

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple – Un But – Une Foi



FACULTE DE MEDECINE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE

Année Universitaire : 2018-2019 Thèse N° _____/2019

**IMPACT DE L'ATORVASTATINE SUR LE
METABOLISME LIPIDIQUE : CAS DE
L'ATORCAP DE L'AIPP A L'HOPITAL
DU MALI**

Présentée et soutenue publiquement le 19/11/2019 devant le jury de la faculté de Médecine et
d'Odontostomatologie

Par:

M. SORY KEITA

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine (Diplôme d'Etat)

BAMAKO 2018-2019

JURY

**Présidente: Professeur Sidibé Assa Traoré
Directeur : Professeur Ichaka Menta
Co-Directrice: Docteur Sow Djénéba SYLLA
Membre : Docteur BAH TRAORE**



DEDICACES
ET
REMERCIEMENTS



Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut.....

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,

L'amour, le respect, la reconnaissance.

Aussi, c'est tout simplement que :



Figure 1:

Je dédie cette thèse à

A DIEU le Tout Puissant

Le Très Miséricordieux, le Tout Miséricordieux.

Louange à Allah, Seigneur des Mondes

Je rends grâce à vous d'avoir veillé sur moi, de m'avoir permis de mener à bien ce travail et de voir ce jour que j'attendais tant.

Au Prophète Mohamed (PSL)

Nous sommes très heureux d'être des éléments de votre communauté. Vous m'avez guidé vers le droit chemin, le chemin du paradis. Que Dieu vous récompense.

A Mon père : Koumandian Keita,

Chef de famille irréprochable, ce travail est le couronnement de tous les sacrifices que vous avez consentis. Votre dévouement inlassable, votre bonté dans la rigueur, votre générosité et votre sérieux ont fait de moi, ce que je suis aujourd'hui.

Trouvez ici l'expression de mon amour sincère et ma profonde reconnaissance.

Que le miséricordieux vous pardonne et vous gratifie de sa bonté inestimable dans le monde ici-bas et à l'au-delà.

❖ **A ma Mère Bo Fanta konde**

Ce travail est le fruit de tes efforts consentis. Tu m'as toujours soutenu dans toutes mes entreprises. Soit assurée de ma profonde affection. Tes conseils, tes encouragements, tes bénédictions et surtout ta patience m'ont permis d'atteindre ce résultat. Que le bon Dieu t'accorde longue vie.

A vous mon affection et ma reconnaissance éternelle.

❖ **A Ma belle-mère : Gnoumaguè Traoré,**

Mère de famille exemplaire, vous avez été pour moi plus qu'une mère. Vos conseils ne m'ont jamais fait défaut pour me mettre sur la piste de réussite. Ce travail est aussi le vôtre. Trouvez ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

❖ **A mes Frères et Sœurs**

Votre amour et votre compréhension m'ont toujours aidé. Que les désirs de fraternité et de solidarité familiale qu'ont toujours souhaité nos parents à notre endroit, soit une force afin que nous soyons unies pour toujours.

Ce travail est aussi le vôtre, restons toujours solidaires.

❖ **A mon épouse Mme Keita Awa Coulibaly:**

Merci pour ton courage et ta patience!

❖ **A mes grands-parents**

Vous m'avez toujours dit que la réussite est au bout de l'effort.

Voici le fruit de vos longues prières et de vos bénédictions.

❖ **A tous mes oncles et toutes mes tantes :**

❖ **A mes Cousin(e)s Neveux et Nièces :**

Merci pour vos encouragements, vos conseils et vos soutiens que DIEU le Tout Puissant renforce l'amour qui nous lie.

❖ **A mes amies**

En souvenir des moments agréables passés ensemble, veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma tendre affection et mes sentiments les plus respectueux avec mes vœux de succès, de bonheur et de bonne santé.

❖ **Aux Maîtres :**

Dr Sow Djénéba Sylla, Dr Bah Traoré, Dr Nanko Doumbia, Dr Modibo Mariko, Dr Modibo Diallo, Dr Nouhoum Ouologuem, Dr Massama Konaté, Dr Zoumana Traoré, Dr Amadou Koné, Dr Garan Dabo, Dr Awa Samaké.

Sincères remerciements pour la qualité et la rigueur de l'encadrement que vous nous offrez. Que Dieu vous bénisse !

❖ **A tous les internes et externes de l'hôpital du Mali.**

Au major et aux infirmiers du service de Médecine et d'Endocrinologie

A tout le personnel du service de Médecine et d'Endocrinologie de l'hôpital du Mali :

Acceptez avec plaisir mes remerciements les plus sincères pour tout ce que j'ai appris avec vous, et aussi pour vos encouragements interminables.

Mes très sincères remerciements et reconnaissances.

❖ **A tous le personnel de l'hôpital du Mali.**

Je vous souhaite bonnes chances dans toutes vos entreprises.

Ce travail est aussi le vôtre.

❖ A tous mes maîtres de la maternelle, primaire, secondaire, et de la FMOS voici le fruit de votre œuvre commune. Gratitude infinie !

A tous les aînés de l'hôpital du Mali, aux camarades de promotion et à tous les cadets, merci pour les bons moments passés ensemble.

- ❖ A tous ceux qui m'ont aidée de près ou de loin, à la réalisation de ce travail, de façon désintéressée; sincère gratitude.**
- ❖ A toute la 9ème promotion du numerus clausus.**
- ❖ A tous les étudiants de la FMOS et de pharmacie**
- ❖ A mes camarades de l'école fondamentale et du Lycée jusqu'à la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie, pour le bon moment passé ensemble.**



HOMMAGES
AUX
MEMBRES DU JURY



A NOTRE MAITRE ET PRESIDENTE DU JURY

Professeur SIDIBE Assa TRAORE

- ✓ **Professeur titulaire en Endocrinologie, Maladies Métaboliques et nutrition à la FMOS ;**
- ✓ **Coordinatrice du DES d'Endocrinologie, Maladies Métaboliques et Nutrition à la FMOS ;**
- ✓ **Première femme Maître de conférences Agrégée en Médecine au Mali,**
- ✓ **Présidente et membre fondatrice de la SOMED ;**
- ✓ **Lauréate de la meilleure performance prescription à Alger en 2002 ;**
- ✓ **Présidente et membre fondatrice de la SOMAPATH ;**
- ✓ **Membre titulaire de la SFAD, de la SFE, de la SFD ;**
- ✓ **Women of excellence de l'ambassade des Etats-Unis d'Amérique en 2012 ;**
- ✓ **Chevalier de l'Ordre National du Mali.**

Honorable maître,

Vous nous faites un grand honneur et un réel plaisir en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples occupations. Vos qualités scientifiques, votre amour pour le travail bien fait, votre abord facile font de vous un maître exemplaire. La simplicité, la disponibilité et l'extrême courtoisie sont autant de qualité que vous incarner. La clarté de vos explications, la qualité de votre raisonnement ainsi que votre accueil fraternel font de vous un exemple à suivre.

Trouvez ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

Puisse Dieu vous bénir dans tout ce que vous ferez !

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Docteur Bah TRAORE

- ✓ Médecin spécialiste en Endocrinologie, Maladies Métaboliques et Nutrition ;
- ✓ Praticien hospitalier à l'hôpital du Mali ;
- ✓ Secrétaire général adjoint de la SOMED ;
- ✓ Membre de la SFAD ;
- ✓ Enseignant à l'UKM, et des écoles de santé professionnelle ;
- ✓ Enseignant vacataire à la FMOS.

Cher maître,

Nous vous remercions de la confiance que vous nous avez faite en encadrant ce travail. Nous sommes très touchés par votre dynamisme, votre courage et vos qualités humaines.

Nous vous remercions pour vos critiques, vos suggestions, vos encouragements, votre disponibilité et votre participation active pour notre formation.

Permettez-nous, de vous exprimer toute notre reconnaissance et notre respect.

Puisse Dieu vous bénir dans tout ce que vous entreprendriez !

A NOTRE MAITRE ET CO-DIRECTRICE DE THESE

Docteur SOW Djénéba SYLLA

- ✓ **Chef de service de Médecine et d'Endocrinologie de l'Hôpital du Mali ;**
- ✓ **Maître assistante en Endocrinologie, Maladie Métaboliques et Nutrition à la FMOS ;**
- ✓ **Praticienne hospitalière à l'Hôpital du Mali ;**
- ✓ **Premier médecin référent en diabétologie au CS Réf CI ;**
- ✓ **Consultante au CDC Atlanta ;**
- ✓ **Consultante au médecin du monde Belge ;**
- ✓ **DU en ETP du patient atteint de maladie chronique ;**
- ✓ **Membre fondatrice de la SOMED ;**
- ✓ **Membre de la SFAD et de la SFD.**

Chère maître,

Nous vous remercions très sincèrement d'avoir accepté de codiriger ce travail qui du reste est le vôtre. Nous avons découvert en vous un grand clinicien dont le sens pratique et les critiques constructives ne nous ont pas laissé indifférent. Vos critiques et suggestions ont été un apport capital pour l'amélioration de la qualité de ce travail. Nous sommes très fiers d'être comptés parmi vos élèves. C'est le lieu pour nous de vous témoigner notre gratitude et notre respect.

Puisse l'Eternel Dieu vous bénir dans vos différentes activités !

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Professeur Ichaka Menta

- ✓ Professeur agrégée en cardiologie ;
- ✓ Chef de service de cardiologie du CHU Gabriel Touré ;
- ✓ Maître de conférences agrégée en cardiologie à la FMOS ;
- ✓ Spécialiste en pathologie cardio-vasculaire au CHU Gabriel Touré ;
- ✓ Diplômé en cardiologie du sport ;
- ✓ Membre de la SOMACAR ;

Cher maître,

Nous vous remercions de la confiance que vous nous avez faite en encadrant ce travail. Nous sommes très touchés par votre dynamisme, votre courage et vos qualités humaines.

Nous vous remercions pour vos critiques, vos suggestions, vos encouragements, votre disponibilité et votre participation active pour notre formation.

Permettez-nous, de vous exprimer toute notre reconnaissance et notre respect.

Puisse Dieu vous bénir dans tout ce que vous entreprendriez !

Tables des matières

INTRODUCTION :	19
OBJECTIFS :	22
I GENERALITES :	24
1-1 DIABETE:	25
1-2 DYSLIPIDEMIE.....	28
1-3 L'INHIBITEUR DE L'HMG-COA REDUCTASE (ATORVASTATINES).....	57
1-4 PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DU PATIENT DYSLIPIDÉMIQUE.....	65
II METHODOLOGIE	69
III RESULTATS :	73
IV COMMENTAIRES ET DISCUSSION:	87
V CONCLUSION.....	91
VI RECOMMANDATIONS	93
REFRENCES	95
ANNEXES.....	102
FICHE SIGNALETIQUE	106

Liste des abréviations

% : Pourcentage

ADA : American Diabetes Association

ADO : Anti Diabétiques Oraux

AG: Acide gras

Ag: Antigène

AGMI: Acides gras mono--insaturés

AGPI: Acides gras polyinsaturés

AGS: Acides gras synthase

AIPP : Agence Internationale Promo Pharma

ASS : ASIE du SUD

AVC: Accident vasculaire cérébral

CETP: Cholesterol ester Transfer protein

CH: Cholesterol

CML: Cellule musculaire lisse

CNLCD : Centre National de Lutte Contre le Diabète

CT: cholestérol total

DES : Diplôme Etude Supérieure

DT 1 : Diabète de Type 1

DT 2 : Diabète de Type 2

DU: Diplôme Universitaire

ETP: Education thérapeutique du patient

FID : Fédération Internationale du Diabète

FDR : Facteur De Risque

HAS: Haute autorité de sante

HbA1c: Hémoglobine Glyquée A1C

HDL: High density lipoprotein

HDL-C: High Density lipoproteins-Cholesterol

HMG---CoA: Hydroxyméthylglutaryl Coenzyme A

HPVI: hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse

HTA: Hypertension artérielle

IA: indice d'atherogenicite

IDF: International Diabete Federation

IDL: intermediary density lipoprotein

IDL: Intermediate Density Lipoprotein

INR: International normalized ratio

IPPP: Isopentényl pyrophosphate

LCAT: Lécithine Cholesterol Acyltransferase

LDL: Low density lipoprotein

LES: Lupus érythémateux systémique

LP (a): Lipoprotéine (a)

LPL: Lipoprotéine lipase

LTB4: Lymphocyte TB4

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OMS: Organisation mondiale de la sante

PEC : Prise En Charge

PSE : Pouce Seringue Electrique

SFAD : Société Francophone Afrique du Diabète

SFD : Société Française de Diabétologie

SFE : Société Française d'Endocrinologie

SOMAPATH : Société Malienne de Pathologie Thrombotique et Hémorragique

SOMED : Société Malienne d'Endocrinologie et de Diabétologie

TG: Triglycéride

UKM : Université Kankou Moussa

USTTB : Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako

VLDL: Very low density lipoprotein

Liste des tableaux:

Tableau 1: comparaison des différentes lipoprotéines [19-22].....	34
Tableau 2: Classification des stades du processus athérogène [26].....	39
Tableau 3: classification des dyslipidémies [31]	45
Tableau 4 : Valeurs biologiques considérées comme pathologiques (chez une personne normale) [31]	45
Tableau 5: Les différents facteurs de risque cardiovasculaire [29 ; 40]	51
Tableau 6 : Nombre de décès par accident cardiovasculaire pour 100 000 habitants en 2008 [41].	52
Tableau 7: LDL-c cible à atteindre en fonction du nombre de facteur de risque [29 ; 44].....	54
Tableau 8 : Récapitulatif de la pharmacocinétique de l'atorvastatine [55-56]	59
Tableau 9 : Effets indésirables associés à l'atorvastatine survenus chez $\geq 1\%$ des patients dans les études cliniques comparatives avec placebo [57].	63
Tableau 10: Répartition selon la résidence.	75
Tableau 11: Répartition selon l'activité socioprofessionnelle.	75
Tableau 12: Répartition selon l'Indice de masse corporelle.	76
Tableau 13: Répartition selon les pathologies associées.	76
Tableau 14 : Répartition selon le score de risque.	76
Tableau 15: Répartition selon les indications du traitement.	77
Tableau 16 : Répartition selon le taux de cholestérol total au début de l'étude.....	77
Tableau 17: Répartition selon du taux de cholestérol total à la fin de l'étude.	77
Tableau 18: Répartition selon Taux de LDL-c de début.....	78
Tableau 19: Répartition selon le taux de LDLc à la fin de l'étude.	78
Tableau 20: Répartition selon le taux de HDL de début.	78
Tableau 21: Répartition selon le taux de HDLc à la fin de l'étude.....	79
Tableau 22: Répartition selon le taux de TG au début de l'étude.....	79
Tableau 23: répartition selon le taux de TG à la fin de notre étude.	79
Tableau 24: Répartition selon l'augmentation en pourcentage du taux de HDLc sous traitement.....	80
Tableau 25: Répartition selon la diminution en pourcentage du taux de TG sous traitement.	81
Tableau 26: Répartition selon la diminution en pourcentage du taux de LDLc sous traitement.	80
Tableau 27: Répartition selon la durée du traitement.	81
Tableau 28: Comparaison du taux de LDL-c début et fin.....	82
Tableau 29: Comparaison entre les taux HDLc début et fin.	82
Tableau 30: Comparaison du taux de TG début et en fin.	Erreur ! Signet non défini.
Tableau 31 : Répartition selon la diminution en pourcentage du taux de LDLc et les pathologies associées.	83

Tableau 32: Répartition selon la diminution en pourcentage du taux de LDLc et la durée du traitement. 83

Tableau 33: Répartition selon le taux de HDLc de début et les pathologies associées. 84

Tableau 34: Répartition selon le taux de LDLc de début et les pathologies associées. 84

Tableau 35: Répartition selon le taux de TG au début de l'étude et les pathologies Associées. 85

Tableau 36: Répartition selon le taux de LDLc à la fin de l'étude et les pathologies associées. 85

Tableau 37: Répartition selon le taux de HDLc à la fin de l'étude et les pathologies associées. 86

Tableau 38: Répartition selon le taux de TG à la fin de l'étude et les pathologies associées. 86

Liste des figures :

Figure 1 :2

Figure 2 : Synthèse Du cholestérol [20]..... 32

Figure 3: Table de calcul du risque cardiovasculaire à 10 ans dans les pays à haut risque d'après [45] 53

Figure 4: Répartition selon le sexe..... 74

Figure 5: Répartition selon les tranches d'âge. 74

INTRODUCTION :

1 Introduction

Le diabète est un groupe hétérogène de maladie métabolique caractérisé par une hyperglycémie chronique, résultant d'un défaut de la sécrétion et/ou de l'action de l'insuline et pouvant entraîner à long terme des complications atteignant les petits et les gros vaisseaux [1].

Le diabète est la première maladie non transmissible reconnue par les Nations Unies comme une menace pour la santé mondiale aussi grave que les épidémies infectieuses telles que le paludisme, la tuberculose et le Sida. C'est une maladie chronique invalidante et coûteuse qui s'accompagne de sérieuses complications et fait courir de graves risques aux familles et au monde entier [2].

La FID estimait que le nombre de diabétiques dans le monde était de **463 millions** en 2019 soit **9,3%** et ce nombre est projeté pour atteindre **578 millions (10,2%)** en 2030 et **700 millions (10,9%)** en 2045. On estime que 19,4 millions d'adultes âgés de 20 à 79 ans sont atteints de diabète dans la région Afrique, ce qui représente une prévalence régionale de **3,9%**. L'Afrique a actuellement la plus faible prévalence parmi toutes les régions de la FID, probablement en raison de niveaux moins élevés d'urbanisation, de sous-nutrition et de sous-déclaration [2].

Le nombre de personnes atteintes de diabète dans la région Afrique de la FID devrait augmenter de **48%** d'ici 2030 et de **143%** d'ici 2045, soit la plus forte augmentation prévue de toutes les régions de la FID [2]. Mortalité En 2019, 366 200 décès (**6,8%** de la mortalité toutes causes confondues) dans la Région Afrique sont imputables au diabète, avec le pourcentage le plus élevé (**9,1%**) de mortalité par cause du diabète dans le groupe d'âge des 30 à 39 ans. En outre, **73,1%** de tous les décès imputables au diabète sont survenus chez les moins de 60 ans, soit la proportion la plus élevée au monde. Parmi le nombre total de décès imputables au diabète, une proportion importante se produit dans les pays à revenu faible et intermédiaire (**41,8%** et **58,2%**, respectivement). Le nombre le plus élevé de décès dus au diabète est estimé en Afrique du Sud où, en 2019, 89 800 décès sont imputables au diabète. La mortalité attribuable au diabète dans la Région est presque 1,8 fois plus élevée chez les femmes (234 500) que chez les hommes (131 700). [2].

Son incidence croissante à l'échelle mondiale continue d'entraîner une hausse parallèle du nombre des complications invalidantes et de comorbidités potentiellement fatales ; parmi les comorbidités ; les dyslipidémies sont les plus redoutées. La fréquence de la dyslipidémie est estimée à **4%** de la population générale et augmente avec l'âge (2,5% à l'âge de 20 ans, 4 à 19% à partir de 30 ans) [3]. Les dyslipidémies constituent avec le diabète, un des facteurs de risque majeurs d'athérosclérose générant des maladies cardiovasculaires.

Les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de mortalité et d'invalidité dans les pays développés. Elles entraînent chaque année près de 2 millions de décès dans l'ensemble des 27 pays de l'union européenne, soit **42%** du total des décès [4]. En France, en 2008, avec près de 150 000 décès, elles représentent 29% de l'ensemble des décès [5].

Au Mali une étude réalisée au CHU Gabriel Touré retrouve une prévalence hospitalière de dyslipidémie de **0,77%** chez des patients diabétiques entre 16 -90 ans [6].

Les patients diabétiques sont considérés d'emblée comme étant à haut risque cardiovasculaire et la dyslipidémie est un des principaux facteurs de risques cardiovasculaires. L'association du diabète avec un autre facteur de risque comme la dyslipidémie potentialise le risque cardiovasculaire.

Selon l'Assurance maladie, la France demeure le premier pays européen en terme de dépenses pour les statines par habitant, avec en moyenne plus de 20 euros par habitant en 2006, représentant des dépenses proches du milliard d'euros par année [7]. En 2008, le chiffre d'affaire annuel des hypolipémiants, toutes classes confondues, était de 1.6 milliard d'euros. Les statines, toutes molécules confondues, représentaient **85%** de ce marché : soit 1.4 milliards d'euros. La classe des statines représente **76%** du montant total remboursé des hypolipémiants en 2008, pour un montant total de 761 millions d'euros, ce qui fait des statines un des principaux postes de dépenses du médicament remboursé par assurance maladie [8].

Depuis 2005, un des engagements des médecins pour la maîtrise médicalisée des dépenses de santé est de mieux respecter les règles de prescription des médicaments « anti-cholestérol ». En effet, les médecins sont en première ligne en ce qui concerne la prescription des statines. Les autorités de santé ont mis en place des recommandations de bonnes pratiques en 2005 en ce qui concerne la prise en charge des patients dyslipidémiques [9]. Ces recommandations permettent de cibler les patients qui ont le plus besoin d'un traitement par statines. L'Assurance maladie a mis en évidence un mauvais usage des statines par une banalisation des indications en prévention primaire comme l'a montré une étude de la CNAMTS en 2002 [10]. Cette étude a montré que les patients nouvellement traités par hypolipémiants présentaient un niveau de risque cardiovasculaire faible. L'étude CEPHEUS, conduite en 2006 en France, dont le but était de déterminer la proportion de patients sous hypolipémiants, qui atteignait la valeur cible de LDL-C recommandée, avait mis en évidence un défaut de prise en charge de l'hypercholestérolémie, particulièrement pour la population à risque cardio vasculaire élevé [11]. Les conséquences d'une prescription inadéquate de statines contribuent pour les patients « sur-traités » à un surcoût des dépenses de santé, ainsi qu'à un risque iatrogène non négligeable et pour les patients « sous-traités » à un risque accru d'accidents cardio-vasculaires graves. Au regard de ce constat nous nous proposons :

- D'évaluer l'effet de l'atorvastatine sur les troubles lipidiques chez les patients dans le service de Médecine et d'Endocrinologie de l'hôpital du Mali.
- Tester un produit Malien, labo Malien pour permettre aux malades de croire à notre laboratoire, de croire à nos produits.
- Démontrer à cette population que les produits de l'AIPP répondent aux normes comme ceux de la France, mêmes efficacités qu'ATORCAP.

OBJECTIFS :

OBJECTIF GÉNÉRAL :

-Etudier l'impact de l'atorvastatine (Atorcap) sur les troubles lipidiques dans le service de Médecine et d'Endocrinologie de l'hôpital du Mali.

OBJECTIFS SPÉCIFIQUES :

- Déterminer la sensibilité de l'atorvastatine (Atorcap) sur la dyslipidémie dans le service.
- Déterminer les effets indésirables de l'atorvastatine (Atorcap) au cours du traitement des patients.

I GENERALITES :

1-1 LE DIABETE SUCRE

1-1-1 Définition :

Le diabète est un groupe hétérogène de maladie métabolique caractérisé par une hyperglycémie chronique, résultant d'un défaut de la sécrétion et/ou de l'action de l'insuline et pouvant entraîner à long terme des complications atteignant les petits et les gros vaisseaux.

1-1-2 Epidémiologie : [1 ; 5]

De par sa fréquence élevée avec une tendance croissante, sa répartition géographique cosmopolite, sa mortalité et sa morbidité élevée ainsi que le coût élevé de la prise en charge, le diabète est un défi majeur de santé publique du 21^è siècle. C'est une affection chronique non transmissible très fréquente dans le monde.

➤ Incidence et Prévalence

Au Mali on note une prévalence estimée à **1,9%** d'adulte âgé de 20 à 70 ans en 2019 [2]. Selon la FID, le nombre de diabétique de type 1 augmente de **3%** par an soit 98.200 enfants et les adolescents de moins de 15 ans sont diagnostiqués avec le diabète de type 1 chaque année et ce nombre estimer augmente à 128 900 lorsque la tranche d'âge va jusqu'à moins de 20 ans. Au Mali, plus de 700 enfants diabétiques de type 1 sont suivis à l'Hôpital du Mali. Selon une étude réalisée en 2010 au CHU point G, la fréquence hospitalière était de **1.92%** chez les enfants et les adolescents de moins de 20 ans [3].

