



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université ABBES LAGHROUR- Khenchela
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Moléculaire et Cellulaire

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de :

Master Académique

Filière : Sciences Biologiques

Option : Biochimie Appliquée

Thème

Etudes biochimique et génétique de l'Hypercholestérolémie familiale

Présenté par : OUNISSI Meaine
LAGHROUR Adel

Soutenu le : 06/07/2019

Devant le jury :

Présidente : Mme. HALASSI Ismahan MCB Université ABBES LAGHROUR–Khenchela

Examineur : M. BENZAADA Mostefa MCB Université ABBES LAGHROUR–Khenchela

Promoteur : M. LAGHMASSI Farid MID Directeur de la clinique EL WIDAD-Khenchela

Promoteur : M. BOUAZZA Lyas MCA Université ABBES LAGHROUR–Khenchela

Année universitaire 2018-2019

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَمَا نَزَّلْنَاهُ مِنْ سَمَاءٍ مَعْلَمَةٍ



صِدْقَ اللَّهِ الْعَظِيمِ



Dédicace

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...

Je dédie ce mémoire

À la famille OUNISSI et LAGHROUR





A Allah

Le Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenu

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde



Remerciements



Au terme de ce mémoire nous tenons à remercier le bon Dieu qui nous donnés le courage et la force pour mener à bien ce modeste travail. On souhaitait adresser nos remerciements les plus sincères aux personnes qui nous ont apportés leur aide et qui ont contribués à l'élaboration de ce mémoire, ainsi qu'à la réussite de cette formidable année universitaire.

Avant tout nous tenons à remercier vivement le Docteur LAGHMASSI Farid, Directeur de la clinique « EL WIDAD » de Khenchela pour nous avoir permis de travailler au sein de son laboratoire ainsi que d'accepter d'être notre promoteur pour la partie clinique de notre projet. Sans oublier Monsieur Mouri Djamaï et Monsieur Ben Abid Bouzid Directeur et Chef de service du laboratoire central de l'EPH de Kais.

On tient à remercier sincèrement Dr. BOUAZZA Lyas, qui en tant que promoteur de ce mémoire ; s'est toujours montré à l'écoute et très disponible tout au long de la réalisation de ce travail.

Notre sincère gratitude va à Mme. HALASSI Ismahan, pour nous avoir fait l'honneur de présider le jury.

Nos remerciements vont aussi au Dr. BENZAADA Mostefa, pour avoir accepté d'examiner ce modeste travail.

Nous remercions, du fond du cœur, nos parents pour leur soutien et leur patience Durant nos études et pour leur aide et encouragements.

Nous remercions l'ensemble de l'équipe des laboratoires DE KHENCHELA et KAIS pour leur aide et disponibilité.

Un merci spécial pour nos collègue et amis



Merci à tous et à toutes

Sommaire	Page
Dédicaces	i
Remerciements	iii
Liste des figures	viii
Liste des tableaux	ix
Liste des abréviations	x
Introduction générale	1
Première partie : Revue bibliographique	
Chapitre I : Epidémiologie de l'hypercholestérolémie	
1. Epidémiologie de l'hypercholestérolémie	2
2. Hypercholestérolémie et maladies cardiovasculaires	2
3. Athérosclérose, hypercholestérolémie et désordres métaboliques	3
4. Hypercholestérolémie et stress oxydant	4
5. Hypercholestérolémie et peroxydation lipidique	5
6. Hypercholestérolémie et oxydation protéique	5
7. Hypercholestérolémie et défense antioxydante	6
Chapitre II : Biochimie du cholestérol	
I- Généralités	7
1. Structure	7
2. Rôle biologique du cholestérol	7
3. Différentes formes de cholestérol dans le sang	8
4. Origines du cholestérol	8
4.1. Endogène	8
4.2. Exogène	8
5. Biosynthèse du cholestérol et leur régulation	8
5.1. Biosynthèse	8
5.2. Régulation de la biosynthèse	9
5.2.1. La régulation à court terme au niveau du foie	9
5.2.1.1. Régulation allostérique	9
5.2.1.2. Régulation par interconversion	9
5.2.2. La régulation à long terme au niveau périphérique	10
6. Transporteurs du cholestérol	10
7. L'oxydation du cholestérol	10

8. Catabolisme du cholestérol	10
9. Métabolisme du cholestérol	11
II- Les lipoprotéines	12
1. Les différentes lipoprotéines	12
1.1. Les chylomicrons (CM)	12
1.2. Les lipoprotéines de très faible densité (VLDL)	12
1.3. Les lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL)	13
1.4. Les lipoprotéines de faible densité (LDL)	13
1.5. Les lipoprotéines de haute densité (HDL)	13
2. Fonction des lipoprotéines	14
3. Les triglycérides	14
4. Transport du cholestérol dans le sang	14
4.1. Cholestérol exogène	14
4.2. Cholestérol endogène	15
4.3. Transport inverse du cholestérol	17
Chapitre III : La cholestérolémie	
I- Généralités	18
1. L'hypocholestérolémie	18
2. L'hypercholestérolémie	18
3. Aspect historique de l'hypercholestérolémie familiale	19
4. Classification des hypercholestérolémies	19
4.1. Hypercholestérolémie de type IIa : (isolée)	20
4.2. Hypercholestérolémie de type IIb : (mixte)	20
II- Diagnostic des hypercholestérolémies	20
1. Diagnostic clinique et biochimique	20
1.1. Le diagnostic biochimique	20
1.2. Le diagnostic clinique	20
1.2.1. Programme MEDPED USA	22
1.2.2. Simon Broome Register Group criteria	22
1.2.3. Dutch Lipid Clinic Network criteria	22
2. Diagnostic génétique	24
2.1. Diagnostic génétique direct	24
2.2. Diagnostic génétique indirect	25

2.3. Diagnostic fonctionnel	25
III- Facteurs de risques de l'hypercholestérolémie	26
1. Facteurs incontrôlables	26
1.1. Les antécédents familiaux	26
1.2. L'âge	26
1.3. Le sexe	26
2. Facteurs contrôlables	26
2.1. Le diabète type II	26
2.2. L'apport élevé en acides gras saturés ou en acides gras trans	26
2.3. La surcharge pondérale	26
2.4. Le manque d'exercice physique	27
2.5. Le tabagisme	27
2.6. L'hypertension artérielle	27
Chapitre III : Génétique de l'hypercholestérolémie	
I- Etudes moléculaire et génétique	28
1. Le diagnostic et le dépistage en cascade génétique de l'HF	28
2. Les défis des tests génétiques et le dépistage en cascade	29
3. Les défis du dépistage en cascade	29
4. Diagnostic moléculaire: nouvelles méthodes de détection	29
II- génétique de l'hypercholestérolémie	30
1. Récepteur des LLD	30
1.1. Structure du gène Récepteur LDL	30
1.2. Mutations du gène <i>LDLR</i>	31
1.2.1. Les mutations de classe 1	31
1.2.2. Les mutations de classe2	32
1.2.3. Les mutations de classe3	32
1.2.4. Les mutations de classe4	32
1.2.5. Les mutations de classe5	32
1.2.6. Les mutations au niveau du promoteur du gène <i>LDL-R</i>	32
2. Gène <i>APOB</i>	33
2.1. Structure du gène <i>APOB</i>	33
2.2. Mutations du gène <i>APOB</i>	33
3. Gène <i>PCSK9</i>	34

3.1. Structure de <i>PCSK9</i>	35
3.2. Les mutations du gène <i>PCSK9</i>	35
3.2.1. Mutations de « gain de fonction de <i>PCSK9</i> »	35
3.2.2. Mutations de « perte de fonction »	36
4. Mutations du gène <i>LDLRAP1</i>	37
Deuxième Partie : Partie expérimentale	
Chapitre I : Matériel et méthodes	
1-Objectifs de notre étude	38
2- Site, type et période de l'étude	38
3- Population étudiée	38
3-1- Critères d'inclusion	38
3-2- Critères d'exclusion	38
4- Recueil des données	39
5- Aspects éthique de l'étude	39
6-Matériel et équipements de laboratoire	40
7- Les prélèvements sanguins	41
8- Paramètres biochimiques et biologiques	42
9- Analyse statistique	45
Chapitre II : Résultats et Discussion	
I- Introduction	46
1- Echantillon de Kais	46
2- Echantillon de Khenchela	48
2-1. Distribution en fonction du sexe	48
2-2. Distribution selon l'âge	49
2-3. Distribution selon l'âge et le sexe	51
II- Cas Hypothétiques	54
Conclusion	55
Références bibliographiques	
Résumé	
Liste des annexes	I

LISTE DES FIGURES

Figure	Page
Figure 1 : Développement de l'athérosclérose.	4
Figure 2 : Structure plane du cholestérol.	7
Figure 3 : Biosynthèse du cholestérol.	9
Figure 4 : Métabolisme hépatique du cholestérol.	11
Figure 5 : Représentation schématique d'une lipoprotéine.	12
Figure 6 : Représentation des voies endogène et exogène du métabolisme des lipoprotéines.	16
Figure 7 : Présentation schématique de la voie de transport inverse du cholestérol.	17
Figure 8 : Les dépôts extravasculaires du cholestérol.	21
Figure 9 : Arbre généalogique si l'un des deux parents est atteint de l'HF.	28
Figure 10 : Arbre généalogique si les deux parents sont atteints de l'HF.	29
Figure 11 : Structure du gène du <i>R-LDL</i> .	31
Figure 12 : <i>PCSK9</i> : Maturation, dégradation et variations.	35
Figure 13 : Centrifugeuse électrique à 08 tubes HITICH EBA 20.	40
Figure 14 : Etuve Memmert.	40
Figure 15 : Spectrophotomètre « Mindray BA-88A ».	40
Figure 16 : Micropipettes et embouts bleus et jaunes.	40
Figure 17 : Réfrigérateurs : Fiocchetti et Condor.	41
Figure 18 : Automate Mindray BS 240.	41
Figure 19 : Tube hépariné pour le dosage du cholestérol.	41

LISTE DES TABLEAUX

Tableau	Page
Tableau 1 : Propriété physiques des lipoprotéines.	13
Tableau 2 : Composition des lipoprotéines plasmatiques.	14
Tableau 3 : Critères de diagnostique de l'hypercholestérolémie familiale selon Simon Broome Familial Hypercholesterolemia.	23
Tableau 4 : Critères de diagnostic de l'hypercholestérolémie familiale selon le Dutch Lipid Network Criteria.	23
Tableau 5 : Répartition du taux de cholestérol (g/L) en fonction du sexe.	46
Tableau 6 : Répartition du taux de triglycéride (g/L) en fonction du sexe.	47
Tableau 7 : Répartition du taux de glycémie (g/L) en fonction du sexe.	47
Tableau 8 : Répartition du taux de cholestérol (g/L) en fonction du sexe.	48
Tableau 9 : Répartition du taux de triglycéride (g/L) en fonction du sexe.	48
Tableau 10 : Répartition du taux de glycémie (g/L) en fonction du sexe.	49
Tableau 11 : Distribution des taux de Cholestérol (g/L) selon l'âge.	49
Tableau 12 : Distribution des taux de triglycéride (g/L) selon l'âge.	50
Tableau 13 : Distribution des taux de HDL (g/L) selon l'âge.	50
Tableau 14 : Distribution des taux de LDL-C (g/L) selon l'âge.	51
Tableau 15 : Distribution des taux de glycémie (g/L) selon l'âge et le sexe.	51
Tableau 16 : Distribution du taux du cholestérol (g/L) selon l'âge et le sexe.	52
Tableau 17 : Distribution du taux du triglycéride (g/L) selon l'âge et le sexe.	52
Tableau 18 : Distribution du taux du HDL-C (g/L) selon l'âge et le sexe.	53
Tableau 19 : Distribution du taux du LDL-C (g/L) selon l'âge et le sexe.	53

LISTE DES ABREVIATIONS

4- AAP	4-Aminoantipyrine
ABCA1	Adenosine triphosphate-binding cassette protein A1
ABCG5/8	ATP-binding cassette G-5 et G-8
ACAT	Acyl CoA cholestérol acyl-transférase
ADH	Hypercholestérolémie autosomique dominante
Apo	Apolipoprotéines
Apo B	Apolipoprotéine B
ARN	Acide ribonucléique
AVC	Accidents vasculaires cérébraux
C.-à-d.	C'est-à-dire
CE	Cholestérol estérifié
CEL	Carboxyl ester lipase
CETP	Protéine de transfert des esters de cholestérol
C-HDL	Cholestérol-HDL
CL	Cholestérol libre
C-LDL	Cholestérol-LDL
CM	Chylomicrons
CO	Cholestérol Oxydase
CT	Cholestérol total
DMPP	Diméthylallyl pyrophosphate
DO	Densité optique
DSSmT	N, N-bis (sulphobutyl)-m-toluidine-disodium
EC	Ester de cholestérol
EGF	Epidermal growth factor
EMA	European Medicines Agency
EOA	Espèces oxygénées activées
ERO	Espèces réactives de l'oxygène
FDA	Food and drug administration
FDB	Familial Defective Apolipoprotein B-100
FR	Facteur de risque
HDL	Lipoprotéines de haute densité

HF	Hypercholestérolémie familiale
HFHe	Hypercholestérolémie familiale hétérozygote
HFHo	Hypercholestérolémie familiale homozygote
HMG	Homozygote
HMG-CoA	3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A
HSL	Lipases hormonosensibles
HTA	Hypertension artérielle
HTZ	Hétérozygote
IDL	Lipoprotéines de densité intermédiaire
IM	L'insuffisance médullaire
IMC	Indice de masse corporelle
INAMI	Institut national d'assurance maladie invalidité
INSP	Institut National de Santé Publique
IPPP	Isopentényl pyrophosphate
LDL	Lipoprotéines de faible densité
LDLR	Récepteur au LDL
LDLRAP1	Low Density Lipoprotein Receptor Adapter Protein 1
LH	Lipase hépatique
LP	Lipoprotéines
LPL	Lipoprotéine lipase
MCV	Maladies cardiovasculaires
MEDPED	Make Early Diagnosis to Prevent Early Deaths
mmHg	Millimètre de mercure
MTP	Microsomal Transfer Protein
NARC-1	Neural apoptosis regulated convertase 1
NGS	Next generation sequencing
NPC1L1	Niemann-Pick C1 like 1 protein
OMS	Organisation Mondiale De La Santé
Pb	Paire de bases
PCR	Polymerase chain reaction
PCSK9	Proprotein convertase subtilisin/hexin 9
PL	Phospholipides
POD	Peroxydase
PROCAM	Prospective Cardiovascular Munster

PTD	Phosphotyrosine-binding domain
ROS	Radicaux libres oxygénés
SAC	Société Algérienne de Cardiologie
SR-B1	Scavenger receptor B1
SRE	Sterol regulatory element
TAD	Tension artérielle diastolique
TAS	Tension artérielle systolique
TBARS	Substances réactives à l'acide thiobarbiturique
TG	Triglyceride
VLDL	Very low density lipoproteins

Introduction Générale

D'origine génétique l'hypercholestérolémie familiale fait partie de la classe des mutations autosomiques dominantes. Cette affection est loin d'être anodine, elle peut engendrer des complications cardiovasculaires. La maladie peut être hétérozygote et responsable de morts subites vers l'âge de 50 ans. Les formes homozygotes, plus sévères et beaucoup plus rares, peuvent provoquer des accidents cardiovasculaires dès l'âge de trente ans, dont un grand pourcentage de cas de mort subite. Grâce à l'existence de traitements efficaces, l'essentiel de la prise en charge repose sur une détection précoce, par la caractérisation de la mutation du gène dont il existe plusieurs types.

Les enfants ayant hérité de la maladie par leurs deux parents, cas des mariages consanguins, ont un taux de cholestérol qui peut dépasser les 6 grammes par litre dès la naissance et peuvent souffrir de troubles cardiovasculaires dès l'âge de 10 ans. La majorité de ces malades décèdent avant l'âge de 20 ans en l'absence de traitement.

Le cholestérol provient principalement du foie (75 %) et de l'alimentation (25 %). Pour circuler dans le sang, il a besoin de transporteurs appelés lipoprotéines. Transportant la majorité du cholestérol, les lipoprotéines baptisées LDL le délivrent aux tissus. Grâce à un système de reconnaissance (de type clé-serrure), les LDL et le cholestérol peuvent entrer dans les cellules.

Mais chez les victimes de l'hypercholestérolémie familiale, le récepteur des cellules est déficient (la serrure est grippée). Résultat : les LDL s'accumulent dans le sang et sur la paroi des artères. Ce phénomène peut entraîner des dépôts graisseux (plaques d'athérome) qui conduisent à la réduction du flux sanguin.

Plus de 1500 mutations ont été identifiées à ce jour. Par manque de données relatives à cette maladie en Algérie nous prenons en exemple la prévalence de cette maladie en France. Pour 6 à 8 % des patients, une mutation de l'apolipoprotéine B100 (ApoB 3500) peut être détectée. Pour environ 2 %, une mutation sur le gène *PCSK9* est identifiée et presque 20 % ont une anomalie génétique inconnue à ce jour.

Dans ce présent travail nous avons essayé de contourner le sujet dans son aspect bibliographique dans une première partie afin de procéder par la suite à un travail de terrain. Un sondage utilisant l'outil statistique est réalisé à partir de deux échantillons, l'un collecté du laboratoire de Biochimie de l'Etablissement Public Hospitalier de Kais et les données d'une deuxième population sont analysés collectés quant à eux du laboratoire de Biochimie se trouvant à la clinique privée « El WIDAD » de la ville de Khenchela.

