

NB : les niveaux 2, 3, 4 et 5 du calibrateur HA1C servent pour l'étalonnage de l' HbA_{1c}. Les mêmes échantillons des niveaux 3 et 4 du calibrateur sont automatiquement utilisés par le système pour effectuer l'étalonnage de l'hémoglobine (Hb).

I.2.2. Les différentes classifications

I.2.2.1. Classification haut risque cardiovasculaire

Pour classer les patients dans le haut risque cardiovasculaire, nous avons suivi les recommandations de novembre 2006 de l'AFSSAPS et la HAS ^[107]. (Tableau 6)

A l'aide des paramètres de la fonction rénale nous avons classé les patients dans le haut risque cardiovasculaire selon que leur fonction rénale présentait l'une des caractéristiques suivant :

- Albuminurie > 300 mg/24h ou
- Clairance de la créatinine < 60 ml/min (estimée par la formule de Cockcroft-Gault)

Il était aussi classé dans le haut risque cardiovasculaire, tout patient qui présentait un cumul d'un minimum de deux facteurs de risque additionnels au diabète.

1.2.2.2. Classification selon l'IMC

La classification selon l'IMC a été faite suivant les recommandations de l'OMS dans les intervalles suivants ^[131]:

- Maigre pour un $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$
- Normaux pour $18,5 < IMC \leq 24,9 \text{ kg/m}^2$
- Surpoids pour $25 < IMC \leq 29,9 \text{ kg/m}^2$ et
- Obèses pour $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$

1.2.3. Exploitation statistique

A partir de fiches patients, une base de données informatique a été constituée à l'aide du logiciel Excel de Microsoft Office 2007 et l'analyse statistique a été faite en utilisant le logiciel SPSS version 13.0.

1.2.3.1. 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.

1.2.3.2. 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.

Chapitre II. RESULTATS

II.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 189 patients.

II.1.1. ETUDE DESCRIPTIVE

II.1.1.1. Données anthropométriques

Les caractéristiques anthropométriques de la population constituant notre série sont représentées dans le Tableau 12. Avec un minimum de 28 ans et un maximum de 84 ans, l'âge moyen de la population était de $56,63 \pm 10,88$.

Tableau 12 : Données anthropométriques

Variable	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart-type
Age des patients	28	84	56,63	10,88
Age du diabète	1	33	10,12	6,95
Poids (kg)	37	112	71,74	13,98
IMC (kg/m ²)	15	40,7	26,50	5,47

IMC : Indice de Masse Corporelle

II.1.1.2. Répartition des patients selon le sexe

Sur un effectif total de 189 patients inclus dans cette série d'étude, il y a 94 femmes et 95 hommes soit respectivement 49,7% et 50,3% soit un sexe ratio de 1,01 (M/F). Signalons que 51% de femmes incluses dans notre étude sont ménopausées.

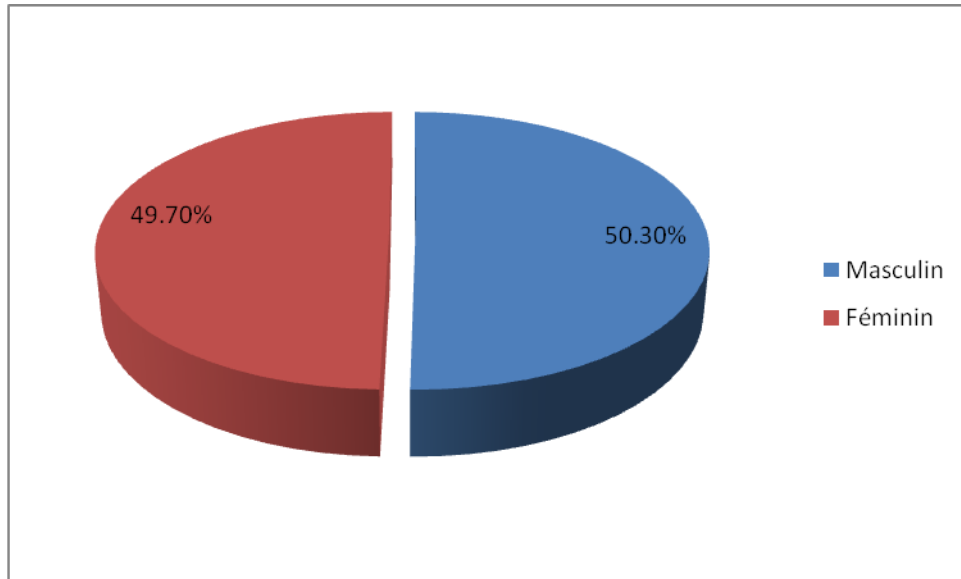


Figure 13: Répartition selon le sexe

II.1.1.3. Répartition des patient selon l'IMC

En considérant le facteur IMC, nous avons réparti notre population en 4 classes suivantes:

- Maigre pour un $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$
- Normaux pour $18,5 < IMC \leq 24,9 \text{ kg/m}^2$
- Surpoids pour $25 < IMC \leq 29,9 \text{ kg/m}^2$ et
- Obèses pour $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$

La population d'étude affiche 2,7% de maigres, 43,6% de normaux, 39,8% en surpoids et 23,9% d'obèse (Figure 14).

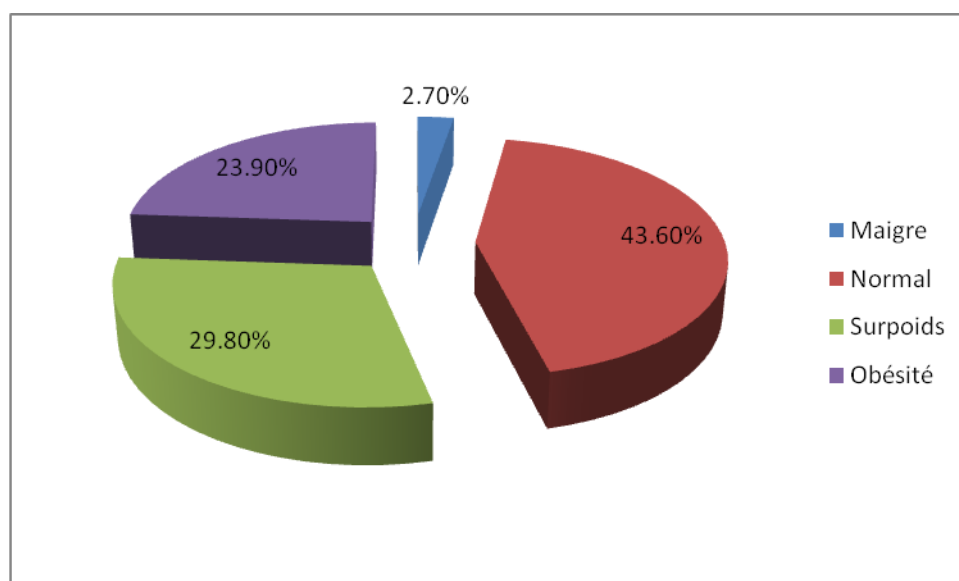


Figure 14: Répartition selon l'IMC

II.1.1.4. Répartition des patients en fonction des facteurs de risque cardiovasculaires

Nous avons voulu savoir comment les patients se répartissaient à travers les facteurs de risque cardiovasculaire. Le Tableau 13 montre que presque la moitié de la population d'étude avait l'HTA comme l'un des facteurs de risque. Plus d'un tiers avait un HDL-C < 0,4 g/l.

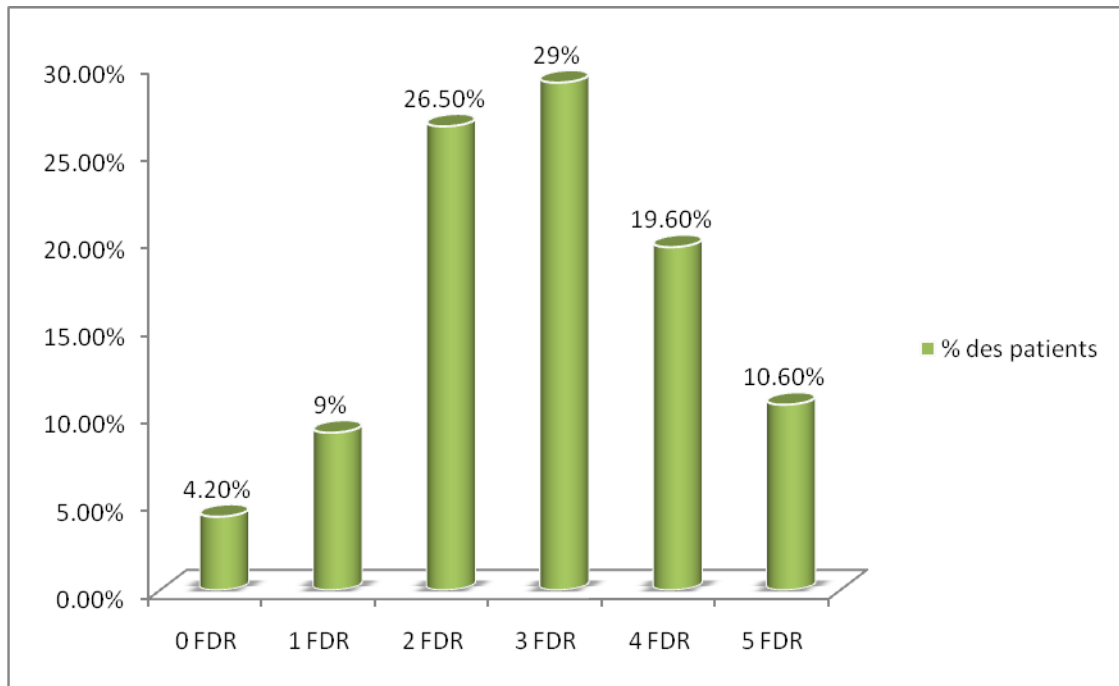
Tableau 13 : Répartition des patients par facteur de risque cardiovasculaire.

Facteurs de risque cardiovasculaires	Effectif (n=189)	Pourcentage
Femmes de 60 ans ou plus	41	21,7
Hommes de 50 ans ou plus	69	36,5
Antécédents familiaux de maladie coronaire précoce	0	0
Tabagisme actuel au arrêté depuis moins de 3 ans	57	30
HTA permanente traitée ou non	92	48,6
Diabète de type 2 traité ou non	189	100
Microalbuminurie >30 mg/24h	54	28,6
HDL-C <0,40 g/L (1,0 mmol/L) quelque soit le sexe	71	37,5
Facteur protecteur (soustraire un risque)		
HDL-C ≥0,60 g/L	25	13,2

HTA : Hypertension artérielle

II.1.1.5. Répartition selon le nombre des facteurs de risque chez un patient

La figure 15 montre le cumul des facteurs de risque par patient dans la population d'étude. On observe que 75,1% des patients constituant notre série ont cumulé deux à quatre facteurs de risque.



FDR: Facteur De Risque

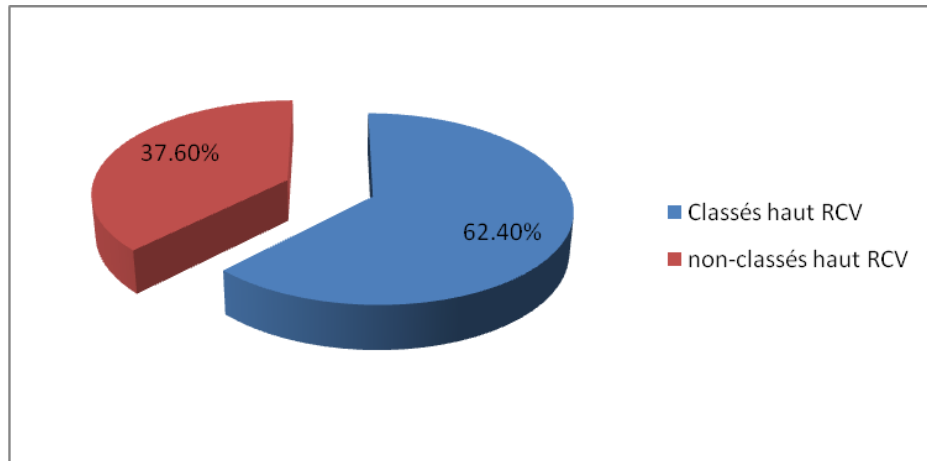
Figure 15 : Répartition du cumul des facteurs de risque dans la population d'étude

II.1.1.6. Classification haut risque cardiovasculaire

En fonction des facteurs de risque cumulés et selon le statut rénal nous avons reparti la population de la série en deux classes :

- 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 16) nous montrent qu'une grande partie, 62,4% de la population constituant notre série avait un haut risque cardiovasculaire ; l'atteinte rénale étant évaluée à 23%.