Le diabète est considéré depuis quelques années comme un problème majeur de santé publique et le terme d'épidémie est le plus souvent appliqué au diabète de type 2.

Il convient de souligner les grandes difficultés rencontrées pour estimer la prévalence du diabète de type 2 dans une population. En effet, l'absence habituelle de symptômes cliniques dans le diabète de type 2 impose de mesurer systématiquement la glycémie sur un échantillon représentatif pour connaître cette prévalence. Malgré tout, grâce à la mobilisation depuis une dizaine d'années des acteurs de la santé publique et de l'épidémiologie, nous avons des chiffres précis sur des études de grande ampleur. Selon les estimations de la FID en 2019, 19 millions d'adultes âgés de 20 à 79 ans sont atteints de diabète dans la région Afrique, ce qui représente une prévalence régionale de **3,9%**. A mesure que l'urbanisation s'intensifie et que les populations vieillissent, la menace du diabète de type 2 ne cessera de grandir. Selon les prévisions, la région comptera, d'ici 2045, 47,1 millions (augmentation de **142,9%**) d'adultes atteints de diabète [2].

La région Afrique présente la proportion la plus élevée de diabète non diagnostiqué ; plus de deux tiers (**59,7 %**) de personnes atteintes de diabète n'en sont pas conscientes [2].

➤ Mortalité :

On estime qu'environ 4,2 millions d'adultes âgés de 20 à 79 ans décèdent des suites du diabète et de ses complications en 2019. Cela équivaut à un décès toutes les huit secondes. On estime que le

diabète est associé à **11,3%** des décès mondiaux de toutes causes chez les personnes de ce groupe d'âge. Près de la moitié (**46,2%**) des décès associés au diabète parmi le groupe d'âge des 20 à 79 ans concernent des personnes de moins de 60 ans. La région Afrique a la plus haute estimation de la proportion de décès liés au diabète de moins de 60 ans (**73,1%**) [2].

➤ **Facteurs de risque :**

L'apparition d'un diabète est déterminée par une susceptibilité génétique et par des facteurs environnementaux.

Le diabète de type 1 est causé par la destruction des cellules bêta de Langerhans du pancréas, d'où l'incapacité de la personne atteinte à sécréter de l'insuline. Le diagnostic est souvent brutal et les injections d'insuline sont vitales chez ces personnes. Il est le résultat d'un processus auto-immun chez les individus génétiquement prédisposés. Le caractère familial du diabète de type 2 est bien établi ; bien que l'influence génétique soit plus forte que le type 1. Les facteurs extérieurs sont surtout liés au mode de vie: alimentation, tabagisme, surpoids, obésité et manque d'activité physique. Les autres facteurs de risque de complications sont : l'hypertension, l'hyperlipidémie [5].

1-1-3 Critères diagnostics

Selon la FID 2019 :

- Une glycémie veineuse à jeun (depuis au moins 8 à 12 heures) supérieure ou égale à 1,26 g/l (Ou 7 mmol/l) ; ou
- Une glycémie veineuse à n'importe quelle heure de la journée supérieure ou égale à 2 g/l (11,1 mmol/l) ; ou
- Une glycémie 2 heures après une charge orale en glucose (HGPO de 75 g) supérieure ou égale à 2 g/l (11,1 mmol/l) associé à des symptômes du diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) ; ou

Selon l'ADA :

- Une Hémoglobine A1 glyquée (HbA1c) supérieure ou égale à 6,5 % [12].

On parlera d'intolérance au glucose lorsque la glycémie veineuse à jeun $<$ à 1,26 g/l (7 mmol/l) et la glycémie veineuse à la 2ème heure de l'HGPO (charge en glucose) \geq à 1,4 g/l (7,8 mmol/l) mais $<$ 2g/l (11,1mmol/l) [12].

1-1-4 Classification : ADA 2018 (American diabètes association) [12]

Le diabète peut être classé dans les catégories générales suivantes :

- **Diabète de type 1** (dû à la destruction auto-immune des cellules bêta, conduisant généralement à un déficit en insuline).
- **Diabète de type 2** (en raison d'une perte progressive de la sécrétion d'insuline par les cellules bêta fréquemment le contexte de résistance à l'insuline).

- **Diabète sucré gestationnel** (diabète diagnostiqué au deuxième ou au troisième trimestre de la grossesse qui n'était pas clairement un diabète avant la grossesse)
- **Types spécifiques de diabète dus à d'autres causes**, par exemple des syndromes de diabète mono géniques (comme le diabète néonatal et le diabète de stade précoce chez les jeunes [MODY]), les maladies du pancréas exocrine (telles que la fibrose kystique et la pancréatite), et diabète induit par de médicaments (comme lors de l'utilisation de glucocorticoïdes, dans le traitement du VIH / SIDA ou après une greffe d'organe).

Le diabète de type 1 et le diabète de type 2 sont des maladies hétérogènes dans lesquelles la présentation et la progression de la maladie peuvent varier considérablement. La classification est importante pour déterminer le traitement, mais certaines personnes ne peuvent pas être clairement classés comme étant diabétique de type 1 ou de type 2 au moment du diagnostic.

Les paradigmes traditionnels de diabète de type 2 n'apparaissant que chez l'adulte et le diabète de type 1 seulement chez l'enfant ne sont plus précis, car les deux maladies surviennent dans les deux groupes d'âge.

Les enfants atteints de diabète de type 1 présentent généralement les symptômes caractéristiques de la polyurie / polydipsie et environ un tiers présente une cétoacidose diabétique [7].

Dans les diabètes de type 1 et de type 2, divers facteurs génétiques et environnementaux peut entraîner la destruction progressive des cellules bêta langerhansiennes et /ou d'altérer leur fonction qui se manifeste cliniquement par une hyperglycémie. Une fois que survient l'hyperglycémie, les patients de toutes les formes de diabète sont à risque de développer mêmes les complications chroniques, bien que les taux de progression puissent différer [8].

Maintenant il ressort clairement dans les études que les patients qui ont un parent de premier degré atteints de diabète de type 1 que la présence persistante de deux ou plus d'auto-anticorps est presque certain et c'est un facteur prédictif de l'hyperglycémie clinique et de diabète [8 ; 9].

Le diabète de type 2, précédemment appelé « diabète non insulino-dépendant » ou « diabète de l'adulte », représente 90–95% de tous les diabètes. Cette forme touche les personnes qui ont parfois une carence relative en insuline (plutôt qu'absolue) et une insulino résistance périphérique.

Au moins au début et souvent, ces personnes n'ont pas besoin d'insuline pour survivre.

Le diabète de type 2 peut avoir différentes causes. Bien que les étiologies spécifiques ne soient pas connues, il n'y a pas de destruction auto-immune de la cellule bêta langerhansienne. La plupart des patients diabétiques de type 2 sont en surpoids ou obèses et peuvent avoir un pourcentage accru de la masse grasseuse distribuée principalement dans la région abdominale et l'excès de poids même provoque un certain degré d'insulino résistance et survient rarement spontanément dans le diabète de type 2 [10;13].

Le diabète de type 2 n'est souvent pas diagnostiqué pendant de nombreuses années parce que l'hyperglycémie se développe progressivement et aux stades antérieurs, n'est souvent pas assez grave pour que le patient remarque le classique symptôme du diabète. Néanmoins, même les patients non diagnostiqués sont à haut risque de développer les complications microvasculaires et macrovasculaires. Le risque de développer le diabète de type 2 augmente avec l'âge, l'obésité et le manque d'activité physique. Il est souvent associé à une forte prédisposition génétique ou antécédents familiaux chez les parents de premier degré, plus que le diabète de type 1.

Cependant, la génétique du diabète de type 2 est mal comprise.

Chez les adultes sans facteurs de risque pour le diabète de type 2 et / ou plus jeune, considérez le test d'anticorps pour exclure le diagnostic de diabète de type 1 (c'est à dire GAD).

1-2 DYSLIPIDEMIE OU TROUBLES LIPIDIQUES :

1-2-1 Définition

■ La dyslipidémie est une augmentation ou la diminution d'une ou plusieurs fractions lipidiques plasmatiques.

1-2-2 EPIDEMIOLOGIE

Des études (URML, Etude tunisienne, OMS, ADA, etc.) ont prouvé que les dyslipidémies constituent un facteur de risque coronarien et un véritable problème de santé publique.

Dans le monde, la prévalence est estimée :

En France à **31,7%** (Toulouse), **40%** (Strasbourg), **35,5%** (Lille) dans une population âgée de 35-64 ans [14]. Aux USA en 1982, à **37,9%** (>20 ans) et à **8,2%** (>49 ans) ; contre **32,2%** (20-79 ans) en Suisse (Vienne) en 1986 et **37,5%** (20-69 ans) au Mexique en 2000 [14]. En Afrique, elle est estimée à **14,3%** en Tunisie en 2001 [14] ; contre **47,4%** en Côte d'Ivoire [15] et **7,06%** au Togo [16]. Au Mali, selon les études hospitalières la prévalence est estimée à **23,29%** en 2008 [62] ; à **9,3% en 2010**. [4] ; à **0,7%** en 2002 dans une enquête de masse dans le district de Bamako [17] et à **1,8%** en 2007. [18]

1-2-3 STRUCTURE ET FONCTIONS:

1-2-3-1 Lipides:

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 [19]. Les lipides étant hydrophobes ou amphiphiles, leur transport, qu'il soit intra ou extracellulaire, s'effectue sous la forme de complexes macromoléculaires appelées lipoprotéines. Ces dernières consistent à assembler autour de protéines (apoprotéines) trois types de lipides: phospholipides, cholestérol libre et estérifié et triglycérides. Les acides gras (AG) constituent des éléments de base retrouvés dans ces lipides [19 ; 20].

➤ **Les acides gras [19-21]:**

Les acides gras sont composés de chaînes carbonées de type aliphatiques et d'une fonction acide carboxylique. La chaîne aliphatique apporte aux AG un caractère apolaire (hydrophobe) tandis que la fonction acide carboxylique apporte aux AG un caractère polaire (hydrophile). Ces deux paramètres sont à l'origine de leur amphipathie qu'ils transmettent aux phospholipides dans lesquels ils sont intégrés. Cette propriété explique la tendance des phospholipides à s'organiser en milieu aqueux en une bicouche lipidique ou en des micelles dans lesquels les pôles hydrophiles sont orientés vers le milieu aqueux tandis que les pôles hydrophobes se rassemblent à l'opposé. Les AG sont principalement classés en fonction de deux paramètres:

-Longueur de la chaîne aliphatique: En général, la chaîne aliphatique est composée d'un nombre pair de carbone. En fonction de la longueur de cette chaîne, on parle d'acides gras courts lorsqu'elle comporte 4 à 8 carbones, moyens pour 8 à 12 carbones, longs pour 14 à 20 carbones. Il existe des AG très longs qui contiennent 22 carbones dans leur chaîne. Les acides gras longs sont souvent saturés. Ils peuvent être convertis en d'autres acides gras, ou dégradé pour fournir de l'énergie.

-Insaturation de la chaîne aliphatique:

La chaîne aliphatique, fréquemment saturée (acides gras saturés (AGS)), peut subir des insaturations à l'origine de doubles liaisons. On trouve ainsi des acides gras mono-insaturés (AGMI) et des acides gras polyinsaturés (AGPI) dont les plus répandus comportent de 2 à 3 doubles liaisons. Les AGMI et AGPI proviennent principalement de l'alimentation. Deux acides gras sont indispensables à l'Homme, l'acide linoléique qui comporte 18 carbones et 2 doubles liaisons et l'acide linoléique, toujours à 18 carbones mais à 3 doubles liaisons. Selon la position de la 1ère double liaison, on compte le nombre d'atomes de carbone à partir du carbone de la fonction acide carboxylique précédé de delta. Si l'on compte à partir du carbone méthylique qui se situe à l'autre extrémité de la chaîne aliphatique, le nombre est précédé d'oméga. Selon ce principe, l'acide linoléique a sa première double liaison en delta 9 ou en oméga 6 selon l'extrémité de la chaîne à partir de laquelle on compte. Pour l'acide linoléique qui comporte 3 doubles liaisons, la première en partant du carbone oméga est en position 3 d'où oméga 3. Comme ces acides gras indispensables sont les précurseurs d'autres acides gras, on classe l'ensemble de ces composés en deux familles principales: les acides gras $\omega 6$ et $\omega 3$.

➤ **Les triglycérides [19 ; 21]**

Les triglycérides (TG) sont composés de glycérol estérifié par 3 acides gras. Ils constituent une forme de stockage des acides gras. Lorsque le besoin se fait sentir, les TG sont hydrolysés par une lipase en deux acides gras et un monoglycéride. Ces acides gras pourront être dégradés pour fournir de l'énergie. Ainsi les TG principalement stockés dans les adipocytes, constituent une source d'énergie pour l'organisme.

➤ **Le cholestérol [19 ; 21]**

Le cholestérol a une structure stéroïdique, il est composé de 4 cycles carbonés désignés par les lettres A, B, C, et D dont l'ensemble est appelé cyclopentano-perhydro- phénanthrénique. Sur ce noyau est fixé une chaîne à 8 carbones ainsi qu'une fonction alcool. C'est un élément fondamental pour l'organisme. C'est un précurseur des hormones stéroïdiennes, il rentre également dans la composition des membranes cellulaires. Il est retrouvé sous forme libre dans les membranes, tandis qu'il est stocké sous forme estérifié dans les vacuoles. Sous forme estérifié, le cholestérol est très peu soluble en milieu aqueux du fait de sa longue chaîne carbonée. Les cellules stockant le plus le cholestérol sont les hépatocytes, les adipocytes, les macrophages ainsi que les cellules stéroïdogéniques.

1-2-3-2 Métabolisme des lipides

➤ Synthèse des AG [19 ; 20]:

La biosynthèse des acides gras s'effectue constamment dans les tissus et les cellules disposant des enzymes nécessaires. Elle s'effectue principalement dans les hépatocytes, mais également dans les adipocytes. Cette synthèse permet à l'organisme de transformer les excédents nutritionnels en formes de stockage énergétique. Les enzymes permettant la synthèse d'acides gras sont d'abord l'acétyl-coa carboxylase et le complexe de l'acide gras synthase (AGS). C'est l'acétyl-coa carboxylase, seul enzyme n'appartenant pas à l'AGS, qui est au cœur des mécanismes régulateurs de la synthèse des acides gras. L'insuline et le citrate stimulent l'acétyl-coa carboxylase tandis que le glucagon l'adrénaline et les acyls-coa l'inactivent.

➤ Interconversion des AG [19 ; 20]:

L'interconversion des acides gras permet d'introduire des modifications dans leur structure. Elle peut consister en un allongement de la chaîne aliphatique, en l'augmentation du nombre d'insaturations, etc. Ainsi, cette interconversion permet de synthétiser des AGPI à partir des acides gras indispensables apportés par l'alimentation.

➤ Bêtaoxydation ou hélice de Lynen [19 ; 20]:

La bêtaoxydation des acides gras a pour finalité de fournir de l'énergie sous forme d'ATP à l'organisme. Elle se déroule dans les mitochondries donc en aérobiose. Les acides gras sont activés par l'acyl-coa synthétase en acyl-coa. Puis ils passent la membrane externe de la mitochondrie pour se retrouver dans l'espace intermembranaire mitochondrial. Au niveau de cet espace intermembranaire, les acides gras longs vont subir l'action de la carnitine acyl transférase I. Celle-ci va ajouter une molécule de carnitine à l'acyl-coa pour faciliter son transport à travers la membrane interne grâce à une translocase. Ce dernier passe la membrane interne mitochondriale. Une fois dans la mitochondrie, l'acyl-carnitine est transformée en carnitine et acyl-coa grâce à la carnitine acyl transférase II, c'est à partir de l'acyl-coa présent dans la mitochondrie que peut commencer la bêtaoxydation ou hélice de Lynen qui s'effectue en quatre étapes. La première étape est une déshydrogénation sous l'action de

l'acyl-coa déshydrogénase. La seconde est une hydratation sous l'action de l'enoil-coa hydratase suivie d'une troisième étape qui consiste en une déshydrogénation sous l'action de la β -hydroxyacyl-coa déshydrogénase. Enfin, en quatrième étape, l'action de la β -cétolactylthiolase entraîne un clivage de la molécule aboutissant à la libération d'un acyl-coa et d'un acétyl-coa. À chaque tour d'hélice de Lynen, l'acyl-coa se raccourcit de deux carbones. En période postprandiale, cette séquence de dégradation est inhibée au profit de la synthèse, tandis qu'en période de jeûne, elle est activée.

➤ **Synthèse du cholestérol et de ses dérivés isoprénoïdes [19-20]:**

Le cholestérol est un précurseur des hormones stéroïdes comme le cortisol, l'aldostérone, l'œstrogène, la progestérone ou la testostérone mais aussi de la vitamin D3. Lorsqu'une cellule a besoin de cholestérol, notamment pour son rôle structural, elle le récupère en captant les lipoprotéines plasmatiques mais si ce mécanisme devient insuffisant, la synthèse endocellulaire au niveau hépatique du cholestérol s'active. La plupart des cellules sont capables de capter, stocker ou libérer le cholestérol. Au niveau cellulaire, la synthèse s'effectue dans le cytoplasme avec un passage par le réticulum endoplasmique.

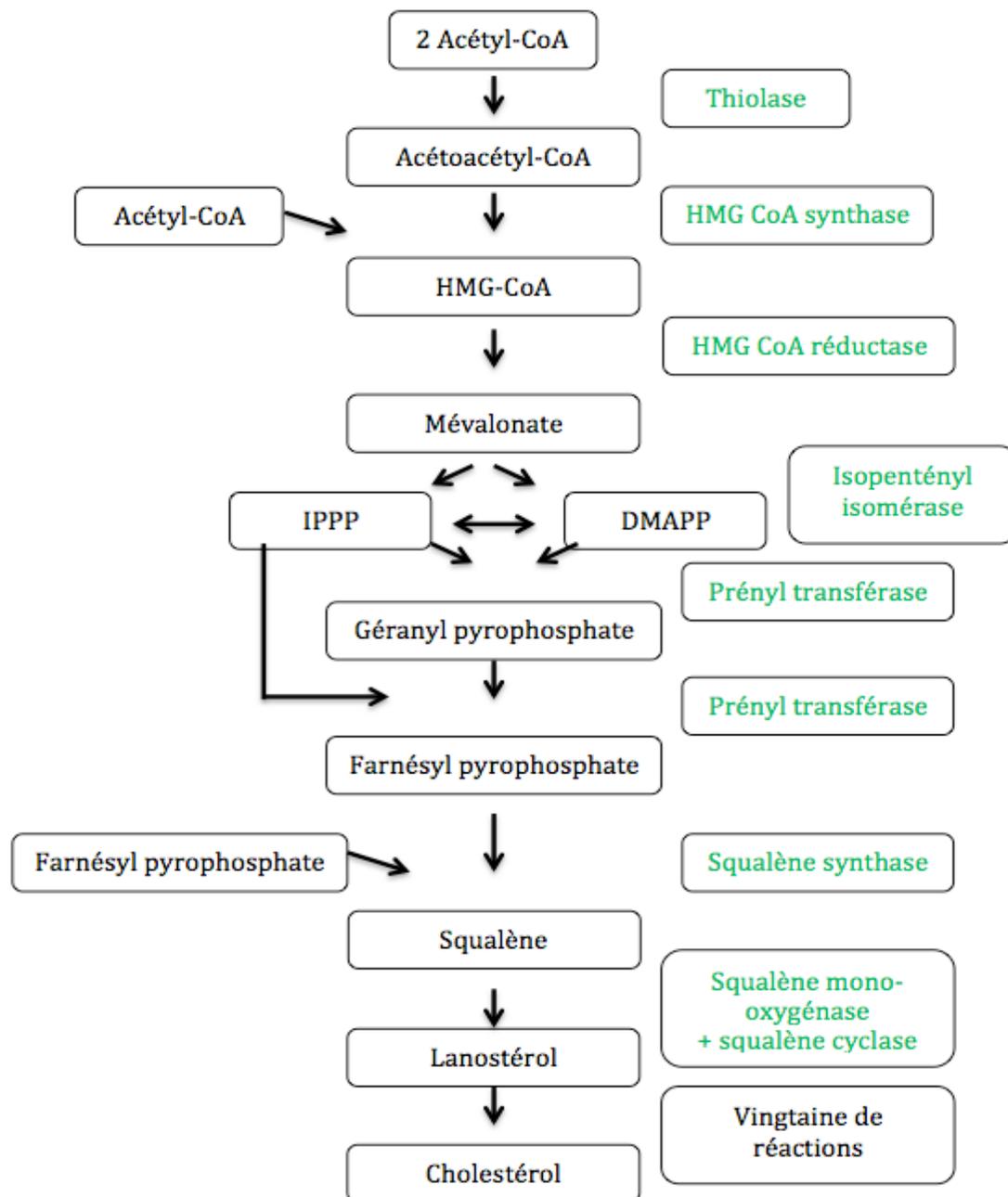


Figure 2 : Synthèse Du cholestérol [20]

Deux molécules d'acétyl-coa se condensent pour former l'acétoacétyl-coa. Sous l'action de l'Hydroxyméthylglutaryl-Coenzyme A synthase, une molécule d'acétyl-coa s'ajoute à l'acétoacétyl-coa pour former l'HMG-coa (Hydroxyméthylglutaryl-Coenzyme A).

L'Hydroxyméthylglutaryl-Coenzyme A est réduit en mévalonate sous l'action de l'Hydroxyméthylglutaryl-Coenzyme A réductase. Cette étape est importante dans la régulation du taux de cholestérol intracellulaire. En effet quand le taux de cholestérol est suffisant, il y a une inhibition de l'Hydroxyméthylglutaryl-Coenzyme A. En revanche quand le taux est insuffisant, Hydroxyméthylglutaryl-Coenzyme A est activée ainsi que l'expression de son gène. Cette enzyme est

la cible des statines appelées inhibiteurs de l' Hydroxyméthylglutaryl-Coenzyme A réductase. Puis le mévalonate est transformé en isopentényl pyrophosphate ainsi qu'en diméthylallyl-pyrophosphate. L'isopentényl-isomérase permet un état d'équilibre entre ces 2 composés. La prényl transférase permet la polymérisation du diméthylallyl- pyrophosphate et de l'isopentényl pyrophosphate pour dans un premier temps aboutir au géranyl-pyrophosphate puis dans un deuxième temps en additionnant une nouvelle molécule d'isopentényl pyrophosphate au farnésyl pyrophosphate. La squalène synthase permet la dimérisation de 2 farnésyl- pyrophosphates en squalène qui est ensuite cyclisé en lanostérol par la squalène mono- oxygénase et la squalène cyclase. C'est à partir du lanostérol qu'une vingtaine de réactions permettent d'aboutir au cholestérol.

1-2-3-3 Les lipoprotéines [19-22]

Les lipides n'étant pas solubles en milieu aqueux, un système de transport est donc nécessaire pour le passage dans le milieu sanguin, il est assuré par les lipoprotéines. Les lipoprotéines sont de petites « spheres » comportant un cœur hydrophobe constitué de cholestérol estérifié et de triglycérides. La partie extérieure des lipoprotéines en contact avec le milieu aqueux est plus hydrophile, l'ensemble pouvant circuler dans le flux sanguin. Elle comporte du cholestérol non estérifié, des phospholipides et des protéines. Les lipoprotéines sont classées selon leur densité de flottation; Après avoir subi une ultracentrifugation, on distingue selon leur densité croissante les chylomicrons, VLDL IDL LDL et HDL qui correspondent à des noms abrégés en anglais: les particules les plus denses (HDL) sont riches en protéines (50%) tandis que les chylomicrons, les VLDL sont moins denses en protéines, occupent un volume plus important et sont plus riches en lipides. Les apolipoprotéines correspondent à la partie protéique et sont situées en surface des lipoprotéines. On distingue les apoprotéines A, B, C, D et E. Le tableau 1 montre les caractéristiques des différentes lipoprotéines. Les chiffres indiqués dans ce tableau sont indicatifs.

