





République algérienne démocratique et populaire  
Ministère de l'enseignement et de la recherche scientifique  
Université Abdel hamid ibn badis- MOSTAGANEM



Faculté des sciences de la nature et de la vie

Département de biologie

Filière : Biochimie appliquée

Mémoire de fin d'étude

Présentée par : **TOUIL imene**

Pour l'obtention du diplôme

Master en biologie

Thème :

## **Hypercholestérolémie familiale : bilan lipidique et facteur de risque**

**Présidente :** DOUICHENE Salima    MCB    Université Mostaganem, Algérie

**Examinatrice :** CHIALI Fatima Zohra    MCB    Université Mostaganem, Algérie

**Promotrice :** LAISSOUF Ahlem    MCB    Université Mostaganem, Algérie

**Année universitaire : 2017/2018**

## Remerciement :

*Je remercie en premier lieu **ALLAH** le tous puissant de m'avoir illuminé et ouvert les portes de savoir, et de m'avoir donné la volonté et le courage d'élaborer ce travail.*

*Je tien à remercier profondément et sincèrement tous ceux qui ont participés de près ou de loin à la réalisation de ce travail et particulièrement à Mon profonds remerciements s'adressent en premier lieu*

*À mon encadrant **LAISSOUF Ahlem** pour avoir accepté de diriger ce travail, pour son aide, ses encouragements, ses précieux conseils, sa confiance, sa patience,... tout au long de la réalisation de ce mémoire. Pour tout cela, je tien à vous exprimer mes sentiments de profonde gratitude.*

*Je tien à exprimer Mon respect aux membres du jury.*

*Je commence d'abord par docteur **DOUICHENE Salima** qui a accepté de consacrer du temps à examiner et juger ce travail comme présidente de Jury. Qu'elle soit assurée de ma respectueuse considération.*

*Je remercie infiniment docteur **CHIALI Fatima Zohra** pour l'honneur qu'elle m'a fait en acceptant de juger ce master et d'être examinatrice.*

*Merci à tous les enseignants artisans de ma formation universitaire*

# Dédicace

*Je dédie ce modeste travail et ma profonde gratitude à ma mère et mon père pour l'éducation qu'ils m'ont prodigué; avec tous les moyens et au prix de toutes les sacrifices qu'ils ont consentis à mon égard, pour le sens du devoir qu'ils m'ont enseigné depuis mon enfance.*

*A mes chères sœurs ASSIA et MERIEM*

*A mon cher frère BILAL*

*A ma chère copine LEILA BOUDARSA*

*Une dédicace spéciale à KOUNOUZ, KAMILYA et MERIEM*

*Merci d'être toujours là pour moi.*

## **Résumé**

L'hypercholestérolémie constitue avec l'obésité, le diabète et l'hypertension artérielle, un des facteurs de risque majeurs générant des maladies cardiovasculaires.

L'hypercholestérolémie familiale (HF) est un trouble génétique autosomique dominant qui produit des augmentations du cholestérol à lipoprotéines de basse densité (LDL-C).

Le traitement de l'HF a pour but principal de réduire la mortalité et les incidents des maladies cardiovasculaires athérosclérotiques en réduisant les taux de LDL plasmatique.

L'objectif de notre travail est de déterminer et d'évaluer les facteurs de risques de l'hypercholestérolémie familiale à travers un questionnaire donné aux patients, et d'étudier quelques paramètres biochimiques chez ces personnes ont les comparant avec des témoins sains indemne de toutes pathologies.

Nos résultats montre que les personnes avec l'hypercholestérolémie ne suivent aucun régime alimentaire et présente la majorité des maladies cardiovasculaire avec augmentation de taux des LDL cholestérol et diminution de HDL cholestérol.

En conclusion : il faut sensibiliser les gents pour avoir une bonne hygiène de vie avec régime un alimentaire adéquat et une activité physique régulière pour diminuer les risque de cette maladie qui a de grave conséquences.

Mots clefs : hypercholestérolémie familiale, maladies cardiovasculaires, traitement hypolipémiant, prévalence.

## **Abstarct**

Hypercholesterol level establishes constitutes with the obesity, the diabetes and the arterial high blood pressure, one of the major risk factors generating cardiovascular diseases. The family hypercholesterol level (HF) is a genetic disorder confusion dominant autosomial which produces increases of the cholesterol in lipoproteins of low density (LDL-C). The treatment processing of the HF has for main purpose to reduce the mortality and the incidents of the cardiovascular athérosclérotiques diseases by reducing the rates of LDL plasmatique. The objective of our work is to determine and to estimate the risk foctors of the family hypercholesterol level has a questionnaire given to the patients, and to study some biochemical parameters at these people havecomparing theme with healthy witness batons unhurt of all pathologies. Our results appear that the people with hypercholesterol level follow no food diet regime and represent the cardiovascular majority of the diseases with increase of rate of the LDL cholesterol and the decrease of HDL cholesterol.

In conclusion: it is necessary to make sensitive races to have a healthy lifestyle with diet regime an adequate food and a regular physical activity to decrease risk of this disease which has of grave consequences.,

Keywords: family hypercholesterol level, cardiovascular diseases, hypolipémiant treatment processing, prevalence.

## ملخص

يشكل ارتفاع الكولسترول في الدم مع السمنة ومرض السكري وارتفاع ضغط الدم احد العوامل الخطيرة المؤدية للإصابة بأمراض القلب و انسداد الأوعية الدموية  
فرط كوليسترول الدم العائلي هو اضطراب وراثي ناتج عن وجود صبغيات سائدة مسؤولة عن زيادة كوليسترول دهني منخفض الكثافة  
الهدف الأساسي لعلاج فرط كوليسترول الدم العائلي هو التقليل من الوفيات والحوادث التي تسببها أمراض القلب و تصلب الشرايين  
هذا العلاج قائم على خفض مستويات الكوليسترول الدهني الموجود في البلازما  
الهدف من عملنا هو تحديد وتقييم عوامل الخطر لفرط كوليسترول الدم العائلي  
وذلك عبر استبيان تجيب عنه عينة من المرضى و من ثم دراسة وتحليل بعض المعايير البيوكيميائية المرتبطة بهم  
و أخيرا مقارنتها مع نتائج خاصة بأشخاص أصحاء غير حاملين لأي مرض  
نتائجنا المتحصل عليها تظهر أن الأشخاص المصابين بارتفاع كوليسترول الدم العائلي لا يتبعون أي نظام غذائي وتظهر أيضا أن أغلبية الأمراض القلبية وتصلب الشرايين مرفقة بارتفاع في نسبة الكوليسترول الدهني وانخفاض في نسبة الكوليسترول الصحي  
ختاما يجب تحسيس وتوعية الناس من اجل الحصول على نمط حياة صحي وإتباع نظام غذائي متوازن مع ممارسة نشاطات جسدية بانتظام و ذلك للتقليل والحد من خطر الإصابة بهذا المرض الذي تترتب عنه عواقب وخيمة  
الكلمات المفتاحية: فرط كوليسترول الدم العائلي/ الأمراض القلبية/ معالجة خفض الدهون/ الانتشار

# Table des matières

## Liste des abréviations

## Liste des tableaux

## Liste des figures

Introduction : .....	1
I. Généralité sur les lipoprotéines et les dyslipidémies : .....	2
I.1. Structure et composition : .....	2
I.2. Classification des lipoprotéines : .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
I.3. La lipoprotéine(a), Lp(a) : .....	4
I.3.1. Les apolipoprotéines : .....	4
I.3.2. Les enzymes et les protéines de transfert intervenant dans le métabolisme des .....	5
I.4. L'athérosclérose : .....	5
I.5. La dyslipidémie : .....	5
I.5.1. Les dyslipidémies familiales : .....	6
I.5.2. Classification de la dyslipidémie familiale : .....	7
I.5.3. Les dyslipidémies secondaires : .....	9
II. L'hypercholestérolémie familiale .....	11
II.1. Aspect historique:.....	11
II.2. Les formes d'hypercholestérolémie familiale: .....	11
II.3. Les manifestations biologiques : .....	12
II.4. Diagnostic de l'HF : .....	12
II.4.1. Quand faut-il penser à l'hypercholestérolémie familiale : .....	12
II.5. Diagnostic clinique et biochimique : .....	12
II.6. La prise en charge de l'hypercholestérolémie familiale : .....	13
II.6.1. Le régime hygiéno-diététique : .....	13
II.6.2. L'alimentation : .....	13
III. L'Hypercholestérolémie et la biologie moléculaire : .....	14
III.1. Analyser le génome : .....	14
III.2. Le diagnostic et le dépistage en cascade génétique de l'HF: .....	14
III.3. Les défis des tests génétiques et le dépistage en cascade:.....	14
III.4. Les défis de dépistage en cascade : .....	15
III.5. Diagnostic moléculaire: nouvelles méthodes de détection : .....	15

III.6. Les gènes associés à l'HF : .....	15
--	----

## **Matériel et méthode**

Protocole expérimentale : .....	16
1. But : .....	16
2. Site de l'étude.....	16
3. Population étudiée : .....	16
4. Recueil des données : .....	16
a. Questionnaire individuel : .....	16
5. Paramètres biochimiques et biologiques : .....	17
a. Le prélèvement sanguin et préparation des échantillons : .....	17
b. Détermination des teneurs en cholestérol plasmatique.....	17
c. Détermination des teneurs en HDL : .....	18
d. Détermination des teneurs en LDL : .....	18
e. Détermination des teneurs en triglycérides plasmatique : .....	18
6. Analyse statistique .....	18

## **Résultat et interprétation**

Résultats et interprétation : .....	19
1. Caractéristiques de la population étudiée .....	19
1.1. La répartition des patients en fonction de sexe : .....	20
1.2. La répartition des patients hypercholestérolémiques selon l'IMC : .....	20
1.3. La répartition des patients hypercholestérolémique selon l'âge : .....	21
1.4. Pathologies associées chez les patients hypercholestérolémiques : .....	21
2. Exposition et/ou la consommation de certains produits chez les patients hypercholestérolémiques .....	22
3. L'activité physique.....	22
4. Carnet alimentaire.....	22
5. La présence d'antécédents familiale d'HF et de MCV .....	23
6. paramètres biochimiques.....	24
Discussion .....	27

