



كلية الطب  
والصيدلة - مراكش  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2019

Thèse N° 229

# La prévalence de l'hyperlipoprotéinémie (a) chez une population diabétique

---

## THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 23/09/2019

PAR

Mme. **Soumia HMIDOUCHE**

Née Le 24 Aout 1990 à Afourer.

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

---

## MOTS-CLES

Lipoprotéine (a) – Diabète type 2 – Prévalence – Hyperlipoprotéinémie (a)  
Complications Cardiovasculaires – Hôpital militaire

---

## JURY

M.	<b>R. MOUTAJ</b> Professeur de Parasitologie–Mycologie	PRESIDENT
Mme.	<b>S. CHELLAK</b> Professeur de Biochimie–chimie	RAPPORTEUR
M.	<b>A. BOUKHIRA</b> Professeur de Biochimie–chimie	JUGES

وَيْدِعُ الْحَيَاتِ  
وَيُحْيِي الْمَوْتِ





# *Serment d'hippocrate*

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

*Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*

*Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*

*Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*

*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*

*Les médecins seront mes frères.*

*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

*Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.*

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

*Déclaration Genève, 1948*





**LISTE DES  
PROFESSEURS**

**UNIVERSITE CADI AYYAD**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**MARRAKECH**

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI  
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

**ADMINISTRATION**

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI  
Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE  
Vice doyen aux Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI  
Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

**Professeurs de l'enseignement supérieur**

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie	FINECH Benasser	Chirurgie - générale
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HOCAR Ouafa	Dermatologie
ADMOU Brahim	Immunologie	JALAL Hicham	Radiologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie

AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KISSANI Najib	Neurologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato- orthopédie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire péripherique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMAL Said	Dermatologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	LAKMICH Mohamed Amine	Urologie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie - générale
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie
ASRI Fatima	Psychiatrie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MOUFID Kamal	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUAÏTY Brahim	Oto-rhino- laryngologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie - réanimation	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QACIF Hassan	Médecine interne

CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAFIK Redda	Neurologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino- laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SARF Ismail	Urologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SORAA Nabila	Microbiologie - Virologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZYANI Mohammed	Médecine interne
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne		

### Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	GHAZI Mirieme	Rhumatologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique

AISSAOUI Younes	Anesthésie – réanimation	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie – Cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo– phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ALJ Soumaya	Radiologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BASSIR Ahlam	Gynécologie– obstétrique	MARGAD Omar	Traumatologie – orthopédie
BELBACHIR Anass	Anatomie– pathologique	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto–Rhino – Laryngologie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie – orthopédie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie – réanimation
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo– phtisiologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	NADER Youssef	Traumatologie – orthopédie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie– obstétrique	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie	RADA Noureddine	Pédiatrie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
CHRAA Mohamed	Physiologie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
DAROUASSI Youssef	Oto–Rhino – Laryngologie	ROCHDI Youssef	Oto–rhino– laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	SAJIAI Hafsa	Pneumo– phtisiologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique

EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio-vasculaire	SEDDIKI Rachid	Anesthésie – Réanimation
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	SERGHINI Issam	Anesthésie – Réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie– clinique
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie – virologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation
FADILI Wafaa	Néphrologie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
FAKHIR Bouchra	Gynécologie–obstétrique	ZIADI Amra	Anesthésie – réanimation
FAKHRI Anass	Histologie–embryologie cytogénétique	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique

### Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	ELQATNI Mohamed	Médecine interne
AIT ERRAMI Adil	Gastro–entérologie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
AKKA Rachid	Gastro – entérologie	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio–organique
ALAOUI Hassan	Anesthésie – Réanimation	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
AMINE Abdellah	Cardiologie	GHOZLANI Imad	Rhumatologie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation	HAJJI Fouad	Urologie

	fonctionnelle		
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	Hammoune Nabil	Radiologie
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JALLAL Hamid	Cardiologie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	LALYA Issam	Radiothérapie
BELGHMAIDI Sarah	OPhtalmologie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELHADJ Ayoub	Anesthésie – Réanimation	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BELLASRI Salah	Radiologie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie – Virologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NASSIH Houda	Pédiatrie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie – orthopédie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio – Vasculaire
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	OUEIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
CHETTATI Mariam	Néphrologie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
DAMI Abdallah	Médecine Légale	REBAHI Houssam	Anesthésie – Réanimation

DOUIREK Fouzia	Anesthésie- réanimation	RHARRASSI Isam	Anatomie- patologique
EL- AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	SAOUAB Rachida	Radiologie
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio- organique	SAYAGH Sanae	Hématologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	TAMZAOURTE Mouna	Gastro - entérologie
EL HAMZAOUI Hamza	Anesthésie réanimation	WARDA Karima	Microbiologie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation

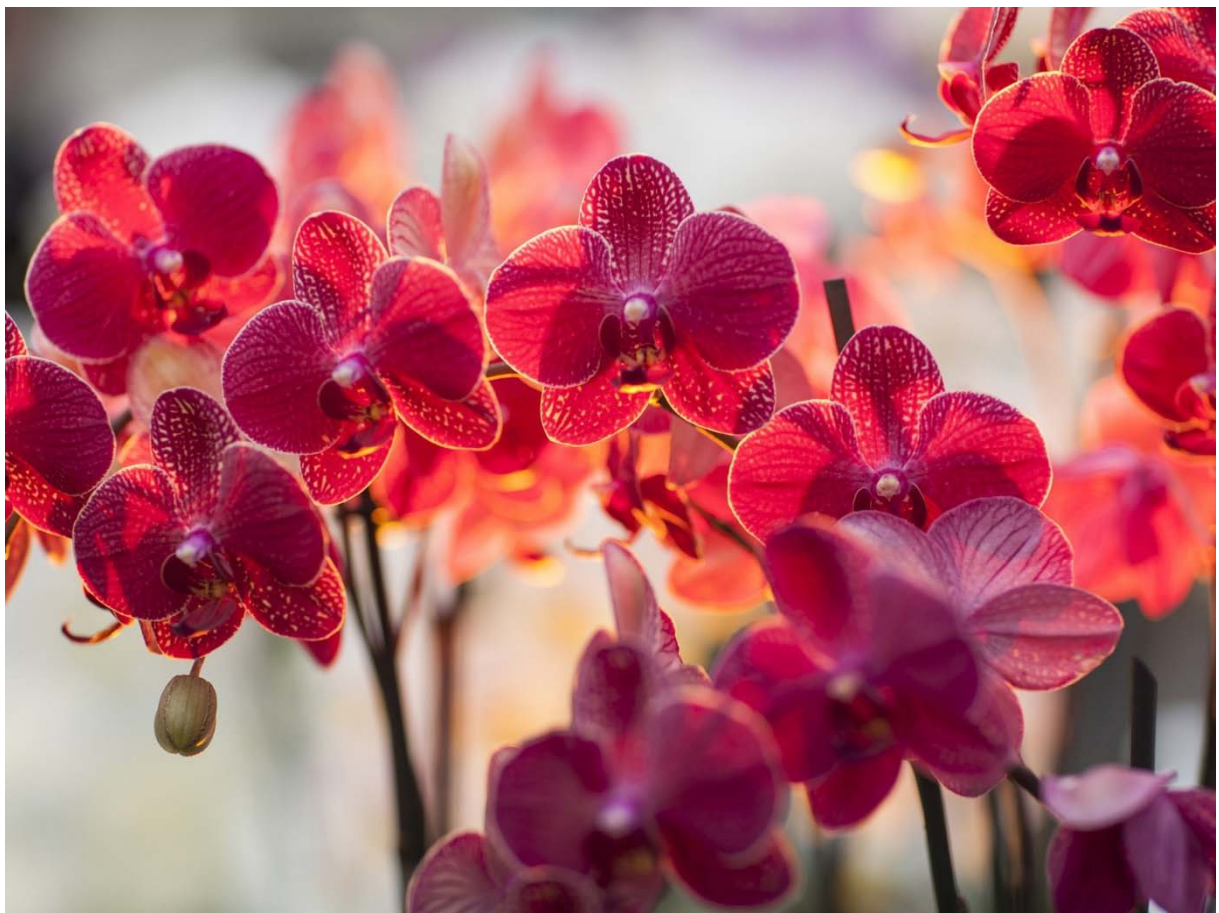


# DEDICACES

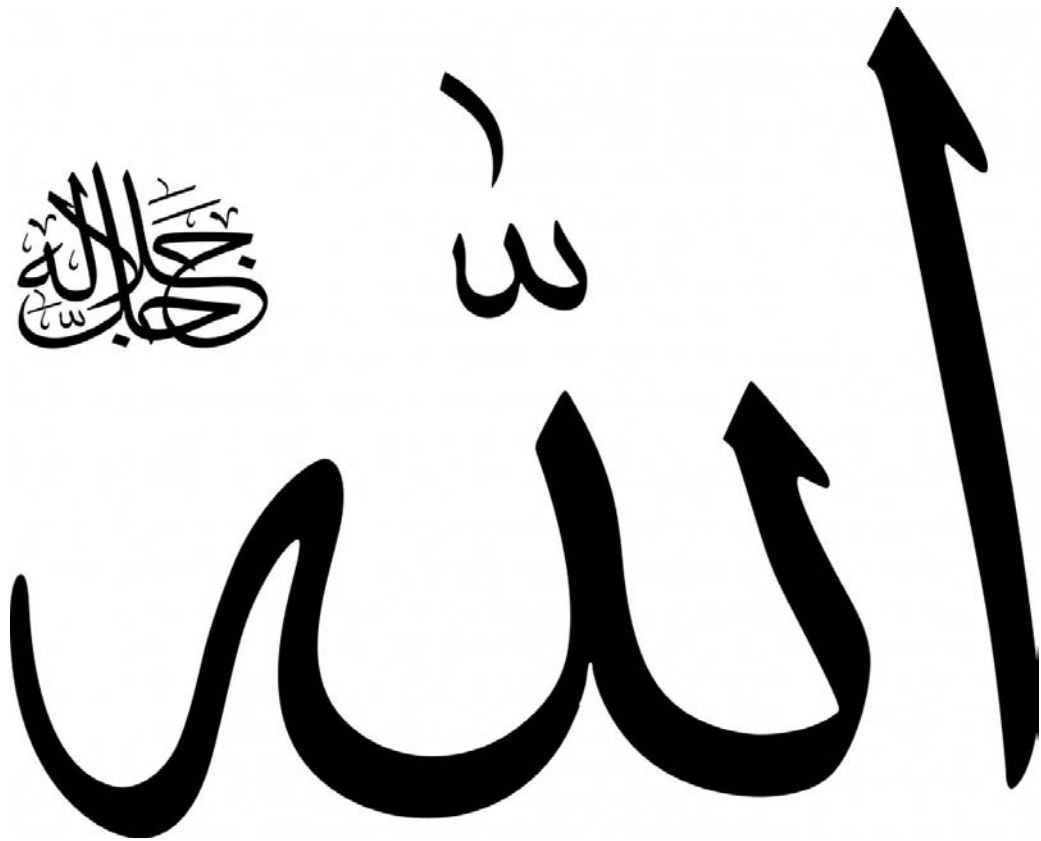
*« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur, elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries »*

*Marcel Proust.*

*Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours et qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que je leur dédie cette thèse ...*



Je remercie



*Tout puissant  
Qui m'a inspiré  
Qui m'a guidé dans le bon chemin  
Je vous dois ce que je suis devenue  
Louanges et remerciements  
Pour votre clémence et miséricorde.*

***A ma très chère MAMAN, Saadia Sarboute.***

*Source inépuisable de tendresse, de patience et de sacrifices. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours tout au long de ma vie. Quoique je puisse dire et écrire je ne pourrais exprimer ma grande affection et ma grande reconnaissance. Depuis mon enfance, tu étais toujours mon idole ; ta force et ton courage étaient et seront toujours ma plus grande inspiration. Ce modeste travail, qui est avant tout le tiens, n'est que la consécration de tes grands efforts et immenses sacrifices. Sans toi je ne saurais arriver où je suis. J'espère rester toujours digne de ton estime. Puisse Dieu tout puissant te préserver du mal, te combler de santé, de bonheur et t'accorder une longue et heureuse vie afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois.*

***A mon très cher PAPA, Mohammed Hmidouche***

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices consentis pour mon instruction et mon bien être. Tu as su m'entourer d'amour, m'inculquer les valeurs nobles de la vie, m'apprendre le sens du travail, de l'honnêteté et la responsabilité. Merci de soucier autant de mon bonheur et de mon bien être. A toi, je dédie ce travail en gage de mon amour et mon respect les plus profonds. En ce jour ta fille espère réaliser l'un de tes plus grands rêves, et couronner tes années de sacrifice et d'espoir. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain, j'espère de tout cœur qu'en ce jour tu es fier de moi, et que tu le seras toujours. Puisse Dieu te bénir, t'accorder une bonne santé, beaucoup de bonheur et te donner une longue vie.*

***A toi, mon bien aimé époux ISSAM***

*Celui qui compte énormément pour moi, à qui je porte une infinité d'affections et de tendresses. Aucun mot ne saurait exprimer tout mon amour et toute ma reconnaissance. Merci pour tes sacrifices. Merci pour ta présence rassurante. Merci pour ta patience. Tu as été toujours pour moi la lumière qui me guide dans les moments les plus obscurs. Je te prie cher époux de trouver dans ce travail l'expression de mon estime et mon sincère attachement. Puisse Dieu nous combler de bonheur, de santé et nous procurer longue vie... Bien Cordialement.*

***A, la prunelle de mes yeux, mon très cher fils ZIYAD***

*Mon petit ange que j'adore, Dieu seul sait que l'amour et l'affection que je te porte sont sans limites. Merci mon petit d'avoir pu supporter mes absences et mes mauvaises humeurs. Je t'aime très fort. Je prie Dieu pour nous garder, à jamais, unis en pleine joie et prospérité.*

***A ma précieuse sœur MERJEM***

*Tu es une sœur merveilleuse, compréhensive, sublime et adorable. J'ai énormément de chance de t'avoir dans ma vie. Ma chère sœurette qui est toujours présente à mes cotés dans les moments les plus difficiles de mon parcours. Merci pour ton soutien et tes encouragements. Merci pour tes belles surprises sucrées. Les mots ne sauraient exprimer l'entendu de l'affection que j'ai pour toi et ma gratitude. Je te souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité. Je t'exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour.*

***A mon cher et adorable frère KAMAL***

*Ces quelques mots ne sauraient exprimer ce que tu représentes pour moi mon frère. Tu as toujours été là pour me remonter le moral et me faire rire, même dans mes pires moments. Merci de m'avoir soutenu, et d'avoir toujours cru en moi. Je te souhaite un avenir brillant, plein de bonheur et de réussite*

***A ma chère sœur Fatima et A son mari Hassan***

*Vous qui m'avez toujours soutenu et encouragé. Voilà le jour que vous avez attendu plus impatiemment que moi et sera l'occasion de partager une joie avec votre complicité habituelle. J'ai le grand plaisir de vous dédier ce travail. Que Dieu vous apporte bonheur et satisfaction.*

***A mon cher frère Mohammed et A sa femme Meryem***

*En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès. Puisse Allah, le tout puissant, vous protéger et vous garder.*

*A mon frère Said et A sa femme Amal*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour et de la gratitude que j'ai pour vous. Je vous souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de santé, de réussite et de prospérité.*

*A mon cher frère Rachid et sœur Fatima*

*Je ne pourrais jamais exprimer le respect que j'ai pour vous, ni ma gratitude et ma reconnaissance envers les innombrables et immenses encouragements durant toutes les années de mes études, vous avez été toujours présents à mes côtés pour me consoler quand il le fallait. Je vous remercie énormément*

*A mon cher frère Abderrahim*

*Mon estime pour ta personne est sans limite. Que mon travail soit témoignage de mon grand amour et respect.*

*A mes chères nièces Sara, Israe, Marwa et Ghita et A mes deux chers neveux Yahya et Oussama*

*Chaque moment que j'ai passé avec votre compagnie, à vous voir épanouir l'ingéniosité de votre enfance, m'a empli d'amour et de vie. Je souhaite que vous soyer toujours heureux et que toutes vos ambitions deviennent réalité. J'espère que j'aurai l'occasion d'assister à tous les moments de vos prochaines passionnantes découvertes. Je vous dédie cette thèse en témoignage de mes sentiments les plus délicats pour vous. Je vous aime.*

*A mes chers beaux parents*

*Monsieur El Arbi et Madame Fatima*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'amour que j'ai pour vous. Merci pour vos encouragements, vos prières et votre amour. Puisse Allah vous garder, éclairer votre route, et vous aider à réaliser à votre tour vos vœux les plus chers.*

*A mes chères belles sœurs Madiha et Imane, et A mon beau frère El Mehdi*

*En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous, je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.*

***A ma tante Najia Sarboute et A mon cher petit oncle Abdelhay***

*Vous aviez toujours su rendre, les moments les plus difficiles, plus joyeux. J'ai une chance inestimable d'être née dans une famille si aimante et si généreuse. Pour tous les moments de folies qu'on a passé ensemble je vous dédie mes chers ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite. Que Dieu vous garde pour nous.*

***A ma chère amie Meryem Boudlay***

*Source de sagesse, tu as été pour moi la seule vraie amie malgré la distance qui nous éloigne. Un soutien sans faille et une amitié qui n'est pas prête à s'arrêter. Je ne saurais trouver une expression témoignant de ma reconnaissance et des sentiments que je vous porte. Je te dédie ce travail en te souhaitant plein de bonheur toi et ta famille.*

***A Madame Nadia Alioui et A son mari Abdenour Izouaouene et leurs enfants Idir et Safiya***

*Vous m'avez accueilli à bras ouvert parmi vous. Je vous remercie pour les moments passés ensemble. J'espère que vous trouverez dans ce travail l'expression de mon estime et de ma reconnaissance. Que Dieu vous protège et vous comble de bonheur.*

***A tous les membres de ma famille***

*Veillez trouvez dans ce modeste travail l'expression de mon affection les plus sincères.*

*À mes très chères amies : Hajar, Fatima, Soumia et Aïcha*

*À Tous mes amis*

*À Tous mes collègues*

*À tous les moments qu'on a passé ensemble, à tous nos souvenirs !*

*Je vous souhaite à tous longue vie pleine de bonheur et de prospérité. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et de mon respect.*

***A tous ceux qui me sont chers et que j'ai involontairement omis de citer. A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.***

***Aux malades..***



**! REMERCIEMENTS !**

*A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE : PROFESSEUR R.  
MOUJAJ, PROFESSEUR DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR DE  
PARASITOLOGIE MYCOLOGIE A L'HOPITAL MILITAIRE*

*AVICENNE-MARRAKECH,*

*Je suis très touchée par l'honneur que vous me faites en acceptant de présider notre jury de thèse. Je vous remercie pour le temps que vous y avez consacré malgré tous vos engagements. Vos qualités académiques et professionnelles font de vous un homme remarquable, votre amabilité, votre modestie, et votre ferme volonté de nous transmettre votre immense savoir font de vous un professeur émérite. De votre enseignement brillant et précieux, je garde les meilleurs souvenirs. Veuillez accepter, cher Maître, l'expression de mon estime et de mon profond respect.*

*A mon maître et Rapporteur de thèse, Madame S. CHELLAK, Professeur à la  
FMPM et chef de service de Biochimie Toxicologie de l'Hôpital Militaire Avicenne  
de Marrakech*

*Malgré vos multiples obligations, vous avez bien voulu accepter d'encadrer ce travail. J'en suis profondément reconnaissante. Vos orientations ont permis à ce travail de voir le jour. Vos remarques judicieuses ont permis de l'affiner. Ce travail, c'est le vôtre. Il serait incongru de vous en remercier. Votre sérieux, votre sympathie, votre modestie, votre honnêteté, et toutes vos qualités humaines m'ont profondément marquée, et seront toujours pour moi un modèle et un exemple lors de l'exercice de ma profession.*

*A mon maitre et juge de thèse, Monsieur. A. BOUKHIRA Professeur de Biochimie-  
chimie à l'hôpital militaire Avicenne*

*Nous sommes profondément reconnaissants de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Je vous remercie pour le temps que vous y avez consacré malgré tous vos engagements. Nous avons apprécié votre accueil bienveillant, votre gentillesse ainsi que votre compréhension. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre grande attention et notre profond respect.*

*A MON MAITRE : Madame L. ADERMOUCHE, Professeur assistante  
d'Épidémiologie clinique.*

*Ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu voir le jour sans votre aide et votre encadrement exceptionnel, votre patience, et votre dévouement. J'espère être digne de la confiance que vous m'avez accordée. Je vous prie, chère maître, de trouver ici le témoignage de mon infinie reconnaissance.*

*A Dr ABAINO Lahoussaine, Dr BAHADI Nisrine, Dr EL JADI Hamza,  
J'ai eu le privilège de trouver en chaque personne de vous le guide et le conseiller qui m'a reçue en toutes circonstances avec sympathie, sourire et bienveillance. Votre dynamisme au travail, et votre sens des responsabilités m'ont toujours impressionnée. Je vous prie d'accepter l'expression de ma grande reconnaissance et ma plus profonde estime.*

*A l'ensemble de l'équipe du service de biochimie,  
A l'ensemble de l'équipe du service d'endocrinologie,*

*À l'ensemble de l'équipe du service de médecine interne de l'Hôpital Militaire  
Avicenne de Marrakech*

*En témoignage de ma reconnaissance*

*Pour m'avoir si gentiment accueilli et m'avoir sympathiquement apporté leur  
collaboration.*

*À tous ceux qui ont aidé de loin ou de près à l'élaboration de ce travail.*



**ABREVIATIONS**

## Liste des abréviations

<b>Abréviation</b>	<b>Libellé</b>
ADA	: American Diabetes Association
ADO	: Antidiabétiques oraux
ALAT	: Alanine aminotransférases
AOMI	: Artériopathie oblitérante des membres inférieur
Apo(a)	: Apolipoprotéine (a)
Apo B100	: Apolipoprotéine B100
ASAT	: Aspartate aminotransférases
ASO	: Oligo-nucléotides antisens
ATCD	: Antécédents
AVC	: Accident vasculaire cérébral
CT	: Cholestérol total
DELFIA	: Dissociation-enhanced lanthanide fluorescent immunoassay
DT2	: Diabète de type 2
ECL	: Électrochimiluminescence
EDTA	: Acide éthylène diamine tétra-acétique
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
FID	: Fédération Internationale du Diabète.
FRCV	: Facteur de risque cardio-vasculaire
GGT	: Gamma glutamyl transpeptidases
HbA1c	: Hémoglobine glyquée
HDL	: Lipoprotéine de haute densité
HPLC	: Chromatographie en phase liquide à haute performance
HGPO	: Hyperglycémie provoquée par voie orale
HTA	: Hypertension artérielle
IDM	: Infarctus de myocarde


IMC	:	Indice de masse corporelle
LDL	:	Lipoprotéine de basse densité
Lp (a)	:	Lipoprotéine (a)
MHD	:	Mesure hygiéno-diététique
NHLBI	:	National Heart, Lung, and Blood Institute
OMS	:	Organisation mondiale de la santé
PAI-1	:	L'inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1
PAL	:	Phosphatase alcaline
PNPP	:	Paranitrophényl phosphate
SNP	:	Single-nucleotide polymorphisms
TA	:	Tension artérielle
T4 libre	:	La thyroxine 4 libre
TG	:	Triglycéride
TGF- $\beta$	:	Transforming Growth Factor - $\beta$
t-PA	:	L'activateur tissulaire du plasminogène
TSH	:	La thyroestimuline
UK	:	Urokinase



# PLAN

<b>INTRODUCTION</b>	<b>1</b>
<b>PATIENTS ET METHODES</b>	<b>4</b>
<b>I) Type et durée de l'étude</b>	<b>5</b>
<b>II) Population étudiée</b>	<b>5</b>
1. Population cible de l'étude	5
2. Echantillonnage	6
<b>III) Méthodes</b>	<b>6</b>
1. Recueil des données	6
2. Examens biologiques	6
3. Analyse des données	10
4. Considérations éthiques	10
<b>RESULTATS</b>	<b>11</b>
<b>I) Les données sociodémographiques et cliniques de la population générale</b>	<b>12</b>
1. Les données sociodémographiques	12
2. Les données cliniques	13
<b>II) La prévalence de l'hyperlipoprotéinémie (a)</b>	<b>19</b>
1. Calcul de la prévalence	19
2. Caractéristique des patients diabétiques ayant une hyperlipoprotéinémie (a)	19
<b>III) Etude de l'association de l'hyperlipoprotéinémie (a) et certains paramètres étudiés</b>	<b>27</b>
1. Mesures anthropométriques	27
2. Lipoprotéine (a) et facteurs de risque cardiovasculaire	27
3. Lipoprotéine (a) et diabète	31
4. Bilan lipidique	33
5. Syndrome métabolique	34

<b>DISCUSSION</b>	<b>35</b>
<b>Première partie : Rappel bibliographique</b>	<b>36</b>
<b>I) Diabète type 2</b>	<b>37</b>
1. Définition	37
2. Epidémiologie	39
3. Physiopathologie	40
4. Complications	42
<b>II) La lipoprotéine (a)</b>	<b>45</b>
1. Structure et métabolisme	45
2. Rôle physiologique	49
3. Mécanismes pathogéniques	52
4. Détection et dosage de la lipoprotéine (a)	53
5. Intérêt du dosage de la lipoprotéine (a)	58
6. Thérapeutiques de l'hyperlipoprotéinémie (a)	61
7. Lipoprotéine (a) et diabète	63
<b>Deuxième partie : discussion de la présente étude</b>	<b>64</b>
<b>I) la prévalence de l'hyperlipoprotéinémie (a)</b>	<b>65</b>
<b>II) Profil des patients présentant une hyperlipoprotéinémie (a)</b>	<b>66</b>
<b>III) Etude de l'association de l'hyperlipoprotéinémie (a) et certains paramètres étudiés</b>	<b>68</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>80</b>
<b>RESUMES</b>	<b>82</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>89</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	<b>94</b>



# INTRODUCTION

Le diabète est considéré comme une véritable épidémie mondiale. Il constitue un problème majeur de santé publique par sa double retombée épidémiologique et économique.

Cette maladie métabolique chronique est considérée comme une des plus grandes des crises de santé mondiale du XXI<sup>e</sup> siècle, l'OMS prévoit que le diabète sera la septième cause de décès dans le monde.

Sa prévalence est en augmentation constante, en 2017 la fédération internationale du diabète (FID) a estimé la prévalence mondiale du diabète de l'adulte à 8,8 % (soit 425 millions de personnes qui devrait atteindre 9,9% en 2045 (soit 629 millions de la population mondiale). [1]

Au Maroc la prévalence du diabète est estimée à 12,4% Selon l'OMS dans son dernier rapport publié en 2016. [2]

Celui de type 2 est de loin le plus fréquent car il représente environ 90% des cas de diabète.

Il est à noter que 12 % des dépenses mondiales en soins de santé sont consacrés au traitement du diabète ; les complications liées à la maladie représentent la majeure partie du total de ces dépenses. [1]

La mortalité du diabète de type 2 est principalement due aux complications vasculaires de cette pathologie amenant, à terme, à des événements cardiovasculaires graves tels l'infarctus du myocarde (IDM) ou encore des accidents vasculaires cérébraux (AVC).

Les maladies cardiovasculaires représentent la principale cause de mortalité et de morbidité chez les personnes atteintes de diabète et le principal facteur contribuant au coût de santé liée au diabète [1,3].

Si certains facteurs de risque sont actuellement bien identifiés et font l'objet d'effort de correction, comme le tabac, l'hypertension artérielle et les dyslipidémies, d'autres facteurs tels que la lipoprotéine (a) (Lp(a)) sont souvent moins bien connus.

La découverte par Berg d'une lipoprotéine aux propriétés particulières, la lipoprotéine(a), a ouvert une voie intéressante dans le dépistage des facteurs de risque des maladies cardiovasculaires.

Malgré plus de 50 ans de recherches intenses qui ont permis d'élucider de nombreux aspects de la structure et de la biochimie du Lp(a), ses rôles physiologiques et pathologiques sont encore mal compris.