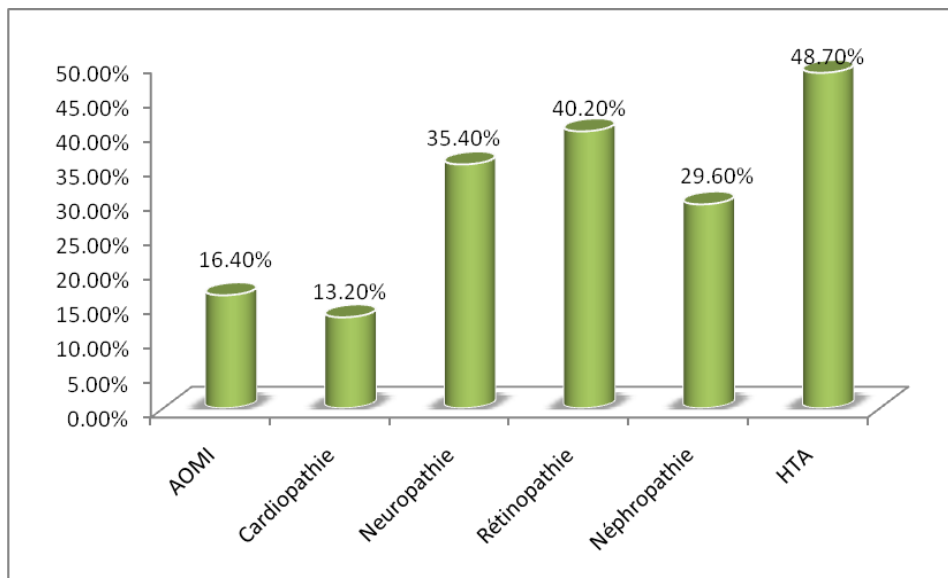


RCV : Risque Cardiovasculaire

Figure 16 : Répartition suivant le haut risque cardiovasculaire

II.1.1.7. Répartition selon les complications du diabète.

La figure 17 montre les pourcentages d'apparition de chaque complication dans la population d'étude. L'HTA est de loin la complication la plus observée dans notre série (48,7%) suivie de la rétinopathie (40,2%), la neuropathie (35,4%) et la néphropathie (29,6%). L'AOMI et la cardiopathie se présentent en dernier lieu avec 16,4% et 13,2% successivement.



AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs, HTA : Hypertension artérielle

Figure 17 : Répartition des complications selon le pourcentage des patients

II.1.2. Etude analytique du profil lipidique

II.1.2.1. Le profil lipidique de la série

Le tableau 14 présente les moyennes des paramètres lipidiques de la série étudiée. Il donne aussi les aspects particuliers qui se présentaient dans la série.

Tableau 14 : Caractéristiques du profil lipidique de la série

Variable	Minimum	Maximu	Moyenne	Ecart-type
TG	0,25	3,47	1,21	0,64
CT	0,91	3,08	1,81	0,46
HDL-C	0,16	1,93	0,45	0,17
LDL-C	0,04	2,90	1,15	0,42
Dyslipidémie		72%		
TG élevés (>1,5)		Dans 26,50% des cas*		
HDL-C élevés (>0,6)		Dans 12,90% des cas		
HDL-C bas (<0,4)		Dans 37,56% des cas		
LDL-C élevés (en fonction		Dans 42,60% des cas		

*prédominance chez les femmes (66% des TG élevé), FDR : Facteur de risque

II.1.2.2. Répartition de la dyslipidémie en fonction du sexe

La figure 18 montre la prévalence de la dyslipidémie en fonction du sexe. On note une prédominance statistiquement non significative ($p=0,660$) des femmes par rapport aux hommes.

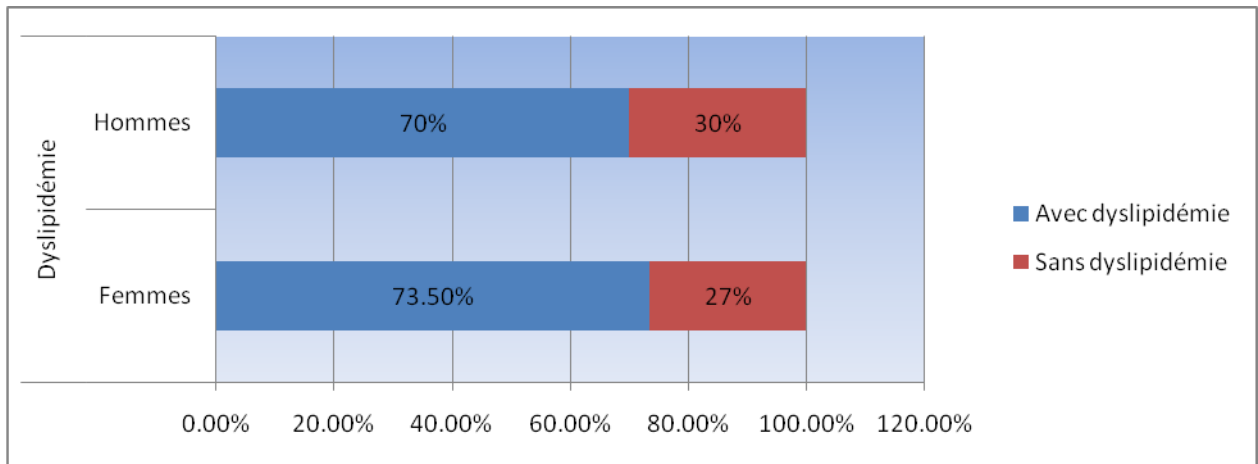


Figure 18 : Prévalence de la dyslipidémie en fonction du sexe

II.1.2.3. Relation entre les désordres lipidiques et les différentes complications

En croisant les différents désordres lipidiques avec les complications observées dans notre série, nous avons trouvé des corrélations significatives (Tableaux 15) :

- Chez 5% des patients qui avaient des TG élevés et une HTA ($p < 0,001$)
- Chez 14% de patients qui avaient un HDL-C bas et une néphropathie ($p = 0,047$)
- Chez 19% de patients qui avaient un LDL-C élevé et une neuropathie ($p = 0,014$)
- Chez 21% de patients qui avaient un LDL-C élevé et une rétinopathie ($p = 0,021$) ;
- Chez 25% de patients qui avaient un LDL-C élevé et une HTA ($p = 0,021$)

Par rapport aux autres désordres lipidique, nous avons remarqué que le LDL-C élevé est en corrélation avec plusieurs complications.

Tableau 15 : 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	<i>p</i>
AOMI	5%	0,722	4%	0,879	6%	0,822	8%	0,264
Cardiopathie	5%	0,245	3%	0,414	7%	0,126	4%	0,252
Neuropathie	11%	0,259	12%	0,213	12%	0,489	19%	0,014
Rétinopathie	13%	0,100	14%	0,106	16%	0,673	21%	0,021
Néphropathie	9%	0,430	10%	0,222	14%	0,047	14%	0,307
HTA	19%	<0,001	15%	0,379	19%	0,619	25%	0,021

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

II.1.2.4. Relation entre les désordres lipidiques et l'IMC

En tenant compte de l'IMC, l'analyse des désordres lipidiques a trouvé des corrélations statistiquement significatives entre les TG élevés et les patients diabétiques avec l'IMC normal ou pour l'obésité.

Tableau 16 : Relation entre les désordres lipidiques et l'IMC

IMC (kg/m ²)	TG élevés	<i>p</i>	CT élevé	<i>p</i>	HDL-C bas	<i>p</i>	LDL-C élevé	<i>p</i>
[18,5-24,9]	6%	<0,001	10%	0,464	13%	0,104	17%	0,507
[25-29,9]	10%	0,051	7%	0,770	13%	0,198	14%	0,221
>30	10%	0,009	9%	0,095	10%	0,412	10%	0,882

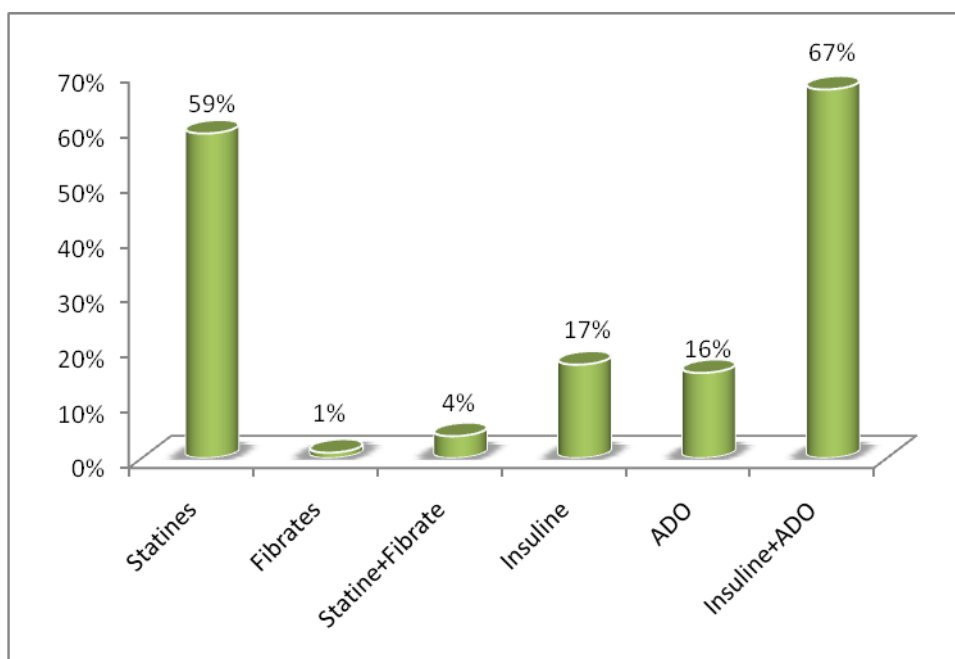
II.2. DEUXIEME PARTIE : EVALUATION DU TRAITEMENT HYPOLIPEMIANT

Les résultats suivants concernent 91 patients sélectionnés de la série précédente suivant les critères décrits dans la partie patients et méthodes.

II.2.1. Répartition des traitements

En ce qui concerne le traitement, la figure 19 montre que 64% des patients ont pris un traitement hypolipémiant. La majorité d'entre eux (59%) avait pris des inhibiteurs de l'HMG-CoA (Statines) alors que les fibrates seuls n'ont été utilisés que sur 1% des cas. L'association statine-fibrate était utilisée sur 4% des cas.

En ce qui concerne le traitement du diabète, l'association de l'insuline aux antidiabétiques oraux (ADO) était la plus observée (67%). Signalons que tous les patients étaient sous le traitement antidiabétique.



ADO: Antidiabétique oraux

Figure 19: Répartition des traitements

II.2.2. Evolution des paramètres biologiques

Les tableaux suivants illustrent les variations moyennes du bilan lipidique de notre série après une période de 6 à 12 mois d'une part et d'autre part, après une période de 18 à 24 mois. Le coefficient de significativité p_1 concerne la variation correspondant à chaque paramètre après la première période (6 à 12 mois). Il en est de même pour p_2 pour les variations entre t_0 et t_{18-24} .

Tableau 17 : Variation moyenne du bilan lipidique de la série sans traitement hypolipémiant.

Sans traitement Hypolipémiant N=31	Temps (mois) et p				
	t_0	$t_{6-12\text{mois}}$	p_1	$t_{18-24\text{mois}}$	p_2
HbA _{1c} (%)	10,5 ± 3	9,67 ± 3,5	0,294	8,86 ± 2,2	0,177
TG (g/L)	0,97 ± 0,5	0,98 ± 0,5	0,03	0,87 ± 0,24	0,094
CT (g/L)	1,64 ± 0,34	1,64 ± 0,35	0,026	1,57 ± 0,34	0,004
HDL-C (g/L)	0,46 ± 0,2	0,44 ± 0,11	0,006	0,39 ± 0,09	0,261
LDL-C (g/L)	0,99 ± 0,30	0,99 ± 0,26	0,130	1,01 ± 0,27	0,003

N : effectif total, p : coefficient de significativité

Tableau 18 : Variation moyenne du bilan lipidique de la série sous traitement hypolipémiant.