Conclusion : .....	30
References bibliographique .....	31
Annexe.....	33

## Liste des abréviations :

**°C** : degré Celsius

**Apo** : apolipoprotéine

**AVC** : un accident vasculaire cérébral

**ATP**: adenosine triphosphate

**CL** : cholestérol libre

**CM**: chylomicrons

**CT** : cholestérol total

**DO** : densité optique

**EDTA** : Acide Ethylène-Diamine-Tétraacétique

**HMZ**: homozygotes

**HTZ**: hétérozygotes

**HF** : L'hypercholestérolémie familiale

**g/L** : gramme/litre

**LDL**: Low Density Lipoprotein (lipoprotéines de basse densité)

**LDL-C**: Cholesterol de LDL

**LDL-R** : récepteur de LDL

**Lp (a)** : la lipoprotéine (a)

**LPL** : la lipase lipoprotéique

**Min**: minutes

**ml**: millilitres

**TG**: Triglycéride

## Liste des tableaux :

<b>Tableau 1</b> : Propriétés physiques des lipoprotéines.....	3
<b>Tableau 2</b> : Classification des dyslipidémies familiales selon Fredrickson et Lee.....	6
<b>Tableau 3</b> : Classification des dyslipidémies familiales selon De Gennes.....	7
<b>Tableau 4</b> : Les principales dyslipidémies secondaires classées selon Fredrickson.....	9
<b>Tableau 5</b> : Exposition et/ou la consommation de certains produits chez les patients hypercholestérolémiques.....	22
<b>Tableau 6</b> : L'activité physique.....	22
<b>Tableau 7</b> : carnet alimentaire.....	22
<b>Tableau 8</b> : La présence d'antécédents familiale d'HF et de MCV.....	22

## Listes des figures :

<b>Figure 1</b> : Représentation schématique d'une lipoprotéine.....	2
<b>Figure 2</b> : la répartition d'hypercholestérolémie en fonction de sexe.....	20
<b>Figure 3</b> : répartition des patients hypercholestérolémique selon leur l'IMC.....	21
<b>Figure 4</b> : la répartition des hypercholestérolémique selon les tranches d'âge.....	21
<b>Figure 5</b> : la présence des pathologies associées chez les patients hypercholestérolémiques.	21
<b>Figure 6</b> : teneurs plasmatiques en cholestérol chez les patients avec hypercholestérolémie comparé a leurs témoins.....	23
<b>Figure 7</b> : teneurs plasmatiques en triglycérides chez les patients avec hypercholestérolémie comparé a leurs témoins.....	24
<b>Figure 8</b> : teneurs plasmatiques en HDL cholestérol chez les patients avec hypercholestérolémie comparé a leurs témoins.....	25
Figure 9 : teneurs plasmatique en LDL cholestérol chez les patients hypercholestérolémie comparé a leurs témoins.....	26





## **Introduction**

### **Introduction :**

Les maladies cardio-vasculaires (MCV) sont la première cause de mortalité dans le monde et sont estimées à 31% de la mortalité mondiale totale, soit 17,5 millions le nombre de décès imputables aux maladies cardio-vasculaires. Même en Algérie, les décès par MCV occupent le premier rang avec taux de 20 % du total des décès. Les maladies cardio-vasculaires regroupent la maladie coronaire, l'accident vasculaire cérébral ischémique et l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (**Tourmente, 2016**).

L'hypercholestérolémie constitue avec l'obésité, le diabète et l'hypertension artérielle, un des facteurs de risque majeurs générant des maladies cardiovasculaires (**Gore, 2016**).

Cette maladie est méconnue, non traitée elle multiplie le risque cardiovasculaire par 13. Elle est caractérisée par une élévation permanente et isolée des LDL circulantes. C'est une affection génétique dont il existe deux formes cliniques, la forme hétérozygote et la forme homozygote (**Eveillard et al., 2015**).

Dans ce travail nous exposons une étude faite dans la ville de Mostaganem, dont l'objectif est de déterminer et d'évaluer les facteurs de risques de l'hypercholestérolémie familiale à travers un questionnaire donné aux patients, et d'étudier quelques paramètres biochimiques chez ces personnes en les comparant avec des témoins sans indienne de toutes pathologies





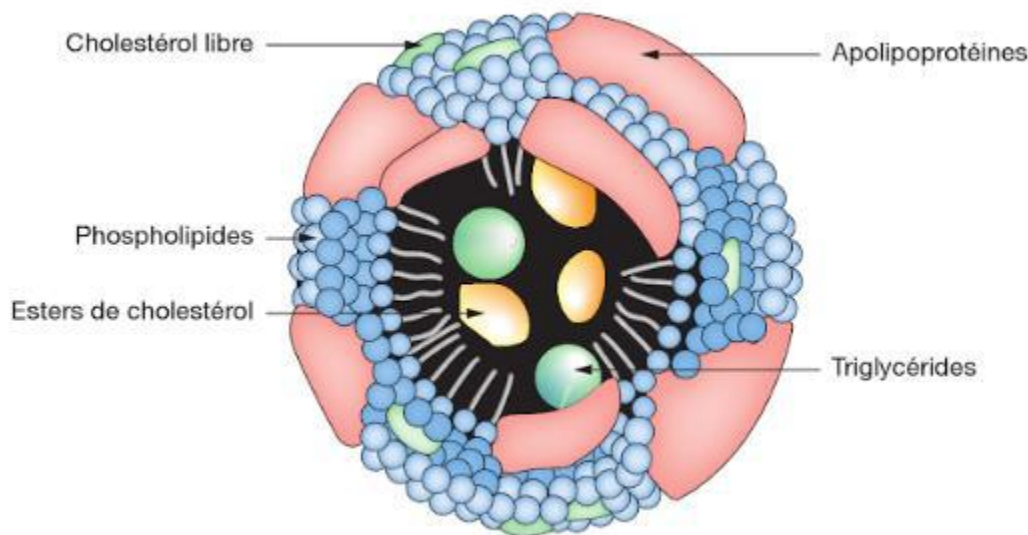
# Etat actuel du sujet

## I. Généralité sur les lipoprotéines et les dyslipidémies :

### I.1. Structure et composition :

Les lipides composent en partie les membranes de nos cellules ainsi que celles des organites intracellulaires. Ils participent à la messagerie cellulaire, à la synthèse des hormones stéroïdiennes et sont pourvoyeurs d'énergie.

Les lipoprotéines sont des macromolécules qui transportent des lipides hydrophobes dans la circulation sanguine aqueuse. Ce sont des particules globulaires de haute masse moléculaire, présentant une membrane formée d'une monocouche de phospholipides (PL), de cholestérol libre (CL) et des apolipoprotéines (apo), un cœur formé de lipides apolaires : triglycéride (TG) et ester de cholestérol (EC) (Galewski, 2012).



**Figure 1 : Représentation schématique d'une lipoprotéine (Marmontel, 2013)**

### I.2. Classification des lipoprotéines :

Les lipoprotéines consistent en une vaste famille de particules, initialement subdivisée en plusieurs sous-groupes distincts sur la base de caractéristiques physico-chimiques.

On distingue principalement 5 grandes classes de lipoprotéines qui assurent chacune des fonctions spécifiques et qui sont séparées suivant leur densité par ultracentrifugation : les chylomicrons (CM), les VLDL (Very Low Density Lipoprotein), les IDL (Intermediate Density Lipoprotein), les LDL (Low Density Lipoprotein) et les HDL (High Density

## Etat actuel du sujet

Lipoprotein). Les HDL peuvent être séparées en 4 sous-populations : HDL1, HDL2, HDL3 et HDL4 (Tableau 1) (Dupin, 2016).

**Tableau 1 : Propriétés physiques des lipoprotéines (Brisson, 1982) :**

LP	Densité g/ml	Mobilité électrophorétique	Diamètre (nm)	Origines et fonctions principales
CM	<0,99	Dépôt	1000-500	Intestin, transport des TG et du cholestérol alimentaire
VLDL	0,99-1,006	Pré $\beta$	500-50	Foie, transport de TG et du cholestérol endogène.
IDL	1,006-1,019	Pré $\beta/\beta$	50-30	Circulation, catabolisme des VLDL.
LDL	1,019-1,063	B	28-24	Circulation, catabolisme des VLDL, Transport du cholestérol vers les cellules et le foie
LP (a)	1,055-1,085	Pré $\beta$	25	Foie
HDL2	1,085-1,125	A	12,9-8,8	Foie, Voie de retour du cholestérol des tissus vers le foie

## Etat actuel du sujet

<b>HDL3</b>	1,125-1,21	A	8,8-7,2	Foie et intestin, Voie de retour du cholestérol des tissus vers le foie
<b>HDL1</b>	> 1,21	A	<7	
<b>HDL4</b>	> 1,21	Pré $\beta$	Discoïdal	Foie, catabolisme des HDL. Voie de retour et efflux cellulaire de Cholestérol.

### I.3. La lipoprotéine(a), Lp(a) :

Elle a une structure voisine de la LDL associée par une liaison disulfure sur l'apo B avec une glycoprotéine appelée apo (a). 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.

Le gène LPA codant pour l'apo (a), situé sur le chromosome 6 humain, a évolué par duplication et excision de certaines parties du gène du plasminogène. L'apo(a) varie ainsi considérablement en taille et en poids moléculaire (entre 300 et 800 kDa).

Du fait de l'homologie de l'apo (a) avec le plasminogène, procoagulant, et de son association avec les particules LDL, athérogènes, le rôle étiologique de la Lp (a) dans les MCV n'est plus en débat (Spiegel et al, .1996).

#### I.3.1. Les apolipoprotéines :

Les apolipoprotéines sont des protéines constitutives des lipoprotéines, structures chargées de transporter des molécules hydrophobes dans le sang, elles assurent la cohésion et la solubilisation des lipoprotéines. Elles ont aussi un rôle dans la régulation métabolique (Schneider et al., 2006).

## **Etat actuel du sujet**

### **1.3.2. Les enzymes et les protéines de transfert intervenant dans le métabolisme des lipoprotéines :**

Les enzymes et les protéines de transfert impliquées dans le métabolisme des lipoprotéines influencent de manière significative leur composition lipidique et apoprotéique ainsi que leur structure. Les principales enzymes impliquées dans le métabolisme des lipoprotéines sont :

- La lipase lipoprotéique (LPL)
- La lipase hépatique (LH)
- La lipase endothéliale (LE)
- Les phospholipases A2 (PLA2)
- Lécithine cholestérol acyltransférase (LCAT)
- Le triglycéride lipase
- La protéine de transfert des esters de cholestérol (CETP)
- La protéine de transfert des phospholipides (PLTP)
- La protéine de transfert de triglycérides microsomale (MTP) (**Geneviève et al., 2011**).

### **I.4. L'athérosclérose :**

L'athérosclérose est une maladie chronique et évolutive. Dans de nombreux cas, les individus sont asymptomatiques et la maladie n'est pas donc reconnue jusqu'à une manifestation thrombotique aiguë comme infarctus du myocarde (IDM), un accident vasculaire cérébral (AVC) ou une mort subite. Le cholestérol et l'inflammation sont décrits comme deux partenaires dans le crime au cours de l'athérogenèse. L'initiation du phénomène correspond au passage dans l'espace sous endothélial des lipoprotéines athérogènes (principalement des LDL) (**Toussaint, 2003**).