-Les chylomicrons sont synthétisés par les entérocytes et permettent le passage des lipides alimentaires dans le torrent circulatoire. Après avoir subi l'action de la lipoprotéine lipase endothéliale, les particules résiduelles (remnants) de chylomicrons sont captées par des récepteurs présents sur les hépatocytes. Cette captation se fait grâce à la présence de l'apoprotéine B-48 à la surface de ces particules.

- Very low density lipoprotein (VLDL) sont synthétisées et secrétées par le foie. Elles jouent un rôle fondamental dans la voie endogène. Elles présentent à leur surface l'apo- B100.

-Intermediate Density Lipoprotein (IDL) résultent de la dégradation des VLDL sous l'action de la lipoprotéine lipase. Elles présentent également à leur surface l'apo-B100.

-Low Density Lipoprotein (LDL) sont issues du remaniement des IDL par la lipoprotéine lipase. L'apo B100 qu'elle possède en surface est essentiel à leur captation par les récepteurs apo B/E présents sur les cellules de l'organisme. Il existe différentes sous familles de LDL classées selon leur taille. Leurs

propriétés peuvent légèrement différer. Bien qu'elles soient toutes athérogènes, les LDL les plus denses et donc les plus petites en taille sont considérées comme les plus athérogènes.

-High Density Lipoprotein (HDL) synthétisées dans l'intestin et le foie, elles assurent le retour du cholestérol des tissus périphériques vers le foie. Il existe 3 catégories de HDL selon leur densité de flottation. Les HDL naissantes, les HDL2 et les HDL3. Les HDL naissantes ont une forme discoïde et présentent à leur surface les apoprotéines A-I, C-II, C-III et E. Il y a de nombreux échanges d'apoprotéines et de lipides entre les différentes lipoprotéines. Par exemple, les apo C-II, C-III et E sont échangées avec les lipoprotéines riches en TG comme les VLDL tandis que les HDL acquièrent les apo A-II et A-IV ce qui entraîne un changement de conformation, les HDL naissantes passent donc d'une forme discoïde à une forme sphérique correspondant aux HDL2 et HDL3.

-La lipoprotéine (a), Lp (a), est riche en cholestérol estérifié. Il s'agit en fait d'une LDL sur laquelle est fixée une molécule d'apo (a) sur l'apo B-100. Cette modification augmente la densité de cette lipoprotéine. Les Lp (a) sont réputés être très athérogènes comme les LDL.

Tableau 1: comparaison des différentes lipoprotéines [19-22].

Nom	HDL	LDL	VLDL	Chylomicrons
Origine	Tissus périphérique	Issues du Métabolisme Des VLDL	Hépatique	Intestinale
Densité (g/cm)	1.1	1.05	1	0.95
Diamètre (nm)	10	20	50	500
Lipide/proteine %	50/50	75/25	90/10	99/1
Compostion des Lipides Présents	PL:50% TG:25% CH:25%	PL:16.5% TG:16.5% CH:67%	PL:25% TG:50% CH:25%	PL:10% TG:80% CH:10%
Compositions Des Apoproteines Présentes	A+++ C+ D E	B100+++++ C D E	A+ B100++ C---I, C---II, C---III E	A---I, A---II, A---IV B48++ C---I, C---II, C---III E

Le métabolisme des lipoprotéines est principalement divisé en trois voies : la voie exogène transportant les lipides de l'intestin vers les tissus, la voie endogène transportant les lipides du foie vers les tissus et la voie inverse transportant les lipides des tissus vers le foie.

➤ **Voie exogène [19-21]:**

Elle permet la distribution des lipides alimentaires dans l'organisme. Les lipides alimentaires sont hydrolysés dans l'intestin, puis absorbés au niveau de l'épithélium intestinal. Une fois dans les entérocytes, les lipides sont estérifiés et intégrés dans les chylomicrons portant l'apoB48 qui est indispensable à la formation des chylomicrons. Elle correspond à une troncation de l'apo-B100 représentant 48% de la chaîne complète. Les chylomicrons sont excrétés dans la lymphe puis ils rejoignent la circulation sanguine. Ils sont responsables de l'opalescence du sang en période postprandiale due à leur richesse en triglycérides. Ces derniers sont hydrolysés par une lipoprotéine lipase (LPL). Cette réaction s'effectue principalement au niveau des tissus adipeux et musculaires. L'action de la LPL est régulée par les apoprotéines: l'apo C-II active la LPL tandis que l'apo C-III l'inhibe. Les chylomicrons se débarrassent ainsi des TG, les particules résiduelles appelées remnants s'enrichissent donc en cholestérol estérifié. Ce remaniement des chylomicrons entraîne une libération des composants de leur couche externe ainsi que de phospholipides, de cholestérol libre et d'apo A. Les lipoprotéines ont la capacité de s'échanger leurs apoprotéines, c'est ainsi que dans le plasma sanguin, les HDL transfèrent l'Apo CII aux chylomicrons. Pour résumer, les lipides absorbés par l'intestin sont transportés par les chylomicrons jusqu'aux tissus cibles, puis sous l'action de la LPL, ils deviennent des remnants qui seront captés par le foie afin d'y être catabolisés.

➤ **Voie endogène [19 ; 21]:**

Les apports alimentaires sont discontinus tandis que les besoins de l'organisme sont continus. La voie endogène permet l'apport continu des TG et du cholestérol nécessaires aux différents tissus et organes. Le foie synthétise les VLDL qui portent les apo B100, C et E. L'apo B100 n'est pas échangeable contrairement aux apo C et E qui le sont très facilement. Comme pour la voie exogène les TG sont hydrolysés par la LPL, il en résulte une libération d'acides gras libres. Les VLDL sont ainsi transformés en IDL. Les IDL sont captés par le foie et subissent l'action de la lipase hépatique (LH) ou sont transformés en LDL par échange de lipides et d'apoprotéines avec les HDL sous l'action de la CETP. Ces LDL se retrouvent fortement enrichis en ester de cholestérol. Toutes les lipoprotéines comportant une apo-B100 sont sensibles à l'action de la lipoprotéine lipase endothéliale (LPL). Les LDL correspondent au produit final de cette voie et assurent le transport du cholestérol vers les tissus. Les récepteurs aux LDL reconnaissent l'apo B100, également présente sur les VLDL, IDL, LDL et Lp (a). La liaison spécifique des LDL aux récepteurs est suivie de leur endocytose par la cellule. Des échanges permanents s'établissent entre les lipoprotéines. Que ce soit pour les apoprotéines qui sont échangées ou libérées dans la circulation sanguine ou pour les lipides qui subissent l'action

d'enzymes telles que la lécithine cholestérol acyl transférase. Celle-ci permet la transformation au niveau des LDL de cholestérol libre en cholestérol estérifié, ou encore le cholestérol ester Transfer protein qui assure l'échange du cholestérol estérifié et des TG entre les différentes lipoprotéines. C'est ainsi que le cholestérol estérifié des HDL peut être échangé contre les TG des LDL ou des VLDL.

-sous-produits des LDL : Les Lp (a) sont des particules de LDL liées à une apo (a). Les fonctions des Lp (a) ne sont pas bien connues, mais elles présentent un pouvoir athérogène et thrombogène [20]. Les LDL qui stagnent dans le plasma peuvent être oxydées. Elles ne sont alors plus captées par leurs récepteurs mais plutôt phagocytées par les macrophages. Dans le cas d'excès en LDL, les macrophages les accumulent jusqu'à être excessivement chargés en cholestérol. Ils sont alors appelés cellules spumeuses. Ces cellules contribuent à la formation de la plaque d'athérome.

➤ **Voie inverse ou reverse [19 ; 21]:**

Contrairement aux voies exogène et endogène assurant le transport des lipides vers les tissus, la voie inverse transporte les lipides excédentaires des tissus vers le foie. Les HDL assurent ce transport. Ils présentent sur leur surface des apo AI échangeables. Leur membrane externe est constituée de phospholipides ainsi que de cholestérol. Les HDL échangent facilement le cholestérol. Ces échanges sont contrôlés par la LCAT qui a pour action d'estérifier le cholestérol libre. Une fois estérifié, le cholestérol migrera au cœur des HDL qui prendront alors une forme sphérique caractéristique. Puis, l'activité de la LCAT diminue, et les particules s'enrichissent alors en apo E et C (échangeables). Dans le même temps, les HDL échangent leurs lipides avec les autres lipoprotéines par l'intermédiaire de la CETP (cholestérol-ester-Transfer protein) pour aboutir en ce qui les concerne à un enrichissement en TG et un appauvrissement en esters de cholestérol. La voie inverse des HDL est donc une voie d'évacuation des lipides vers le foie.

➤ **Métabolisme des lipoprotéines [19 ; 21]:**

✓ **Métabolisme des chylomicrons**

Les chylomicrons sont synthétisés dans l'intestin. Ils sont constitués de triglycérides et de cholestérol provenant de l'alimentation. L'apoprotéine B est de grande taille et n'est pas échangeable, elle est présente sur les LDL, VLDL et chylomicrons et en un seul exemplaire sur chacune. Les chylomicrons présentent en leur surface une apob-48. Le chiffre 48 représente le pourcentage du fragment de l'apob100 présent sur la lipoprotéine. La formation de l'apob-48 résulte de l'insertion d'un codon stop à la place de la glutamine juste après l'acide aminé 2152. Cette différence de longueur de chaîne ne leur donne pas la même conformation. Les chylomicrons une fois formés s'enrichissent en Apo E et en Apo-CII leur permettant d'assurer leur rôle via la messagerie cellulaire. Les chylomicrons présentant notamment l'Apo C-II perdent donc leur triglycéride sous l'action de la LPL et deviennent des résidus de chylomicrons. Ces résidus sous l'action de la CETP s'enrichissent en ester de cholestérol tout en s'appauvrissant en TG. Les résidus de chylomicrons sont recaptés par le foie grâce aux récepteurs se

liant à l'apo E. Le triglycéride lipase cellulaire hydrolysera les derniers triglycérides présents. Le cholestérol libre sera soit éliminé tel quel par la bile, soit transformé en acides biliaires, soit incorporé dans les VLDL pour retourner vers les tissus.

✓ **Métabolisme des VLDL, des IDL et des LDL**

Les VLDL sont synthétisées dans le foie à partir de triglycérides et de cholestérol endogène.

Contrairement aux chylomicrons, elles présentent à leur surface une apo- B100. La LPL activée par l'Apo C-II hydrolyse les triglycérides en AG et en glycérol. La LCAT estérifie le cholestérol en ester de cholestérol. Les résidus de VLDL sont appelés IDL. Ils subissent l'action de la LH pour devenir des LDL. Les IDL sont également captées par le foie via les récepteurs au LDL.

Les LDL peuvent être captées par les tissus périphériques par endocytose grâce aux récepteurs se liant à l'apo B100 ou l'apo E. Dans ces tissus périphériques, le cholestérol estérifié est hydrolysé par un cholestérol estérase lysosomiale. Le cholestérol libre est ensuite soit utilisé, soit estérifié par l'acyl-coenzyme A cholestérol acyl transférase (ACAT). Les LDL peuvent être captées par les macrophages.

✓ **Le métabolisme des HDL**

Elles sont synthétisées dans l'intestin et le foie sous forme d'HDL native discoïdale. Elles présentent alors les apoA, C et E. Associées avec la LCAT, elles échangent leurs lipides avec les chylomicrons et les VLDL ainsi que leurs apoprotéines. En effet elles échangent des apo C et E contre des apo A. La LCAT activée par l'apo A-I estérifie le cholestérol. Le cholestérol estérifié passe donc dans le cœur hydrophobe rendant les HDL sphériques. Ils échangent également du cholestérol contre des TG sous l'action de la CETP. Pour finir les HDL sont captées par le foie.

✓ **Régulation des lipoprotéines**

Bien que les facteurs héréditaires jouent un rôle primordial dans la régulation du cholestérol, l'alimentation joue également un rôle important. Elle régule le métabolisme des lipoprotéines. Bien qu'il n'y ait pas de régulation de l'absorption des lipides au niveau intestinal, celle-ci s'effectue au niveau hépatique. Les TG excédentaires rapportés par la voie inverse au foie constituent de puissants inducteurs de la biosynthèse hépatique des VLDL. Pour limiter les dyslipidémies, il est préférable d'avoir de bons apports en acides gras mono ou polyinsaturés au détriment des acides gras saturés car ces derniers stimuleraient la production des récepteurs aux LDL, augmentant ainsi leur captation du torrent circulatoire et leur catabolisme. Il est préférable de limiter l'apport en sucres notamment le fructose et le saccharose qui tendent à augmenter plus fortement les TG.

L'activité physique va également jouer un rôle. En effet les muscles striés et cardiaques sont de gros consommateurs d'ag. Lors d'un exercice physique, le premier substrat disponible est le glucose puisé dans les réserves de glycogène principalement musculaire et hépatique. Ces réserves sont rapidement épuisables tandis que les réserves en lipides ne le sont pas. Ainsi les TG constituent une source d'énergie pour les muscles, encore plus si l'effort est prolongé. Ce dernier provoque une lipolyse au

niveau du tissu adipeux par activation du triglycéride lipase. Celle-ci hydrolyse les TG pour libérer des acides gras ainsi que du glycérol. Les acides gras seront captés par les muscles striés qui les utiliseront via la bêtaoxydation et le cycle de Krebs pour fournir de l'énergie sous forme d'atp. L'exercice physique prolongé stimule la LPL qui va diminuer le taux de VLDL tout en augmentant le taux d'HDL en stimulant la voie inverse. Il ressort que trop de sédentarité entraîne une surproduction de VLDL et une diminution des HDL.

1-2-3-4 Physiopathologie :

➤ Le Cholestérol :

Selon l'étude de Framingham [23], il existe une relation entre l'élévation du taux de cholestérol LDL et l'augmentation du risque cardio-vasculaire. Cette relation est également confirmée par l'étude SCORE [24]. L'athérosclérose n'est pas uniquement le dépôt de lipides au niveau de l'intima des vaisseaux, il s'agit d'un processus dynamique faisant intervenir de nombreux acteurs. Les lipides tout comme les microthrombi, l'HTA, et les substances toxiques comme le tabac initient ce processus. En effet, ces agressions de l'intima déclenchent la phase d'initiation suivie d'une phase de progression qui aboutit à la formation d'une plaque d'athérome. Cette plaque peut devenir stable ou évoluer vers la rupture provoquant le plus souvent une ischémie [25].

✓ l'initiation [25].

Elle fait suite à une accumulation de lipides, principalement si elle est associée à un autre facteur de risque comme le tabac ou l'HTA. Elle s'effectue principalement là où les contraintes de pression sont les plus fortes, c'est-à-dire à la jonction des grosses artères et au niveau des courbures.

Les LDL en excès dans le torrent circulatoire, stagnent puis subissent des modifications oxydatives. Elles ne sont alors plus reconnues par leurs récepteurs. Au niveau vasculaire, il y a infiltration et rétention des lipoprotéines athérogènes puis une réaction inflammatoire se met en route avec le recrutement des macrophages. Ceux-ci endocytent les LDL oxydés par leurs récepteurs scavenger ou éboueurs. Ces macrophages gonflés par l'excès de cholestérol deviennent des cellules spumeuses. C'est l'accumulation de ces cellules qui est responsable de l'apparition des premières stries lipidiques.

✓ La progression [25].

Elle résulte de la mort des cellules spumeuses par apoptose ainsi que par nécrose. Cette mort entraîne une accumulation de débris cellulaires et lipidiques. Le cholestérol présent va donc s'accumuler. C'est à partir de ce stade que les symptômes peuvent commencer.

✓ Remodelage vasculaire et formation de la chape fibro- musculaire [25].

Les conséquences de la plaque ne sont pas dues à sa taille mais plutôt à sa stabilité et donc à son stade d'évolution. La taille de la plaque évolue quand 40% d'une section de l'intima est altérée. La croissance se fait alors vers la lumière de l'artère. Les plaques stables sont riches en cellules musculaires lisses et en collagène. Ces éléments proviennent principalement du média. Les plaques

sont constituées d'une chape fibro- musculaire, organisée en unités lamellaires. Ce tissu, de type cicatriciel, remplace-la media originelle atrophiée par les métalloprotéases secrétées par les macrophages.

Tableau 2: Classification des stades du processus athérogène [26]

TYPE LÉSIONNEL	TERME PROPOSÉ	DESCRIPTION
I	Macrophages Spumeux Isolés	Macrophages Spumeux isolés dans l'intima. Absence De lipides Extracellulaires.
II	Strie Lipidique	Couches de macrophages spumeux. Cellules musculaires lisses dans l'intima chargées de lipides. Fines particules lipidiques extracellulaires disséminées.
III	Préathérome	Modifications de type II associées à de multiples dépôts lipidiques Extracellulaires formant de petits agrégats.
IV	Athérome	Modifications de type II associées à de multiples dépôts lipidiques Extracellulaires massifs et confluents (noyau lipidique).
V	Plaque Athérosclérose	Modifications de type IV associées à des dépôts massifs de collagène (chape fibreuse) recouvrant le noyau lipidique (type Va), Avec calcifications (type Vb).
VI	Plaque Athérosclérose Compliquée	Modifications de type V avec rupture de la chape fibreuse (via), Hémorragie intraplaque (VIb) ou thrombose (VIc).
VII	Plaque Fibreuse	Épaississement massif de l'intima par sclérose collagène; lipides Intra---et extracellulaires absents ou présents en quantité négligeable.

➤ **Les triglycérides**

La relation entre les triglycérides et les maladies cardiovasculaires reste toujours un sujet de controverse. De nombreuses études épidémiologiques ont mis en évidence la corrélation entre une augmentation des concentrations sériques de triglycérides et le risque de maladie coronarienne.

Cependant il s'agit d'un facteur de risque parmi les autres, il est donc difficile de trouver une étude fiable qui isole ce risque des autres. Il apparaît cependant selon certaines études que ce risque serait plus élevé chez la femme que chez l'homme [20 ; 27].

Le risque principal d'un excès de TG est la pancréatite. Un risque de pancréatite aiguë apparaît avec un taux de TG > 10g/L. La physiopathologie de cette pancréatite est cependant, mal définie [20 ; 28].

1-2-3-5 Facteurs de risques cardiovasculaires [29] :

Un facteur de risque est tout attribut, caractéristique ou exposition d'un sujet qui augmente la probabilité de développer une maladie ou de souffrir d'un traumatisme. Il existe des FDR non modifiables et des FDR modifiables des MCV.

➤ **Non modifiable**

Les facteurs de risque non modifiables sont des éléments susceptibles de jouer un rôle dans la survenue d'une maladie cardiaque et qu'on n'a pas le pouvoir de transformer. Même si on ne peut agir sur ces facteurs pour les éliminer, ils permettent néanmoins d'identifier les personnes à risque afin de leur faire bénéficier des mesures préventives et curatives appropriées.

✓ **Age**

L'âge est le FDR non modifiable le plus puissant. On estime que le risque d'AVC double chaque décennie après 55 ans. Cependant, son importance réside aussi dans la classification des cas. En effet, des cas d'AVC pédiatrique existent avec une incidence en hausse. De même, si les adultes jeunes sont à moindre risque d'AVC, sa survenue dans cette tranche d'âge est un enjeu social important en raison de la perte de productivité induite.

✓ **Sexe**

Le sexe est parfois un facteur déterminant des MCV tant par la génétique que par les comportements relatifs au sexe. Le risque est ainsi distribué inégalement entre hommes et femmes. Avant 70 ans, deux tiers des infarctus surviennent chez l'homme, qui a donc un risque plus élevé d'athérosclérose que la femme. Cette protection disparaît après la ménopause. De même, la prévalence des AVC est plus élevée chez l'homme que chez la femme. A contrario, l'AOMI en Afrique est plus fréquente chez la femme que chez l'homme. Les facteurs hormonaux, y compris les contraceptifs oraux jouent un rôle déterminant dans la différence de risque entre l'homme et la femme.

✓ **Facteurs génétiques**

Les antécédents familiaux de MCV qui ont touché un ou plusieurs parents du premier degré sont un facteur de risque d'autant plus important que l'âge de survenue des événements a été précoce dans la

famille. Ces antécédents familiaux sont facilement accessibles à l'interrogatoire. Ils reflètent cependant à la fois une susceptibilité génétique et les habitudes de vie familiale (alimentaire par exemple). La susceptibilité génétique est en cause quand le risque que deux jumeaux homozygotes aient tous les deux un AVC est 1,68 fois plus élevé que pour des hétérozygotes. Dans le cas des MCV, la susceptibilité génétique est multifactorielle. Elle implique de nombreux gènes et de nombreuses interactions gène-gène et gène –environnement. Dans l'AOMI, l'association avec le chromosome 9p21 a été identifiée. De même, les gènes SYTL3 (rs2171209) et TCF7L (rs2290481) seraient impliqués dans le développement de l'AOMI chez les européens. Dans les cardiopathies, une multitude de gènes a été identifiée; cependant ceux-ci n'expliquent pas encore toute la variabilité observée dans cette pathologie, ni le déterminisme des ruptures de plaques d'athérome.

✓ **Race**

La race intervient comme FDR avec chez les noirs, une prévalence d'athérosclérose plus faible, un risque plus grand d'hémorragie méningée, une prévalence plus élevée d'HTA et de diabète.

✓ **Faible poids de naissance**

Le faible poids de naissance a aussi été incriminé dans la survenue d'AVC notamment à l'âge adulte. Mais le mécanisme d'action de ce facteur est incertain.

➤ **Modifiables**

✓ **Tabagisme**

Le tabagisme est une toxicomanie résultant de l'accoutumance à l'un ou l'autre des produits fabriqués à partir des feuilles de tabac : cigarettes, cigares, tabac à pipe, tabac à priser et à chiquer.

Le tabac est un des problèmes majeurs de santé publique avec plus d'un milliard de consommateurs dans le monde. Le tabagisme est une des causes majeures de décès, responsable de plus de 7,1 millions de décès en 2016 et de 10% des MCV. A court terme, l'exposition même à faible dose au tabac est susceptible d'activer l'agrégation plaquettaire et favoriser la formation de thrombus, puis à moyen et long terme favoriser l'athérosclérose. Il accroît les lésions athéromateuses, par altération de la fonction endothéliale, avec perturbation de la vasomotricité, activation de l'agrégation plaquettaire et baisse du cholestérol-HDL. Son risque relatif est de 5 pour l'infarctus et > 2 pour l'AOMI. Ce risque relatif existe aussi lors du tabagisme passif. Le risque est également proportionnel à l'exposition au tabac, évaluée en paquets-années, bien que les effets néfastes subsistent à partir des plus faibles consommations. Le bénéfice de l'arrêt du tabac est rapide :

Disparition de l'augmentation du risque relatif en 3 ans et diminution de 50% du risque de récurrence d'accident coronarien. La prévalence du tabagisme est estimée à 12% en ASS avec une variation de 2 à 26% selon les pays. La consommation de tabac est plus faible en Afrique par rapport aux autres régions du monde, mais en hausse de 52% en 2016 par rapport à 1980.

✓ **Alcoolisme**

L'alcoolisme est défini comme un abus des boissons alcooliques, déterminant un ensemble de trouble. Une consommation nocive d'alcool (>60g en une occasion pour l'homme, >40g pour la femme) augmente les risques d'arythmies cardiaques et d'infarctus. Cela est dû aux effets toxiques de l'alcool (en grande quantité) sur le coeur. La consommation quotidienne de plus de trois verres standards d'alcool (30 g) pour un homme et de plus de deux verres pour une femme augmente le risque cardiovasculaire. La consommation d'alcool et le Risque Relatif de décès cardiovasculaire augmente dès 6 verres/jour. La mortalité des femmes est plus importante que celle des hommes pour des doses modérées ou élevées.

En ASS, la prévalence de consommation actuelle d'alcool varie en fonction des pays de 0,3 à 87%, avec une médiane de 21% et celle de la consommation nocive d'alcool de 1 à 69% avec une médiane de 31%.