Sous traitement Hypolipémiant N=59	Temps (mois) et p				
	t_0	$t_{6-12\text{mois}}$	p_1	$t_{18-24\text{mois}}$	p_2
HbA _{1c} (%)	10 ± 2,5	9,2 ± 2,1	0,014	9,17 ± 2,6	0,031
TG (g/L)	1,37 ± 0,5	1,43 ± 0,7	0,000	1,34 ± 0,58	0,001
CT (g/L)	1,95 ± 0,5	1,73 ± 0,54	0,002	1,74 ± 0,55	0,055
HDL-C (g/L)	0,44 ± 0,12	0,42 ± 0,18	0,006	0,42 ± 0,1	0,000
LDL-C (g/L)	1,26 ± 0,47	1,06 ± 0,38	0,001	1,03 ± 0,37	0,235

N : effectif total, p : coefficient de significativité

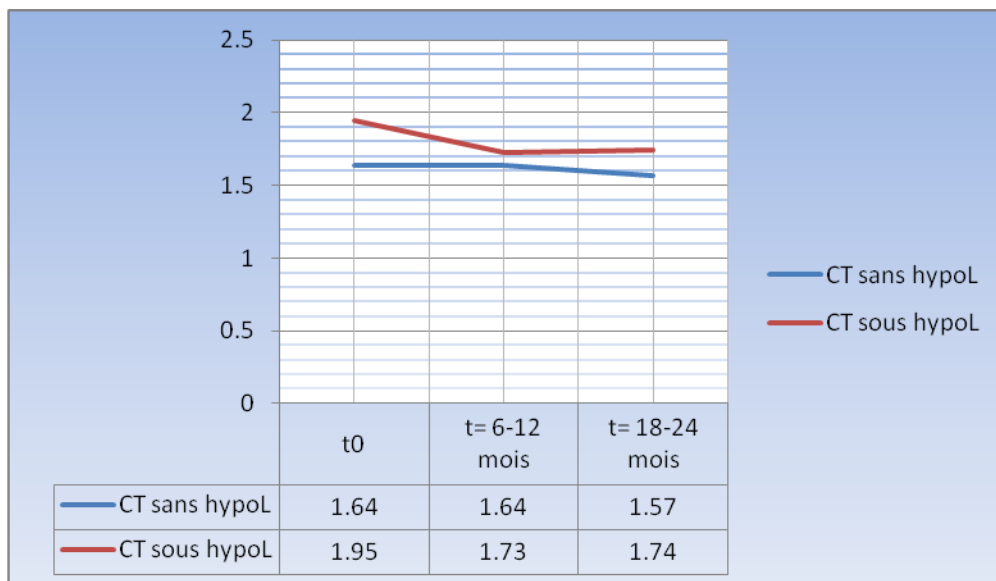
Tableau 19 : Evolution des particularités du profil lipidique sous traitement hypolipémiant

Particularité	Bilan initial t ₀	1 ^e contrôle t _{=6-12mois}	2 ^e contrôle t _{=18-24mois}
TG > 1,5 g/L	34%	24%	24%
HDL-C < 0,40 g/L	35%	37%	25%
LDL-C élevé	59%	29%	24%

% : pourcentage des patients

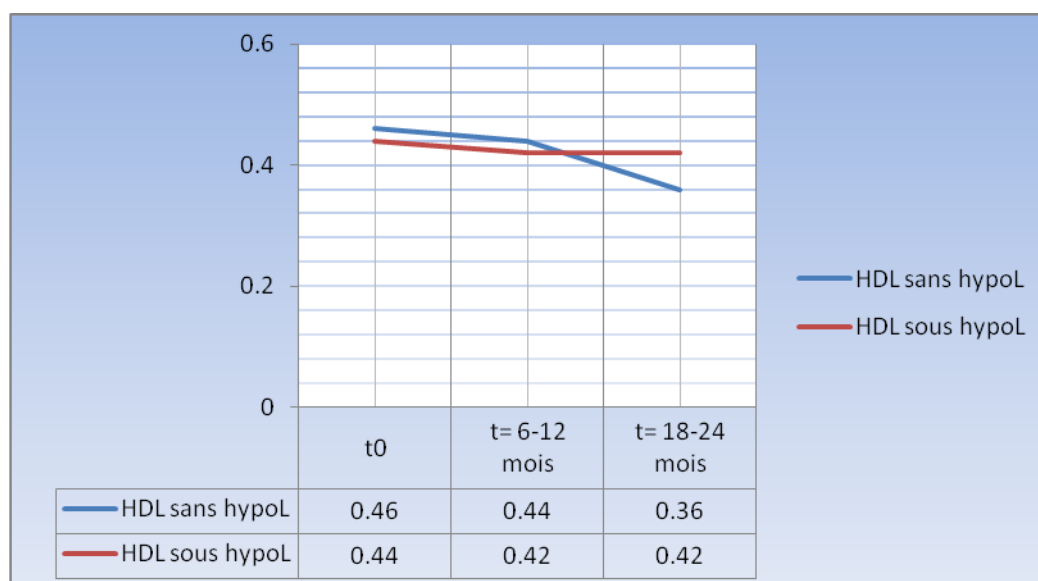
II.2.3. Représentation graphique de l'évolution du bilan lipidique

Sur les graphiques ci-après, les variations de chaque paramètre du bilan lipidique sont représentées.



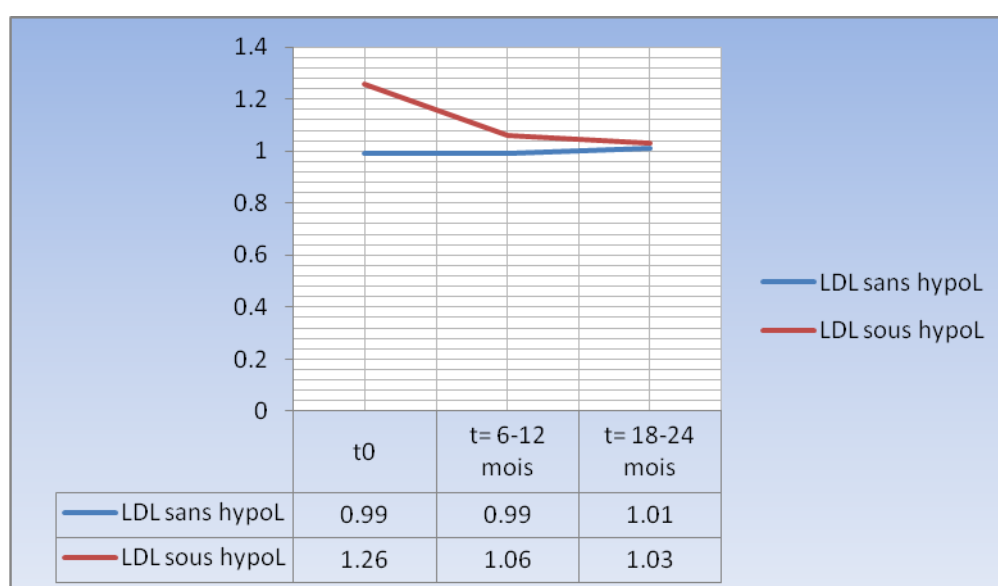
CT: Cholestérol Total, hypoL: hypolipémiant

Figure 20 : Variation du CT avec ou sans traitement hypolipémiant



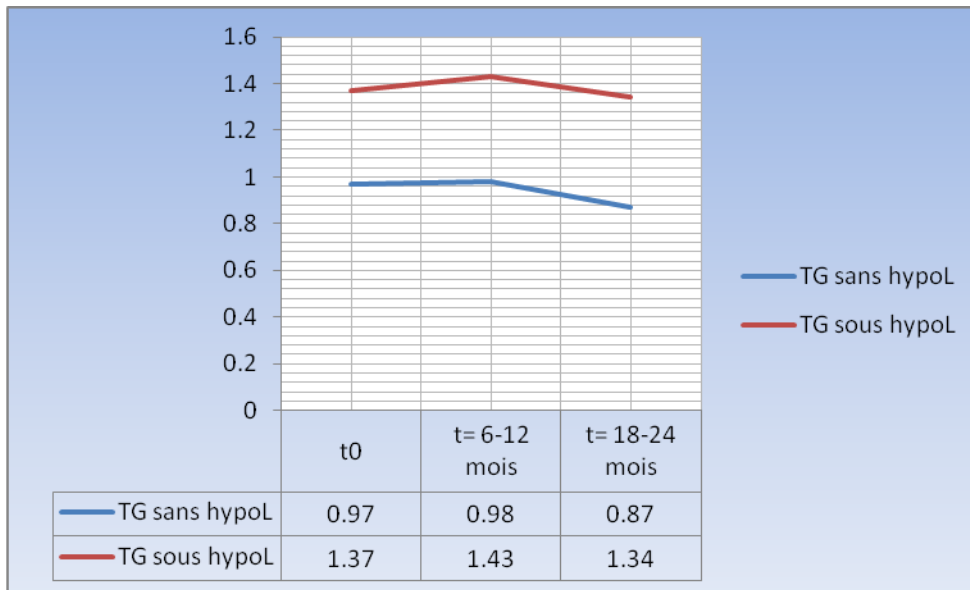
HDL: high density lipoprotein, hypoL: hypolipémiant

Figure 21 : Variation du HDL-C avec ou sans traitement hypolipémiant



LDL: low density lipoprotein, hypoL: hypolipémiant

Figure 22 : Variation du LDL-C avec ou sans traitement hypolipémiant

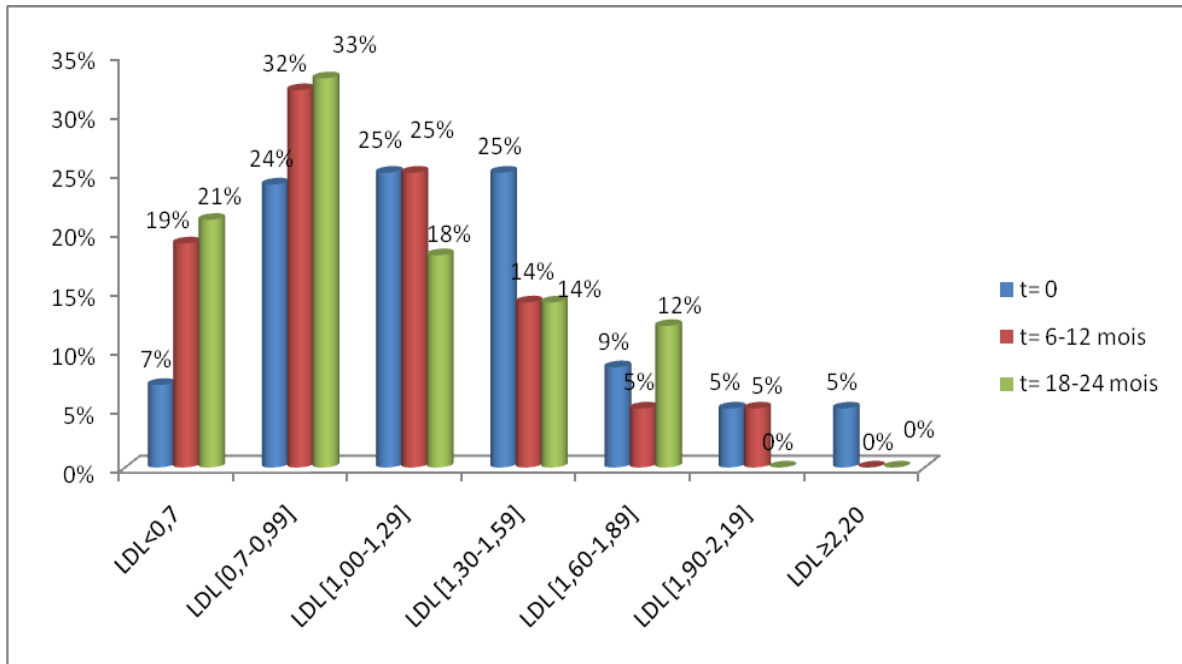


TG: triglycérides, hypoL: hypolipémiant

Figure 23 : Variation des TG avec ou sans traitement hypolipémiant

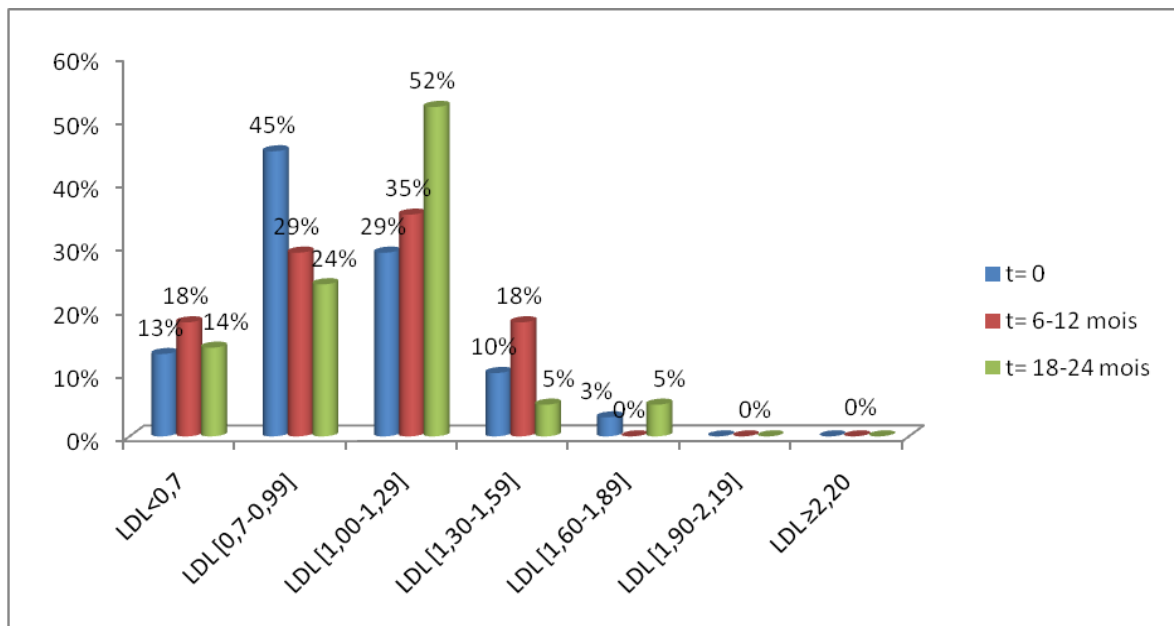
II.2.4. Représentation de la variation du LDL-C dans la série d'étude.