### **I.5. La dyslipidémie :**

La dyslipidémie est une anomalie qualitative ou quantitative d'un ou de plusieurs lipide(s) plasmatique(s). C'est un désordre du métabolisme des lipoprotéines, se traduisant par une élévation anormale du CT, du LDL-C, des TG et/ou par un abaissement du HDL-C lors d'un bilan lipidique à jeun. La majorité des dyslipidémies sont dites idiopathiques (polygéniques ou multifactorielles), avec une prévalence en augmentation avec l'âge. On retrouve ensuite les dyslipidémies secondaires à une maladie chronique. Les dyslipidémies familiales génétiques sont plus rares mais directement corrélées à un risque cardiovasculaire élevé, la plus sévère étant l'hypercholestérolémie familiale et la plus fréquente l'hyperlipidémie familiale

## Etat actuel du sujet

combinée. Les formes récessives rares observées uniquement chez l'enfant en bas âge (Benjamin, 2012).

### I.5.1. Les dyslipidémies familiales :

Elles sont classées selon les critères définis par Fredrickson et Lee. Cette classification reprend 6 critères (tableau III). Une classification simplifiée permet de regrouper ces 6 items en 3 catégories selon De Gennes: les hypertriglycéridémies, les hypercholestérolémies et les hyperlipidémies mixtes (Farnier, 2002).

**Tableau 2 : Classification des dyslipidémies familiales selon Fredrickson et Lee (Delaye, 2014)**

Phénotype	Lp augmentées	CT	TG	Athérogénicité
<b>I</b>	CM	Normal ou ↑	↑↑↑	/
<b>IIa</b>	LDL	↑↑	Normal	+++
<b>IIb</b>	LDL+VLDL	↑↑	↑↑↑	++
<b>III</b>	IDL	↑↑	↑↑	++
<b>IV</b>	VLDL	Normal a ↑	↑↑	+
<b>VI</b>	CLDL+CM	↑ a ↑↑	↑↑↑	/

## Etat actuel du sujet

**Tableau 3 : Classification des dyslipidémies familiales selon De Gennes. (Basdevant, 2011)**

Classification de De Gennes	Classification de Fredrickson
Hypercholestérolémie essentielle	Ia
Hyperlipidémies mixtes	IIb
	III
Hypertriglycéridémies	I
	IV
	V (I+IV)

### **I.5.2. Classification de la dyslipidémie familiale :**

La classification de référence pour les dyslipidémies primaires est la classification de Fredrickson. Elle est fondée sur les modifications électrophorétiques de la répartition des lipoprotéines. On distingue six types de dyslipidémies primaires numérotées de I à V en chiffres romains et on distingue dans le type II deux sous types : II a et II b.

#### **a. Type I (hypertriglycéridémie majeure) :**

L'hyperlipoprotéïnémie type I, récemment nommée le syndrome de chylomicronémie familiale (SCF), est rare (un à deux individus dans chaque million). Elle est causée par des mutations dans les gènes codant pour les molécules clés dans la cascade lipolytique. La maladie de transmission monogénique autosomique récessive est caractérisée par la persistance anormale de CM circulants après une période de jeûne de 12-14 h.

Sa physiopathologie repose sur l'absence de la LPL fonctionnelle, une enzyme clé dans le catabolisme de lipoprotéines riches en TG, en particulier les CM et les VLDL (**Dombret, 2017**).

## **Etat actuel du sujet**

### **b. Type IIa (Hypercholestérolémie essentielle) :**

L'hypercholestérolémie familiale (HF) est un trouble génétique autosomique dominant qui produit l'élévation du LDL-C. Des taux élevés de LDL circulant conduisent au développement rapide de l'athérosclérose au début de la vie, ce qui entraîne le développement prématuré des maladies cardiovasculaires athérosclérotiques (**Gancarek, 2015**).

### **c. Type IIb (Hyperlipidémie mixte) :**

C'est la plus fréquente des dyslipidémies d'origine génétique, affectant environ 1 % des sujets en population générale. Elle apparaît classiquement au cours de la troisième décennie, et s'avère très prévalente lors des syndromes métaboliques. Le phénotype lipidique est extrêmement variable au sein des membres d'une même famille, et chez le sujet lui-même. Il peut aller de l'hypertriglycéridémie à l'hypercholestérolémie prépondérante, il est modulé par l'exposition aux facteurs environnementaux. Le phénotype comporte une élévation des concentrations sériques de l'apo B et une augmentation des LDL denses de petites tailles. Le diagnostic se fait par la présence d'une hypercholestérolémie et/ou hypertriglycéridémie chez le sujet et au moins un apparenté au premier degré. Le rapport CT/apo B est bas ( $< 3$ ) témoignant de l'accumulation de nombreuses LDL (**Harbaoui et al., 2015**).

### **d. Type III (Dys-béta-lipoprotéïnémie):**

Les dysbétalipoprotéïnémies correspondent à un désordre génétique rare qui affecte environ 1/10 000 personnes. Ces patients présentent une hyperlipémie mixte avec une élévation, à la fois, des TG et du cholestérol de façon harmonieuse, mais d'intensité fluctuante [43]. Elle est caractérisée par l'accumulation de résidus de VLDL et CM, riches en cholestérol, par défaut de clairance hépatique, en relation avec un défaut de liaison de l'apo E à ses récepteurs au niveau du foie. Les patients sont considérés à haut risque cardiovasculaire, devant la survenue précoce et accélérée de l'athérosclérose avec une répartition inhabituelle. Les xanthomes des plis palmaires totalement spécifiques sont trop rares pour constituer une aide réelle au diagnostic. Il existe une fréquence relative accrue de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, quasiment égale à celle de la coronaropathie (**Nadji et al., 2017**).

### **e. Type IV (Hypertriglycéridémie endogène indépendante des graisses) :**

Il s'agit d'une atteinte rare, dont la génétique reste peu claire, associant la présence de plusieurs variants génétiques favorisant une hypertriglycéridémie d'intensité modérée, d'allure dominante, dont l'athérogénicité est très débattue (**Moussard, 2014**).

## Etat actuel du sujet

### f. Type V (Hypertriglycéridémie endogène et exogène) :

Caractérisée par une double surcharge en CM et en VLDL, elle est difficile à distinguer de l'hyperlipidémie type IV. Dans ce type les TG sont augmentés jusqu'à 10-15 g/L, cette valeur est sensible aux apports alimentaires (avec une double induction à la graisse et au sucre) et à l'alcool avec des taux d'HDL effondrés. L'aspect du sérum est lactescent avec sédimentation en deux couches : couche supérieure crémeuse, les CM, et une couche inférieure trouble, les VLDL. Caractérisée aussi par la présence de xanthomes cutanés éruptifs, hépatosplénomégalie, obésité abdominale, diabète et hyperuricémie (Costentin, 2013).

### I.5.3. Les dyslipidémies secondaires :

Elles ont plusieurs étiologies possibles. La recherche de causes secondaires est importante, car la correction de celles-ci peut normaliser le profil lipidique ou révéler une dyslipidémie primaire (Torresse, 2014).

**Tableau 4 : Les principales dyslipidémies secondaires classées selon Fredrickson (Gurnell, 2015).**

Pathologie métabolique	Types selon Fredrickson	CT	TG
<b>Diabète (type 1 ou 2)</b>	IV ou IIb	N ou +	+
<b>Insuffisance rénale</b>	IV ou IIb	N ou +	+
<b>Hyperuricémie</b>	IV ou IIb	N ou +	+
<b>Syndrome néphrétique</b>	IIb ou IV	+	+
<b>Hypothyroïdie</b>	IIa ou IIb	++	N ou +
<b>Usage de contraceptifs</b>		N ou +	

## Etat actuel du sujet

<b>Stéroïdiens</b>	<b>IIb, IV</b>	<b>N</b>	<b>+</b>
<b>Béta-Bloquants</b>	<b>IV</b>	<b>+</b>	<b>+</b>
<b>Diurétiques thiazidiques</b>	<b>IIb</b>	<b>N ou +</b>	<b>+</b>

## Etat actuel du sujet

### II. L'hypercholestérolémie familiale

#### II.1. Aspect historique:

Dès le 19<sup>e</sup> siècle, des médecins ont associé la présence de xanthomes tendineux avec le développement de l'athérosclérose. Dans les années 1930, Müller et Tannhauser ont identifié le caractère familial de la triade composée de l'hypercholestérolémie, de la présence de xanthomes et de l'apparition de maladies athérosclérotiques à un âge précoce. Dans les années 1940 et 1950, Adlesberg et Wilkinson, grâce à des études de familles, ont avancé et fait évoluer l'idée que cette triade clinique pouvait en fait être d'origine génétique. Au début des années 1960, une étude extensive sur des sujets libanais par Khachaduriana a permis de différencier les HTZ des homozygotes (HMZ), amenant ainsi la première preuve directe de l'héritabilité de cette maladie par un seul gène. (Therrien, 2014).

Le développement des technologies a permis à Gofman *et al.*, dans les années 1950, de démontrer grâce à l'ultracentrifugation analytique que l'HF était liée à l'augmentation sélective d'une seule classe de lipoprotéines, qui est maintenant connue sous le nom de LDL. Grâce à l'évolution qu'a connue la biologie moléculaire dans les années 1970, Goldstein et Brown ont été capable d'identifier la protéine membranaire responsable, sous une de ses formes mutées, de l'HF : le R-LDL. La purification de la protéine a été rendue possible en 1982, le clonage de son ADNc en 1989, la caractérisation de son gène en 1985 et la localisation du gène sur le bras court du chromosome 19 également en 1985. Les années suivantes ont vu se développer les connaissances quant aux rôles du R-LDL dans le métabolisme des lipoprotéines et quant aux mécanismes de régulation contrôlant l'expression de la protéine (Therrien, 2014).

#### II.2. Les formes d'hypercholestérolémie familiale:

L'hypercholestérolémie familiale est le trouble héréditaire le plus commun des lipides. Elle a une forme héréditaire autosomique dominante majeure avec des formes autosomiques récessives rares également décrites.

L'HF est transmis à la descendance comme un trait monogénique co-dominant. Les patients porteurs de deux allèles mutés identiques sont dits homozygotes (HMZ) et présentent un profil clinique grave, leur niveau de LDL-C dépasse souvent 5g/L. Les patients porteurs de deux allèles mutés différents sont dits hétérozygotes composés (HTZC) et présentent un profil clinique similaire à un HMZ. Les patients porteurs d'un seul allèle muté sont dits hétérozygotes (HTZ) et présentent un profil clinique intermédiaire par rapport aux HMZ et aux sujets normaux. Les HTZ ont généralement des taux de LDL-C supérieurs à 1.60 g/L.