Cependant, l'alcool n'a pas été identifié comme facteur de risque de l'athérosclérose.

✓ **Hypertension Artérielle (HTA) :**

Elle se définit par des valeurs de pression ≥ 140 mm Hg pour la pression artérielle systolique et/ou ≥ 90 mm Hg pour la pression artérielle diastolique. La pression artérielle élevée est le FDR le plus rapporté par les études étiologiques cardiovasculaires. La relation entre le niveau de PA systolique ou diastolique et le risque d'AVC est établie. Chaque augmentation de la PA systolique de 20 mm Hg ou de la PA diastolique de 10 mm Hg est associée à un risque deux fois plus élevé d'AVC quel que soit l'âge. L'association de l'HTA avec l'AOMI a été démontrée dans la plupart des études longitudinales sur l'AOMI. Globalement, les odds ratios (OR) variaient entre 1,50 et 2,20 dans les études selon une large revue de littérature. La prévalence de la pression artérielle élevée en ASS varie de 17 à 40% avec une médiane de 31%.

✓ **Déséquilibre alimentation**

C'est le FDR comportemental le plus important, surtout dans le déterminisme du risque coronaire. La mauvaise alimentation est responsable selon l'OMS de 10% des maladies coronariennes et des AVC. Le régime méditerranéen (pauvre en acides gras saturés et riche en acides gras insaturés) est associé au risque cardiovasculaire le plus bas et à l'espérance de vie la plus longue. Une consommation quotidienne de fruits et légumes est protecteur contre les cardiopathies ischémiques. Un lien a été établi entre la faible consommation de potassium, la consommation excessive de sodium et l'élévation de la pression artérielle. La consommation excessive de sodium augmenterait deux fois plus le risque d'AVC. Des interventions de réduction de l'apport de sodium dans les populations ont montré une diminution de l'incidence de l'HTA. Le niveau de consommation de sel recommandé diffère selon certaines sociétés savantes comme celles américaines qui proposent des seuils plus bas que celui de l'OMS. Les recommandations de l'OMS préconisent une consommation journalière inférieure à 2g de

sodium, soit 5g de sel par jour. En ASS, la prévalence de la faible consommation de fruits et légumes va de 62% à 99%, avec une médiane supérieure à 90%. C'est le FDR le plus répandu en ASS.

✓ **Diabète de type 2**

Le diabète de type 2 contribue au risque cardio-vasculaire. Le risque relatif de la morbi-mortalité cardio-vasculaire (tous accidents confondus) est de 2 à 3 pour les hommes contre 3 à 5 chez les femmes diabétiques par rapports à des sujets non diabétiques. De plus le diabète est souvent associé à d'autres facteurs de risques comme l'HTA ou l'obésité. L'hyperglycémie peut également jouer un rôle dans le processus athérogène et dans les complications du diabète.

Elle participe à la formation de la plaque d'athérome notamment au niveau des membres inférieurs. Plusieurs mécanismes pourraient expliquer cette participation. Le diabète de type 2 est associé à une dyslipidémie secondaire avec une augmentation des VLD L. Le glucose sanguin peut être à l'origine d'une glyco-oxydation des lipoprotéines ainsi que des protéines de la matrice extracellulaire des artères. Un dysfonctionnement endothélial et une production anormale de monoxyde d'azote (NO) sont observés entraînant un risque thrombotique plus important. Ainsi l'étude United King dom Prospective Diabetes Study (UKPDS) montre qu'une élévation de 1% en hémoglobine glyquée (HBA1c) augmente de 10% la mortalité cardiovasculaire à 10 ans. L'UKPDS a montré que l'effet du diabète sur les lipides plasmatiques est plus marqué chez la femme que chez l'homme, contribuant peut-être ainsi à l'excès de risque cardiovasculaire des femmes diabétiques par rapport aux hommes. [38] Le profil lipidique le plus fréquemment retrouvé dans le diabète de type 2 associe une élévation du taux plasmatique des triglycérides (TG) (et des very low density lipoproteins [VLDL]) et une diminution de celui des high density lipoproteins (HDL). [24] En revanche, si le taux de LDL est plus rarement augmenté, ce sont ses perturbations qualitatives qui sont les plus importantes (prépondérance de LDL de type petites et denses, glycation de l'ApoB, oxydation du LDL). [26]

✓ **Sédentarité**

La recommandation de l'OMS pour l'adulte est de pratiquer au moins 150 minutes d'une activité physique d'intensité modérée (exemple : marche) ou 60 minutes d'activité physique intense (Exemples : natation, vélo, course à pieds) par semaine. Le manque d'activité physique régulière est associé à une augmentation du risque de mortalité cardiovasculaire dans la plupart des études épidémiologiques. Les capacités physiques ont été décrites comme facteur prédictif de mortalité cardiovasculaire chez le sujet âgé. L'activité physique régulière modifie certains FDR : réduction de la surcharge pondérale, facilitation du sevrage tabagique, baisse de la pression artérielle, diminution du LDL-cholestérol et augmentation du HDL-cholestérol, et baisse de la glycémie à jeun. La durée journalière du comportement sédentaire est positivement corrélée à l'incidence et à la mortalité des MCV avec un risque relatif 1,15 à 3. La prévalence de la sédentarité en ASS varie en fonction des pays de 6,5 à 51%, avec une médiane de 24%.

✓ **Dyslipidémies**

L'hypercholestérolémie favorise la dysfonction endothéliale. Au niveau des lipides, l'oxydation des LDL-cholestérol augmente l'expression des molécules d'adhésion des cellules de surface de l'endothélium, alors que le HDL-cholestérol l'inhibe. Par ailleurs, le HDL-cholestérol favorise la vasodilatation des artères coronariennes, d'où l'effet protecteur contre les MCV de son augmentation. Les mesures hygiéno-diététiques doivent être un préalable à tout traitement médicamenteux (statine, fibrates, inhibiteur de l'absorption du cholestérol et acide nicotinique). Il est recommandé de ramener le LDL cholestérol à moins de 0,7g/l en prévention secondaire des MCV. Les données actuelles semblent démontrer que le rapport cholestérol total/HDL cholestérol est une meilleure mesure du risque que le taux de cholestérol total. Il a été intégré dans une variante du score de Framingham.

La prévalence de l'hypercholestérolémie en ASS varie en fonction des pays de 5 à 60% avec une médiane de 14%.

✓ **Obésité**

L'obésité est définie comme un excès de masse grasse dans le corps. Elle est évaluée par l'indice de masse corporelle (poids/taille²). On parle de surpoids lorsque l'IMC est supérieurs à 25kg/m² et d'obésité à partir de 30kg/m² et au-delà. L'obésité est dite morbide pour des IMC supérieurs à 40 kg/m². L'obésité accroît le risque d'évènements cardiovasculaires. Le risque cardio-vasculaire est surtout lié à la répartition androïde des graisses avec l'augmentation de la masse grasse intra-abdominale. L'obésité traduit l'accumulation de tissu adipeux viscéral et sous cutané. Les adipocytes sont impliqués dans la survenue de l'insulinorésistance. Ils sont au centre du syndrome métabolique qui regroupe plusieurs facteurs de risque.

La prévalence du surpoids en ASS varie selon les pays de 12 à 60% avec une médiane de 35% et celle de l'obésité de 2 à 25% avec une médiane de 11%.

1-2-3-6 Classification des dyslipidémies

Les dyslipidémies résultent d'anomalies dans la répartition des lipides. Il existe les dyslipidémies primaires et les secondaires.

➤ **Les dyslipidémies primaires :**

Elles sont classées selon les critères définis par Fredrickson. Cette classification reprend 6 critères. Une classification «simplifiée» permet de regrouper ces 6 item en 3 catégories selon De Gennes: les hypertriglycéridémies les hypercholestérolémies et les hyperlipidémies mixtes. Ces 2 classifications sont regroupées dans le tableau

Tableau 3: classification des dyslipidémies [31]

Classification de DE GENNE	Classification De Fredrickson	Lipoprotéines Élevées	Cholesterol Plasmatique	Triglycerides Triglycerides	Complications
Hyper--- Cholestérolémie	IIa	LDL↑	↑↑	N	Athérome, IDM, AVC...
Hypertriglyceridemie	I	Chylomicrons ↑	N ou ↑	↑↑	Pancréatite
	IV	VLDL↑	N ou ↑	↑↑	Pancréatite Athérome
	V	Chylomicrons +VLDL↑	↑↑	↑↑	Athérome
Dyslipidémies Mixtes	IIb	VLDL, IDL, LDL ↑	↑	↑	Athérome
	III	VLDL, IDL↑	↑↑	↑↑	Athérome

Les valeurs « pathologiques » sont indiquées dans Le tableau 4

Tableau 4 : Valeurs biologiques considérées comme pathologiques (chez une personne normale) [31]

	LDL (g/L)	Triglycerides (g/L)
Hypercholestérolémies	>1,60	<1.50
Hypertriglyceridémies	<1,60	>1.50
Hyperlipidémies mixtes	>1,60	>1.50

✓ **Type I : hyperchylomicronémie:**

Elle résulte d'une mutation génétique d'expression récessive sur le gène de la lipoprotéine lipase qui aboutit à un défaut de celle-ci. Ce défaut entraîne une augmentation des TG jusqu'à 100 fois la normale. Ce processus s'effectue par une accumulation de chylomicrons. Elle touche une personne sur un million. Cette maladie est généralement diagnostiquée précocement dans l'enfance. Les conséquences pour le patient peuvent être multiples. Parmi les symptômes principaux, il faut noter des troubles du transit, une anorexie et des vomissements. Un xanthome et une hépatosplénomégalie peuvent y être associés, mais la complication majeure est la pancréatite. [31]

✓ **Type IIa: hypercholestérolémie pure:**

Elle résulte d'une élévation du LDL-cholestérol. Ce processus fait suite à un défaut de captation des LDL et du catabolisme du cholestérol. Il existe deux formes :

-la forme commune polygénique

-la forme familiale autosomique dominante. Les individus atteints peuvent être hétérozygotes ou homozygotes avec respectivement comme fréquence dans la population 1/500 et 1/1 million. Le résultat de ce défaut est une mutation des récepteurs au LDL et de l'ApoB. Des dépôts cornéens peuvent apparaître chez les individus tels que des arcs cornéens ou des xanthes. Cette hypercholestérolémie entraîne une augmentation du risque athérogène et donc cardio-vasculaire [31].

✓ **Type IIb: hyperlipidémie mixte :**

Elle résulte d'une augmentation du cholestérol via les LDL et des triglycérides via les VLDL. Les taux de lipides retrouvés dans le sang sont variables et sous l'influence de l'alimentation. Cette pathologie présente un risque accru d'accident cardiovasculaire [32].

✓ **Type III: hyperlipidémie mixte**

Elle est aussi appelée dysbétalipoprotéïnémie familiale. Elle résulte d'un blocage de la transformation des IDL en LDL. Il en résulte une accumulation des VLDL et IDL Cette anomalie est due à une cause génétique de caractère récessif. Les allèles E2, E3, et E4 présents au niveau du bras long du chromosome 19 codent respectivement pour les apoprotéines E2, E3 et E4. Le phénotype E2/E2 confère une prédisposition à la maladie, d'autres facteurs (régime alimentaire, obésité, hypothyroïdie, etc.) Sont nécessaires pour la révéler. Le risque de cette pathologie est avant tout cardiovasculaire. Elle touche 1 individu sur 10000 [33 ; 34].

✓ **Type IV: hypertriglycéridémie endogène**

Elle résulte d'une élévation isolée des triglycérides Les facteurs favorisants sont l'obésité, l'alcoolisme et une alimentation riche en glucides. Un syndrome métabolique y est fréquemment associé. Le taux de VLDL est augmenté du fait de l'augmentation des triglycérides. Elle représente 30% des dyslipidémies et se caractérise par un sérum opalescent à jeun. Les risques de cette pathologie sont mixtes associant risque cardiovasculaire et pancréatite [33].

✓ **Type V: hypertriglycéridémie endogène et exogène:**

Elle résulte d'une augmentation des chylomicrons et des VLDL. Elle se rapproche des types I et IV et est parfois difficile à distinguer du type IV. Elle est rare sauf si l'on prend en compte le rôle de l'alcool. En effet l'alcool révélerait l'hypertriglycéridémie préexistante. Dans ce cas il est difficile de trancher entre dyslipidémie primaire ou secondaire [33].

➤ **Autres dyslipidémies primaires**

✓ **Hyperalphalipoprotéïnémie familiale**

Elle conduit à une augmentation des HDL, ce qui serait bénéfique pour la santé [20].

✓ **Déficiencia en lipase hépatique**

La déficiencia en LH aboutit à une augmentation des gros résidus d'HDL, de VLDL, riches en triglycérides. Elle entraîne la formation de xanthes et une augmentation du risque cardiovasculaire [20].

✓ **Déficiencia familiale en LCAT:**

Il s'agit d'une maladie génétique de transmission autosomique récessive. L'absence de LCAT bloque la voie inverse du cholestérol. Les HDL n'évoluent pas, ils demeurent donc sous leur forme naissante discoïde. Le taux plasmatique de cholestérol libre augmente tandis que celui de cholestérol estérifié diminue. Cette affection est proche de la «maladie des yeux de poisson» appelée Fish Eyes Disease (FED). Celle-ci donne une opacité cornéenne liée à un dépôt de cholestérol [19 ; 35 ; 36].

✓ **Excès familial en lipoprotéine (a)**

Ces excès entraînent une athérosclérose ainsi que des thromboses liées à l'inhibition de la fibrinolyse [20].

➤ **Dyslipidémies secondaires**

Les dyslipidémies secondaires représentent la cause la plus fréquente des anomalies du bilan lipidique chez l'adulte. Elles ont plusieurs étiologies possibles. Une dyslipidémie secondaire peut parfois révéler une dyslipidémie primaire.

✓ **Dyslipidémie iatrogène [20]**

- **Stéroïdes**

Les œstrogènes stimulent la production hépatocytaire des triglycérides et des VLDL. Ils favorisent une hypertriglycéridémie ainsi qu'une hypercholestérolémie et une augmentation des HDL. La diminution des doses contenues dans les contraceptifs a permis de limiter ces dyslipidémies iatrogènes.

Les agonistes/antagonistes des récepteurs aux œstrogènes jouent également un rôle. Parmi eux il faut noter le tamoxifène agoniste et antagoniste des récepteurs aux œstrogènes selon les tissus cibles, qui a un rôle hypertriglycéridémiant. En revanche le raloxifène qui fait partie des SERM (Selective Estrogen Receptor Modulator) possède des propriétés agoniste et antagoniste des récepteurs aux œstrogènes selon leurs localisations, n'aurait pas d'effet sur le métabolisme des triglycérides.

- **Diurétiques :**

-thiazidiques: les effets sont similaires aux bêtabloquants et s'additionnent. Le bénéfice des thiazidiques est alors remis en cause. Les effets bénéfiques des thiazidiques sont plébiscités par certaines études et remises en question par d'autres. Il n'empêche que pour le moment la prescription de thiazidiques dans l'HTA est maintenue.

- **Dérivés rétinoïques:**

Le traitement de l'acné par l'isotrétinoïne induit des dyslipidémies mixtes avec une plus forte élévation des TG que du cholestérol. Plus d'un patient sur 10 peut présenter une augmentation des

triglycérides contre une fréquence comprise en 1/100 et 1/10 pour le cholestérol. Un suivi biologique est obligatoire lors de la mise en route du traitement [37 ; 38].

- **Immunosuppresseurs:**

La ciclosporine augmente le cholestérol de façon significative de 25% en moyenne. Lors d'une association avec un corticoïde, une hyperlipidémie de type IIb peut apparaître. De plus l'utilisation de statine est alors impossible étant données les interactions, décrites dans la partie traitement de ce manuscrit.

✓ **Pathologie endocrinienne**

- **Diabète**

C'est la première pathologie responsable de dyslipidémies secondaires

-**type 1:** lorsque le diabète est équilibré une légère augmentation des HDL est observée. Dans le cas contraire, en cas de manque d'insuline et donc d'une augmentation de la glycémie, une augmentation des triglycérides est observée.

- **type 2:** une hypertriglycémie et une diminution des HDL sont observées sans augmentation des LDL. Lors d'un diabète, l'hypertriglycémie est un facteur de risque augmenté par la diminution des HDL. Concernant le LDL cholestérol, comme dans la population générale, son augmentation constitue un risque athérogène. L'insulinorésistance engendre au niveau des hépatocytes une augmentation de la disponibilité des substrats nécessaires à la biosynthèse des TG. En plus d'une anomalie du bilan lipidique, le diabète de type 2 intervient par d'autres mécanismes dans le processus athérogène

- **Hypothyroïdies**

Elles entraînent principalement des augmentations du cholestérol LDL. En cas d'obésité associée, une hypertriglycémie est décrite. Cependant ces anomalies diminuent avec un traitement hormonal substitutif.

- **Hypercorticisme iatrogène et endogène**

Une élévation des corticoïdes endogènes ; médicamenteux augmente la production hépatique des triglycérides et également des HDL.

- **Grossesse**

Les changements hormonaux dus à la grossesse agissent sur de multiples paramètres dont les lipides. La grossesse révèle une dyslipidémie primaire sous-jacente. Il s'agit notamment des hypertriglycémies et hyperchylomicronémie de type V. L'augmentation des TG se fait constamment au cours de la grossesse jusqu'au terme de celle-ci. Les LDL-c et le cholestérol augmentent également.

- **Infection VIH**

L'infection par le VIH notamment si la maladie est déclarée et que le nombre de CD4 passe sous la barre symbolique des 200 par mm³ provoque une hypertriglycémie et la lipohypertrophie.

- **Alcoolisme**

L'alcoolisation massive et continue provoque une hypertriglycéridémie. L'alcool stimulerait la production hépatocytaire des Apo-B.

- **Anorexie mentale**

Elle provoque une hypercholestérolémie dont le mécanisme est inconnu.

- **Néphropathie:**

-Syndrome néphrotique: dans ce cas de figure une hyperlipidémie mixte est observée.

-Insuffisance rénale: elle provoque une hypertriglycéridémie. Le LDL cholestérol n'est pas augmenté alors que le cholestérol total peut l'être. Les anomalies lipidiques sont souvent observées pour une clairance en dessous de 35ml/min. Le phénomène s'expliquerait plus par une diminution de la clairance des lipoprotéines riches en TG que par une augmentation de leur production.

- **Etiologie hépatique:**

Une cholestase induit une hypercholestérolémie sévère. Dans l'insuffisance hépatique toutes les lipoprotéines sont diminuées. Les hépatocytes étant altérés, la production de triglycérides est également diminuée. Les HDL et LDL sont également diminués.

1-2-4 DIAGNOSTIQUES D'UNE DYSLIPIDÉMIE

➤ BILAN LIPIDIQUE

Le dépistage d'une dyslipidémie repose sur l'EAL (exploration des anomalies lipidiques).

Tous les adultes (< 80 ans) doivent être dépistés dès lors qu'ils ont un facteur de risque mais il n'est pas justifié de répéter ce bilan lorsqu'il est normal.

En cas de valeurs anormales, une confirmation est indispensable.

On peut individualiser en pratique clinique courante trois grands types de dyslipidémies selon le phénotype: l'hypercholestérolémie pure, l'hypertriglycéridémie pure et l'hyperlipidémie mixte avec augmentation conjointe de la cholestérolémie et de la triglycéridémie.

Ces phénotypes regroupent des génotypes multiples et un malade porteur d'une anomalie génétique unique peut présenter au fil du temps des phénotypes lipidiques multiples. Il n'y a donc pas de relation d'équivalence stricte génotype-phénotype dans le domaine des dyslipidémies.

Un bilan lipidique complet comprendra la détermination, au bout de douze heures de jeûne, des paramètres suivants:

- Aspect du sérum à jeun (Clair, opalescent ou lactescent),
- Cholestérol total (CT) et triglycérides (TG)
- HDL-cholestérol
- LDL-cholestérol (calculé par la formule de Friedwald, valable à condition que les triglycérides soient inférieurs à 4 g/l: $LDLc = CT - HDLc - TG/5$ (en g/l).

Les facteurs de conversion de mmol/l en g/l sont: cholestérol x 0,387; triglycérides x 0,875.

Chez un patient sans facteur de risque, le bilan est considéré comme normal si:

- LDLc < 1,60 g/l
- TG < 1,50 g/l
- HDLc > 0,40 g/l

Note: les apolipoprotéines principales sont:

- L'Apo A1: son taux évolue parallèlement à celui du HDLc; sa diminution est liée à une augmentation du risque cardiovasculaire
- L'Apo B100 : elle représente plus de 90% des apoprotéines des LDL ; il existe une corrélation positive entre le taux de LDLc et celui d'apo B100 Leur dosage n'est pas justifié en pratique clinique.

1-2-5 EVALUATION DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE GLOBAL - EVALUATION DE L'ÉTAT ARTÉRIEL

Il est important d'effectuer une prise en charge multifactorielles du patient. Les facteurs de risque ne s'additionnent pas, ils s'amplifient les uns avec les autres. Il est donc important de ne pas les traiter isolément mais d'effectuer une prise en charge globale du patient afin de réduire au maximum son risque cardio-vasculaire à long terme. Il existe deux modes de calcul du facteur de risque cardiovasculaire global. Il s'agit de la sommation des facteurs aboutissant ou de modèle mathématique s'appuyant sur un modèle de risque définie par des études [29].

➤ Dénombrement des facteurs de risque [29 ; 40]

Les facteurs sont présentés dans le tableau 5. Ils ont tous la même valeur : 1 si présent et 0 si absent.

Tableau 5: Les différents facteurs de risque cardiovasculaire [29 ; 40]

L'âge	_homme de 50 ans ou plus _Femme de 60 ans ou plus
Antecedents familiaux coronaire précoce	_IDM ou mort subite avant l'âge de 55 ans chez le père ou un parent du premier degré de sexe masculin _IDM ou mort subite avant l'âge de 65 ans chez la mère ou un parent du premier degré de sexe féminin
Tabagisme	Actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans
HTA	Traité ou Non
Diabète de type 2	Traité ou non
HDL-c	Inf 0.40g/l chez l'homme Inf 0.50g/l chez la femme

Il existe un facteur protecteur. L'HDL cholestérolémie supérieure ou égale à 1,6 mmol/L (0,60g/L) est un facteur protecteur qui, dans le dénombrement des facteurs de risque, compte comme -1 et est donc à déduire des autres facteurs de risque.

➤ **Les équations de risques**

Deux modèles de calcul ont été retenus par l'ANAES en 2004 en France. Il s'agit du modèle se basant sur l'étude de Framingham et du modèle SCORE [42].

✓ **Framingham [23]**

L'étude a été réalisée au États-Unis dans le Massachusetts dans la ville de Framingham. La population de ville comptabilisait 30 000 habitants. Le choix de la ville devait représenter au mieux la population multiraciale des Etats-Unis. Seuls les adultes ont été inclus dans l'étude. L'étude finale porte sur 5209 patients âgés de 31 à 65 ans et suivis pendant 30 ans. L'équation d'estimation du risque d'accident coronarien reste celle recommandée par le NCEP ATP III (National Education Cholesterol Program, Adult Treatment Panel) en 2001. Le risque d'IDM et de décès à 10 ans est donc prévisible. Il existe trois niveaux de risque :

-risque faible : risque à 10 ans < 10 % si 0 à 1 facteur de risque

-**risque moyen** : risque à 10 ans de 10 à 20% si 2 facteurs de risque

-**risque élevé** : risque à 10 ans > 20 % si prévention secondaire. Cependant la détermination du risque cardiovasculaire selon l'étude de Framingham se base sur la population des Etats-Unis. Les accidents cardiovasculaires sont plus élevés qu'en France. Il y a une surestimation du risque. En effet, selon les données de l'OMS le nombre de mort cardiovasculaire pour 100 000 habitants en 2008 est présenté dans le tableau 6 [41].

Tableau 6 : Nombre de décès par accident cardiovasculaire pour 100 000 habitants en 2008 [41].