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 t_0 , $t_{6-12\text{mois}}$, et $t_{18-24\text{mois}}$.



LDL: low density lipoprotein

Figure 24 : Répartition des patients suivant les intervalles du LDL-C sous un traitement hypolipémiant.



LDL: low density lipoprotein

Figure 25 : Répartition des patients suivant les intervalles du LDL-C sans traitement hypolipémiant.

II.2.5. Relation entre l'âge des patients, l'âge du diabète et le traitement hypolipémiant

Dans notre série, les patients qui suivaient un traitement hypolipémiant avaient un âge moyen du diabète égal à $12,21 \pm 7$ ans. Ceux qui ne prenaient pas le traitement hypolipémiant avaient un âge moyen du diabète égal à $8,76 \pm 6$ ans. Ce résultat est statistiquement significatif avec un coefficient de significativité $p=0,027$.

Sur le volet âge des patients, nous observons une moyenne d'âge de $59,69 \pm 9$ ans chez les patients qui ont suivi le traitement hypolipémiant contre $54,4 \pm 13$ ans chez les patients qui n'ont pas pris le traitement hypolipémiant. Avec un coefficient $p=0,029$, cette différence d'âge est statistiquement significatif pour notre série.

Chapitre III- DISCUSSION

III.1. ETUDE DU PROFIL LIPIDIQUE DU DIABÉTIQUE DE TYPE 2

III.1.1. Les caractéristiques démographiques et anthropométriques

a. L'âge et l'IMC

Le diabète de type 2 était souvent considéré, à tort, comme la maladie des personnes âgées. Cependant, en reliant la prise de poids à la physiopathologie du diabète de type 2 ^[115], une littérature bien documentée s'appuie sur les progrès de la recherche médicale de ces dernières années pour affirmer l'incidence du diabète de type 2 dans la population jeune ^[5, 9, 10,120]. Toutefois, il reste toujours vrai que 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 59 ans ^[10].

Au Maroc comme ailleurs dans le monde, les études faites objectivent un âge moyen des patients diabétiques de type 2 autour de 56 ans avec un IMC moyen >25 kg/m². (Tableau 20)

Tableau 20 : L'Age et l'IMC moyens des diabétique de type 2 selon diverses études

Auteur	Ville (pays)	Année	N	Age	IMC
D.-M. Erdman et al ^[21]	Atlanta (USA)	2001	345	57	32,6
J. Lapalu et al. ^[122]	Paris (France)	2007	100	63 ± 10	-
F. Ouhdouch et al. ^[123]	Marrakech	2008	126	50	34,6
F. Ouhdouch et al. ^[123]	Marrakech	2008	174	59	28
Y. El Achhab et al. ^[124]	Fès (Maroc)	2009	366	57 ± 11	-
L. Radi et al. ^[123]	Casablanca	2009	30	53 ± 10	28
Notre série	Rabat (Maroc)	2010	189	57 ± 10	26,5

N : effectif total, IMC : Indice de Masse Corporelle

Avec une moyenne d'âge de 57 ± 10 ans, notre série est cohérente avec les autres études. Avec une prédominance des personnes âgées de plus de 50 ans, les variations de l'âge dans notre série vont de 28 ans à 84 ans.

Notre série concorde également avec celles des autres études quant à l'IMC moyen. En effet, nous avons trouvé un IMC moyen de $26,5 \pm 5,47$ kg/m² classant notre population en surpoids. La même caractéristique est rencontrée dans d'autres études. (Tableau 20).

D'autre part, la répartition de notre population selon l'IMC montre une prédominance de patient qui ont un IMC > 25 kg/m², soit 53,7% avec 23,9% d'obèses et 29,8% en surpoids. Rappelons que le surpoids est l'un des facteurs favorisant la survenue du diabète de type 2.

b. Répartition selon le sexe

Dans notre série, la répartition du diabète de type 2 selon le sexe montre une répartition quasi-égale : 50,3% d'homme contre 49,7% de femme. Cette répartition est proche de celle trouvée dans l'étude de J. Lapalu et al contrairement aux autres études (Tableau 21) qui affichent 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 masculin ^[125]. Mais aussi faut-il ajouter que les critères de recrutement sont différents d'une étude à une autre.

Tableau 21 : Répartition des patients selon le sexe dans différentes études

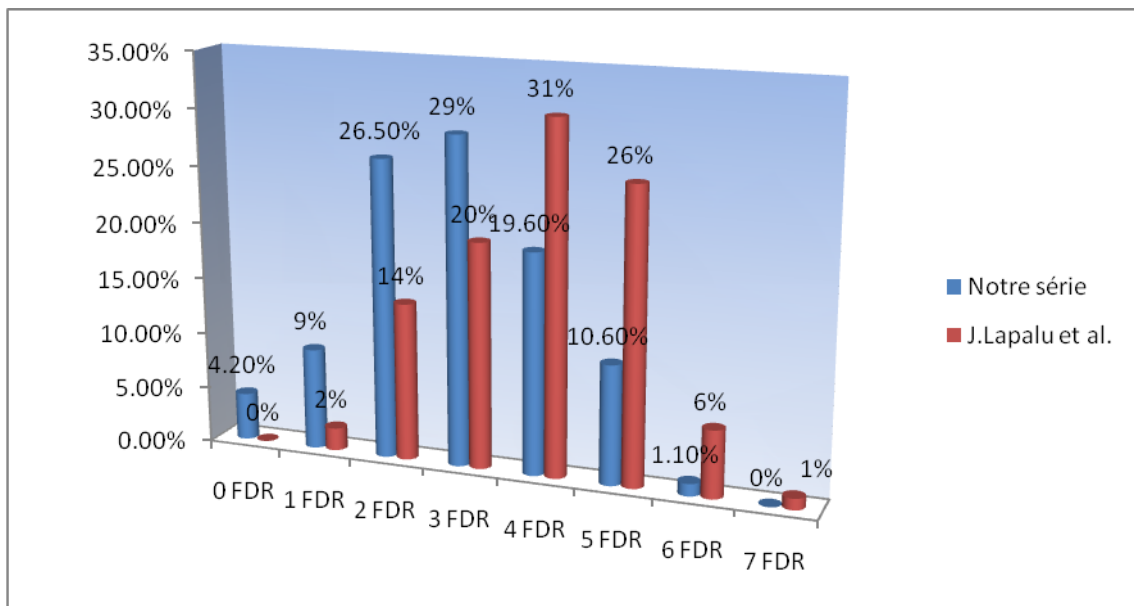
Auteur	Ville (pays)	Année	N	Femmes	Hommes
D-M.Erdman et al ^[121]	Atlanta (USA)	2001	345	68%	32%
J. Lapalu et al. ^[122]	Paris (France)	2007	100	48%	52%
F.Ouhdouch et al. ^[123]	Marrakech (Maroc)	2008	174	84%	16%
L. Radi et al. ^[123]	Casablanca (Maroc)	2009	30	73%	27%
Notre série	Rabat (Maroc)	2010	189	49,7%	50,3%

N : effectif

III.1.2. Description des facteurs de risque cardiovasculaire

Dans notre population d'étude, le nombre de facteurs de risque moyen est de $2,9 \pm 1,3$ par patient (étendue : 0-6). Alors que 4,2% des patients ne présente aucun facteur de risque, plus de 50% en ont deux ou trois.

Dans l'étude de J. Lapalu et al ^[122] réalisée sur 100 patients, le risque moyen était de $3,9 \pm 1,2$ par patient avec une étendue allant de 1 à 7. Ainsi, nous observons un écart en moyenne d'un facteur de risque par rapport à notre étude. Dans la même étude tous les patients ont au moins un facteur de risque alors que notre série contient 4,2% de patients considéré comme sans facteur de risque (Figure 26). Sur l'étendue de deux à trois facteurs de risque, la série de J. Lapalu et al. Ne compte que 34% des patients alors que sur cette plage la notre travail compte 55,5% de l'effectif.



FDR: Facteur de risque

Figure 26 : Comparaison de la repartition du cumul des facteurs de risque

En analysant le tableau 13, répartissant les patients en fonction des facteurs de risque, nous remarquons qu'il y a des patients possédant des facteurs de risque modifiables notamment le tabagisme actuel ou sevré dans moins de 3 ans (57 patients soit 30%), le HDL-C $< 0,4$ g/l (71 patients soit 38%), l'HTA (92 patients soit 49%),...

Pour ce qui est des facteurs de risque non modifiables entre autres l'hérédité et l'âge, dans notre étude, nous avons pu aborder le facteur âge. Nous avons trouvé 110 patients (dont 69 de sexe masculin et 41 de sexe féminin) qui ont l'âge comme facteur de risque cardiovasculaire.

Tableau 22 : comparaison du nombre des patients par facteur de risque

Facteurs de risque cardiovasculaires	J.Lapalu et al.	Notre série
Femme de 60 ans ou plus	32%	22%
Homme de 50 ans ou plus	48%	37%
Antécédent familiaux de maladie coronaire précoce	16%	0%
Tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans	25%	30%
HTA permanente traitée ou non	82%	49%
Diabète de type 2 traité ou non	100%	100%
Microalbuminurie > 30 mg/24h	51,6%	29%
HDL-C $< 0,40$ g/L (1,0 mmol/L) quelque soit le	41%	38%
Facteur protecteur (soustraire un risque)		
HDL-C $\geq 0,60$ g/L	5%	13%
Haut risque cardiovasculaire	87%	62,4%

HTA : hypertension artérielle, HDL : high density lipoprotein

Cependant pour ces paramètres, chez un même patient, l'apparition de l'un des facteurs de risque modifiables ou non, n'empêche pas l'apparition d'un autre facteur de risque. Ainsi le cumul des facteurs de risque concentre la population de notre série d'étude autour de deux et quatre facteurs de risque alors que la série de J.Lapalu et al se concentre autour de trois et cinq facteurs de risque.

En résumé, on remarque que notre série se déplace beaucoup plus vers la gauche par rapport à la leur. (Figure 26). Ceci peut être expliqué par le fait que notre série possède beaucoup plus de patients qui ont un facteur protecteur (13% contre 5% de patients de leur série) qui nous a amené à soustraire un facteur de risque chez ces patients (Tableau 22). Il ne faut pas toutefois oublier les critères d'inclusion qui varient suivant l'étude. Signalons également que ces facteurs modifiables sont « sous le contrôle » des facteurs environnementaux (type d'alimentation par exemple) et sociaux (tabagisme ou sédentarité).

Les antécédents familiaux des maladies coronaires sont évalués à 0% dans notre série. Il est possible que certains patients avaient ces antécédents et qu'ils n'étaient pas renseignés dans les dossiers que nous avons consultés.

En comparant toujours nos données à celles de l'étude de J. Lapalu et al (Tableau 22), nous remarquons une différence quant à la fréquence de l'HTA (82% contre 49% de notre série) mais aussi sur pourcentage de patients classés haut risque cardiovasculaire (87% contre 62,4% de notre série). Ce dernier volet est en cohérence avec le déplacement de droite vers la gauche de notre cohorte par rapport à l'étude de J. Lapalu et al (Figure 26). En effet, ce déplacement va dans le sens qui s'écarte du haut risque cardiovasculaire qu'on peut définir ici par l'apparition d'au moins deux facteurs de risque, sans atteinte rénale, additionnels au diabète de type 2. L'atteinte rénale étant de 23% dans notre série, elle est de 25,6% dans la série de J. Lapalu et al.

III.1.3. Le profil lipidique

A travers l'expérience médicale, il est bien connu actuellement qu'un profil lipidique définit le degré de risque d'un individu de contracter un accident cardiovasculaire.

Cependant, une particularité s'affiche chez le patient diabétique. En effet, dans la littérature, le profil lipidique classique du diabétique est caractérisé par la triade faite

d'une hypertriglyceridémie avec un LDL-C normal ou légèrement élevé et enfin, une diminution de HDL-C. La littérature poursuit en soulignant la qualité des particules LDL-C qui, bien que normales ou légèrement élevées, sont petites et denses et de là très liées à un haut potentiel athérogène [92, 126].