Des études prospectives et des données de randomisation mendélienne ont montré que la lipoprotéine(a) [Lp(a)] est associée à l'incidence des maladies cardiovasculaires athéroscléroses [4]. Elle est rapidement reconnue comme un facteur de risque potentiel pour les maladies cardiovasculaires.

Ceci souligne l'intérêt de rechercher et de corriger tout facteur pouvant aggraver la mortalité cardiovasculaire au cours du diabète, à savoir la dyslipidémie, l'HTA, la sédentarité, l'obésité, et le tabac, ainsi que l'hyperlipoprotéinémie (a) qui est un nouveau facteur récemment prouvé.

Notre travail avait comme objectifs :

1. Evaluer la prévalence de l'hyperlipoprotéinémie (a) chez une population de diabétiques type 2.
2. Etudier son association avec les FRCV et certains paramètres épidémiologiques, cliniques, et biologiques de cette même population.



## MATERIELS & METHODES

## **I. Type et durée de l'étude**

Il s'agit d'une étude épidémiologique transversale descriptive et analytique, portant sur 231 patients suivis pour DT2 à l'Hôpital Militaire Avicenne Marrakech, sur une période de 7 mois s'étalant du mois de Juillet 2018 au mois de Janvier 2019.

## **II. Population étudiée**

### **1. Population cible de l'étude**

Notre travail a porté sur un échantillon de 231 patients diabétiques type 2.

#### **1.1. Critères d'inclusion**

Notre étude a concerné les patients diabétiques type 2 et ayant un âge supérieur à 18 ans.

#### **1.2. Critères d'exclusion**

Les critères d'exclusions étaient les suivants :

- Le refus de participation à l'étude ;
- Autres types du diabète ;
- Tout sujet ayant un des facteurs pouvant influencer la concentration sérique de la lipoprotéine (a) à savoir :
  - Insuffisance hépatique
  - Insuffisance rénale chronique sévère
  - Syndrome néphrotique
  - Hypothyroïdie
  - Cancer

## **2. Echantillon étudiée**

Le recrutement des participants a été effectué au service d'Endocrinologie-Diabétologie-Maladies métaboliques et au service de Médecine Interne de l'Hôpital militaire Avicenne de Marrakech ; soit au cours de leur hospitalisation soit pendant la consultation à laquelle nous avons assisté en présence d'un médecin endocrinologue ou interniste.

## **III. Méthodes**

### **1. Recueil des données :**

Les données étudiées ont été recueillies à l'aide d'une fiche d'exploitation préétablie et bien détaillée (Annexe 1) relevant les éléments suivants : les données épidémiologiques du patient, les données anthropométriques, les facteurs de risque cardiovasculaire, l'histoire du diabète : l'ancienneté, son suivi et ses complications, ainsi que les données thérapeutiques.

### **2. Examens biologiques**

Un bilan biologique a été demandé pour chaque patient et les résultats ont été communiqués au médecin traitant.

Ce bilan comporte les paramètres suivants :

- Glycémie à jeun
- HB1Ac
- Bilan lipidique : cholestérol total, triglycérides, cholestérol HDL, cholestérol LDL
- Bilan hépatique : ASAT, ALAT, PAL, GGT
- Bilan rénal : urée, créatinine, microalbiminurie
- Bilan thyroïdien : TSH et T4libre
- Et la lipoprotéine (a)

**2.1. Phase pré-analytique**

Cette étape est nécessaire pour un bon déroulement de la phase analytique, elle consiste en tout premier lieu à recueillir les renseignements cliniques des patients à partir des fiches d'examens établies par le thésard lui-même.

En deuxième lieu il faut s'assurer du bon déroulement du prélèvement sanguin, en respectant la procédure de réalisation ainsi que les recommandations pour le choix des tubes de prélèvement.

➤ Prélèvement et préparation des échantillons :

Les prélèvements sanguins ont été effectués à jeun par ponction du sang veineux avec une pose de garrot moins d'une minute. Les échantillons sanguins ainsi prélevés, ont été recueillis en première position sur un tube contenant de l'héparinate de lithium (bouchon vert) ou tube sec avec ou sans gel séparateur (bouchon rouge, bouchon jaune), pour l'ensemble des examens de routine et en seconde position un tube contenant l'EDTA pour la réalisation de l'HbA1c au sang total.

Après la salle de prélèvement, les échantillons sanguins ont été rapidement acheminés au laboratoire de biochimie. La centrifugation des tubes héparines a été immédiatement faite pour séparer le plasma des éléments figurés à raison de 3000 trs /min pendant 15min.

Les prélèvements peuvent être conservés, après centrifugation et élimination du culot, sept jours au maximum au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C).

Pour les prélèvements qui ne sont pas analysés dans un délai de 48h, les échantillons ont été congelés à -20 °C. Les échantillons congelés n'ont été décongelés qu'une seule fois.

**2.2. Phase analytique**

**a. *La lipoprotéine (a)***

**a.1. *Principe d'analyse***

La détermination de la concentration de la Lp(a) a été effectuée sur l'autoanalyseur cobas® 6000 (Roche diagnostics).

Le principe utilisé est l'immunotubidimétrie sur particules de latex. La lipoprotéine(a) humaine s'agglutine sur les particules de latex recouvertes d'anticorps anti-lipoprotéine (a) humaine. Le précipité est mesuré par turbidimétrie à 800/660 nm.

**a.2. *Valeurs de référence***

L'unité de la concentration sérique en lipoprotéine (a) utilisée dans cette étude est le nanomole par litre (nmol/L).

Selon l'évaluation des données de Framingham, les valeurs situées au-dessus de 75 nmol/L sont considérées comme la valeur seuil pour un risque élevé. [5]

**a.3. *Cotation du test***

Le test de la lipoprotéine (a) à l'hôpital militaire Avicenne coute 250.00 DH.

**a.4. *Limites d'utilisation et interférences***

La Société Européenne d'Athérosclérose recommande un dépistage des valeurs Lp(a) chez les sujets présentant un risque moyen ou élevé de maladie cardiovasculaire/coronaire et définit le taux souhaitable de Lp(a) à  $\leq 120$  nmol/l. [6]

Par ailleurs, le NHLBI (National Heart, Lung, and Blood Institute) recommande de ne plus utiliser les unités de masse pour la Lp(a) totale mais d'utiliser les nmol/L qui prennent le nombre de particules en considération.

Les taux élevés de Lp(a) s'observent dans la plupart des groupes ethniques, avec une prévalence de taux les plus bas chez les Blancs et les Asiatiques. Pour le présent test, les domaines de référence pour les différentes populations ethniques ou pour les différentes maladies n'ont pas été établies. Comme les taux de Lp(a) sont fortement influencés par des facteurs héréditaires et varient selon les populations ethniques, il est recommandé au laboratoire

## La prévalence de l'hyperlipoprotéinémie (a) chez une population diabétique

d'établir ses propres domaines de référence. Chaque laboratoire devra vérifier la validité de ces valeurs et établir au besoin ses propres domaines de référence selon la population examinée.

### *b. Autres paramètres biochimiques*

L'intérêt de réaliser ces dosages était, d'une part, évaluer le statut glycémique et lipidique des participants, d'autre part éliminer une insuffisance rénale sévère, une hypothyroïdie, et une hépatopathie pouvant influencer la concentration sérique de la lipoprotéine (a).

Pour ces autres paramètres biologiques demandés, les techniques de mesures ainsi que les valeurs normales sont mentionnées dans le tableau 1.

Le cobas® 6000 (Roche diagnostics) a été utilisé pour l'ensemble de ces paramètres biologiques.

**Tableau I : Paramètres biologiques mesurés, leurs techniques de mesure ainsi que les valeurs normales.**

Analyse biologique	Technique	Valeurs normales
Glycémie à jeun	Enzymatique (hexokinase)	3,90 - 6,10 mmol/L
HbA1C	HPLC	<6,0 %
Cholestérol total	Enzymatique	3,6 - 5,2 mmol/L
TG	Enzymatique	<1,70 mmol/L
HDL	Directe à la concavoline A	>1,30 mmol/L
LDL	Directe	Homme: 2.84 - 4.13 mmol/l Femme : 2.58 - 3.87 mmol/l
Urée	Enzymatique (uréase)	2,50 - 7,5 mmol/L
Créatinine	Colorimétrie / Jaffé	50 - 120 µmol/L
TSHus	Électrochemiluminescence(ECL) [Sandwich]	0,27 - 4,20 µ UI/ml
T4 libre	ECL (compétition)	12 - 22p mol/L
ASAT	Enzymatique colrimétrique	< 50 U/L
ALAT	Enzymatique colrimétrique	65 U/L
PAL	PNPP, tampon AMP	35 - 104 U/L
GGT	G-glutamyl carboxyl-nitroamilide IFCC	8 - 21 U/L

**2.3. Phase post analytique**

Cette étape consiste à la validation biologique des résultats par le biologiste et la transmission des résultats aux malades et /ou médecin prescripteur.

**3. Analyse des données**

La saisie informatique des données sur le logiciel Excel a été effectuée après un premier recueil sur document papier. L'analyse statistique a ensuite été réalisée par le laboratoire d'épidémiologie médicale de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Marrakech, Université CADI AYYAD, sur le logiciel SPSS version 16.0

Les analyses statistiques étaient essentiellement descriptives. Les variables qualitatives ont été traitées à partir du calcul des pourcentages et des effectifs. Les variables quantitatives ont fait appel au calcul des mesures de tendances centrales (moyennes et médianes) et des mesures de dispersion (écart-type).

Les données bi variées ont été soumises au test t de Student et en association au test Chi 2 ou de Fischer selon les effectifs attendus.

Le seuil de significativité a été fixé à 0.05, pour un risque alpha à 5%.

**4. Considérations éthiques**

Un consentement libre des patients a été obtenu avant leur participation.

Notre étude a bien veillée sur l'anonymat des participants ainsi que la confidentialité des données collectées.



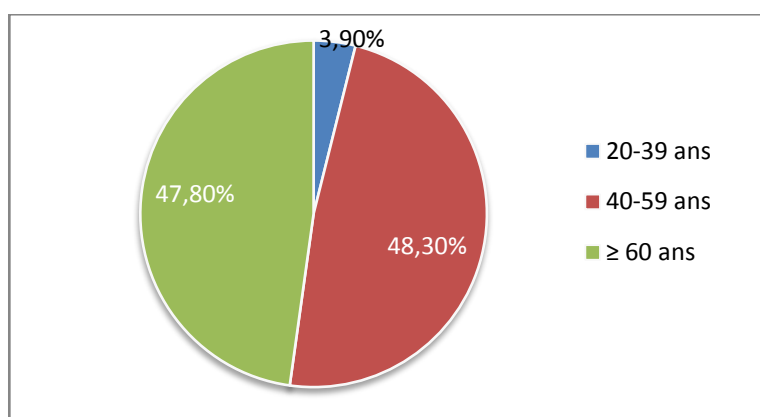
# RESULTATS

## I. Données sociodémographiques et cliniques de la population générale

### 1. Données sociodémographiques :

#### 1.1. Age

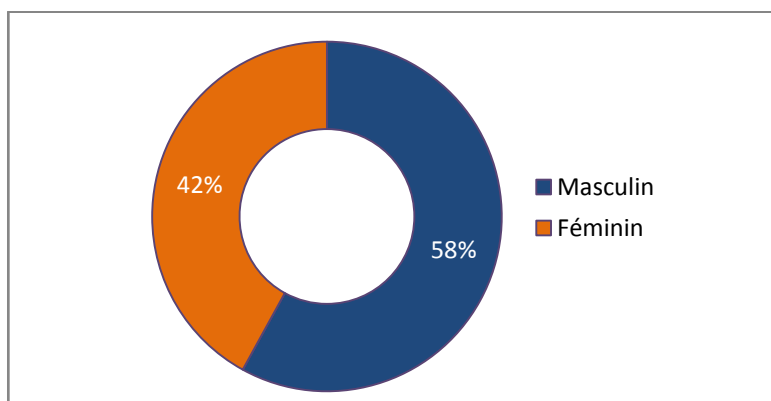
L'âge moyen des patients ayant participé à l'étude était de  $58,42 \pm 10,03$  ans avec des extrêmes allant de 26 à 85 ans. La répartition des malades, selon la tranche d'âge, est représentée sur la figure 1.



**Figure 1 : Répartition des patients selon les tranches d'âge**

#### 1.2. Sexe

L'analyse de l'échantillon sélectionné a noté une légère prédominance masculine, avec 134 hommes soit 58,0 % contre 97 femmes soit 42,0% et un sexe-ratio (Homme/Femme) = 1,38.



**Figure 2 : Répartition des patients selon le sexe**

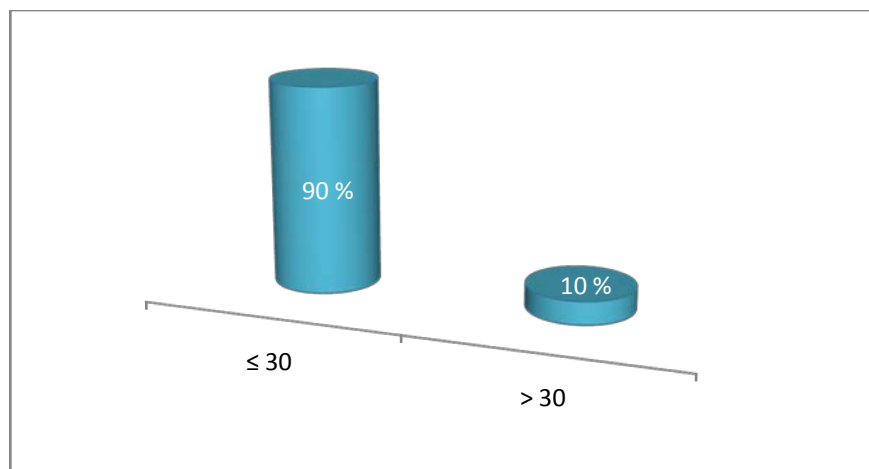
## **2. Les données cliniques :**

### **2.1. Les mesures anthropométriques**

#### **➤ IMC**

La moyenne de l'indice de masse corporelle (IMC) était de  $23,13 \pm 4,99$  kg/m<sup>2</sup> avec des extrêmes allant de 16,12 à 49,76 kg/m<sup>2</sup>.

90% des malades inclus dans notre étude avaient un poids normal ou un surpoids soit 208 patients, et 10% seulement soit 23 patients avaient une obésité.



**Figure 3 : Répartition selon l'IMC des malades étudiés.**

#### **➤ Le tour de taille :**

Le tour de taille moyen chez les patientes femmes était de  $97 \pm 11,23$  cm avec des extrêmes allant de 65 à 130 cm.

Chez nos patients hommes, le tour de taille a varié entre 74 et 119 cm avec une moyenne de  $91,22 \pm 8,9$ cm.

#### **➤ La tension artérielle :**

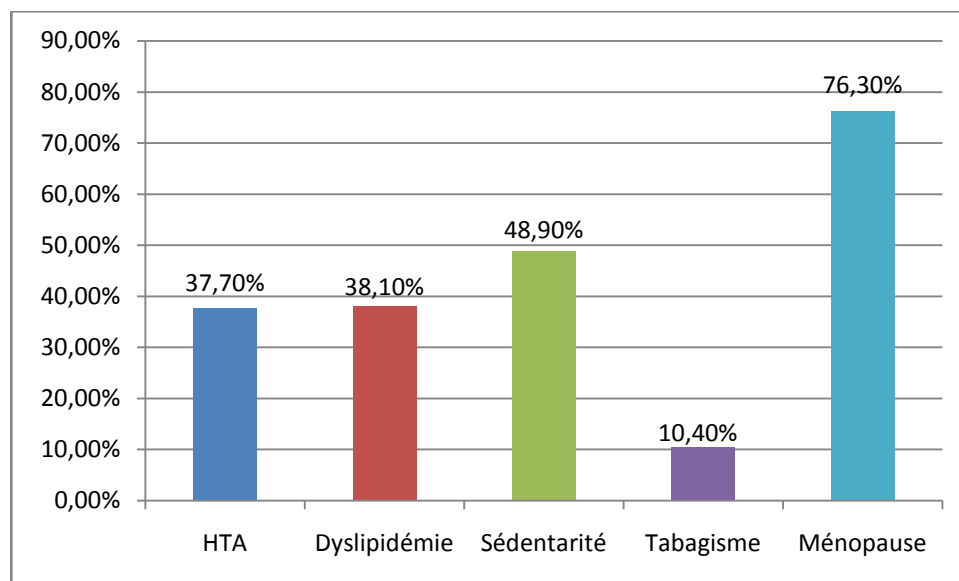
La TA systolique dans notre population a varié entre 100 mmHg et 160 mmHg avec une moyenne de 126,47mmHg.

## La prévalence de l'hyperlipoprotéinémie (a) chez une population diabétique

La TA diastolique dans notre population a varié entre 50mmHg et 100 mmHg avec une moyenne de 70,37mmHg.

### 2.2. Autres facteurs de risque cardiovasculaire

- **HTA** : Les patients connus hypertendus ont représenté 37,7% de notre série soit 87 malades.
- **Dyslipidémie** : Une dyslipidémie a été retrouvée chez 38,1% de nos malades soit 88 sujets.
- **Sédentarité** : La moitié de la population étudiée avait un mode de vie sédentaire soit 48,9% (113 malades).
- **Tabagisme** : Les patients tabagiques représentaient 10,4% soit 24 patients.
- **Ménopause** : 76,3% des femmes étudiées ont été ménopausées soit 74 femmes pour un total de 97 patientes.

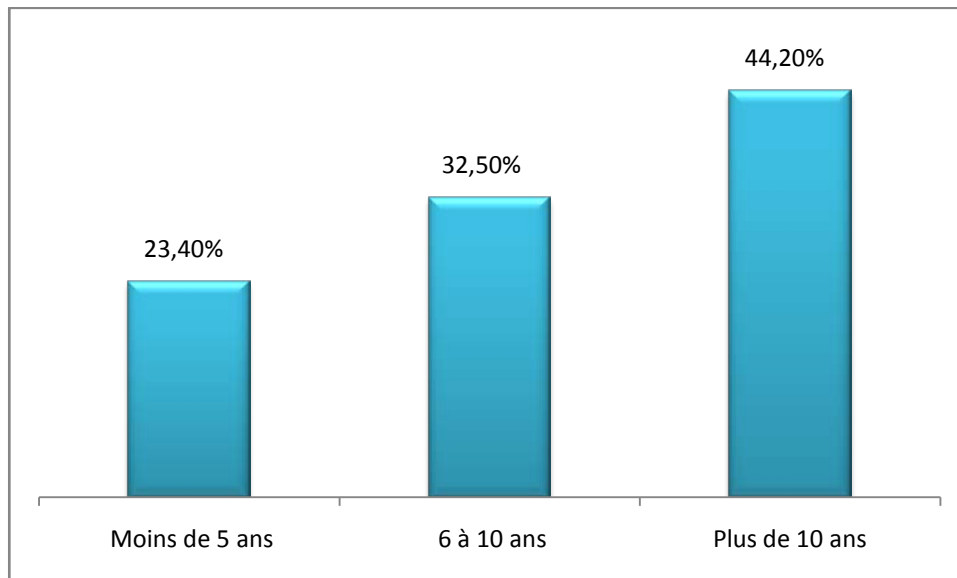


**Figure 4 : Répartition des facteurs de risque cardiovasculaire dans notre échantillon.**

**2.3. Histoire du diabète :**

**a. Ancienneté du diabète :**

Sur l'ensemble des malades inclus, la durée moyenne de l'évolution du diabète type 2 était de  $11,68 \pm 7,79$  ans avec une durée minimale de 7 mois et une durée maximale de 41 ans.



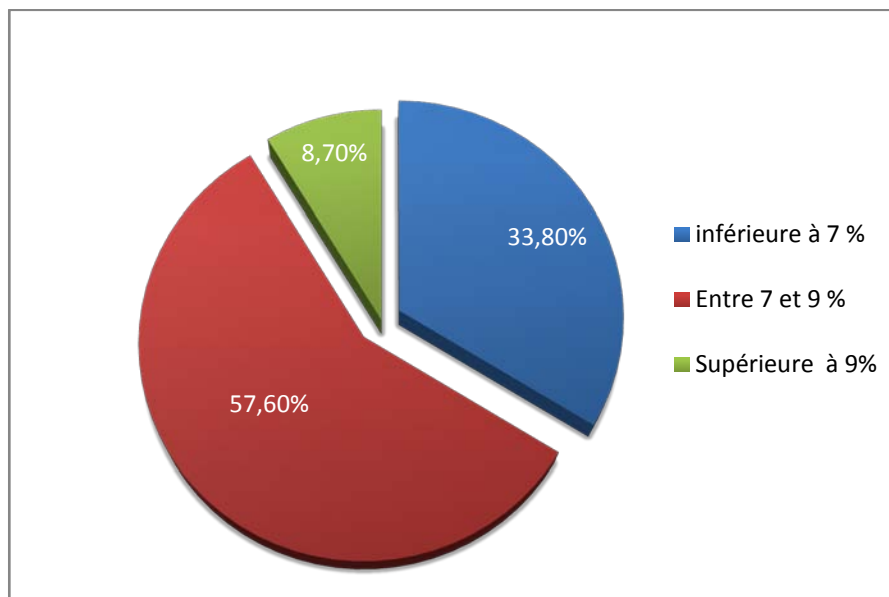
**Figure 5 : Répartition de la population d'étude selon la durée d'évolution du diabète.**

**b. Equilibre glycémique :**

La glycémie à jeun de la population étudiée était en moyenne de  $8,44 \pm 3,0$  mmol/L avec des valeurs allant de 3,88 à 22,4 mmol/L.

La valeur moyenne de l'HbA1c était de  $7,8 \pm 1,61\%$ .

Les patients ont été classés en 3 groupes en fonction du taux d'HbA1c.



**Figure 6 : Répartition des patients selon le taux d'HbA1c.**

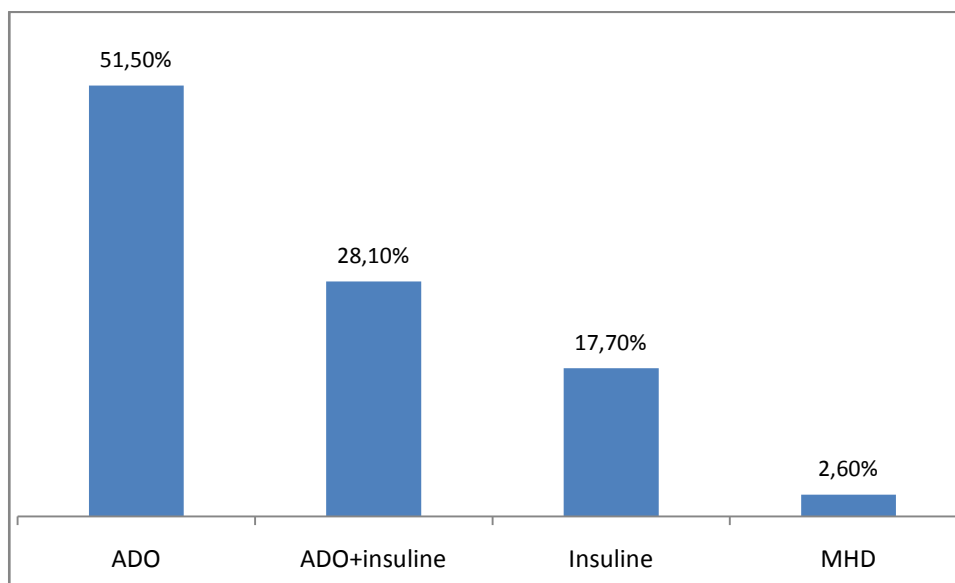
**c. Prise en charge thérapeutique :**

Parmi les 231 patients de notre étude, 6 malades étaient uniquement sous mesures hygiéno-diététiques soit 2,6%.

Presque la moitié des malades (51,5%) étaient sous anti diabétiques oraux soit 119 malades.

65 patients soit 28,1% étaient mis sous antidiabétiques oraux en association avec l'insuline.

41 malades soit 17,7% étaient sous insulinothérapie.



**Figure 7 : Répartition des malades selon le type de traitement.**

Les mesures hygiéno-diététiques ont été respectées chez seulement 77 malades soit 33,3%.

Les patients connus hypertendus et qui étaient sous traitement antihypertenseur représentaient 37,7 % soit 87 malades.

Les patients avec une dyslipidémie et qui étaient mis sous hypolipémiants représentaient 38,1% soit 88 malades.

**d. Les complications dégénératives chroniques :**

*d.1. Micro angiopathies*

- Rétinopathie diabétique : Dans notre population, 17,7% des malades ont développé une rétinopathie soit 41 malades.
- Néphropathie diabétique : Une néphropathie diabétique a été retrouvée chez 6,9% de la population étudiée soit 16 patients.
- Neuropathie diabétique : La neuropathie diabétique était présente chez 32,5% de l'échantillon étudié soit 75 malades.

## La prévalence de l'hyperlipoprotéinémie (a) chez une population diabétique

---

- Pied diabétique : 12 malades ont développé un pied diabétique soit 5,2% de la population étudiée.

### *d.2. Macro angiopathies*

L'analyse de notre série a trouvé que 10,4% des patients avaient un antécédent d'IDM soit 24 malades, 4,3% avaient un antécédent d'AVC soit 10 malades et 3,9% avaient une AOMI soit 9 malades.

Le tableau ci-dessous regroupe les différentes complications dégénératives chez notre population (n=231).

**Tableau II : Répartition des complications dégénératives dans notre population**

		Fréquence	Effectif des malades
Micro angiopathies	Neuropathie périphérique	32,5%	75
	Rétinopathie diabétique	17,7%	41
	Néphropathie diabétique	6,9%	16
	Pied diabétique	5,2%	12
	Sans complication	37,7%	87
Macro angiopathies	IDM	10,4%	24
	AVC	4,3%	10
	AOMI	3,9%	9
	Sans complication	81,4%	188

### **2.4. Syndrome métabolique**

Nous avons adopté les critères de diagnostic du syndrome métabolique selon la fédération internationale du diabète [7] pour identifier les sujets présentant ce syndrome. On définit le syndrome métabolique lorsque 3 ou plus des facteurs de risque suivants sont présents :

---

## **La prévalence de l'hyperlipoprotéinémie (a) chez une population diabétique**

---

- Le tour de taille est supérieur à 80 cm pour les femmes et à 94 cm pour les hommes.
- Triglycérides > 1,50 g/l HDL-cholestérol < 0,50 g/l (femmes) ; < 0,40 g/l (hommes).
- Pression artérielle Systolique  $\geq$  130 mm Hg, ou diastolique  $\geq$  85 mm Hg.
- Glycémie à jeun  $\geq$  1,00 g/l ou diabète de type 2 connu.

Selon les résultats de notre étude, nous avons trouvé 28,6% des diabétiques présentant un syndrome métabolique soit 66 malades.

## **II. La prévalence de l'hyperlipoprotéinémie (a)**

### **1. Calcul de la prévalence**

Nous avons fait le dosage de la Lp(a) sérique chez tous les 231 patients inclus dans notre étude, en retenant une valeur de Lp(a) <75nmol/L comme valeur de référence.

Ensuite, nous avons calculé le pourcentage des malades ayant un taux élevé de la concentration sérique de la Lp(a).

La prévalence de l'hyperlipoprotéinémie (a) chez notre population de diabétiques était de 31,2% (n= 72) avec un intervalle de confiance à 95% [25,3 ; 37,6].

La moyenne de la lipoprotéine (a) était de  $63,72 \pm 8,78$  nmol/L avec des valeurs extrêmes allant de 0,72 à 650 nmol/L.