Première partie

**Revue
Bibliographique**

Chapitre I : Hypercholestérolémie et pathologies

1. Epidémiologie de l'hypercholestérolémie

L'hypercholestérolémie est une des principales causes de morbidité dans les pays développés et en voie de développement, s'agissant d'un facteur de risque de cardiopathie ischémique et d'accident vasculaire cérébral (**Daskalopoulou et Mikhailidis, 2006**). Dans l'ensemble, on estime que l'hypercholestérolémie provoque 2,6 millions de décès (4,5% des décès) (**OMS, 2010**).

En 2008, la prévalence mondiale de l'hypercholestérolémie chez l'adulte était de 39% (37% chez l'homme et 40 % chez la femme) (**Farzadfar et al., 2011**). En Algérie, une enquête menée en 2008 sur plus de 1000 personnes d'une moyenne d'âge de 43 ans a mis en évidence une prévalence de la dyslipidémie égale à 15,9%, dont celle de l'hypercholestérolémie de 14,3%, valeur plus faible que celle des pays industrialisés qui enregistrent des taux supérieurs à 30% (**Berrouiguet et al., 2009**).

2. Hypercholestérolémie et maladies cardiovasculaires

En Algérie, comme dans tous les pays, les affections cardiovasculaires occupent une place prépondérante dans la morbi-mortalité (**Berrouiguet et al., 2009**). Les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de mortalité en Algérie et sont responsables d'un décès sur quatre, selon une récente étude réalisée par l'Institut National de Santé Publique (**INSP**) et l'Organisation mondiale de la santé (**OMS**), et auprès de la Société Algérienne de Cardiologie (**SAC**). Cependant, la mortalité liée à ces maladies régresse dans les pays occidentaux alors qu'elle augmente dans les pays en voie de développement selon l'occidentalisation du mode de vie (**Baudin et Cohen, 2009**).

Selon **Oguntibeju et al., (2009)**, les maladies cardiovasculaires regroupent la maladie coronaire, l'accident vasculaire cérébral ischémique et l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs. Ces maladies sont des complications, le plus souvent tardives de l'athérosclérose, phénomène inflammatoire chronique. De nombreux facteurs de risque favorisent l'athérosclérose et les dyslipidémies en constituent un déterminant majeur. L'excès du C-LDL, fraction athérogène du cholestérol, est impliqué dans la pathogénie de l'athérosclérose, et de ses complications cliniques.

Cependant, bien qu'il soit établi qu'une élévation anormale de la cholestérolémie augmente le risque cardiovasculaire, il apparaît que le cholestérol ne présente pas la même potentialité athérogène selon qu'il soit véhiculé par les lipoprotéines de basse densité (LDL) ou par les lipoprotéines de haute densité (HDL). En effet, selon **Kontush et Chapman, (2006)**, le risque d'une maladie coronarienne s'élève de 3% chez les hommes et 2% chez les femmes pour chaque diminution de 1 mg/dL de C-HDL. D'autre part, **Asztalos et Schaefer, (2003)**, rapportent que les études épidémiologiques montrent que pour une diminution de 1 mg/dL du C-LDL ou une augmentation de 1 mg/dL du C-HDL, une diminution de 1 à 2% et 3 à 4% du risque MCV est notée, respectivement (**Paul et Baudin, 2009**).

3. Athérosclérose, hypercholestérolémie et désordres métaboliques

Actuellement, il est bien établi que l'hypercholestérolémie contribue au développement de l'athérosclérose. Plus la cholestérolémie est élevée, plus les risques de complications cardiovasculaires augmentent (**Penumathsa et al., 2007**).

Cette maladie est l'une des conséquences évidentes de la dyslipidémie. Un niveau de cholestérol normal est important pour un corps sain. Cependant, un niveau élevé de cholestérol dans le sang c.-à-d. l'hypercholestérolémie. En effet, cette dernière a été reconnue comme facteur de risque important de maladie cardiaque tel que l'athérosclérose (**Sarr et al., 2008**). Selon l'OMS, l'athérosclérose est une association variable de remaniements de l'intima des artères de gros et moyen calibres consistant en une accumulation focale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissu fibreux et de dépôts calcaires (**Beaudeau et al., 2006**). L'athérosclérose est une maladie inflammatoire chronique, caractérisée par des dépôts de lipides et d'éléments fibreux dans la paroi artérielle (**Paul et Baudin, 2009**). C'est une pathologie qui se développe dès le stade fœtal et évolue en suite lentement durant plusieurs décennies pour ne devenir généralement symptomatique qu'à la fin de l'âge. En effet, les lésions athérosclérotiques apparaissent principalement au niveau des bifurcations artérielles, sur la paroi opposée au point de jonction (**Broisat et al., 2005**).

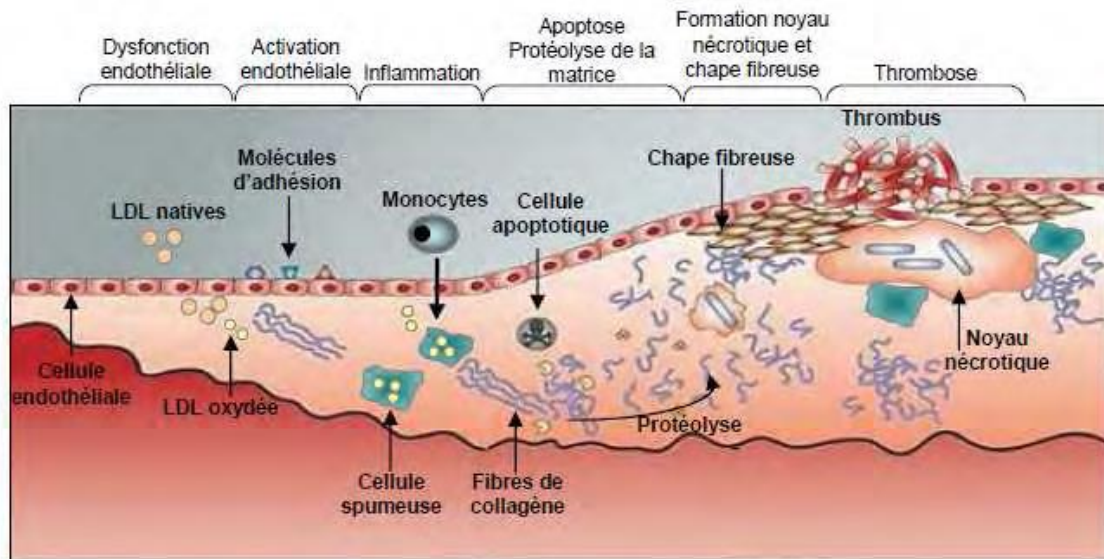


Figure 1 : Développement de l'athérosclérose (Fabre, 2010).

4. Hypercholestérolémie et stress oxydant

Plusieurs observations cliniques et expérimentales ont montré la relation entre un stress oxydant accru et certaines pathologies telles que l'hypertension artérielle, l'athérosclérose, l'hypercholestérolémie, l'hyperlipidémie, le dysfonctionnement endothéliale et le diabète (Belkheiri, 2010 ; Bansal et Jaswal, 2009 ; Afonso *et al.*, 2007 ; Meisinger *et al.*, 2005 ; John et Schmieder, 2003 ; Loscalzo, 2003). En effet, chez l'homme, un régime riche en cholestérol provoque de nombreuses altérations métaboliques, une hypercholestérolémie sévère, une réponse inflammatoire, et un stress oxydatif.

Le stress oxydant est un état caractérisé par un déséquilibre dans la balance métabolique cellulaire entre la production des espèces réactives de l'oxygène (ERO) et les capacités antioxydantes de l'organisme (enzymes antioxydantes et systèmes antioxydants non enzymatiques). Pour se prémunir contre ces pathologies, il est important de disposer de défenses antioxydantes adéquates qui doivent nous être apportées par une alimentation saine, particulièrement riche en fruits et légumes (Mir, 2016).

Les radicaux libres et le stress oxydatif sont impliqués dans les mécanismes pathogènes des MCV (Defraigne et Pincemail, 2008). L'hypercholestérolémie représente un facteur de risque dans la progression de l'athérosclérose, engendrant des complications cardiovasculaires ainsi, en conjonction avec le stress oxydatif joue un rôle important dans le développement de l'athérosclérose (Yhirga, 2006).

Nasar et al., (2009) indiquent qu'un excès de cholestérol alimentaire est lié à une élévation précoce de la production des ERO, au niveau des érythrocytes et du foie d'une part, et à l'augmentation des marqueurs du stress oxydatif d'autre part, chez des sujets hypercholestérolémiques.

De plus, **Balkan et al., (2004)** ont montré que le régime enrichi en cholestérol a un effet sur l'apparition du stress oxydant par une augmentation des substances réactives à l'acide thiobarbiturique (TBARS) au niveau de l'aorte et du foie.

Plusieurs études (**Halliwell, 2012 ; Favier, 2003 ; Cadet et al., 2002**) ont bien montré le rôle des radicaux libres et des espèces oxygénées réactives dans la genèse de nombreuses maladies. En effet, la production excessive de radicaux libres provoque des lésions directes de molécules biologiques (oxydation de l'ADN, des protéines, des lipides, des glucides), mais aussi des lésions secondaires dues au caractère cytotoxique et mutagène des métabolites libérés notamment lors de l'oxydation des lipides (**Sanz et Fayad, 2008**).

5. Hypercholestérolémie et peroxydation lipidique

Les lipides, en particulier les acides gras polyinsaturés, sont la cible privilégiée de l'attaque par le radical hydroxyle capable d'arracher un hydrogène sur les carbones situés entre deux doubles liaisons, pour former un radical diène conjugué, oxydé en radical peroxyde. Cette réaction appelée peroxydation lipidique forme une réaction en chaîne car le radical peroxyde formé se transforme en peroxyde au contact d'un autre acide gras qui forme un nouveau radical diène conjugué et il se produit ainsi des hydroperoxydes de lipides. Il en résulte une altération de la fluidité membranaire qui conduit inévitablement à la mort cellulaire. Les peroxydes générés seront neutralisés par la glutathion peroxydase ou continueront à s'oxyder et à se fragmenter en aldéhydes (malondialdéhyde, 4-hydroxynonéal) dont les activités pro-athérogènes sont bien connues.

Par ailleurs, les EOA s'attaqueront aux lipoprotéines circulantes aboutissant à la formation de LDL oxydées qui, captées par des macrophages, formeront le dépôt lipidique de la plaque d'athérome des maladies cardiovasculaires (**Mir, 2016**).

6. Hypercholestérolémie et oxydation protéique

Les acides aminés possèdent des susceptibilités différentes vis-à-vis des EOA. Les plus réactifs sont surtout celles qui comportent une fonction thiol (SH). Toute attaque radicalaire d'un acide aminé provoquera l'oxydation de certains résidus avec, pour conséquences, l'apparition de groupements carbonylés, des clivages de chaînes peptidiques et des ponts bi-tyrosine intra- et inter-chaînes (**Jacobson, 2006**).

Le stress oxydant intervient à tous les niveaux de sa physiopathologie. L'oxydation des LDL tient un rôle clef dans l'initiation et le développement de la plaque athérosclérose. En effet, la première étape dans le processus d'athérogénèse est la rétention des LDL au niveau sous-endothélial de la paroi artérielle, l'intima où elles subissent des modifications en particulier, une oxydation par les ERO.

Ces modifications oxydatives des LDL représentent une modification biologique analogue aux modifications chimiques concernant les cellules spumeuses. Les LDL oxydées contribueraient à l'athérogénèse en facilitant le recrutement des monocytes circulants dans les espaces intimaux, en inhibant la capacité des macrophages à quitter l'espace intimal et en augmentant le taux de captation de lipoprotéines menant à la formation de cellules spumeuses en étant cytotoxique par la perte de l'intégrité membranaire (Mir, 2016).

7. Hypercholestérolémie et défense antioxydante

L'alimentation apporte une grande variété d'antioxydants jouant un rôle important comme facteur protecteur de la santé. Plusieurs études suggèrent que les antioxydants réduisent les risques de maladies chroniques, telles que les maladies cardiovasculaires, certains cancers ou les diabètes type 2. Ainsi l'apport de composés à activité antioxydante dans les aliments n'a plus pour seul objectif de préserver les qualités sensorielles du produit, mais également de renforcer sa valeur nutritionnelle. Un antioxydant peut être défini comme une substance qui, lorsqu'elle est présente à des concentrations faibles comparées à celle d'un substrat oxydable, empêche ou retarde de manière significative une oxydation du substrat. Pour se protéger des effets délétères des EOA, l'organisme dispose d'un ensemble complexe de défenses antioxydant (Mir, 2016).

Chapitre II : Biochimie du cholestérol

I- Généralités

Le cholestérol est une substance molle et cireuse de couleur laiteuse, fabriquée par l'organisme humain et animal. Il fait partie des graisses ou lipides (de la famille des stérols) des organismes vivants et est indispensable à leur bon fonctionnement, que l'on retrouve normalement dans le sang dont il joue un rôle central dans de nombreux processus biochimiques (Genest, 2000).

1. Structure

Le cholestérol est un composé polycyclique renfermant 4 cycles saturés (à l'exception d'une double liaison) dérivé du cyclopentano-phénanthrène, appelé noyau stérane, de formule brute $C_{27}H_{46}O$. Il porte un groupe hydroxyle OH sur le carbone-3 (figure2) (Hames *et al.*, 2000 ; Borg et Reeber, 2004).

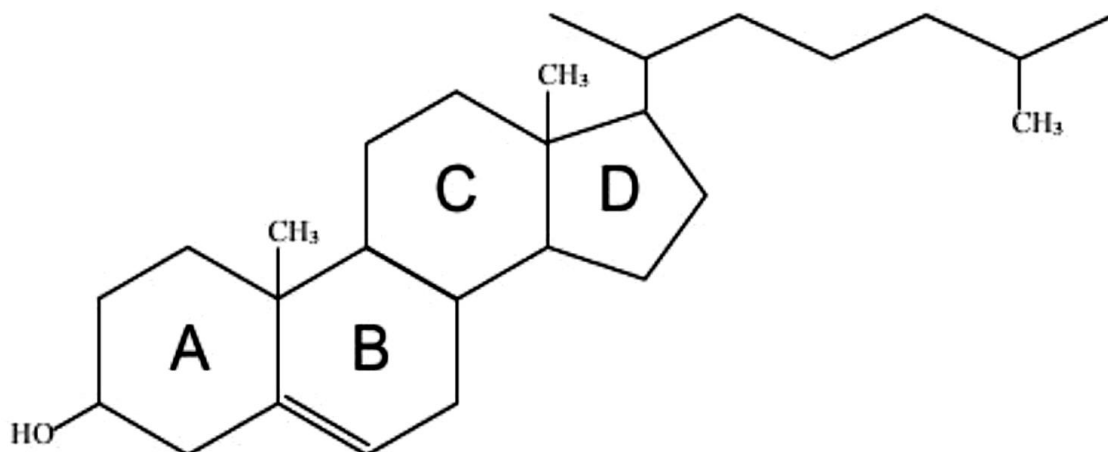


Figure 2 : Structure plane du cholestérol (Rog *et al.*, 2009).

2. Rôle biologique du cholestérol

Le cholestérol a un rôle métabolique important, il est le précurseur de la synthèse des acides biliaires dans le foie, indispensable à la digestion des lipides, de la synthèse de la vitamine D dans la peau. Certains intermédiaires de la synthèse du cholestérol sont les précurseurs de l'ubiquinone, du dolichol et des groupements géranyle et farnésyle qui ancrent les protéines dans les membranes. Dans les organes stéroïdogènes, corticosurrénales, gonades et placenta, le cholestérol est le précurseur des hormones stéroïdes, androgène, œstrogène, cortisol, progestérone, aldostérone (Lamant, 2006).

3. Différentes formes de cholestérol dans le sang

Le cholestérol se trouve sous deux formes dans le sang :

-Forme libre, non associée à une autre substance. La molécule est alors faiblement hydrophile.

-Forme estérifiée, la fonction OH de la molécule se lie à un acide gras ce qui la rend complètement hydrophobe. Comme toutes les molécules organiques, celle-ci est principalement composée d'un grand squelette de carbone et d'hydrogène (**Callias, 2007**).

4. Origine de cholestérol

4.1. Endogène

Synthétisé par l'organisme lui-même à l'intérieur du foie et de certaines cellules intestinales (**Callias, 2007**). Le cholestérol peut provenir de l'alimentation, qui est à l'origine d'environ un tiers des apports journaliers, ou de la biosynthèse, responsable de l'apport des deux tiers restants. La seule voie importante d'élimination du cholestérol est sa transformation hépatique en acides biliaires. Le foie excrète le cholestérol et les acides biliaires dans la bile, qui est déversée dans la lumière intestinale au moment de la prise alimentaire. La fraction non réabsorbée d'acides biliaires et de cholestérol est éliminée dans les fèces (**Morozova et al., 2004**).

4.2. Exogène

L'alimentation apporte 0,5 à 1 g de cholestérol par jour. Les principales sources alimentaires de cholestérol sont les poissons, la volaille, la viande et les produits laitiers mais majoritairement les œufs (**Whitney et al., 2005**).