En le comparant à celui des autres études, le profil lipidique de notre série est plus ou moins équilibré (Tableau 23). En effet, toutes les valeurs moyennes de bilan lipidique sont dans les normes acceptables. Toutefois, une attention particulière doit être portée au LDL-C dans le sens où ses limites acceptables sont fixées en fonction du nombre des facteurs de risque.

Tableau 23 : Comparaison des valeurs moyennes du bilan lipidique de diverses études

Auteurs	Ville (pays)	Année	N	CT	HDL-C	LDL-C	TG
D.-M.Erdman et al. ^[121]	Atlanta (USA)	2001	345	2,3	0,47	1,56	1,52
F. Ouhdouch et al. ^[123]	Marrakech	2008	174	2,29	0,39	1,41	2,09
Y. El Achhab et al. ^[124]	Fès (Maroc)	2009	366	élev	faible	élevé	Elevé
Notre série	Rabat (Maroc)	2010	189	1,81	0,45	1,15	1,21

N : effectif total

Dans l'arrière plan des résultats affichés ici, nous avons exploré les différentes situations ; TG élevés, HDL-C bas ou LDL-C élevé ; qui font qu'un bilan lipidique donné soit classé potentiellement dangereux.

Ainsi, la population de notre série d'étude comptait 26,5% de cas ayant une hypertriglyceridémie avec une prédominance du sexe féminin (66%) (Tableau 14). Ce résultat est en accord avec l'étude de El Belhadi et al.^[127], réalisée au CHU Ibn Rochd de Casablanca (Maroc), qui montrait aussi une prédominance de femmes (77,9%) dans une série de 95 patients diabétiques ayant une hypertriglyceridémie. Signalons que d'autres études prospectives ont montré que l'hypertriglyceridémie est un facteur de risque indépendant de la maladie coronarienne dans le diabète de type 2 [128, 129, 130].

Aussi avons-nous trouvé, du côté du cholestérol, dans notre série d'étude, 37,56% de cas ayant un HDL-C bas et 42,6% de cas ayant un LDL-C élevé. Pour ce dernier, la définition d'un LDL-C élevé tenait compte du nombre de facteurs de risque que le patient avait.

A partir de ces pourcentages (HTG, HDL-C bas et LDL-C élevé), nous pouvons dire clairement qu'une proportion non négligeable de la série était dans le risque cardiovasculaire par son profil lipidique même si 12,9% des cas avait un HDL-C comme facteur protecteur (Tableau 14).

La prévalence de la dyslipidémie (Figure 18) dans tout le groupe est de 72% avec une prédominance, non significative ($p=0,660$), de femme par rapport aux hommes (73,5% de femmes contre 70% des hommes). L'une des explications que l'on puisse donner se base sur le syndrome métabolique de la femme ménopausée^[106]. 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.

III.2. EVALUATION DU TRAITEMENT HYPOLIPEMIANT

III.2.1. L'âge des patients, l'âge du diabète et la dyslipidémie

Dans les deux groupes, ayant pris le traitement hypolipémiant ou pas, la comparaison des moyennes d'âge que ce soit du diabète ou des patients, montre une nette différence affichant que le traitement hypolipémiant était beaucoup plus pris par des personnes qui ont un âge avancé ($p=0,029$) mais aussi par des personnes qui ont un diabète qui se développe depuis longtemps ($p=0,027$).

Qui dit traitement hypolipémiant, dit présence de désordre lipidique. Ainsi, l'observation faite précédemment vient pour confirmer en quelque sorte la littérature qui donne les limites d'âge où le risque est accru chez une personne, sans surpoids ni obésité ou antécédent héréditaire de dyslipidémie, de développer un désordre lipidique. Il en est de même pour l'âge du diabète. Plus le diabète est avancé, plus est la chance de contracter une dyslipidémie.

En confrontant notre observation aux résultats de l'étude de Erdman D.-J. et al, nous constatons qu'effectivement l'âge avancé joue un rôle des deux côtés. En effet dans leur étude, Erdman D.-J. et al ont trouvé dans leur échantillon que les patients qui avaient pris le traitement hypolipémiant avaient un âge plus avancé par rapport à ceux qui n'avaient pas pris le traitement hypolipémiant (59 contre 56 ans, $p=0,011$). La même remarque se faisait pour l'âge du diabète où 6,8 ans était l'âge moyen du diabète chez ceux qui prenaient le traitement hypolipémiant alors que 4,7 était l'âge moyen de ceux qui ne prenaient pas le traitement hypolipémiant.

III.2.2. Le profil lipidique des patients n'ayant pas pris de traitement hypolipémiant.

Dans ce groupe, le niveau moyen de l'HbA_{1c} diminue, à t_{6-12mois} tout comme à t_{18-24mois}, d'une manière statistiquement non significative ($p_1=0,294$ et $p_2=0,177$). Toute fois, dans le bilan lipidique, on observe une augmentation significative à t_{6-12mois} pour les TG ($p_1=0,03$), alors que le HDL-C moyen diminue significativement de 0,02 ($p_1=0,006$). A t_{18-24mois} le CT moyen subit une diminution significative chiffré à 0,07 ($p_2=0,004$). Le LDL-C moyen quant à lui, il augmente de 0,02 ($p_2=0,003$). (Tableau 17)

La distribution du LDL-C dans ce même groupe (Figure 25) montre au début (t₀) une forte concentration des patients (74%) dans l'intervalle [0,7-1,29] de LDL-C avec une prédominance de 45% sur l'intervalle [0,7-0,99]. La même figure montre qu'à t_{6-12mois} la proportion qui était à 45% chute à 29% au profit sans doute de l'intervalle [1,00-1,29] qui voit sa proportion augmenter de 6% et l'intervalle [1,30-1,59] dont la proportion augmente de 8%. Cependant, il faut signaler l'augmentation de 5% sur la classe LDL-C<0,7.

A t_{18-24mois} le phénomène observé précédemment s'amplifie par une nette diminution des deux proportions se trouvant sur l'intervalle LDL-C<0,99 au profit de l'intervalle [1,00-1,29]. Aussi voit-on monter une proportion de 5% sur l'intervalle [1,60-1,89].

Pour récapituler, le groupe n'ayant pas pris le traitement hypolipémiant est composé des patients avec un diabète de type 2 mal équilibré avec des taux d'HbA_{1c} n'ayant pas variés de manière statistiquement significative sur les trois bilans. L'augmentation statistiquement significative du LDL-C moyen ($p_2=0,003$) se concrétise par l'observation du déplacement de l'histogramme, sur la figure 25, de gauche vers la droite. Le profil lipidique de cette population devient de plus en plus pro-athérogène.

Sur ce point de vue LDL-C, nos résultats ne sont pas comparables à ceux de l'étude de Erdman D.-J. et al. ^[121] qui ont objectivé une faible amélioration du LDL-C, dans une population diabétique qui n'avait pas pris de traitement hypolipémiant, par un déplacement de droite vers la gauche sur l'échelle LDL-C essentiellement pour l'intervalle [1,30-1,59] vers [1,00-1,29]. Ces divergences pourraient venir des mesures hygiéno-diététiques et de changement de style de vie qui caractérisaient la population incluse dans l'étude de Erdman D.-J. et al.

En effet, les patients qui ont fait partie de l'étude de Erdman D.-J. et al avaient suivi une éducation intensive quant au changement du style de vie, à l'entraînement sportif régulier, à la diététique et à l'intensification thérapeutique, si besoin il y avait, lors des contrôles d'hyperglycémie. Ceci ne cadre pas avec les patients inclus dans notre étude car notre échantillon à été constitué par des patients qui n'avaient pas suivi un même programme thérapeutique. Aussi pouvons-nous signaler la taille de notre série qui ne comptait que trente et un patients n'ayant pas pris le traitement hypolipémiant.

III.2.3. Le profil lipidique des patients ayant pris un traitement hypolipémiant

Pour nos résultats, en considérant les variations des moyennes du bilan lipidique, Tableau 18, on remarque qu'elles sont toutes statistiquement significatives (tout les $p < 0,05$) sauf pour la diminution du LDL-C et l'augmentation du CT qui sont observés au temps t_{18-24} .

Ainsi, la valeur moyenne des TG a significativement augmenté ($p_1 < 0,001$) sans sortir, néanmoins, de l'intervalle ciblé par le traitement. Elle a diminué significativement de 0,03 au deuxième contrôle ($p_2 = 0,001$). La proportion des patients qui avaient les TG élevés au bilan initial a diminué de 10% au premier contrôle pour rester inchangé au deuxième contrôle. Pour ce paramètre, dans l'étude de Erdman D.-J

et al ils ont observé une diminution moyenne significative de 0,18 g/l après une année de traitement.

Pour le HDL-C moyen, la diminution statistiquement significative observée au premier contrôle est restée inchangée au deuxième contrôle ($p_1=0,006$ et $p_2<0,001$). Pour ce même paramètre, la proportion de 35% au bilan initial qui avait le haut risque (HDL-C < 0,40) défini par la littérature a diminué au premier contrôle pour ne rester qu'à 25% au deuxième contrôle. Contrairement à notre étude où le HDL-C a diminué significativement de 0,02 au premier contrôle, dans l'étude de Erdman D.-J et al le HDL-C moyen avait augmenté significativement de 0,03.

En fin pour le LDL-C moyen, au premier contrôle, la diminution est significative ($p=0,001$) alors que au deuxième contrôle elle ne l'est pas ($p=0,235$). On remarque cependant que la proportion qui avait un LDL-C élevé, suivant les valeurs cibles pour chaque patient, a diminué de 30% au premier contrôle jusqu'à une diminution de 35% au deuxième contrôle (Tableau 19). Un éclaircissement est donné par l'histogramme de la figure 24 sur lequel on remarque, pour le premier contrôle ($p=0,001$), un déplacement vers la gauche de la majorité des patients qui se concentre dans les valeurs LDL-C <1,29. Cependant, au deuxième contrôle, les proportions des histogrammes restent presque les mêmes dans cette partie là voire même diminuent (pour l'intervalle [1,00-1,29]) au profit de la proportion située à l'intervalle [1,60-1,89] qui passe à 12% (alors qu'elle était à 5% au contrôle précédent).

En résumé pour le LDL-C, après une période de 6 à 12 mois on observe une bonne amélioration dans la série alors qu'au-delà de 18 mois la situation tend à relâcher. Ceci peut s'expliquer par une bonne observance thérapeutique au début du traitement, laquelle observance va ensuite en diminuant progressivement. Aussi faudrait-il penser certainement à ce traitement qui est chronique, à son coût et aux niveaux socio-économiques de la population d'étude.

En référence à l'étude de Erdman D.-J. et al nous retrouvons une similarité dans les résultats. En effet, après une année, dans leur étude ils ont trouvé que le traitement hypolipémiant avait permis une diminution significative (tout les $p < 0,001$) des lipides avec une augmentation significative des HDL-C ($p < 0,001$). Après une année de traitement, dans notre étude, nous avons remarqué que les lipides avaient diminué significativement avec $p < 0,002$. Malheureusement le HDL-C moyen diminue aussi significativement ($p = 0,006$) (Tableau 18) même si on note une diminution de 2% de la proportion des patients ayant un RCV lié au HDL-C bas (Tableau 19).

Pour les valeurs LDL-C, 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. Ceci va dans le même sens pour notre série où une proportion de 44% avait un LDL-C $\geq 1,3$ et est devenue 24% après une durée variant entre 6 à 12 mois. Au-delà de 12 mois, nous n'avons pas pu faire une comparaison avec cette étude là parce qu'elle ne se limitait qu'à une année.

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.
- Dans notre étude nous n'avons pas pu utiliser l'évolution du poids pour suivre l'effet du traitement chez les 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 suffisaient 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, sans aucun doute, 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.



CONCLUSION



Notre travail a trouvé un profil lipidique pro-athérogène chez les patients diabétiques de type 2 de la série étudiée. Le niveau de risque de ces patients n'étant pas moindre, les mesures thérapeutiques notamment en prévention primaire devaient être renforcées pour écarter les complications cardiovasculaires causées par ce désordre lipidique.

La thérapie hypolipémiante a donné un effet plutôt remarquable mais elle devait être renforcée par une sensibilisation du patient dans un premier temps au changement de style de vie et de l'alimentation. Pour maintenir l'effet du traitement, l'éducation thérapeutique et le suivi régulier du patient sont de loin les mesures nécessaires.



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 d'Instruction Mohammed V de Rabat.

Mots clés : dyslipidémie, diabète de type 2, hypolipémiant, haut risque cardiovasculaire, cholestérol.