	Etats-Unis	France
Hommes	190	128
Femme	122	69

✓ **SCORE [43 ; 44]**

Le projet SCORE a été initié pour développer un système d'évaluation des risques cardiovasculaires adapté à la pratique clinique européenne. L'évaluation du risque se base sur 12 études de cohortes européennes. Le nombre de sujets total est de 205 178 personnes dont 88 080 femmes et 117 098 hommes. Il en ressort deux sous-modèles; l'un pour les régions à haut risque et l'autre pour les régions de plus faible risque. En France les tables à utiliser sont celles des pays à risque faible. L'étude a été menée sur deux paramètres. D'un côté le cholestérol total et de l'autre le rapport cholestérol total/HDL cholestérol. A titre d'exemple, la planche avec les cartes de calcul du risque cardiovasculaire à 10 ans pour une région à haut risque est présentée en figure 2. La pression artérielle du patient est arrondie à 20mmhg le plus proche. Les planches permettent donc d'évaluer le risque cardiovasculaire à 10 ans en tenant compte de la région, du sexe, de l'âge, du tabagisme, de la tension artérielle ainsi que du taux de cholestérol.

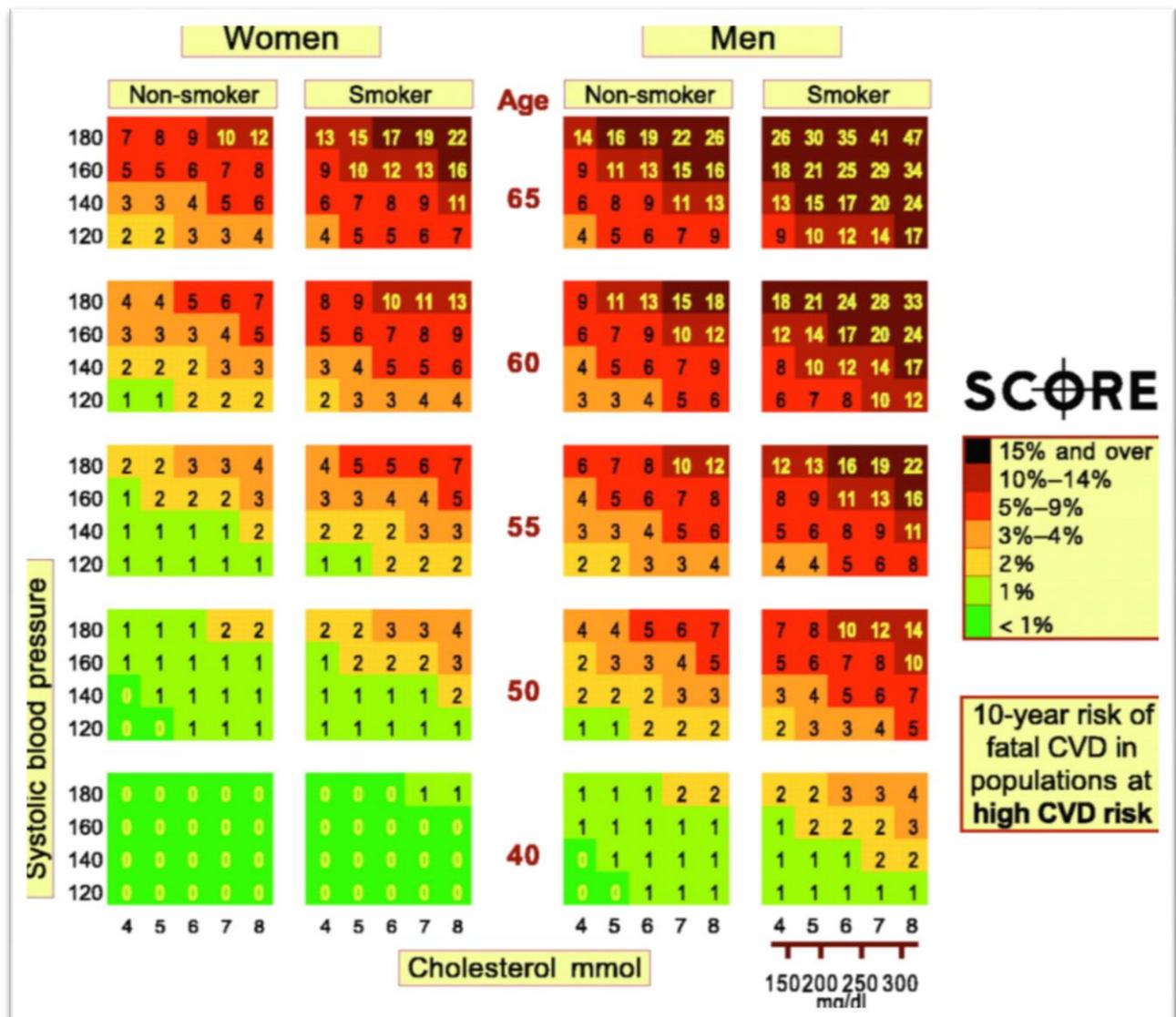


Figure 3: Table de calcul du risque cardiovasculaire à 10 ans dans les pays à haut risque d'après [45]

La prise en charge dépend du type de dyslipidémie et son étiologie, du caractère de prévention primaire ou secondaire, ainsi que des facteurs de risque associés.

➤ **Recommandations**

La prise en charge thérapeutique d'un patient dyslipidémique comprend trois étapes [29 ; 44]:

- vérification du caractère primaire de la dyslipidémie. Si elle est secondaire, il est recommandé de traiter la pathologie sous-jacente, ou de changer de traitement si la dyslipidémie est iatrogène avant d'instaurer une thérapeutique. L'hypercholestérolémie et l'hypertriglycéridémie liées à la grossesse sont physiologiques, elles ne doivent pas faire l'objet d'un traitement. Il est recommandé d'arrêter les statines trois mois avant la conception et de ne reprendre celles-ci qu'après la fin de l'allaitement.

- évaluation du risque cardiovasculaire afin de prendre en charge le patient dans sa globalité.

-définition des objectifs thérapeutiques. L'objectif principal des thérapeutiques hypolipémiantes est d'abaisser le taux de LDL- cholestérol fortement athérogène.

➤ **Objectifs thérapeutiques**

✓ **Taux de LDL [29 ; 44]**

Tous les patients ayant un risque élevé ou un taux de LDL-c >1,6g/l (4,1mmol/L) de sang doivent suivre les recommandations diététiques.

En fonction des différents facteurs de risque le taux cible de LDL-c peut varier de la façon suivante:

Tableau 7: LDL-c cible à atteindre en fonction du nombre de facteur de risque [29 ; 44].

Nombre de facteurs de risque	LDL-c cible
0	< 2.2g/l [5.7mmol/l]
1	< 1.9g/l [4.9mmol/l]
2	< 1.60g/l [4.1mmol/l]
> 2	<1.30g/l [3.4mmol/l]
En prévention secondaire ou patient à haut risque	<1g/l [2.6mmol/l]

Pour atteindre les objectifs fixés par des consensus d'experts, la prise en charge diététique est le premier élément à modifier. Il est également conseillé de réduire les autres facteurs de risque (HTA, tabac, sédentarité...). Dans un second temps ou si le patient est en prévention secondaire, un traitement médicamenteux est envisagé.

✓ **Taux de triglycérides [29 ; 44]**

Toute élévation du taux de triglycérides > 2 g/L isolée ou non doit faire l'objet d'une prise en charge adaptée. Comme pour le cholestérol les premières mesures concernent les règles hygiéno-diététiques maintenues seules pendant trois à six mois. Un traitement médicamenteux adapté sera envisagé si

-Le taux de triglycérides reste > 4 g/L afin de prévenir les risques de pancréatite.

-Le taux de triglycérides reste > 2 g/L et il est associé à un diabète de type 2 ou hypoHDLémie (HDL<0,40g/L) ce qui augmente le risque cardiovasculaire. L'objectif étant d'obtenir un taux de triglycérides < 2 g/L sans facteur de risque associé et <1,5 g/L, surtout en présence de facteurs de risque associés.

Le plan de cette partie reprendra les différentes prises en charge dans l'ordre des recommandations.

➤ **Hygiène de vie et diététique**

Quel que soit le type de dyslipidémies, l'hygiène de vie et la diététique font partie intégrante de la prise en charge.

L'étude LYON DIET HEART STUDY a montré l'importance de la diététique [43]. En effet elle étudie chez 605 patients le risque cardiovasculaire pendant 46 mois. Il s'agit d'une étude en prévention secondaire. Les résultats tiennent compte des autres facteurs de risque avec des facteurs de corrections afin d'isoler au mieux le facteur alimentaire. Les patients étaient divisés en deux groupes, ceux pratiquant un régime méditerranéen cardioprotecteur et ceux suivant une alimentation occidentale. Les résultats mettent en évidence une diminution significative de 65% des morts d'origine cardiaque, et de 56% des morts toutes causes confondues dans le groupe avec régime méditerranéen par rapport au groupe témoin. La place de la diététique est donc très importante, cependant Les auteurs de l'étude indiquent qu'elle est plus difficile à mettre en application qu'un traitement médicamenteux, et qu'elle est aussi plus compliquée à suivre dans le temps. En ce qui concerne l'activité physique, le Programme National Nutrition Santé (PNNS) recommande de pratiquer quotidiennement une activité modérée d'au moins 30 minutes [24]. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) donne des recommandations par tranche d'âge. Ainsi, de 5 à 17 ans elle recommande une heure d'activité trois fois par semaine avec notamment des activités soutenues développant la musculature et le squelette. De 18 à 64 ans elle recommande 2h30 à 5h00 d'activité d'endurance modérée ou 1h15 à 2h30 d'endurance soutenue par semaine afin améliorer le système cardiovasculaire. Pour les personnes de plus de 65 ans l'OMS donne les mêmes recommandations que pour les 18 à 64 ans, à la seule différence que trois fois par semaine les activités doivent viser à améliorer l'équilibre [47]. L'activité physique est donc recommandée pour tous types de patients quels que soient l'âge et le poids. Elle entraîne une faible diminution du LDL-C ainsi que des TG, mais contribue à augmenter le taux HDL sanguin. Le profil lipidique ainsi amélioré permet d'expliquer l'amélioration du pronostic cardiovasculaire par rapport à un sujet sédentaire [44 ; 48 ; 49]. Les prises en charges diététiques des hypercholestérolémies et des hypertriglycériidémies sont différentes, elles sont détaillées ci-dessous.

✓ **Hypercholestérolémie [29 ; 40 ; 50]**

La prise en charge vise à diminuer la survenue d'évènements cardiovasculaires. Il faut retenir quatre grands principes diététiques :

- la diminution de l'apport d'AGS (acides gras saturés) d'origine animale au profit d'acides gras mono ou polyinsaturés.
- l'augmentation de l'apport d'acides gras polyinsaturés sous forme d'oméga 3. Ils sont principalement retrouvés dans les poissons.
- l'augmentation de la consommation de fibres présentes dans les fruits, les légumes ou céréales

–la diminution de l'apport de cholestérol alimentaire. Il est retrouvé par exemple dans les œufs, le beurre, et les abats. Il est possible de remplacer le beurre par des stérols végétaux car ils diminuent la cholestérolémie. Par contre aucune étude à ce jour n'a montré une efficacité sur la morbidité. Le « régime alimentaire » doit être illustré d'exemples concrets pour le patient. Il doit être capable d'identifier les aliments riches en matières grasses (fritures, charcuteries, arachide). Cependant, il ne faut pas placer que des interdits mais également montrer les alternatives. Il est déconseillé de manger plus de deux fois par semaine de la viande rouge ou des œufs. En parallèle la consommation de poisson au moins deux fois par semaine ainsi que la consommation de volaille est conseillée. Il faut aussi quantifier les apports, par exemple, pour les apports en huile il est conseillé d'en consommer une cuillère à deux cuillères à soupe par jour et par personne. Le patient devrait être capable d'identifier les aliments riches en lipides ou non. Pour l'aider au choix de ses aliments, il faut porter son attention sur la lecture des étiquettes alimentaires. Pour les produits n'ayant pas d'étiquette alimentaire comme les viandes, volailles, ou plats de traiteur il faut lui donner les moyens de se repérer.

✓ **Hypertriglycéridémie [29 ; 40 ; 52]**

Les hypertriglycéridémies sont souvent secondaires et liées à une consommation excessive d'alcool et de glucides. C'est la raison pour laquelle les conseils diététiques se portent en partie sur ces deux éléments. De plus une perte de poids est toujours bénéfique pour l'organisme entraînant une diminution de la triglycéridémie. C'est la raison pour laquelle une activité physique régulière est conseillée. Les activités recommandées sont des activités douces mais de longue durée comme la marche. En cas d'hypertriglycéridémie, les objectifs doivent être compréhensibles pour le patient et donc chiffrés si possible. L'alcool sera donc totalement déconseillé. Les sucres et donc les féculents sont déconseillés tout comme le saccharose. Le pain ne doit pas représenter plus d'un quart de baguette soit 60g par repas. Ce qui équivaut à trois pommes de terre mais aussi à 5 ou 6 cuillères à soupe de pâtes, riz, semoules, maïs, légumes secs... La consommation de pâtisseries doit être limitée à deux fois par semaine étant donné leur forte teneur en sucre.

✓ **Hyperlipidémies mixtes**

Les conseils diététiques reprennent ceux des hypercholestérolémies et ceux des hypertriglycéridémies.

1-3 L'inhibiteur de l'HMG-coa réductase (Atorvastatines)

1-3-1 Introduction

Dans les années 50, l'étude de Framingham a permis de montrer que l'augmentation du taux de cholestérol induit une majoration du risque cardio-vasculaire [23 ; 53]. C'est à partir des années 60 que des recherches ont été entreprises pour intervenir sur le taux de cholestérol, notamment pour inhiber sa synthèse endogène. Ces propriétés ont été retrouvées dix ans plus tard, dans des substances issues de champignons. Une nouvelle classe pharmacologique était née : les statines ou inhibiteurs de l'HMG-coa réductase [54].

En France, cinq statines sont actuellement commercialisées ; l'atorvastatine, la fluvastatine, la pravastatine, la rosuvastatine et la simvastatine [55].

1-3-2 propriétés pharmacologiques et mécanisme d'action

L'atorvastatine calcique est un agent hypolipidémiant synthétique. C'est un inhibiteur sélectif et compétitif de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) réductase. Cette enzyme catalyse la conversion de l'HMG-CoA en mévalonate, qui est une étape précoce et cinétiquement limitante de la biosynthèse du cholestérol.

L'atorvastatine calcique abaisse les taux plasmatiques de cholestérol et de lipoprotéines en inhibant l'HMG-CoA réductase et la synthèse du cholestérol dans le foie, et en augmentant le nombre de récepteurs des lipoprotéines de faible densité (LDL) à la surface des cellules hépatiques, ce qui a pour effet de stimuler la captation et le catabolisme des LDL.

L'atorvastatine calcique provoque une réduction du taux de cholestérol LDL (C-LDL), du nombre de particules de LDL, du taux de cholestérol des lipoprotéines de très faible densité (CVLDL), du taux sérique de triglycérides (TG), du taux de lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL), de même que du nombre de particules contenant de l'apolipoprotéine B (apo B); cependant, il provoque une augmentation du taux de cholestérol des lipoprotéines de haute densité (C-HDL).

L'hypercholestérolémie due à l'élévation du taux de C-LDL constitue un facteur de risque important de maladie cardiovasculaire. Un faible taux plasmatique de C-HDL est un autre facteur indépendant de risque cardiovasculaire. L'hypertriglycéridémie est aussi un facteur de risque de maladie cardiovasculaire, surtout si elle est due à une élévation du taux des IDL ou si elle est associée à une diminution du taux de C-HDL ou à une augmentation du taux de C-LDL.

Des études épidémiologiques, cliniques et expérimentales ont permis d'établir qu'un taux élevé de C-LDL, un faible taux de C-HDL et un taux élevé de TG favorisaient l'athérosclérose chez l'humain et représentaient des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire. Certaines études ont également démontré que le rapport cholestérol total (CT)/C-HDL constituait le meilleur facteur prédictif de coronaropathie. En revanche, un taux élevé de C-HDL s'associe à un risque cardiovasculaire moindre.

Les traitements médicamenteux qui abaissent le taux de C-LDL ou de TG tout en augmentant le taux de C-HDL ont entraîné une diminution de la mortalité et de la morbidité d'origine cardiovasculaire.

1-3-3 pharmacocinétiques [55-56]

Absorption : Administrée par voie orale, l'atorvastatine est rapidement absorbée et donne lieu à des concentrations plasmatiques maximales après 1 à 2 heures. Le degré d'absorption et les concentrations plasmatiques augmentent proportionnellement à la dose. Les comprimés d'atorvastatine ont une biodisponibilité de 95 à 99% comparativement aux solutions. La biodisponibilité absolue (molécule-mère) de l'atorvastatine est d'environ 12%, et la biodisponibilité systémique de l'activité inhibitrice de l'HMG-CoA réductase est d'environ 30%.

La faible disponibilité systémique est attribuée à la clairance présystémique dans la muqueuse gastro-intestinale et/ou à l'effet de premier passage hépatique. Bien que la consommation de nourriture diminue la vitesse et le degré d'absorption d'environ 25% et 9%, selon le calcul de la C_{max} et de l'ASC, respectivement, la réduction du taux de C-LDL et la hausse du taux de C-HDL sont similaires lorsque l'atorvastatine est administrée avec et sans nourriture. Lorsque le produit est administré le soir, les concentrations plasmatiques sont inférieures (d'environ 30% pour la C_{max} et l'ASC) à celles qui sont observées lorsque le produit est administré le matin.

Toutefois, la réduction du C-LDL et la hausse du C-HDL ne varient pas, quel que soit le moment de l'administration du produit.

Distribution : Le volume de répartition moyen de l'atorvastatine est d'environ 381 litres.

L'atorvastatine est liée à $\geq 98\%$ aux protéines plasmatiques. Le rapport sang/plasma d'environ 0,25 dénote une faible pénétration du médicament dans les hématies. Selon les observations effectuées chez le rat, l'atorvastatine pourrait être sécrétée dans le lait maternel humain.

Métabolisme : L'atorvastatine est fortement métabolisée en dérivés ortho-hydroxylés et parahydroxylés par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP 3A4) et en divers autres produits bêta-oxydés. In vitro, l'inhibition de l'HMG-CoA réductase par les métabolites orthohydroxylés et parahydroxylés est équivalente à celle qui est observée avec l'atorvastatine.

Environ 70% de l'activité circulante inhibitrice de l'HMG-CoA réductase est attribuée aux métabolites actifs. Chez l'animal, le métabolite ortho-hydroxylé subit une glucuroconjugaison.

L'atorvastatine et ses métabolites sont éliminés par excrétion biliaire.

Excrétion : L'atorvastatine est principalement éliminée dans la bile après avoir subi une biotransformation hépatique et/ou extrahépatique; toutefois, le produit ne semble pas subir une recirculation entéro-hépatique significative. La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne de l'atorvastatine chez l'humain est d'environ 14 heures, mais la demi-vie de l'activité inhibitrice de l'HMG-CoA réductase est de 20 à 30 heures en raison de la contribution des métabolites actifs ayant

une durée de vie plus longue. Moins de 2% d'une dose d'atorvastatine est retrouvée dans l'urine après l'administration orale.

Tableau 8 : Récapitulatif de la pharmacocinétique de l'atorvastatine [55-56]

	Atorvastatine
Prodrogue	non
Absorption (%)	95-99
Concentration maximale (heures)	1-2
Biodisponibilité (%)	12 (absolue)- 30 (inhibitrice hydroxyméthylglutaryl-coenzyme A reductase)
Effets de l'alimentation sur l'absorption (%)	↓13
Métabolisme	Hépatique CYP 3A4 (3A4 du cytochrome P450)
Liaison aux protéines plasmatiques (%)	98
Metabolites Actifs	Oui métabolites ortho-et parahydroxyles
Elimination R/H	H
Demi-vie d'élimination (heures)	14 h 20-30 (demi-vie d'activité)

1-3-4 indications

Atorvastatine calcique est indiqué comme adjuvant aux changements du mode de vie, y compris l'adoption d'une diète, pour réduire les taux trop élevés de cholestérol total (CT), de C-LDL, de triglycérides (TG), d'apolipoprotéine B (apo B) et le rapport cholestérol total (CT)/C-HDL de même que pour accroître le taux de C-HDL dans les cas d'hyperlipidémie et de dyslipidémie, y compris :

- L'hypercholestérolémie primitive (type IIa);
- L'hyperlipidémie combinée ou mixte (type IIb), dont l'hyperlipidémie familiale combinée, indépendamment de la fraction lipidique en cause (cholestérol ou triglycérides);
- La dysbêtalipoprotéïnémie (type III);
- L'hypertriglycéridémie (type IV) et;
- L'hypercholestérolémie familiale (homozygote et hétérozygote). En présence d'hypercholestérolémie familiale homozygote, Atorvastatine calcique devrait être utilisé comme adjuvant à des traitements tels que l'aphérese des LDL, ou en monothérapie si on ne peut avoir recours à ce type de traitement;
- Comme adjuvant à une diète, afin de réduire les taux de CT, de C-LDL et d'apolipoprotéine B chez les garçons et les filles (après l'apparition des premières règles) de 10 à 17 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote si, après l'essai d'une diète, le taux de C-LDL demeure:
a. $\geq 4,9$ mmol/L (190 mg/dl); ou b. $\geq 4,1$ mmol/L (160 mg/dl) en présence de l'un ou l'autre des éléments suivants :
- Antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire précoce;
- Au moins deux autres facteurs de risque cardiovasculaire chez l'enfant.

Avant d'instaurer le traitement par, il faut exclure les causes secondaires d'élévation des lipides plasmatiques (p. ex., diabète mal équilibré, hypothyroïdie, syndrome néphrotique, dysprotéïnémies, maladie obstructive du foie et alcoolisme) et dresser un bilan lipidique pour mesurer le CT, le C-LDL, le C-HDL et les TG. Pour les patients dont le taux de TG est $< 4,52$ mmol/L (< 400 mg/dl), le taux de C-LDL peut être estimé au moyen de l'équation suivante:

$$\text{C-LDL (mmol/L)} = \text{CT} - [(0,37 \times (\text{TG}) + \text{C-HDL})]$$

$$\text{C-LDL (mg/dl)} = \text{CT} - [(0,2 \times (\text{TG}) + \text{C-HDL})]$$

Pour les patients dont le taux de TG est $> 4,52$ mmol/L (> 400 mg/dl), cette équation donne des résultats moins précis; les taux de C-LDL doivent alors être déterminés directement ou par ultracentrifugation.

Les patients dont la triglycéridémie est élevée ($> 2,2$ mmol/L [200 mg/dl]) ou très élevée ($> 5,6$ mmol/L [500 mg/dl]) peuvent avoir besoin d'un traitement hypertriglycéridémiant (Fénofibrate, bézafibrate ou acide nicotinique), seul ou en association avec Sandoz Atorvastatin.

1-3-5 Chronobiologie [55-56]

L'activité de la HMG-coa réductase étant plus importante la nuit que le jour il est recommandé de prendre les inhibiteurs de la HMG-coa réductase le soir au coucher, même si certains récapitulatif des caractéristiques du produit (RCP) préconisent une prise à tout moment de la journée (rosuvastatine et atorvastatine). Mais ceci ne doit pas être un obstacle à la compliance du patient à son traitement et dans ce cas, il faut préférer la prise du matin.

1-3-6 Contre-indications et précautions d'emploi

Hypersensibilité à un des composants du produit.

Hépatopathie évolutive ou élévations persistantes inexplicables du taux sérique de transaminases dépassant 3 fois la limite supérieure de la normale.

-myopathies connues avant le début du traitement.