5. Biosynthèse du cholestérol et leur régulation

5.1. Biosynthèse

La synthèse du cholestérol se fait dans le cytoplasme des cellules (sur tout l'intestin et le foie) à partir de l'hydroxy-méthyl-glutaryl-CoA (HMG-CoA). L'HMG-CoA provient de la condensation de 3 Acétyl-CoA venant des peroxyosomes. Les acides gras à chaînes courtes(C8) et la leucine sont aussi de bons substrats pour la synthèse du cholestérol. L'étape d'engagement est la transformation de l'HMG-CoA en mévalonate par l'HMG-CoA réductase. Les radicaux isoprènes activés, isopentényl pyrophosphate (IPPP) et diméthylallyl pyrophosphate (DMPP) sont produits à partir du mévalonate. Dans le tissu nerveux une voie

mineure (cycle de POPJAK) permet de resynthétiser l'HMG-CoA à partir du DMPP. Les étapes intermédiaires de la voie, jusqu'au farnésyl pyrophosphate conduisent aux synthèses des radicaux isopentényl et farnésyl (modifications post-traductionnelles) et des isoprénoïdes (dolichols, ubiquinone et cytochromes a). A partir du squalène, débute la synthèse du cholestérol (Sahi et Taraki, 2013).

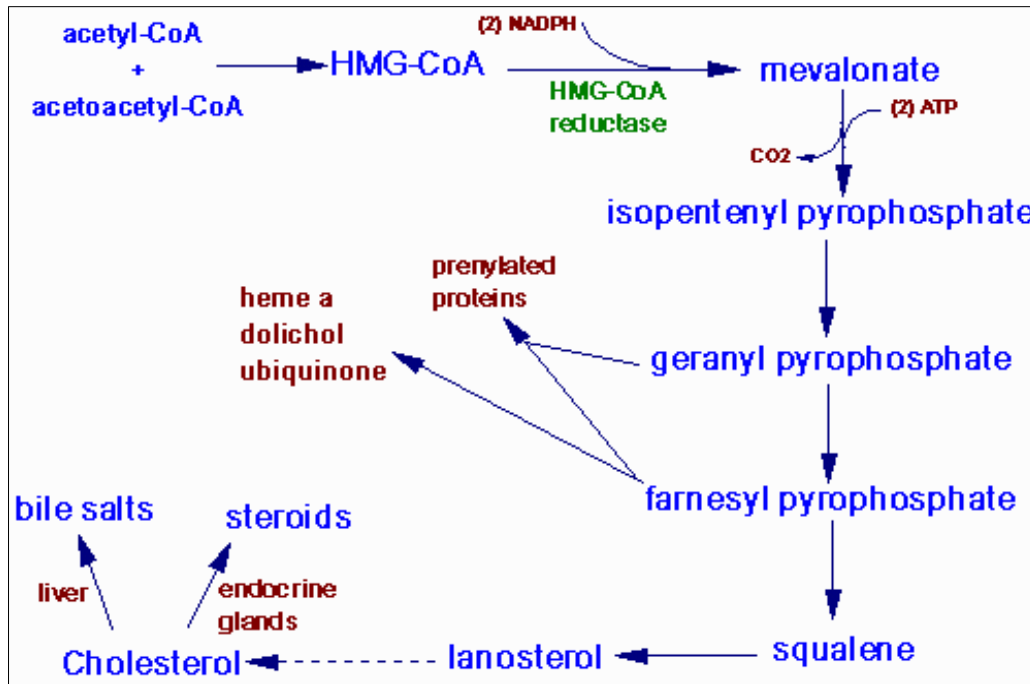


Figure 3 : Biosynthèse du cholestérol (Lamant, 2006).

5.2. Régulation de la biosynthèse

La régulation de la biosynthèse de cholestérol est destinée à ne produire que le complément nécessaire au cholestérol d'origine exogène. Elle se fait à un seul niveau de la synthèse, sur l'activité de la HMG-CoA réductase à court terme et long terme.

5.2.1. La régulation à court terme au niveau du foie

Cette régulation se fait en deux étapes :

5.2.1.1. Régulation allostérique

La HMG-CoA réductase est inhibée par son produit direct, le mévalonate, et par le produit final, le cholestérol.

5.2.1.2. Régulation par interconversion

L'activité de l'HMG-CoA réductase est soumise à un contrôle par modification covalente, elle existe sous deux formes : une forme phosphorylée inactive : la kinase est activée par le glucagon et une forme déphosphorylée active : la phosphatase est activée par l'insuline.

L'insuline stimule donc la synthèse du cholestérol et à l'opposé ; le glucagon l'inhibe.

5.2.2. La régulation à long terme au niveau périphérique

Il s'agit d'une régulation transcriptionnelle; l'augmentation du cholestérol intracellulaire entraîne une diminution de l'expression de l'HMG-CoA réductase, une diminution de l'expression des récepteurs aux LDL, et une augmentation de l'expression de l'acyl CoA cholestérol acyl-transférase (ACAT). Il y a donc diminution de la synthèse, diminution de la capture, et augmentation du stockage du cholestérol libre subit l'estérification en stéride (**Yahi et Meghiche 2007**).

6. Transporteurs du cholestérol

Les lipoprotéines sont des macromolécules sphériques de taille et composition variables et de structure générale identique. Elles sont formées d'un corps lipidique hydrophobe contenant essentiellement des triglycérides et des esters de cholestérol. Ils sont les principaux porteurs du cholestérol et d'autres lipides dans l'organisme. Ces particules sont formées dans le foie et les intestins et sont transportées, par le plasma sanguin, vers les cellules et les tissus pour fournir les lipides pour l'usage dans le métabolisme cellulaire (**Cobbold et al., 2002**).

Des protéines spécifiques, nommées apolipoprotéines (apo), à la surface des lipoprotéines assurent la stabilité de la macromolécule et en contrôlent le devenir métabolique. Les lipoprotéines se groupent en plusieurs classes selon leurs origines, composition chimique et propriétés physiques (**Sahi et Taraki, 2013**).

7. L'oxydation du cholestérol

Le cholestérol abonde dans les membranes cellulaires et dans les lipoprotéines sanguines sous forme libre ou estérifiée.

Divers ROS (Radicaux libres oxygénés) peuvent oxyder le cholestérol (libre ou estérifié), en donnant une série d'oxystérols. Ces ROS, dans la nature, peuvent être des hypochlorites générés par la myéloperoxydase. L'ozone peut oxyder le cholestérol aussi. Les oxystérols ont des propriétés toxicologiques importantes (intervention dans l'athérosclérose) qui seront traitées ultérieurement (**Schroepfer et al., 2000**).

8. Catabolisme du cholestérol

Le cholestérol est une molécule autant indispensable que toxique pour les cellules. Toutefois si les voies de biosynthèse sont présentes dans toutes les cellules, celles ci sont incapables de dégrader sa structure tétra cyclique. Le cholestérol doit donc retourner au foie, seul organe capable de le solubiliser et de l'éliminer sous forme libre ou par le biais de la synthèse des sels biliaires.

La transformation du cholestérol en sels biliaires implique au moins 15 étapes différentes qui se succèdent dans différents compartiments cellulaires.

Ces sels biliaires, sont également indispensables à la sécrétion biliaire elle-même, à l'émulsion et à la digestion des graisses alimentaires et à l'absorption intestinale des lipides et des vitamines liposolubles. Ils ont un effet régulateur sur la dégradation du cholestérol, 35% des sels biliaires excrétés dans l'intestin sont réabsorbés dans un court segment intestinal situé au niveau de l'iléon et retournent au foie par la veine porte (cycle entéro-hépatique) (Ouahdi, 2003).

9. Métabolisme du cholestérol

Le cholestérol est insoluble dans l'eau et par conséquent dans le sang. Pour cette raison il est transporté dans celui-ci par des molécules porteuses : Les lipoprotéines (Auger *et al.*, 2001).

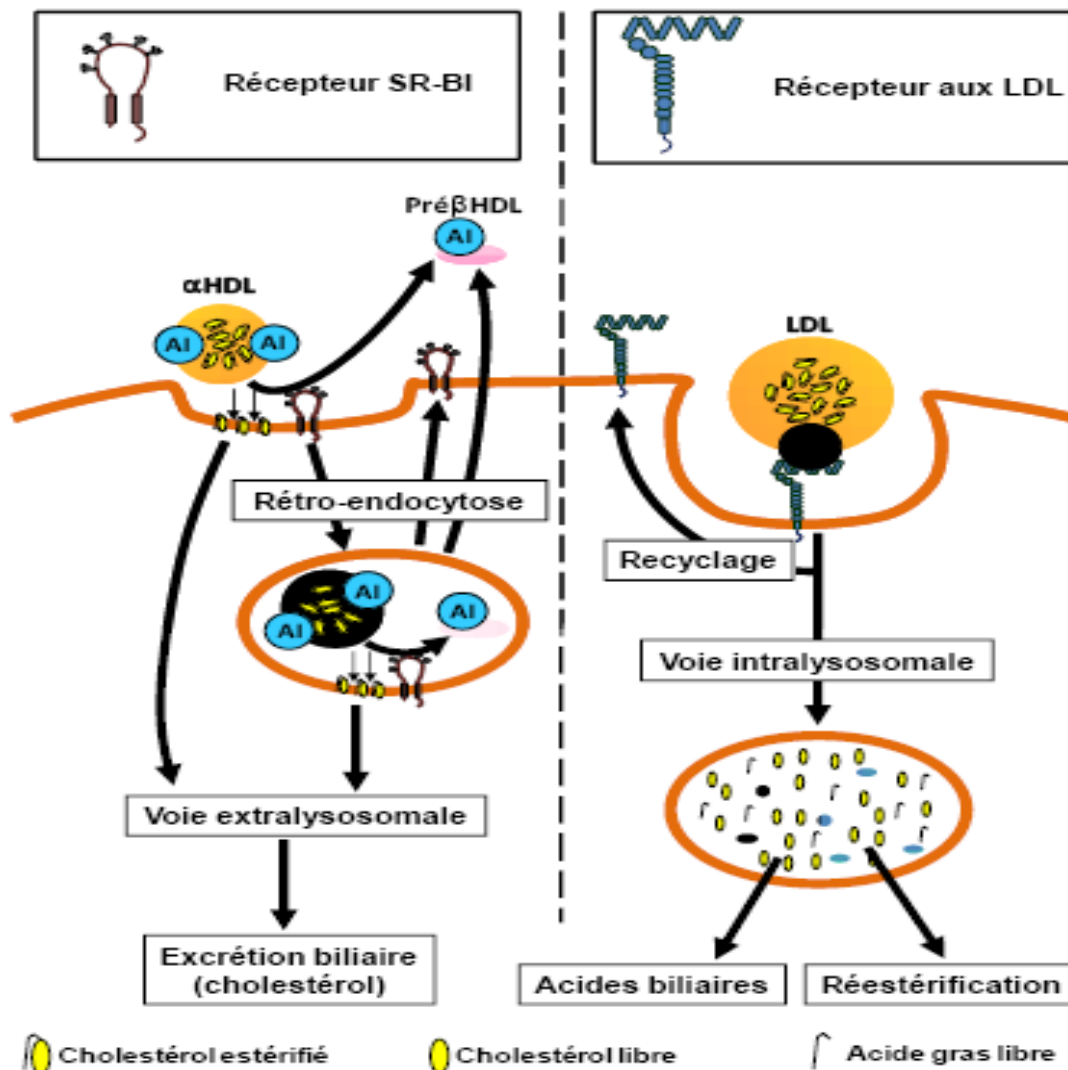


Figure 4 : Métabolisme hépatique du cholestérol (Bouillet, 2013).

II- Les lipoprotéines

Les lipoprotéines sont des macromolécules qui transportent des lipides hydrophobes dans la circulation sanguine aqueuse. Ce sont des particules globulaires de haute masse moléculaire, présentant une membrane formée d'une monocouche de phospholipides (PL), de cholestérol libre (CL) et des apolipoprotéines (apo), un cœur formé de lipides apolaires : triglycérade (TG) et ester de cholestérol (EC) (Touil, 2018).

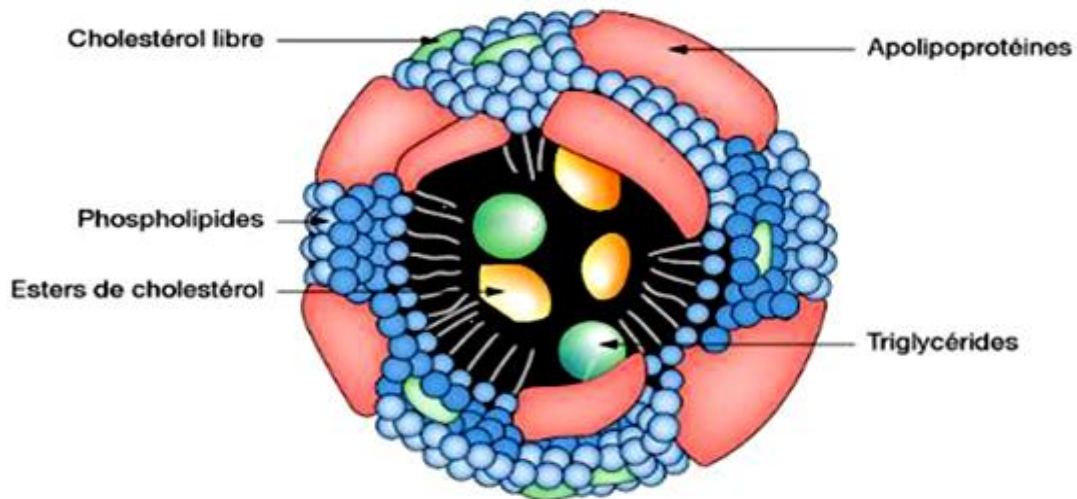


Figure 5 : Représentation schématique d'une lipoprotéine (Marine, 2010).

1. Les différentes lipoprotéines

Les lipoprotéines sont catégorisées en cinq classes majeures selon leur densité et leur taille respectives. Chaque classe de lipoprotéine possède des caractéristiques particulières en lien avec leur rôle à travers le métabolisme lipidique (Leclerc, 2016).

1.1. Les chylomicrons (CM)

Sont des lipoprotéines qui se forment en période digestion et qui prennent en charge le transport des triglycérades et du cholestérol d'origine alimentaire. La formation des chylomicrons a lieu dans l'entérocyte, au sein duquel l'association des composants lipidiques (triglycérades, esters de cholestérol, phospholipides) à l'apo B48 est réalisée par la MTP (Microsomal Transfer Protein). Les chylomicrons sont sécrétés dans la lymphe d'où ils rejoignent la circulation sanguine (Vergès, 2007).

1.2. Les lipoprotéines de très faible densité (VLDL)

Les VLDL sont synthétisées par le foie et permettent la circulation du cholestérol d'origine endogène vers les tissus. Bien qu'elles contiennent une plus grande proportion de protéines que les CM, les VLDL contiennent un niveau élevé de lipides, soit entre 90% et 93% de leur composition totale. Ces particules ont un diamètre variant entre 30 et 110 nm (Leclerc, 2016).

1.3. Les lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL)

Ce sont des lipoprotéines de plus petite taille et moins riches en triglycérides. Ils sont captés par le foie par l'intermédiaire des récepteurs B/E, voire des protéines apparentées au LDL récepteur (LRP), ou bien il subit l'hydrolyse de ces triglycérides pour former des LDL (Vergès, 2007).

1.4. Les lipoprotéines de faible densité (LDL)

Les LDL sont aussi plus communément connues sous le terme «mauvais cholestérol». En effet, puisque ces lipoprotéines sont chargées d'acheminer le cholestérol vers les tissus, leur augmentation dans la circulation sanguine est associée à de nombreuses complications métaboliques. D'ailleurs, leur rôle dans le développement de l'athérosclérose est bien reconnu. La densité et le diamètre des LDL varient respectivement entre 1,006 et 1,0063 et entre 18 et 25 nm (Leclerc, 2016).

1.5. Les lipoprotéines de haute densité (HDL)

Les lipoprotéines de haute densité (HDL) diffèrent des autres types de lipoprotéines du point de vue de leur fonction et de leur origine.

En effet, les HDL sont responsables du transport inverse du cholestérol, c'est-à-dire qu'elles permettent d'acheminer les résidus lipidiques non-utilisés par les tissus périphériques vers le foie où ils seront utilisés ou éliminés. La taille des HDL peut varier entre 7,6 à 10,6 nm et elles peuvent contenir approximativement 50% de protéines. L'apo-AI est l'apo principale des HDL et elle peut être présente en plus d'une copie par particule. Elle représente à elle seule environ 70% de la masse protéique des HDL (Leclerc, 2016).

On peut différencier plusieurs classes de lipoprotéines (tableau 1).

Tableau 1 : Propriétés physiques des lipoprotéines (Fabre, 2010).

Lipoprotéines	Densité g/ml	Mobilité électrophorétique	Diamètre nm	Poids Moléculaire kDa
Chylomicrons	< 0.93	Dépôt	75-1200	100000
VLDL	0.93-1.006	Pré β	30-80	6000
IDL	1.006-1.019	Pré β	25-35	4000
LDL	1.019-1.063	β	18-25	1800
HDL2	1.063-1.125	β	9-12	400
HDL3	1.125-1.210	β	5-9	200

Tableau 2 : Composition des lipoprotéines plasmatiques (Fabre, 2010).