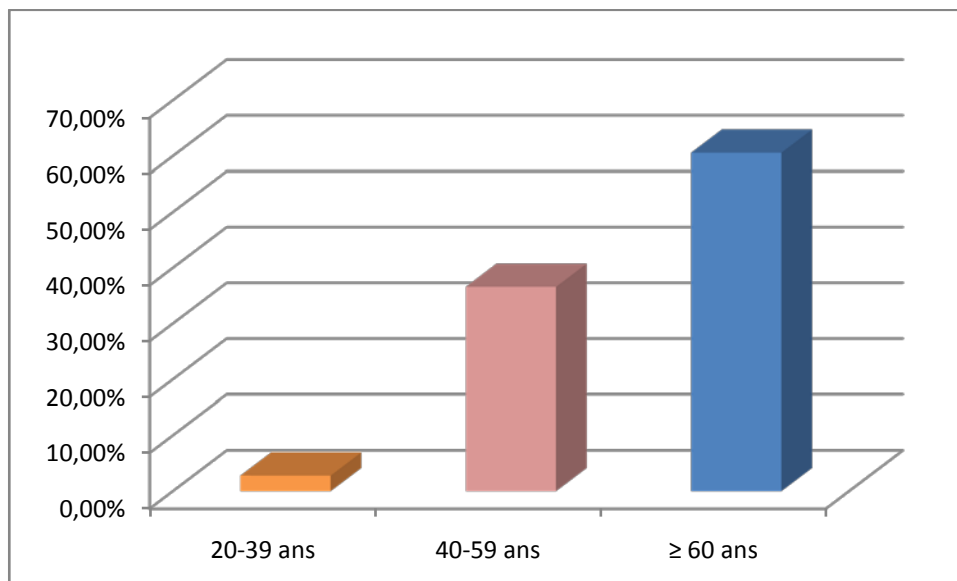
La médiane était à 34,45 nmol/L.

### **2. Caractéristiques des diabétiques ayant une hyperlipoprotéinémie (a)**

#### **2.1. Données sociodémographiques :**

##### **a. Age**

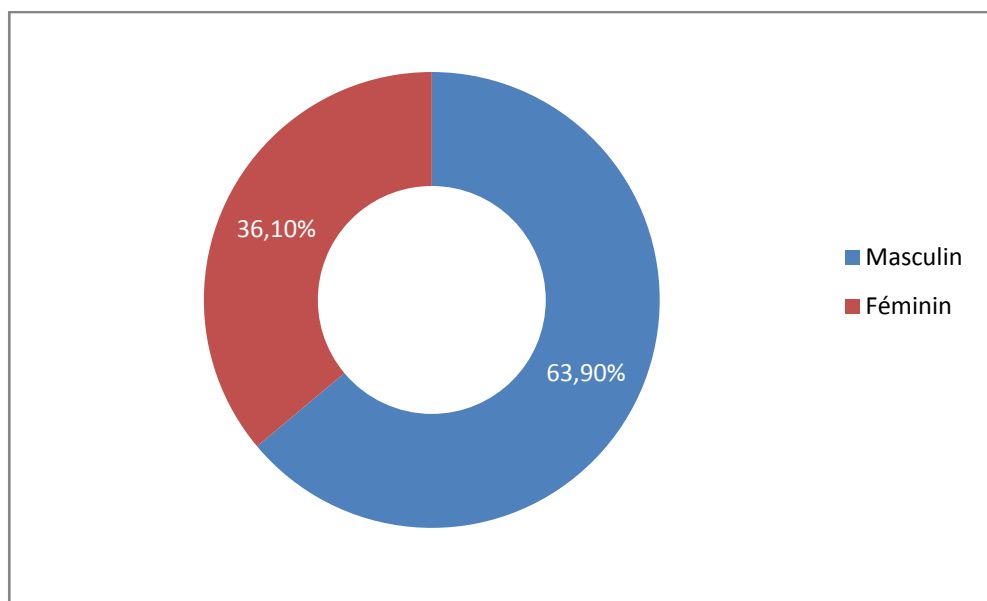
L'âge moyen des sujets ayant une hyperlipoprotéinémie (a) était de  $60,82 \pm 9,38$  ans avec des valeurs d'âge extrêmes allant de 29 ans à 83 ans.



**Figure 8: Répartition des sujets ayant une hyperlipoprotéinémie(a) selon les catégories d'âge.**

**b. Sexe**

L'analyse de l'échantillon sélectionné a noté une légère prédominance masculine, avec 46 hommes soit 63,9% contre 26 femmes soit 36,1 % et un sexe-ratio (Homme/Femme) = 1,77.



**Figure 9: Répartition des sujets ayant une hyperlipoprotéinémie(a) selon le sexe.**

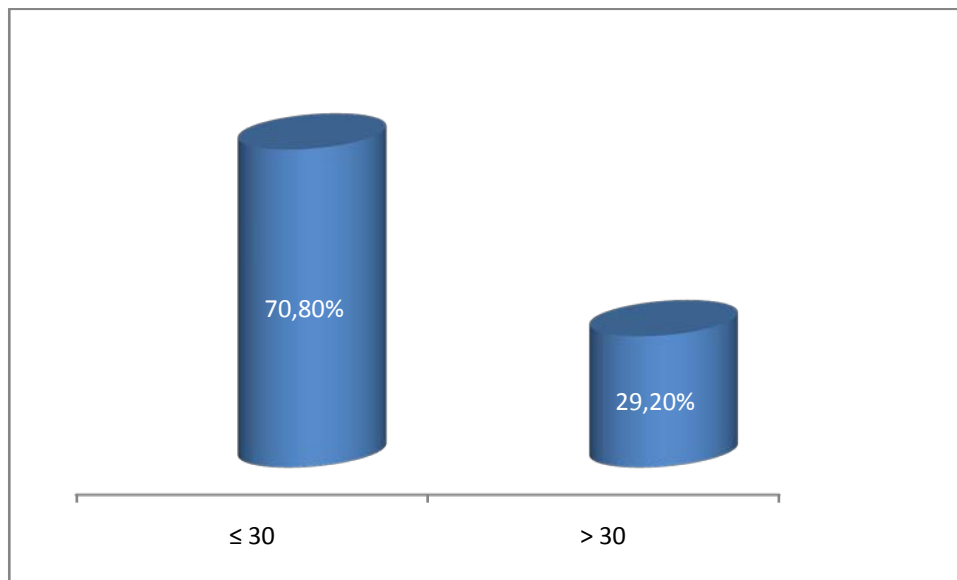
**2.2. Les données cliniques :**

**a. Les mesures anthropométriques :**

➤ **IMC**

La moyenne de l'indice de masse corporelle (IMC), chez les diabétiques ayant une hyperlipoprotéinémie (a) était de  $27,14 \pm 5,95$  kg/m<sup>2</sup> avec des extrêmes allant de 17,20 à 49,76 kg/m<sup>2</sup>.

70,8% des malades inclus dans notre étude avaient un poids normal ou un surpoids soit 51 patients, et 29,2% seulement soit 21 patients avaient une obésité.



**Figure 10: Répartition selon l'IMC des malades ayant une hyperlipoprotéinémie (a).**

➤ **La tension artérielle**

La TA systolique chez les malades ayant une hyperlipoprotéinémie (a) a varié entre 100 mmHg et 160 mmHg avec une moyenne de 129,10 mmHg.

La TA diastolique chez les malades ayant une hyperlipoprotéinémie (a) a varié entre 50 mmHg et 100 mmHg avec une moyenne de 73,40 mmHg.

**b. Autres facteurs de risque cardiovasculaire :**

➤ HTA

Les patients connus hypertendus ont représenté 54,2% de notre série soit 39 malades.

➤ Dyslipidémie

Une dyslipidémie a été retrouvée chez 55,6% de nos malades soit 40 patients.

➤ Sédentarité

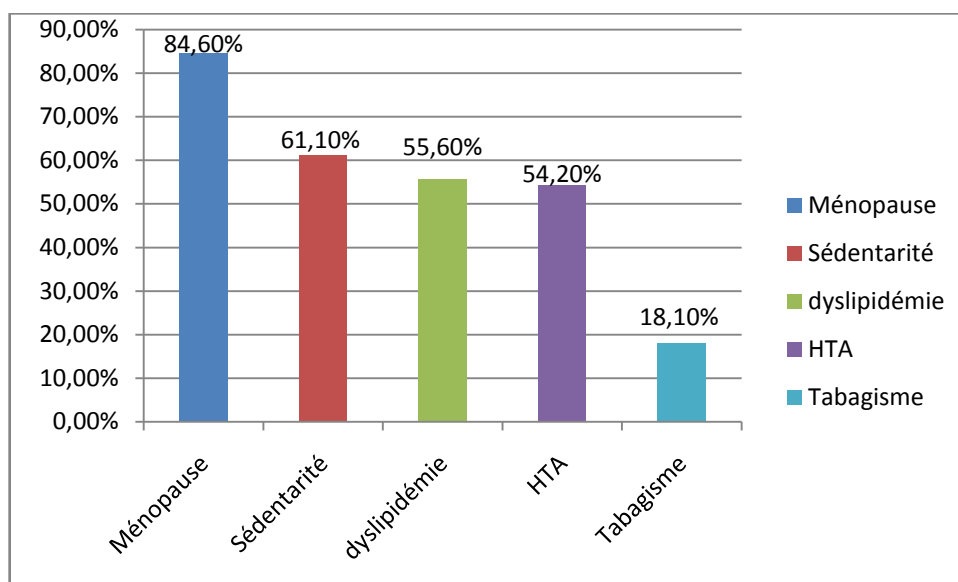
61,1% des patients ayant une hyperlipoprotéinémie (a) avait un mode de vie sédentaire soit 44 malades.

➤ Tabagisme

13 patients soit 18,1% étaient activement tabagiques ou sevrés depuis moins de 3 ans lors de l'enquête.

➤ Ménopause

84,6% des femmes étudiées ont été ménopausées soit 22 femmes.

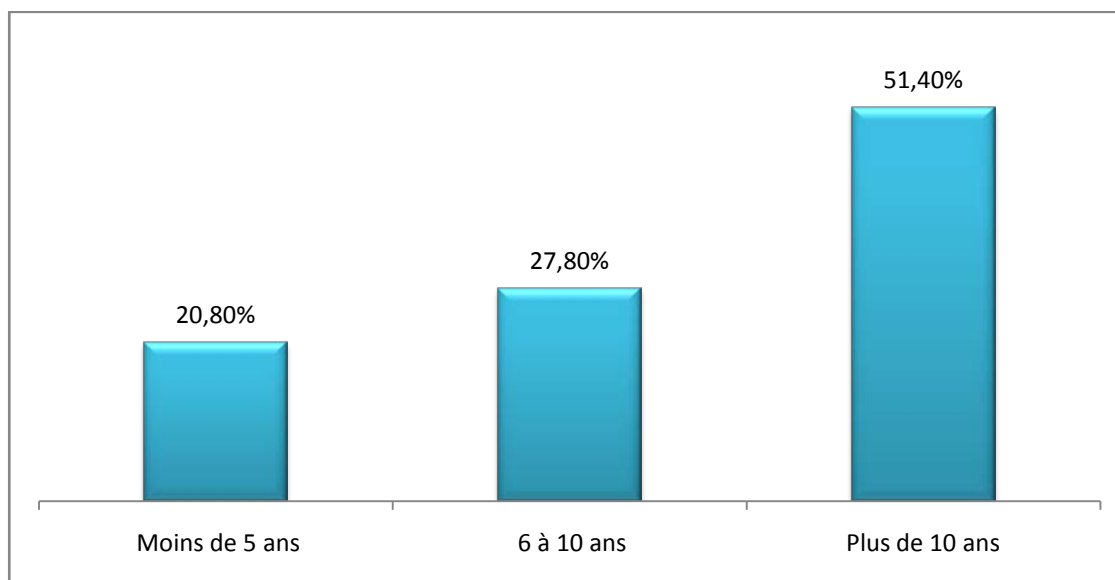


**Figure 11: Répartition des facteurs de risque cardiovasculaire chez les patients ayant une hyperlipoprotéinémie (a).**

**c. Histoire du diabète**

*c.1. Ancienneté du diabète*

Sur l'ensemble des malades inclus, la durée moyenne de l'évolution du diabète type 2 était de 13,40 ans  $\pm$  8,77 avec une durée minimale de 2 ans et une durée maximale de 41 ans.



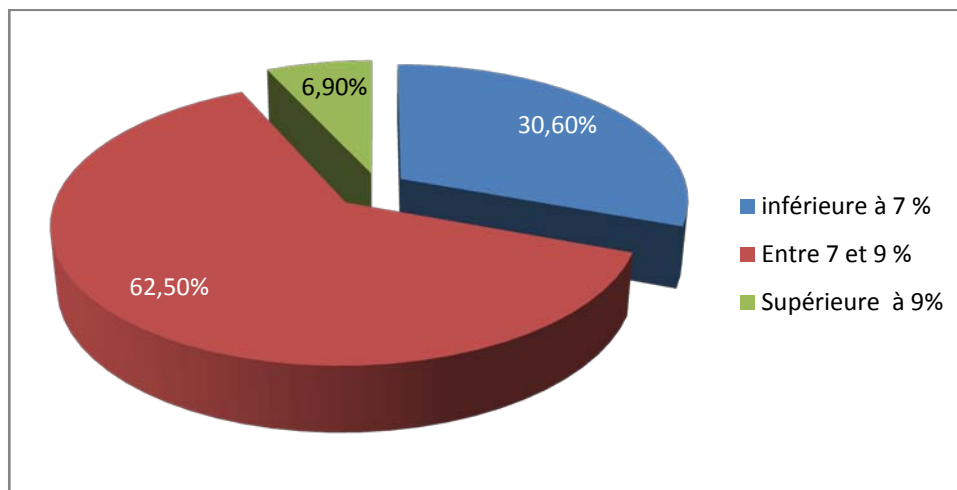
**Figure 12: Répartition des diabétiques ayant une hyperlipoprotéinémie (a) selon la durée d'évolution du diabète.**

*c.2. Equilibre glycémique*

La moyenne de la glycémie à jeun de la population étudiée était de 8,75  $\pm$  2,91 mmol/L avec des valeurs allant de 4,28 à 21,22 mmol/L.

La valeur moyenne de l'HbA1c était de 7,90%.

Les patients ont été classés en 3 groupes en fonction du taux d'HbA1c.



**Figure 13 : Répartition des patients ayant une hyperlipoprotéinémie (a) selon le taux d'HbA1c.**

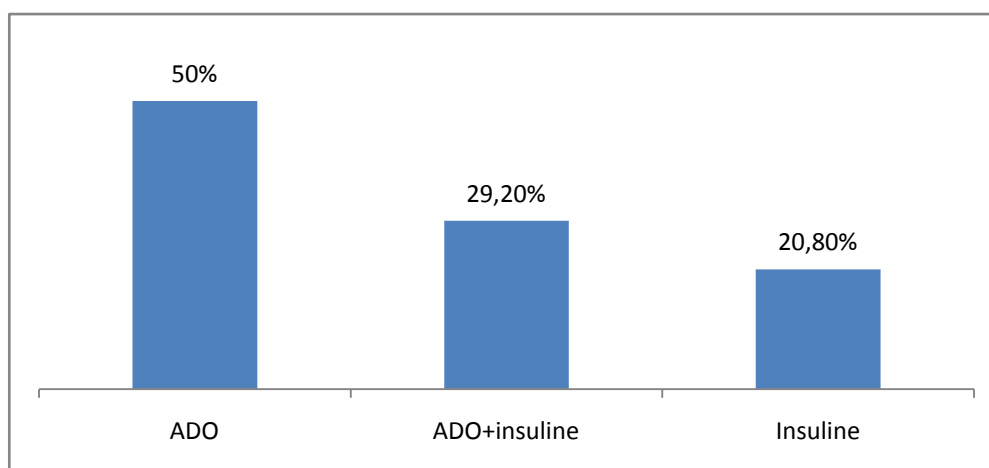
*c.3. Prise en charge thérapeutique*

Parmi les 72 patients ayant une hyperlipoprotéinémie (a), aucun malade n'était sous mesures hygiéno-diététiques.

La moitié des malades (50,0%) étaient sous anti diabétiques oraux soit 36 malades.

15 malades soit 20,8% étaient sous insulinothérapie.

21 patients soit 29,2% étaient mis sous antidiabétiques oraux en association avec l'insuline.



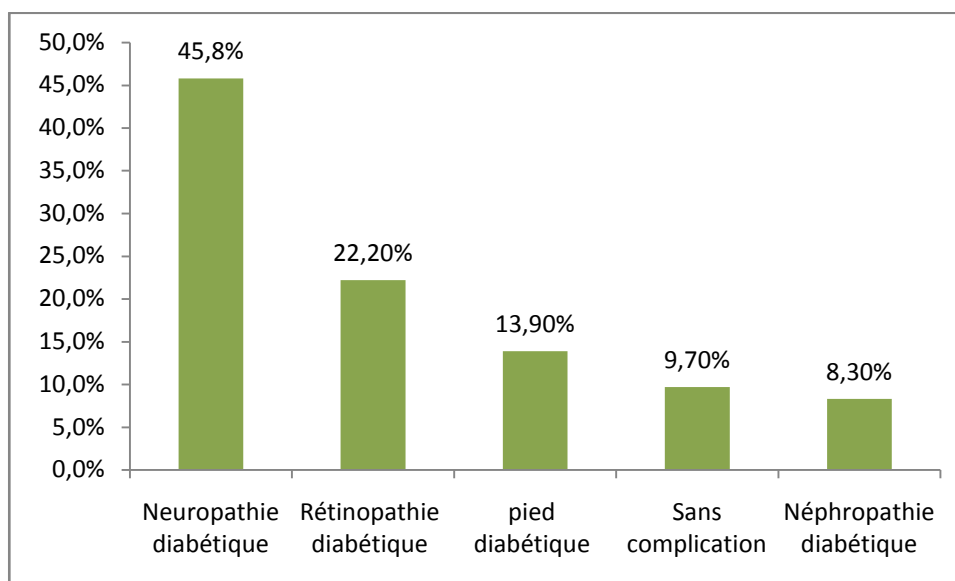
**Figure 14 : Répartition des malades ayant une hyperlipoprotéinémie (a) selon le type de traitement.**

*c.4. Les complications dégénératives chroniques :*

➤ Micro angiopathies

Parmi les 72 malades ayant une hyperlipoprotéinémie (a), 16 malades ont développé une rétinopathie soit 22,2%, 6 malades avaient une néphropathie diabétique soit 8,3% et 33 patients présentaient une neuropathie diabétique soit 45,8%.

10 malades ont développé un pied diabétique soit 13,9% des malades ayant une hyperlipoprotéinémie (a).

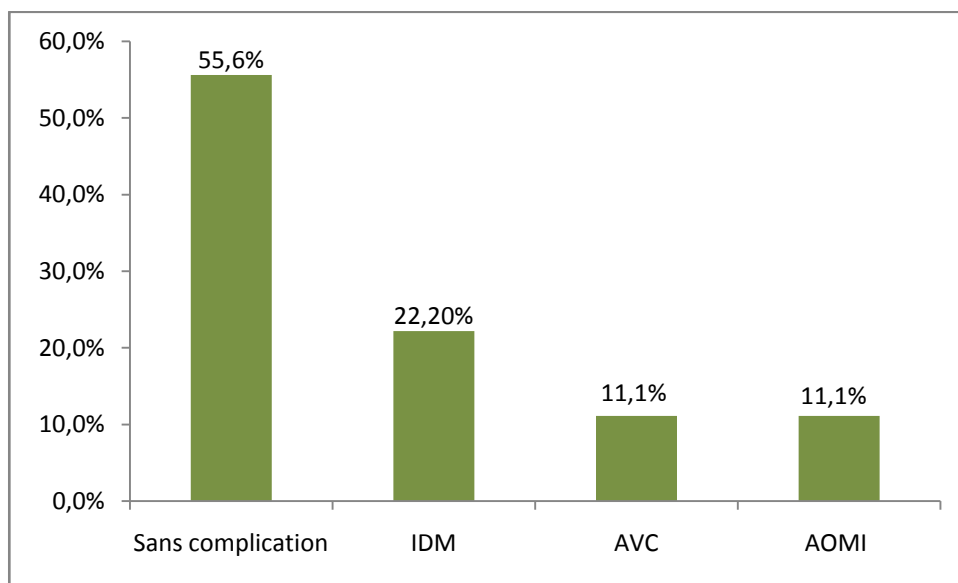


**Figure 15 : Répartition des microangiopathies chez les malades ayant une hyperlipoprotéinémie (a).**

➤ Macro angiopathies

Parmi les sujets présentant une hyperlipoprotéinémie (a) (n=72), 22,2% de ces patients avaient un antécédent d'IDM soit 16malades, 11,1% avaient un antécédent d'AVCI soit 8 malades et 11,1% avaient une AOMI soit 8 malades.

**La prévalence de l'hyperlipoprotéinémie (a) chez une population diabétique**



**Figure 16 : Répartition des macroangiopathies chez les diabétiques ayant une hyperlipoprotéinémie (a).**

Le tableau ci-dessous regroupe les différentes complications dégénératives chez notre population (n=72).

**Tableau III : Répartition des complications dégénératives chez les patients ayant une hyperlipoprotéinémie (a)**

		Fréquence	Effectif des malades
Micro angiopathies	Neuropathie diabétique	45,83%	33
	Rétinopathie diabétique	22,22%	16
	Pied diabétique	13,89%	10
	Néphropathie diabétique	8,33%	6
Macro angiopathies	IDM	22,22%	16
	AVC	11,11%	8
	AOMI	11,11%	8

**d. Le syndrome métabolique :**

Selon le résultat de notre étude, nous avons trouvé que 45,8% des diabétiques ayant une hyperlipoprotéinémie (a) présentaient un syndrome métabolique soit 33 malades.

**III. Etude de l'association entre l'hyperlipoprotéinémie (a) et les différents paramètres étudiés :**

**1. Mesure anthropométrique : IMC**

La fréquence de l'hyperlipoprotéinémie(a) était significativement plus élevée chez le groupe des malades obèses par rapport à l'autre groupe ( $p < 0,001$ ).

La moyenne de l'IMC chez les diabétiques ayant une hyperlipoprotéinémie (a) était plus élevée par rapport aux malades avec une lipoprotéine (a) normale ( $27,14 \pm 5,95$  kg/m<sup>2</sup> contre  $21,31 \pm 3,12$  kg/m<sup>2</sup>).

**Tableau IV : Association entre l'hyperlipoprotéinémie(a) et l'IMC**

			Hyperlipoprotéinémie (a)		Total	Valeur P
			Non	Oui		
IMC	≤ 30	N	157	51	208	<0,001
		%	75,5	24,5	100	
	> 30	N	02	21	23	
		%	8,7	91,3	100	

**2. La lipoprotéine (a) et les facteurs de risque cardiovasculaire :**

**2.1. Age**

La prévalence de l'hyperlipoprotéinémie(a) a été plus élevée chez le groupe des malades âgés de plus de 60 ans par rapport au groupe des malades plus jeunes, la différence était statistiquement significative ( $p=0,02$ ).

**Tableau V : Association entre l'hyperlipoprotéinémie(a) et l'âge**

			Hyperlipoprotéinémie (a)		Total	Valeur P
			Non	Oui		
Age	<60	N	92	28	120	0,02
		%	76,7	23,3	100	
	≥60	N	67	44	111	
		%	60,3	39,7	100	

**2.2. Le sexe**

La prévalence de l'hyperlipoprotéinémie(a) a été plus élevée chez les hommes que chez les femmes, mais la différence était statistiquement non significative ( $p=0,22$ ).

46 diabétiques de sexe masculin (soit 34,3%) et 26 diabétiques de sexe féminin (soit 26,8%) ont été en hyperlipoprotéinémie(a).

**Tableau VI : Association entre l'hyperlipoprotéinémie(a) et le sexe**

			Hyperlipoprotéinémie (a)		Valeur P
			Non	Oui	
Sexe	Femme	N	71	26	0,22
		%	73,2	26,8	
	Homme	N	88	46	
		%	65,7	34,3	
	Total	N	159	72	
		%	68,8	31,2	

**2.3. L'HTA**

La fréquence de l'HTA a été plus élevée chez le groupe des malades ayant une hyperlipoprotéinémie(a) par rapport au groupe des diabétiques ayant une lipoprotéinémie(a) normale, avec une différence statistiquement significative ( $p < 0,001$ ).

**Tableau VII : Association entre l'hyperlipoprotéinémie(a) et l'HTA.**

			Hyperlipoprotéinémie (a)		Total	Valeur P
			Non	Oui		
HTA	NON	N	111	33	144	<0,001
		%	77,1	22,9	100	
	OUI	N	48	39	87	
		%	55,2	44,8	100	

**2.4. Dyslipidémie**

Dans notre série, nous avons retrouvé que l'hyperlipoprotéinémie a été plus élevée chez le groupe des malades ayant une dyslipidémie par rapport au groupe sans dyslipidémie. Cette association était statistiquement significative ( $p < 0,001$ ).

**Tableau VIII : Association entre l'hyperlipoprotéinémie(a) et la dyslipidémie**

			Hyperlipoprotéinémie (a)		Total	Valeur P
			Non	Oui		
Dyslipidémie	NON	N	111	32	143	<0,001
		%	77,6	22,4	100	
	OUI	N	48	40	88	
		%	54,5	45,5	100	

**2.5. Sédentarité**

L'hyperlipoprotéinémie (a) était plus importante chez le groupe des diabétiques menant un mode de vie sédentaire de notre étude avec une différence statistiquement significative ( $p=0,013$ ).

**Tableau IX : Association entre l'hyperlipoprotéinémie(a) et la sédentarité**

			Hyperlipoprotéinémie (a)		Total	Valeur P
			Non	Oui		
Sédentarité	NON	N	90	28	118	0,013
		%	76,3	23,7	100	
	OUI	N	69	44	113	
		%	61,1	38,9	100	

**2.6. La ménopause**

La fréquence de l'hyperlipoprotéinémie(a) a été plus élevée chez les femmes en ménopause par rapport aux femmes en période d'activité génitale, mais la différence était statistiquement non significative ( $p=0,24$ ).

**Tableau X : Association entre l'hyperlipoprotéinémie(a) et la ménopause**

			Hyperlipoprotéinémie (a)		Total	Valeur P
			Non	Oui		
Ménopause	NON	N	19	4	23	0,24
		%	82,6	17,4	100	
	OUI	N	52	22	74	
		%	70,3	29,7	100	

### 3. Lipoprotéine (a) et diabète

#### 3.1. Ancienneté du diabète

L'hyperlipoprotéinémie(a) était plus fréquente chez le groupe des malades ayant une durée d'évolution du diabète >11 ans, sans que cette association ne soit statistiquement significative (p=0,32).

**Tableau XI : Association entre l'hyperlipoprotéinémie(a) et l'ancienneté du diabète**

			Hyperlipoprotéinémie (a)		Total	Valeur P
			Non	Oui		
Ancienneté	≤5	N	39	15	54	0,32
		%	72,2	27,8	100	
	] 6-10]	N	55	20	75	
		%	73,3	26,7	100	
	≥11	N	65	37	102	
		%	63,7	36,3	100	

#### 3.2. Équilibre glycémique

La fréquence de l'hyperlipoprotéinémie(a) a été plus élevée chez les diabétiques ayant un HbA1c entre 7 et 9 % avec une valeur p non significative de 0,57.

**Tableau XII : Association entre l'hyperlipoprotéinémie(a) et l'équilibre glycémique**

			Hyperlipoprotéinémie (a)		Total	Valeur P
			Non	Oui		
HbA1c	≤7	N	56	22	78	0,57
		%	71,8	28,2	100	
	] 7-9]	N	88	45	133	
		%	66,2	33,8	100	
	≥ 10	N	15	5	20	
		%	75	25	100	

**3.3. Complications macroangiopathiques**

**a. IDM**

Nous avons retrouvé une fréquence plus importante de l'hyperlipoprotéinémie(a) chez les patients diabétiques ayant un antécédent d'infarctus de myocarde. Cette association était statistiquement significative.

**Tableau XIII : Association entre l'hyperlipoprotéinémie(a) et l'IDM**

			Hyperlipoprotéinémie (a)		Total	Valeur P
			Non	Oui		
IDM	NON	N	151	56	207	<0,001
		%	72,9	27,1	100	
	OUI	N	8	16	24	
		%	33,3	66,7	100	

**b. AVC**

Parmi les 10 malades ayant un antécédent d'AVC, 80% (n=8) avaient un taux de la lipoprotéine (a) plus élevé contre 29% chez les malades sans ATCD de l'AVC. Cette association était statistiquement significative.

**Tableau XIV : Association entre l'hyperlipoprotéinémie(a) et L'AVC**

			Hyperlipoprotéinémie (a)		Total	Valeur P
			Non	Oui		
AVC	NON	N	157	64	221	0,002
		%	71	29	100	
	OUI	N	2	8	10	
		%	20	80	100	

**c. AOMI**

Nous avons retrouvé une fréquence plus importante de l'hyperlipoprotéinémie(a) chez les patients diabétiques ayant un antécédent d'AOMI. Cette association était statistiquement significative.