## **Etat actuel du sujet**

Les troubles hétérozygotes sont beaucoup plus communes, le nombre de LDL-R est réduit à 50%, le reste de récepteurs est suffisant pour permettre l'internalisation de la même quantité de LDL à la cellule, mais au détriment de la montée de 2 à 3 fois la concentration LDL extracellulaire. Cela fait que ces patients ont un risque élevé de maladies cardiaques ischémique entre 30 et 50 ans, bien que beaucoup d'entre eux aient une durée de vie normale **(Sznajer et al.,2008)**.

### **II.3. Les manifestations biologiques :**

Sur le plan biologique, les manifestations se traduisent par une élévation du taux plasmatique de CT, due à un excès de LDL-C, et de l'apo B. Le taux de HDL est généralement normal ou diminué et les TG sont en principe normales **(Delaye, 2011)**.

### **II.4. Diagnostic de l'HF :**

#### **II.4.1. Quand faut-il penser à l'hypercholestérolémie familiale :**

- MCV précoce dans la famille ou chez un patient (précoce : avant 55 ans chez les hommes et 65 ans chez les femmes).
- Un taux de cholestérol élevé: surtout si le taux de LDL-C est très élevé (>1.90 g/L chez un adulte ou > 1.30 g/L chez un enfant) chez le patient ou dans la famille d'un patient (qui ignore encore son taux de cholestérol).
- Présence d'arc cornéen (surtout avant 45 ans), xanthomes tendineux et éventuellement xanthélasmas (même si ceux-ci sont moins pathognomoniques)

### **II.5. Diagnostic clinique et biochimique :**

Le diagnostic des ADH hétérozygotes repose sur trois critères :

01- valeurs de LDL-C et de CT du plasma supérieurs à 95% de l'intervalle des valeurs normales de la population générale. Les taux de TG et de VLDL sont normaux et les valeurs de HDL-C sont légèrement diminuées.

02- Signes cliniques: comme les xanthomes tendineux et/ou cutanés et/ou l'arc cornéen qui aident à diagnostiquer la maladie.

03- antécédents familiaux: approximativement 50% des familles consanguines présentent des symptômes cliniques et au minimum un descendant souffre de l'hypercholestérolémie **(Delaye, 2011)**.

## **Etat actuel du sujet**

### **II.6. La prise en charge de l'hypercholestérolémie familiale :**

#### **II.6.1. Le régime hygiéno-diététique :**

Les mesures hygiéno-diététiques sont un aspect important du traitement de l'HF. Tous les patients atteints d'HF devraient être conseillés sur leur mode de vie, les modifications alimentaires contribuent à l'amélioration du profil lipidique plasmatique, même si celles-ci sont insuffisantes pour atteindre les objectifs souhaités sur les LDL-C avec un taux variable de réduction de LDL-C. En général une diminution de l'ordre de 10 à 15 % peut être obtenue chez la plupart des individus (**Menard, 2016**).

#### **II.6.2. L'alimentation :**

Comme pour la prise en charge d'une hypercholestérolémie non familiale, les mesures à recommander sont :

- Une réduction des apports de graisses (< 35 % de l'apport énergétique total)
- Réduction du cholestérol alimentaire (< 300 mg/jour).
- Réduction essentiellement de l'apport en acides gras saturés (< 7% de l'apport en énergie)
- Utilisation de stanol végétal ou d'esters de stérols 2 g / j.
  
- Utilisation de fibres solubles 10-20 g / j (**Durand et al., 2011**).

## **Etat actuel du sujet**

### **III. L'Hypercholestérolémie et la biologie moléculaire :**

#### **III.1. Analyser le génome :**

Tous les individus d'une même espèce ont en commun le même génome, c'est -à- dire la même panoplie de gènes et de séquences non codants. Pourtant ils diffèrent par un ensemble de caractéristiques visibles (traits physiques) ou invisibles (biologique), constituant le phénotype. Celui-ci est conditionné par l'ensemble des diversités individuelles des produits d'expression du génome, protéines et ARN. Ces variations intraspécifiques sont sous-tendues par des différences de séquences individuelles de DNA dont l'ensemble, touchant des millions de sites sur le génome, est appelé génotype. C'est cet assortiment de variant allélique qui constitue la singularité d'un individu issu d'une reproduction sexuée. Cette diversité est d'origine mutationnelle, associant des variations apparemment neutres ou polymorphismes, et des mutations plus ou moins pathogènes (**Cavazzana-Calvo, 2012**).

#### **III.2. Le diagnostic et le dépistage en cascade génétique de l'HF:**

L'HF est une maladie qui présente un parcours paradoxal : c'est une des maladies génétiques les plus fréquentes dont les porteurs ne sont qu'exceptionnellement vus dans les consultations de génétique.

Il est évident que l'identification d'un ou des gènes mutés fournit un diagnostic précis d'HF, ce qui n'est pas toujours le cas avec un diagnostic clinique d'HF. Les tests génétiques sont recommandés par la plupart des directives concernant l'HF, en particulier si le LDL-C n'est pas nettement élevé, la détection d'une mutation causale est importante pour les décisions de traitement. Le dépistage en cascade est un moyen efficace et rentable. Le premier patient diagnostiqué est appelé le patient index. Ses parents de premier degré ne font l'objet d'un dépistage que pour la mutation détectée. Cela est répété pour les parents de premier degré (plus âgés et plus jeunes) de chaque personne nouvellement détectée qui est touchée. En raison de l'hérédité autosomique dominante, la probabilité de trouver la mutation chez un parent au premier degré est de 50% (**Gaudet, 2012**).

#### **III.3. Les défis des tests génétiques et le dépistage en cascade:**

Les tests génétiques et le dépistage en cascade en famille ont été proposés comme la stratégie la plus rentable pour la détection des cas d'HF. Toutefois, la mise en oeuvre de ces lignes directrices a été limitée en raison de la faible disponibilité, faible débit et les coûts élevés des tests génétiques traditionnels, la livraison fragmentée de services et le manque d'investissement dans l'identification des cas index (**Lefranc et al., 2005**).

## **Etat actuel du sujet**

### **III.4. Les défis de dépistage en cascade :**

Le succès du programme de dépistage dépend si les cas index fournissent un consentement de ces proches pour le dépistage et l'adoption de la famille dans le programme. Toutefois, la recherche indique que le consentement donné par le cas index à ces membres de la famille contactés pour le dépistage est sous-optimal avec un nombre important de refus. Plus loin, il est prouvé que, même après que le consentement a été donné, l'adoption est comparativement faible malgré les tentatives répétées d'engager les membres d'une famille (**Gros, 2014**).

### **III.5. Diagnostic moléculaire: nouvelles méthodes de détection :**

Plusieurs méthodes de test moléculaire sont utilisées pour détecter des mutations dans l'un des gènes d'HF établis. Le dépistage a été conventionnellement entrepris par l'amplification PCR. Le séquençage de Sanger a démontré sa valeur, mais s'est avéré coûteux avec d'autres inconvénients qui sont le temps et le travail relativement intensif et ce problème est en grande partie surmonté par le séquençage de prochaine génération (NGS) où plusieurs gènes peuvent être analysés immédiatement avec sa capacité à entreprendre un séquençage parallèle relativement rapide. Le NGS a démontré des niveaux élevés de spécificité et de sensibilité en particulier lorsqu'il est combiné avec des critères cliniques (**Denis et al., 2012**).

### **III.6. Les gènes associés à l'HF :**

Du point de vue génétique, la maladie est causée par des mutations dans des gènes affectant le drainage des particules de LDL de la circulation, entraînant une augmentation à la fois des LDL-C et du CT. La cause la plus fréquente de l'HF est la mutation du gène codant pour le LDL-R. À l'heure actuelle, plus de 1701 variantes sont rapportées, cela représente plus de 90% des mutations de l'HF. Suivi de mutations dans le gène de l'apo B qui représentent de 5 à 10% des mutations de l'HF, et rarement des mutations dans le gène de la PCSK9 qui touche environ 1% des individus (**Barrat, 2016**).



## **Matériel et Méthode**

### **. Protocole expérimentale :**

#### **1. But :**

Le but à travers cette étude expérimentale est

- de suivre l'évolution des paramètres lipidiques (cholestérol, triglycérides, HDL, LDL) chez les malades de sexes masculins et féminins âgés entre 34 ans à 77 ans et atteints une hypercholestérolémie familiale.
- de voir les facteurs de risque lié à cette pathologie a travers des questionnaires donnés aux patients le moment de stage

#### **2. Site de l'étude**

Le travail à été réalisé au sein de laboratoire centrale d'analyse de l'hôpital ain tadless au niveau de daïra de ain tadless-MOSTAGANEM, durant la période de mois de février jusqu'à avril 2018, pendant laquelle on a procédé à des analyses de plasma sanguine, pour estimé le taux de cholestérol, triglycérides, LDL, HDL, chez une population hypercholestérolémiques.

#### **3. Population étudiée :**

Notre étude a été portée sur 20 cas, dont 13 patients de sexe féminin, et 7 patients de sexe masculin, et la tranche d'âge comparer entre 34 et 77 ans provenant de trois groupes différents, ces patients sont souffres d'une hypercholestérolémie, qui est parfois associés avec d'autre pathologies (diabète, dyslipidémie...)

#### **4. Recueil des données :**

Chez tous les participants, nous avons recueillie certaines informations (fiche d'exploitation), que nous avons notées sur la fiche de recueil de données.

Cette fiche comprend les paramètres suivants :

- Les variables sociodémographiques : l'âge, le sexe. IMC
- Les variables cliniques comprenaient : antécédents familiaux d'HF
- Activité physique : régulière, occasionnelle, aucune
- L'alimentation : nombre de repas par jour, types de repas.

##### **4.1. Questionnaire individuel :**

Les informations sont recueillies en s'appuyant sur un questionnaire de base complété par les patients sélectionnées. Le questionnaire a été développé, évalué et testé par des études antérieures. Il a été administré de manière standardisée aux patients. Le questionnaire a été développé, évalué et testé par des études antérieures. Il a été administré

## Matériel et Méthode

de manière standardisée aux femmes. Les informations recueillies par le questionnaire de base comprenaient:

- Age ; Taille ; Poids.
- Indice de Masse Corporelle (IMC : poids/ taille<sup>2</sup>, kg/m<sup>2</sup>).
- Exposition et/ou la consommation de certains produits
- L'activité physique
- Consommation alimentaire
- La présence d'antécédents familiale d'HF et de MCV

### 5. Paramètres biochimiques et biologiques :

Les données biologiques comprenaient le taux d'un bilan lipidique (HDL, LDL, triglycéride, cholestérol total)

La dyslipidémie a été définie par une triglycéridémie  $\geq 2\text{g/l}$  et/ou un taux sanguin de HDLc  $<0,4\text{g/l}$  et/ou de LDLc  $\geq 1\text{g/l}$ , et/ou une cholestérolémie  $\geq 2\text{g/l}$

#### 5.1. Le prélèvement sanguin et préparation des échantillons :

Les échantillons sanguins sont prélevés par une ponction veineuse, au niveau du pli du coude, chez les sujets à jeun. Le sang est par la suite recueilli dans des tubes héparinés (héparinate de lithium), préalablement étiquetés et numérotés pour chaque patient. Le matin à jeun (over night fasting  $\geq 12$  heures de jeûne), puis centrifugé à 40000 tr/min pendant 10min.