-toute élévation des CPK doit conduire à l'arrêt du traitement jusqu'à la normalisation de celles-ci. Il est donc important après une chute avec une station prolongée au sol de vérifier ce paramètre biologique. Avant d'instaurer un traitement par Atorvastatine calcique, il faut essayer de maîtriser l'hyperlipoprotéïnémie à l'aide d'un régime alimentaire approprié, d'exercice physique et d'une réduction pondérale chez les patients qui ont un excès de poids, et de traiter, s'il y a lieu, les autres troubles médicaux sous-jacents. Il est important de demander aux patients de signaler à l'avenir à leur médecin qu'ils ont déjà suivi un traitement par Atorvastatine calcique un autre hypolipidémiant.

1-3-7 Conditions d'initiation et suivi du traitement [57]

Selon les recommandations du congrès de l'Européen Society of Cardiology de 2011 il faut, avant toute initiation d'un traitement par statines s'assurer de l'absence d'atteinte hépatique par un dosage des transaminases sériques. Les statines pouvant engendrer une atteinte hépatique il est important de connaître le point de départ. Un Second dosage doit également être effectué 8 semaines après l'initiation du traitement ou augmentation de posologie, puis annuellement. Si les valeurs sont augmentées mais inférieures à trois fois la normale, le traitement est poursuivi et le dosage renouvelé dans les 4 à 6 semaines. Si les valeurs sont augmentées et supérieures à trois fois la normale, le traitement sera soit arrêté, ou la posologie sera diminuée, et le dosage renouvelé dans les 4 à 6 semaines. La reprise du traitement après normalisation est possible avec un contrôle des transaminases. Il convient également d'effectuer un dosage sanguin des CPK afin de s'assurer de l'absence d'atteinte musculaire. Un dosage des CPK doit donc être réalisé avant le début de traitement, 8 semaines après puis annuellement. Avant le début du traitement si les CPK sont supérieures à cinq fois la normale le traitement ne devra pas être débuté.

Après le début du traitement, si les CPK dépassent cinq fois la norme, alors le traitement sera arrêté et la fonction rénale et les CPK seront contrôlées toutes les deux semaines. Si les CPK sont inférieures à

cinq fois la norme, et qu'il y a des douleurs musculaires associées, il convient de refaire des dosages de CPK plus fréquemment ou si les douleurs musculaires augmentent.

1-3-8 Grossesse et allaitement

Le cholestérol et d'autres produits de la biosynthèse du cholestérol sont des constituants essentiels au développement du fœtus (y compris à la synthèse des stéroïdes et des membranes cellulaires).

Atorvastatine calcique ne doit être administré aux femmes en âge de procréer que si les probabilités de conception sont extrêmement faibles et après qu'on ait informé ces femmes des risques du traitement.

Si une patiente tombe enceinte pendant le traitement par Atorvastatine calcique, il faut cesser l'administration du médicament et avertir la patiente des risques auxquels le fœtus est exposé.

L'athérosclérose étant un processus chronique, l'arrêt du traitement par un régulateur du métabolisme des lipides au cours de la grossesse devrait avoir un effet limité sur les résultats du traitement à long terme de l'hypercholestérolémie primitive, Utilisation chez la femme enceinte, Utilisation chez la femme qui allaite.

1-3-9 Effets indésirables [57]

Les effets indésirables associés à l'atorvastatine calcique ont habituellement été légers et passagers.

Selon la banque des résultats d'essais cliniques comparatifs contre placebo sur l'atorvastatine, auxquels ont participé 16 066 patients (Atorvastatine, n = 8755 vs placebo, n =7311) traités sur une période médiane de 53 semaines, 5,2 % des patients sous atorvastatine ont abandonné le traitement en raison de manifestations indésirables, comparativement à 4,0 % chez les patients sous placebo.

Le tableau ci-après donne la liste des effets indésirables qui sont survenus à une fréquence supérieure ou égale à 1% chez les participants aux études cliniques sur l'atorvastatine calcique comparatives avec placebo et dont le lien avec le traitement était possible, probable ou certain.

Tableau 9 : Effets indésirables associés à l'atorvastatine survenus chez $\geq 1\%$ des patients dans les études cliniques comparatives avec placebo [57].

Effets indésirables	Atorvastatine (%)	Placebo (%)
	(n = 7311)	(n = 8755)
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée	6,8	6.3
Dyspepsie	4,6	4.3
Nausées	4,0	3.5
Constipation	3,9	4.3
Flatulences	1,2	1.0
Effets généraux ou réaction au point d'administration		
Asthénie	1,1	1,1
Infections et infestations		
Rhinopharyngite	8,3	8.2
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Perturbation du bilan hépatique*	4,1	2.0
Hausse du taux de créatine kinase	1,9	1.8
Hyperglycémie	5,9	5.5
Atteintes des tissus ostéomusculaires ou conjonctifs		
Arthralgie	6,9	6.5
Douleur aux membres	6,0	5.9
Douleur ostéomusculaire	3,8	3.6
Spasmes musculaires	3,6	3.0
Myalgie	3,5	3.1
Tuméfaction articulaire	1,3	1.2
Troubles du système nerveux		
Céphalées	6.5	6.7
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Douleur pharyngolaryngée	2.3	2.1
Épistaxis	1.2	1.1

Une hausse taux d'alanine aminotransférase, hausse du taux d'aspartate aminotransférase, hausse du taux de bilirubine, hausse du taux d'enzymes hépatiques, perturbation du bilan hépatique et hausse du taux de transaminases.

Les effets indésirables suivants ont également été signalés au cours des essais cliniques, comparatifs contre placebo sur l'atorvastatine calcique : crampes musculaires, myosite, fatigue musculaire, myopathie, paresthésie, neuropathie périphérique, pancréatite, hépatite, ictère cholestatique, cholestases, anorexie, vomissements, malaises abdominaux, alopecie, prurit, éruptions cutanées, urticaire, dysfonction érectile, cauchemars, vision trouble, acouphènes, éructations, douleur au cou, malaise, fièvre et présence de leucocytes dans l'urine.

1-3-10 Interactions médicamenteuses [57-58]

Il est possible que les études sur les interactions pharmacocinétiques menées auprès de sujets en bonne santé ne permettent pas de déterminer le risque d'interaction médicamenteuse chez certains patients en raison des différentes maladies sous-jacentes possibles et de la diversité des médicaments pris en concomitance.

Traitement concomitant par d'autres régulateurs du métabolisme des lipides : Selon les rapports de pharmacovigilance, le gemfibrozil, le fénofibrate, d'autres fibrates ainsi que la niacine (acide nicotinique) administrée à des doses visant la régulation lipidique peuvent accroître le risque de myopathie lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase.

Interactions avec le cytochrome P450 : L'atorvastatine est métabolisée par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450. Il existe un risque d'interaction lorsque l'atorvastatine calcique est administrée en concomitance avec des inhibiteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450, comme le jus de pamplemousse, certains antibiotiques macrolides (y compris l'érythromycine et la clarithromycine), les immunosuppresseurs (cyclosporine), les antifongiques azolés (c.-à-d. itraconazole, kétoconazole), les inhibiteurs de la protéase ou la néfazadone, un antidépresseur.

L'administration concomitante de ces agents peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques d'atorvastatine. Par conséquent, la prudence s'impose lorsqu'on administre de l'atorvastatine en association avec ces agents médicaux et une évaluation clinique appropriée est recommandée pour que la plus faible dose nécessaire d'atorvastatine soit employée, Interactions pharmacocinétiques, Effets musculaires, Insuffisance rénale, Fonction endocrinienne; Intéactions médicament-médicament.

Inhibiteurs du transporteur OATP1B1 : L'atorvastatine et ses métabolites sont des substrats du transporteur OATP1B1. Les inhibiteurs du transporteur OATP1B1 (p. ex., la cyclosporine) peuvent entraîner une augmentation de la biodisponibilité de l'atorvastatine.

Inducteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 : L'administration concomitante d'atorvastatine et d'un inducteur de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (p. ex., l'éfavirenz ou la rifampine) peut entraîner des baisses variables des concentrations plasmatiques d'atorvastatine.

Interactions médicament-médicament

Les interactions décrites dans le tableau ci-après sont fondées sur des études d'interactions médicamenteuses ou des rapports de cas, ou sur d'éventuelles interactions en raison de l'intensité et de la gravité de l'interaction attendue (c.-à-d. mettant en cause des associations contre-indiquées).

Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.

A prendre en compte

L'administration concomitante de jus de pamplemousse risque d'augmenter les concentrations plasmatiques des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, y compris l'atorvastatine calcique. Une consommation équivalant à 1,2 litre par jour a donné lieu à une ASC de l'atorvastatine 2,5 fois plus élevée. La consommation de jus de pamplemousse en quantité excessive n'est pas recommandée.

1-4 PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DU PATIENT DYSLIPIDÉMIQUE

La prévention cardiovasculaire est soit primaire, chez les patients sans maladie cardiovasculaire, soit secondaire chez les patients qui ont une maladie cardiovasculaire. Les patients ayant fait un accident coronaire doivent bénéficier d'un traitement préventif au décours de l'accident aigu.

La prévention cardiovasculaire a des effets démontrés dans la population générale adulte (et ce avec une efficacité proportionnelle au niveau de risque) mais aussi chez les sujets âgés de 70 à 80 ans, les femmes ménopausées, les personnes hypertendues ou diabétiques de type 2 et les patients ayant des antécédents vasculaires personnels.

Le bénéfice de la prévention cardiovasculaire (primaire et secondaire) par les hypolipémiants n'est pas exclusivement coronaire mais s'étend à l'ensemble des événements cardiovasculaires.

L'intervention thérapeutique vise un niveau « cible » de LDLc. La réduction du risque cardiovasculaire dépend de l'abaissement des concentrations de LDLc.

La prise en charge des autres facteurs de risque cardiovasculaire associés est indispensable en hiérarchisant les priorités.

Les hyperlipidémies secondaires iatrogènes ne doivent pas donner lieu à des prescriptions d'hypolipémiants sans avoir traité au préalable la maladie causale ou, si possible, arrêté le traitement responsable.

La prescription d'hypolipémiants n'est pas justifiée chez les nombreux sujets ayant un risque cardiovasculaire faible. Le « conseil nutritionnel » est la base des mesures de prévention cardiovasculaire à proposer à ces sujets.

1-4-1 MOYENS THÉRAPEUTIQUES

-Conseils alimentaires.

-Conseils pour l'activité physique.

-Un premier objectif est d'atteindre le niveau d'activité physique recommandé à la population générale soit 30 minutes/j d'activité d'intensité modérée, type marche à un bon pas.

-Médicaments

Les principales classes de médicaments utilisées dans la prise en charge des différentes dyslipidémies sont:

- Les statines : la simvastatine princeps et générique, la pravastatine princeps et générique, la fluvastatine princeps et générique, l'atorvastatine et la rosuvastatine
- Les statines en association à doses fixes : simvastatine + ézétimibe, pravastatine + acide Acétylsalicylique, atorvastatine + amlodipine
- Les résines : colestyramine
- Les inhibiteurs de l'absorption intestinale du cholestérol : ézétimibe
- Les fibrates : fénofibrate princeps et générique, bézafibrate, gemfibrozil, ciprofibrate princeps et génériques
- l'acide nicotinique.
- Autres hypocholestérolémiants et hypotriglycéridémiants : tiadénol
- Omega 3

Quatre statines ont montré un bénéfice sur la morbi-mortalité cardiovasculaire avec le plus haut niveau de preuve : atorvastatine, simvastatine, pravastatine, fluvastatine et Rosuvastatine.

D'autres hypolipémiants ont également montré un bénéfice en prévention primaire ou secondaire (gemfibrozil, colestyramine).

1-4-2 PRINCIPAUX REPÈRES THÉRAPEUTIQUES

Les conseils nutritionnels, au-delà des recommandations de modifications de l'alimentation, doivent également intégrer des recommandations d'activité physique régulière.

Une prise en charge des facteurs de risque associés est nécessaire: tabagisme, diabète de type 2, HTA

Une alimentation plus équilibrée et la pratique d'une activité physique régulière permettent d'éviter l'instauration d'un traitement médicamenteux dans de nombreux cas.

En dehors des formes familiales de dyslipidémies, pour les patients avec 0 ou 1 facteur de risque cardiovasculaire associé, les modifications nutritionnelles peuvent souvent permettre, à elles seules, d'atteindre les objectifs thérapeutiques.

Quand une thérapeutique médicamenteuse est indiquée, il s'agit le plus souvent d'une statine, sauf dans les 3 circonstances suivantes:

- _intolérance aux statines ;
- _LDLc < 1 g/l associé à des TG élevés et un HDLc bas;

_Hypertriglycémie sévère isolée (TG > 4 g/l).

Les fibrates ne doivent pas être utilisés en première intention dans les hypercholestérolémies pures ou mixtes.

Le traitement hypolipémiant débute habituellement par les posologies les plus faibles. En l'absence d'évaluation suffisante, l'utilisation de fortes doses, voire de combinaisons thérapeutiques, est à discuter au cas par cas.

Sont privilégiés les traitements hypolipémiants ayant démontré leur efficacité sur des preuves cliniques (cad prévention de la survenue d'événements cliniques cardiovasculaires), par rapport à ceux n'ayant démontré qu'une efficacité sur des critères biologiques.

L'atteinte de l'objectif thérapeutique ne doit pas se faire au prix d'un traitement hypolipémiant excessif ou mal toléré.

1-4-3 OBJECTIFS CIBLES POUR LE LDL-C ET CONDUITE DU TRAITEMENT

Objectifs (Schéma AFSSAPS):

Cinq niveaux « cibles » de LDLc définissent l'intervention thérapeutique. Ils sont déterminés en fonction de l'état vasculaire du patient et du nombre des facteurs de risque cardiovasculaire présents associés à la dyslipidémie.

Ces objectifs thérapeutiques dépendent du nombre de facteur de risque associé et ne s'appliquent pas à l'hypercholestérolémie familiale (risque cardiovasculaire élevé, sous-estimé par les tables de calcul de risque), pouvant justifier un traitement plus précoce.

En situation de prévention primaire:

Les conseils nutritionnels seront proposés en première intention pour une période minimale de 3 mois. Il sera poursuivi même si l'objectif thérapeutique est atteint.

Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint après 3 mois de modifications comportementales durables concernant l'alimentation et l'activité physique, une thérapeutique médicamenteuse visant à obtenir une diminution supplémentaire du LDLc doit être instituée, en complément de ces modifications.

En cas de haut risque vasculaire, en prévention secondaire ou risque équivalent :

Le traitement médicamenteux doit être institué d'emblée, associé aux modifications nutritionnelles et à la prise en charge des autres facteurs de risque (tabagisme, surpoids, sédentarité...).

La règle générale est d'obtenir des concentrations de LDLc inférieures à 1 g/l. Mais l'objectif thérapeutique dépend de chaque cas particulier (tolérance du traitement, concentrations initiales de cholestérol).

Indications des médicaments hypolipémiants dans les situations cliniques courantes.

Associations d'hypolipémiants

Une bithérapie peut être nécessaire en deuxième intention chez certains patients' à haut risque. Sa tolérance musculaire est souvent moindre

En fonction de l'anomalie lipidique résiduelle sous monothérapie, sont possibles:

_Pour ↓ LDLc: statine + ézétimibe ou statine + résine

_Pour ↓ TG et ↑ HDLc: statine + acide nicotinique ou statine + fibrate

L'association de plusieurs hypolipémiants, appartenant à la même classe pharmacologique, est illogique et dangereuse.

L'association statine + fénofibrate, déconseillée en routine, peut se discuter après avis spécialisé. Elle nécessite une surveillance clinique et biologique régulière et rigoureuse.

La combinaison gemfibrozil + statine est formellement contre-indiquée.

1-4-4 SURVEILLANCE DU TRAITEMENT ET SUIVI

Le traitement est poursuivi au long cours et est réévalué périodiquement.

L'efficacité maximale du traitement est obtenue en 4 semaines environ.

La surveillance de l'efficacité et de la tolérance commence entre 1 et 3 mois après le début du traitement.

Les effets secondaires des hypolipémiants:

_ Sont digestifs pour la cholestyramine (constipation)

_ Hépatiques et musculaires pour les fibrates et les statines

_ Surviennent plus fréquemment à fortes posologies.

La surveillance hépatique et musculaire des statines est codifiée et, par extension, la surveillance des fibrates suit les mêmes règles.

Surveillance hépatique: transaminases

Un contrôle des transaminases est impératif au moins une fois dans les 3 mois (de préférence à 1 mois) suivant l'instauration du traitement.

Si les transaminases étaient normales et en l'absence de point d'appel, un contrôle annuel est recommandé.

L'arrêt du traitement est justifié en cas d'augmentation persistante (contrôlée à 1 mois) des ASAT ou ALAT > 3 xN.

II-METHODOLOGIE

2-1-CADRE D'ÉTUDE

Notre étude a porté sur l'impact de l'atorvastatine sur les troubles lipidiques dans le service de Médecine et Endocrinologie de l'Hôpital du Mali.

2-2- Lieu d'étude :

L'étude s'est déroulée dans le service de Médecine et d'Endocrinologie de l'hôpital du Mali.

2-3- TYPE ET PÉRIODE D'ÉTUDE

Il s'agissait d'une étude descriptive et transversale avec recueil prospectif des données qui s'étendait sur une période de 12 mois à l'Hôpital du Mali (du 03 avril 2018 au 03 mars 2019).

2.4- Population d'étude :

Les patients vus en consultation et hospitalisés chez qui on a diagnostiqué des troubles lipidiques dans le service de Médecine et d'Endocrinologie de l'Hôpital du Mali.

2.4-1 Echantillon : Nous avons procédé à un échantillonnage exhaustif (les patients hospitalisés et vus en consultation dans le service durant les 12 mois et répondant aux critères d'inclusions).

Nous avons collecté un échantillon de 100 patients ayant les moyens de faire les bilans de suivi.

2.4-2 Critères d'inclusion :

- Les patients (hospitalisés et vus en consultation) qui présentaient une hypercholestérolémie pure.
- les patients (hospitalisés et vus en consultation) qui présentaient une hyperlipidémie mixte.
- Les patients (hospitalisés et vus en consultation) qui présentaient une hypertriglyceridemie pure (TG<5g/l).
- Les patients (hospitalisés et vus en consultation) qui présentaient une hypoHDLdemie.

2.4-3 Critères de non inclusions :

- Les patients (hospitalisés et vus en consultation) qui ne présentaient pas de trouble lipidique.
- Les patients dyslipidémiques qui ont refusé de participer à l'étude.
- Les patients en dehors de notre période d'étude.
- Les patients dyslipidémiques qui n'avaient pas les moyens de faire les bilans de suivi.

2.5- Méthodes :

2.5-1 Collecte des données :

Les données ont été collectées sur une fiche d'enquête individuelle, préétablie adressée aux patients hospitalisés et vue en consultations dans le service par un enquêteur formé. Le questionnaire a été testé et validé avant l'utilisation pour l'étude.

2.5-2 Les variables :

L'interrogatoire a permis :

- De se renseigner sur l'identité du malade (nom et prénom, âge, sexe) la résidence, nationalité, professions.

-De recueillir les données relatives à la dyslipidémie : Motifs d'hospitalisation, date de découverte, mode de découverte, les pathologies associées, suivi du traitement (contrôle tous les 3 mois).

2.5-3- L'examen a permis de mesurer les paramètres : le poids (kg), la taille (cm), la pression artérielle (mmHg) couché et debout, IMC (Indice de masse corporelle a été calculer en kg/m^2).

2.5-4 Examens complémentaires :

➤ **La biologie :**

-La glycémie à jeun ;

Exploration des anomalies lipidiques en g/l (le contrôle de l'anomalie lipidique tous les 3mois et les facteurs de conversion utilisée de mmol/l en g/l sont : **Cholesterol x 0.387 ; triglycéride x 0.875**).

-Aspect du sérum ;

-Cholesterol total ; TG (Triglycéride) ;

-LDL-cholesterol (calculer par la formule de Friedwald) ;

-HDL-cholesterol

-La créatininémie en $\mu\text{mol}/\text{l}$;

- ASAT, ALAT ;

Imagerie :

-Echographie hépatique ;

-Autre examen :

-Electrocardiogramme (ECG)

2.6 Moyens pour la mise en œuvre de l'étude :

2.6-1 Moyens humains :

- Les médecins Endocrinologues, Diabétologues, Neurologiques et Cardiologue du service ;
- Les Docteurs en spécialisation (DES) ;
- Les internes et externes du service ;
- Les infirmiers.

2.6-2 Moyens matériels :

- Un glycomètre + bandelette + lancette + coton.
- Une toise ;
- Une pèse personne ;
- Un tensiomètre ;
- Un stéthoscope ;
- Mètre ruban ;
- Des gants pour l'examen ;

2.6-3 Moyens financiers :

Les patients qui avaient des difficultés financières au cours notre étude étaient fournis en atorvastatine (ATORCAP 20 et 40 mg) par l'AIPP (Agence Internationale Promo-Pharma). Le contrôle des paramètres lipidiques était trimestriel et pris en charge par les patients. Les examens ont été réalisés dans des laboratoires différents.

.2.7 Ethique et déontologie : Un consentement libre et éclairé des patients ou de leurs tuteurs légaux a été obtenu avant leur inclusion dans l'étude. Le refus du patient ou de son tuteur légal à ne pas participer à cette étude n'empêche en rien leur prise en charge et leur suivi dans le service. Les renseignements donnés par chaque patient ou tuteur sont totalement confidentiels et ne seront pas divulgués. Les renseignements personnels concernant chaque patient, ont été codifié par un numéro qui ne permettra pas d'identifier le malade lors de l'enquête et à la publication de l'étude.

2.8 Saisie et analyse des données : La saisie et l'analyse des données sont faites sur le logiciel IBM SPSS statistique 21 développée, Word 2013, et Excel 2013. Les comparaisons de proportion étaient effectuées par le test du Chi carré et le seuil de significativité était fixé à $p < 0,05$.

III-RESULTATS :

3.1 Résultats globaux :

Pendant la période d'étude, nous avons collecté **100** patients qui remplissaient les critères d'inclusions sur un total de **3251 patients** (hospitalisés et vues en consultation), soit une fréquence hospitalière de **3.07%**. Parmi ces **100** patients dyslipidémiques ; **84%** étaient des diabétiques, **12%** avaient le diabète associé à l'hypertension artérielle (HTA) et **4%** avaient la dyslipidémie seule.

Données sociodémographiques :

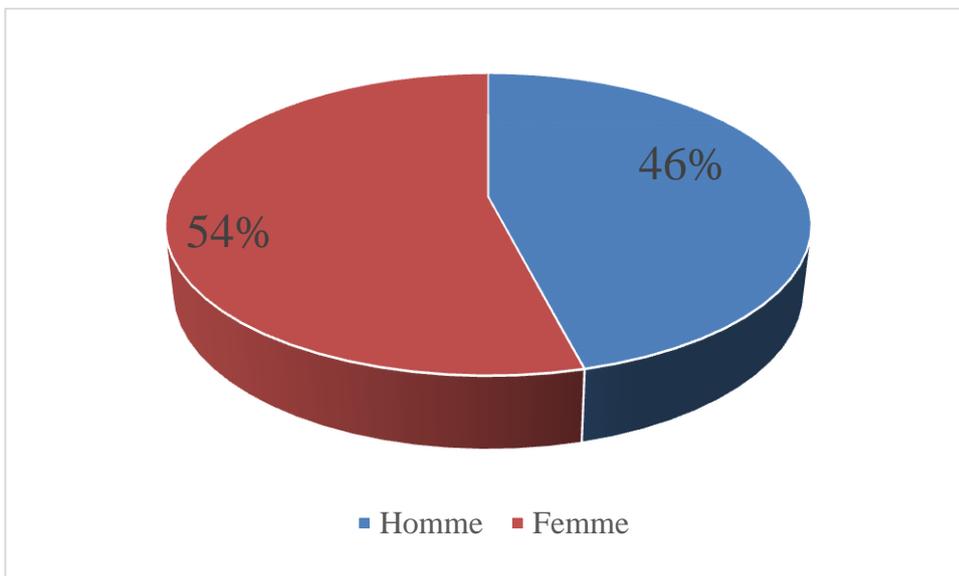


Figure 1 : Répartition selon le sexe.

Le sex-ratio était de 0,85.