**Tableau XV : Association entre l'hyperlipoprotéinémie(a) et l'AOMI**

			Hyperlipoprotéinémie (a)		Total	Valeur P
			Non	Oui		
AOMI	NON	N	158	64	222	<0,001
		%	71,2	28,8	100	
	OUI	N	1	8	9	
		%	11,1	88,9	100	

**4. Bilan lipidique**

Concernant les paramètres du bilan lipidique, nous avons retrouvé que la moyenne de la cholestérolémie totale était plus élevée chez le groupe des malades ayant une hyperlipoprotéinémie(a) par rapport à l'autre groupe sans que la valeur ne soit significative.

Aussi la moyenne du cholestérol LDL était plus élevée chez les diabétiques ayant une hyperlipoprotéinémie(a) par rapport aux diabétiques ayant un taux de la lipoprotéine (a) normal avec une valeur p statistiquement non significative.

**Tableau XVI : Association entre l'hyperlipoprotéinémie(a) et les paramètres du bilan lipidique**

	Hyperlipoprotéinémie (a)		Valeur p
	Non	Oui	
CT	4,08 ± 0,99	4,32 ± 1,07	0,093
TG	1,49 ± 0,7	1,48 ± 0,64	0,92
HDL	1,25 ± 0,48	1,15 ± 0,38	0,133
LDL	2,45 ± 0,91	2,7 ± 1,11	0,07

## 5. Syndrome métabolique

Dans notre série, nous avons retrouvé une hyperlipoprotéinémie(a) chez 50% des diabétiques présentant un syndrome métabolique contre 23,6% chez le groupe des malades qui ne présentaient pas de syndrome métabolique. Cette association était statistiquement significative.

**Tableau XII : Association entre l'hyperlipoprotéinémie(a) et le syndrome métabolique**

			Hyperlipoprotéinémie (a)		Total	Valeur P
			Non	Oui		
Syndrome métabolique	NON	N	126	39	165	<0,001
		%	76,4	23,6	100	
	OUI	N	33	33	66	
		%	50	50	100	



# DISCUSSION



**Partie I :**  
**Rappels bibliographiques**

## I. Diabète type 2:

### 1. Définition:

Le terme « diabète » est définie, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), comme étant un trouble métabolique à l'étiologie multiple, caractérisé par une hyperglycémie chronique accompagnée de perturbations du métabolisme des hydrates de carbone, des lipides et des protéines dues à des désordres dans la sécrétion et/ou l'action de l'insuline (insulinorésistance) [8,9].

Les critères diagnostiques du diabète, basés sur les paramètres biologiques, font suite à une proposition de l'ADA (American Diabetes Association) puis furent ensuite reconnus par l'OMS. Le diagnostic de diabète est établi si un patient présente [10] :

- Soit une glycémie > 1,26 g/l (7,0 mmol/l) après un jeûne de 8 heures et vérifiée à deux reprises.
- Soit la présence de symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) associée à une glycémie (sur plasma veineux) > 2 g/l (11,1 mmol/l).
- Soit une glycémie (sur plasma veineux) > 2 g/l (11,1 mmol/l) 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose (HGPO).
- Soit un taux d' HbA1c (hémoglobine glyquée)  $\geq$  6,5% (11,1 mmol/l) quantifié selon des méthodes étalonnées sur des références internationales. Ce paramètre traduit la glycémie moyenne des trois derniers mois.

Un stade d'un pré-diabète est définie devant des niveaux intermédiaires d'hyperglycémie (Glycémie à jeun entre 1,1 et 1,25 g/l, HGPO entre 1,4 et 1,99 g/l et HbA1c entre 5.7 et 6.4%), et qui serait associé à une augmentation du risque de progression vers le diabète de type 2. [10]

FPG $\geq$ 126 mg/dL (7.0 mmol/L). Fasting is defined as no caloric intake for at least 8 h.*
OR
2-h PG $\geq$ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) during an OGTT. The test should be performed as described by the WHO, using a glucose load containing the equivalent of 75 g anhydrous glucose dissolved in water.*
OR
A1C $\geq$ 6.5% (48 mmol/mol). The test should be performed in a laboratory using a method that is NGSP certified and standardized to the DCCT assay.*
OR
In a patient with classic symptoms of hyperglycemia or hyperglycemic crisis, a random plasma glucose $\geq$ 200 mg/dL (11.1 mmol/L).
*In the absence of unequivocal hyperglycemia, results should be confirmed by repeat testing.

**Figure 17: Critères de diagnostic du diabète, selon l'ADA 2018. [11]**

❖ **Classification du diabète selon l'ADA 2018 [11] :**

Le diabète est classé selon les types suivants :

- 1) Diabète de type 1 (due à la destruction auto-immune des cellules  $\beta$ , entraînant habituellement une carence en insuline absolue).
- 2) Le diabète de type 2 (en raison d'une perte progressive de la sécrétion d'insuline des cellules B fréquente dans le contexte de la résistance à l'insuline).
- 3) Le diabète gestationnel (diabète diagnostiqué au deuxième ou au troisième trimestre de la grossesse qui n'était pas manifester avant la gestation).
- 4) Types spécifiques de diabète due à d'autres causes, par exemple, des syndromes monogéniques du diabète (comme le diabète néonatal et le diabète de début de maturité chez les jeunes [MODY]), les maladies du pancréas exocrine (comme la fibrose kystique) et les médicaments ou diabète induit par des produits chimiques (par exemple avec l'utilisation de glucocorticoïdes, dans le traitement de VIH / SIDA, ou après transplantation d'organe).

## 2. Epidémiologie :

### 2.1. A l'échelle mondiale :

Cette maladie chronique, qui touche les pays développés ainsi que ceux en voie de développement, est considérée comme une véritable pandémie, car sa prévalence est en progression constante comme en témoigne les derniers chiffres.

Selon les dernières estimations de l'OMS et de la fédération internationale du diabète (année 2017), la hausse continue de l'incidence et de la prévalence du diabète est manifeste. En effet, 425 millions de personnes dans le monde sont diabétiques ; ce chiffre pourrait s'élever à 629 millions en 2045, soit une personne sur dix. En plus d'après ces estimations, une personne sur deux n'est pas diagnostiquée. [1] [2]

En 2015, on a estimé que 1,6 million de décès étaient directement dus au diabète et que 2,2 millions de décès supplémentaires devaient être attribués à l'hyperglycémie en 2012. [2]

Cette maladie chronique est redoutable car silencieuse à ses débuts, souvent sous-estimée, voire négligée par les patients et la collectivité.

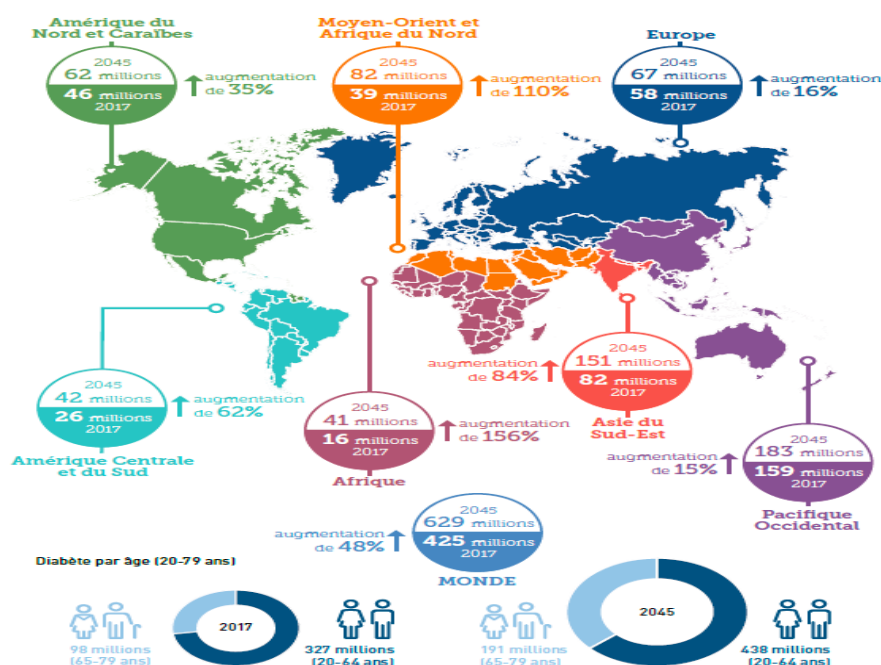


Figure 18 : Répartition mondiale du diabète selon FID. [1]

**2.2. A l'échelle nationale :**

Au Maroc, le diabète représente une des priorités inscrites dans la Stratégie Sectorielle de la Santé 2017–2021. [12]

Plus de 2 millions de personnes âgées de 18 ans et plus sont diabétiques dont 50% méconnaissent leur maladie.

Il faut souligner que les décès liés au diabète comptent plus de 9474 personnes, soit un taux de mortalité voisin de 4,9 % sur les décès de 2012. [1]

De plus, selon le rapport annuel global établi par l'ANAM au titre de l'année 2016, 48% des dépenses totales sont générées par les affections de longue durée (ALD) et le diabète représente 11% de ces dépenses. [12]

L'augmentation des dépenses de santé liées au diabète s'explique tout d'abord par une forte augmentation de la prévalence de la maladie mais également par ses complications qui représentent la majeure partie du total de ces dépenses.

**3. Physiopathologie :**

Le diabète de type 2 (DT2) comprend les 90–95% des patients souffrant d'un diabète et est fréquemment associé à la surcharge pondérale, l'obésité, l'hypertension artérielle ainsi qu'aux dyslipidémies. Cette pathologie comporte une importante prédisposition génétique

Il est d'évolution lente. Sa physiopathologie débute plusieurs années avant que le diagnostic de diabète soit porté.

Le diabète de type 2 est une maladie métabolique caractérisée par une hyperglycémie chronique dont les éléments physiopathologiques comprennent une résistance accrue des tissus périphériques (foie, muscles) à l'action de l'insuline, une insuffisance de sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$  du pancréas, une sécrétion de glucagon inappropriée, ainsi qu'une diminution de l'effet des incrétines, hormones intestinales stimulant la sécrétion postprandiale de l'insuline.

## La prévalence de l'hyperlipoprotéinémie (a) chez une population diabétique

Il existe deux phénomènes distincts qui expliquent l'apparition d'un diabète de type 2 [13]. Ils sont présents à des degrés variables :

- Tout d'abord, une insulino-résistance qui siège au niveau des tissus périphériques et du foie, avec normo-glycémie maintenue aux prix d'une hypersécrétion insulinique « compensatrice ». Cette insulino-résistance serait due à priori à des causes essentiellement environnementales (alimentation et sédentarité) mais aussi génétiques.
- Ensuite, basculement vers une insulino-déficience lorsque les cellules  $\beta$  de Langerhans du pancréas n'arrivent plus à produire la quantité d'insuline nécessaire à l'homéostasie métabolique.

Il existe un délai d'environ 10 à 12 ans entre le début de la destruction cellulaire et le diagnostic de diabète. Ceci explique la possibilité de complications dégénératives existant déjà lors du diagnostic de diabète.

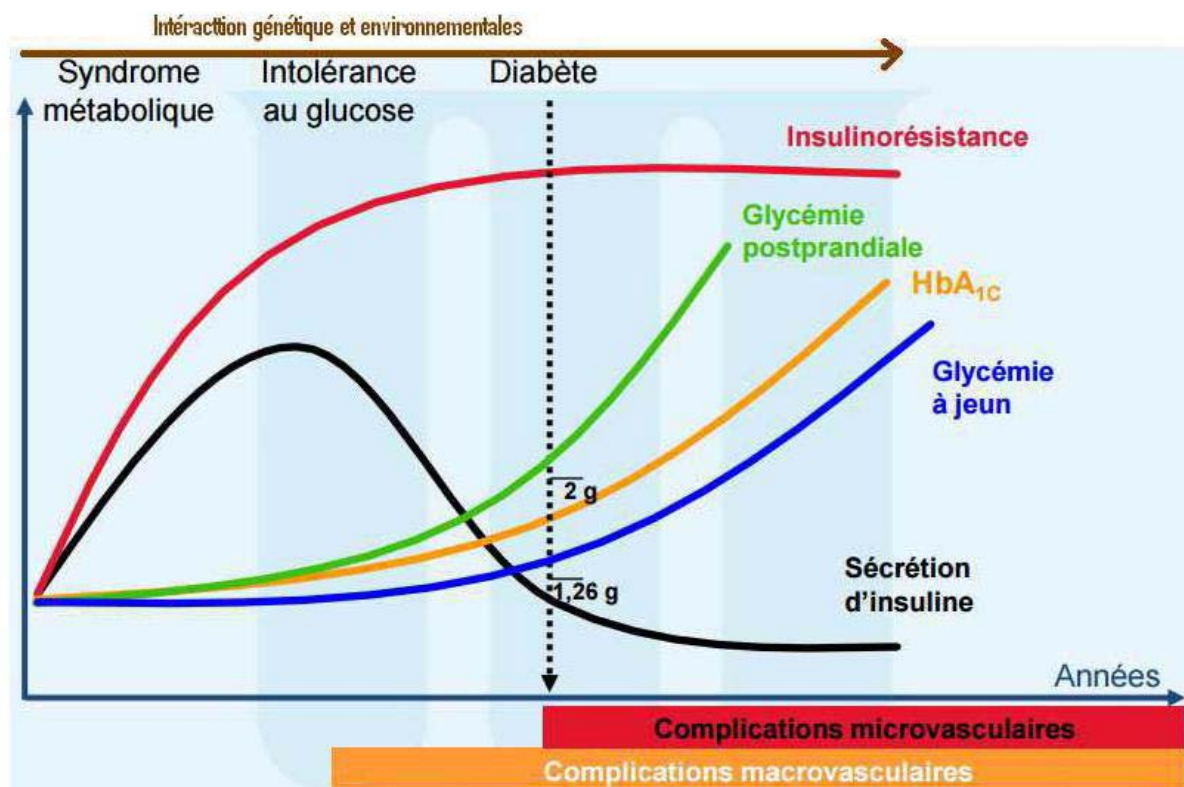


Figure 19: Histoire naturelle du diabète type 2. [14]

Cette insulino-pénie est d'abord la conséquence d'une incapacité des cellules bêta à sécréter de l'insuline en réponse au glucose.

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

Ce défaut fonctionnel serait ensuite accompagné par une réduction de la masse totale des cellules bêta, ce qui participerait au développement de la maladie.

En effet, une réduction de 65 % de la masse totale des cellules bêta pancréatiques est associée avec le DT2. Une augmentation de la mort des cellules bêta par apoptose, possiblement associée avec ou non d'une différenciation des cellules bêta, est une des causes principales de la diminution de cette masse. L'absence ou la diminution de la néogénèse pourraient aussi contribuer à la perte de la masse bêta pancréatique.

#### **4. Les complications du diabète :**

##### **4.1. Complications aiguës :**

Elles constituent souvent une urgence thérapeutique. En phase de complication confirmée, l'hospitalisation devient indispensable. Certaines de ces complications sont en rapport direct avec la maladie (acidocétose et coma hyper osmolaire). Les malades sont aussi exposés aux risques d'hypoglycémies [15] et à l'acidose lactique qui peuvent être occasionnées par le traitement pharmacologique.

##### **4.2. complications chroniques**

Au fil des années, l'hyperglycémie mal contrôlée entraîne de multiples complications, principalement vasculaires, qu'on peut subdiviser en complications micro-vasculaires (petits vaisseaux), et macro vasculaires (gros et moyens vaisseaux).

##### **a. Les complications micro vasculaires :**

Les micro-angiopathies diabétiques qui touchent les vaisseaux de petits calibres comme les capillaires ;

*a.1. La rétinopathie diabétique [16,17]*

Elle se caractérise initialement par des microanévrismes aboutissant à la formation d'une néovascularisation (rétinopathie proliférative) et un œdème maculaire. La cécité est une complication fréquente.

La prise en charge repose sur un équilibre glycémique strict, et le traitement de référence qui est la photo coagulation au laser.

Le dépistage par examen de la rétine au fond d'œil régulier reste primordial.

*a.2. La néphropathie diabétique [17,18]*

La néphropathie diabétique évolue en plusieurs phases dont la durée s'étale sur 10 à 20 ans ; les lésions rénales ne devenant détectables qu'après 5 ou 10 ans d'évolution. Elle peut cependant être dépistée précocement grâce au dosage annuel de la micro-albuminurie. Elle est définie soit par la présence d'une protéinurie permanente (macro-albuminurie) soit par l'association d'une protéinurie permanente et d'un débit de filtration glomérulaire réduit.

*a.3. La neuropathie diabétique [16,17]*

La neuropathie est la complication la plus fréquente du diabète. Sa prévalence varie selon les études, de 8 à 60 %.

Elle peut toucher le système nerveux périphérique et le système nerveux autonome ou végétatif, et regroupe donc plusieurs entités : la mono-névrite, les polynévrites, les neuropathies douloureuses, et la neuropathie végétative. Cette dernière peut occasionner des troubles cardiovasculaires comme l'hypotension orthostatique, des troubles digestifs à type de gastroparésie, diarrhée ou constipation, ainsi que des troubles uro-génitaux comme l'éjaculation rétrograde, l'impuissance sexuelle et l'altération de la débitométrie urinaire (vessie neurogène).

**b. Les complications macro-vasculaires [17, 18, 19]**

La macroangiopathie concerne les artères musculaires d'un diamètre > 200 micros. La particularité de la macroangiopathie dans le diabète réside dans sa précocité (athérosclérose accélérée), et sa sévérité (infarctus du myocarde chez le diabétique souvent mortels).

Ainsi le diabète expose, d'autant plus s'il est associé à d'autres facteurs de risque cardiovasculaires, au risque de :

- Cardiopathie ischémique : La coronaropathie, ou maladie coronarienne se manifeste par des douleurs dans la poitrine, à l'effort physique ou au froid. La particularité chez le diabétique c'est qu'elle est très souvent silencieuse. Si une artère se bouche, on parle d'infarctus du myocarde.

Souvent la cardiopathie ischémique est indolore chez le diabétique, d'où sa gravité. A rechercher devant toute symptomatologie inhabituelle (troubles digestifs à type de douleurs épigastrique, asthénie à l'effort...)

- Accident vasculaire cérébral : L'accident vasculaire cérébral (AVC) est une conséquence de l'atteinte des artères cérébrales.

Il est généralement lié à un morceau de plaque d'athérome qui se détache et interrompt brutalement la circulation du sang. Les symptômes de l'AVC sont différents en fonction de la zone du cerveau endommagée. Si les symptômes régressent en moins de 24 heures, on parle d'accident ischémique transitoire (AIT).

- Artériopathie des membres inférieurs : se manifestant principalement par une douleur à la marche, qui peut obliger le patient à s'arrêter. À la longue, cette douleur survient pour des efforts de plus en plus réduits. La gravité et la fréquence de l'artérite diabétique, imposent à l'examineur à chaque consultation de procéder à un examen soigneux des pieds, de palper les pouls artériels, rechercher une symptomatologie de claudication et enfin mesurer l'index de pression systolique (cheville/bras).

**c. Autres complications chroniques : [16]**

Le pied diabétique : Le pied est une cible privilégiée du diabète du fait des microtraumatismes et de la macération endurée. Son atteinte est le résultat de la neuropathie diabétique, de l'artériopathie diabétique et de l'augmentation du risque infectieux liée aux perturbations métaboliques qu'entraîne le diabète. Sa prévention par l'éducation des patients, et l'examen rigoureux des pieds à chaque consultation est primordiale.

## **II. La lipoprotéine (a) :**

### **1. Structure et métabolisme :**

La lipoprotéine humaine (a) [Lp(a)] est un complexe macromoléculaire du plasma qui a été décrit pour la première fois en 1963 par le médecin norvégien Kåre Berg [20]. LaLp(a) n'a pas de fonction physiologique définie, mais elle est considérée comme l'un des facteurs de risque génétiquement déterminés les plus importants de maladies cardiovasculaires. [21]

La lipoprotéine (a) a une structure voisine de la lipoprotéine de basse densité « LDL », particule formée de cholestérol et autres lipides et de l'apolipoprotéine B, associée par covalence par une liaison disulfure simple sur l'apolipoprotéine B (Apo B100) avec une glycoprotéine appelée apolipoprotéine (a) [apo(a)] [22] (Figure : 20). Comme la particule LDL, la Lp(a) est donc une lipoprotéine riche en cholestérol, contenant en termes de masse entre 30 et 45% de cholestérol. [23,24]

La Lp(a) plasmatique, qui a une forme sphérique, est principalement retrouvée dans la zone de densité comprise entre 1,055 et 1,120 c'est à dire dans une zone intermédiaire entre celle des LDL (1,019–1,063) et celle des HDL2 (1,063–1,125). [25]

Le poids moléculaire apparent de la Lp(a) est de 4,8106 Da . A la microscopie électronique, le diamètre mesuré de la Lp(a) est de 5 nm ; supérieur à celui des LDL (22,5 nm).

Le gène « LPA » codant pour l'apolipoprotéine (a), situé sur le chromosome 6 humain, a évolué chez les primates (40 millions d'années) par duplication et excision de certaines parties du gène du plasminogène. L'apo(a) présente ainsi de nombreuses séquences homologues au plasminogène, comme les « kringles »<sup>1</sup> de types 4 et 5, tandis que les types 1, 2 et 3 ont été perdus et le fragment « protéase » a été inactivé. Le kringle de type 4 s'est diversifié en 10 différents sous-types, parmi lesquels le sous-type 2 se répète en nombre extrêmement variable selon les individus (entre 2 et 40). L'apo(a) varie ainsi considérablement en taille et en poids moléculaire (entre 300 et 800 kDa). Ce polymorphisme aura un effet important sur la concentration de Lp(a). (Figure 21)

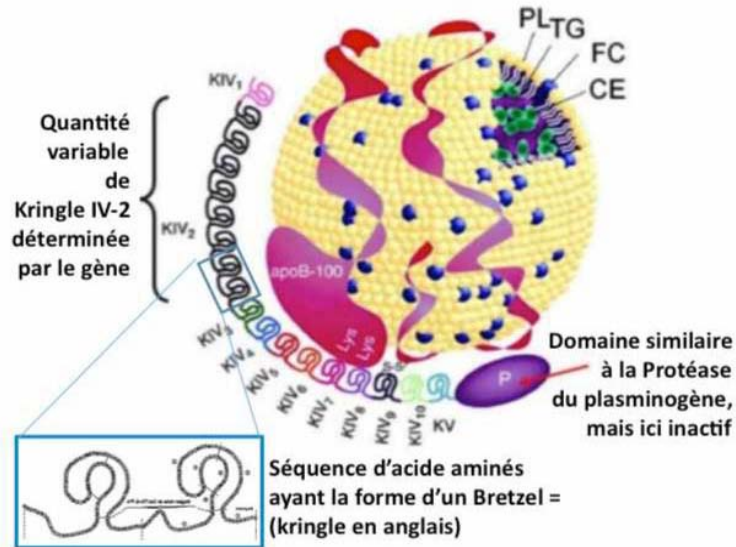


Figure 20 : Représentation artistique de la lipoprotéine (a) (Lp(a)) avec ses composants protéiques (ApoB : apolipoprotéine B et apo(a) : apolipoprotéine (a) ) et lipidiques (PL : phospholipides ; CE : esters de cholestérol ; FC : cholestérol libre ; TG : triglycérides) [26]

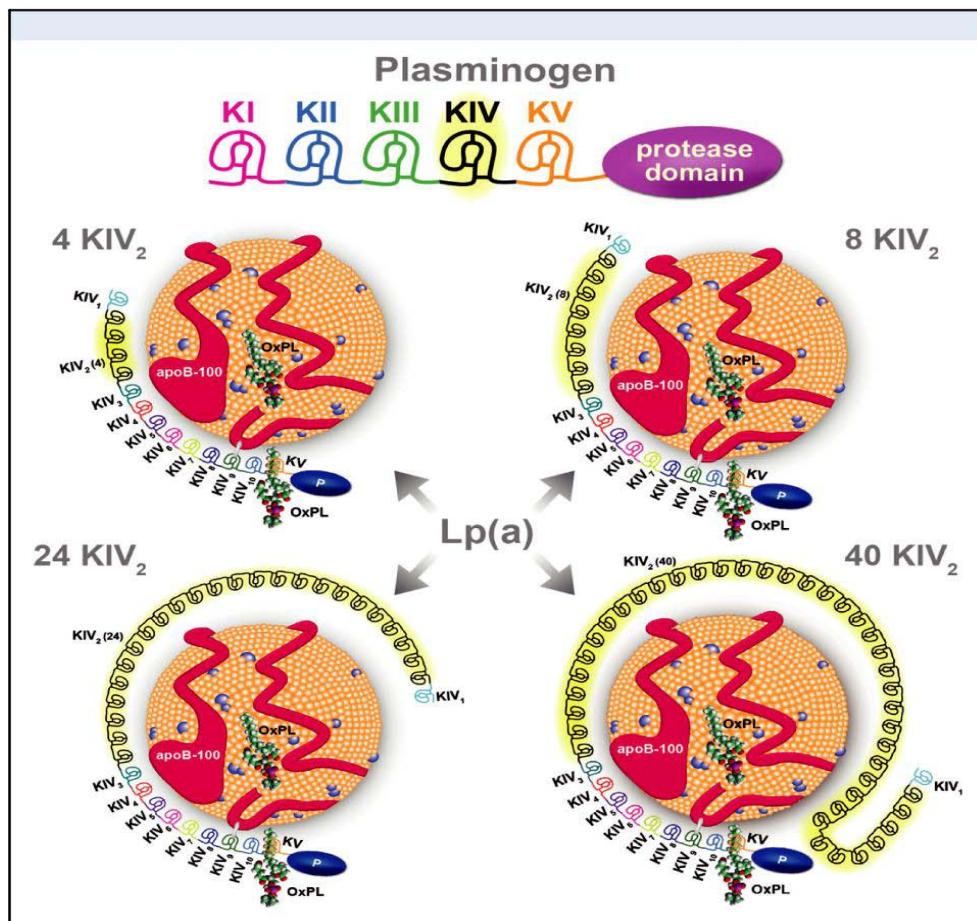


Figure 21 : Composition de la Lp(a). [27]

➤ **Métabolisme de la Lp(a) :**

Les niveaux de Lp(a) en circulation sont principalement déterminés par le locus du gène LPA, sans influence alimentaire ou environnementale significative. [28] L'Apo(a) est synthétisé presque exclusivement dans le foie, mais le site d'assemblage du Lp(a) n'a pas été confirmé et peut se trouver dans l'hépatocyte, l'espace de Disse ou le compartiment plasma [29].

➤ **Facteurs influençant la concentration plasmatique de la Lp(a) :**

Les taux plasmatiques de Lp(a) varient de manière extrême dans la population : entre 0,1 mg/dL et plus de 200 mg/dL (soit un rapport de plus de 1000 fois) avec une distribution très asymétrique. Exceptionnellement dans le monde des lipoprotéines plasmatiques, les taux de Lp(a) sont déterminés quasi exclusivement par la génétique. Ceci explique l'absence d'influence de l'âge, du sexe [30], de l'alimentation et de l'hygiène de vie ainsi que le peu d'effet des médicaments (y compris les hypolipémiants classiques) ou des situations cliniques en général.

**a. Détermination génétique :**

Le taux de Lp(a) est dépendant de la structure de l'apo(a). On observe une corrélation inverse entre ce taux et le nombre de domaines kringle-IV-2 présent sur le gène LPA : moins il y a de kringles-IV-2, plus le taux de Lp(a) est élevé dans le sang [31] (figure 22). Ceci est la conséquence du fait que les sujets héritant d'isoformes d'apo(a) de petite taille ont une sécrétion plus importante d'apo(a) que les sujets ayant des isoformes de grande taille [32].

Ce polymorphisme de taille ainsi que d'autres variations de séquences du LPA expliquent 70 à 90% de la variabilité des concentrations de Lp(a) dans la population.