Les surnageant ont été transférés dans des tubes Eppendorf, puis stockés et conservés a une température de  $-4^{\circ}\text{C}$ .

#### 5.2. Détermination des teneurs en cholestérol plasmatique : (Kit Spinreact).

Le cholestérol total est dosé sur le sérum total et par des méthodes enzymatiques. Par l'action d'une enzyme, le cholestérol ester hydrolase, les ester de cholestérol sont hydrolysés en cholestérol libre. Le cholestérol libre formé ainsi que celui préexistant, sont oxydés par une cholestérol-oxydase en A 4 cholesterone et peroxyde d'hydrogène. Ce dernier en présence de

## Matériel et Méthode

peroxydase, oxyde le chromogène en un composé coloré en rouge. La concentration en quinoneimine colorée, mesurée à 505 nm, est proportionnelle à la quantité de cholestérol contenu dans l'échantillon.

### 5.3. Détermination des teneurs en HDL : (Kit Spinreact)

Le cholestérol-HDL est une lipoprotéine qui est considérée comme étant du bon cholestérol, il est véhiculé vers le foie pour être métaboliser et excréter sous forme de sels biliaires, il n'est pas athérogène par opposition au reste du cholestérol lié à la fraction VLDL-LDL. Après une précipitation par l'acide phosphotungstique en présence d'ions magnésium, les chylomicrons et les lipoprotéines de faible densité (LDL) et de très faible densité (VLDL) contenus dans le sérum ,on procède au dosage enzymatique des lipoprotéine de haute densité (HDL) contenue dans le surnageant obtenue après centrifugation.

### 5.4. Détermination des teneurs en LDL : (Kit Spinreact)

Fraction du cholestérol contenue dans les lipoprotéines de type LDL. Celui-ci correspond à l'essentiel du cholestérol transporté dans le sang. La formule de Friedewald permet de calculer la valeur du cholestérol -LDL à partir du cholestérol total, du cholestérol HDL et des triglycérides.

La méthode de calcul des LDL -cholestérol de Friedewald

$LDL\text{-Cholestérol (en g/L)} = (\text{Chol. total}) - (\text{Chol. des HDL}) - (\text{Triglycérides}) / 5.$

### 5.5. Détermination des teneurs en triglycérides plasmatique : (Kit Spinreact)

Les triglycérides sont déterminés après hydrolyse enzymatique en présence d'une lipase. L'indicateur est la quinoneimine formée à partir du peroxyde d'hydrogène, 4-aminoantipyrine et 4-cholorophénol sous l'action de la peroxydase. La concentration en triglycérides est déterminée à une longueur d'onde de 505 nm.

## 6. Analyse statistique

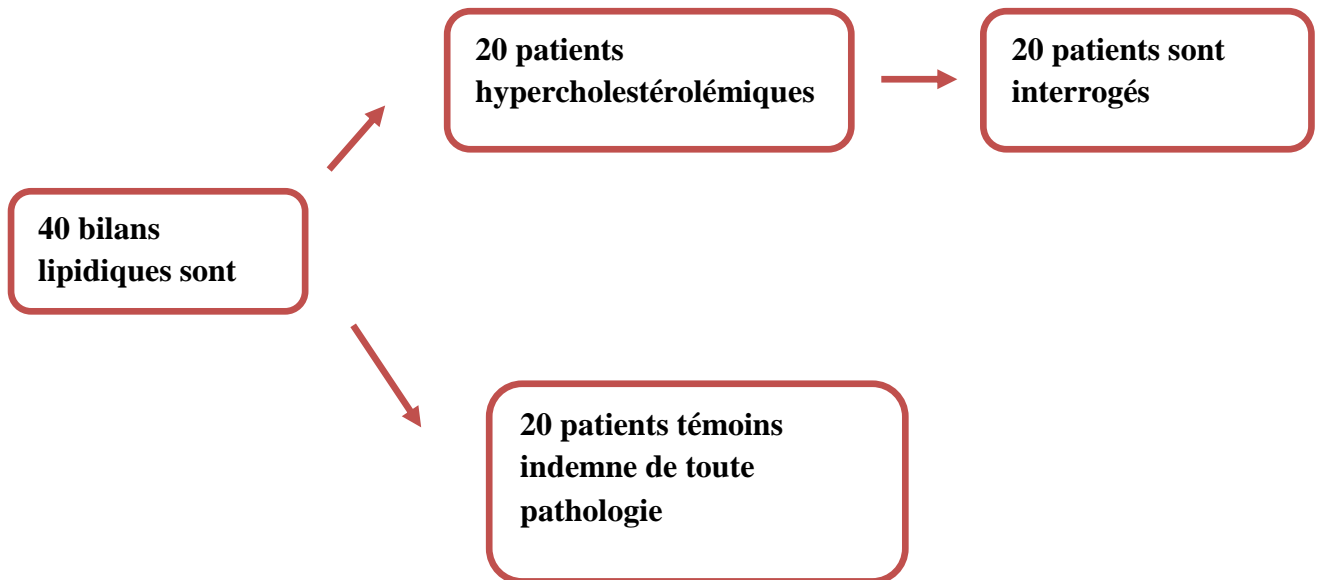
Les résultats sont présentés sous forme de moyenne  $\pm$  écart type. Après analyse de la variance, la comparaison des moyennes entre les deux groupes hommes et femmes est réalisée par le test « t » de Student pour les différents paramètres : Hommes et femmes témoins comparées aux Hommes et femmes hypercholestérolémiques : \*  $p < 0,05$  différence significative ; \*\*  $p < 0,01$  différence très significative.

## Résultat et interprétation

### Résultats et interprétation :

#### 1. Caractéristiques de la population étudiée

40 bilans lipidiques ont été réalisés au niveau d'EPH ain tadless-MOSTAGANEM dans le but de rechercher des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale, 20 patients ont présenté une hypercholestérolémie (CT et LDL-C élevés).



## Résultat et interprétation

### 1.1. La répartition des patients en fonction de sexe :

D'après les résultats on note que les femmes (environ 65%) sont plus touchées que les hommes (environ 35%)

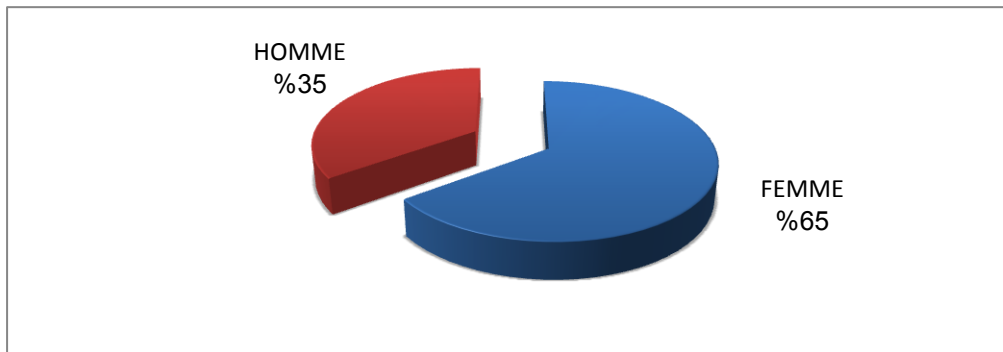


Figure 2 : la répartition d'hypercholestérolémie en fonction de sexe

### 1.2. La répartition des patients hypercholestérolémiques selon l'IMC :

Notre étude montre que les patients qui ont un poids plus de 70kg sont les plus touchés par l'hypercholestérolémie par rapport au patients qui pèse de 60kg jusqu'à 70kg, en effet les patients qui pèse moins de 60kg sont moins touchés par l'hypercholestérolémie.

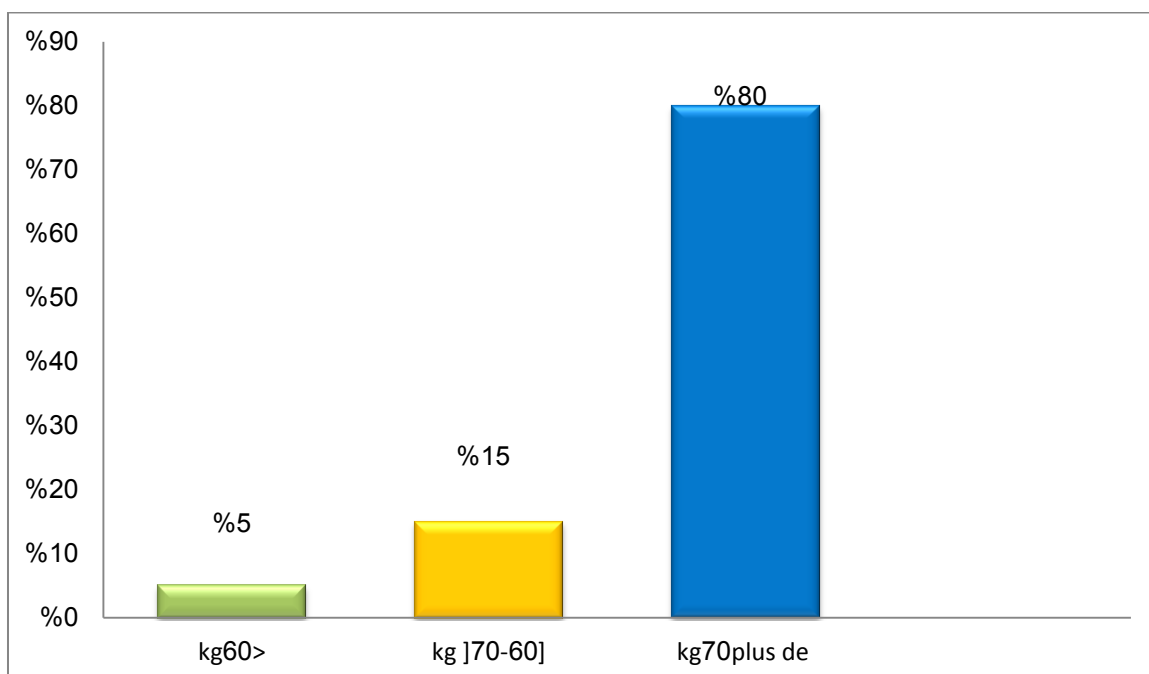


Figure 3: répartition des patients hypercholestérolémique selon leur l'IMC

## Résultat et interprétation

Cette répartition montre que les patients qui ont un poids plus de 70kg sont les plus touchés par l'hypercholestérolémie par rapport au patients qui pèse de 60kg jusqu'à 70kg, en effet les patients qui pèse moins de 60kg sont moins touchés par l'hypercholestérolémie.