Auteur : MANIRAKIZA Prudence

Introduction : Les complications générées par le diabète chez les patients font de lui une maladie nécessitant un suivi régulier et un traitement multivarié. Au cœur de ces complications, nous distinguons la dyslipidémie qui entre dans le processus des complications cardiovasculaires lesquelles viennent à la tête des causes de mortalité des diabétiques. L'objectif principal de ce travail était de définir et caractériser le profil lipidique du patient diabétique de type 2 et analyser l'évolution dudit profil chez des patients diabétiques de type 2 sous traitement antidiabétique avec ou sans traitement hypolipémiant.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée au service d'endocrinologie de l'HMIMV de Rabat. Les données anthropométriques, cliniques, biologiques et thérapeutiques des patients ont été recueillies à l'aide d'une fiche. En suivant les recommandations de différentes sociétés (AFSSAPS, HAS, ADA) nous avons fixé des limites, considérées comme normales et visées comme objectif thérapeutique, pour les différents paramètres. Une série de 189 patients a été sélectionnée pour l'étude du profil lipidique et 91 pour faire une évaluation du traitement hypolipémiant. L'exploitation statistique a été faite à l'aide du logiciel SPSS version 13.0. Les résultats sont 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 57 ± 10 ans et un IMC classant 53,7% des patients en surpoids dont 29,8% d'obèses. L'HbA_{1c} moyenne est évaluée à $10,3 \pm 2,7\%$ et l'âge moyen du diabète est de 10 ± 7 ans. Avec une moyenne de $2,8 \pm 1,3$ facteurs de risque et suivant le statut rénal, 62,4% des patients sont classés haut risque cardiovasculaire. La prévalence de la dyslipidémie est de 72% avec 26,5% des cas de triglycérides élevés, 37,56% de HDL cholestérol bas et 42,6% des LDL cholestérol élevés. Seulement 12,9% ont un HDL cholestérol $>0,6$ g/L. Entre 6 et 12 mois, l'effet du traitement hypolipémiant est largement observé ($p < 0,006$) et il a tendance à s'estomper au-delà de 18 à 24 mois. Comparées aux autres études, après une année, les variations de la distribution des valeurs de LDL cholestérol montrent bien l'effet dudit traitement.

Conclusion : Le désordre lipidique reste important chez le patient diabétique de type 2. Une évaluation des connaissances du patient à la gestion de la dyslipidémie est nécessaire afin d'appuyer les mesures thérapeutiques prises pour d'améliorer son profil lipidique.

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 d'Instruction Mohammed V de Rabat*.

Keywords: dyslipidemia, type 2 diabetes, type of therapy used: lipid-lowering, high cardiovascular risk, cholesterol.

Author: Prudence MANIRAKIZA

Introduction: Because of the complications that it generates in patients, diabetes is a disease that requires regular monitoring and various treatments. Among these complications, we distinguish dyslipidemia which is associated with cardiovascular diseases a leading cause of mortality for patients with diabetes. The main objective of the study was to define and characterize the lipid profile of patients with type 2 diabetes and analyze the evolution of the lipid profile of patients with type 2 diabetes that followed a lipid lowering therapy.

Patients and methods: This study is retrospective and was conducted in the Department of Endocrinology at the HMIMV in Rabat. Anthropometric data, clinical, laboratory and treatment information of patients were collected by using a form. For the various parameters, following the recommendation of various societies (ADA, AFSSAPS, HAS), we set limits considered as normal and aimed as a therapeutic target. A series of 189 patients were selected to characterize the lipid profile and 91 to make an assessment of lipid-lowering therapy. The statistical analysis was performed using SPSS software version 13.0. 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 57 ± 10 years old and a BMI classifying 53.7% of patients as overweight with 29.8% being obese. The average HbA1c was estimated at $10.3 \pm 2.7\%$ with an average age of diabetes of 10 ± 7 years. With an average of 2.8 ± 1.3 risk factors and following renal status, 62.4% of patients were classified as a high cardiovascular risk. The prevalence of dyslipidemia was 72% with 26.5% of cases having high triglycerides, 37.56% with low HDL cholesterol and 42.6% high LDL cholesterol levels. Only 12.9% had HDL cholesterol > 0.6 g / l. Between 6 and 12 months, the effect of lipid-lowering therapy is widely observed ($p < 0.006$) and a decrease after 18 to 24 months. When we compared to other studies, after one year, changes in the distribution of LDL cholesterol values illustrate the effect of that treatment.

Conclusion: The lack of balance of the lipid profile remains high in patients with type 2 diabetes. An assessment of patient knowledge in the management of dyslipidemia is necessary to support the therapeutic measures taken to improve the lipid profile.

ملخص

العنوان : اختلال الدهون لدى مرضى السكري من النوع 2 : المخطط الدهني والتقييم العلاجي .

دراسة أجريت في قسم الغدد الصماء لمستشفى محمد الخامس العسكري للتعليمات بالرياض

الكلمات المفاتيح : اختلال الدهون، داء السكري من النوع 2، مخفض الدهون، ارتفاع مخاطر القلب والأوعية الدموية، والكوليسترول

المؤلف : مانيراكيزا بريدانس

مقدمة : التعقيدات الناجمة عن داء السكري لدى مرضى السكري تجعل منه مرضا يتطلب الرصد المنتظم والعلاج المتعدد. في قلب هذه التعقيدات، يمتاز اختلال الدهون [دسليبيديا] الذي يدخل في عملية مضاعفات القلب والأوعية الدموية التي تأتي في مقدمة الأسباب الرئيسية لوفيات مرضى السكري. وكان الهدف الرئيسي من هذا العمل هو تحديد وتشخيص الصورة الدهنية للمريض المصاب بداء السكري من النوع 2 والذي يتابع علاجاً السكري يتضمن أو ليس متضمناً علاجاً للدهون.

المواد والأساليب : هذه دراسة بأثر رجعي أجريت في قسم الغدد الصماء بمستشفى محمد الخامس العسكري للتعليمات بالرياض. وكانت المعطيات المتعلقة بالقياسات البشرية، والمختبرات السريرية، والبيولوجية، وعلاج المرضى باستخدام المكونات قد تم جمعها في ورقة موحدة. ومن خلال اتباع توصيات شركات مختلفة (HAS، AFSSAPS)، وضعنا حدوداً تعتبر طبيعية وشاملة كهدف العلاجية لمختلف المعالم. وقد تم اختيار مجموعة من 189 مريضاً لدراسة مخطط الدهون و مجموعة أخرى تتألف من 91 مريضاً لإجراء تقييم لعلاج تخفيض الدهون. تم إجراء التحليل الإحصائي باستخدام برنامج إكسيل 13.0 . وأخيراً، تم عرض النتائج بواسطة المتوسط ، والانحراف، والنسبة المئوية.

النتائج والمناقشة : المخطط الدهني لمرضانا هو المخطط المعتاد لمرضى السكري من النوع 2 مع متوسط العمر من 57 ± 10 سنة ومؤشر كتلة الجسم تصنف % 53.7 من المرضى في فئة المعانين من زيادة الوزن بينهم % 29.8 يعانون من السمنة المفرطة. يقدر متوسط الهيموغلوبين السكري بنسبة % 10.3 ± 2.7 ومتوسط العمر من مرضى السكري ب 10 ± 7 سنوات، ومتوسط عوامل الخطر ب 2.8 ± 1.3 وحسب الوضع الكلوي، % 62.4 من المرضى تم تصنيفهم في فئة المخاطر العالية لأمراض القلب والأوعية الدموية. قدرت حدة انتشار [الدسليبيديا] ب % 72 مع % 26.5 من حالات ارتفاع الدهون الثلاثية، و % 37.56 من الكوليسترول عالية الكثافة و % 42.6 منخفض البروتين الدهني الكوليسترول . لوحظ أن % 12.9 فقط لديهم الكوليسترول عالية الكثافة تفوق 0.6 غرام / لتر . ، ولوحظ أن قيمة تأثير العلاج بين 6 أشهر و 12 شهراً كبيرة على نطاق واسع ($p < 0.006$)، ويميل إلى التراجع بعد 18 شهراً حتى 24 شهراً . بالمقارنة مع غيرها من الدراسات، وبعد عام واحد، والتغيرات في توزيع قيم الكوليسترول الضار تدل على تأثير العلاج.

خاتمة : توازن المخطط الدهني لا يزال مرتفعاً لدى مرضى السكري من النوع 2. وهذا يدل على ضرورة تقييم معرفة

المريض بالتدابير العلاجية المتخذة لتحسين صورة مخطئه الدهنية.



ANNEXES



Annexe 1. Classification étiologique du diabète sucré

Diabète de type 1 Auto-immun Idiopathique
Diabète de type 2 Prédominance de l'insulinorésistance Prédominance du déficit de l'insulinosécrétion
Autres types spécifiques de diabète Anomalies génétiques de la cellule β Moddy-2 Moddy-3 Moddy-1 Cytopathies mitochondriales Autres (hyperpro-insulinémie familiale ; production d'insuline mutante) Anomalies génétique de l'action de l'insuline Syndrome de type A Lepréchaunisme Syndrome de Rabson-Mondenhall Diabète pancréatiques Diabète lipoatrophique Pancréatectomie totale, pancréatectomie partielle Pancréatite Cancer du pancréas exocrine Hémocromatose Mucoviscidose Pancréatite chronique calcifiante Diabète secondaire à une endocrinopathie Acromégalie Hypercortisolisme Pheochromocytome Hyperthyroïdie Hyperaldostéronisme primaire Tumeur endocrine pancréatique ou digestives (glucagonome, somatostatine)
Diabètes iatrogènes Antihypertenseurs Contraceptifs oraux Glucocorticoïdes B-agonistes Interférons α Antirétroviraux Autres médicaments et toxiques Diabète secondaires à des infections Formes rares de diabète à mécanisme auto-immun <i>Stiff-man syndrome</i> Autoanticorps antirécepteurs à l'insuline
Autres syndrome génétiques parfois associés à un diabète Syndrome de Down Syndrome de Klinefelter Syndrome de Turner Syndrome de Wolfram Syndrome de Schmidt Ataxie de Friedreich Chorée de Huntington Syndrome de Laurence-Moon-Biedl Syndrome de Proder_Willi Porphyrie aiguë intermittente Syndrome de Toni-Debré-Fanconi Dysplasie épiphysaire Glycogénose de type 1 Autres
Diabète gestationnel

Annexe 2 : Fiche d'inclusion :

Laboratoire de
biochimie
clinique

Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V
-----Fiche de recueil des données-----
Les dyslipidémies chez le diabétique type 2
Profil lipidique et évaluation d'un traitement hypolipémiant

Service d'
Endocrinologie
et diabétologie

I. Identité et données anthropométriques du patient

Nom :
Prénom :
N° dossier :
Age ans en date du.....
Sexe : M () F ()
Taille :m
Poids :kg
IMC :kg/m ²

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]		
Urée [mg/l]		
Créatinine [mg/l]		
µalbuminurie [mg/24h]		
Clairance [ml/mn]		

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]			Urée [mg/l]		
LDL-C [g/l]			Créatinine [mg/l]		



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES



- [1] Expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus: rapport of expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 20:1183-1197, 1997
- [2] American Diabetes Association: Standard of medical care in diabetes. *Diabetes Care*, volume 28, supplement 1, January 2005.
- [3]
- [4] Diabète Atlas résumé, seconde édition 2003. Fédération internationale du diabète FID.
- [5] **Popelier M.** Le diabète, les idées reçues. *Le Cavalier Bleu*, 2006.
- [6] **Wild S, Roglic G, Green A, et al.** Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projection for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27:1047-53.
- [7] AFSSAPS – HAS. Traitement médicamenteux du diabète de type 2 – Recommandation de bonne pratique – novembre 2006.
- [8] **Isnard H., Fagot-Campagna A.** L'apparition du diabète de type 2 chez l'enfant et ses implications en Santé publique. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire* du 21.05.2002, pp. 20–21.
- [9] **Manus J.-M.** Revue française des laboratoires. Vol 2002, issue 344, June 2002, page 9.
- [10] <http://www.gsk.fr/gsk/votresante/diabete/pdf/diabete.pdf> ou
<http://www.gsk.fr/gsk/votresante/diabete/epidemio.html>
- [11] **Tournat F, Heurtier A, Bosquet F et Grimaldi A.** Classification du diabète sucré. Critère diagnostiques et dépistage. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-366-A-10, 1998,13p*