Lipoprotéines	Cholestérol %	Triglycérides %	Lipides Totaux %	Protéines %	Apo
Chylomicrons	4	88	98-99	1	apoB48, apoA-I, C, E
VLDL	23	56	90-93	8	apoB100, C, E
IDL	43	29	89	11	apoB100, C, E
LDL	58	13	79	21	apoB100
HDL2	26	2	60	40	apoA-I, A-II
HDL3	13	1	43	57	apoA-I

2. Fonction des lipoprotéines

La fonction majeure des lipoprotéines (Lp) consiste au transport des composés hydrophobes liposolubles dans un milieu hydrophile. En effet, les Lp sont sujettes à de nombreuses modifications affectant leur composition, leur structure et leur fonction. A l'issue d'une interaction avec des récepteurs cellulaires, spécifiques ou non, elles délivrent leur contenu lipidique aux cellules qui en useront à des fins énergétiques, de restauration de la membrane cellulaire, de réserve, ou encore dans la fabrication de diverses substances endogènes telles que les hormones stéroïdiennes et les acides biliaires (Lamant, 2006).

3. Les triglycérides

Réserve énergétique principale de l'organisme. Ils sont constitués de cholestérol estérifié et de trois acides gras. Ils peuvent être dégradés par hydrolyse en monoglycérides, diglycérides et en acides gras libres par des enzymes pancréatiques, appelées « Lipases hormonosensibles » (HSL). Les HSL sont activés par l'adrénaline et inhibés par l'insuline (Ducobu *et al.*, 2004). Elles se combinent au cholestérol, phospholipides et sels biliaires pour former des micelles mixtes, ces dernières vont libérer les mono glycérides, diglycérides, les acides gras dans la lumière intestinale qui seront incorporés aux chylomicrons avec les ester de cholestérol, le cholestérol libre, les protéines, et les phospholipides pour être libérés dans le sang par la lymphe et le canal thoracique (Hussain, 2014).

4. Transport du cholestérol dans le sang

4.1. Cholestérol exogène

L'absorption intestinale du cholestérol commence par l'action d'une enzyme pancréatique, la carboxyl ester lipase (CEL), qui se lie à la membrane des entérocytes du duodéno-jéjunum. Activée par les acides biliaires, la CEL hydrolyse les esters de cholestérol d'origine alimentaire, libérant ainsi du cholestérol libre et des acides gras absorbables au pôle

apicale entérocytaire. Dans l'entérocyte, les acides gras et le cholestérol sont à nouveau estérifiés par l'acyl cholestérol acyl-transférase (ACAT2). Sous l'action de la microsomal transfer protein (MTP), les esters de cholestérol sont assemblés avec des triglycérides, des phospholipides et de l'Apo B48 dans les chylomicrons sécrétés au pôle basolatérale.

Plusieurs études permettent de conclure que NPC1-L1 (NiemannPickC1Like1), est un élément central du mécanisme d'absorption entérocytaire du cholestérol. Les transporteurs ABCG5/8 (ATP-binding cassette G-5 et G-8) défectueux chez les patients sitostérolémiques sont responsables de l'exclusion des stérols d'origine végétale par l'entérocyte et limitent sensiblement l'absorption intestinale du cholestérol lors d'apports alimentaire lipidiques excessifs. L'ABCA1, le transporteur responsable de l'efflux du cholestérol entérocytaire au pôle basolatérale, n'est pas impliqué dans l'absorption intestinale du cholestérol (**Lambert et al., 2004**).

Une fois en circulation, les chylomicrons participent à un échange d'apolipoprotéines (Apo) avec les HDL, ce qui leur permet d'acquérir les Apo C et E. L'Apo CII est nécessaire à l'activation de la lipoprotéine lipase (LPL) située au niveau de la paroi des capillaires sanguins de la majorité des organes. La LPL hydrolyse les triglycérides des chylomicrons, dont le volume diminue graduellement. Cela donne lieu à la formation de résidus de chylomicrons, lesquels sont captés par le foie via des récepteurs spécifiques à l'apolipoprotéine E (Apo E). Le cholestérol hépatique peut ensuite être utilisé pour la synthèse d'acides biliaires ou remis en circulation sous forme de VLDL (**Yahi et Meghiche 2007**).

4.2. Cholestérol endogène

Le cholestérol peut être synthétisé dans la majorité des tissus à partir de l'acétyl coenzyme A, mais c'est au foie et à l'intestin que la production de cholestérol est plus importante. Au foie, tout comme le cholestérol exogène, le cholestérol endogène peut être excrété par la bile ou bien secrète dans le plasma comme constituant des VLDL. Aussitôt après leur arrivée dans la circulation sanguine, les VLDL s'enrichissent en cholestérol estérifié acquis par échange avec les HDL grâce à l'action de la protéine de transfert des esters de cholestérol (CETP).

Les VLDL deviennent ainsi graduellement des IDL lesquelles sont en majorité captées par le foie via les récepteurs Apo B/E. Les triglycérides des IDL restantes sont hydrolysés par la lipase hépatique. Cette lipolyse s'accompagne, là encore, d'un enrichissement en cholestérol estérifié et les IDL acquièrent progressivement une densité LDL.

Les LDL transportent le cholestérol vers les tissus périphériques et le foie, où elles sont captées par les récepteurs ApoB/E.

Après fixation sur le site récepteur, la LDL est internalisée et hydrolysée dans les lysosomes, les apolipoprotéines donnant des acides aminés et le cholestérol estérifié (CE), du cholestérol libre dont une partie participera à la constitution des membranes. Certaines LDL ne sont pas captées par les récepteurs à Apo B/E car elles sont modifiées, surtout par peroxydation. Elles sont alors catabolisées par la voie du récepteur "scavenger" des macrophages. Ce récepteur n'est pas régulé par le taux de cholestérol et le macrophage pourra absorber un excès de LDL et se transformer en cellule spumeuse. Le mécanisme peut être une des causes de l'installation de la lésion athérosclérose (Yahi et Meghiche 2007).

Le cholestérol libre cellulaire en excès pourra être pris en charge par les HDL ("efflux" du cholestérol) pour être ramené au foie et y être dégradé (Valdigué, 1991).

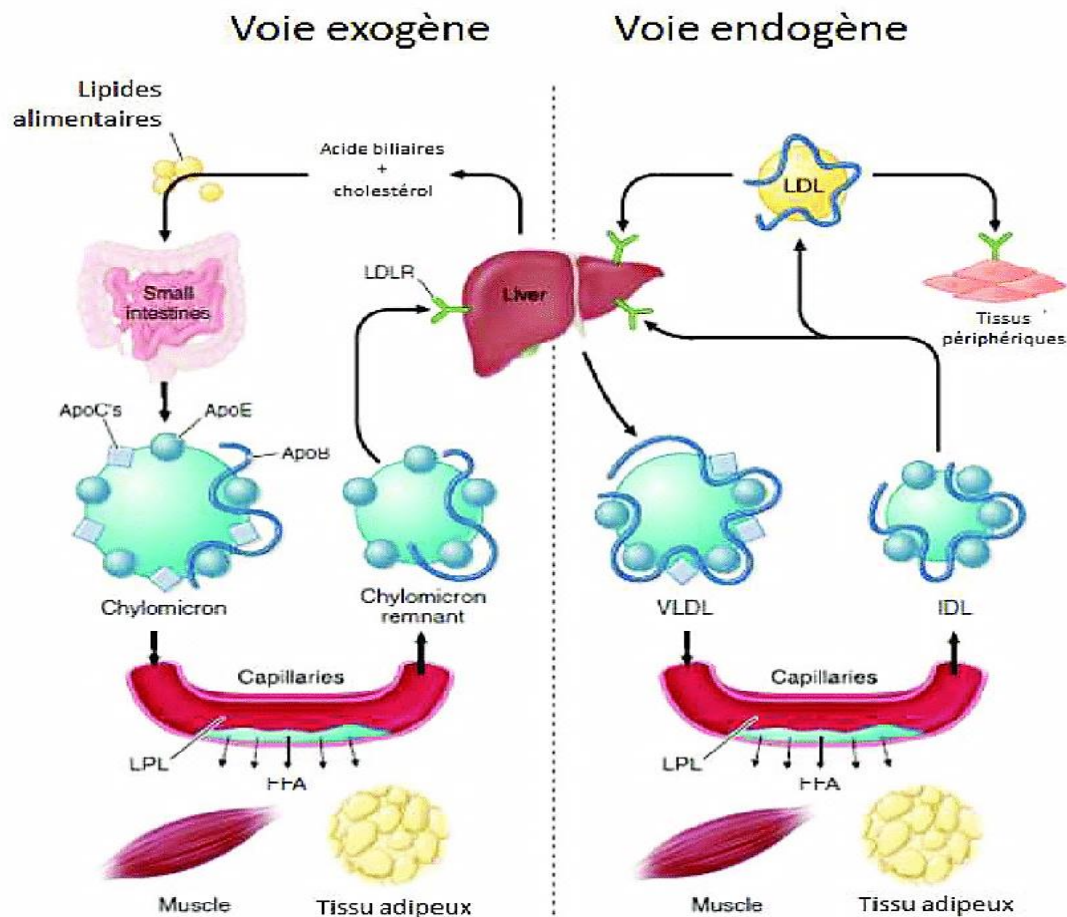


Figure 6 : Représentation des voies endogène et exogène du métabolisme des lipoprotéines (Dancer, 2017).

4.3. Transport inverse du cholestérol

Le transport à rebours est la voie métabolique des HDL. La première étape de synthèse de ces lipoprotéines est effectuée dans le foie et dans le petit intestin qui fabriquent des petites particules discoïdales et appauvries en cholestérol (**Lewis et Rader, 2005**).

L'efflux de cholestérol des cellules dépend d'une interaction entre l'ApoA-I du HDL et les récepteurs membranaires, et surtout de la lécithine cholestérol acyl -transférase (LCAT). Cette enzyme plasmatique hydrolyse les lécithines des LP et produit des esters de cholestérol. Elle agit sur les HDL qui ont capté le cholestérol des membranes périphériques. Le HDL enrichi en ester de cholestérol à l'issue de l'action de la LCAT conduit le cholestérol vers le foie (**Bruckert, 2014**).

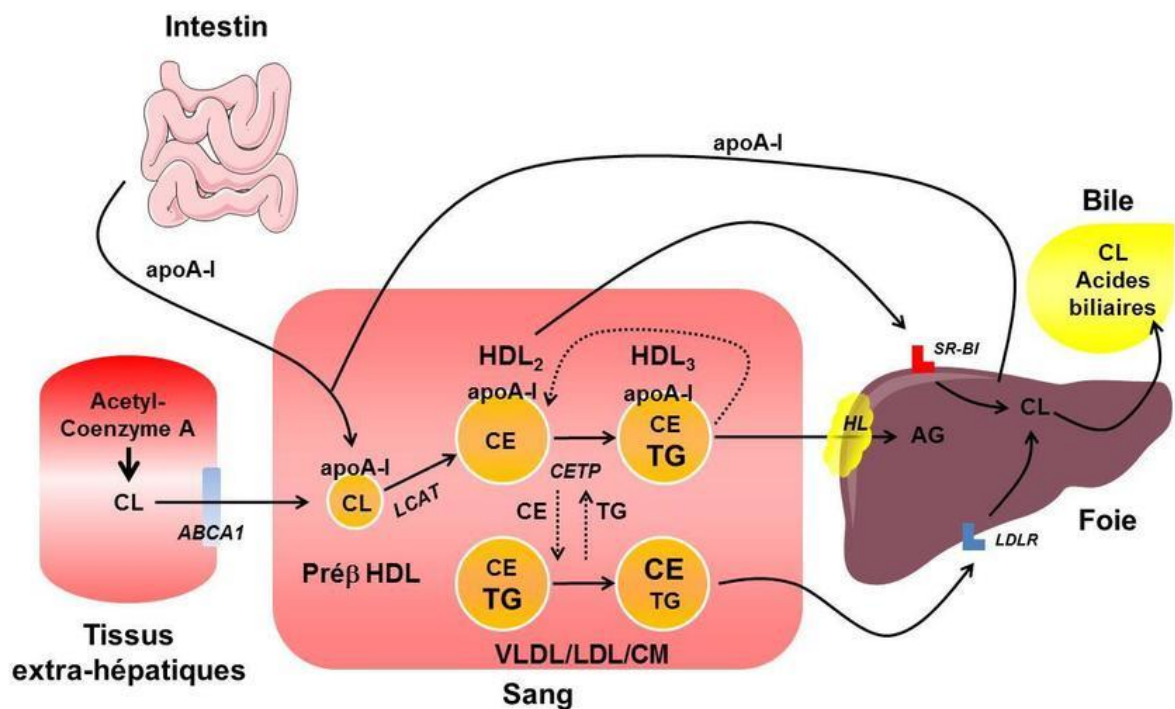


Figure 7 : Présentation schématique de la voie de transport inverse du cholestérol (**Feingold et Grunfeld, 2015**).

ABCA1: Transporteur ATP binding cassette A₁. *CE*: Cholestérol estérifié. *CETP*: Protéine de transfert du cholestérol estérifié. *LCAT*: Lécithine cholestérol acyltransférase. *LDLR*: LDL récepteurs. *LH* : Lipase hépatique. *SR-BI*: Récepteur scavenger de la classe. *TG*: Triglycérides.

Chapitre III: La cholestérolémie

I- Généralités

1. L'hypocholestérolémie

La revue de la littérature internationale montre qu'il n'y a pas de définition standard de l'hypocholestérolémie. La concentration plasmatique de cholestérol en deçà de laquelle il y'a hypocholestérolémie est définie de façon arbitraire et varie ainsi d'un auteur à un autre.

Les études publiées au cours des années 1990, définissent l'hypocholestérolémie par une cholestérolémie totale $<$ au 1,3 g/L pour un homme de plus de 30 ans, alors que d'autres auteurs notamment dans les enquêtes épidémiologiques retiennent un taux $<$ ou $=$ 1,6 g/L. Le choix de cette valeur est basé sur des observations qui montrent qu'en deçà de ce niveau, le taux de mortalité totale augmente, en comparaison avec des niveaux plus élevés de cholestérol.

Néanmoins, il n'y a pas, à priori, de base biologique pour définir l'hypocholestérolémie à un taux de cholestérol inférieur à 1,6 g/L.

D'autres auteurs enfin, proposent une définition plus pragmatique, qu'on peut qualifier de clinico-biologique puisque pour eux, la concentration plasmatique de cholestérol à partir de laquelle on retiendra le diagnostic d'hypocholestérolémie, dépendra du contexte dans lequel elle est découverte : signe d'appel ou d'accompagnement d'une pathologie organique dès que le cholestérol total devient inférieur à 1,6 g/L, hypocholestérolémie inexpliquée à explorer de façon approfondie si elle est $<$ 1,3g/L chez l'homme adulte.

L'hypocholestérolémie traduit une diminution du taux de cholestérol total. En, général, la réduction porte sur les 3 fractions : LDL, HDL et VLDL avec cependant une plus grande réduction des LDL (**Ouadahi, 2003**).

2. L'hypercholestérolémie

L'hypercholestérolémie n'est pas une maladie, mais plutôt un des principaux facteurs de risque des MCV. Chez l'homme, l'hypercholestérolémie est caractérisée a des teneurs sériques en CT $>$ 0,93 g/L, LDL-C $>$ 0,75 g/L, HDL-C $<$ 0,16 g/L et un rapport LDL-C/HDL-C $>$ 3,5. Les rapports C-LDL/C-HDL ou CT/C-HDL constituent le meilleur prédicteur d'événements coronariens.

De nombreuses études épidémiologiques ont montré que la réduction du cholestérol total et du cholestérol LDL diminue le risque d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral. Le C-LDL est la fraction la plus athérogène du cholestérol. En excès, le C-LDL tend

à s'accumuler dans la paroi artérielle et à favoriser le développement de la plaque d'athérome. A l'inverse, le C-HDL, la fraction non athérogène du cholestérol, est associé à une diminution du risque vasculaire lorsqu'il est élevé, et à une augmentation de ce risque quand il est trop faible (Mir, 2016).

3. Aspect historique de l'hypercholestérolémie familiale

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

Le développement des technologies a permis à Gofman et al., dans les années 1950, de démontrer grâce à l'ultracentrifugation analytique que l'HF était lié à l'augmentation sélective d'une seule classe de lipoprotéines, qui est maintenant connue sous le nom de LDL. Grâce à l'évolution qu'a connue la biologie moléculaire dans les années 1970, Goldstein et Brown ont été capable d'identifier la protéine membranaire responsable, sous une de ses formes mutées, de l'HF : le R-LDL. La purification de la protéine a été rendue possible en 1982, le clonage de son ADNc en 1989, la caractérisation de son gène en 1985 et la localisation du gène sur le bras court du chromosome 19 également en 1985. Les années suivantes ont vu se développer les connaissances quant aux rôles du R-LDL dans le métabolisme des lipoprotéines et quant aux mécanismes de régulation contrôlant l'expression de la protéine (Touil, 2018).

4. Classification des hypercholestérolémies

A côté de la forme commune polygénique de l'hypercholestérolémie, il existe des formes familiales à transmission monogénique.

Parmi elles, la plus fréquente et la plus grave est l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HF). La transmission est autosomique dominante. Elle est causée par la présence d'un seul allèle muté d'un gène intervenant dans le métabolisme du LDL cholestérol. Des mutations des gènes du récepteur du LDL à la surface de l'hépatocyte (70%), de l'apoprotéine B (5 à 7%) et de la protéine PCSK9 (1 à 2%) ont été identifiées. Toutes les mutations ne sont pas connues ce qui explique que des patients ont le phénotype HF mais sans mutation à ce jour.

Quand les deux allèles ont muté, c'est l'exceptionnelle forme homozygote responsable d'accidents vasculaires graves chez l'enfant (Nallet, 2017).