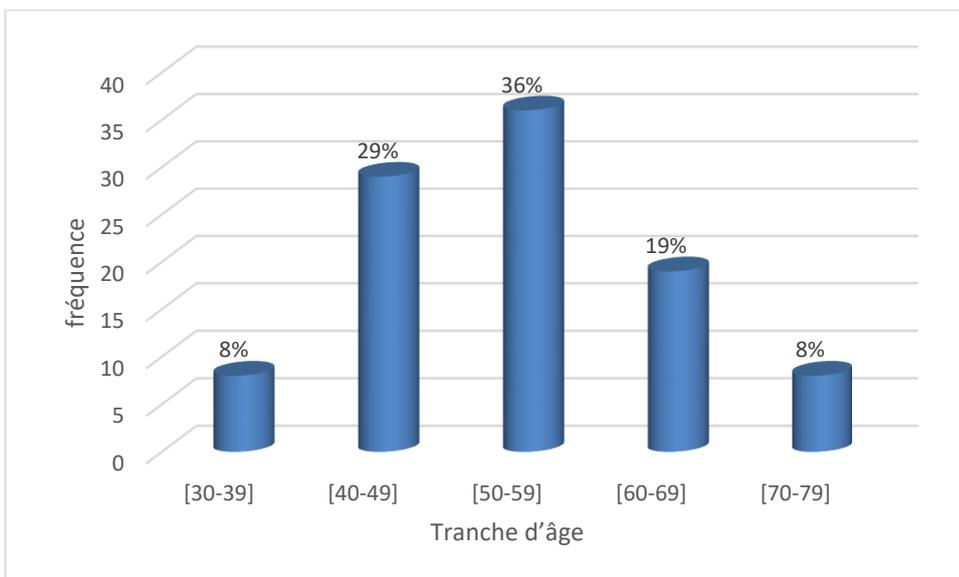


Figure 2: Répartition selon les tranches d'âge.

La tranche d'âge 50-59 était de **36%** de la population d'étude pour une moyenne de **52,90 ±10 ans**.

Tableau I: Répartition selon la résidence.

Résidence	Effectif	Fréquence (%)
Bamako	96	96,0
Gambie	1	1,0
Koulikoro	1	1,0
Mopti	1	1,0
Sikasso	1	1,0
Total	100	100,0

96% de la population d'étude résidaient à Bamako.

Tableau II: Répartition selon l'activité socioprofessionnelle.

Activités socioprofessionnelles	Effectif	Fréquence (%)
Economiste	6	6,0
Enseignant	5	5,0
cultivateur	1	1,0
élève/étudiant	1	1,0
manœuvre	4	4,0
commerçant	20	20,0
ménagère	60	60,0
Autres*	3	3,0
Total	100	100,0

Autres* : tailleur, chauffeur, marabout, mécanicien, bijoutier.

Les ménagères représentaient **60%** de la population d'étude.

3.2 Donnée clinique :**Tableau III:** Répartition selon l'Indice de masse corporelle (IMC).

Indice de masse corporelle	Effectif	Fréquence (%)
[18-24.9]	26	26,0
[25-29.9]	54	54,0
[30-34.9]	18	18,0
[35-39.9]	2	2,0
Total	100	100,0

54% de la population d'étude étaient en surpoids et 20% obèses.

Tableau IV: Répartition selon les pathologies associées à la dyslipidémie.

Pathologies associées	Effectif	Fréquence (%)
dyslipidémie		
Dyslipidémie + diabète	84	84,0
Dyslipidémie + diabète + HTA	12	12,0
Dyslipidémie seule	4	4,0
Total	100	100,0

HTA : Hypertension Artérielle

96% de la population d'étude avaient le diabétique associé à la dyslipidémie.

Tableau V: Répartition selon le score de risque.

Score	Effectif	Fréquence (%)
1 % ≤ SCORE < 5 %	4	4,0
5 % ≤ SCORE < 10 %	84	84,0
SCORE ≥ 10 %	12	12,0
Total	100	100,0

1 % ≤ SCORE < 5 % : FDR modéré

5 % ≤ SCORE < 10 % : FDR élevé

SCORE ≥ 10 % : FDR très élevé

Le score de risque 5 % ≤ SCORE < 10 % représentait **84%** de la population d'étude.

3.3 Etude paraclinique :

Tableau VI : Répartition selon le type de dyslipidémies.

Type de dyslipidémies	Effectif	Fréquence (%)
Hypercholestérolémie pure	61	64,0
Hypertriglycéridémie pure	2	2,0
Hyperlipidémie mixte	37	37,0
Total	100	100,0

L'hypercholestérolémie pure représentait **61%** de la population d'étude.

Tableau VII : Répartition selon le taux de cholestérol total au début de l'étude (avant la mise sous atorvastatine).

Taux de cholestérol total au début (g/l)	Effectif	Fréquence (%)
[1.5-2.1]	47	47,0
Sup à 2.2	40	40,0
Total	87	87,0

40% de la population d'étude avaient un taux de cholestérol total supérieur à 2.2 g/l et 13% avaient un taux de cholestérol total normal (absent dans le tableau).

Tableau VIII : Répartition selon le taux de cholestérol total à la fin de l'étude (après la mise sous atorvastatine).

Taux de cholestérol total à la fin (g/l)	Effectif	Fréquence (%)
Inf à 1.49	64	67,0
[1.50-2.1]	21	21,0
Sup à 2.2	2	2,0
Total	87	87,0

64% de la population d'étude avaient un taux de cholestérol total inférieur à 1.49g/l.

Tableau IX : Répartition selon le taux de LDL-c au début de l'étude (avant la mise sous atorvastatine).

Taux de LDLc au début (g/l)	Effectif	Fréquence (%)
[0.70-0.99]	12	12,0
[1.0-1.14]	10	10,0
Sup à 1.15	78	78,0
Total	100	100,0

78% de la population avaient un taux de LDLc supérieur à 1.15g/l au début de l'étude.

Tableau X : Répartition selon le taux de LDLc à la fin de l'étude (après la mise sous atorvastatine).

Taux de LDLc à la fin (g/l)	Effectif	Fréquence (%)
Inf à 0.69	57	57,0
[0.70-0.99]	35	35,0
[1.0-1.14]	2	2,0
Sup à 1.15	6	6,0
Total	100	100,0

57% de la population avaient un taux de LDLc inférieur à 0.69g/l à la fin de l'étude.

Tableau XI: Répartition selon le taux de HDL au début de l'étude (avant la mise sous atorvastatine).

Taux de HDLc au Début (g/l)	Effectif	Fréquence (%)
Inf à 0.39	56	56,0
[0.40-0.49]	19	19,0
Sup à 0.50	25	25,0
Total	100	100,0

56% de la population avaient un taux de HDLc inférieur à 0.39g/l au début de l'étude.

Tableau XII : Répartition selon le taux de HDLc à la fin de l'étude (après la mise sous atorvastatine).

Taux de HDLc à la fin (g/l)	Effectif	Fréquence (%)
Inf à 0.39	27	27,0
[0.40-0.49]	33	33,0
Sup à 0.50	40	40,0
Total	100	100,0

40% de la population avaient un taux de HDLc supérieur à 0.50g/l à la fin de l'étude.

Tableau XIII : Répartition selon le taux de TG au début de l'étude (avant la mise sous atorvastatine).

Taux de TG au début (g/l)	Effectif	Fréquence (%)
Inf à 1.49	61	61,0
Sup à 1.50	39	39,0
Total	100	100,0

61% de la population avaient un taux de triglycéride inférieur à 1.49g/l.

Tableau XIV : Répartition selon le taux de TG à la fin de l'étude (après la mise sous atorvastatine).

Taux de TG à la fin (g/l)	Effectif	Fréquence (%)
Inf à 1.49	97	97,0
Sup à 1.50	3	3,0
Total	100	100,0

97% de la population d'étude avaient un taux de Triglycéride inférieur à 1,49g/l.

Tableau XV: Répartition selon l'augmentation en pourcentage du taux de HDLc sous traitement.

Augmentation en pourcentage du taux de HDLc (%)	Effectif	Fréquence (%)
[0-4]	5	5,0
[5-9]	12	12,0
[10-19]	24	24,0
Sup à 20	39	39,0
Cas de réduction*	17	17,0
Aucun effet constaté*	3	3,0
Total	100	100,0

Pourcentage* : Calculer à partir des **valeurs de départ- valeurs d'arrivé / valeurs de départ x100**.

Cas de réduction*: les cas qui ont subi une réduction au lieu d'une augmentation du HDLc sous atorvastatine.

Aucun effet constaté* : les cas qui n'ont subi aucune modification sous atorvastatine.

Nous avons constaté une augmentation supérieure à **20%** du taux de HDLc chez 39% de la population d'étude.

Tableau XVI : Répartition selon la diminution en pourcentage du taux de LDLc sous traitement.

Diminution en pourcentage du taux de LDLc	Effectif	Fréquence %
[-10 -19]	2	2,0
[-20 -29]	1	1,0
[-30 -39]	13	13,0
[-40 -49]	28	28,0
Sup à -50	56	56,0
Total	100	100,0

Pourcentage* : Calculer à partir des **valeurs de départ-valeurs d'arrivé / valeurs de départ x100**.

Nous avons constaté une diminution supérieure à 50% du taux de LDLc chez **56%** de la population d'étude.

Tableau XVII : Répartition selon la diminution en pourcentage du taux de TG sous traitement.

Diminution en pourcentage du taux de TG (%)	Effectif	Fréquence (%)
[-1 -9]	7	7,0
[-10 -19]	6	6,0
[-20 -29]	8	8,0
Sup à -30	67	67,0
Cas d'augmentation*	12	12,0
Total	100	100,0

Pourcentage* : Calculer à partir des **valeurs de départ-valeurs d'arrivé / valeurs de départ x100**.

Cas d'augmentation* : les cas qui ont subi une augmentation au lieu d'une réduction du TG sous atorvastatine.

Nous avons constaté une diminution supérieure à 30% du taux de TG chez **67%** de la population d'étude.

Tableau XVIII : Répartition selon la durée du traitement.

Durée du traitement (mois)	Effectif	Fréquence (%)
≤ 3	23	23,0
4 à 6	63	63,0
7 à 9	11	11,0
10 à 12	3	3,0
Total	100	100,0

63% de la population d'étude ont été suivis sur une période de 4 à 6 mois.

Tableau XIX : Répartition selon le taux de LDL-c au début et à la fin de l'étude (avant et après la mise sous atorvastatine).

Taux de LDL-c	Taux de LDL-c au début	Taux de LDL-c à la fin	Fréquence (%)
Inf à 0.69	0	57	57
[0.70-0.99]	12	35	20
[1.0-1.14]	10	2	2
Sup à 1.15	78	6	21
Total	100	100	100

Nous avons constaté une diminution de 0,69g/l du taux de LDLc de début chez **57%** de la population d'étude et **20%** avaient une diminution de 1g/l du taux de LDLc de début.

Tableau XX : Répartition selon le taux de HDLc au début et à la fin de l'étude (avant et après la mise sous atorvastatine).

Taux de HDLc	Taux de HDLc au début	Taux de HDLc à la fin	Fréquence (%)
Inf à 0.39	56	27	43
[0.40-0.49]	19	33	32
Sup à 0.50	25	40	35
Total	100	100	100

Nous avons constaté une augmentation de 0.50g/l du taux de HDLc de début chez **35%** de la population d'étude et **32%** avaient une augmentation supérieure à 0.40g/l du taux de HDLc de début.

Tableau XXI : Répartition selon le taux de TG au début et à la fin de l'étude (avant et après la mise sous atorvastatine).

Taux de TG	Taux de TG au début	Taux de TG à la fin	Fréquence (%)
Inf à 1.49	61	97	54
Sup à 1.50	39	3	-46
Total	100	100	100

Nous avons constaté une diminution de 1.49g/l du taux de TG de début chez **54%** de la population d'étude.

3-4 ETUDE ANALYTIQUE

Tableau XXII : Répartition selon la diminution en pourcentage du taux de LDLc et les pathologies associées à la dyslipidémie.

Diminution en pourcentage du taux de LDL-c	Pathologies associées à la dyslipidémie			Total
	Dyslipidémie+ Diabète	Dyslipidémie + Diabète + HTA	Dyslipidémie seule	
[-10 -19]	0	2	0	2
[-20 -29]	0	1	0	1
[-30 -39]	11	2	0	13
[-40 -49]	23	4	1	28
Sup à -50	50	3	3	56
Total	84	12	4	100

$$X^2=25.294$$

$$ddl=8$$

$$p=0.001$$

Il existait un lien statistiquement significatif entre les pathologies associées à la dyslipidémie et la diminution en pourcentage du taux de LDLc. $p=0.001$.

Tableau XXIII : Répartition selon la diminution en pourcentage du taux de LDLc et la durée du traitement.

Diminution en pourcentage du taux de LDL-c	Durée du traitement				Total
	Inf 3	4 à 6	7 à 9	10 à 12	
[-10 -19]	0	1	1	0	2
[-20 -29]	1	0	0	0	1
[-30 -39]	4	8	1	0	13
[-40 -49]	8	15	3	2	28
Sup à -50	10	39	6	1	56
Total	23	63	11	3	100

$$X^2=11.244$$

$$ddl=12$$

$$P=0.508$$

Il n'existait pas de lien statistiquement significatif entre la diminution en pourcentage du taux de LDLc et la durée du traitement. $p=0.508$.

Tableau XXIV : Répartition selon le taux de HDLc de début et les pathologies associées à la dyslipidémie.

Pathologies Associées à la dyslipidémie	Taux de HDLc de Début (g/l)			Total
	Inf à 0.39	Sup à 0.40	Sup à 0.50	
Dyslipidémie + diabète	48	11	25	84
Dyslipidémie + diabète + HTA	6	6	0	12
Dyslipidémie seule	2	2	0	4
Total	56	19	25	100

$$X^2=14,518$$

$$ddl=4$$

$$p : 0.006$$

Il existait un lien statistiquement significatif entre le taux de HDLc de début et les pathologies associées à la dyslipidémie. $p : 0.006$

Tableau XXV : Répartition selon le taux de LDLc de début et les pathologies associées à la dyslipidémie.

Pathologies Associées à la dyslipidémie	Taux de LDLc de début (g/l)			Total
	Inf à 1.0	Inf à 1.14	Sup à 1.15	
Dyslipidémie + diabète	10	9	65	84
Dyslipidémie + diabète + HTA	1	1	10	12
Dyslipidémie seule	1	0	3	4
Total	12	10	78	100

$$X^2=1,227$$

$$ddl=4$$

$$p=0,87$$

Il n'existait pas de lien statistiquement significatif entre le taux de LDLc de début et les pathologies associées à la dyslipidémie. $p=0.87$.

Tableau XXVI : Répartition selon le taux de TG au début de l'étude et les pathologies Associées à la dyslipidémie.

Pathologies	Taux de TG au début (g/l)		Total
	Inf à 1.49	Sup à 1.50	
Associées à la dyslipidémie			
Dyslipidémie + diabète	53	31	84
Dyslipidémie + diabète + HTA	8	4	12
Dyslipidémie seule	2	2	4
Total	61	39	100

$X^2 = 0,360$

ddl=2

$p=0,83$

Il n'existait pas de lien statistiquement significatif entre le taux de TG au début de l'étude et les pathologies Associées à la dyslipidémie. $p=0.83$

Tableau XXVII : Répartition selon le taux de LDLc à la fin de l'étude et les pathologies associées à la dyslipidémie.

Pathologies	Taux de LDLc à la fin				Total
	Inf à 0.69	Inf à 1.0	Inf à 1.14	Sup à 1.15	
Associées à la dyslipidémie					
Dyslipidémie+ diabète	54	23	1	6	84
Dyslipidémie+ diabète+ HTA	2	10	0	0	12
Dyslipidémie seule	1	2	1	0	4
Total	57	35	2	6	100

$X^2 = 26,824$

ddl=6

$p=0,00016$

Il existait un lien statistiquement significatif entre le taux de LDLc à la fin de l'étude et les pathologies associées à la dyslipidémie. $P=0.00016$.

Tableau XXVIII : Répartition selon le taux de HDLc à la fin de l'étude et les pathologies associées à la dyslipidémie.

Pathologies Associées à la dyslipidémie	Taux de HDLc à la fin (g/l)			Total
	Inf à 0.39	Sup à 0.40	Sup à 0.50	
Dyslipidémie + diabète	20	29	35	84
Dyslipidémie + diabète + HTA	5	4	3	12
Dyslipidémie seule	2	0	2	4
Total	27	33	40	100

$$X^2 = 4,269$$

$$ddl = 4$$

$$p = 0,371$$

Il n'existait pas de lien statistiquement significatif entre le taux de HDLc à la fin de l'étude et les pathologies associées à la dyslipidémie. $p = 0,371$

Tableau XXIX : Répartition selon le taux de TG à la fin de l'étude et les pathologies associées à la dyslipidémie.

Pathologies Associées à la dyslipidémie	Taux de TG à la fin		Total
	Inf à 1.49	Sup à 1.50	
Dyslipidémie + diabète	82	2	84
Dyslipidémie + diabète + HTA	11	1	12
Dyslipidémie seule	4	0	4
Total	97	3	100

$$X^2 = 1,407$$

$$ddl = 2$$

$$p = 0,495$$

Il n'existait pas de lien statistiquement significatif entre le taux de TG à la fin de l'étude et les pathologies associées à la dyslipidémie. $p = 0,495$

IV-Commentaires et discussion :

4-Commentaires et Discussion

Il s'agissait d'une étude prospective et descriptive réalisée dans le service de Médecine et d'Endocrinologie de l'Hôpital du Mali du 03 Avril 2018 au 03 Mars 2019 (soit une période de 12 mois).

4-1 Limites de l'étude :

Les limites de notre étude étaient :

-Le coût du bilan lipidique n'était pas à la portée de certains patients, ce qui a exclu certaines catégories de patients.

-Tous les patients n'ont pas atteint les 12 mois de suivi.

4-2 Aspects épidémiologiques :

L'étude a concerné **100** patients ayant une dyslipidémie suivie (en hospitalisation et en externe) sur un total de **3251 patients**, soit une fréquence hospitalière de **3.07%**. Ce résultat est différent de ceux de **Maiga A [62]** et **Berthé M [63]** qui ont retrouvé respectivement **0.79%** et **1.1%**.

Cette différence pourrait s'expliquer par la taille de l'échantillon et le fait que le service de Médecine et d'Endocrinologie est actuellement le service de référence des troubles métaboliques.

La tranche d'âge **50-59** représentait **36%** des cas. L'âge moyen était de **52,90 ±10** ans et les extrêmes allant de 30 à 75 ans. Ces résultats sont différents de celui de **Maiga A [62]** qui a retrouvé **50%** pour une tranche d'âge de 45-59 ans, soit un âge moyen de **48 ans** avec des extrêmes allant de 16 à 90 ans et de ceux de **Cissé et al** qui ont retrouvé une tranche d'âge de 40-59 ans soit **40,07 %**. Selon la littérature plus l'âge augmente, plus le risque de dyslipidémie augmente [11].

Dans notre étude, nous avons trouvé un sex-ratio de **0.85**. Ce résultat est comparable à ceux de **Maiga A. et al** qui ont retrouvé un sex-ratio de **0.49** et de ceux de **Cissé et al** qui ont retrouvé un sex-ratio de **0.53**. Selon la littérature, la sédentarité y compris les contraceptifs oraux jouent un rôle déterminant dans la différence de risque entre l'homme et la femme [61].

Durant la période d'étude, **96%** des patients résidaient à Bamako et **4%** résidaient hors de Bamako. Ce résultat est différent de celui de **Maiga A [62]** qui a retrouvé **50 %** et comparable à celui de **Doumbia M [64]** qui a retrouvé **91,7 %** résidant à Bamako et **8,3%** hors de Bamako. Cette différence pourrait s'expliquer par le lieu de l'étude (Bamako).

Les ménagères (femmes aux foyers) représentaient **60%** des patients. Ce résultat est comparable à ceux de **Maiga A et al [62]** qui ont retrouvé **52,9%**. Ceci pourrait s'expliquer par la sédentarité et l'inactivité chez les femmes.

63% des patients ont été suivis sur une période de 6 mois, **23%** sur une période de 3 mois, **11%** sur une période de 9 mois et **3%** ont atteint 12 mois de suivi.

4-3 Aspect clinique

Les patients diabétiques représentaient **96%** de la population et **20%** étaient obèses. Dans notre étude, nous avons constaté que la dyslipidémie était fréquente chez les patients obèse et diabétique. Selon la littérature le diabète et l'obésité entraînent des troubles lipidiques [61].

L'indice de masse corporelle des patients de notre étude était de **27.07 kg/m²**. Parmi ceux-ci, **26%** avaient un IMC normal ($18 \leq \text{IMC} \leq 24.9$), **54%** des patients étaient en surpoids ($25 \leq \text{IMC} \leq 29.9$), **18%** étaient classés obésité grade I ($30 \leq \text{IMC} \leq 34.9$), **2%** étaient classés obésité grade II ($35 \leq \text{IMC} \leq 39.9$). Nos résultats étaient différents de ceux de **Maiga A et al [62]** et de ceux de l'étude **Fagot et al, 2009** qui ont estimé que **20 %** des diabétiques étaient de poids normal, et **39 %** étaient en surpoids. Cette différence pourrait être due à l'inactivité chez nos patients et une alimentation riche en sucre et en lipide.

Les patients ayant un score de risque $5 \% \leq \text{SCORE} < 10 \%$ (FDR élevé) représentaient **84%** des cas, $\text{SCORE} \geq 10 \%$ (FDR très élevé) représentaient **12%** et $1 \% \leq \text{SCORE} < 5 \%$ (FDR modéré) représentaient **4%**.

Pendant notre période d'étude, **61%** de nos patients avaient une hypercholestérolémie pure, **37%** d'hyperlipidémie mixte, et **2%** d'hypertriglycéridémie pure. Ceci pourrait s'expliquer par une alimentation trop grasse et le diabète qui entraîne des troubles lipidiques selon la littérature [61].

4-4 Aspects thérapeutiques

Durant la période d'étude, **56%** des patients avaient un taux de réduction supérieure à **50%**, et **28%** avaient une réduction entre [**40% à 49%**] par rapport à notre valeur LDL-c de départ.

Selon la littérature l'atorvastatine réduit les concentrations de LDL-C (**41 % à 61 %**), Ces résultats sont également observés chez des patients présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, une hypercholestérolémie non familiale ou une hyperlipidémie mixte, ainsi que chez les patients présentant un diabète non insulino-dépendant [11].

Nous avons observé que **39%** des patients avaient une augmentation supérieure à **20%** sur le taux de HDL de départ. Selon la littérature l'atorvastatine augmente le taux de HDLc de **10 %** [11]. Cette différence s'explique par l'éducation thérapeutique faite aux patients sur les mesures

Hygiéno-diététiques et l'activité physique. Au cours de notre étude **17%** des patients ont subi une légère réduction par rapport à leur valeur de départ cette réduction est probablement dû au fait que les bilans ont été réalisés dans des laboratoires différents.

Notre étude a révélé que **67%** des patients avaient une réduction supérieure à **30%** sur le taux de TG de départ. Selon la littérature l'atorvastatine réduit le taux de triglycérides de **19 à 37%** [11].

Pendant notre période d'étude, nous n'avons pas enregistré de cas de troubles intestinaux, d'effets généraux, de trouble métabolique, de trouble du système nerveux, de trouble respiratoire ; un seul cas de douleur aux membres a été constaté (probablement dû aux effets secondaires de l'atorvastatine). Selon la littérature les effets secondaires liés à l'atorvastatine sont doses dépendantes [11].

4-5 Comorbidité

Pendant notre période d'étude, **20%** des patients étaient obèses, ce résultat est comparable à celui de **Maiga A** qui a retrouvé **26,71%** et différent de celui de **Péliaba k** [65] qui a retrouvé **5.3%**. Ceci pourrait s'expliquer par la sédentarité et une alimentation (trop grasse et sucrée).

Les diabétiques représentaient **96%** des cas. Ce résultat est comparable à celui de **TOGOLA A** [66] qui a retrouvé **88%**. Ce résultat pourrait s'expliquer par les changements rapides culturels, le vieillissement de la population, l'urbanisation croissante et le mode de vie (alimentaire, sédentarité) [66].