- [12] **Khelifi Z. sous la direction du Pr Aubrege A.** Particularité de la prise en charge des patients diabétique de type 2 d'origine maghrébine en médecine générale. Etude qualitative des représentations et apports de l'interprétariat en contexte interculturel. *Univ Henry Poincaré, nacy I, Mai 2010*
- [13] **Grimaldi A.** Diabète de type 2. *Elsevier Masson 2004*
- [14] **Haring H, Mehnert H.** Pathogenesis of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: candidates for a signal transmitter defect causing insulin resistance of the skeletal muscle. *Diabetologia 1993;36:176-189.*
- [15] **Schlienger J.-L., Perrin A.-E., Vinzio S., Simon C.** Syndrome plurimétabolique. Dossier enseignant. *Cah. Nutr. Diét., 38, 2, 2003.*
- [16] **Porte D.** β -cells in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes 1991 ; 40 :166-180.*
- [17] **Brunzell JD, Robertson RP, Lerner RL, et al.** Relationship between fasting plasma glucose levels and insulin secretion during intravenous glucose tolerance tests. *J Clin Endocrinol Metab 1976;42:222-9*
- [18] *Diabetes & Metabolism. Vol 33, N° 1-C2 – février 2007, pp138-*
- [19] **Magnan C., Ktorza A.** Production et sécrétion de l'insuline par la cellule β pancréatique. *EMC-Endocrinologie 2 (2005) 241-264.*
- [20] **Temple RC, Clark PMS, Nagi DK, et al.** Radio immunoassay may overestimate insulin in non-insulin-dependent diabetics. *Clin Endocrinol 1990; 32:689-693.*
- [21] **Farmer Y, Avard D.** La composante génétique du diabète de type 2: suivi des progress scientifiques du projet DGDG. *DiabetesVoice mars 2007, volume 53, numéro 1.*
- [22] **Sladek R, et al.** A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature 2007;445:881-5.*

- [23] **Raccach D.** Epidémiologie et physiopathologie des complications dégénératives du diabète sucré. *EMC-Endocrinologie 1 (2004) 29-42.*
- [24] **Carey M.C., Small D.M., Bliss C.M.** Lipid digestion and absorption. *Ann. Rev. Physiol., 1983, 43, 651-677.*
- [25] **Wilson MD, Rudel LL.** Renew of cholesterol absorption with emphasis on dietary and biliary cholesterol. *J Lipid Res 1994;35: 945-55*
- [26] **Marcil V., Peretti N., Delvin E., Levy E.** Les processus digestifs et absorptifs des lipides alimentaires. *Gastroenterol Clin Biol 2004,28 :1257-1266*
- [27] **Lecleire S.** Digestion et absorption des nutriments. *Cah. Nutr. Diét., 43, 1, 2008*
- [28] **Hamosh Y.,** Lingual and gastric lipases: their role in fat digestion. CRC Press, Boca Raton, FL, 1990
- [29] **Favé G., Peyrot J., Hamosh M., Armand M.** Digestion des lipides alimentaires : intérêt de la lipase gastrique humaine ? *Cah. Nutr. Diét., 42, 4, 2007*
- [30] **Hamosh M., Bitman J., Liao T.H. et al.** Gastric lipolysis and fat absorption in prterm infants: effect of mediumchain triglyceride or long-chain triglyceride-containing formulas. *Pediatrics, 1989, 86-92*
- [31] **Mu H., Hoy C.E.,** Effect of different medium-chain fatty acids on intestinal absorption of structured triacylglycerols. *Lipids, 2000, 35, 83-89.*
- [32] **Kaikaus RM, Bass NM, Ockenr RK.** Functions of fatty acid binding proteins. *Experientia 1990; 46:617-30*

- [33] **Murphy EJ.** Sterol carrier protein-2 expression increases NBD-stearate uptake and cytoplasmic diffusion in L cells. *Am J Physiol* 1998; 375:G237-G243.
- [34] **Veerkamp JH.** Fatty acid transport and fatty acid-binding proteins. *Proc Nutr Soc* 1995; 54:23-37.
- [35] **Dallongeville J.** Le métabolisme des lipoprotéines. Dossier enseignement.
- [36] **Thomson AB, McIntyre Y, MacLeod J., Keelan M.** Adaptation of colonic uptake of hexoses and lipids following ileal resection: effect of variations in the fat content of the diet. *Digestion* 1986; 35:89-94.
- [37] **Levy E, Marcel YI, Milne RW, Grey VI., Roy CC.** Absence of intestinal synthesis of apolipoprotein B-48 in two cases of abetalipoproteinemia. *Gastroenterology* 1987; 93:1119-26.
- [38] **Wetterau JR, Aggerbeck LP, Bouma ME, Eisenberg C, Munck A, Hermier M, et al.** Absence of microsomal triglyceride transfer protein in individuals with abetalipoproteinemia. *Science* 1992; 258: 999-1001.
- [39] **Wetterau JR, Lin MC, Jamil H.** Microsomal triglyceride transfer protein. *Biochim Biophys Acta* 1997; 1345:136-50
- [40] **Lagrost L., Masson D., Chapman J.** Lipoprotéine et métabolisme. *Société française d'athérosclérose Octobre 2005*
- [41] Vergès B. Hyperlipidémie des diabétiques. *Endocrinologie-nutrition* 10-366-J-15
- [42] **Vergès B.** Pathophysiology of dyslipidemia in patients with metabolic syndrome or type 2 diabetes mellitus. *Nutrition clinique et métabolisme* 21 (2007) 9-16.

- [43] **Oram JF, Lawn RM.** ABCA1. The gatekeeper for eliminating excess issue cholesterol. *J Lipid Res* 2001;42:1173-9
- [44] **Vergès B.** Insulinosensibilité et lipides. *Diabète Metab (Paris)* 2001, 27: 223-227.
- [45] **Yki-Jarvinen H, Taskinen MR.** Interrelationships among insulin's antilipolytic and glucoregulatory effects and plasma triglycerides in nondiabetic and diabetic patients with endogenous hypertriglyceridemia. *Diabetes* 1988, 37, 1271-1278.
- [46] **Jiao S, Moberly JB, Cole TG, Schonfeld G.** Decreased activity of acyl-CoA: cholesterol acyltransferase by insulin in human intestinal cell line Caco-2. *Diabetes*, 1989, 38, 604-609.
- [47] **Salhanick AI, Schwartz SI, Amatruda JM.** Insulin inhibits apolipoprotein B secretion in isolated human hepatocytes. *Metabolism*, 1991, 40, 275-279.
- [48] **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.
- [49] **Malmstrom R, Packard CJ, Caslake M, Bedford D, Stewart P, Yki-Jarvinen H, Sheperd J, Tskinen MR.** Effect of insulin and acipimox on VLDL₁ and VLDL₂ apolipoprotein B production in normal subjects. *Diabetes*, 1998, 47, 779-787.
- [50] **Taskinen MR, Kahri J, Koivisto V, Sheperd J, Packard CJ.** Metabolism of HDL apolipoprotein A-I and A-II in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 1992, 35, 347-356.

- [51] **Fried SK, Russel CD, Grausso NL, Brolin RE.** Lipoprotein lipase regulation by insulin and glucocorticoid in subcutaneous and omental adipose tissues of obese women and men. *J Clin Invest*, 1993, 92, 2191-2198.
- [52] **Fraemer FB, Sather SA, Park B, Sztalryd C, Natu V, May K, Nishimura H, Simpson I, Cooper AD, Cushman SW.** Low density lipoprotein receptors in rat adipose cells: subcellular localization and regulation by insulin. *J Lipid Res*, 1994, 35, 1760-1772.
- [53] **Baynes C, Henderson AD, Anyaoku V, Richmond W, Hughes CL, Johnson DG, Elkeles RS.** The role of insulin insensitivity and hepatic lipase in the dyslipidemia of type 2 diabetes. *Diabet Med*, 1991, 8, 560-566.
- [54] **Ruotolo G, Parlavecchia M, Taskinen MR, Galimberti G, Zoppo A, Le NA, Ragogna F, Micossi P, Pozza G.** Normalization of lipoprotein composition by intraperitoneal insulin in IDDM. Role of increased hepatic lipase activity. *Diabetes Care*, 1994, 17, 6-12.
- [55] **Riemens SC, van Tol A, Sluiter WJ, Dullaart RP.** Plasma phospholipid transfer protein activity is lowered by 24-h insulin and acipimox administration: blunted response to insulin in type 2 diabetic patients. *Diabetes*, 1999, 48, 1631-1637
- [56] **Arii K, Suehiro T, Yamamoto M, Ito H, Hashimoto K.** Suppression of plasma cholesteryl ester transfer protein activity in acute hyperinsulinemia and effect of plasma nonesterified fatty acid. *Metabolism*, 1997, 47, 1166-1170.
- [57] <http://fr.mimi.hu/medecine/dyslipidemie.html>
- [58] <http://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie/dyslipidemie-1539.html>
- [59] <http://www.fondacoer.com/dyslipidemies.html>

- [60] **Artigou J-Y, Monsuez J-J.** Cardiologie et maladies vasculaires. *Société française de cardiologie. Masson 2007, p99.*
- [61] **Fredenrich A.** Dyslipidémies secondaires. *Endocrinologie-Nutrition 10-368-F-10. 2010 Elsevier Masson SAS.*
- [62] **Halimi S.** Dyslipidémie des diabètes et des états d'insulino-résistance. *Néphrologie Vol 21 n°7 2000, pp 345-346*
- [63] **Verges B.** Dyslipoprotéïnémie et Diabète. In : Grimaldi A, editor. *Traité de diabétologie.* Paris : Médecine-Sciences-Flammarion, 2009. P. 665-75.
- [64] **Vergès B.** New insight into the pathophysiology of lipid abnormalities in type 2 diabetes. *Diabet Metab 2005; 31:429-39*
- [65] **Taskinen MR.** Quantitative and qualitative lipoprotein abnormalities in diabetes mellitus. *Diabete 1992,41(suppl.2) :12-7.*
- [66] **Taskinen MR.** Diabetic dyslipidemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia 2003; 46:733-49.*
- [67] **Steiner G, Tkac I, Uffelman KD, Lewis GF.** Important contribution of lipoprotein particle number to plasma triglyceride concentration in type 2 diabetes. *Atherosclerosis 1998; 137:211-4.*
- [68] **Kissebah AH, Alfarsi S, Evans DJ, Adams PW.** Integrated regulation of very low density lipoprotein triglyceride and apolipoprotein B kinetics in non insulin independent diabetes mellitus. *Diabetes 1982; 31:217-25.*
- [69] **Malmstrom R, Packard LJ, Caslake M, et al.** Defective regulation of triglyceride metabolism by insulin in the liver in NIDDM. *Diabetologia 1997;40:4454-62.*
- [70] **Simomura I, Mastuda M, Hammer RE, Bashmakov Y, Brown MS, Goldstein JL.** Decreased IRS-2 and increased SREBP-1c lead to mixed

- insulin resistance and sensitivity in livers of lipodystrophic and ob/ob mice. *Mol Cell* 2000;6:77-86
- [71] **Oloffsson SO, Stillemark-Billton P, Asp L.** Intracellular assembly of VLDL: two major steps in separate cell compartments. *Trends cardiovasc Med* 2000;10:338-45.
- [72] **Taghibiglou C, Carpentier A, Van Iderstine SC, Chen B, Rudy D, Aiton A et al.** mechanism of hepatic very low density lipoprotein over production in insulin resistance. Evidence for enhanced lipoprotein assembly, reduced intracellular ApoB degradation, and increased microsomal triglyceride transfer protein in a fructose-fed hamster model. *J Biol Chem* 2000;275:8414-25.
- [73] **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.
- [74] **Taskinen MR, Beltz WF, Harper I et al.** The effect of non insulin-dependent diabetes mellitus on VLDL triglyceride and VLDL apoB metabolism: studies before and after sulfonylurea therapy. *Diabetes* 1986;35:1268-77.
- [75] **Duvillard L, Pont F, Florentin E, Galland-Jos C, Gambert P, Vergès B.** Metabolic abnormalities of apolipoprotein B-containing lipoproteins in non-insulin-dependent diabetes : a stable isotope kinetic study. *Eur J Clin Invest* 2000 ;30 :685-94.
- [76] **Vakkilainen J, Mero N, Scheizer A, Foley JE, Taskinen MR.** Effect of nateglinide and glibenclamide on postprandial lipid and glucose metabolism in type 2 diabetes. *Diabet Metab Res Rev* 2001;18:484-90.

- [77] **Duvillard L, Pont F, Florentin E, Galland-Jos C, Gambert P, Vergès B.** Metabolic abnormalities of apolipoprotein B-containing lipoproteins in non-insulin-dependent diabetes: a stable isotope kinetic study. *Eur J Clin Invest* 2000;30:685-94
- [78] **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.
- [79] **Vergès B, Brun JM, Vaillant G, et al.** Influence of obesity and hypertriglyceridemia on low HDL₂-Cholesterol level and its relationship with prevalence of atherosclerosis in type 2 diabetes. *Diabet Metab* 1992;18:289-97.
- [80] **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
- [81] **Vergès B, Petit JM, Duvillard L, Dautin G, Florentin E, Galland F, et al.** Adiponectin is an important determinant of apoA-I catabolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006 ;26 :1364-9.
- [82] **Quintao EC, Medina WL, Passarelli M.** Reverse cholesterol transport in diabetes mellitus. *Diabet Metab Res Rev* 2000;16:237-50.