4.1. Hypercholestérolémie de type IIa : (isolée)

Elle correspond à la dyslipidémie de type IIa de la classification internationale. Elle est caractérisée par l'élévation isolée de cholestérol transporté par les LDL, le risque athérogène est important (Meziere *et al.*, 2006).

4.2. Hypercholestérolémie de type IIb : (mixte)

Elle correspond à la dyslipidémie de type IIb de la classification internationale. Elle est caractérisée par une augmentation mixte des concentrations plasmatiques de cholestérol et des triglycérides, et sont toutes deux liées à un risque accru d'accidents cardiovasculaires (Meziere *et al.*, 2006).

II- Diagnostic des hypercholestérolémies

1. Diagnostic clinique et biochimique

1.1. Le diagnostic biochimique

La variation normale des taux sanguins de cholestérol chez un individu au fil du temps est d'environ 6% et les mesures en laboratoires sont parfois imprécises. Pour ces raisons, au moins 2 mesures élevées du cholestérol sanguin sont nécessaires avant qu'un diagnostic d'HC soit fait. Les taux de cholestérol varient avec l'âge et le sexe et ils sont spécifiques de la population. Le niveau seuil pour le diagnostic doit donc être idéalement spécifique du sexe, de l'âge et de la population. Chez les patients HCF, les taux de HDL-c sont normaux ou bas, il est donc plus spécifique de faire le diagnostic en utilisant les taux de LDL-c.

Toutefois, les taux de cholestérol seuls ne sont pas suffisants pour confirmer un diagnostic d'HCF car la gamme des taux de cholestérol sanguin dans l'HCF chevauche celle de l'HC polygénique multifactorielle, conduisant à des taux de faux-positifs et de faux-négatifs entre 8 et 18%. Les points limites de diagnostic peuvent être affinés en tenant compte de l'âge et doivent être spécifiques des populations particulières (Sarazin, 2014).

1.2. Le diagnostic clinique

Une définition diagnostic de l'HCF qui complète les mesures du cholestérol avec les signes cliniques et l'historique familial est devenue largement utilisée. La présence de xanthomes tendineux est l'élément clé dans le diagnostic « définitif » de l'HCF selon les critères du Simon Broome Register. Ces dernières permettent de distinguer les HCF « définitives » des HCF « possibles ».

Les xanthomes tendineux sont essentiellement pathognomoniques de l'HCF, mais ils se produisent chez moins de la moitié des patients HCF. L'arc cornéen est seulement indicatif de l'HCF s'il est présent avant l'âge de 45ans.

Une histoire familiale d'hyperlipidémie ou de maladie coronarienne prématurée ne confirme pas une cause génétique ou un modèle monogénique hérité. La spécificité de l'historique familial de maladie coronarienne dépend fortement de la prévalence des maladies coronariennes dans la population étudiée. Ainsi, il y aura une spécificité élevée dans les régions à faible prévalence (comme les pays méditerranéens), mais une faible spécificité quand la maladie coronarienne est fréquente (en Europe du nord).

Le diagnostic clinique d'un patient HCF hétérozygote peut être fait si l'un des critères suivants (figure 8) est présent chez un parent du premier degré du patient :

- Xanthomes tendineux,
- arc cornéen avant 45 ans avec LDL-c $\leq 1,90$ g/L,
- LDL-c $\leq 2,50$ g/L chez les sujets de 18 ans et plus ou $\leq 1,90$ g/L si moins de 18ans, LDL-c entre 1,90 et 2,49 g/L sur au moins 2 mesures (**Sarazin, 2014**).



Xanthome tendineux.



Arc cornéen.



Xanthélasma.



Xanthomatose éruptive

Figure 8 : Les dépôts extravasculaires du cholestérol (**Delattre et al., 2006**).

1.2.1. Programme MEDPED (Make Early Diagnosis to Prevent Early Deaths)

Ce programme se base sur les valeurs limites de taux du cholestérol total et de cholestérol LDL spécifiques à l'âge de l'individu, et sur les antécédents familiaux. Ces valeurs limites varient entre les individus qui ont un parent de premier degré, ceux qui ont un parent de deuxième degré, ceux qui ont un parent de troisième degré présentant l'hypercholestérolémie familiale, et la population générale (**Benyahya, 2011**).

1.2.2. Simon Broome Register Group criteria

Il se base, en plus des critères de programme MEDPED, sur les caractéristiques cliniques et le diagnostic moléculaire. En effet, un diagnostic de l'HF est dit "définitif" si un patient a des taux élevés de cholestérol et les xanthomes tendineux, ou si le patient a une mutation identifiée sur l'un des gènes responsables de l'ADH. Un diagnostic est dit "probable" si le patient a des taux élevés de cholestérol et des antécédents familiaux en hypercholestérolémie ou maladie cardiaque prématurée (**Benyahya, 2011**).

1.2.3. Dutch Lipid Clinic Network Criteria

Il est similaire au critère du Simon Broome Register Group (**Defeché, 2000 ; Varret et al., 2008**). Pour ce programme, des "Points" sont attribués aux antécédents familiaux en hyperlipidémie ou maladie cardiaque prématurée, aux symptômes cliniques tels que les xanthomes tendineux et à l'élévation du taux de cholestérol LDL et/ou mutation identifiée. Un score total des points supérieur à 8 est considéré "définitif" HF, de 6–8 est "probable" HF, et de 3–5 est "possible" HF. Ces outils de diagnostic prouvent la standardisation de phénotype de l'HF (**Melissa et al., 2004**).

Tableau 3 : Critères de diagnostic de l'hypercholestérolémie familiale selon Simon Broome Familial Hypercholesterolemia (**Genest et al., 2014**).

Registre de Simon Broome	
Critères	Diagnostic
A. Une concentration plasmatique de l'un ou l'autre : cholestérol total > 7,5 mmol/L (adulte) ou > 6,7 mmol/L (enfant < 16 ans) LDL > 4,9 mmol/L (adulte) ou > 4,0 mmol/L (enfant < 16 ans)	HFHe définitive = A + B ou HFHe définitive = C HFHe probable = A + D ou HFHe probable = A + E
B. Xanthomes tendineux chez le patient ou un parent du premier ou du deuxième degré	
C. Preuve génétique de mutation sur le récepteur des LDL ou sur un autre gène relié à l'HF	
D. Antécédents familiaux d'infarctus du myocarde avant l'âge de : 50 ans chez un parent du premier ou du deuxième degré 60 ans chez un parent du premier degré	
E. Antécédents familiaux de concentration plasmatique de cholestérol total > 7,5 mmol/L chez un parent du premier ou du deuxième degré	

Tableau4: Critères de diagnostic de l'hypercholestérolémie familiale selon le Dutch Lipid Network Criteria (**Genest et al., 2014**).

Dutch Lipid Clinic Network		
Critères	Points	Diagnostic
Parent du premier degré ayant une maladie cardiovasculaire prématurée ou ayant des valeurs de cholestérol LDL > 95 ^e percentile, ou des antécédents personnels de maladie vasculaire cérébrale ou périphérique prématurée ou un taux de LDL entre 4,01 et 4,89 mmol/L.	1	HF confirmée (≥ 8 pts) HF probable (6-7 pts) HF possible (3-5 pts)
Parent du premier degré ayant des xanthomes tendineux ou des arcs cornéens, ou un parent du premier degré de moins de 18 ans ayant des valeurs de LDL > 95 ^e percentile, ou des antécédents personnels de maladie des artères coronaires	2	
Concentration de LDL entre 4,91 et 6,44 mmol/L	3	
Présence d'arcs cornéens chez un patient de moins de 45 ans	4	
Concentration de LDL entre 6,46 et 8,51 mmol/L	5	
Présence d'un xanthome tendineux	6	
Concentration de LDL > 8,53 mmol/L, ou mutation fonctionnelle sur le gène des récepteurs des LDL	8	

2. Diagnostic génétique

A cause des inconvénients du diagnostic clinique et biochimique déjà mentionnés, la réalisation d'un diagnostic moléculaire, direct ou indirect, est nécessaire pour lier les manifestations cliniques et biologiques aux altérations du gène *LDLR* (en cas de l'HF) ou du domaine d'union de l'ApoB (en cas de FDB) ou du gène *PCSK9* (en cas d'ADH liée aux mutations dans le gène *PCSK9*) (Varret *et al.*, 2008).

Un diagnostic définitif de l'HCF peut être fait en utilisant des méthodes de criblages des mutations ADN. A l'heure actuelle ces méthodes sont relativement coûteuses. Cependant, une fois la mutation en cause trouvée, des tests moléculaires peu chers sont possibles pour tester les parents. L'identification de la mutation causant l'HCF dans une famille permet un diagnostic sans équivoque, et le problème de diagnostic causé par le chevauchement des taux de cholestérol entre population générale et sujets HCF pourrait être éradiqué, éliminant ainsi les faux-négatifs (Sarazin, 2014).

2.1. Diagnostic génétique direct

Le diagnostic moléculaire direct est utilisé pour la recherche de la lésion génétique causale chez l'individu atteint et permet de confirmer le diagnostic. Ce type de diagnostic est le plus spécifique et le plus fiable. Les méthodes du diagnostic utilisées dépendront des types des lésions génétiques pour le gène en cause. Pour la recherche de :

- **mutation unique** : Comme la mutation *p.R3500Q* dans le gène *APOB* dans le cas de déficience familiale en Apo B-100, les méthodes de diagnostic utilisées sont le séquençage direct qui est une méthode de référence et la technique de Southern Blot particulièrement dans le cas de réarrangements majeurs difficilement accessibles par amplification. Afin d'établir un diagnostic fiable à 100 %, il est souhaitable de réaliser soit deux déterminations indépendantes par la même méthode soit deux déterminations par des méthodes différentes. Cette double détermination permet de vérifier l'absence d'erreur de prélèvement et de manipulation.
- **quelques mutations associées à l'effet fondateur** : Les techniques qui peuvent être utilisées sont identiques à celles décrites dans le paragraphe précédent.
- **grande hétérogénéité allélique** : lorsqu'il s'agit d'un type particulier de mutations (remaniements majeurs) d'un point chaud de mutation, la technique de Southern Blot est la mieux adaptée. Lorsqu'il existe une très grande hétérogénéité allélique (cas de la majorité des maladies), l'identification des mutations ne peut être réalisée que par séquençage systématique du gène (Benyahya, 2011).

2.2. Diagnostic génétique indirect

Le diagnostic indirect ou analyse familiale a pour objectif d'identifier l'allèle du gène porteur de la mutation familiale. Il permet de confirmer un diagnostic clinique, classer un individu douteux comme porteur ou non de l'allèle défectueux et il est de grande utilité dans les populations non endogamiques. Le recours au diagnostic indirect a lieu lorsque le gène associé à la maladie a été localisé mais non encore cloné ou lorsque le gène est cloné mais la mutation familiale non identifiée (**Benyahya, 2011**).

2.3. Diagnostic fonctionnel

La nécessité de disposer des essais qui rendent possibles de réaliser un diagnostic fonctionnel, c.-à-d., les méthodes qui permettent d'analyser si le gène exprimé par un patient peut ou ne pas réaliser correctement sa fonction résulte de la présence d'une série d'inconvénients présentés par le diagnostic génétique tels que :

- L'identification de mutations dans une population non endogamique qui de plus elles peuvent être distribuées le long d'un gène relativement grand comme celui du *LDLR*, est un processus laborieux à réaliser.
- Plusieurs mutations identifiées sur le gène supposent le changement d'un acide aminé par un autre et peuvent ne pas affecter l'activité de la protéine en n'étant pas responsables de la maladie.
- Des individus qui ne manifestent pas la maladie (asymptomatiques) bien qu'ils soient porteurs d'une mutation pathogénique pour d'autres individus (**Benyahya, 2011**).

III- Facteurs de risques de l'hypercholestérolémie

Le taux sanguin de cholestérol est influencé par divers facteurs :

1. Facteurs incontrôlables

1.1. Les antécédents familiaux

Ils doivent être pris en compte lorsque les hypercholestérolémies sont due à un défaut des récepteurs cellulaires des LDL, qui entraîne une accumulation de ces dernières dans le sang et les parois artérielles (**Berthelemy, 2012**).

1.2. L'âge

Elle est également significative puisque le taux de LDL est plus élevé après 50 ans pour les hommes et après 60 ans pour les femmes. En effet après la ménopause, le taux des hormones oestrogéniques diminue, contribuant ainsi à l'augmentation du taux de cholestérol (**Berthelemy, 2012**). Les personnes âgées sont plus susceptibles de développer une MCV puisque l'état nutritionnel tend à être influencé négativement par les conditions biologiques liées à l'âge (**Panagiotakos et al., 2009**).

1.3. Le sexe

De nombreuses études rapportent une incidence de MCV plus élevée chez les hommes que chez les femmes du même âge. En effet, chez les hommes de moins de 60 ans, le risque de développer des MCV est plus de deux fois supérieure à celui observé chez les femmes du même âge. Cependant, les risques, chez celles-ci, augmentent et peuvent même surpasser ceux des hommes, une fois la ménopause installée (**Tyouke, 2016**).

2. Facteurs contrôlables

2.1. Le diabète type II

Il représente une cause de dyslipidémie, mais aussi un facteur de majoration de risque cardio-vasculaire (**Berthelemy, 2012**).

2.2. L'apport élevé en acides gras saturés ou en acides gras trans

La consommation d'acides gras saturés d'origine animale et d'acides gras trans est responsable de l'hypercholestérolémie (**Berthelemy, 2012**).

2.3. La surcharge pondérale

L'obésité est définie par un indice de masse corporelle (IMC = poids/taille²) supérieur à 30 kg/m². En effet, des études épidémiologiques et physiologiques suggèrent que la graisse abdominale est plus fortement associée aux facteurs de risque métaboliques et MCV que le montant global de la graisse corporelle, elle contribue directement et indirectement (via ses

associations à d'autres comorbidités) au développement de syndrome coronarien aigu, d'insuffisance cardiaque, d'AVC et de MCV (Wang *et al.*, 2010).

2.4. Le manque d'exercice physique

De nombreuses études ont mis en évidence une corrélation positive entre la pratique d'une activité physique et une meilleure santé, ainsi qu'une corrélation négative entre l'activité physique et l'apparition de MCV. L'effort physique aide à perdre du poids, à abaisser le taux de triglycérides, à augmenter le taux de HDL-c et à diminuer les phénomènes d'athérosclérose, les personnes physiquement actives présentent un remodelage vasculaire et une pression artérielle améliorés comparativement aux personnes sédentaires (Pitsavos *et al.*, 2006).

2.5. Le tabagisme

L'implication du tabagisme dans la morbidité et la mortalité est largement documentée. De plus, les tendances de mortalité actuelles liées au tabagisme reflètent le comportement tabagique des populations il y a deux ou trois décennies. Plusieurs études ont mis en évidence la responsabilité du tabac dans le développement de l'athérosclérose précoce et des MCV (Genest *et al.*, 2009 ; Csordas *et al.*, 2008).

2.6. L'hypertension artérielle

Traitée ou non, doit aussi être surveillée en cas soupçon de l'hypercholestérolémie. (Berthelemy, 2012). L'HTA est un FR d'ischémie cardiaque, d'AVC, d'IM, d'insuffisance cardiaque et de maladie rénale. Les résultats des études d'observation impliquant plus d'un million d'individus indiquent que la mortalité suite à un AVC et celle consécutive à une ischémie cardiaque augmentent progressivement et selon un modèle linéaire à partir de 115/75 mmHg. De plus, les données issues de l'étude FRAMINGHAM ont montré que les personnes ayant des valeurs de pression artérielles de l'ordre de 130 à 139 mmHg et de 85 à 89 mmHg, respectivement pour la TAS et la TAD, ont approximativement 2 fois plus de chances de développer une MCV que ceux dont les valeurs de TAS et de TAD étaient normales (<120/80 mmHg) (Chobanian *et al.*, 2003).

Chapitre IV : Génétique de l'hypercholestérolémie

I- Etude moléculaire et génétique

1. Le diagnostic et le dépistage en cascade génétique de l'HF

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

Il est évident que l'identification d'un ou des gènes mutés fournit un diagnostic précis d'HF, ce qui n'est pas toujours le cas avec un diagnostic clinique d'HF. Les tests génétiques sont recommandés par la plupart des directives concernant l'HF, en particulier si le LDL-C n'est pas nettement élevé, la détection d'une mutation causale est importante pour les décisions de traitement. Le dépistage en cascade est un moyen efficace et rentable. Le premier patient diagnostiqué est appelé le patient index. Ses parents de premier degré ne font l'objet d'un dépistage que pour la mutation détectée. Cela est répété pour les parents de premier degré (plus âgés et plus jeunes) de chaque personne nouvellement détectée qui est touchée. En raison de l'hérédité autosomique dominante, la probabilité de trouver la mutation chez un parent au premier degré est de 50% (Touil, 2018).