### 1.3. La répartition des patients hypercholestérolémique selon l'âge :

La figure n montre que 65% des patient sont âgés entre (60 -80 ans)

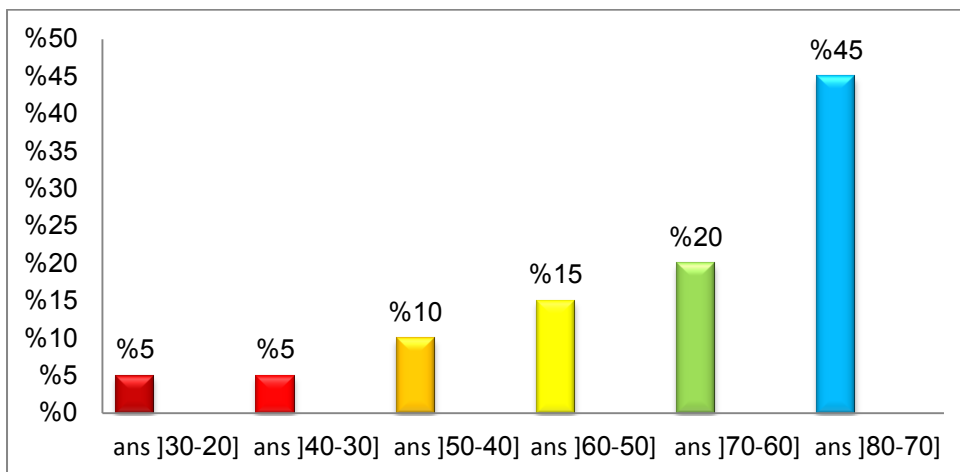


Figure 4 : la répartition des hypercholestérolémique selon les tranches d'âge

### 1.4. Pathologies associées chez les patients hypercholestérolémiques :

La figure montre que les patients hypercholestérolémique ont des pathologies associées, la majorité des patients hypercholestérolémique sont des diabétiques

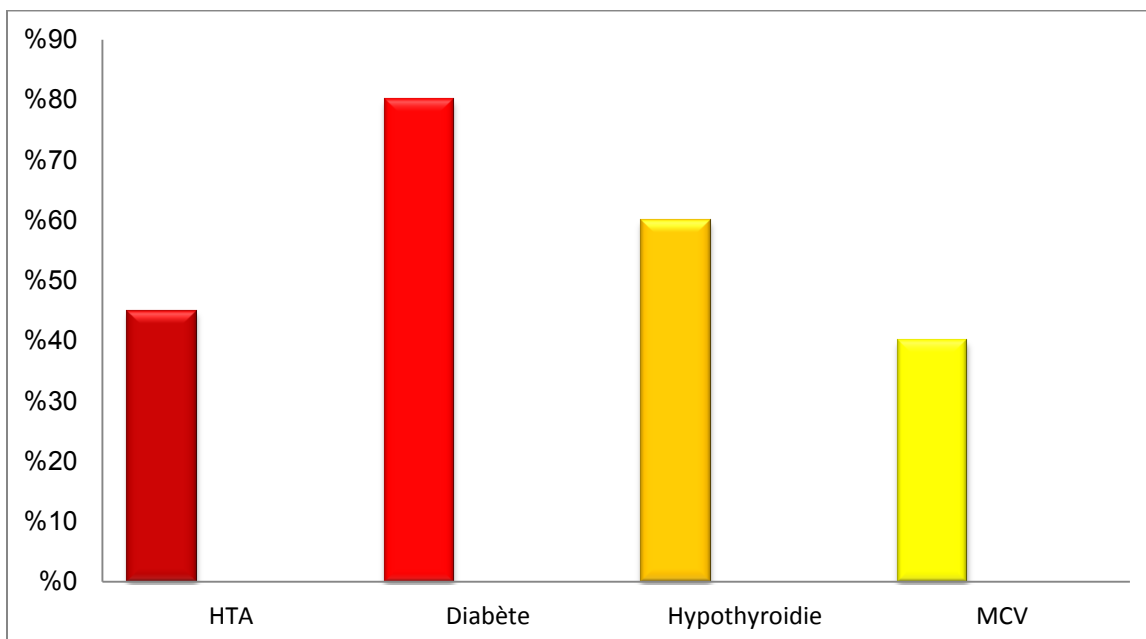


Figure 5 : la présence des pathologies associées chez les patients hypercholestérolémiques

## Résultat et interprétation

### 2. Tableau 5 : Exposition et/ou la consommation de certains produits chez les patients hypercholestérolémiques :

Question (Les produits à consommer)	Nombre des patients qui disent OUI	Nombres des patients qui disent NON
Alcool	1 (5%)	19 (95%)
Tabac	3 (15%)	17 (85%)

### 3. Tableau 6 : L'activité physique :

	Nmbr des patients qui disent OUI	Nmbr des patients qui disent NON
Qst (Activité physique)	09 (45%)	11 (55%)

### 4. Tableau 7 : Carnet alimentaire :

Les questions	Le nombre des patients qui disent OUI	Le nombre des patients qui disent NON
Consommer des produits lipidiques	17 (85%)	03 (15%)
Faire un régime	02 (10%)	18 (90%)
Manger des produits sucrés	13 (65%)	07 (35%)
Manger des produits riche en protéines (poisson, viandes, produits laitiers)	18 (90%)	02 (10%)

D'après le questionnaire on remarque que la majorité des hypercholestérolémiques ne font pas d'activités physiques et consomment le tabac.

Le questionnaire a révélé aussi que les patients ne respectent aucun régime alimentaire et mangent beaucoup de produit riche en gras saturé en protéines et en sucre.

### 5. Tableau 8 : La présence d'antécédents familiale d'HF et de MCV :

Dans cette étude, 55% des patients ont des antécédents familiaux d'HF et 80% des patients ont des antécédents familiaux des MCV

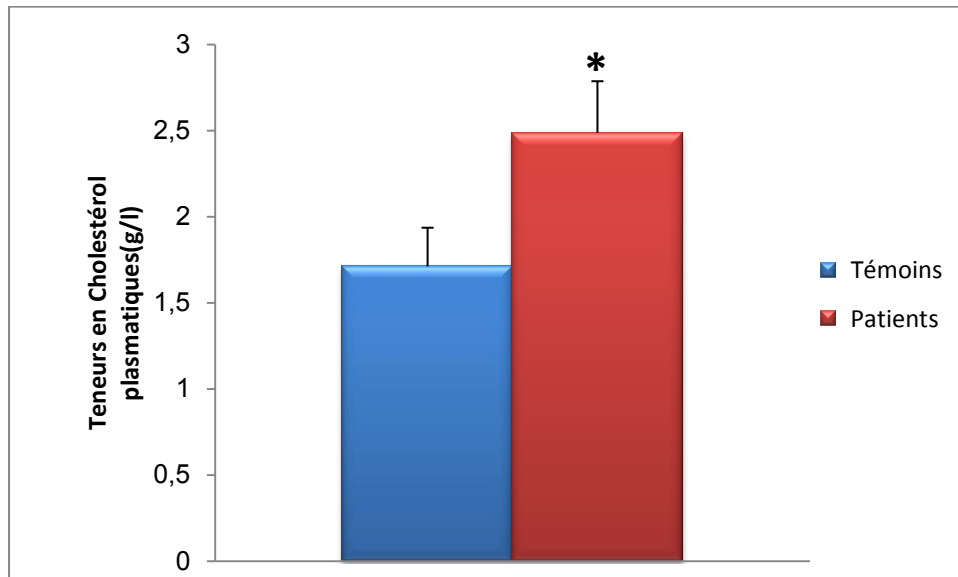
Question	Nombre des patients qui disent OUI	Nombre des patients qui disent NON
La présence d'antécédents familiaux d'HF	11 (55%)	09 (45%)
La présence d'ATCD familiaux des MCV	16 (80%)	04 (20%)

## Résultat et interprétation

### 6. Paramètres biochimiques :

#### 6.1. Teneurs plasmatiques en cholestérol et triglycéride chez les patients comparés à leurs Témoins :

Les teneurs plasmatiques en cholestérol et en triglycérides sont augmentées significativement chez les patients avec hypercholestérolémie familial comparées aux valeurs obtenues chez les témoins.

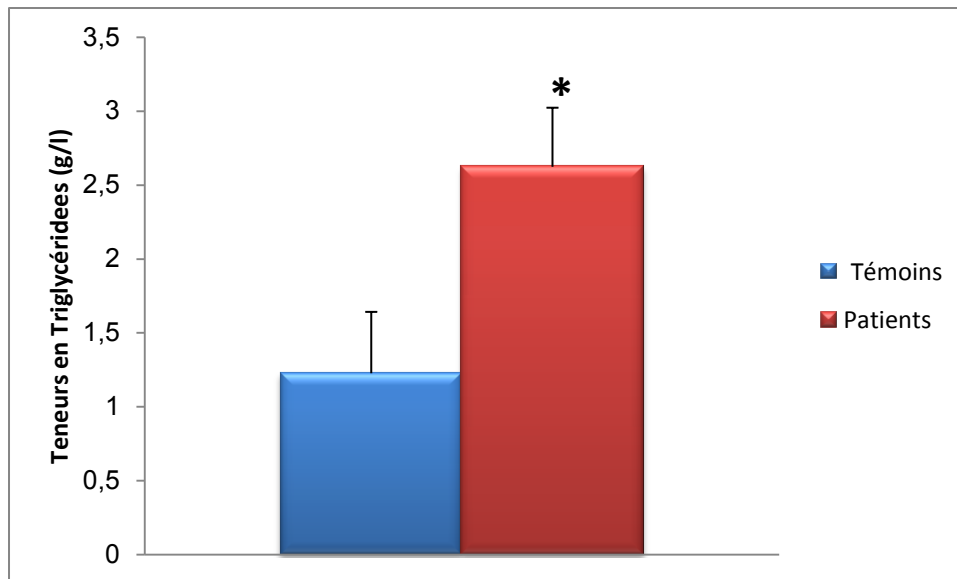


**Figure 6 : teneurs plasmatiques en cholestérol chez les patients avec hypercholestérolémie comparé a leurs les témoins**

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Écart type. La comparaison des moyennes entre les différents groupes est effectuée deux à deux par le test « t » de student : Groupe hypercholestérolémie familial comparé au groupe témoin: \*  $P < 0,05$ . \*\*  $P < 0,01$ .