- [83] **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 non-insulin-dependent diabetic subjects as measured by a specific ELISA. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:266-75.
- [84] **Faraj M, Lu HL, Cianflone K.** Diabetes, lipids, and adipocyte secretagogues. *Biochem Cell Biol* 2004;82:170-90.
- [85] **Schulze MB, Rimm EB, Shai I, Rifai N, Hu FB.** Relationship between adiponectin and glycemic control, blood lipids, and inflammatory markers in men with type 2 diabetes. *Diabet Care* 2004;27:1680-7.
- [86] **Tschritter O, Fritsche A, Thamer C, et al.** Plasma adiponectin concentrations predict insulin sensitivity of both glucose and lipid metabolism. *Diabetes* 2003;52:239-43.
- [87] **Ng T, Watts G, Farvid M, Chan D, Barrett PH.** Adiponectin and VLDL metabolism. Independent regulatory effects of adiponectin, insulin resistance and fatty compartments on VLDL apoB-100 kinetics ? *Diabetes* 2005;54:795-802.
- [88] **Shetty G, Economides P, Horton E, Montzoros C, Veves A.** Circulating adiponectin and resistin levels in relation to metabolic factors, inflammatory markers and vascular reactivity in diabetic patients and subjects at risk for diabetes. *Diabet Care* 2004;27:2450-7.
- [89] **Austin MA,** Plasma triglyceride and coronary heart disease. *Arterioscler. Thromb.* 1991,11,2-14.
- [90] **Brun JM, Pacaud A, Vaillant.** Hypertriglycémie, facteur de risque vasculaire. *Rev. Franç. Endocrinol. Clin* 1991,32,419-430

- [91] **Brun JM.** Quel objectif de triglycéridémie rechercher lors du traitement du diabète non-insulino-dépendant ? *Diabète&Métabolisme (Paris) 1997,23,258-263.*
- [92] **Léoni J, sous la direction du Pr E. Daubrosse.** Thèse d'exercice pour l'obtention du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie (Fevrier 2001) : Physiopathologie de l'athérosclérose - Mécanismes et prévention de l'athérombose. *Université de Franche-Comté - UFR de Pharmacie - Besançon - France*
<http://www.123bio.net/revues/jleoni/2chap2.html>
- [93] <http://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie/atherosclerose-630.html>
- [94] **Austin MA, King MC, Vranizan KM, Krauss RM.** Atherogenic lipoprotein phenotype: a proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation 1990;82:495-506.*
- [95] **Galis ZS, Alavi MZ, Moore S.** Co-localization of aortic apolipoprotein B and chondroitin sulfate in an injury model of atherosclerosis. *Am J Pathol 1993;142(5):1432-8.*
- [96] **O'Brien et al.** Comparison of lipoprotein and proteoglycan deposit in human coronary atherosclerotic plaques. *Circulation 1998;98:519-27.*
- [97] **James RW.** L'oxydation des lipoprotéines de faible densité (LDL). *Med Hyg 1993,51 :2894-6.*
- [98] **Berliner JA et al.** Atherosclerosis: Basic mechanism. Oxydation, inflammation and genetics. *Circulation 1995;91:2488-96.*
- [99] **Daugherty A, Roselaar SE.** Lipoprotein oxidation as a mediator of atherogenesis : insights from pharmacological studies. *Cardiovasc Res 1995;29:297-311.*

- [100] **Daugherty A, Roselaar SE.** Lipoprotein oxidation as a mediator of atherogenesis: insights from pharmacological studies. *Cardiovasc Res* 1995;29:297-311.
- [101] <http://www.fondacoeur.com/maladies-cardiovasculaires-atherosclerose.html>
- [102] **Vergès B.** Etude d'intervention sur les anomalies lipidiques du diabète de type 2. *STV, Mini-revue. Sang thrombose vaisseaux* 2004, 16, n°6 :282-8
- [103] **Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wenworth D,** For the multiple risk factor intervention trial research group. Diabetes other risk factors and 12 year cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care* 1993;16:434-44
- [104] **Letho S, Ronnema T, Haffner SM, Pyorala K, Kallio V, Laakso M.** Dyslipidemia and hyperglycemia predict coronary heart disease events in middle-aged patients with NIDDM. *Diabetes* 1997; 46:1354-9.
- [105] **Farnier M.** Dyslipidémie du diabétique. *John Libbey Eurotext, Paris, 2002 ; p72*
- [106] **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*
- [107] Recommandations de l'AFSSAPS et la HAS, de novembre 2006 sur le traitement médicamenteux du diabète de type 2 (Actualisation).
- [108] **Sagot C.** Traitement des dyslipidémies. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicale Elsevier, Paris, tous droits réservés), Endocrinologie-Nutrition, 10-368-G10, 2002.*

- [109] **Brun JM., Drouin P., Berthezene F., Jacotot B., Pometta D.** Dyslipidémies du Patient Diabétique Recommandation de l'Alfediam. *Diabète Métab. (Paris), 1995,21,59-63*
- [110] **Taskinen MR.** Criteria for metabolic control and intervention in diabetes. *Diabetes, 1996,45, suppl. 3, 120-122.*
- [111] **Lahdenpera S, Syvanne M, Kahri S, Taskinen MR.** Regulation of low-density lipoprotein particle size distribution in NIDDM and coronary disease: importance of serum triglycerides. *Diabetologia, 1996, 39, 453-461.*
- [112] **Bruckert E, Emmerich J, Delahaye F, Richard JL, Thomas D.** Rôle des triglycérides dans les maladies cardiovasculaires. *Arch. Mal. Cœur, 1992,85,29-36.*
- [113] Guide du médecin (Mai 2008). ALD 8: Diabète de type 2. Haute Autorité de Santé (HAS)
- [114] **Foubert L.** Elévation du cholestérol et/ou des triglycérides. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), *Traité de Médecine Akos, 1-1199, 2008.*
- [115] Avis de la commission de transparence de la HAS sur Maxepa 1 g, capsule. *Direction de l'évaluation des actes et produits de santé (5 décembre 2007).*
- [116] **Arshang D. Mooradian, MD.** Cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus. Current management guidelines. *Arch Intern Med. 2003; 163:33-40.*
- [117] **Rosen P, Nawroth PP, King G, Mollen W, Tritschler HJ, Packer L.** The role of oxidative stress in the onset and progression of diabetes and its complications: a summary of a congress series sponsored by UNESCO-MCBN, the American Diabetes Association and the German Diabetes Society. *Diabetes Metab Res Rev.2001; 17:189-212.*
- [118] <http://www.medix.free.fr/cours/formule/mg-l.php>

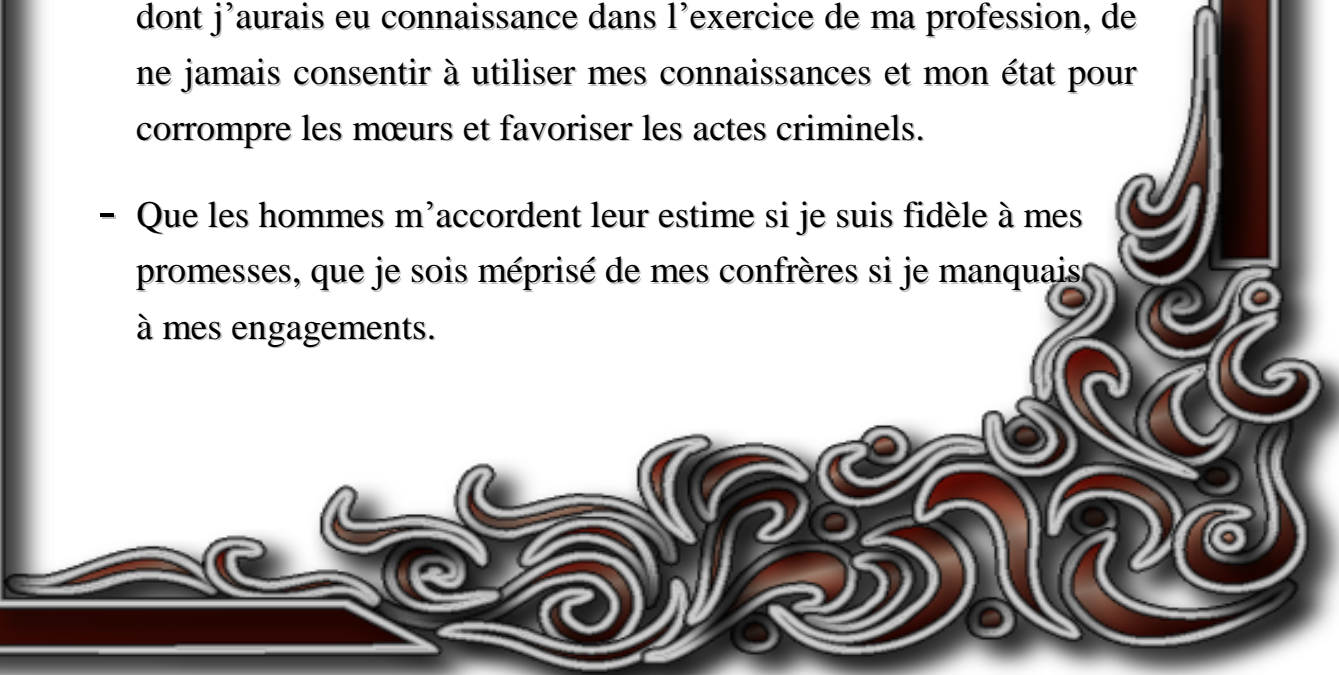
- [119] http://publication.radioanatomie.com/002_manipulateurs/calcul-de-la-clairance-de-la-creatinine.php
- [120] **Wens J, Sunaert P, Nobel F, Feyen L, Van Crombruggen P, Bastiaens H, Van Royen P.** Diabète sucré de type 2. Recommandations de bonne pratique n°2005/02. *Société Scientifique de Médecine Générale. SSMG 2007*
- [121] **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.*
- [122] **Lapalu J., Lahyani A., Borget I., Christin-Maitre S., Duron F., Fromigue J., Bouchard P., Tilleur P.** Evaluation de l'atteinte des objectif du traitement hypolipémiant et de l'observance chez 100 patients atteint de diabète de type 2. *J Pharm Clin 2007 ;26(2) :91-100.*
- [123] *Diabetes Metab 2009, 35, A29-A89*
- [124] **El Achhab Y., Berraho M., Benslimane A., Salah D., Chikri M., Nejari C.** Facteurs de risque cardiovasculaire chez le patient diabétique de type 2 marocain. *Communication/Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique 57S (2009) S3-S59.*
- [125] **Belkhadir J. El Alaoui Z.,** Approche épidémiologique du diabète en milieu marocain. *Médecine du Maghreb 1993 n°37.*
- [126] **Chapman M. J., Giral P., Bruckert E., Turpin G.** Rôle des LDL petites et denses dans l'athérosclérose. *Revue française d'endocrinologie clinique, nutrition et métabolisme. N°17, 1997vol. 38, n°4-5, pp 300-306.*
- [127] **Belhadi L., El Aziz S., Chadli A., El Ghomari H., Farouqi A.** Hypertriglycéridémie chez le diabétique. *Diabetes &Metabolism, Vol 33, N° Spe1-mars 2007 p. 52.*

- [128] **Fontbonne A, Eschewege E, Cambien F, et al.** Hypertriglyceridemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subject with impaired glucose tolerance or diabetes. *Diabetologia* 1989;32:300-4
- [129] **West KM, Ahuja MMS, Bennett PH, et al.** The rôle of circulating glucose and triglyceride concentrations and their interaction with other risk factors as determinants of arterial disease in nine diabetic population samples from the WHO Multinational Study. *Diabetes Care* 1983;6:361-9.
- [130] **Standl E, Stiegler H, Jonka HV, Mehnert M.** Risk profile of vascular disease in diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 1988;14:505-11.
- [131] **Ciangura C., Czernichow S., Oppert J.-M.** Obésité. *Traité de Médecine Akos*, 3-0780. 2009 Elsevier Masson SAS

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.
- D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.



جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأحس بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"



**اختلال الدهون لدى مرضى السكري من النوع 2 :
المخطط الدهني والتقييم العلاجي
دراسة أجريت في قسم الغدد الصماء
لمستشفى محمد الخامس العسكري التعليمي بالرباط**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :
من طرفه

السيد: مانيراكيذا بريدانس

المزاد في: 6 شتنبر 1982 بميزونز (رواندا)

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: اختلال الدهون – داء السكري من النوع 2 – مخفض الدهون – ارتفاع مخاطر القلب والأوعية الدموية – الكولسترول.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيدة: غزلان بلمجدوب
أستاذة في أمراض الغدد والسكري
السيدة: سعيدة طلال
أستاذة مبرزة في الكيمياء الحيوية
السيد: خالد النيبني
أستاذ مبرز في الطب الباطني
السيدة: مونة نزيه
أستاذة مبرزة في علم الدم
السيد: عبد الله دامي
أستاذ مبرز في الكيمياء الحيوية