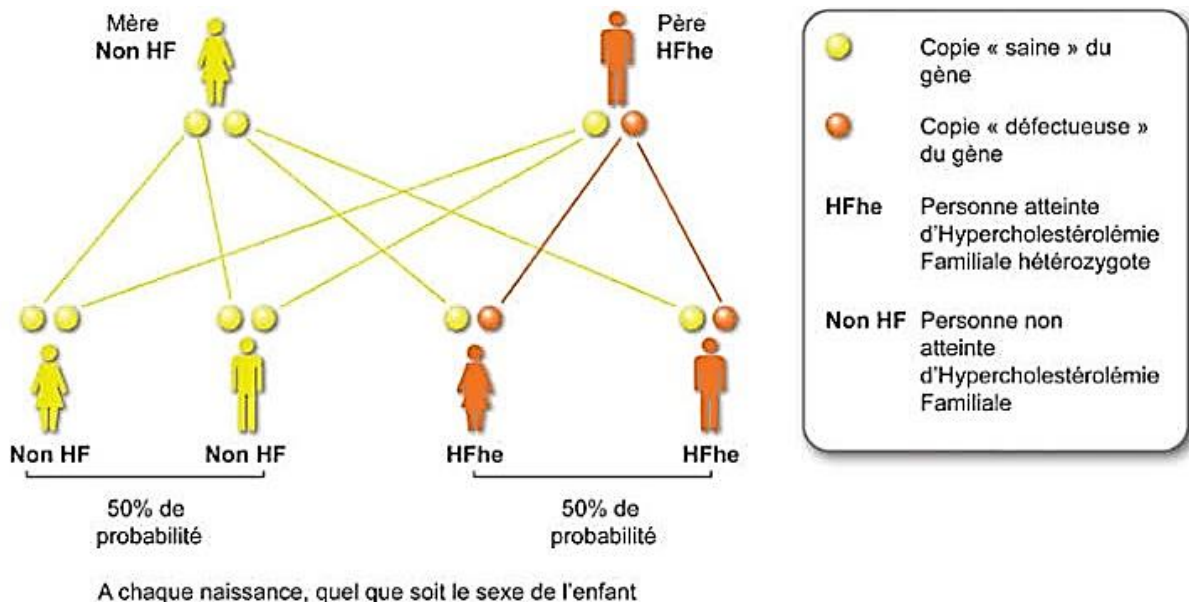


Figure 9 : Arbre généalogique si l'un des deux parents est atteint de l'HF (Lagoutière, 2018).

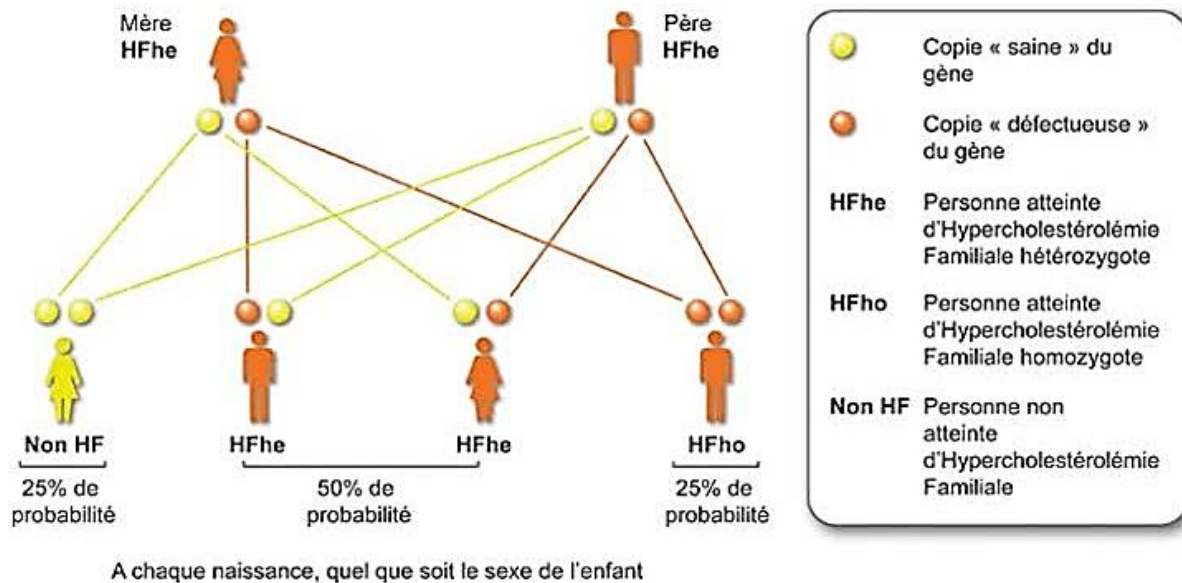


Figure 10 : Arbre généalogique si les deux parents sont atteints de l'HF (Lagoutière, 2018).

2. Les défis des tests génétiques et le dépistage en cascade

Les tests génétiques et le dépistage en cascade en famille ont été proposés comme la stratégie la plus rentable pour la détection des cas d'HF. Toutefois, la mise en œuvre de ces lignes directrices a été limitée en raison de la faible disponibilité, faible débit et les coûts élevés des tests génétiques traditionnels, la livraison fragmentée de services et le manque d'investissement dans l'identification des cas index (Touil, 2018).

3. Les défis de dépistage en cascade

Le succès du programme de dépistage dépend si les cas index fournissent un consentement de ces proches pour le dépistage et l'adoption de la famille dans le programme. Toutefois, la recherche indique que le consentement donné par le cas index à ces membres de la famille contactés pour le dépistage est sous-optimal avec un nombre important de refus. Plus loin, il est prouvé que, même après que le consentement a été donné, l'adoption est comparativement faible malgré les tentatives répétées d'engager les membres d'une famille (Touil, 2018).

4. Diagnostic moléculaire: nouvelles méthodes de détection

Plusieurs méthodes de test moléculaire sont utilisées pour détecter des mutations dans l'un des gènes d'HF établis. Le dépistage a été conventionnellement entrepris par l'amplification PCR. Le séquençage de Sanger a démontré sa valeur, mais s'est avéré coûteux avec d'autres inconvénients qui sont le temps et le travail relativement intensif et ce problème est en grande partie surmonté par le séquençage de prochaine génération (NGS) où plusieurs gènes peuvent être analysés immédiatement avec sa capacité à entreprendre un séquençage parallèle relativement rapide. Le NGS a démontré des niveaux élevés de spécificité et de sensibilité en particulier lorsqu'il est combiné avec des critères cliniques (Touil, 2018).

II- Génétique de l'hypercholestérolémie

1. Récepteur des LDL

Le récepteur des LDL est une glycoprotéine composée de 839 acides aminés. Il se localise à la surface des hépatocytes et d'autres types de cellules où il lie et internalise les lipoprotéines plasmatiques : l'apo B ou l'apo E. Ainsi, le LDLR reconnaît les LDL, les IDL et les résidus de CM. L'affinité du LDLR est plus grande pour les lipoprotéines contenant l'apo E du fait que cette dernière est habituellement présente en plusieurs copies à la surface des IDL, alors que l'apo B-100 n'est présent qu'en une seule copie à la surface des LDL. Même s'ils contiennent l'apo B-100, les VLDL et les Lp (a) sont de pauvres ligands du LDLR, probablement à cause de la conformation particulière que prend l'apo B-100 sur ces lipoprotéines. Le récepteur LDL est composé, fonctionnellement, de 5 domaines distincts qui peuvent fonctionner indépendamment les uns des autres (**Benyahya, 2011**).

En effet, l'hypercholestérolémie familiale (HF), qui est l'une des erreurs de métabolisme héritées les plus communes, est causée par des mutations « perte de fonction » du gène encodant le LDLR (**Jeon, 2005**).

1.1. Structure du gène Récepteur *LDL*

Le gène codant pour le LDLR, situé sur le chromosome 19, est constitué d'environ 45 kb et est composé de 18 exons. Chaque domaine du récepteur est codé par une série d'exons : le peptide signal est codé par l'exon 1; le domaine de liaison au ligand correspond aux exons 2 à 6, les exons 7 à 14 codent pour le domaine d'homologie à l'EGF; l'exon 15 code pour le domaine de *O*-glycosylation; l'exon 16 et le début de l'exon 17 codent pour le domaine transmembranaire; et la fin de l'exon 17 et l'exon 18 codent pour le domaine cytoplasmique. 9. Présentement, plus de 1 000 variations alléliques du *LDLR* ont été identifiées (<http://www.ucl.ac.uk/fh/>) et classées en 5 catégories, selon la région du récepteur affectée (**Dubuc, 2010**).

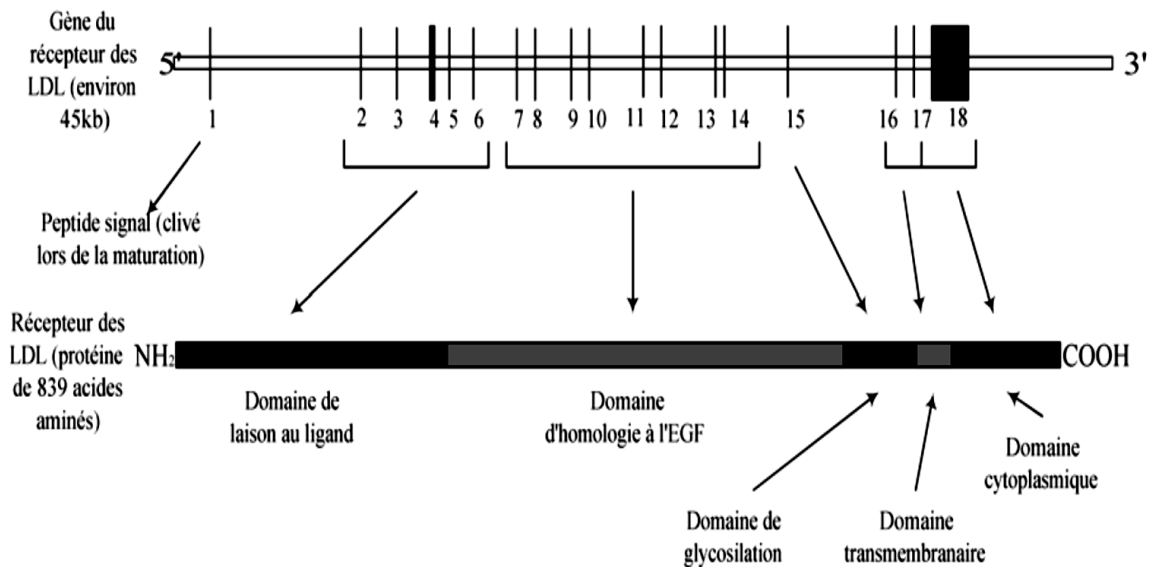


Figure 11 : Structure du gène du *R-LDL* (Soutar, 1999).

1.2. Mutations du gène *LDLR*

La grande majorité des mutations impliquées dans l'hypercholestérolémie familiale touche le gène du RLDL (environ 70% des formes dominantes). Il existe plus de mille mutations connues de ce gène (<http://www.ucl.ac.uk/fh/>). On trouve principalement des substitutions de bases (environ 75%), mais aussi des délétions (environ 20%) et des insertions (environ 5%). Ces mutations sont classées en cinq classes selon leur effet phénotypique sur la protéine. 20% des mutations du gène *RLDL* touchent l'exon 4. A l'inverse, les mutations touchant l'exon 15 sont rares. On trouve également de rares mutations du promoteur du gène au niveau du site de reconnaissance de Sp1, délétions ou substitutions de bases, entraînant ainsi une production de RLDL équivalente à 5-10% de la production normale (Goldstein *et al.*, 2001).

1.2.1. Les mutations de classe 1 : allèles nuls

Les *LDLR* de fibroblastes portant une mutation de classe 1 du *LDLR* ont moins de 2% de l'activité normale de liaison, d'internalisation et de dégradation des LDL. Dans ces cellules, il n'y a pas de rétrorégulation négative par le cholestérol sur l'activité de l'HMG-CoA réductase ni sur la synthèse de cholestérol, ce qui mène à une surproduction de cholestérol. Ces mutations sont de types multiples : délétion du promoteur, modification d'acides aminés, création de codons non-sens, modification du cadre de lecture et changement des jonctions intron/exon (Goldstein *et al.*, 2001).

1.2.2. Les mutations de classe 2 : Allèles avec défaut de transports

Les mutations de classe 2 sont caractérisées par la synthèse de récepteurs qui voient leur transport entre le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi aboli (classe 2A) ou ralenti (classe 2B). Normalement les récepteurs sont synthétisés dans le réticulum endoplasmique sous la forme de précurseurs partiellement glycosylés. Puis ils migrent vers l'appareil de Golgi avant de rejoindre la surface de la cellule (Sarazin, 2014).

1.2.3. Les mutations de classe 3 : Allèles avec défaut de liaison au ligand

Les mutations de classe 3 sont dues à un défaut de liaison aux lipoprotéines. Les récepteurs sont correctement synthétisés et transportés mais ils ne se lient pas normalement aux ligands du récepteur que sont l'apo-B et l'apo-E. Le LDL-R peut fixer les LDL (apo-B) et les VLDL (apo-E et apo-B). Il possède une meilleure affinité pour les VLDL car elles contiennent de multiples copies de l'apo-E alors que les LDL ne contiennent qu'une copie de l'apo-B et pas d'apo-E. C'est pour cette raison que certaines protéines mutées gardent leur capacité à se lier aux VLDL (Sarazin, 2014).

1.2.4. Les mutations de classe 4 : Allèles avec défaut d'internalisation

Ces mutations sont plutôt rares et affectent le domaine cytoplasmique du LDLR qui régule le trafic intracellulaire du LDLR *via* l'endocytose et le transfert aux endosomes dans les vésicules de clathrine et ensuite aux lysosomes. Lors de mutation, codon « stop » précoce ou changement d'acide aminé, le récepteur lie toujours la LDL, mais ne peut s'internaliser par voie endosomale (Goldstein *et al.*, 2001).

1.2.5. Les mutations de classe 5 : Allèles avec défaut de recyclage

Lors de mutations de classe 5, le récepteur se lie et internalise la lipoprotéine dans les puits tapissés de clathrine mais le complexe LDL-R/ligand ne se dissocie pas, ce qui empêche le recyclage du récepteur à la surface de la cellule. Ce type de mutation touche le domaine d'homologie avec le précurseur de l'EGF. Ce domaine est le médiateur de la dissociation acide-dépendante du récepteur et du ligand dans le lysosome. Si cette dissociation ne s'effectue pas, le complexe est détruit et le récepteur manque le recyclage vers la surface (Sarazin, 2014).

1.2.6. Les mutations au niveau du promoteur du gène *LDL-R*

Seulement 7 mutations ont été répertoriées dans les zones de régulation de la transcription du gène. Cela est dû à la petite taille de ces zones (une quarantaine de paires de bases) (Benyahya, 2011).

La région du promoteur comprend 3 répétitions, 2 séquences TATA et plusieurs sites pour initier la transcription. Les répétitions 1 et 3 contiennent des séquences pouvant être

reconnues par le facteur de transcription Sp1. Leur rôle est de maintenir un taux de transcription du gène du *LDL-R* normal mais ils ne sont pas suffisants pour avoir un taux élevé de transcription. Pour cela, la répétition 2 est nécessaire. Elle comporte un élément de 10 paires de bases appelé « sterol regulatory element ». En absence de stérol tel que le cholestérol, le SRE agit en synergie avec les deux sites Sp1 pour promouvoir la transcription. Le SRE perd son activité en présence de stérol (**Sarazin, 2014**).

2. Gène *APOB*

L'apoB est la principale apolipoprotéine de LDL qui est responsable de transport de cholestérol vers les tissus. Bien que le rôle fonctionnel de l'apoB dans le LDL ne soit pas connu, elle est sa principale composante et elle est absolument nécessaire pour sa formation. L'apoB agit, dans les différentes cellules du corps, sur les particules LDL comme ligand de récepteurs LDL. Par un mécanisme qui n'est pas complètement connu, des taux élevés d'apoB peuvent conduire à la formation des plaques qui causent les maladies vasculaires (athérosclérose), principalement la maladie cardiaque (**Benyahya, 2011**).

2.1. Structure du gène *APOB*

Le gène *APOB* a une taille d'environ 43 kb. Il est localisé sur le bras court du chromosome 2. Il est composé de 29 exons de tailles variables : 32 pb de l'exon 2 à 7500 pb de l'exon 26 qui code pratiquement la moitié de la protéine (**Amanda et al., 2004**).

2.2. Mutations du gène *APOB*

Malgré la grande taille de la protéine Apo B-100, les mutations décrites responsables de l'hypercholestérolémie se restreignent à la zone d'union au récepteur des LDL (**Benyahya, 2011**).

En 1995, Pullinger, Nissen et Gaffney ont montré que le FDB est hétérogène et n'est plus restreint aux mutations p.R3531C, p.R3480P et p.R3500W dans le gène *APOB* (**Varret et al., 2008**).

Les mutations identifiées jusqu'à nos jours sur le gène *APOB* sont situées sur les exons 26 et 29:

- **Sur l'exon 26 :**

-Mutation p.R3480P: cette mutation provoque une substitution du résidu arginine en position 3480 par la proline. La mutation p.R3480W qui est une substitution de l'arginine en tryptophane se produit sur la même position 3480. La mutation p.R3480W est associée au FDB à cause de sa proximité de tryptophane 4369 qui interagit avec l'arginine 3500 et facilite la conformation de l'apo B-100 pour la liaison normale de récepteur LDL (**Boren et al., 2001**).

-Mutation p.R3500Q: la mutation produit une substitution du résidu arginine en position 3500 par la glutamine (**Soria et al., 1989**).

-La variation p.R3531C qui est à l'origine d'une substitution de l'arginine par la cystéine décrite par Pullinger en 1995 n'est pas une variante allélique causant le FDB. Lorsqu'elle est associée à une mutation du gène *LDLR*, elle augmente l'effet hypercholestérolémique causé par le défaut du gène *LDLR*. Il est suggéré qu'elle est une variation influençable plus qu'une mutation causative (**Rabes et al., 2000 et Varret et al., 2008**).