Quelques dyslipidémies génétiques peuvent altérer les taux de Lp(a) : élévation dans l'hypercholestérolémie familiale, et plutôt diminution dans les maladies où le taux de cholestérol est très réduit (tel que abétalipoprotéinémie) ou le taux de triglycérides très élevé (hyperchylomicronémie).

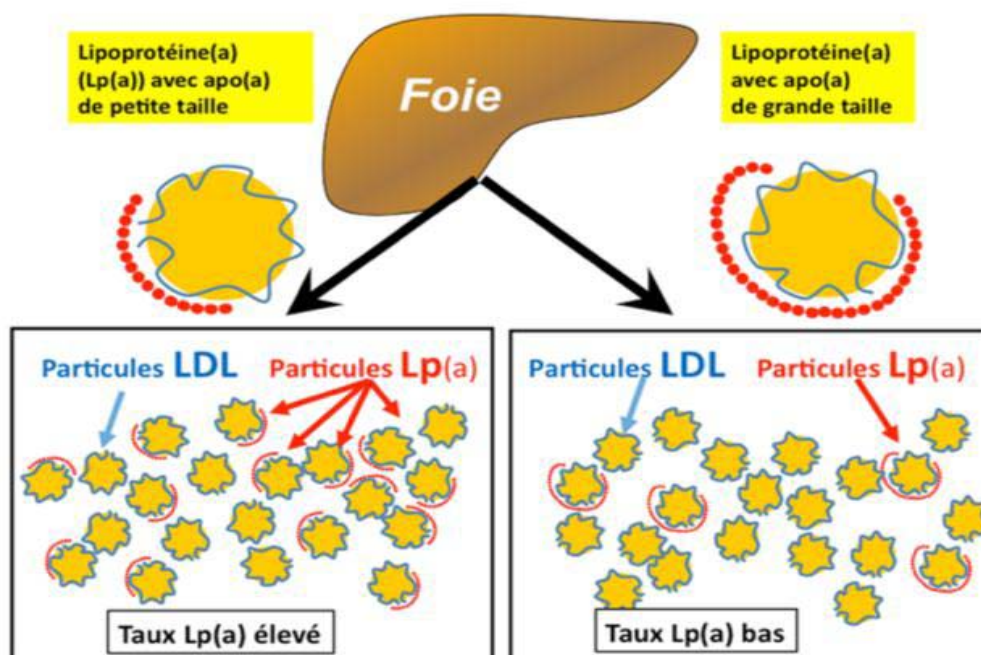
Enfin, il existe de fortes variations interethniques. Ainsi les sujets noirs ont en moyenne un taux 100% supérieur en comparaison des sujets caucasiens.

**b. Autres influences acquises :**

Il n'y a que peu de situations acquises susceptibles de modifier le taux de Lp(a). De telles modifications seront toutefois indétectables chez des personnes dont le taux de base est très bas (<10 mg/dl), mais chez les autres, elles seront perceptibles et pourront contribuer à augmenter le risque cardio-vasculaire.

L'insuffisance rénale accroît le taux de Lp(a) et l'insuffisance hépatique le décroît. En effet, la Lp(a) est produite uniquement dans le foie et est majoritairement éliminée par la filtration glomérulaire dans le rein. Les taux de Lp(a) sont encore plus élevés en cas de syndrome néphrotique, résultat d'une augmentation de synthèse de la lipoprotéine (a), à l'instar de ce qui se passe pour les autres lipoprotéines.

Un excès (ou un traitement par) d'hormones sexuelles (œstrogènes, androgènes) peut diminuer la concentration de Lp(a), tandis que la ménopause (mais aussi la grossesse), l'hypothyroïdie et les traitements par hormones de croissance peuvent l'augmenter.



**Figure 22 : Relation entre le nombre de Kringle IV-2 et le taux de lipoprotéine (a) [26]**

## **2. Rôle physiologique de la Lp(a) :**

La Lp(a) est constituée d'un Apo (a) et d'une LDL, éléments qui appartiennent à 2 systèmes macromoléculaires distincts. Ceci a suggéré que cette lipoprotéine pourrait constituer un lien fonctionnel entre ces systèmes.

La Lp(a) possède des propriétés de liaison aux constituants du tissu conjonctif de la paroi artérielle (dont les glycoaminoglycanes [33] et la fibronectine[34], à la fibrine et aux récepteurs cellulaires du plasminogène. [35]

La fonction physiologique de la Lp(a) demeure obscure mais plusieurs hypothèses ont été émises.

### **2.1. Régulation de la fibrinolyse physiologique :**

L'équilibre entre fibrinolyse et coagulation dépend de l'activation du plasminogène en plasmine par le t-PA, (au niveau des dépôts de fibrine), et de l'inhibition, de la plasmine par l' $\alpha$ 2-antiplasmine et du t-PA par le PAI-1, (dans le plasma).

L'inhibition de la fibrinolyse peut ainsi résulter d'un défaut d'activation, d'un excès d'inhibition ou des deux à la fois.

L'homologie de structure entre l'apoprotéine(a) et le plasminogène suggère que lors de la fibrinolyse, la Lp(a) pourrait interférer avec le plasminogène par un phénomène de compétition pour ses sites de liaison cellulaires et moléculaires [36].

La formation d'un thrombus intra-coronarien est impliquée dans la genèse de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde. La fibrinolyse est un mécanisme physiologique important pour l'élimination des dépôts vasculaires de fibrine et la prévention des thromboses. La fibrinolyse est initiée par le relargage de t-PA par l'endothélium vasculaire. Le t-PA et son substrat, le plasminogène, ont une affinité de liaison sélective à la fibrine et l'activation du plasminogène en plasmine qui se produit préférentiellement sur la fibrine des thrombus.

Le déficit de fibrinolyse endothéliale est associé à un risque accru de thrombose. Ceci est une caractéristique des sujets atteints de maladie coronarienne. Or la Lp(a) est en compétition avec le plasminogène et le t-PA pour la liaison à la fibrine.

Plusieurs études ont suggéré qu'à concentrations physiologiques, la Lp(a) pourrait réguler l'activité fibrinolytique et qu'à concentrations élevées, elle inhiberait la fibrinolyse par compétition avec le plasminogène pour la liaison à ses récepteurs cellulaires de surface. [37, 38, 39, 40]

- Effet de la Lp(a) sur la liaison du plasminogène à ses récepteurs cellulaires :

Le plasminogène se fixe à ses récepteurs grâce à ses kringles 1 et 4, et la Lp(a) peut entrer en compétition avec le plasminogène pour la liaison sur les monocytes, les macrophages et les cellules endothéliales [41, 42].

Miles montre que la Lp(a) inhibe la liaison du plasminogène à ses récepteurs cellulaires en se fixant sur ces derniers avec une affinité comparable à celle du plasminogène [42]. Le déplacement du plasminogène de ses récepteurs cellulaires peut l'empêcher d'interagir avec ses activateurs, diminuant localement la fibrinolyse.

De plus il a été observé que l'activation du plasminogène lié aux surfaces cellulaires, par du t-PA en concentration suffisante, est inhibée par la Lp(a) [41].

- Effet de la Lp(a) sur la liaison du plasminogène à la fibrine et aux produits de dégradation du fibrinogène :

La Lp(a) pourrait inhiber la fibrinolyse in vivo par compétition avec le plasminogène pour ses sites de liaison à la fibrine et aux fragments de fibrinogène. Sur les nombreux K4 de l'apo(a), seul le K37 (ou k4-10) semble avoir une activité de liaison à la lysine [43].

Loscalzo démontre la liaison de la Lp(a) à la fibrine et indique qu'une diminution de l'activité fibrinolytique pourrait aboutir à l'occlusion vasculaire chez les patients ayant des concentrations élevées de Lp(a) [44].

La Lp(a) inhibe de façon compétitive l'activation du plasminogène par le t-PA, en présence de fragments de fibrinogène et de fibrine. [44,45]

La Lp(a) inhibe aussi l'activation du plasminogène favorisé par l'héparine. L'héparine augmente la vitesse de formation de la plasmine en augmentant l'activité catalytique du t-PA et de l'urokinase. La Lp(a) inhibe cette action par compétition avec le plasminogène pour l'accès à l'activateur lié à l'héparine.

➤ Effet de la Lp(a) sur la synthèse de PAI-1 :

La Lp(a) semble capable de stimuler la synthèse de PAI-1, principal inhibiteur physiologique du t-PA et de l'UK [46].

La Lp(a) peut avoir une activité profibrinolytique en protégeant le t-PA de son inhibition enzymatique irréversible par le PAI-1 en présence de fibrinogène ou d'héparine. La Lp(a) est en compétition avec le PAI-1 pour l'accès au t-PA fixé sur le fibrinogène ou l'héparine, de la même manière que pour l'activation du plasminogène [47].

De plus la Lp(a) n'inhibe pas la liaison du plasminogène (quand sa concentration est de  $2\mu\text{M/l}$  soit physiologique) à la fibrine. Ces résultats sont en accord avec ceux de Mao [48] qui observe une augmentation de la lyse du caillot par le t-PA en présence de Lp(a) [49].

**2.2. Cicatrisation des lésions vasculaires :**

La Lp(a) pourrait agir par un mécanisme différent de celui initialement proposé : la prolifération des cellules musculaires lisses en culture est favorisée par la Lp(a) et l'apo(a).

Les travaux de Grainger montrant que le Transforming Growth Factor -  $\beta$  (TGF- $\beta$ , qui est un inhibiteur de la croissance des cellules musculaires lisses) doit être activé par la plasmine et que cette activation est inhibée par la Lp(a)), vont dans le sens d'un rôle de la Lp(a) dans la réparation tissulaire par une prolifération des cellules musculaires lisses. [50]

### **3. Mécanismes pathogéniques :**

#### **3.1. Action proathérogène :**

L'implication de la Lp(a) dans l'athérogenèse a été fortement suggérée par la mise en évidence de l'apo(a) dans les parois artérielles pathologiques, les greffons de pontage coronariens et les plaques d'athérome où elle se trouve en quantité proportionnelle à sa concentration plasmatique, alors qu'on ne la trouve pas sur les artères intactes du même patient [41, 51].

De plus l'apo(a) est co-fixé avec l'apoB et avec la fibrine. Ceci suggère que l'apo(a) pourrait interagir avec le cholestérol des LDL et avec la fibrine pour la progression de l'athérosclérose. La liaison de la Lp(a) riche en cholestérol, à des sites de lésions vasculaires via la fibrine, pourrait contribuer au développement de l'athérosclérose par un apport direct de cholestérol dans les lésions et en favorisant la croissance des cellules musculaires lisses. [52]

La Lp(a) peut traverser l'endothélium. Une fois dans la paroi artérielle, elle interagit avec les protéines de la matrice extracellulaire, subit des modifications chimiques qui la rendent capable d'être dégradée dans les macrophages. D'ailleurs elle se lie avidement aux macrophages et après des modifications oxydatives, elle est internalisée par les cellules aboutissant à une accumulation de lipides oxydés dans l'artère [53]. En présence de concentrations élevées de Lp(a), la susceptibilité des LDL à l'oxydation serait augmentée par sa capacité à induire la formation de radicaux libres oxygénés dans les monocytes.

Enfin, ses propriétés de stimuler la croissance des cellules musculaires lisses contribuent à la croissance des plaques athéromateuses. [50]

#### **3.2. Action prothrombogène**

En inhibant la fibrinolyse physiologique, elle pourrait favoriser le risque de thrombose et, en se liant aux dépôts de fibrine des lésions vasculaires elle pourrait par sa richesse en cholestérol, contribuer à la croissance des plaques.

A concentration physiologique, la Lp(a) régulerait la production de plasmine en protégeant les activateurs du plasminogène de l'inactivation par le PAI-1.

La Lp(a) à des concentrations plus élevées, diminuerait l'accès ou déplacerait le plasminogène de sa liaison aux cellules endothéliales et aux amas de fibrine. L'action pathogénique résulterait d'une diminution chronique de la fibrinolyse endogène qui à son tour entraînerait la stabilité des thrombus et favoriserait l'athérosclérose et la thrombose [51].

#### **4. Détection et dosage de la Lp(a)**

Diverses méthodes immunochimiques, comme l'ELISA, la néphélométrie, l'immunoturbidimétrie et DELFIA (dissociation-enhanced lanthanide fluorescent immunoassay) utilisés pour mesurer la Lp(a) dans le sérum et le plasma humain.

Le problème majeur pour une mise en évidence exacte de Lp(a) est le polymorphisme structurel d'apolipoprotéine (a) (apo (a)). Les taux de Lp(a) sont principalement déterminés par le gène apo (a) sur le chromosome 6 et varient fortement selon les individus et les groupes ethniques. [54, 55]

##### **4.1. Méthodes d'analyse qualitative :**

###### **a. Méthodes immunologiques**

###### ***a.1. Immunodiffusion double selon Ouchterlony :***

La méthode consiste à faire diffuser les antigènes et les anticorps simultanément à partir de puits creusés dans une couche de gélose. Cette méthode permet de mettre en évidence une communauté antigénique entre deux mélanges d'antigènes :

- Si un seul et même antigène est présent dans deux puits, on obtient une seule et même ligne de précipitation vis à vis du même antisérum,
- Pour des antigènes différents les lignes s'entrecroisent,
- S'il existe une communauté antigénique sans identité totale des deux antigènes, il se forme un éperon. [56]

*a.2. Electro immunodiffusion de Laurell*

Un antisérum mono spécifique est incorporé dans une plaque de gel. Les antigènes à tester sont répartis dans des puits alignés. L'application d'un courant électrique perpendiculairement à la ligne des puits accélère la précipitation des complexes antigènes-anticorps dans le gel. Un halo en forme de fusée se forme et progresse, tant que l'antigène est en excès.

L'électroimmunodiffusion, beaucoup plus rapide que l'immunodiffusion double, et également beaucoup plus sensible. [56]

*a.3. Contre-immunoelectrophorèse (électrosynérèse)*

L'électrosynérèse est une application de la méthode d'électro-immunodiffusion simple. Elle permet de rechercher, par diffusion en milieu gélosé, la présence d'un antigène au moyen d'un anticorps de spécificité connue, la diffusion étant accélérée par un champ électrique.

L'antigène et l'anticorps sont placés l'un en face de l'autre dans les puits de la gélose qui est ensuite reliée aux électrodes. L'antigène est placé du côté de la cathode, l'anticorps du côté de l'anode. Ils migrent l'un vers l'autre, et à leur point de rencontre, il apparaît une ligne de précipitation.

Cette méthode est moins sensible que l'électroimmunodiffusion. [57]

*a.4. Dépistage par ELISA sur goutte de sang séché*

Cette méthode a été développée par Van Biervliet pour le dépistage des concentrations élevées chez les nouveaux nés des familles ayant un risque vasculaire connu. Une goutte de sang est déposée puis séchée sur un papier filtre et un disque de 6 mm de diamètre (5 µl de plasma) est élué, dilué et mesuré par ELISA.

**b. Méthodes électrophorétiques non immunologiques**

Les lipoprotéines du fait de leur hétérogénéité de composition relative en protéines et lipides ont des charges électriques variables, ce qui permet leur séparation par électrophorèse. Divers supports sont utilisables pour séparer les lipoprotéines mais leur capacité à mettre en évidence la Lp(a) est variable.

- Gel d'agarose : Sur ce support, la Lp(a) migre entre les bêta-lipoprotéines et les prébêtalipoprotéines, sous forme d'une fraction appelée prébeta-1-lipoprotéine et visible à l'œil, mais sa sensibilité reste médiocre. De plus si l'électrophorèse n'est pas effectuée sur sérum fraîchement prélevé, les prébêtalipoprotéines voient leur mobilité diminuer, tendant à se confondre avec la zone prébêta-1-lipoprotéines empêchant ainsi la visualisation de la Lp(a). En pratique la migration en prébêta de la Lp(a) rend son repérage difficile voire impossible sur sérum conservé. [58]
- Gel d'agarose modifié : L'addition d'ions  $Mg^{++}$  au gel d'agarose permet de diminuer la mobilité des toutes les fractions lipoprotéiques sauf celle de la Lp(a). Cette procédure améliore nettement la mise en évidence de la Lp(a) et surtout évite toute confusion avec les prébêtalipoprotéines, même si l'échantillon a été conservé pendant quelques jours, la mobilité de la Lp(a) n'est pas affectée. [59]
- Gel de polyacrylamide en gradient discontinu d'acrylamide : Ce support adapté en tubes ou en plaques permet une séparation fine des différentes classes de lipoprotéines en fonction de la charge électrique et de la taille moléculaire. Les séparations obtenues sur ce support permettent une identification aisée des différents types d'hyperlipoprotéinémies ainsi que la mise en évidence de la Lp(a) dans 12 à 15% des sérums.

#### **4.2. Méthodes d'analyse quantitative :**

##### **a. Méthodes immunologiques**

###### ***a.1. Immunodiffusion radiale :***

C'est une technique de dosage immunologique par précipitation en milieu solide développée par Mancini (1965).

L'immunodiffusion radiale a été une des premières méthodes de dosage de la Lp(a). [60] Simple à utiliser, cette méthode ne nécessite pas de dilution des échantillons ni d'équipement particulier. Elle peut être utilisée avec des anticorps polyclonaux ou un mélange d'anticorps monoclonaux.

Le problème majeur de cette méthode est sa sensibilité aux différences de taille de l'analyte mesuré : les isoformes de grande taille de la Lp(a) semblent sous estimées par rapport aux isoformes de petite taille. [61]

Cette méthode plutôt semi-quantitative, peut être utile pour dépister la présence d'une Lp(a) avant de la doser. [62]

*a.2. Electro-immunodiffusion de Laurell*

Plus rapide que l'immunodiffusion radiale, la méthode de Laurell associe la spécificité de l'immunochimie à la rapidité de l'électrophorèse. [63]

L'emploi d'un gel à faible électroendosmose permet une meilleure migration des grosses molécules telles que la Lp(a). Un autre avantage de cette méthode, pour le dosage de la Lp(a), est d'être insensible aux interférences affectant l'immunoprécipitation en milieu liquide.

*a.3. Immunoprécipitation en milieu liquide*

La mise en présence d'un anticorps et d'un antigène entraîne, dans certaines conditions, la formation de complexes insolubles. Pour une concentration donnée en anticorps, la quantité de complexe formé est fonction de la concentration en antigène. L'estimation du précipité formé permet le dosage de l'antigène. Cette estimation peut être faite de manière simple et quantitative par turbidimétrie (mesure de la lumière transmise) ou par néphélémétrie (mesure de la lumière diffusée).

Ces méthodes sont également sensibles aux différences de taille de l'analyte entraînant des variations de dispersion de la lumière par le complexe antigène-anticorps. [61]

*a.4. Radio immunologie*

Le principe général de la radio-immunologie repose sur la compétition entre l'antigène marqué par un isotope et le même antigène non marqué vis à vis d'un anticorps spécifique, la concentration du complexe antigène marqué-anticorps étant inversement proportionnelle à celle du complexe antigène froid-anticorps.

*a.5. Immunolatex*

Ce dosage est basé sur l'agglutination par l'antigène de particules de latex sur lesquelles sont fixés des anticorps spécifiques. L'intensité de l'agglutination est mesurée par turbidimétrie à 360 nm.

Pour le dosage de la Lp(a), cette méthode se révèle sensible et rapide, et ne présente pas les inconvénients de l'immunonéphélométrie. La sensibilité et la précision de cette méthode sont comparables à celles des méthodes radio-immunologiques et permettent le dosage de faibles concentrations. [64]

*a.6. Immuno-enzymologie (ELISA) : Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*

Les enzymes capables de se fixer sur une immunoglobuline sans la dénaturer peuvent être utilisées comme marqueurs de réaction "antigène-anticorps". La peroxydase du raifort, la phosphatase alcaline peuvent ainsi être utilisées comme marqueurs grâce à leur activité catalytique. Si l'addition du substrat de l'enzyme donne une réaction colorée, la mesure de l'intensité de cette coloration permet le dosage de la substance marquée.

Le nombre très variable de domaines de kringle 4 type 2 confère à apo (a) une taille pouvant aller de 187 à 662 kDa. Les tests contenant des anticorps dirigés contre cette partie variable de la molécule de Lp(a) sous-estiment ou surestiment les taux de Lp(a) chez les patients dont l'apo (a) est respectivement plus petit ou plus grandes que celle du calibrateur utilisé. En raison de cette hétérogénéité, la détermination de la masse de Lp(a) ne présente aucun intérêt. Par conséquent, les valeurs de protéine Lp(a) doivent être exprimées en nanomoles par litre.

Des résultats corrects ne peuvent être obtenus qu'en standardisant ces tests par rapport à une méthode indépendante de la taille d'apo (a). Ces méthodes font appel à des anticorps qui reconnaissent une seule copie d'apo (a) par particule. Cet objectif peut être atteint en utilisant le réactif de référence international (SRM2B) OMS/IFCC.6 La valeur de référence a été établie à l'aide de deux tests ELISA utilisant des anticorps monoclonaux spécifiques dirigés contre deux épitopes uniques différents d'apo (a) [64, 65].

## **5. Intérêt du dosage de la lipoprotéine (a) :**

Des concentrations sériques élevées de lipoprotéine (a) sont corrélées à des manifestations prématurées d'athérosclérose et d'accidents vasculaires cérébraux.

Si la concentration en lipoprotéine (a) est supérieure à 75 nmol/L, le risque de maladie coronarienne est approximativement multiplié par deux. Le risque est multiplié par 6 s'il est associé à un taux de cholestérol LDL élevé.

L'augmentation du taux de lipoprotéine (a) est considérée comme le paramètre le plus sensible pour le développement de la maladie coronarienne, indépendamment des autres lipoprotéines plasmatiques.

Le dosage de la lipoprotéine (a) devrait être effectué en même temps que les dosages de cholestérol total, de cholestérol HDL, de cholestérol LDL et de triglycérides lorsqu'on veut évaluer le risque d'athérosclérose.

Selon la Société Européenne d'Athérosclérose, la détermination de la Lp(a) doit être recommandée dans des cas à haut risque sélectionnés et chez les sujets présentant des antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire prématurée. [66]

### **5.1. La lipoprotéine (a) et risque vasculaire sur le plan clinique :**

Un grand nombre d'études rétrospectives cas-témoins et prospectives ont évalué l'association de taux élevés de Lp(a) avec le risque de maladie cardiovasculaire. La grande majorité des études ont révélé qu'un taux élevé de Lp(a) est un facteur de risque indépendant de MCV chez les hommes et les femmes. [67-70].

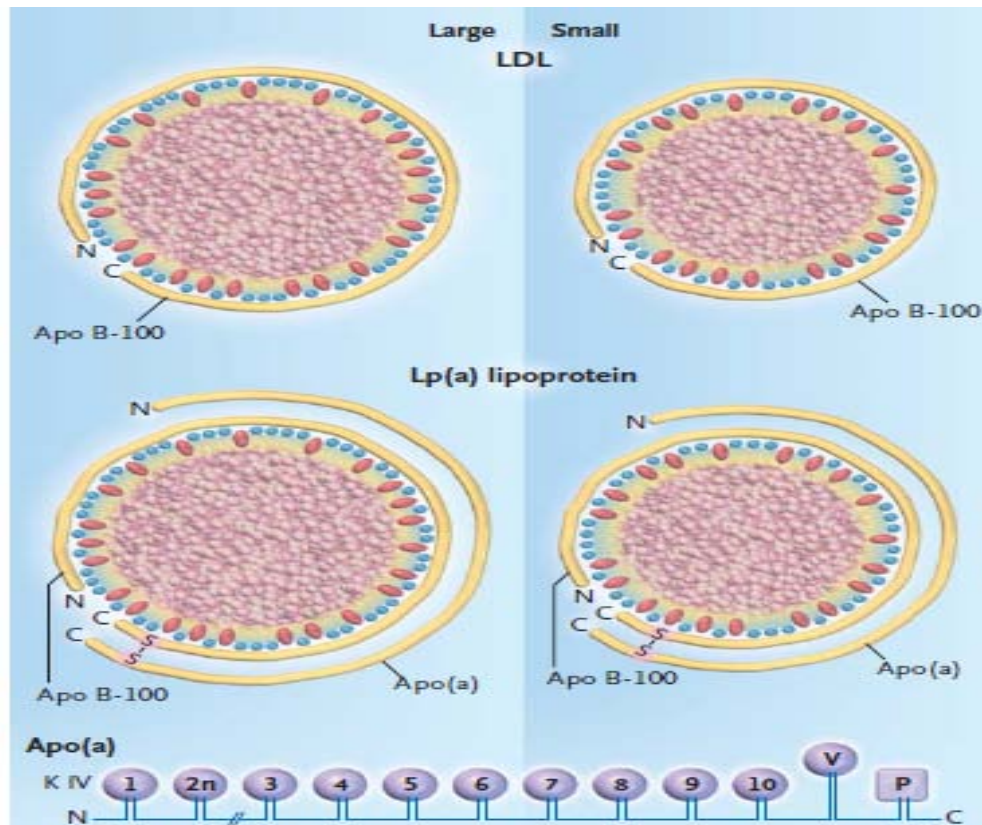
D'autres résultats des études de méta-analyse ont révélé une association claire, quoique modeste, entre les concentrations de Lp(a) et la maladie cardiovasculaire [71, 72, 73] et une augmentation presque continue du risque de MCV avec l'augmentation du niveau de Lp(a) et avec des changements limités du risque aux niveaux inférieurs de Lp(a). [68, 73]

Néanmoins son acceptation est limitée en raison de la forte variabilité des résultats de Lp(a) selon les tests et les divers niveaux de standardisation utilisés dans les différentes études cliniques. [74, 75]

Sur le plan clinique, plusieurs facteurs de risques comme le tabac, l'hypertension artérielle, le diabète et les dyslipidémies ont bien établis leurs rôles dans la pathogénie des maladies cardiovasculaires. Néanmoins, il arrive que les médecins cliniciens généralistes, médecins de famille ou même des spécialistes seront consultés par des patients qui ont développé une manifestation athéromateuse ou thromboembolique précoce et qui ne présentaient pas ces facteurs de risques classiques.

**5.2. Pathogénicité vasculaire de la Lp (a) :**

L'apolipoprotéine (a), marqueur spécifique de la lipoprotéine Lp(a), est synthétisée dans le foie et migre dans le plasma en association covalente avec les lipoprotéines contenant l'apolipoprotéine B-100, principalement LDL. Les isoformes plus petites des apolipoprotéines (a) sont intéressantes en raison de leur effet sur les taux plasmatiques de lipoprotéines Lp(a) et parce qu'elles pourraient représenter un risque plus élevé pour le système cardiovasculaire que les isoformes plus grandes. Les particules de LDL que l'on trouve dans les lipoprotéines Lp(a) varient également en taille (Figure 23). La lipoprotéine Lp(a) qui contient de petites particules denses de LDL, en particulier en présence des petites isoformes de l'apolipoprotéine (a), serait favorisée comme mécanisme de transfert du plasma vers la paroi artérielle. Notamment, l'apolipoprotéine immunodélectable (a) est présente dans les artères qui ont été touchées par le processus athérosclérotique, mais on ne la trouve pas dans les vaisseaux normaux. Cette observation suggère que le transport de la lipoprotéine Lp(a) nécessite un endothélium dysfonctionnel.



**Figure 23: Hétérogénéité des particules de lipoprotéines Lp(a) par rapport aux particules de lipoprotéines de basse densité (LDL). [76]**

La rétention des lipoprotéines par les constituants de la matrice extracellulaire vasculaire est une étape critique de l'athérogenèse précoce. En raison des propriétés uniques de l'apolipoprotéine (a), la lipoprotéine Lp(a) se lie fortement à la matrice extracellulaire et, une fois piégée, devient sensible aux modifications par les processus oxydants et par l'action des enzymes lipolytiques et protéolytiques. Les dérivés issus des lipides et de l'apolipoprotéine B-100 ne peuvent pas être distingués de ceux de dérivés des particules de LDL, qui sont également piégés par la matrice extracellulaire. L'apolipoprotéine (a) est modifiée par l'action des enzymes protéolytiques, notamment celles de la famille des métalloprotéinases.

Des fragments d'apolipoprotéine (a) sont présents dans l'athérome humain, et leur bioactivité potentielle a été suggéré par des études in vitro par culture cellulaire. Par conséquent, la lipoprotéine Lp(a) peut devenir pathogène une fois présent dans la paroi artérielle ayant déjà

subi des modifications qui interviennent dans le processus inflammatoire dans le vaisseau athéromateux.