## Résultat et interprétation



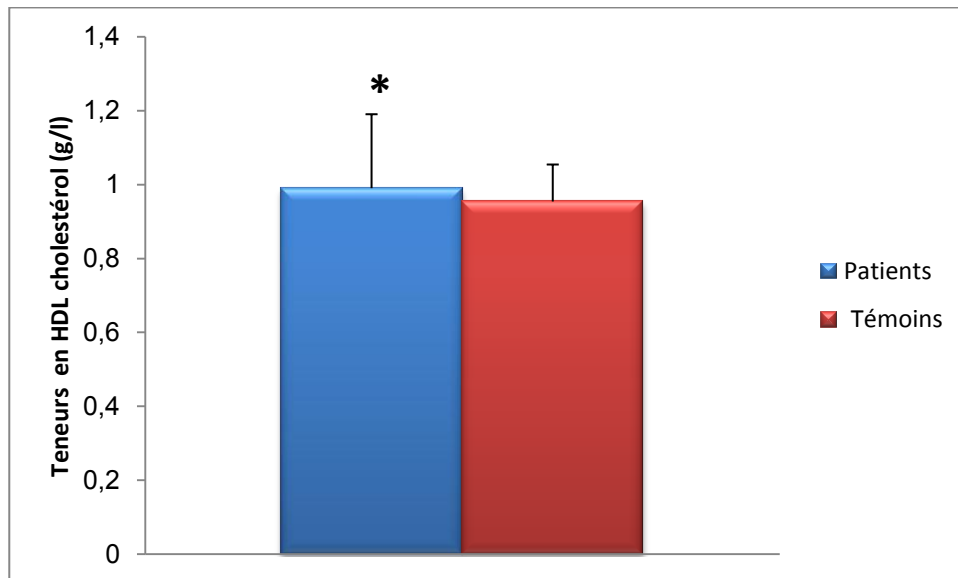
**Figure 7 : teneurs plasmatiques en triglycérides chez les patients avec hypercholestérolémie comparé a leurs les témoins**

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Écart type. La comparaison des moyennes entre les différents groupes est effectuée deux à deux par le test « t » de student : Groupe hypercholestérolémie familial comparé au groupe témoin: \*  $P < 0,05$ . \*\*  $P < 0,01$ .

## Résultat et interprétation

### 6.2. Teneurs plasmatiques en HDL-cholestérol chez les patients avec hypercholestérolémie comparés a leurs les témoins :

Aucune différence significative n'est observée concernant les teneurs plasmatiques en HDL cholestérol chez les patients avec hypercholestérolémie familial comparées aux valeurs obtenues chez les témoins.



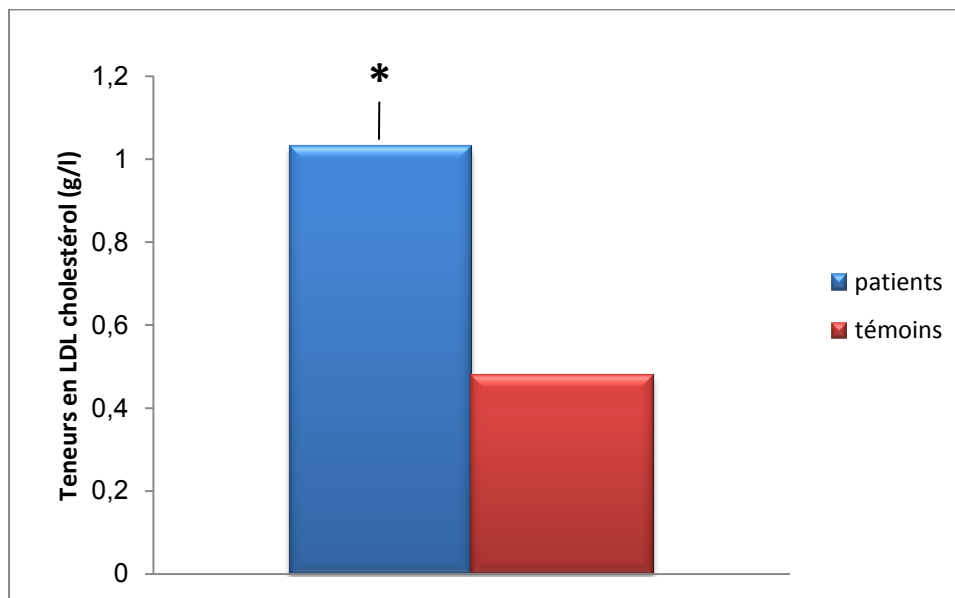
**Figure 8 : teneurs plasmatiques en HDL cholestérol chez les patients avec hypercholestérolémie comparé a leurs les témoins**

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Écart type. La comparaison des moyennes entre les différents groupes est effectuée deux à deux par le test « t » de student : Groupe hypercholestérolémie familial comparé au groupe témoin: \*  $P < 0,05$ . \*\*  $P < 0,01$ .

## Résultat et interprétation

### 6.3. Teneurs plasmatiques en LDL-cholestérol chez les patients avec hypercholestérolémie comparés a leurs les témoins :

La figure montre que les teneurs plasmatiques en LDL cholestérol sont augmentées significativement chez les patients avec hypercholestérolémie familial comparées aux valeurs obtenues chez les témoins.



**Figure 9 : teneurs plasmatiques en LDL cholestérol chez les patients avec hypercholestérolémie comparé a leurs les témoins**

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Écart type. La comparaison des moyennes entre les différents groupes est effectuée deux à deux par le test « t » de student : Groupe hypercholestérolémie familial comparé au groupe témoin: \*  $P < 0,05$ . \*\*  $P < 0,01$ .

## Discussion

### Discussion :

Cette étude a été réalisée dans laboratoire centrale de l'hôpital d'ain tadless – MOSTAGANEM pendant une période de 2 mois.

Nous avons suivi 20 individus de deux sexes âgés de 34 ans à 77ans, parmi les quels 07 hommes et 13 femmes. Il s'agissait d'une étude essentiellement descriptive des aspects épidémiocliniques de l'hypercholestérolémie familiale. **(Georges, 2015)**

L'hôpital accueille chaque jour des patients souffrants de pathologies cardiovasculaires parmi lesquelles l'hypercholestérolémie qui constitue un premier motif de consultation.

L'ensemble de patients inclus dans cette étude, montre que les femmes sont les plus touchés par l'hypercholestérolémie **(Sereni et al., 2016)** d'après la répartition selon leur sexe on voit 65% femmes atteints par cette maladie par rapport au 35% d'hommes hypercholestérolémique d'après une étude les femmes consomment plus les produits laitiers et ne pratiquent aucune activité physique (femmes de foyer). **(Nicole, 2015)**

pour la tranche d'âge des patients qui nous suivons, la tranche prédominante est celle des [70-80 ans ] avec 45% pour les deux sexes, suivi [60-70]ans avec 20%, et des [50-60]avec 15%, suivi [40-50]avec 10%, et enfin pour [30-40]et [20-30] avec 5%, alors la tranche d'âge qui a un risque d'atteindre une hypercholestérolémie c'est celle de [60-80] à cause de manque d'activité physique et manque d'un régime alimentaire sain . **(Similowski et al., 2004)**

Ce qui concerne la présence des pathologies associées, 45% des patients atteints la maladie d'HTA, ce dernier est l'un des facteurs de risques de cardio-vasculaire **(Masson, 2017)**.

80% des patients atteignent un diabète qui suit à une perturbation dans le métabolisme glucidique. **(Popelier, 2006)**, 60% des patients atteignent à une hypothyroïdie, dans ce cas la décomposition du cholestérol est réalisée de manière retardée et on constate une croissance de la concentration totale de cholestérol, ainsi que du cholestérol LDL défavorable. **(Bendouida et al., 2015)** et 40% atteint d'une Maladie cardio-vasculaire, il existe une relation linéaire entre le risque cardio-vasculaire et les taux de cholestérol total, et de LDL cholestérol, cette relation a été mise en évidence par l'hypercholestérolémie familiale. **(Bakehe, 2013)** Nos résultats indiquent une dyslipidémie caractérisée par une hypertriglycéridémie (le taux de triglycéride est élevé chez les patients hypercholestérolémie) sont des anomalies du niveau

## Discussion

des lipides dans l'organisme. Elles se définissent par une augmentation des concentrations de cholestérol et/ou de triglycérides dans le sang. **(Lecerf, 2002)**.

L'activité physique pourrait également avoir une importance, mais en agissant principalement sur le HDL-C, son action sur le LDL-C est très modeste **(Chevallier, 2011)**.

En effet, l'activité physique induit la baisse de pression artérielle, améliore l'équilibre glycémique, favorise l'élévation du bon cholestérol (HDL-C) et diminue la résistance à l'insuline **(Stellman, 2017)**, dans notre population 55% patients hypercholestérolémique ne pratiquent aucune activité physique. Le tabagisme est un facteur de risque retrouvé chez 15% des hypercholestérolémies enquêtées, bien qu'une consommation excessive d'alcool ait été évoquée par certains chercheurs comme facteur de risque de l'hypercholestérolémie **(Philippe et al., 2013)**, dans notre étude 5% alcoolisme. Pour leur carnet alimentaire, 85% des patients consomment des produits lipidique se qui implique l'élévation du taux de cholestérol total et LDL Cholestérol, ainsi que la consommation des produits sucrée (65%) qui implique la perturbation des métabolismes lipidique **(Menard, 2017)**. Il y'a 90% des patients qui ne respecte pas leur régime alimentaire, cela un facteur de risque pour ses hypercholestérolémiques.

Aussi la présence des antécédents familiaux chez les patients, (55%) des patients ont des antécédents familiaux d'HF. 80% des patients ont des antécédents familiaux des MCV. L'hypercholestérolémie familiale (HF) est une dyslipidémie héréditaire caractérisée par une élévation permanente et isolée des LDL circulantes. C'est une affection génétique résultant d'une mutation du gène codant pour le récepteur membranaire des LDL (Apo B, E). Sa transmission est autosomique dominante monogénique [2-4]. Il existe deux formes cliniques : la forme hétérozygote, souvent silencieuse, mais diagnostiquée, quel que soit l'âge. La forme homozygote, très rare, sévère et caractérisée par la présence dès l'enfance. **(Bodaghi, 2016)**.