-Mutation p.E3405Q: elle est causante d'une substitution du résidu glutamique en glutamine en position 3405 (**Fisher et al., 1999**). Cette mutation est associée à un taux normal des LDL liés aux récepteurs des LDL, mais l'assimilation et la dégradation du complexe LDL/Récepteur LDL sont significativement réduites, suggérant que les domaines d'apo B-100 impliqués dans ces processus ne se chevauchent pas complètement (**Varret et al., 2008**).

-Mutation p.N3516K: cette mutation provoque la substitution de l'asparagine en position 3516 par la lysine. Elle a été détectée en 2002 par Gaffney *et al.* La mutation p.N3516K présente un acide aminé chargé positivement (lysine), ce qui influence la conformation de complexe LDL-apo B et son interaction avec le récepteur LDL (**Gaffney et al., 2002**).

-Mutation p.H3543Y: elle cause la substitution de l'acide aminé histidine en tyrosine en position 3543 (**Soufi et al., 2004**).

- **Sur l'exon 29 :**

-Mutation p.R4358H: elle provoque un changement de l'arginine par l'histidine en position 4358.

-Mutation p.V4367A: la valine en position 4367 s'est substituée en alanine à cause de cette mutation (**Foushier et al., 2005**).

3. Gène *PCSK9*

Le gène *PCSK9* humain (Protein Convertase Subtilisin/Kexin type 9) est localisé sur le chromosome 1 (1p32). L'ADNc de *PCSK9* (NM_174936) s'étend sur 3636 pb et comprend 12 exons codant pour une protéine de 692 acides aminés.

Le gène *PCSK9* code une enzyme initialement nommée Narc-1 (neural apoptosis regulated convertase 1) puisque son ADNc fut cloné suite à sa surexpression dans des neurones en apoptose induite par une privation en sérum. Elle est principalement exprimée dans le foie, l'iléon, le côlon, le rein et le système nerveux. Narc1 est le 9ème membre de la famille des proprotéines convertases, enzymes impliquées dans la protéolyse ciblée de précurseurs protéiques, tels que les prohormones au cours de leur processus sécrétoire.

Elle est synthétisée sous forme de zymogène (*proPCSK9*) qui subit un autoclavage dans le réticulum endoplasmique (Seidah *et al.*, 2003 ; Graham *et al.*, 2005).

3.1. Structure de *PCSK9*

Comme les autres membres de la famille des proprotéines convertases, la *PCSK9* est constituée d'un peptide signal (acides aminés 1-30), suivi du pro-domaine (acides aminés 31-152), du domaine catalytique (acides aminés 153-474) et d'un domaine riche en cystéines et en histidines (CHRD). Les acides aminés Asp186, His226 et Ser386 forment la triade catalytique tandis que l'Asn317 occupe la poche oxyanionique. La *PCSK9* possède une N-glycosylation en Asn533 dans le domaine CHRD, une tyrosine sulfatée dans le pro-segment (Tyr38), ainsi que deux résidus phosphorylés, un dans le pro-segment (Ser47) et un autre dans le domaine C-terminal (Ser688) (Dubuc, 2010).

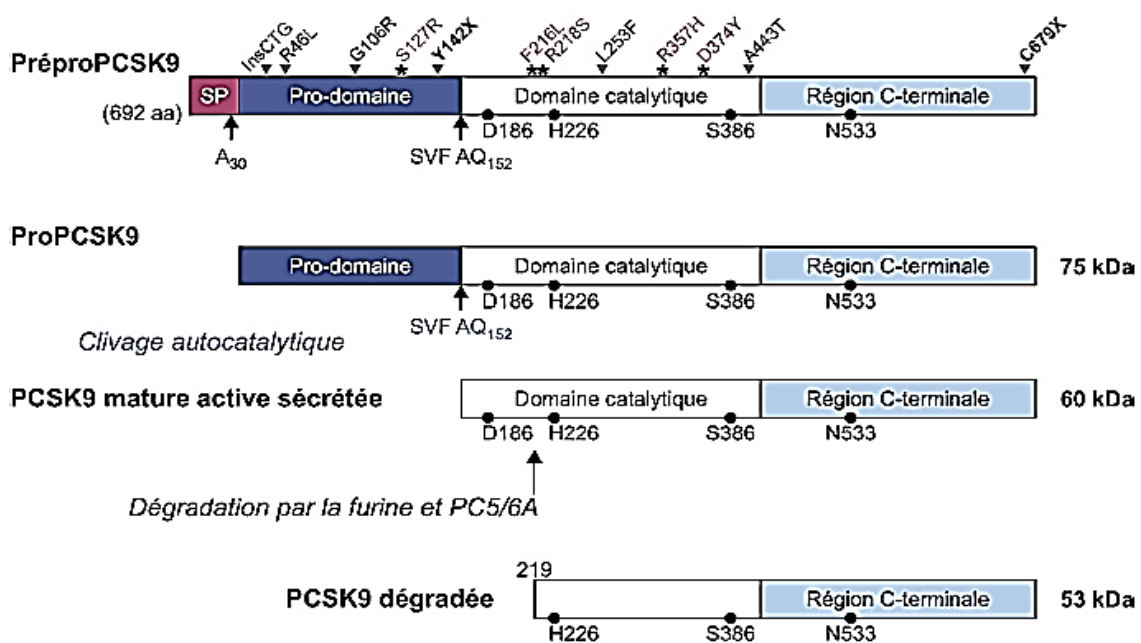


Figure 12 : *PCSK9* : Maturation, dégradation et variations (Abifadel *et al.*, 2007).

3.2. Les mutations du gène *PCSK9*

Jusqu'à présent, environ 70 variations d'acides aminés de *PCSK9* ont été rapportées, mais seulement quelques unes de ces variations ont démontré un effet significatif sur le taux de LDL-C plasmatique (Benyahya, 2011).

3.2.1. Mutations de « gain de fonction de *PCSK9* »

Les deux premières mutations faux sens du gène *PCSK9* étaient identifiées chez trois familles françaises avec l'hypercholestérolémie autosomique dominante (ADH) non-LDLR/non-APOB déficients (Abifadel *et al.*, 2003).

- La mutation p.S127R : elle affecte un acide aminé localisé sur le pro-segment connu comme ayant un effet inhibiteur de l'activité de la protéase.
- La mutation p.F216L : Elle est localisée dans le domaine catalytique proche de l'acide aminé p.His-226 de la triade catalytique standard.
- La mutation récurrente, p.D374Y : elle est aussi localisée dans le domaine catalytique près de l'acide aminé p.Ser-386 du triade (**Timms et al., 2004**).
- Autres mutations ont été détectées, p.R218S et p.R357H (**Allard et al., 2005**), p.D129G et p.A168E (**Homer et al., 2008**).
- Les mutations p.R469W et p.N425S : Associées à des mutations du gène *LDLR* chez des patients dont l'hypercholestérolémie était particulièrement sévère (**Pisciotta et al., 2006**).

L'hypercholestérolémie provoquée par ces mutations serait liée directement à une diminution du nombre de récepteurs des LDL suite à un gain de fonction du gène *PCSK9*. Cette diminution des récepteurs des LDL ne semble pas due à une diminution de la transcription du gène, puisque les quantités d'ARNm restent inchangées lors de la surexpression de *PCSK9* (**Maxwell et Breslow, 2004**).

3.2.2. Mutations de « perte de fonction »

Deux mutations non-sens du gène *PCSK9* hypocholestérolémiantes ont été mises en évidence à l'état hétérozygote : La mutation p.Y142X entraîne une délétion des 4/5 de la protéine et la mutation p.C679X entraîne la délétion des 14 derniers acides aminés. Ces mutations sont globalement associées à des diminutions de 40% du taux de cholestérol LDL (**Cohen et al., 2005**). Plus récemment, trois variations p.R46L, p.L253F et p.A443T de *PCSK9* ont été identifiées et sont associées à des réductions des taux de cholestérol LDL variant de 3,5 à 30 %. Ces variations entraînent une perte d'activité de *PCSK9*, ce qui provoque une augmentation du nombre des récepteurs des LDL à la surface cellulaire pouvant atteindre 16 % et une augmentation de l'internalisation des LDL pouvant atteindre 35 % en comparaison avec le gène sauvage (**Cameron et al., 2006**).

Bien que les mutations du gène *PCSK9* ne soient pas fréquentes, elles constituent un facteur important de modification du taux de cholestérol et leur dépistage moléculaire est désormais possible. En outre, l'intérêt principal de leur mise en évidence réside dans l'identification des mécanismes physiopathologiques de l'hypercholestérolémie non encore connus qui pourraient être fondamentaux dans la recherche de nouvelles cibles thérapeutiques. En effet, les inhibiteurs de cette enzyme, non encore identifiés, constitueraient de nouvelles cibles et de nouveaux espoirs pour le traitement de l'hypercholestérolémie (**Abifadel et al., 2008**).

Il est intéressant de noter qu'il existe un site qui répertorie toutes les mutations et polymorphismes du gène *PCSK9* dans une banque de données continuellement mise à jour, située sur le même site que la banque des mutations du gène *LDLR* (http://www.ucl.ac.uk/ldlr/Current/index.php?select_db=PCSK9) (Seidah, 2009).

4. Mutations du gène *LDLRAP1*

Les mutations dans le gène *LDLRAP1* (Low Density Lipoprotein Receptor Adapter Protein 1) sont impliquées dans une forme autosomale récessive de l'hypercholestérolémie. Ce gène est localisé sur le petit bras du chromosome 1 (p1.35-p1.36). Ce gène code pour une protéine cytosolique contenant un domaine se liant aux phosphotyrosines (PTD) identifié pour interagir avec la queue cytoplasmique du récepteur aux LDLs mais également pouvant se lier aux clathrines et donc servir de modulateur à l'endocytose en ancrant les récepteurs dans les vésicules à clathrine. Quasiment toutes les mutations connues de ce gène modifient le cadre de lecture empêchant ainsi la synthèse de la protéine (mutations nulles) (Corbineau, 2011).

Deuxième Partie

Partie Expérimentale

Chapitre I : Matériel et Méthodes

1-Objectifs de notre étude

Le but à travers cette étude expérimentale est de :

- suivre l'évolution des paramètres lipidiques (cholestérol, triglycérides, HDL, LDL) et de la glycémie chez des sujets de sexes masculins et féminins de toutes tranches d'âges et s'ils sont ou non atteints d'une n'importe quelle forme de l'hypercholestérolémie familiale.
- comprendre les facteurs de risque liés à cette pathologie à travers une étude rétrospective ; analysant des données relatives aux statistiques durant la période janvier 2018 à juin 2019.

2- Site, type et période de l'étude

Le travail a été réalisé au sein de laboratoire centrale d'analyse de l'Établissement Public Hospitalier- Chahid Abdelmadjid HIHI au niveau de daïra de Kais (wilaya Khenchela), et au sein du laboratoire des analyses médicales de la clinique médico-chirurgicale « EL WIDAD », sis, à la ville de Khenchela. La collecte des données a été effectuée durant la période s'étalant du mois de Mars jusqu'à Juin 2019, pendant laquelle on a procédé à des analyses de plasma sanguin, pour estimer le taux de cholestérol, triglycérides, C-LDL, C-HDL et glycémie.

3- Population étudiée

Notre étude a permis la collecte des résultats des analyses biologiques de 4.347 sujets (hommes et femmes) habitant la wilaya de Khenchela en majorité, originaires de plusieurs villes. 3.059 cas ont été recensés au niveau de l'hôpital de Kais, dont 798 cas de sexe féminin, et 2261 cas de sexe masculin, d'une part et 1.288 cas au niveau du Clinique « EL WIDAD », d'autre part, dont 755 cas de sexe féminin et 533 cas de sexe masculin, âgés entre 1 et 92 ans. Quelques patients seulement souffrent d'une hypercholestérolémie parfois associé avec d'autres pathologies (diabète, dyslipidémie...).

3-1- Critères d'inclusion

- Sujets des deux sexes.
- Age : 1-92 ans.
- Résidant dans la wilaya de Khenchela.
- Consentement.

3-2- Critères d'exclusion

- Sujets refusant de faire le prélèvement.

4- Recueil des données

La collecte des données a été réalisée à partir des registres des résultats d'analyses biochimiques du laboratoire centrale d'EPH -Chahid Abdelmadjid HIHI- Kais, et à partir d'une application portée le nom -EL WIDAD- sur l'ordinateur du laboratoire d'analyses médicales de la clinique « EL WIDAD » de Khenchela portant sur des données enregistrés à partir du janvier 2018 jusqu'à juin 2019, voir la fiche de recueil de données (**annexe1**). Cette fiche comprend les paramètres suivants :

- Numéro du patient
- Le sexe
- L'âge
- Les paramètres biochimiques.

5- Aspect éthique de l'étude

Au préalable des autorisations, du Directeur de la clinique « EL WIDAD », en l'occurrence le Dr. Laghmassi Farid et celle du Directeur de l'EPH -Chahid Abdelmadjid HIHI- Kais qui nous a introduit au sein du laboratoire centrale dirigé par Monsieur Mouri Djamaï et du chef de service Ben Abid Bouzid, Il a été nécessaire d'obtenir le consentement éclairé des patients après leur information sur le déroulement et l'objectif de l'étude. Les données personnelles des patients recrutés sont totalement confidentiels et ne s'auraient être divulgués.

Ils ont été uniquement utilisés à des fins de recherche. Les renseignements personnels concernant chaque patient ont été codifiés par un numéro qui ne permettait pas d'identifier le malade lors de la publication des résultats de l'étude.

Les bonnes pratiques médicales, la diffusion des résultats ainsi que la dignité du patient ont été respectées.

6-Matériel et équipements du laboratoire



Figure 13 : Centrifugeuse électrique à 08 tubes HITICH EBA 20.



Figure 14 : Etuve Memmert.

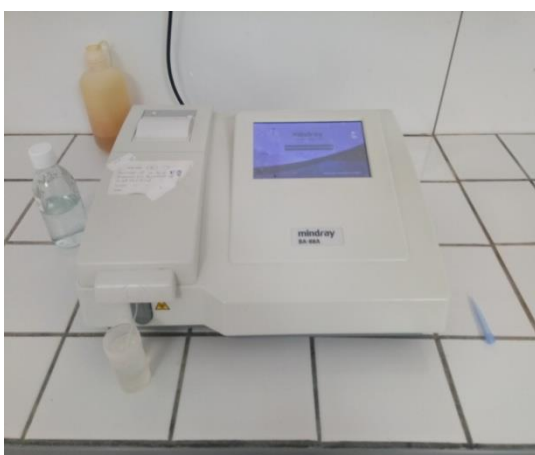


Figure 15 : Spectrophotomètre « Mindray BA-88A ».



Figure 16 : Micropipettes et embouts bleus et jaunes.



Figure 17 : Réfrigérateurs : Fiocchetti et Condor.



Figure 18 : Automate Mindray BS 240.

7- Les prélèvements sanguins

Les prélèvements sanguins ont été réalisés au niveau de la veine du pli du coude après pose d'un garrot, chez les sujets à jeun (12 heures). Un volume sanguin de 5 à 10 ml a été prélevé pour chaque patient sur tube hépariné (figure 19) pour le bilan lipidique et dans un tube à fluorure pour la glycémie.

Pour chaque patient, les tubes de prélèvement ont été étiquetés soigneusement avec des étiquettes portant le nom, le prénom, le N° d'enregistrement et les paramètres biochimiques à doser. Les prélèvements ont été centrifugés à 3000 tours par minute pendant 5 minutes.

Les tests biologiques réalisés étaient : bilan lipidique (Cholestérol, Triglycérides, HDL-c, LDL-c), Glycémie.

Les dosages sont effectués le jour même du prélèvement. Dans le cas contraire ils ont été conservés à -4 °C.



Figure 19 : Tube hépariné pour le dosage du cholestérol.

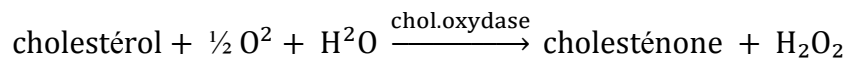
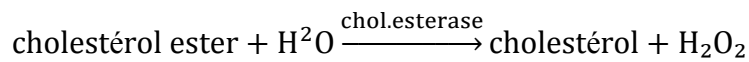
8- Paramètres biochimiques et biologiques

Les données biologiques comprenaient le taux d'un bilan lipidique (HDL, LDL, triglycéride, cholestérol total) et le taux de la glycémie.

8.1- Dosage du cholestérol (test enzymatique colorimétrique "CHOD- PAP")

1. Principe de la méthode

Le cholestérol libre ainsi que le cholestérol estérifié présents dans l'échantillon, donnent, selon les réactions couplées décrites ci-dessous, un complexe coloré quantifiable par spectrophotomètre.



2. Procédure

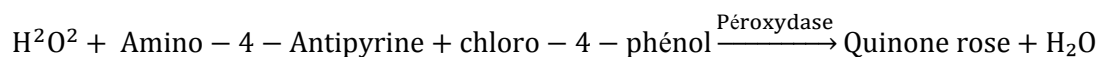
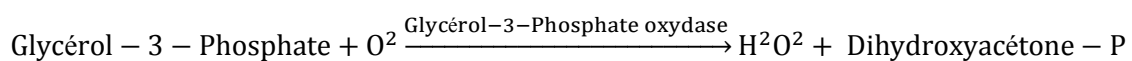
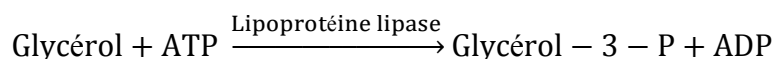
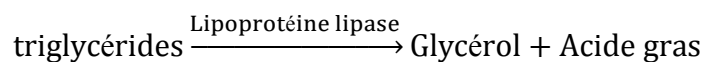
1. Placer le réactif de travail à température ambiante.
2. Pipeter dans des tubes à essais.
3. Bien agiter et incuber les tubes pendant 10 minutes à température ambiante (16-25°C) ou pendant 5 minutes à 37°C.
4. Lire l'absorbance (A) de l'étalon et de l'échantillon en comparaison avec le blanc à 500 nm. La couleur est stable au moins 2 heures.