Il semble alors que la pathogénicité cardiovasculaire de la lipoprotéine Lp(a) soit influencée à la fois par des facteurs externes et par des facteurs liés la paroi de l'artère. [77, 78]

## **6. Thérapeutiques de l'hyperlipoprotéinémie(a):**

Tout d'abord, il faut souligner qu'il n'existe aucun médicament approuvé pour abaisser spécifiquement le Lp(a), et jusqu'aux récents essais sur les oligo-nucléotides antisens (ASO), il n'y a jamais eu d'essais randomisés sur la réduction du Lp(a). [79, 80]

Les petites molécules et les anticorps qui inhibent l'activité enzymatique et/ou les récepteurs ou inactivent les protéines, respectivement, sont les piliers des produits pharmaceutiques actuels. Étant donné que le Lp(a) n'a pas d'activité enzymatique et que les niveaux de masse circulante sont relativement élevés, aucune de ces approches ne peut réduire les niveaux de Lp(a). Comme l'apo(a) est synthétisé par les hépatocytes, les thérapies visant les hépatocytes sont probablement les plus efficaces. La figure (24) ci-dessous montre le mécanisme des OLS qui inhibent la synthèse de l'apo(a) et, par conséquent, la sécrétion de Lp(a). Les ASO ciblant le foie sont injectés par voie sous-cutanée, se lient aux protéines plasmatiques et pénètrent dans le foie, où ils s'accumulent par voie intracellulaire. Ils se lient ensuite à leur ARNm cible principalement dans le noyau mais aussi dans le cytoplasme si l'ARNm est présent dans ce compartiment. Une fois qu'un complexe à double brin est formé, la ribonucléase H1 coupe le brin sensible pour empêcher la synthèse protéique, mais le brin antisens (c.-à-d. l'ASO) peut alors se lier à des cibles supplémentaires d'ARNm.[81] Dans le cas de l'ASO à l'apo(a), les hépatocytes peuvent continuer à synthétiser les particules LDL et à les exporter ; par conséquent, la stéatose ne devrait pas se produire, mais les deux allèles apo(a) seront inhibés, l'assemblage Lp(a) empêché, et Lp(a) dans le plasma sont réduits.

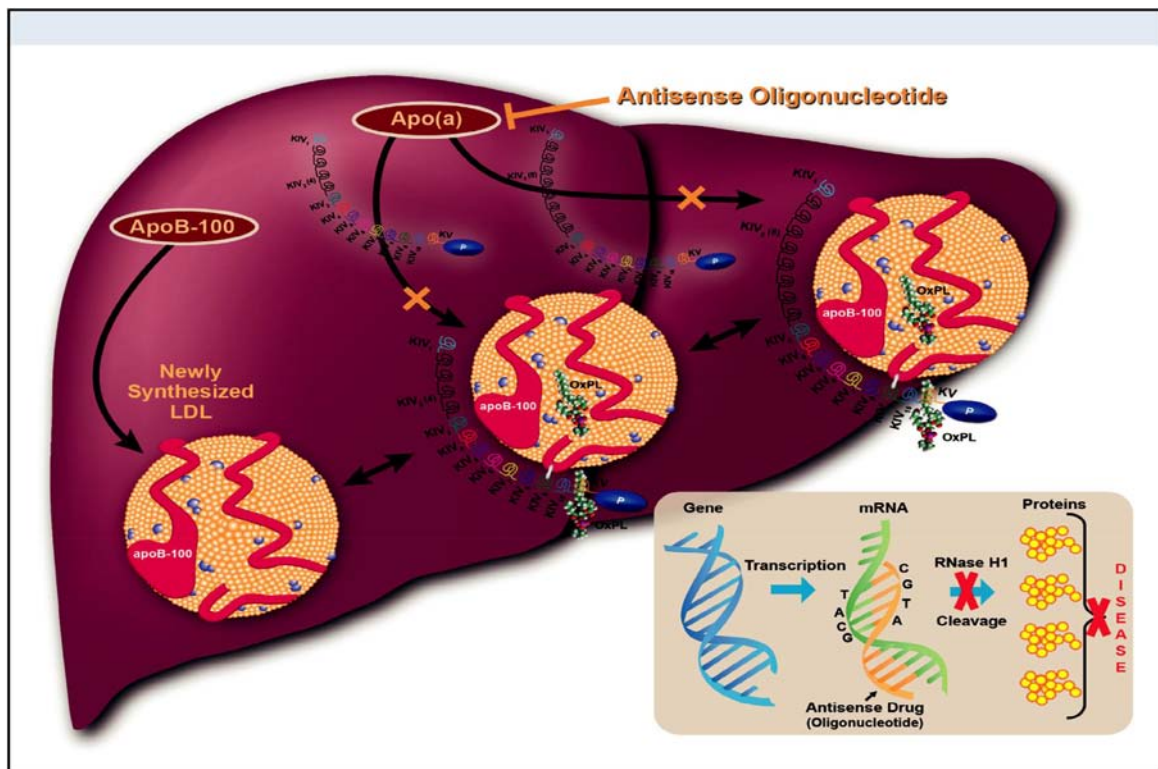


Figure 24: Mécanisme de l'ASO ciblé sur l'Apo(a) pour réduire les niveaux de Lp(a). [27]

La niacine (acide nicotinique), un médicament ayant un effet de réduction des maladies cardiovasculaire [82], peut réduire les taux de Lp(a) de 30 à 40 % en fonction de la dose administrée. [83, 84]

L'utilisation régulière d'aspirine a également réduit le risque de maladies cardiovasculaires et l'expression de l'ARNm de l'ApoA jusqu'à 85%. [85]

Deux types pharmacologiques prescrits dans le schéma thérapeutique des maladies cardiovasculaire bien connus, les statines et les fibrates, ont un impact pour diminuer les taux de Lp(a), mais avec des effets minimes. [83, 84, 86, 87]

On a constaté également que LPA SNP rs10455872 est en association avec la réponse du cholestérol LDL au traitement par atorvastatine. [88]

Il a été rapporté que d'autres agents abaissaient les taux de Lp(a), notamment la l-carnitine, l'acide ascorbique combiné à la l-lysine, les antagonistes du calcium, les inhibiteurs de

l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les androgènes, les œstrogènes et leurs substituts, les antis estrogènes. [83, 84, 89, 90]

Toutefois, Il n'est pas certain que la réduction des taux de Lp(a) par des agents pharmacologiques réduise directement le risque de maladie cardiovasculaire, car la plupart des médicaments hypolipidémiants modulent également les autres lipoprotéines.

Par exemple, en plus d'abaisser le Lp(a), la niacine a apparemment des effets bénéfiques sur le cholestérol LDL, le cholestérol total, le cholestérol HDL, les triglycérides, l'apoB (composant de la particule de lipoprotéine) et les taux de cholestérol résiduels [83, 84,89]. Ainsi, les effets bénéfiques de la niacine sur la maladie cardiovasculaire pourraient ne pas être attribués uniquement à la réduction de la Lp(a).

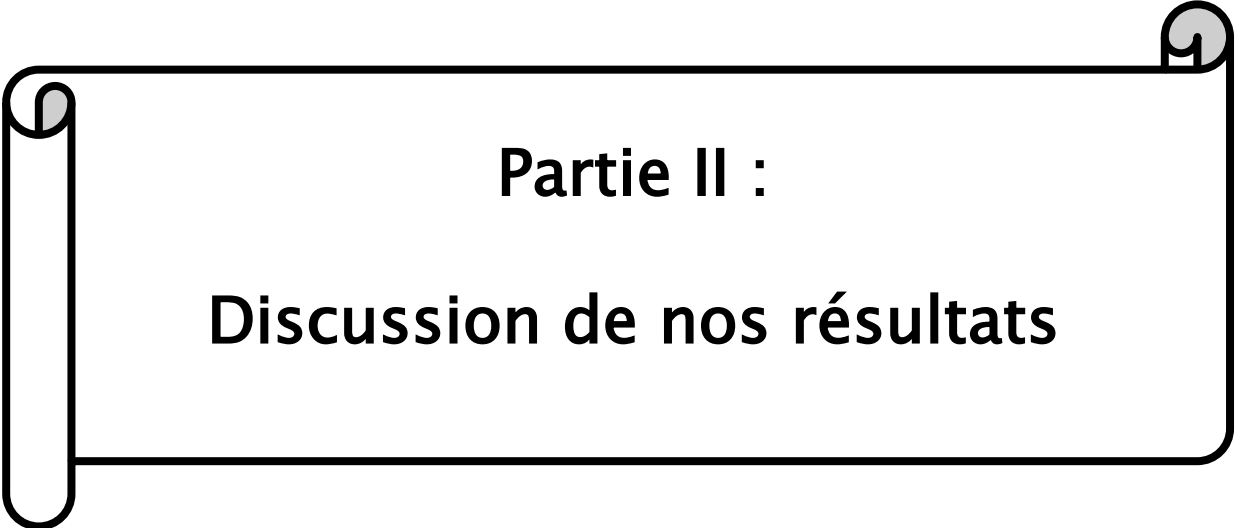
Chez des patients diabétiques type 2, le traitement par insuline a conduit à des taux plasmatiques de Lp(a) plus élevés que le traitement par des hypoglycémiantes oraux ou juste par des mesures hygiéno-diététiques [91].

Il a été rapporté que la métformine, un médicament antidiabétique oral, abaissait les taux de Lp(a) chez les personnes non diabétiques, tandis qu'une étude chez les patients atteints de diabète de type 2 a révélé que les taux de Lp(a) n'étaient pas influencés par l'administration de la métformine. De plus, la troglitazone augmente les taux de Lp(a) chez les patients diabétiques type 2 et les sujets obèses insulino-résistants. [92, 93, 94]

## **7. Lipoprotéine (a) et diabète :**

Des résultats controversés ont été rapportés par des études portant sur la relation entre le Lp(a) et le diabète de type 2, dans lesquelles des niveaux indemnes [95, 96], augmentés [97] ou diminués [98, 99] de la Lp(a) étaient observés chez des patients atteints de diabète de type 2 comparativement aux témoins sains.

Mora et al [100] ont rapporté dans une étude prospective que les taux de Lp(a) étaient significativement plus faibles dans les cas de diabète que chez les non-diabétiques.



**Partie II :**  
**Discussion de nos résultats**

## **I. Prévalence de l'hyperlipoprotéinémie (a) :**

Nous avons retrouvé, dans notre population, 31,2% des cas qui avaient des valeurs élevées de la lipoprotéine (a), ceci est comparable avec la série de Hermans et al [101].

Smaoui et al [102] en Tunisie et Hiraga et al [103] au Japon ont révélés des prévalences plus augmentées de 46% et 47,5 % respectivement. Par contre, une autre étude faite à l'Espagne de Boronat et al [104] a trouvé une prévalence beaucoup moins importante, comme le détaille le tableau ci-dessous.

Ceci peut être expliqué par l'ethnicité qui peut être classée parmi les facteurs non modifiables pouvant influencer les concentrations sériques de la Lp(a). Entre les populations, les valeurs de la Lp(a) sont différentes pouvant aller jusqu'à 3 fois leurs valeurs moyennes. [105]

Cependant, Rainwater et al [106] et Hernandez et al [107] ont trouvé des concentrations plus faibles de Lp(a) sériques chez les patients diabétiques comparativement aux sujets témoins. Rainwater et al [106] ont attribué leurs résultats à la présomption de la glycosylation non enzymatique de l'Apo(a) dans le diabète type 2 ; ce qui augmente la taille de la molécule, ceci peut être responsable d'une diminution de la concentration plasmatique du Lp(a) chez les diabétiques de type 2, car il existe une relation inverse entre la taille de l'Apo(a) et le plasma.

**Tableau XVIII : prévalence de l'hyperlipoprotéinémie (a) chez sujets diabétiques dans les différentes séries de la littérature.**

Auteur	Année	Pays	Taille de l'échantillon	Moyenne de la Lp(a)	La prévalence de la Lp(a)
Hiraga et al [103]	1995	Japon	221	-	47,5%
Smaoui et al [102]	2002	Tunisie	200	327,94	46%
Shahid et kurdi [108]	2011	Arabie Saoudite	62	25.90 ± 24.67	-
Boronat et al [104]	2012	Espagne	128	-	9,4%
Hermans et al [101]	2017	Belgique	310	52	25%
Notre étude	2019	Maroc	231	63,72 ± 8,78	31,2%

## **II. Profil des patients ayant une hyperlipoprotéinémie (a) :**

### **1. Epidémiologie :**

#### **1.1. Age :**

L'âge des sujets ayant une hyperlipoprotéinémie (a) a varié 29 ans à 83 ans avec une moyenne de 60, 82 ± 9,38 ans. Ceci rejoint les études menées en Espagne [104], en Arabie Saoudite [107] et au Japon [103]. Par contre dans une étude indienne de Vishwal Patel et al [110] ainsi que dans l'étude tunisienne de Smaoui et al [102], l'âge des participants était supérieur à celui de nos résultats.

Dans notre série, l'hyperlipoprotéinémie(a) a été significativement associée à l'âge avancé. Ce résultat est concordant à celui de Ye et al [109] du Royaume uni.

#### **1.2. Le sexe :**

Une prédominance masculine a été retrouvée dans notre échantillon, ceci rejoint le résultat de l'étude japonaise [103], contrairement aux autres études menées en Inde [110], en Espagne [104] et en Tunisie [102].

Cependant, Ye et al [109] ont retrouvé une prédominance féminine sans qu'il soit un lien significatif entre le sexe et les niveaux de la Lp(a).

Le tableau ci-dessous regroupe les paramètres sociodémographiques dans les différentes séries de la littérature.

**Tableau XIX : les paramètres sociodémographiques dans les différentes séries de la littérature.**

Auteur, pays, année	Age moyen	Sexe masculin %
Hiraga et al [103], Japon, 1995	57,0 ± 5,4	61 %
Smaoui et al [102], Tunisie, 2002	54,3 ± 6,9	57%
Shahid et kurdi [108], Arabie Saoudite, 2011	57.63 ± 11.46	-
Boronat et al [104], Espagne, 2012	58.9 ± 10.4	57.8
Vishwal Patel et al [110], Inde, 2017	53,68 ± 10,94	57%
Notre étude	60, 82 +/- 9,38	63,9%

## **2. Caractéristiques cliniques des diabétiques ayant une hyperlipoprotéinémie**

### **(a) :**

#### **2.1. Mesure anthropométrique : IMC**

Comme il a été souligné dans la partie des résultats, La moyenne de l'indice de masse corporelle (IMC), chez les diabétiques ayant une hyperlipoprotéinémie (a) était de 27,14+/- 5,95 kg/m<sup>2</sup> avec des extrêmes allant de 17,20 à 49,76 kg/m<sup>2</sup>.

Ce résultat est comparable à celui trouvé dans l'étude de Smaoui et al [102] mené en Tunisie qui ont rapporté une moyenne de 28,3 ± 3,6 kg/m<sup>2</sup>, ainsi que l'étude de Shahid et kurdi [108] faite en Arabie Saoudite qui a trouvé une moyenne de 25,54 ± 9,98 kg/m<sup>2</sup>. Notre résultat est différé de celui de l'étude de Boronat et al [104] en Espagne qui a montré une moyenne de 31 ± 5,4 kg/m<sup>2</sup>.

**2.2. Quelques facteurs de risque cardiovasculaire :**

- Dans notre série ; 18,1% étaient tabagiques actifs, ce résultat se rapproche de celui de l'étude de Boronat et al [104] dans laquelle le pourcentage des tabagiques était de 11,7%. Par contre, Hiraga et al [103] ont trouvé 38,1% des sujets tabagiques chez le groupe des malades ayant une hyperlipoprotéinémie(a).
- Nous avons trouvé que 54,2% des diabétiques ayant des taux sériques de la Lp(a) élevés souffraient d'une HTA, par contre, Smaoui et al [102] ont trouvé seulement 27%.
- Dans notre étude, 55,6% présentaient une dyslipidémie. Ce résultat diffère de celui de Boronat et al [104] qui ont révélé un pourcentage de 29,7%.

**III. Etude de l'association de l'hyperlipoprotéinémie (a) et certains paramètres cliniques et paracliniques :**

**1. Mesures anthropométriques : IMC**

Nous avons trouvé dans notre série un lien statistiquement significatif entre l'hyperlipoprotéinémie(a) et l'obésité, ceci rejoint le résultat de Boronat et al [104], contrairement aux études de Hermas et al [101], Smaoui et al [102] et de Ye et al [109].

**Tableau XX : Association de l'hyperlipoprotéinémie(a) et l'IMC dans les différentes séries de la littérature.**

<b>Auteur, année</b>	<b>Pays</b>	<b>Valeur p</b>
Smaoui et al [102] 2002	Tunisie	NS
Boronat et al [104] 2012	Espagne	< 0,001
Ye et al [109] 2014	Royaume-Uni	NS
Hermans et al [101] 2017	Belgique	NS
Notre étude 2019	Maroc	< 0,001

## 2. Facteurs de risques cardiovasculaires :

### 2.1. Age :

Dans notre série, l'augmentation des taux sériques de la Lp(a) était liée à l'âge. En effet, les sujets âgés de plus de 60 ans présentaient une hyperlipoprotéinémie (a) plus que des sujets plus jeunes. Ceci rejoint les résultats de Smaoui et al [102], de Boronat et al [104] et de l'étude menée au royaume uni par Ye et al [109]. Par contre les études menées par Hiraga et al [103] et par Hermans et al [101] n'ont pas retrouvé d'association entre l'âge des patients et les niveaux sériques de la lipoprotéine(a).

**Tableau XXI: Association de l'hyperlipoprotéinémie(a) et l'âge dans les différentes séries de la littérature.**

(Auteur, pays, année)	Age moyen	Valeur p
Hiraga et al [103] Japon, 1995	57.0 ± 5.4	NS
Smaoui et al [102] Tunisie, 2002	54,3 ± 6,9	0,006
Boronat et al [104] Espagne, 2012	58.9 ± 10.4	< 0,001
Ye et al [109] Royaume-Uni, 2014	-	< 0,001
Hermans et al [101] Belgique, 2017	67 ± 12	NS
Notre étude	60, 82 ± 9,38	0,02

### 2.2. Sexe :

Dans notre étude, l'hyperlipoprotéinémie (a) n'était pas liée au sexe, donc les hommes ainsi que les femmes présentaient des taux sériques élevés de la Lp(a) de façon similaire. Notre résultat rejoint celui de Hiraga et al [103] et de Ye et al [109] et diffère de celui de Boronat et al [104].

Ces résultats peuvent être expliqués par la différence dans les techniques d'échantillonnage.

**Tableau XXII : Association de l'hyperlipoprotéinémie(a) et le sexe dans les différentes séries de la littérature.**

(Auteur, pays, année)	Nombre d'hommes/ nombre de femmes	Valeur p
Hiraga et al [103] Japon, 1995	61/44	NS
Smaoui et al [102] Tunisie, 2002	57/48	-
Boronat et al [104] Espagne, 2012	45/33	< 0,001
Ye et al [109] Royaume-Uni, 2014	-	NS
Notre étude	46/26	NS

**2.3. Hypertension artérielle :**

Nous avons retrouvé une association significative entre l'hypertension artérielle et les taux sériques élevés de la Lp(a) ; le groupe des diabétiques ayant une hyperlipoprotéinémie(a) avait de l'HTA plus que le groupe des malades avec des concentrations de la Lp(a) normales. Ceci rejoint les résultats rencontrés dans la plupart des études de la littérature [101, 102, 103, 104,109].

**Tableau XXIII : Association de l'hyperlipoprotéinémie(a) et l'HTA dans les différentes séries de la littérature.**

Auteur	Pays	Valeur p
Hiraga et al [103]	Japon	< 0,05
Smaoui et al [102]	Tunisie	< 0,001
Ye et al [109]	Royaume-Uni	< 0,001
Boronat et al [104]	Espagne	<0,001
Hermas et al [101]	Belgique	0.0140
Notre étude	Maroc	<0,001

**2.4. Dyslipidémie :**

D'après notre étude, nous avons retrouvé que la fréquence de l'hyperlipoprotéinémie(a) était plus élevée chez les diabétiques avec une dyslipidémie que les diabétiques sans dyslipidémie. Cette association était statistiquement significative avec une valeur  $p < 0,001$ .

Selon la littérature, plusieurs études ont démontré qu'il existe un lien significatif entre la dyslipidémie et l'hyperlipoprotéinémie(a).

Smaoui et al [102] ont trouvé que chez les patients diabétiques, le Lp(a) était en corrélation significative avec le cholestérol total ( $P = 0,031$ ) et le LDL cholestérol ( $P = 0,037$ ).

Une autre étude faite par Sharma et Merchant [111] a montré une corrélation positive entre le Lp(a) et le cholestérol HDL et une corrélation négative entre le Lp(a) et les triglycérides.

**2.5. La sédentarité :**

La sédentarité constitue un facteur de risque bien connu de maladies cardio-vasculaires. Inversement l'activité physique régulière, (sports d'endurance plus que sports de puissance), a un effet favorable sur le métabolisme lipidique (concentration moindre de cholestérol LDL et augmentation du cholestérol des HDL). Par contre les concentrations de Lp(a) ne semblent pas influencées par l'exercice physique : des concentrations similaires sont trouvées chez 87 sédentaires, 105 sportifs d'endurance et 57 pratiquants d'un sport de puissance [112].

Selon notre étude, L'hyperlipoprotéinémie (a) était plus importante chez le groupe des diabétiques menant un mode de vie sédentaire avec un lien statistiquement significative ( $p = 0,013$ ). Ceci diffère du résultat de Smaoui et al [102].

**2.6. La ménopause :**

La plupart des études ont montré que la transition vers la ménopause est associée à un profil lipidique plus athérogène, cette transition est liée également à l'augmentation de la CT, de la LDL-C, de l'apoB et de la TG, ou encore une baisse du HDL2-C [113, 114] entraînant ainsi une augmentation des concentrations de la Lp(a) [115, 116, 117].

Cela contribue à un risque athérosclérotique potentiellement plus élevé chez les femmes post-ménopausées que chez les femmes préménopausées, indépendamment d'autres facteurs de risque. [117, 118, 119]

La Framingham Offspring Study a montré que les concentrations de Lp(a) sont supérieures de 19 p. cent chez les femmes ménopausées par rapport aux femmes non ménopausées. [120] Or on sait qu'après la ménopause, le risque vasculaire des femmes rejoint celui des hommes.

Il faut noter aussi que dans le cas de la ménopause induite par la chirurgie, une augmentation significative des concentrations de la Lp(a) est déjà observée 3 mois après une ovariectomie.[117] Cependant, peu d'études ont comparé directement les concentrations de Lp(a) entre les femmes en activité génitale et les femmes ménopausées.[121-127] Dans la majorité d'entre elles, les femmes postménopausées avaient des Lp(a) plus élevés que les femmes préménopausées,[121-125] ainsi que celles en péri-ménopause.[121, 122, 123]

Selon l'étude faite par Anagnostis et al [128], l'hyperlipoprotéinémie(a) est un facteur de risque qui s'ajoute à la ménopause pour le développement de la maladie cardiovasculaire.

De même, l'étude de Bhakta et Sarker [129] a révélée qu'il y a une augmentation des concentrations sérique de la Lp(a) à la ménopause.

Une autre étude menée par Gentile, Iannuzzo, Mattiello et al en Italie [130] a trouvé une association entre les niveaux élevés de la Lp (a) et l'athérosclérose précoce chez les femmes ménopausées.

Cependant, notre étude n'a trouvé aucune association entre l'hyperlipoprotéinémie(a) et la ménopause.

### **3. Diabète :**

#### **3.1. Ancienneté :**

Dans notre série, nous avons relevé une fréquence d'hyperlipoprotéinémie(a) plus élevée chez le groupe des malades dont le diagnostic du diabète remonte de plus de 11 ans, mais sans lien significatif. Ceci concorde avec les résultats de Smaoui et al [102] et aussi de Hermans et al [101].

#### **3.2. HbA1c :**

Nous n'avons pas retrouvé de lien significatif entre l'hyperlipoprotéinémie(a) et le contrôle glycémique (HbA1c) dans notre série.

Cependant, les études menées en Espagne [104], au Royaume uni [109] et en Inde [110] indiquent qu'il existe une association significative entre l'hyperlipoprotéinémie(a) et le contrôle glycémique.

D'après l'étude de Bruneck [131], une enquête prospective sur l'épidémiologie et la pathogenèse de l'athérosclérose [132, 133] incluant 815 participants sur 20 ans, Paige et al ont pu démontrer que le contrôle glycémique du diabète peut influencer les niveaux de la Lp(a).

#### **3.3. Complications macroangiopathiques :**

L'hyperlipoprotéinémie (a) a été mise en cause dans des troubles cardiovasculaires, plusieurs études suggèrent une relation causale entre des concentrations élevées de Lp(a) et de risque accru de maladie cardiovasculaire (MCV). [134, 135, 136,137]

Plusieurs auteurs ont s'intéressé à étudier la relation entre les niveaux de la Lp(a) et le risque de maladie cardiovasculaire dans la population générale. Une méta-analyse de 126 634 participants de 36 études prospectives, publiée en 2009, a démontré que le taux plasmatique élevé de Lp(a) est associé à un risque accru de coronaropathie et d'accident vasculaire cérébral. [138]

L'un des facteurs qui affectent défavorablement les propriétés d'un caillot plasmatique est l'élévation de la lipoprotéine(a), qui est formée par une lipoprotéine de basse densité (LDL) et une apolipoprotéine(a) [apo(a)] liée à une apolipoprotéine B-100 par un lien disulfure [139]

## La prévalence de l'hyperlipoprotéinémie (a) chez une population diabétique

La grande similitude entre l'apo(a) et du plasminogène suggère que la Lp(a) peut inhiber la fibrinolyse. [140, 141]

### **a. Infarctus du myocarde :**

Dans notre étude, l'hyperlipoprotéinémie(a) a été significativement associée à l'infarctus de myocarde.

Dans l'étude Belge menée par Hermans et al [101], ils ont retrouvé que la macroangiopathie globale, y compris la coronaropathie, était significativement plus fréquente chez les patients présentant une Lp(a) élevée ce qui concorde avec les résultats des études de Qi et al et de Tae-Seok Lim et al [142, 143].

Ce qui suggère une vulnérabilité accrue des gros vaisseaux à des niveaux de Lp(a) élevés dans le diabète. Ceci nous implique à revoir le seuil normal de Lp(a) chez le sujet diabétique.

**Tableau XXIV : Association de l'hyperlipoprotéinémie(a) et l'infarctus de myocarde dans les différentes séries de la littérature.**

<b>Auteur</b>	<b>Année</b>	<b>Pays</b>	<b>Nombre de participants</b>	<b>Valeur p</b>
Haffner et al [144]	1992	Etats Unis	70	NS
Hiraga et al [103]	1995	Japon	215	0.0395
Abu-Lebdeh et al [145]	2001	Etats Unis	449	NS
Hernández et al [107]	2005	Espagne	100	0.008
Kollerits et al [146]	2006	Autriche	429	0.004
Qi et al [147]	2012	Etats Unis	1686	NS
Lim TS et al [143]	2016	Corée de Sud	833	<0,001
Hermans et al [101]	2017	Belgique	340	0.0040
Notre étude	2019	Maroc	231	<0,001

**b. AVCI:**

Dans notre étude, nous avons retrouvé une association significative entre l'hyperlipoprotéinémie(a) et l'accident vasculaire cérébrale.

Dans une méta-analyse publiée par Erqou, Kaptoge, Perry et al [148] un lien entre les concentrations élevées de la Lp(a) et l'accident vasculaire cérébral a été bien établi.

Des taux élevés de la Lp(a) sont associés à une diminution de la perméabilité des caillots et de la susceptibilité à la lyse chez les personnes apparemment en bonne santé, les patients atteints de coronaropathie et d'accident ischémique cérébral aigu ainsi que les patients présentant une obstruction veineuse. [149, 150, 151]

De même, L. Ma et al [152] ont retrouvé que la Lp(a) sérique est augmentée de façon significative chez les patients ayant subi un AVC ischémique, ce lien a été plus significatif chez les patients ayant développés un AVC grave.