Les teneurs plasmatiques en cholestérol sont augmentés chez les patients par rapport aux valeurs obtenus chez les témoins, Le cholestérol est une substance grasseuse dont votre corps a besoin pour constituer ses cellules et fabriquer certaines hormones. Il est transporté dans tout votre corps par la circulation sanguine. Une petite quantité de cholestérol est suffisante pour combler les besoins du corps. Lorsqu'il y a une trop grande quantité de cholestérol dans votre sang, vous avez un taux de cholestérol élevé. Il s'agit d'un trouble fréquent. Le taux de cholestérol augmente généralement avec l'âge et peut accroître votre risque de maladie

## Discussion

d'hypercholestérolémie, d'accident vasculaire cérébral (AVC) et de maladie vasculaire périphérique. **(Monclar, 2015).**

Les teneurs de triglycérides chez les patients sont élevés comparés aux valeurs chez les témoins. La Hypertriglycéridémie est souvent provoquée ou empirée par des facteurs tels que l'obésité, le diabète mauvais réglé et un mode de vie sédentaire. Des triglycérides sont exigés dans le sang pour servir de source d'énergie, mais quand il y a un excès, augmentation de ces graisses le risque de maladie d'hypercholestérolémie et des maladies cardiaques, rappe et d'autres problèmes de santé. **(debry, 2011).**

Les HDL sont des lipoprotéines responsables du transport du cholestérol vers le foie où il pourra être éliminé. Cette fonction permet d'éviter l'accumulation de cholestérol dans les vaisseaux sanguins et donc d'éviter les risques d'athérosclérose. C'est pour cela que les HDL sont qualifiées de bon cholestérol, Nos résultats montre que le d'HDL-C chez les hypercholestérolémiques est un peu élevé par rapport aux témoins, l'augmentation de cholestérol dans le sang se combine avec une augmentation d'HDL-C et cette augmentation combine a une hypercholestérolémie. **(Artigou, 2015).**

Les LDL sont un groupe de lipoprotéines de types et de tailles variables, leur fonction est de transporter le cholestérol, libre ou estérifié, dans le sang et à travers le corps pour les apporter aux cellules. Les LDL sont produites par le foie à partir des lipoprotéines de très basse densité

Les teneurs de LDL-C à un pourcentage plus que les valeurs des témoins, L'hypercholestérolémie familiale est une maladie caractérisée par une élévation du LDL-C, ces taux anormalement élevés de LDL-C sont liés à sa mauvaise élimination de la circulation sanguine. Ce 'Mauvais cholestérol' peut s'accumuler au niveau : des artères et de la peau. **(Dupin, 2014)**

## **Conclusion**

### **Conclusion :**

L'hypercholestérolémie familiale (HF) est une dyslipidémie héréditaire caractérisée par une élévation permanente et isolée des LDL circulantes, malgré sa fréquence élevée à l'échelle mondiale, elle reste encore sous-diagnostiquée dans la population générale et partiellement élucidée sur le plan génétique. Peu de données ont été publiées en Algérie sur cette pathologie.

Le cholestérol est la substance lipidique la plus abondante du monde animal (dont humain) et la plus importante d'un point de vue métabolique. Le cholestérol total comprend le cholestérol HDL, souvent appelé « bon » cholestérol et le cholestérol LDL, souvent appelé « mauvais » cholestérol. Les molécules HDL et LDL ont reçu ces surnoms populaires à cause de leurs fonctions différentes dans notre organisme: tout généralement, on peut dire que les LDL amènent le cholestérol dans les cellules, et les HDL enlèvent et nettoient l'excès des artères.

L'augmentation de la cholestérolémie totale, par augmentation de la fraction LDL-cholestérol, induite par un régime riche en cholestérol et en graisses saturées.

Toutes les études épidémiologiques mettent en évidence une corrélation positive, statistiquement significative, entre la quantité de cholestérol et de graisses saturées dans l'alimentation et les concentrations de cholestérol total et de LDL-cholestérol plasmatiques ; une corrélation positive, statistiquement significative, entre la quantité de cholestérol et de graisses saturées dans l'alimentation et la fréquence des complications cardiovasculaires ischémiques, coronariennes en particulier ; et, enfin, une corrélation positive, statistiquement significative, entre les concentrations de cholestérol total et de LDL-cholestérol plasmatiques et la fréquence des complications coronariennes.

Nos résultats indiquent que l'hypercholestérolémie familiale entraîne une augmentation des teneurs plasmatiques en cholestérol, triglycérides et LDL-c et une diminution de HDL-c.

D'après le questionnaire de carnet alimentaire les personnes qui atteignent une hypercholestérolémie ne suivent aucun régime alimentaire, d'autre part il y a des personnes qui ont des antécédents familiaux c'est-à-dire leurs parents ont une hypercholestérolémie ou une maladie cardiovasculaire.

## Référence bibliographique

### Référence bibliographique :

1. **André Grimaldi – (2014)** Guide pratique du diabète page- 65.
2. **Abdelhamid Bentounès, Michel Safar – (2011)** L'hypertension artérielle : pratique clinique - Page 8.
3. **Alan Stevens, James Lowe, Barbara Young – (2015)** Anatomie pathologique: - Page 86.
4. **Andrew Read, Dian Donnai, Yves Sznajer – (2008)** Génétique médicale: De la biologie à la pratique clinique - Page 298.
5. **Alves AC, Etxebarria A, Soutar AK, Martin C, Bourbon M.** Novel functional APOB mutations outside LDL-binding region causing familial hypercholesterolaemia. Hum Mol Gen. 2013 Nov 13. 23(7) : 1817–28.
6. **BRUNO.. SAINT JORE – (2015)** GENETIQUE DE L'HYPERCHOLESTEROLEMIE FAMILIALE page 103.
7. **Cédric Menard – (2017)** Quelle alimentation pour l'hypothyroïdie ?
8. **Eric Garbarz (2012)-** Cuisine Anti-cholestérol : Diabète, hypertension, surpoids
9. **Francine Hirszowski, Francis Diez, François Boureau – (2016)** La douleur, le réseau et le médecin généraliste - Page 79.
10. **Jean-Yves Artigou, Société française de cardiologie, Jean-Jacques Monsuez – (2007)** Cardiologie et maladies vasculaires - Page 114.
11. **Julien Emkeyes Bensaïd – (2016)** Bénéfices du diagnostic génétique de l'hypercholestérolémie- page 95-102.
12. **Jean-François Toussaint – (2003)** L'athérosclérose: physiopathologie, diagnostics, thérapeutiques.
13. **Hervé Dombret (2015)** Utilisation des facteurs de croissance hématopoïétiques: guide pratique- page 56.
14. **Goldstein JL, Brown MS.** History of science. A Golden Era of Nobel Laureates. Science. 2012 Nov 23; 338(6110):1033-4.
15. **Karine Marangon – (2015)** Marqueurs biologiques de l'oxydation des lipoprotéines- page 33.
16. **Kathleen M Botham, Anthony Weil, Victor W Rodwell – (2017)** Biochimie de Harper: - Page 259.
- 17.
18. **Lee SH.** Update on Familial Hypercholesterolemia: Diagnosis, Cardiovascular Risk, and Novel Therapeutics. Endocrinol Metab. 2017; 32(1): 36-40.
19. **Laurent Larifla – (2012)** Athérosclérose, hypertension, thrombose.
20. **Marina Carrère d'Encausse, Michel Cymes, Charlotte Tourmente – (2007)** Les maladies cardiovasculaires- page 58.
21. **Mickey Stanley, Patricia Gauntlett Beare – (2005)** Soins infirmiers en gériatrie: vieillissement normal et pathologique – page 122.
22. **Marion Monclar - 2014** Etat des lieux de la prise en charge de l'Hypercholestérolémie ...
23. **Moriss (2014)** Biologie et pathologie du coeur et des vaisseaux - Page 377.
24. **Maxime Pellegrin – (2010)** Exercice Physique Et Atherosclerose.
25. **Nordestgaard B, et al.** Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary

## Référence bibliographique

- heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J. 2013 Aug 15; 34(45): 3478-90.
26. **O. Goulet, D. Turck, M. Vidailhet – (2012)** Alimentation de l'enfant en situations normale et pathologique- page 102.
  27. **Philippe Carrère – (2016)** HTA, obésité, précarité en Guadeloupe : l'enquête Consant - Page 46.
  28. **Société d'agriculture, commerce, sciences et arts de la Marne (France) – (2013)** Séance Publique - Page 195.
  29. **Slimane MN, Pousse H, Maatoug F, Hammami M, Ben Farhat MH.** Phenotypic expression of familial hypercholesterolaemia in central and southern Tunisia. Atherosclerosis. 1993 Dec; 104(1-2):153-8.
  30. **Watts FG, et al.** Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation. J Clin Lipidol. 2014 Jan 16; 8(2): 148-72.
  31. **Xavier Girerd, Sophie Digeos-Hasnier, Jean-Yves Le Heuzey – (2011)** Guide pratique de l'hypertension artérielle.

## Annexe

### ANNEXE

**Tableau A1 :** Teneurs plasmatique en cholestérol total des hypercholestérolémique comparés aux témoins

<b>Les paramètres biochimiques</b>	<b>Homme témoin</b>	<b>Homme hypercholestérolémique</b>	<b>Femme témoin</b>	<b>Femme hypercholestérolémique</b>
<b>Cholestérol total (g/l)</b>	1,046±0,206	1,71±0.789	1,046±0,206	2,4855±0.466

**Tableau A2 :** Teneurs plasmatique en triglycéride des hypercholestérolémique comparés aux témoins

<b>Les paramètres biochimiques</b>	<b>Homme hypercholestérol-émique</b>	<b>Homme témoin</b>	<b>Femme hyperchlestérol-é-mique</b>	<b>Femme témoin</b>
<b>Triglycéride</b>	1,098±0,345	1,2285±0.896	0,970±0,272	2,6245±0.545

**Tableau A3 :** Teneurs plasmatique en HDL-C des hypercholestérolémique comparés aux témoins

<b>Les paramètres biochimiques</b>	<b>Homme hypercholestérol-émique</b>	<b>Homme témoin</b>	<b>Femme hypercholestér-olémique</b>	<b>Femme temoin</b>
<b>HDL-C</b>	0,14±0,120	0,9905±0.521	0,50±0,01	0,9545±0.214

## Annexe

**Tableau A4** : Teneurs plasmatique en LDL-C des hypercholestérolémique comparés aus témoins

<b>Les paramètres biochimiques</b>	<b>Homme hypercholestérolémique</b>	<b>Homme témoin</b>	<b>Femme hypercholestérolémique</b>	<b>Femme témoin</b>
<b>LDL-C</b>	0,78±0,57	0,479±0.903	1,21±0,03	1,0315±0.198