Les patients hypertendus (HTA) représentaient **12%**, ce résultat est différent de celui de **Maiga A** [62] qui a retrouvé **67.1%**. Cette différence peut s'expliquer par le service de l'étude (service de Médecine et Endocrinologie de l'hôpital du Mali).

V- CONCLUSION

5-Conclusion :

L'instauration d'un traitement par des hypolipémiants est fonction de la lipémie du patient et du profil de risque cardiovasculaire global. Le choix d'un hypolipémiant dépend des objectifs thérapeutiques, des affections et de la médication concomitante ainsi que de la préférence du patient et de l'observance prévue. Une fois qu'on a établi le besoin de prescrire une statine, le choix du médicament doit être fondé sur sa capacité d'abaisser le taux de LDLc au niveau souhaité, et sur son coût. Il faut en outre tenir compte de la possibilité d'appliquer les données d'essai clinique aux patients qu'on veut traiter.

L'atorvastatine (ATORCAP de l'AIPP) est donc une classe médicamenteuse incontournable dans le traitement des troubles lipidiques. Elles abaissent le taux de LDL-c et dans une plus faible proportion les triglycérides. Elles diminuent également le risque d'accident cardiovasculaire, son efficacité doit être surveillée périodiquement. C'est une des molécules prometteuses avec des effets pléiotropes plus ou moins bien documentés.

VI-RECOMMANDATIONS

Au terme de notre étude nous formulons les recommandations suivantes :

6.1-Aux décideurs politiques :

- Rendre accessible le coût des bilans lipidiques aux malades par des moyens de tiers payant.
- Rendre accessible le traitement par les hypolipémiants.

6.2-Aux praticiens hospitaliers

- Prescrire systématiquement le bilan lipidique aux patients dépistés diabétiques, obèses et les patients présentant des antécédents de maladie cardiovasculaire.
- Ouvrir un registre propre aux patients atteint de dyslipidémies (troubles lipidiques) dans le service de médecine pour un meilleur suivi.
- Renforcer la performance des techniciens de laboratoire pour le dosage des lipides dans le sérum des patients.
- Renseigner correctement les informations sur les bulletins d'analyse (Exploration des Anomalies Lipidiques).
- Croire a notre produit

6.3- A l'agence internationale promo-pharma (AIPP):

- Initier une étude similaire pour les autres classes de statine utilisée au Mali.
- Inviter le chef d'agence à revoir le coût des hypolipémiants sur le marché pour le rendre plus accessible à la population.
- Rendre disponible et à coût abordable le produit.

6.4- Aux patients

- Inviter les patients a accepté les mesures hygiéno-diététiques en évitant de manger trop gras, trop sucrée et de faire des activités sportives.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIE

[1]. F.D. COULIBALY :

Fréquence et prise en charge des pieds diabétiques dans le service de médecine et d'endocrinologie de l'hôpital du Mali, Thèse, FMOS de Bamako, 2014, N=199, 101, 32p.

[2] FID (fédération internationale de diabète).

ATLAS DU DIABETE DE LA FID, 2019, 9^{ème} édition, 47-62p

[3]- Haute Autorité de Santé :

Efficacité et efficacies des hypolipémiants une analyse centrée sur les statines, Juillet 2010, vol 94, 67p

[4]- CNAM. Mieux utiliser les traitements anti-cholestérol :

L'Assurance Maladie renforce son action pour favoriser le respect des recommandations sanitaires. Point d'information, 5 juin 2008, 16-20p

[5]- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique, AFSSAPS, 2005

[6]-BUYSSCHAERT M.

Diabétologie clinique, 3^e édition, De Boeck, 2006, 48p

[7]- Caisse Nationale de l'Assurance maladie des Travailleurs.

Evaluation des pratiques, enquête nationale inter-régime, Pratique d'instauration des traitements hypolipémiants en France en 2002, 16-18p

[8]- Ferrieres J, Gousse T.

Assessment of lipid lowering treatment in France, The CEPHEUS Study, Archives of cardiovascular disease, 2008, 102 (4), 239-301p.

[9]-Duron F, et al.

Endocrinologie niveau DCEM 1, Physiopathologie du diabète de type 2, université Pierre et Marie Curie, 2006-2007, 248 p

[10]- Zimmet P et George A:

La définition de la FID, pourquoi un consensus global est nécessaire Diabète Voice, 2006 Vol 51, 18-20p

[11] 2017 has-dyslipidémie-prise-en-charge

Principale dyslipidémie et prise en charge, fiche memo, 2017, p159

[12] American Diabetes Association.

Diagnosis and classification of diabetes mellitus.

Diabetes Care 2014, 37 Suppl. 1, S67–S74

[13] SMELTZER S, BARE B.

Soins infirmiers en médecine et en chirurgie, 4e éd, De Boeck, 295 p (Fonctions digestive, métabolique et endocrinienne, vol. 3)

[14] GAGNAYRE R, TRAYNARD Y.

Education pour la santé des patients, impact Médecine Hebdo, 1998, 404p.

[15]- LAPRERIE AL, STORA O, HOSSLER V, MARIAUX C, SCHAEFFER F, LACAZE G, et al.

Education thérapeutique du patient insuffisant cardiaque, Rev Prat Med, 2006, 20p.

[16]- LEONARD D.

L'éducation thérapeutique du patient, 2001, 132p

[17]- Haut Comité de Santé Publique.

Prévention, dispositif de soins et éducation du patient, Paris, Haut Comité de Santé Publique, 1998 p. p 92.

[18]- Aouba A, Ebm, Reyg, Pavillon G, Jouglu E

Donnees sur la mortalite en France: principales causes de décès en 2008 et évolutions depuis 2000, BEH, 2011, n°22, 249-260 p, BEH, 2011, n°22, 249-260p

[19]- Moussard C. Biochimie structural et métabolique. 2eme edition.

Editions De Boeck, Bruxelles, 2002, 448p

[20]- MurraY, Granner, Rodwell.

Biochimie de Harper, 27eme edition, Editions De Boeck, Bruxelles, 2008, 848p

[21]- Grimaldi A.

Dyslipidemie et atherogenese, Editions ELSEVIER, Paris, 2004, 241p

[22]- Luc G, Lecerf JM.

Les dyslipidemies, Editions Masson, Paris, 2002, 230p

[23]- Wilmore J, Costill D.

Physiologie du sport et de l'exercice: 2eme éditions, Editions De Boeck, Bruxelles, 2002, 716p.

[24]- Dawber T, Kannel W, Revotskie N, Kagan A.

The Epidemiology of Coronary Heart Disease-The Framingham Enquiry, Proc R Soc Med. 1962 April, 55(4), 265-271p

[25]- Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al.

Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J, 2003 Jun, 24(11), 987-1003p

[26]- **Tedgui A, Chapman J.**

Pathogenèse de l'athérosclérose: théories et mécanismes, NSFA, oct, 2004, (en ligne):

<http://www.nsf.asso.fr/spip.php?article98> (consulté le 08/01/2014)

[27]- Stary H.C., Chandler A.B., Dinsmore RE. Et al.

A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: a report from the committee on vascular lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association, Circulation, 1995, 92, 1355-1374p

[28]-Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, et al.

Triglycerides and the Risk of Coronary Heart Disease, Circulation, 2007, 115, 450-458p

[29]- Bec-Roche M, Fredenrich M.

Hypertriglyceridemie. Le risque de pancréatite aigüe, EMC, décembre 2008, Vol 2-N° 6, 608-611p

[30]- AFSSAPS.

Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique-Argumentaire.

mars 2005. (En ligne) : http://www.soc-nephrologie.org/PDF/enephro/recommandations/Afssaps/2005/dyslipemie_argu.pdf

(Consulté le 08/01/2014)

[31]- OMS: A propos de l'hypertension, (en ligne) :

<http://www.euro.who.int/fr/about-us/whd/past-thèmes-of-world-health-day/world-Health-day-2013-focus-on-high-blood-pressure/about-hypertension> (consulté le 08/01/2014)

[32]- Andre-Fouet X.

Cardiologie: 1er, 2eme, et 3eme cycles de médecine générale préparation au concours de l'internat, presse universitaire de Lyon, 1999, 911p

[33]- Perlemuter G.

Endocrinologie, diabétologie, nutrition, 4eme edition, Editions ESTEM, Paris, 2002, 441p

[34]-Delahaye F, Courand PY, Harbaoui B.

Cardiologie, Editions Pradel, Paris,

2009, (<http://books.google.fr/books?id=MsbPxFeBtLMC&pg=PT28&dq=type+IV+:+hypertriglyceridemie+endogene&hl=fr&sa=X&ei=Z5cgUceZCsb0sgbEuoGYAg&ved=0CDgQ6AEwAQ>)

(Consulté le 08/01/2014)

[35]- Davignon J.

Apolipoproteine E, une molécule polymorphe et pléiotrope-Première partie: Rôle dans l'athérosclérose et au-delà, STV, janvier 2002, Volume 14, Numéro 1, 39-58p

[36]- Luc G, Perez-Mendez O.

Les Hypoalphalipoproteinemie sont-elles toujours un facteur de risque de l'athérosclérose?, STV, Avril 1997, Volume 9, Numéro 4, 206-12p 36

[37] HENNEN G,

Endocrinologie, Editions De Boeck, Bruxelles, 2001, 521p

[38]- AFSSAPS, Isotretinoïne orale Renforcement du Programme de Prévention des Grossesses et rappel sur la survenue éventuelle de troubles psychiatriques, (en ligne),

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/12c85290d5389164

50a334b75b0b9b91.pdf (consulté le 08/01/2014)

[39]- Vidal Pro.

Résumé des caractéristiques du produit Isotretinoïne. (En ligne): www.vidalpro.net (consulté le 08/01/2014)

[40]- Flajolet A.

Mission au profit du gouvernement relatif aux disparités territoriales des politiques de prévention sanitaire, annexe 1, la prévention, Avril 2008, (en ligne) www.sante.gouv.fr (consulté le 08/01/2014)

[40]- PNNS 2011-2015 (en ligne)

<http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/PNNS,2011-2015.pdf> (consulté le 08/01/2014)

[41]- OMS, Mortality: Cardiovascular diseases and diabetes, deaths per 100,000 by country, (en ligne)

<http://apps.who.int/gho/data/node.main.A865?lang=en> (consulté le 08/01/2014)

[42]- ANAES, Méthodes d'évaluation du risque cardiovasculaire global, Juin 2004, (en ligne)

http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Risque_cardio_vasculaire_rap.pdf,

(Consulté le 08/01/2014)

[43]- ESC, ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias;

The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS), European Heart Journal. (2011) 32, 1769-1818p

[44]- ESC, SCORE Risk Charts;

The European cardiovascular disease risk assessment model (en ligne)

<http://www.escardio.org/communities/EACPR/toolbox/healthprofessionals/Pages/SCORE-Risk-Charts.aspx#countries> (consulté le 08/01/2014)

[45]- DE Lorgeril M, Salen P, Martin JL, et al.

Mediterranean Diet, Traditional Risk Factors, and the Rate of Cardiovascular Complications after Myocardial Infarction, Final Report of the Lyon Diet Heart Study, Circulation. 1999, 99, 779-785p

[46]- OMS, Stratégie mondiale pour l'alimentation, l'exercice physique et la sante;

Recommandations mondiales en matière d'activité physique pour la sante (en ligne)

http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_recommendations/fr/ (consulté le 08/01/2014)

[47]- Gallois P, Vallee JP, Le Noc Y.

L'activité physique : pourquoi? Pour qui? Comment la prescrire? Médecine. Janvier 2006, Volume 2, Numéro 1, 20-40p

[48]- Scheen A., Paquot N.

Effets bénéfiques de l'activité physique sur les facteurs de risque cardio-vasculaire, RMLG, 2001, Vol 56, 4, 96 p.

[49]- VIDAL, diététique des hypercholestérolémies (en ligne)

www.vidalreco.fr (consulté le 08/01/2014)

[50]- VIDAL, diététique des hypertriglyceridemies (en ligne)

www.vidalreco.fr (consulté le 08/01/2014)

[51]- Framingham Heart Study, History of the Framingham Heart Study, (en ligne)

<http://www.framinghamheartstudy.org/about/history.html> (consulté le 08/01/2014)

[52]- Dievart F. Les statines. In:

Cardiologie:33 concepts et méthodes qui ont marqué la prévention des événements cardiovasculaires ces quinze dernières années. Volume 2, Paris, Editions scientifiques L&C, 2005, 44-53p

[53]- HAS. Efficacité et efficacité des hypolipémiants: Une analyse Centrée sur les statines. sept 2010. (En ligne) www.has-sante.fr (consulté le 08/01/2014)

[54]- Allain P. Hypolipémiants. In:

Les Médicaments, 3eme edition, Bouchemaine, CdM Editions, 2000, 434- 437p.

[55]- Calop J, Limat S, Fernandez C.

Pharmacie clinique et thérapeutique. 3eme edition. Paris: Elsevier Masson, 2008: 443-460. 41:

VidalPro. Résumé des caractéristiques du Produit atorvastatine. (En ligne): www.vidalpro.net

(Consulté le 08/01/2014)

[56]-Alaupovic P, Heinonen T, Shurzinske L, Black DM.

Effect of a new HMG-Coa reductase inhibitor, atorvastatin, on lipids, apolipoproteins, and lipoprotein particles in patients with elevated serum cholesterol and triglyceride levels. *Atherosclerosis* 1997, 133,123-133p.

[57]-Bakker-Arkema RG, Davidson MH, Goldstein RJ, Davignon J, Isaacsohn JL, Weiss SR, Keilson LM, Brown V, Miller VT, Shurzinske LJ, Black DM.

Efficacy and Safety of a New HMG-CoA Reductase Inhibitor, Atorvastatin, in Patients with Hypertriglyceridemia, *JAMA*, 1996, 275,128-133p.

[58]-Bertolini S, Bitollo Bon G, Campbell LM, Farnier M. Langan J, Mahla G, Pauciullo P, Sirtori C, Egros F, Fayyad R, Nawrocki J.

The efficacy and safety of atorvastatin compared to pravastatin in patients with hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1997, 130,191-197p.

[59]-Best JD, Nicholson GC, O'Neal DN, Kotowicz M, Tebbutt NC, Chan K-W, Sanders K.

Atorvastatin and simvastatin reduce elevated cholesterol in non-insulin dependent diabetes. *Diabetes, Nutrition and Metabolism* 1996, 9, 74-80p.

[60]-Black DM.

Atorvastatin: a step ahead for HMG-CoA reductase inhibitors. *Atherosclerosis*, 1995, 10, 307-310p.

[61]-Brown AS, Bakker-Arkema RG, Yellen L, et al.

Treating patients with documented atherosclerosis to National Cholesterol Education Program-recommended low-densitylipoprotein cholesterol goals with atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, and simvastatin, *JACC* 1998, 32(3), 665-672p.

[62]- Maiga A.

Dépistage des facteurs de risque cardiovasculaires (dyslipidémies et hyperglycémie) au centre de sante de référence de la commune v et au CHU Gabriel Toure, Thèse, FMOS de Bamako, 2008, N°92,

[63] Berthé M

Perception des Facteurs de Risque Cardiovasculaire (FRCV) par les malades en consultation externe à propos de 458 cas dans le service de Cardiologie du CHU-GT, Thèse, FMOS de Bamako, 2010, N°569

[64] Doumbia M

LA DYSLIPIDEMIE CHEZ LES PATIENTS DIABETIQUES DE TYPE 2, Thèse, FAPH, Bamako, 2018, N°38

[65] PELIABA K.

Facteurs de risque cardiovasculaires en enquête de masse dans le district de Bamako de Novembre à Décembre 2002, Thèse, Méd, Bamako 2006, N°278

[66] Togola A

EDUCATION THERAPEUTIQUE DU PATIENT DIABETIQUE AU CENTRE DE SANTE DE REFERENCE DE BOUGOUNI, Thèse, FMOS, Bamako, 2018, N°158

ANNEXES

ANNEXES

FICHE D'ENQUÊTE

IMPACT DE L'ATORVASTATINE SUR LES TROUBLES LIPIDIQUES : CAS DE L'ATORCAPS DE L'AIPP. CHEZ LES PATIENTS À L'HÔPITAL DU MALI

- Q1. **Numéro de la fiche d'enquête** / /
- Q2. **Numéro du dossier** /..... /
- Q3. **Nom et Prénom du malade** /..... /
- Q4 **Motifs d'hospitalisation:** /..... /
- Q5 **Sexe :** masculin. / / féminin./..... /
- Q6. **Âge.** /..... /
- Q7. **Date de consultation** /..... /..... /..... /
- Q8 **Adresse habituel** /..... /
- Q9. **Contact à Bamako** /..... /
- Q10. **Provenance**
 Bamako./..... / kayes/..... / koulikoro/..... / Sikasso/..... /
 Ségou/..... / Mopti/..... / Gao/..... / Tombouctou/..... /
 Kidal/..... / Autres/..... /
- Q11. **Nationalité.** Malienne/..... / Autres/..... /
- Q12. **Adressé par :**
 Venu de lui-même. / /
 Médecin /..... /
 Infirmier /..... /
 Autres /..... /
 Indéterminé/..... /
- Q13. **Principale Activité :**
 1_Economiste/..... /
 2_Enseignant/..... /
 3_cultivateurs /..... /
 4_Eleves /Étudiants /..... /
 5_Manoeuvres/..... /
 6_Commerçants /..... /
 7_Ménagère /..... /
 8_ Autres /..... /
 9_ Indéterminé./..... /

Q14. Ethnies:

Dogon/...../ Bambara/...../ Malinké/...../ Peulh/...../
Sonrhai/...../ Sarakolé/...../ Sénoufo/...../ Bobo/...../
Mianka/...../ Touareg/...../ Boso/...../ Tamashek/...../
Autres / /

Q15. / Taille/...../ IMC/...../ Tour de Taille/...../

Q16. Examens biologique :

Bilans Lipidiques

LDH:/...../

HDL:/...../

Triglycéride:/...../

Q17: DIAGNOSTIQUES

Dyslipidemie:/...../

Q18 Pathologies associées

1. Diabète /...../
2. Insuffisance rénale/...../
- 3 Insuffisance cardiaque /...../
- 4 HTA/...../
- 5 CHC:/...../
- 6 Autres / /

Q19 Les éléments de surveillance

LDL/...../

LDH:/...../

TIGLYCERIDE:/...../

Transaminase/...../

Q20 Contrôle après 3 mois.

LDL/...../

LDH/...../

TG/...../

Q21 Contrôle après 6 mois.

LDL/...../

LDH/...../

TG/...../

Q22 Contrôle après 9 mois.

LDL/...../

LDH/...../

TG/...../

Q23 Contrôle après 12 mois.

LDL/...../

LDH/...../

TG/...../

Q22 Les effets indésirables liés au traitement par l'atorvastatine.

Trouble digestif

Flatulences /...../

Diarrhée/ /

Dyspepsie/...../

Nausées/...../

Constipation/...../

Effets généraux

Asthénie/...../

Infections et infestations

Rhinopharyngite/...../

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Perturbation du bilan hépatique/...../

Hausse du taux de créatine kinase/...../

Hyperglycémie/...../

Tuméfaction articulaire/...../

Atteintes des tissus ostéomusculaires ou conjonctifs

Arthralgie/...../

Douleur aux membres/...../

Douleur ostéomusculaire/...../

Spasmes musculaires/...../

Myalgie/...../

Troubles du système nerveux

Céphalée/...../

Épistaxis/...../

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Douleur pharyngolaryngée/...../

FICHE SIGNALETIQUE

Nom: Keita

Prénom : Sory

Téléphone : 76-90-22-26

Email : sorykeita1993@gmail.com

Titre de la thèse : Etudier l'impact de l'atorvastatine sur les troubles lipidiques : cas de l'ATORCAP de l'AIPP.

Année universitaire : 2018-2019

Ville de soutenance : Bamako

Pays d'origine : Mali

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la faculté de médecine d'odontostomatologie (FMOS) de Bamako.

Secteur d'intérêt : Santé publique, Endocrinologie, Pharmacologie.

Directrice de thèse : Professeur Ichaka Menta

Co-Directrice : Docteur Sow Djénéba Sylla

Résumé :

Introduction :

Notre travail avait pour but d'étudier l'impact de l'atorvastatine sur les troubles lipidiques chez les patients hospitalisés ou consultés dans le service de Médecine et d'Endocrinologie de l'Hôpital du Mali.

Méthode :

Il s'agissait d'une étude descriptive et transversale avec recueil prospectif des données qui s'étendait d'Avril 2018 au mois de Mars 2019 soit une période de 12 mois dans le service de Médecine et d'Endocrinologie de l'Hôpital du Mali.

Résultats : Au terme de notre étude :

Nous avons collecté 100 patients. Le sexe féminin était de **54%** avec un sexe ratio de **0.85**.

L'âge moyen était de **52,90 ±10** avec un extrême de **30 à 75 ans**. Le diabète représentait **96%** des cas et l'hypercholestérolémie pure représentait **61%** des cas. Les patients suivis sous traitement de 4 à 6 mois représentaient **63%** des cas.

Le diabète et l'obésité représentaient la principale étiologie de la dyslipidémie au cours de l'étude.

L'objectif des TG a été atteint chez **97%** des cas, **57%** des patients avaient atteint leurs objectifs LDLc, **40%** des patients avaient un HDLc supérieur à 0.50g/l, **33%** avaient un HDLc entre 0.40g/l et 0.49g/l et **77%** avaient atteint leurs objectifs de cholestérol total.

Nous avons constaté une réduction supérieure à **30%** chez 67% des cas sur leur valeur initiale de TG, **56%** des patients avaient une réduction supérieure à **50%** sur leur valeur initiale de LDLc et **39%** des patients avaient une augmentation supérieure à **20%** sur leur valeur initiale de HDLc.

Pendant notre période d'étude un cas de douleur aux membres a été observé.

MOTS CLES: Diabète, Dyslipidémie, HTA, Atorvastatine, Hôpital du Mali.

Name: Keita

First Name: Sory

Phone: 76-90-22-26

Email: sorykeita1993@gmail.com

Title of the thesis: Study of the impact of atorvastatin on lipid disorders: case of ATORCAP of AIPP.

Academic year: 2018-2019

City of defense: Bamako

Country of origin: Mali

Place of deposit: Library of the Faculty of Medicine of Odontostomatology (FMOS) of Bamako.

Focus Area: Public Health, Endocrinology, Pharmacology.

Thesis director: Professor Ichaka Menta

Co-Director: Doctor SOW Djénéba Sylla

Summary:

Introduction

Our work was aimed at studying the impact of atorvastatin on lipid disorders in patients hospitalized or consulted in the Department of Medicine and Endocrinology of the Hospital of Mali.

Method:

This was a descriptive, cross-sectional study with prospective data collection that ran from April 2018 to March 2019, a 12-month period in the Department of Medicine and Endocrinology of the Mali Hospital. .

Results: At the end of our study:

We collected 100 patients. The female sex was **54%** with a sex ratio at **0.85**.

The average age was **52.90 ± 10** with an extreme of 30 to 75 years. Diabetes accounted for 96% of cases and pure hypercholesterolemia accounted for **61%** of cases. Patients followed under treatment 3-6 months accounted for **63%** of cases.

Diabetes and obesity were the main etiology of dyslipidemia.

The goal of TG was achieved in **97%** of cases, **57%** of patients had achieved their goals

LDLc, **40%** of patients had an HDLc greater than 0.50g / l, **33%** had an HDLc between 0.40g / l and 0.49g / l and 77% had achieved their total cholesterol goals. We noticed a reduction more than **30%** in 67% of cases on their baseline TG, **56%** of patients had more than 50% reduction in baseline LDLc and **39%** of patients had increase of more than 20% on their initial value of HDLc. During our study period a case of limb pain was observed.

KEY WORDS: Diabetes, Dyslipidemia, HTA, Atorvastatin, Mali Hospital.

SERMENT D'HIPPOCRATE :

En présence des maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail ; je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception. Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

JE LE JURE.