Jürgens et al [153] et Sutton-Tyrrell et al [154] ont également montré que la Lp(a) est considérée comme étant une lipoprotéine athérogène et pourrait être un facteur de risque potentiel d'AVC ischémique.

Cependant, Hermans et al [101] n'ont trouvé aucun lien entre les taux sériques élevé de la Lp(a) et la survenue de l'AVC.

D'autres études n'ont pas établies de lien clair entre l'hyperlipoprotéinémie (a) et la thrombose veineuse cérébrale. [155, 156, 157]

**c. AOMI:**

Nous avons retrouvé un lien statiquement significatif entre l'hyperlipoprotéinémie(a) et l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, Contrairement au résultat trouvé par Hermans et al [101].

#### **4. Le bilan lipidique :**

Selon la littérature, l'étude menée par Boronat et al [104] a trouvé un lien très fort entre l'hyperlipoprotéinémie(a) et le cholestérol total, le taux des triglycérides, le cholestérol HDL ainsi qu'avec le cholestérol LDL.

De même, Ye et al [109] ont retrouvé une association significative avec le cholestérol total et avec le cholestérol LDL.

Aussi Hermans et al [101] ont montré que des taux élevés de la Lp(a) sont associés avec le cholestérol LDL et le taux des triglycérides. Ainsi que l'étude de Patel et al [110] a trouvé une relation entre l'hyperlipoprotéinémie(a) et les cholestérols HDL et LDL.

Cependant, Paige et al [158] n'ont trouvé d'association significative avec l'hyperlipoprotéinémie (a) que pour le cholestérol LDL.

Le résultat de notre étude s'éloigne de la littérature puisque nous n'avons trouvé aucun lien significatif pour chacun des paramètres du bilan lipidique.

**Tableau XXV : Association de l'hyperlipoprotéinémie(a) et les paramètres du bilan lipidique dans les différentes séries de la littérature.**

Auteur	Année	Pays	paramètre	Valeur p
Boronat et al [104]	2012	Espagne	CT	0.170
			TG	0.833
			C HDL	≤ 0.001
			C LDL	≤ 0.001
Ye at al [109]	2014	Royaume-Uni	CT	≤ 0.001
			TG	NS
			C HDL	NS
			C LDL	≤ 0.001
Hermans et al [101]	2017	Belgique	CT	NS
			TG	0.0394
			C HDL	NS
			C LDL	0.0114
Patel et al [110]	2017	Inde	C HDL	0.016
			C LDL	0.048
Paige et al [158]	2017	Autriche	C LDL	≤ 0.001
Notre étude	2019	Maroc	CT	NS
			TG	
			C LDL	
			C HDL	

## **5. Le syndrome métabolique :**

Dans notre série, nous avons retrouvé un lien statistiquement significatif entre l'hyperlipoprotéinémie (a) et le syndrome métabolique, ceci diffère du résultat de Hermans et al [101].

Selon une étude de cohorte Sud-Coréenne menée par K.-C. Sung et al [159], les concentrations de Lp(a) étaient plus faibles chez les personnes atteintes du syndrome métabolique, et il y avait une relation inverse entre les concentrations de Lp(a) et la grande majorité des paramètres constituant le syndrome métabolique à savoir la glycémie à jeun, le tour de taille, l'hypertension artérielle et les triglycérides.

### **❖ Limites de notre étude :**

- Notre étude est la première au Maroc qui a pu évaluer la prévalence de la lipoprotéinémie(a) chez une population diabétique en recrutant 231 patients consultants à l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech. Cette taille reste assez limitée pour qu'elle soit représentative de la population diabétique marocaine.
- De plus l'absence d'un groupe de contrôle sain comportant des cas non diabétiques. Pour cela une étude comparative a été initiée au sein du laboratoire de Biochimie à l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech pour un groupe de sujets non diabétiques, consultant à l'hôpital pour bilan de santé, afin d'obtenir des résultats plus représentatifs

### **❖ Recommandations :**

Au vu des données de notre travail et de la revue de la littérature, on peut conclure que les patients diabétiques ayant des concentrations augmentées de la lipoprotéine(a) ont un risque cardiovasculaire élevé, de ce fait, le dosage des taux de Lp(a) comme outil de dépistage pourrait s'avérer utile dans la pratique clinique de routine pour détecter les patients qui présentent un risque élevé de maladie cardiovasculaire.

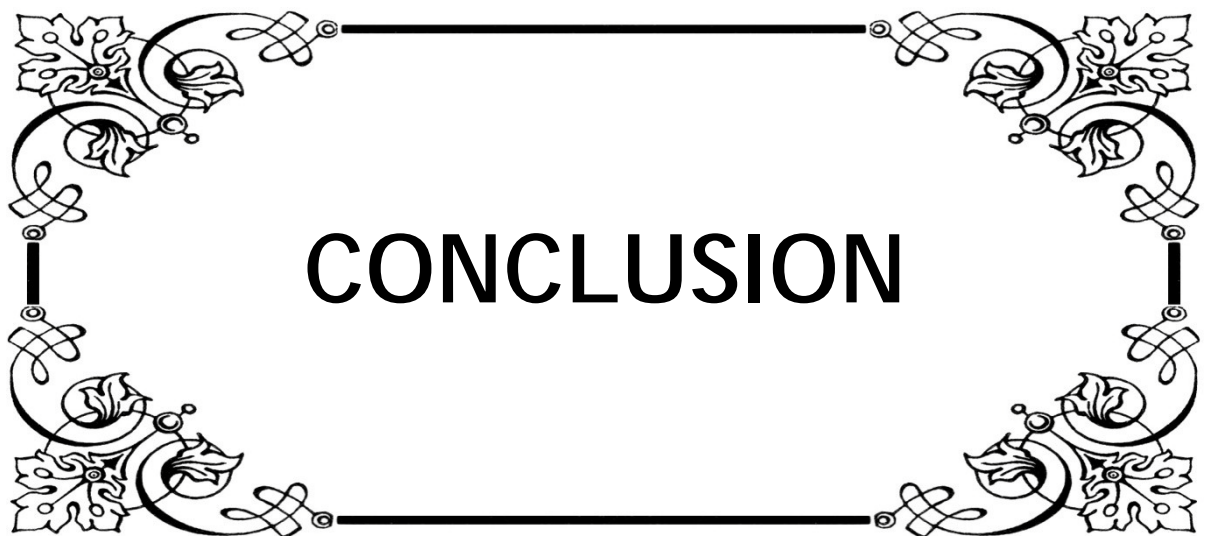
## **La prévalence de l'hyperlipoprotéinémie (a) chez une population diabétique**

---

Il est préférable que le dosage de la Lp(a) fasse partie du bilan de suivi chez le diabétique dans les cas suivants :

- Chez les sujets à risque élevé ou à la limite haute du risque, selon les critères usuels de définition, pour instituer une prévention primaire.
- Chez les sujets atteints d'une maladie cardiovasculaire ou ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire, afin de réaliser une prévention secondaire plus efficace,
- Chez les sujets ayant des antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire précoce.

Des études complémentaires sont nécessaires pour affiner la compréhension du métabolisme de la Lp(a) et les facteurs modulant sa concentration, de ses mécanismes pathogéniques, et d'étudier les thérapies capables de diminuer sa concentration afin d'évaluer s'il y a un bénéfice à abaisser sa concentration, ainsi que d'améliorer les connaissances de l'influence des autres dyslipoprotéinémies sur sa concentration.



**CONCLUSION**

L'hyperlipoprotéinémie (a) est définie comme un facteur de risque indépendant de maladie cardiovasculaire dans la population générale et particulièrement chez les diabétiques.

Étant donné que les patients diabétiques présentent un risque significativement plus élevé de maladie cardiovasculaire que les personnes non diabétiques, il serait intéressant de rechercher et de corriger ce nouveau facteur qui peut aggraver la mortalité chez le sujet diabétique.

L'objectif de notre travail était d'évaluer la prévalence de la lipoprotéine (a) chez une population de diabétiques type 2 et d'étudier son association avec certains paramètres.

La prévalence de l'hyperlipoprotéinémie(a) dans notre échantillon de 231 sujets était de 31,2%. Nous avons retrouvé une association entre l'hyperlipoprotéinémie(a) et l'âge, l'obésité, la sédentarité, l'HTA, la dyslipidémie, l'infarctus de myocarde, l'accident vasculaire cérébral, l'AOMI, le syndrome métabolique, le cholestérol total et le cholestérol LDL.

Malgré que les concentrations de Lp(a) sont déterminées génétiquement et restent relativement stables au cours de la vie, la découverte d'une concentration élevée de Lp(a) doit surtout conduire à exercer un contrôle plus rigoureux sur les autres facteurs de risque cardiovasculaires afin de retarder la survenue de la maladie cardiovasculaire.

Ces perspectives font entrevoir aussi l'importance d'introduire dans nos laboratoires des méthodes plus précises de dosage de la Lp(a) et qui soient insensibles à la grande variabilité de sa composition.



## Résumé

**Contexte** : La lipoprotéine(a) est une particule de type LDL constituée d'un fragment ApoA lié à une molécule d'ApoB100. Des études prospectives récentes à grande échelle et des études génétiques suggèrent le rôle potentiellement causal du Lp(a) dans le risque de maladie cardiovasculaire dans les populations générales. Les patients atteints de diabète de type 2 présentent des anomalies métaboliques et un risque cardiovasculaire élevé.

**Objectifs** : les objectifs de notre étude sont d'évaluer la prévalence de la lipoprotéinémie(a) chez une population marocaine de diabétiques de type 2, et d'étudier l'existence éventuelle d'associations avec d'autres facteurs de risque de cardiovasculaire et certains paramètres épidémiologiques, cliniques, et biologiques de cette même population.

**Patients et méthodes** : nous avons mené une étude prospective de type descriptive et analytique de 231 patients diabétiques type 2 (134 hommes et 97 femmes) recrutés des services d'Endocrinologie-Diabétologie-Maladies Métaboliques et de Médecine interne de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech, sur une période de 7 mois allant de Juillet 2018 jusqu'au Janvier 2019.

Les patients inclus ont répondu à un questionnaire, comportant les données démographiques, les antécédents pathologiques, le diagnostic du diabète et sa durée, les thérapies utilisées ainsi que les informations sur les complications. Nos patients ont bénéficié d'un bilan biologique avec un dosage des concentrations plasmatiques de la lipoprotéine (a).

**Résultats** : Dans notre étude, la prévalence de l'hyperlipoprotéine(a) a été de l'ordre de 31,2% ; le taux moyen de la lipoprotéine (a) a été de  $63,72 \pm 8,78$  nmol/L. Nous avons trouvé une association entre l'hyperlipoprotéinémie (a) et l'âge ( $p=0,02$ ), l'obésité ( $p<0,001$ ), la sédentarité ( $p=0,013$ ), l'HTA ( $p<0,001$ ), la dyslipidémie ( $p<0,001$ ), l'IDM ( $p<0,001$ ), l'AVCI ( $p=0,002$ ),

## **La prévalence de l'hyperlipoprotéinémie (a) chez une population diabétique**

---

l'AOMI ( $p < 0,001$ ) et le syndrome métabolique ( $p < 0,001$ ). Nous n'avons retrouvé aucune association significative avec le sexe, la ménopause, l'Hb1Ac et le bilan lipidique.

**Conclusion:** en conclusion, la lipoprotéine (a) est considérée comme un facteur du risque indépendant de maladie cardiovasculaire. Une étude prospective, randomisée et contrôlée concernant une population plus large serait plus concluante.

## Summary

**Context:** Lipoprotein (a) (Lp[a]) is a LDL-like particle consisting of an ApoA moiety linked to one molecule of ApoB100. Recent large-scale prospective studies and genetic studies suggest the potentially causal role of Lp(a) in the risk of cardiovascular disease in general populations. Patients with type 2 diabetes have metabolic abnormalities and high cardiovascular risk

**Objectives:** The aims of our work were to evaluate the prevalence of hyperlipoproteinemia (a) in a Moroccan population of type 2 diabetics and to study possible associations with other cardiovascular risk factors and epidemiological, clinical, and biological parameters of the same population.

**Subjects and methods:** we conducted a prospective descriptive and analytic study of 231 patients with type 2 diabetes recruited from the Endocrinology–Diabetology–Metabolic Diseases and Internal Medicine departments of the Avicenne Military Hospital in Marrakech, on a period of 7 months from July 2018 to January 2019. The inclusive patients answered a questionnaire, containing demographic data, pathological history, diabetes diagnosis and duration, therapies used, as well as informations about complications of the diabetes. Our patients benefited from biological tests with determination of plasma concentrations of lipoprotein (a).

**Results:** In our study, the prevalence of hyperlipoproteinemia (a) was of the order of 31,2 %; the average lipoprotein (a) level was  $63,72 \pm 8,78$  nmol/L. We found an association between hyperlipoproteinemia (a) and age ( $p=0,02$ ), obesity ( $p<0,001$ ), sedentary lifestyle ( $p=0,013$ ), hypertension ( $p<0,001$ ), dyslipidemia ( $p=<0,001$ ), myocardial infarction ( $p=<0,001$ ), stroke ( $p=0,002$ ), peripheral obliterative arteriopathy ( $p=<0,001$ ) and metabolic syndrome ( $p=<0,001$ ). We have not found any significant association with sex, menopause, Hb1Ac, total cholesterol, TG, cholesterol HDL and cholesterol LDL.

## **La prévalence de l'hyperlipoprotéinémie (a) chez une population diabétique**

---

**Conclusion:** in conclusion, lipoprotein (a) is considered an independent risk factor for cardiovascular disease. A prospective, randomized, controlled study involving a larger population would be more conclusive.

## ملخص

البروتين الدهني (أ) عبارة عن جزيء من نوع بروتين شحمي منخفض الكثافة يتكون من جزيء الصمغ البروتيني الدهني (أ) مرتبط بجزيء واحد من الصمغ البروتيني الدهني (ب 100)، دراسات حديثة واسعة النطاق والدراسات الوراثية تشير إلى الدور المسبب المحتمل للبروتين الدهني (أ) في خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية في عموم السكان. المرضى الذين يعانون من مرض السكري من النوع 2 يعانون من اضطرابات الأيض وارتفاع مخاطر القلب والأوعية الدموية..

**الهدف:**الهدف من هذه الدراسة هو تقييم مدى انتشار فرط البروتين الدهني (أ) في الدم لدى مجموعة مغربية من مرضى السكري من النوع الثاني. وكذا دراسة إمكانية وجود ارتباطات مع عوامل الخطر القلبية الوعائية الأخرى وبعض الخصائص الوبائية، السريرية و البيولوجية لنفس الساكنة.

**الطرق و الادوات :** أجرينا دراسة استطلاعية و صفية و تحليلية ل 231 مريضا مصابا بداء السكري النوع 2 (134 رجلا و 97 امرأة) والذين تمت معاينتهم من طرف خدمات الغدد الصماء و السكري و الأمراض الاستقلابية و الأمراض الباطنية في مستشفى ابن سينا العسكري بمراكش، خلال 7 أشهر من يوليو 2018 حتى يناير 2019.

في هذه الدراسة تمت الإجابة على استبيان يضم البيانات الديموغرافية، السوابق المرضية، تشخيص مرض السكري و مدته، و العلاجات المستخدمة و كذلك مضاعفاته. ثم تلقى مرضانا تقييما بيولوجيا من بينه، استخدام اختبار تركيز البروتين الدهني (أ) في البلازما.

**النتائج:** أظهرت نتائج هذه الدراسة أن معدل انتشار فرط البروتين الدهني (أ) في الدم هو 31,2%. أما متوسط البروتين الدهني (أ) فكان  $63,72 \pm 8,78$  nmol/L. وجدنا علاقة بين فرط البروتين الدهني (أ) في الدم و العمر ( $p=0,02$ ) ، و السمنة ( $p<0,001$ )، و قلة النشاط

البدني ( $p=0,013$ )، وارتفاع ضغط الدم ( $p<0,001$ )، واضطراب شحوم الدم ( $p<0,001$ ) و احتشاء عضلة القلب ( $p<0,001$ )، و السكتة الدماغية ( $p=0,002$ )، و اعتلال الشرايين الطامس للأطراف السفلية ( $p<0,001$ )، و متلازمة الأيض ( $p<0,001$ ) في حين لم يتم تحديد أي ارتباط مع الجنس و انقطاع الحيض و Hb1Ac، ونسبة الدهون في الدم.

**خلاصة:** في الختام، يعتبر البروتين الدهني (أ) عامل خطر مستقل لأمراض القلب والأوعية الدموية. إن دراسة مستقبلية، محتملة و عشوائية تهم عينة واسعة من السكان ستكون أكثر شمولية.



Fiche d'exploitation

I. IDENTITE :

Nom : \_\_\_\_\_ Prénom : \_\_\_\_\_ IP : \_\_\_\_\_  
Age : \_\_\_\_\_ Origine : \_\_\_\_\_  
Sexe : M  F  Tel : \_\_\_\_\_  
Profession : \_\_\_\_\_  
NSE : bas  moyen  haut

II. ANTECEDANTS :

➤ Médicaux :

• Cardiopathie : oui  non  si oui : \_\_\_\_\_  
.....

• Néphropathie : oui  non  si oui : \_\_\_\_\_  
.....

• Endocrinopathie : oui  non  si  
oui :.....

• M.de système : oui  non  si oui : \_\_\_\_\_  
.....

• Autres : \_\_\_\_\_  
.....  
.....

➤ Chirurgicaux :

Oui  non

.....  
.....

➤ Toxico-allergique :

• Tabagisme : oui  non  paquets année : .....

**La prévalence de l'hyperlipoprotéinémie (a) chez une population diabétique**

---

Actif       passif

- Alcool :            oui       non
- Allergie/Atopie : oui       non       si oui type :  
.....
- Autres : .....

➤ Gynéco-OB :

- Contraception : oui       non       si oui moyen :  
.....
- Ménopause :    oui       non
- T HS            :    oui       non
- Autres        :  
.....  
....

➤ Familiaux :

- Diabète :            oui       non
- Cardiopathie :    oui       non
- Autres : .....

**III. DIABETE :**

Type de	1	2	ancienneté	.....
diabète	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Mesures H-D	Oui	Non		
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Sous TTT	Oui	Non	Si oui lequel	.....
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

IV. AUTRES FACTEURS DE RISQUES

• **Tabagisme**

Oui  Non

Si oui Actif  Passif  Nb paquets année : .....

• **Sédentarité**

Oui  Non

• **HTA**

Oui  Non  Si oui TTT : ..... Stade 1 2 3 4

• **Obésité**

Poids : ..... Taille : ..... IMC : .....kg/m<sup>2</sup> Tour de taille : ..... cm  
kg m

Dyslipidémie Oui  Non

Ménopause Oui  Non  Si oui TTT : .....

V. COMPICATIONS DU DIABETE :

**Aigue**

**Dégénératives**

• **Macroangiopathie**

Cardiopathie Oui  Non

ischémique

AVCI Oui  Non





# BIBLIOGRAPHIE

1. **Fédération Internationale Du Diabète.**  
Atlas du diabète de la FID .8<sup>e</sup> éd. Bruxelles : FID ; 2017.  
<URL>: [http : //www.diabetesatlas.org/](http://www.diabetesatlas.org/).
2. **OMS**  
<URL>: [http://www.who.int/nmh/countries/2014/mar\\_fr.pdf?ua=1](http://www.who.int/nmh/countries/2014/mar_fr.pdf?ua=1)
3. **Standards of medical care in diabetes-2017: summary of revizions.**  
Diabetes Care 2017; 40: S4-S5
4. **Anum Saeed, Wensheng Sun, Anandita Agarwala, Salim S. Virani,a,c Vijay Nambi,a,c Josef Coresh, Elizabeth Selvin, Eric Boerwinkle, Peter H. Jones,a,f Christie M. Ballantyne, Ron C .Hoogeveena**  
Lipoprotein (a) levels and risk of cardiovascular disease events in individuals with diabetes mellitus or prediabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. atherosclerosis.2018
5. **Marcovina SM, Koschinsky ML, Albers JJ, et al.**  
Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on Lipoprotein (a) and Cardiovascular Disease: Recent Advances and Future Directions.  
Clin Chem 2003 Nov;49(11):1785-1796.
6. **Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al.**  
Lipoprotein (a) as a cardiovascular risk factor: current status.  
Eur Heart J 2010 Dec;31(23):2844-2853.
7. **Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group.**  
The metabolic syndrome--a new worldwide definition.  
Lancet 2005;366:1059-62
8. **Observatoire régional de la santé réunion. Le diabète.**  
Ile de La Réunion, France: ORS Réunion; 2015.
9. **Haute autorité de santé.**  
Guide de parcours de soins: Diabète de type 2.  
Saint-Denis La Plaine: HAS; 2014

10. **Bland R, Markovic D, Hills C-E, et al.**  
*Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1alphahydroxylase in pancreatic islets.*  
The Journal of steroid biochemistry and molecular biology.2004, 89-90: 121-125.
11. **American diabetes association standards of medical care in diabetes2017.**
12. **Ministre de la santé.**  
Bulletin de l'épidémiologie et de la santé publique.  
<URL> :<http://www.sante.gov.ma/>.
13. **Fontbonne A. épidémiologies des états diabétiques.**  
In : Diabétologie. 2e éd. Paris: Elsevier Masson; 2014. ISBN: 9782294739545.
14. **Rabasa-Lhoret R, Laville M.**  
Physiopathologie des obésités et du diabète de type  
2. Enc Med Chir 2003.506-516
15. **Dufey A, Köhler Ballan B, Philippe J.**  
Hypoglycémie non diabétique : diagnostic et prise en charge.  
Rev Med Suisse 2013; 9: 1186-1191.
16. **Wémeau J-L.**  
Les complications chroniques du diabète. In : Elsevier Masson SAS.Endocrinologie,  
Diabète, Métabolisme et Nutrition pour le Praticien; 2014,245-262.
17. **Garimaldi A.**  
Diabétologie :Questions d'internat. Faculté de médecine Pierre et Marie Curie. 1999 -  
2000. [En ligne]  
Disponible sur : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/diabeto/diabeto.pdf>  
[Consulté le : 22/01/2018]
18. **Fontbonne A.**  
*Chapitre 11 : Néphropathie diabétique. In : Elsevier Masson SAS. Diabétologie; 2014,229-  
250.*

19. **Société française d'endocrinologie, diabétologie et des maladies métaboliques**  
Diabète sucré de types 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte : Complications. Site de la SFE.  
2016. [En ligne]  
*Disponible sur <http://www.sfendocrino.org/article/826/poly2016-item-245-ndash-ue-8-diabete-sucre-de-types-1-et-2-de-l-enfant-et-de-l-adulte-complications>.*  
[Consulté le 10/01/2018]
20. **Berg, K. 1963.**  
A new serum type system in man—the Lp system.  
*Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 59: 369–382.
21. **Kronenberg F, Utermann G.**  
Lipoprotein(a): resurrected by genetics.  
*J Intern Med* 2013;273: 6–30.
22. **Kassner U, Schlabs T, Rosada A, Steinhagen –Thiessen E.**  
Lipoprotein(a) – An independent causal risk factor for cardiovascular disease and current therapeutic options.  
*Atheroscler Suppl* 2015; 18: 263–267.
23. **Serman Lj, Breeckenridge Wc.**  
Isolation and partial characterization of apolipoprotein(a) from human lipoprotein(a).  
*Biochem Cell Biol* 1986; 64: 999–1009.
24. **Marcovina Sm, Albers Jj, Scanu Am et al.**  
Use of reference material proposed by the international Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine to evaluate analytical methods for the determination of plasma lipoprotein(a).  
*Clin Chem* 2000; 46: 1956–1967.
25. **Gaubatz J.W., Heideman C., Gotto A.M., Morrisett J.D., Dahlen G.H.**  
Human plasma lipoprotein(a). Structural properties. *J. Biol. Chem.* 1983, 258, 4582–4589  
[FLESS G.M., ROLIH C., SCANU A.M. Heterogeneity of human plasma lipoprotein(a) *J. Biol. Chem.* 1984, 259, 11470–11478]

- 26. O. S. Descamps**  
La lipoprotéine (a) : renaissance d'un facteur de risque cardiovasculaire  
*Louvain med 2015*
- 27. Sotirios Tsimikas, MD**  
A Test in Context: Lipoprotein (a).Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies  
*JACC VOL. 69, NO. 6, 2017*
- 28. Kronenberg F.**  
Human genetics and the causal role of lipoprotein (a) for various diseases.  
*Cardiovasc Drugs Ther 2016;30:87-100.*
- 29. Kronenberg F, Utermann G.**  
Lipoprotein (a): resurrected by genetics.  
*J Intern Med 2013;273:6-30.*
- 30. Jenner JL, Ordovas JM, Lamon-Fava S et al.**  
Effects of age, sex, and menopausal status on plasma lipoprotein(a) levels.  
*Circulation 1993; 87: 1135-1141.*
- 31. Utermann G, Menzel HJ, Kraft HG, Duba HC, Kemmler HG, Seitz C.**  
Lp(a) glycoprotein phenotypes.Inheritance and relation to Lp(a) -lipoprotein concentrations in plasma.  
*J Clin Invest 1987; 80: 458 -466.*
- 32. Rader DJ, Cain W, Ikewaki K, Talley G, Zech LA, Usher A, et al.**  
The inverse association of plasma lipoprotein(a) concentrations with apolipoprotein(a) isoform size is not due to differences in Lp(a) catabolism but to differences in production rate.  
*J Clin Invest 1994; 93: 2758-2763.*
- 33. Bihari-Varga M., Gruber E., Rothender M., Zechner R., Kostner G.**  
Interaction of lipoprotein Lp(a) and low density lipoprotein with glycoaminoglycans from human aorta.  
*Arteriosclerosis 1988, 8, 851-857*

34. **Salonen E.M., Jauhiainen M., Zardi L., Vaheri A., Ehnholm C.**  
Lipoprotein(a) binds to fibronectin and has serine proteinase activity capable of cleaving it.  
*EMBOJ. 1989, 8, 4035-4040*
35. **Gonzales-Gronow M., Edelberg J., Pizzo S.**  
Further characterization of the cellular plasminogen binding site : evidence that plasminogen 2 and lipoprotein(a) compete for the same site.  
*Biochemistry 1989, 28, 2374-2377*
36. **Eaton D.L., Fless G., Kohr W., Mac Lean J.W., Xu Q. Et Al**  
Partial amino acid sequence of apolipoprotein(a) shows that it is homologous to plasminogen.  
*Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1987, 84, 3224-3228*
37. **Oshima S., Uchida K., Yasu T., Uno K. Et Al.**  
Transient increase of plasma lipoprotein (a) in patients with unstable angina pectoris.  
Does lipoprotein (a) alter fibrinolysis?  
*Arterioscler. Thrombos. 1991, 11, 1772-1777*
38. **Garcia-Frade L., Alvarez J., Rayo I., Torrado M., Lasuncion M. Et Al.**  
Fibrinolytic parameters and lipoprotein (a) levels in plasma of patients with coronary artery disease.  
*Thrombosis Research 1991, 63, 407-418*
39. **Marz W., Trommlitz M., Scharer I., Grob W.**  
Apolipoprotein(a) concentrations are not related to the risk of venous thrombosis.  
*Blood Coag. Fibrinol. 1991, 2, 595-599*
40. **Heinrich J., Sandkamp P., Kokoff R., Schulte H., Assmann .**  
Relationship of lipoprotein (a) to variables of coagulation and fibrinolysis in a healthy population.  
*Clin. Chem. 1991, 37, 1950-1954*

- 41. Hajjar K., Gavish D., Breslow J., Nachman R.**  
Lipoprotein (a) modulation of endothelial cell surface fibrinolysis and its potential role in atherosclerosis.  
*Nature 1989, 339, 303-305*
- 42. Miles L. Fless G., Levin E., Scanu A., Plow E.**  
A potential basis for the thrombotic risk associated with lipoprotein (a).  
*Nature 1989, 339, 301-303*
- 43. Scanu A., Edelstein C.**  
Apolipoprotein(a) : structural and functional consequences of mutations in kringle type 10 (or kringle4-37).  
*Clin. Genet. 1994, 46, 42-45*
- 44. Loscalzo J., Weinfeld M., Fless G., Scanu A.**  
Lipoprotein (a), fibrin binding, and plasminogen activation.  
*Arteriosclerosis 1990, 10, 240-245*
- 45. Edelberg J., Gonzales-Gronow M., Pizzo S.**  
Lipoprotein (a) inhibition of plasminogen activation by tissue-type plasminogen activator.  
*Thrombosis Research 1990, 57, 155-162*
- 46. Levin E.G., Miles L.A., Fless G.M., Scanu A.M., Bayham P. Et Al.**  
Lipoproteins inhibit the secretion of tissue plasminogen activator from human endothelial cells.  
*Arterioscler. Thromb. 1994, 14, 438-442*
- 47. Edelberg J., Pizzo S.**  
Lipoprotein(a) regulates plasmin generation and inhibition.  
*Chem. Phys. Lipids 1994, 67/67, 363-368*
- 48. Mao S., Tucci M.**  
Lipoprotein (a) enhances plasma clot lysis in vitro.  
*FEBS Letters 1990, 267, 131-134*

49. **Liu J., Harpel P., Pannell R., Gurewich V.**  
Lipoprotein (a): a kinetic study of its influence on fibrin-dependent plasminogen activation by prourokinase ou tissue plasminogen activator.  
*Biochemistry* 1993, 32, 9694-9700
50. **Grainger D.J., Kemp P.R., Liu A.C., Lawn R.M., Metcalfe J.C.**  
Activation of transforming growth factor  $\beta$  is inhibited in transgenic apolipoprotein(a) mice.  
*Nature* 1994, 370, 460-462
51. **Biesiegel U., Niendorf A., Wolf K., Reblin T., Rath M.**  
Lipoprotein(a) in the arterial wall.  
*Eur. Heart J.* 1990, 11 (Supp E), 174-183
52. **Byrne C., Wild S.**  
Lipoprotein(a) in health and disease.  
*Br. J. Clin. Pract.* 1994, 48, 206-211
53. **Zioncheck T., Powell L., Rice G., Eaton D., Lawn R.**  
Interaction of recombinant apolipoprotein(a) and lipoprotein(a) with macrophages.  
*J. Clin. Invest.* 1991, 87, 767-771
54. **Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, et al. Genetically Elevated Lipoprotein(a) and Increased Risk of Myocardial Infarction.**  
*JAMA* 2009;301(22):2331-2339.
55. **Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, et al.**  
Genetic Variants Associated with Lp(a) Lipoprotein Level and Coronary Disease.  
*N Engl J Med* 2009 Dec;361(26):2518-2528.
56. **Walton K., Hitchens J., Magnani H., Khan M.**  
A study of methods of identification and estimation of Lp(a) lipoprotein and of its significance in health, hyperlipidemia and atherosclerosis.  
*Atherosclerosis* 1974, 20, 323-346

57. **Molinari E., Pichler P., Krempler F., Kostner G.**  
A rapid screening method for pathological lipoprotein Lp(a) concentrations by counterimmunoelectrophoresis.  
*Clin. Chim. Acta 1983, 128, 373-378*
58. **Bruckert E., Truffert J., De Gennes J-L., Lagarde J-P., Bernard C. Et Al**  
Does electrophoresis reliably screen for high serum lipoprotein Lp(a) ?  
*Clin. Chim. Acta 1990, 188, 71-78*
59. **Fievet C., Bellon F., Bringard A., Fruchart J-C.**  
Detection of Lp(a) on agarose gel.  
*Ann. Biol. Clin. 1993, 51, 533 (Poster 564)*
60. **Albers J., Hazzard R.**  
Immunochemical quantification of human plasma Lp(a) .  
*Lipids 1974, 9, 15-26*
61. **Albers J., Marcovina S., Lodge M.**  
The unique Lp(a) : properties and immunochemical measurement.  
*Clin. Chem. 1990, 36, 2019-2026*
62. **Dagen M., Packard C., Sheperd J.**  
A comparison of commercial kits for the measurement of lipoprotein(a).  
*Ann. Clin. Biochem. 1991, 28, 359-364*
63. **Laurell C-B.**  
Electroimmuno Assay  
*Scand. J. Clin. Lab. 1972, 29, suppl. 124, 21-37*
64. **Vu-Dac N., Chekkor A., Parra H., Duthilleul P., Fruchart J-C.**  
Latex immunoassay of human serum Lp(a) lipoprotein.  
*J. Lipid Res. 1985, 26, 267-269*

65. **Marcovina SM, Albers JJ, Gabel B, et al.**  
Effect of the Number of Apolipoprotein (a) Kringle 4 Domains on Immunochemical Measurements of Lipoprotein(a).  
*Clin Chem* 1995 Feb;41(2):246–255.
66. **Marcovina SM, Albers JJ, Wijsman E, et al.**  
Differences in Lp(a) Concentrations and Apo(a) Polymorphs Between Black and White Americans.  
*J Lipid Res* 1996 Dec;37(12):2569–2585
67. **Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G, et al.**  
ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias.  
*Eur Heart J* 2011;32:1769–1818.
68. **Marcovina S.M. and M.L. Koschinsky..**  
Lipoprotein(a) as a risk factor for coronary artery disease.  
*Am J Cardiol* 1998 82:57U–66U.
69. **Kamstrup P.R., Benn M., Tybjaerg–Hansen A., and B.G. Nordestgaard.**  
Extreme lipoprotein(a) levels and risk of myocardial infarction in the general population: the Copenhagen City Heart Study.  
*Circulation* 2008. 117:176–184.
70. **Kamstrup P.R., Tybjaeeg–Hansen A., and B.G. Nordestgaard.**  
Elevated Lipoprotein (a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:470–477.
71. **O'Donoghue M.L., Morrow D.A., Tsimikas S., Sloan S., Ren A.F., Hoffman E.B., Desai N.R., Solomon S.D., Domanski M., Arai K., Chiuve S.E., Cannon C.P., Sacks F.M., and M.S. Sabatine.**  
Lipoprotein(a) for risk assessment in patients with established coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2014.63:520–527.

72. **Craig W.Y., Neveux L.M., Palomaki G.E., Cleveland M.M., and J.E. Haddow.**  
Lipoprotein(a) as a risk factor for ischemic heart disease: meta-analysis of prospective studies.  
*Clin Chem 1998.44:2301-2306.*
73. **Danesh J., Collins R., and R. Peto.**  
Lipoprotein (a) and coronary heart disease. Metaanalysis of prospective studies.  
*Circulation 2000.102:1082-1085.*
74. **Emerging Risk Factors Collaboration, Erqou S., Kaptoge S., Perry P.L., Di Angelantonio E., Thompson A., White I.R., Marcovina S.M., Collins R., Thompson S.G., and J. Danesh. 2009.**  
Lipoprotein(a) concentrations and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality.  
*JAMA 302:412-423.*
75. **Kamstrup PR.**  
Lipoprotein(a) and Ischemic Heart Disease- A Causal Association? A review:  
*Atherosclerosis 2010 Jul;211(1):15-23.*
76. **Genser B, Dias KC, Siekmeier R, et al.**  
Lipoprotein(a) and Risk of Cardiovascular Disease - A Systematic Review and Meta Analysis of Prospective Studies.  
*Clin Lab 2011;57(3-4):143-156*
77. **Scanu AM.**  
Lipoprotein(a) and the atherothrombotic process: mechanistic insights and clinical implications.  
*Curr Atheroscler Rep 2003;5:106-13*
78. **Angelo M. Scanu, M.D.**  
Lp(a) Lipoprotein — Coping with Heterogeneity  
*The New England Journal of Medicine november 27, 2003 349;22*

79. **Tsimikas S, Viney NJ, Hughes SG, et al.**  
Anti-sense therapy targeting apolipoprotein(a): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 study.  
*Lancet* 2015;386:1472-83.
80. **Viney NJ, van Capelleveen JC, Geary RS, et al.**  
Antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein(a) in people with raised lipoprotein(a): two randomised, double-blind, placebo-controlled-dose-ranging trials.  
*Lancet* 2016;388:2239-53.
81. **Crooke ST, Geary RS.**  
Clinical pharmacological properties of mipomersen (Kynamro), a second generation antisense inhibitor of apolipoprotein B.  
*Br J Clin Pharmacol* 2013;76:269-76
82. **Bruckert E, Labreuche J, Amarenco P.**  
Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis.  
*Atherosclerosis* 210(2), 353-361 (2010).
83. **Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K et al.**  
Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status.  
*Eur. Heart J.* 31(23), 2844-2853 (2010).
84. **Tziomalos K, Athyros VG, Wierzbicki AS, Mikhailidis DP.**  
Lipoprotein a: where are we now?  
*Curr. Opin Cardiol.* 24(4), 351-357 (2009).
85. **Kagawa A, Azuma H, Akaike M, Kanagawa Y, Matsumoto T.**  
Aspirin reduces apolipoprotein(a) (apo(a)) production in human hepatocytes by suppression of apo(a) gene transcription.  
*J. Biol. Chem.* 274(48), 34111-34115 (1999).

86. **Cobbaert C, Jukema JW, Zwinderman AH, Withagen AJ, Lindemans J, Bruschke AV.**  
Modulation of lipoprotein(a) atherogenicity by high density lipoprotein cholesterol levels in middle-aged men with symptomatic coronary artery disease and normal to moderately elevated serum cholesterol.  
*J. Am. Coll. Cardiol.* 30(6), 1491-1499 (1997).
87. **Gonbert S, Malinsky S, Sposito AC et al.**  
Atorvastatin lowers lipoprotein(a) but not apolipoprotein(a) fragment levels in hypercholesterolemic subjects at high cardiovascular risk.  
*Atherosclerosis* 164(2), 305-311 (2002).
88. **Suk Danik J, Rifai N, Buring JE, Ridker PM.**  
Lipoprotein(a), hormone replacement therapy, and risk of future cardiovascular events.  
*J. Am. Coll. Cardiol.* 52(2), 124-131 (2008)
89. **Dube JB, Boffa MB, Hegele RA, Koschinsky ML.**  
Lipoprotein(a): more interesting than ever after 50 years.  
*Curr. Opin Lipidol.* 23(2), 133-140 (2012).
90. **Simo R, Hernandez C, Chacon P, Marti R, Mesa J.**  
Effect of insulin administration on serum lipoprotein(a) and its phenotypes in new-onset IDDM patients.  
*Diabetes Care* 21(5), 866-867 (1998).
91. **Heller FR, Jamart J, Honore P et al.**  
Serum lipoprotein(a) in patients with diabetes mellitus.  
*Diabetes Care* 16(5), 819-823 (1993).
92. **Ovalle F, Bell DS.**  
Troglitazone's effect on lipoprotein(a) levels.  
*Diabetes Care* 22(5), 859-860 (1999).
93. **Tack CJ, Smits P, Demacker PN, Stalenhoef AF.**  
Effect of troglitazone on lipoprotein(a) levels in obese subjects.  
*Diabetes Care* 22(10), 1752-1753 (1999).

- 94. Lanktree MB, Anand SS, Yusuf S, Hegele RA.**  
On Behalf of the SHARE Investigators: comprehensive analysis of genomic variation in the LPA locus and its relationship to plasma lipoprotein(a) in south Asians, Chinese, and European Caucasians.  
*Circ. Cardiovasc. Genet.* 3(1), 39-46 (2010).
- 95. Csaszar A, Dieplinger H, Sandholzer C et al.**  
Plasma lipoprotein (a) concentration and phenotypes in diabetes mellitus.  
*Diabetologia* 36(1), 47-51 (1993).
- 96. Haffner SM, Morales PM, Stern MP, Gruber MK.**  
Lp(a) concentrations in NIDDM.  
*Diabetes* 41(10), 1267-1272 (1992).
- 97. Jenkins AJ, Steele JS, Janus ED, Santamaria JD, Best JD.**  
Plasma apolipoprotein (a) is increased in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients with microalbuminuria.  
*Diabetologia* 35(11), 1055-1059 (1992).
- 98. Rainwater DL, Maccluer JW, Stern MP, Vandeberg JL, Haffner SM.**  
Effects of NIDDM on lipoprotein(a) concentration and apolipoprotein(a) size.  
*Diabetes* 43(7), 942-946 (1994).
- 99. Saely CH, Koch L, Schmid F et al.**  
Lipoprotein(a), Type 2 diabetes and vascular risk in coronary patients.  
*Eur. J. Clin. Invest.* 36(2), 91-97 (2006)
- 100. Mora S, Kamstrup PR, Rifai N, Nordestgaard BG, Buring JE, Ridker PM.**  
Lipoprotein(a) and risk of Type 2 diabetes.  
*Clin. Chem.* 56(8), 1252-1260 (2010).
- 101. Michel P. Hermans, Sylvie A. Ahn and Michel F. Rousseau**  
The mixed benefit of low lipoprotein(a) in type 2 diabetes  
*Hermans et al. Lipids in Health and Disease* (2017) 16:171

102. **M. Smaoui , S. Hammami , R. Chaaba , N. Attia , K. Ben Hamdac, A.S. Masmoudi , S. Mahjoub , A. Bousslama , M. Ben Farhat , M. Hammami**  
Lipids and lipoprotein(a) concentrations in Tunisian type 2 diabetic patients Relationship to glycemic control and coronary heart disease  
*Journal of Diabetes and Its Complications 18 (2004) 258-263*
103. **TAKAKI hiraga, tetsuro kobayashi, minoru okubo, kohji nakanishi, tadao sugimoto, yasuo ohashi, toshio murase,**  
Prospective Study of Lipoprotein(a) as a Risk Factor for Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Patients With Diabetes  
*Diabetes care, volume 18, number 2, february 1995*
104. **Mauro boronat, pedro saavedra, nuria pérez-martín, maría j lópez-madrado, carlos rodríguez-pérez and francisco j nóvoa**  
High levels of lipoprotein(a) are associated with a lower prevalence of diabetes with advancing age: Results of a cross-sectional epidemiological survey in Gran Canaria, Spain  
*Cardiovascular Diabetology 2012, 11:81*
105. **Konrad schmidt,, asma noureen,florian kronenberg,and gerd utermann,**  
Structure, function, and genetics of lipoprotein (a)  
*Journal of Lipid Research Volume 57, 2016*
106. **Rainwater DL, MacCluer JW, Stern MP, VandeBerg JL, Haffner SM**  
Effects of NIDDM on lipoprotein(a) concentration and apolipoprotein(a) size. *Diabetes. 1994, 43:942-946. 10.2337/diab.43.7.942*
107. **Hernández C, Chacón P, García-Pascual L, Simó R**  
Differential influence of LDL cholesterol and triglycerides on lipoprotein (a) concentrations in diabetic patients.  
*Diabetes Care. 2001, 24:350-355. 10.2337/diacare.24.2.350*
108. **H Syed Shahid, M I Kurdi, A A Zohair**  
Serum high-sensitivity C-reactive Protein and Lipoprotein(a) Levels: A comparison between Diabetic and Non-diabetic Patients with Coronary Artery Disease.  
*Med J Malaysia Vol 66 No 2 June 2011*

109. **Zheng Ye, Philip C Haycock, Deepti Gurdasani, Cristina Pomilla, S. Matthijs Boekholdt, Sotirios Tsimikas, Kay-Tee Khaw, Nicholas J Wareham, Manjinder S Sandhu, and Nita G Forouhi**  
The association between circulating lipoprotein(a) and type 2 diabetes: is it causal?  
*Diabetes. 2014 January ; 63(1): 332-342.*
110. **Vishwal indravadan patel, kinjal prahaladbhai patel , mayur goradhanbhai makadia, aashna darshanbhai shah,kaushik salubhai chaudhari, haridas neelakandan nilayangode**  
Levels of Apolipoprotein A1, B100 and Lipoprotein (a) in Controlled and Uncontrolled Diabetic Patients and in Non-Diabetic Healthy People  
*Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2017 Feb, Vol-11(2): BC01-BC05*
111. **Sharma S, Merchant J, Fleming**  
Lp(a) -cholesterol is associated with HDLcholesterol in overweight and obese African American children and is not an independent risk factor for CVD.  
*Cardiovasc Diabetol 2012,11:10-17.*
112. **Halle M., Berg A., Von Stein T., Baumstark W., Konig D., Keul J.**  
Lipoprotein(a) in endurance athletes, power athletes, and sedentary controls.  
*Med. Sci. Sports Exerc. 1996, 28, 962-966*
113. **Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Cohn SD, et al.**  
Effects of age, sex, and menopausal status on plasma low density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B levels in the Framingham Offspring Study.  
*J Lipid Res. 1994;35:779-792.*
114. **Anagnostis P, Stevenson JC, Crook D, Johnston DG, Godsland IF.**  
Effects of menopause, sex and age on lipids and high-density lipoprotein cholesterol subfractions.  
*Maturitas. 2015;81:62-68.*
115. **Yamamoto A, Horibe H, Mabuchi H, et al.**  
Analysis of serum lipid levels in Japanese men and women according to body mass index. Increase in risk of atherosclerosis in postmenopausal women.  
*Research Group on Serum Lipid Survey 1990 in Japan. Atherosclerosis. 1999;143:55-73.*

116. **Li Z, McNamara JR, Fruchart JC, et al.**  
Effects of sex and menopausal status on plasma lipoprotein subspecies and particle sizes.  
*J Lipid Res.* 1996;37:1886-1896.
117. **Bruschi F, Meschia M, Soma M, et al.**  
Lipoprotein(a) and other lipids after oophorectomy and estrogen replacement therapy.  
*Obstet Gynecol.* 1996;88:950-954.
118. **Jenner JL, Ordovas JM, Lamon-Fava S, et al.**  
Effects of age, sex, and menopausal status on plasma lipoprotein(a) levels. The Framingham Offspring Study.  
*Circulation.* 1993;87:1135-1141.
119. **Tselmin S, Julius U, Müller G, Fischer S, Bornstein SR.**  
Cardiovascular events in patients with increased lipoprotein (a) - retrospective data analysis in an outpatient department of lipid disorders.  
*Atheroscler Suppl.* 2009;10:79-84.
120. **Jenner JL, Ordovas JM, Lamon-Fava S, et al.**  
Effects of age, sex, and menopausal status on plasma lipoprotein(a) levels. The Framingham Offspring Study.  
*Circulation.* 1993;87:1135-1141.
121. **Kim CJ, Kim TH, Ryu WS, Ryoo UH.**  
Influence of menopause on high density lipoprotein-cholesterol and lipids.  
*J Korean Med Sci.* 2000;15:380-386.
122. **Berg G, Mesch V, Boero L, et al.**  
Lipid and lipoprotein profile in menopausal transition. Effects of hormones, age and fat distribution.  
*Horm Metab Res.* 2004;36:215-220.

- 123. Ushioda M, Makita K, Takamatsu K, Horiguchi F, Aoki D.**  
Serum lipoprotein(a) dynamics before/after menopause and long-term effects of hormone replacement therapy on lipoprotein(a) levels in middle-aged and older Japanese women. *Horm Metab Res.* 2006;38:581-586.
- 124. Sanada M, Higashi Y, Nakagawa K, et al.**  
Comparison of forearm endothelial function between premenopausal and postmenopausal women with or without hypercholesterolemia. *Maturitas.* 2003;44:307-315.
- 125. Abbey M, Owen A, Suzakawa M, Roach P, Nestel PJ.**  
Effects of menopause and hormone replacement therapy on plasma lipids, lipoproteins and LDL-receptor activity. *Maturitas.* 1999;33:259-269.
- 126. Jenner JL, Ordovas JM, Lamon-Fava S, et al.**  
Effects of age, sex, and menopausal status on plasma lipoprotein(a) levels. The Framingham Offspring Study. *Circulation.* 1993;87:1135-1141.
- 127. Nakhjavani M, Morteza A, Esteghamati A, et al.**  
Serum lipoprotein(a) levels are greater in female than male patients with type-2 diabetes. *Lipids.* 2011;46:349-356
- 128. Irene lambrinouadaki, spyridon karras, panagiotis anagnostis, Dimitrios G. Goulis, John C. Stevenson**  
Lipoprotein(a) in postmenopausal women: assessment of cardiovascular risk and therapeutic options  
*Int J Clin Pract* 2016; 70: 967-977
- 129. Bhakta SK, Sarker A**  
Effect of Serum Lipoprotein (a) [Lp(a) ] in Menopausal Women  
*Med J.* 2016 Apr;25(2):255-60

130. **Marco gentile , gabriella iannuzzo , amalia mattiello , gennaro marotta , arcangelo iannuzzi, salvatore panico, paolo rubba**  
Association between Lp (a) and atherosclerosis in menopausal women without metabolic syndrome  
*Biomark. Med. (2016) 10(4), 397-402*
131. **Ellie Paige , Katya L. masconi , sotirios tsimikas, florian kronenberg , peter santer, siegfried weger, johann willeit , stefan kiechl and peter willeit**  
Lipoprotein(a) and incident type-2 diabetes: results from the prospective Bruneck study and a meta-analysis of published literature.  
*Paige et al. Cardiovasc Diabetol (2017) 16:38*
132. **Kiechl S, Willeit J.**  
The natural course of atherosclerosis. Part II: vascular remodeling.  
Bruneck Study Group.  
*Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1999;19(6):1491-8.*
133. **Kiechl S, Willeit J, Egger G, Poewe W, Oberhollenzer F.**  
Body iron stores and the risk of carotid atherosclerosis: prospective results from the Bruneck study.  
*Circulation. 1997;96(10):3300-7.*
134. **Erqou S, Thompson A, Di Angelantonio E, Saleheen D, Kaptoge S, Marcovina S, Danesh J.**  
Apolipoprotein(a) isoforms and the risk of vascular disease: systematic review of 40 studies involving 58,000 participants.  
*J Am Coll Cardiol. 2010;55(19):2160-7.*
135. **Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG.**  
Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction.  
*JAMA. 2009;301(22):2331-9.*
136. **Kraft HG, Lingenhel A, Kochl S, Hoppichler F, Kronenberg F, Abe A, Muhlberger V, Schonitzer D, Utermann G.**  
Apolipoprotein(a) kringle IV repeat number predicts risk for coronary heart disease.  
*Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1996;16(6):713-9.*

137. **Seed M, Hoppichler F, Reaveley D, McCarthy S, Thompson GR, Boerwinkle E, Utermann G.**  
Relation of serum lipoprotein(a) concentration and apolipoprotein(a) phenotype to coronary heart disease in patients with familial hypercholesterolemia.  
*N Engl J Med.* 1990;322(21):1494-9.
138. **Erqou S, Kaptoge S, Perry PL et al.**  
Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality.  
*JAMA* 302(4), 412-423 (2009).
139. **Gaubatz JW, Heideman C, Gotto AM, et al.**  
Human plasma lipoprotein[a]. Structural properties.  
*J Biol Chem.* 1983;258:4582-4589
140. **Rouy D, Grailhe P, Nigon F, et al.**  
Lipoprotein(a) impairs generation of plasmin by fibrin-bound tissue-type plasminogen activator. In vitro studies in a plasma milieu.  
*Arter Thromb.* 1991;11:629-638.
141. **Anglés-Cano E, de la Peña Díaz A, Loyau S.**  
Inhibition of fibrinolysis by lipoprotein(a).  
*Ann N Y Acad Sci.* 2001;936:261-275.
142. **Qi Q, Qi L.**  
Lipoprotein(a) and cardiovascular disease in diabetic patients.  
*Clin Lipidol.* 2012;7:397-407.
143. **Lim TS, Yun JS, Cha SA, Song KH, Yoo KD, Ahn YB, Park YM, Ko SH.**  
Elevated lipoprotein(a) levels predict cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: a 10-year prospective cohort study.  
*Korean J Intern Med.* 2016;31:1110-9.
144. **Haffner SM, Moss SE, Klein BE, Klein R.**  
Lack of association between lipoprotein (a) concentrations and coronary heart disease mortality in diabetes: the Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy.  
*Metabolism* 41(2), 194-197 (1992).

145. **Abu-Lebdeh HS, Hodge DO, Nguyen TT.**  
Predictors of macrovascular disease in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Mayo Clin. Proc.* 76(7), 707-712 (2001).
146. **Kollerits B, Auinger M, Reisig V et al.**  
Lipoprotein(a) as a predictor of cardiovascular disease in a prospectively followed cohort of patients with Type 1 diabetes.  
*Diabetes Care* 29(7), 1661-1663 (2006).
147. **Qi Q, Workalemahu T, Zhang C, Hu FB, Qi L.**  
Genetic variants, plasma lipoprotein(a) levels, and risk of cardiovascular morbidity and mortality among two prospective cohorts of Type 2 diabetes.  
*Eur. Heart J.* 33(3), 325-334 (2012).
148. **Erqou S, Kaptoge S, Perry PL et al.**  
Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality.  
*JAMA* 302(4), 412-423 (2009).
149. **Undas A, Slowik A, Wolkow P, et al.**  
Fibrin clot properties in acute ischemic stroke: relation to neurological deficit.  
*Thromb Res.* 2010;125:357-361.
150. **Ząbczyk M, Hońdo Ł, Krzek M, Undas A.**  
High-density cholesterol and apolipoprotein A as modifiers of plasma fibrin clot properties in apparently healthy individuals.  
*Blood Coagul Fibrinolysis.* 2013;24:50-54.
151. **Undas A, Plicner D, Stepiń E, et al.**  
Altered fibrin clot structure in patients with advanced coronary artery disease: A role of C-reactive protein, lipoprotein(a) and homocysteine .  
*J Thromb Haemost.* 2007;5:1988-1990.

152. **Lijuan Ma , Jia Wu , Dongmei Niu, Ruijie Yu, Jiayi Song, Chunni Zhang, Junjun Wang**  
Serum lipoprotein(a) complexes with beta2-glycoprotein I levels in patients with ischemic stroke.  
*Clinica Chimica Acta 429 (2014) 163-167.*
153. **Jürgens G, Taddei-Peters WC, Költringer P, et al.**  
Lipoprotein(a) serum concentration and apolipoprotein(a) phenotype correlate with severity and presence of ischemic cerebrovascular disease.  
*Stroke 1995;26:1841-8.*
154. **Sutton-Tyrrell K, Evans RW, Meilahn E, Alcorn HG.**  
Lipoprotein(a) and peripheral atherosclerosis in older adults.  
*Atherosclerosis 1996;122:11-9.*
155. **Dentali F, Gessi V, Marcucci R, et al.**  
Lipoprotein(a) as a risk factor for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of the literature.  
*Semin Thromb Hemost. 2017;43:614-620.*
156. **Rodger MA, Le Gal G, Carrier M, et al.**  
Serum Lipoprotein(a) levels in patients with first unprovoked venous thromboembolism is not associated with subsequent risk of recurrent VTE.  
*Thromb Res. 2010;126:222-226.*
157. **Vormittag R, Vukovich T, Stain M, et al.**  
Lipoprotein (a) in patients with spontaneous venous thromboembolism.  
*Thromb Res. 2007;120:15-20.*
158. **Ellie paige , katya I. masconi , sotirios tsimikas, florian kronenberg , peter santer, siegfried weger, johann willeit , stefan kiechl and peter willeit**  
Lipoprotein(a) and incident type-2 diabetes: results from the prospective Bruneck study and a meta-analysis of published literature.  
*Paige et al. Cardiovasc Diabetol (2017) 16:38*

159. K.-C. Sung , S.H. Wild , C.D. Byrne

Lipoprotein (a), metabolic syndrome and coronary calcium score in a large occupational cohort

*Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases (2013) 23, 1239e1246*

# قسم الطبیب

## أقسم بالله العظیم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف  
والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض  
والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سيرهم.  
وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد،  
للصالح والطلح، والصدیق والعدو.

وأن أتابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.  
وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنی، وأكون أختاً لكل زميل في المهنة  
الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي، نقيّة مما يشينها تجاه  
الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

# نسبة انتشار فرط البروتين الذهني (أ) لدى عينة من مرضى السكري

## الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2019/09/23

من طرف

**السيدة سمية احميدوش**

المزداة في 24 غشت 1990 بأفورار

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

## الكلمات الأساسية:

فرط البروتين الذهني (أ) في الدم - داء السكري نوع 2 - البروتين الذهني (أ)  
مضاعفات القلب والشرابين - المستشفى العسكري

## اللجنة

الرئيس

ر. موتاج

السيد

أستاذ في علم الطفيليات

المشرفة

ص. شلاق

السيدة

أستاذة في علم الكيمياء والكيمياء الحيوية

الحكام

ع. بوخيرة

السيد

أستاذ في علم الكيمياء والكيمياء الحيوية