	Blanc	Etalon	Echantillon
Etalon de cholestérol	-	10µl	-
Echantillon	-	-	10µl
Réactif	1ml	1ml	1ml

8.2- Dosage du triglycéride (méthode colorimétrique enzymatique "GPO- PAP")

1. Principe de la méthode

Les triglycérides sont déterminés selon les réactions suivantes :



2. Mode opératoire

Longueur d'onde : 505 nm (490-550) - Température : 37°C - Cuve : 1 cm d'épaisseur

Ajuster le zéro du spectrophotomètre sur le blanc réactif.

	Blanc	Standard	Echantillon
Etalon de cholestérol	-	10µl	-
Echantillon	-	-	10µl
Réactif	1ml	1ml	1ml

Mélanger et lire les DO après incubation de 5 min à 37°C ou de 10 min à 20-25°C.

La coloration est stable 30 minutes.

8.3- Dosage du HDL-C

1. Principe de la réaction

Méthodologie “détergent sélectif et accélérateur ” Méthode directe, sans prétraitement du spécimen.

Au cours de la première phase, les particules LDL, VLDL, et chylomicrons libèrent du cholestérol libre qui soumit à une réaction enzymatique, produit du peroxyde d'hydrogène, lequel est dégradé sous l'effet de la réaction avec la POD et le DSSmT. Aucun dérivé coloré n'est formé. Au cours de la seconde phase, un détergent spécifique solubilise le cholestérol-HDL. Sous l'action combinée de la CO et Cholestérol estérase, le couple POD + 4- AAP développe une réaction colorée proportionnelle à la concentration en cholestérol-HDL. La lecture s'effectue à 600 nm.

2. Mode opératoire

Longueur d'onde : 600-700 nm - Cuve : 1 cm d'épaisseur - Température : 37°C

Le zéro de l'appareil est réglé avec l'eau distillée

	Blanc	Calibrateur	Dosage
Réactif R1	300 µl	300 µl	300 µl
Calibrateur	--	3 µl	--
Echantillon	--	--	3 µl
Bien mélanger, laisser reposer 5 minutes à 37°C. Enregistrer les absorbances A1 à 600 nm Contre le blanc réactif.			
Ajouter	Blanc	Calibrateur	Dosage
Réactif R2	100 µl	100 µl	100 µl
Bien mélanger, laisser reposer 5 minutes à 37°C. Enregistrer les absorbances A2 Contre le blanc réactif.			

8.4- Dosage du LDL-C

En général le cholestérol LDL est calculé et non mesuré. Ce calcul n'est plus fiable lorsque les mesures de triglycérides dépassent 4,5 mmol/L.

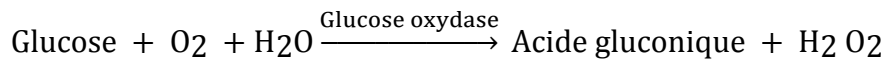
La formule utilisée est :

$$\text{Cholestérol LDL} = \text{cholestérol total} - \left(\text{HDL} + \frac{\text{Triglycérides}}{5} \right)$$

8.5- Dosage du glucose (méthode enzymatique "GOD – PAP")

1. Principe de la réaction

Détermination enzymatique du glucose selon les réactions suivantes :



2. Mode opératoire

Longueur d'onde : 505nm (492-550) - **Température :** 37°C (20-25°C) - **Cuve :** 1 cm d'épaisseur.

Ajuster le zéro du spectrophotomètre sur le blanc réactif.

	Blanc	Standard	Echantillon
Standard	--	10 µl	--
Echantillon	--	--	10 µl
Réactif de travail	1 ml	1 ml	1 ml
<p>Mélanger, lire les DO après une incubation de 10 minutes à 37°C ou 30 mn à 20-25 °C. La coloration est stable 30 minutes.</p>			

9- Analyse statistique

La saisie et la validation des données ont été faites sur des feuilles EXCEL 2007. La comparaison des fréquences et des moyennes de différents paramètres ont été réalisés à l'aide de test du khi-deux d'indépendance :

$$\chi^2 = \sum \frac{(Obs - Théo)^2}{Théo}$$

Théo : effectifs théoriques calculés

Obs : effectifs observés dans l'échantillon

L'effectif théorique calculé comme suivant :

Variable	Effectifs observés		Total
	Echantillon 1	Echantillon 2	
Modalité 1	O_{11}	O_{12}	t_1
Modalité 2	O_{21}	O_{22}	t_2
Total	n'_1	n'_2	N

On définit l'effectif théorique e_{ij} associé à la case $\{i,j\}$ du tableau par la quantité suivante :

$$e_{ij} = \frac{n'_j \cdot t_i}{N}$$

O : Effectifs observés

t : Total par ligne

n' : Total par colonne

N : Total des effectifs

Le seuil de signification statistique a été fixé à 0,05. Toutes les données sont exprimées en moyenne \pm écart type ou en fréquence (%). Les moyennes sont considérées significativement différentes à $P < 0,05$ et hautement significative à $p < 0,01$.

Chapitre II : Résultats et Discussion

I- Introduction

Les résultats obtenus à l'issue de notre étude présente une hétérogénéité d'informations relatives à la qualité des analyses effectuées dans les deux cliniques visitées, en l'occurrence au niveau de l'EPH de Kais et la clinique « EL WIDAD » de Khenchela. En effet l'échantillon collecté au niveau de la Daïra de Kais présente une anomalie, dans la qualité des données. Les informations manquantes sont relatives à l'âge du malade et les détails sur la qualité du cholestérol (HDL et LDL). Le laboratoire de l'EPH de Kais ne dispose pas d'automate à l'inverse de la clinique « EL WIDAD » où nous avons noté une meilleure prise en charge des patients. Les résultats seront présentés séparément selon les paramètres étudiés (Cholestérol, HDL-C, LDL-C, Triglycérides, Glycémie) dans la Daïra de Kais et Khenchela, respectivement.

1- Echantillon de Kais

Tableau 5 : Répartition du taux de cholestérol (g/L) en fonction du sexe.

Intervalle \ Sexe	Male	Femelle	Total
<2	1747	658	2405
>2	514	140	654
Total	2261	798	3059

$$\chi^2_{\text{Calculé}} = 11,09 \text{ et } \chi^2_{\text{Théorique}} = 3,84 \rightarrow \chi^2_{\text{Calculé}} > \chi^2_{\text{Théorique}}$$

Avec ddl= 1 et seuil de signification $\alpha= 0,05$

La comparaison du taux de cholestérol (g /L) selon le sexe présenté dans le tableau (5), montre une hétérogénéité entre les males et les femelles. En effet Le $\chi^2_{\text{Calculé}} = 11,09$ est supérieur au $\chi^2_{\text{Théorique}}$. Ceci est en adéquation avec les différents travaux de plusieurs laboratoires à travers le monde. Pour ne citer que **Tyouke (2016)** dont ses conclusions corroborent les nôtres. D'après **Berthelemy (2012)** une confirmation est apportée en appui selon laquelle les hommes sont plus souvent sujets à l'hypercholestérolémie que les femmes.

Tableau 6 : Répartition du taux de triglycéride (g/L) en fonction du sexe.

Intervalle \ Sexe	Male	Femelle	Total
<1,5	1626	538	2164
>1,5	635	260	895
Total	2261	798	3059

$$\chi^2_{\text{Calculé}} = 3,22 \text{ et } \chi^2_{\text{Théorique}} = 3,84 \rightarrow \chi^2_{\text{Calculé}} < \chi^2_{\text{Théorique}}$$

Avec ddl= 1 et seuil de signification $\alpha= 0,05$

Quant aux taux des Triglycérides dans la Daïra de Kais, les résultats montrent une homogénéité relative des triglycérides chez les femmes que les hommes pour la population d’EPH de Kais.

Plusieurs études ont montré que lors d’un régime hypercalorique, la lipogénèse hépatique est stimulée, entraînant une dyslipidémie caractérisée par une hypertriglycéridémie (Deng *et al.*, 2007).

Dans notre étude 41.13% des sujets, selon les statistiques de la table (7), et pour l’EPH de Kais seul, dans leur totalité montrent soit une hypoglycémie 12,28% soit une hyperglycémie 28,85%. Ceci pourrait être dû à une perturbation dans le métabolisme glucidique qui reste à sonder de plus près en prenant les malades cas par cas. Dans cette situation la décomposition du cholestérol est réalisée de manière retardée et comme conséquence à l’augmentation de la concentration de cholestérol totale, ainsi que du mauvais cholestérol LDL (Touil, 2018).

Tableau 7 : Répartition du taux de glycémie (g/L) en fonction du sexe.

Intervalle \ Sexe	Male	Femelle	Total
0,7-1,10	1126	374	1500
<0,7	244	69	313
>1,10	509	226	735
Total	1879	669	2548

$$\chi^2_{\text{Calculé}} = 87,51 \text{ et } \chi^2_{\text{Théorique}} = 3,84 \rightarrow \chi^2_{\text{Calculé}} \gg \chi^2_{\text{Théorique}}$$

Avec ddl= 2 et seuil de signification $\alpha= 0,05$

2- Echantillon de Khenchela

2-1. Distribution en fonction du sexe

En ce qui concerne le cholestérol, on observe que ce dernier, est légèrement supérieur chez les femmes à celui les hommes, pour une cholestérolémie de 0,68 à 5,20 g/L (tableau 8).

Gilles (2011) montre qu'un cholestérol total > 1,26 g/L indique presque toujours une maladie génétique bien que l'on doive exclure une hyperlipidémie secondaire, en général due à une hypothyroïdie, à un syndrome néphrotique ou à une cirrhose biliaire primitive d'une part ; d'autre part, il montre que lorsque un taux de cholestérol très bas, en l'absence de traitement hypolipémiant, peut être un indice d'un trouble de malabsorption, par exemple une intolérance au gluten, ou d'une maladie hépatique sévère de type cirrhose, excluant la cirrhose biliaire primitive. Il est observé aussi des taux de cholestérol très bas chez certains patients cancéreux.

Tableau 8 : Répartition du taux de cholestérol (g/L) en fonction du sexe.

Intervalle \ Sexe	Male	Femelle	Total
<2	400	547	947
>2	133	208	341
Total	533	755	1288

$$\chi^2_{Calculé} = 12,45 \text{ et } \chi^2_{Théorique} = 3,84 \rightarrow \chi^2_{Calculé} > \chi^2_{Théorique}$$

Avec ddl= 1 et seuil de signification $\alpha= 0,05$

Tableau 9 : Répartition du taux de triglycéride (g/L) en fonction du sexe.

Intervalle \ Sexe	Male	Femelle	Total
<1,5	248	405	653
>1,5	96	138	234
Total	344	543	887

$$\chi^2_{Calculé} = 4,73 \text{ et } \chi^2_{Théorique} = 3,84 \rightarrow \chi^2_{Calculé} > \chi^2_{Théorique}$$

Avec ddl= 1 et seuil de signification $\alpha= 0,05$

Chez la population de Khenchela portant 887 patients en totale faisant le dosage de triglycéride (tableau 9), ils sont des valeurs très inégale confiné entre 0,32 g/L et 7 g/L.

Un pourcentage de 26,38% de la population étudiée avait un taux de triglycérides supérieur à 1,50 g/L. Elle est de 27,91% chez les hommes et de 25,41% chez les femmes avec une différence significative entre les concentrations observées chez les femmes et les hommes, $\chi^2_{Calculé} = 4,73 > \chi^2_{Théorique}$ à $p=0,05$.

Tableau 10 : Répartition du taux de glycémie (g/L) en fonction du sexe.

Intervalle \ Sexe	Male	Femelle	Total
0,7-1,10	454	598	1052
<0,7	6	15	21
>1,10	93	115	208
Total	553	728	1281

$$\chi^2_{\text{Calculé}} = 142,09 \text{ et } \chi^2_{\text{Théorique}} = 3,84 \rightarrow \chi^2_{\text{Calculé}} \gg \chi^2_{\text{Théorique}}$$

Avec ddl= 2 et seuil de signification $\alpha= 0,05$

Notre étude montre aussi que 17,88% des sujets se présentant pour des analyses au niveau de la clinique « EL WIDAD » enregistre une hypoglycémie ou une hyperglycémie inclus dans l'intervalle de 0,61 à 3,86 g/L, qui fait suite à une perturbation dans le métabolisme glucidique. Dans certaines situations l'élimination du cholestérol est réalisée de manière retardée et comme conséquence l'accroissement du taux de CT, ainsi que du LDL-C défavorable (Toil, 2018).

2-2. Distribution selon l'âge

Tableau 11 : Distribution des taux de Cholestérol (g/L) selon l'âge.

CT \ Âge	[0-30]	[30-50]	plus 50	Total
<2	109	208	130	447
>2	24	83	46	153
Total	133	291	176	600

$$\chi^2_{\text{Calculé}} = 5,33 \text{ et } \chi^2_{\text{Théorique}} = 3,84 \rightarrow \chi^2_{\text{Calculé}} > \chi^2_{\text{Théorique}}$$

Avec ddl= 1 et seuil de signification $\alpha= 0,05$

Il y'a une différence significative entre les patients de différents tranches d'âges avec seuil de signification ($p<0,05$).

Pour la tranche d'âge des patients que nous avons suivis, la prédominante est celle des [30-50 ans] avec 48,5 % pour les deux sexes, suivi des patients plus de 50 ans avec 29,33 % et enfin pour les [0-30 ans] avec 22,17 %. La tranche d'âge qui a un risque élevé d'atteinte d'une hypercholestérolémie c'est celle des plus de 50 ans (tableau 11).

L'ensemble des patients présentant le tableau (12) ci-dessous, sont des hypertriglycéridémiques avec 26 %, et les normotriglycéridémiques avec 74 %, les valeurs extrêmes confinés dans l'intervalle des adultes entre 30 et 50 ans à pourcentage de 27,64 % ainsi les plus de 50 ans avec 26 %.

Selon la déclaration du **Dr. Gilles Côté**, le taux de triglycéride est influencé de façon très marquée par les facteurs exogènes, en particulier l'obésité, une alimentation riche en sucres simples ou hypercalorique, l'alcool ainsi que certains médicaments.

Tableau 12 : Distribution des taux de triglycéride (g/L) selon l'âge.

TG \ Âge	[0-30]	[30-50]	plus 50	Total
<1,5	81	178	111	370
>1,5	23	68	39	130
Total	104	246	150	500

$\chi^2_{Calculé} = 1,16$ et $\chi^2_{Théorique} = 3,84 \rightarrow \chi^2_{Calculé} < \chi^2_{Théorique}$
Avec ddl= 1 et seuil de signification $\alpha= 0,05$

Tableau 13 : Distribution des taux de HDL (g/L) selon l'âge.

HDL \ Âge	[0-30]	[30-50]	plus 50	Total
<0,35	48	87	89	224
>0,35	49	129	98	276
Total	97	216	187	500

$\chi^2_{Calculé} = 3,24$ et $\chi^2_{Théorique} = 3,84 \rightarrow \chi^2_{Calculé} < \chi^2_{Théorique}$
Avec ddl= 1 et seuil de signification $\alpha= 0,05$

Il y'a pas une différence significative entre les différents tranches d'âges ($p < 0,05$).

La valeur la plus élevée en HDL (le bon cholestérol) est enregistré pour les adultes avec 59,72 % suivie par les patients âgés plus de 50 ans avec 52,41 % et les patients d'âge inférieure à 30 ans avec 50,51 %. La concentration la plus faible est observée dans l'intervalle de [0-30 ans] (tableau 13), il faut de noter que les valeurs idéales d'HDLémie sont présentés pour les adultes par rapport aux personnes âgés, un sur deux de ces derniers (50 % avec un taux d'HDL-C < 0,35) sont plus susceptible d'être hypercholestérolémiques.

Notre résultat relatif à l'étude **PROCAM** (4.559 hommes âgés de 40 à 64 ans, suivis durant 6 ans), la valeur du HDL-cholestérol apparaît considérable ; un taux de HDL-C < 0,35 g/L multiplie le risque vasculaire par 4 comparativement aux sujets ayant un HDL-C supérieur ou égal à cette valeur. À l'inverse, un taux de HDL-C > 0,55 g/L divise le risque par 2 lorsque le cholestérol total > 2,50 g/L.

Le taux de HDL cholestérol est inversement proportionnel aux risques d'athérosclérose ainsi que de l'hypercholestérolémie et les maladies cardiovasculaires.

Tableau 14 : Distribution des taux de LDL-C (g/L) selon l'âge.

LDL-c \ Âge	[0-30]	[30-50]	plus 50	Total
<1,6	93	196	174	463
>1,6	5	17	15	37
Total	98	213	189	500

$\chi^2_{Calculé} = 0,94$ et $\chi^2_{Théorique} = 3,84 \rightarrow \chi^2_{Calculé} < \chi^2_{Théorique}$
Avec ddl= 1 et seuil de signification $\alpha=0,05$

Chez les deux groupes [30-50 ans] et plus de 50 ans (tableau 14), nous avons constaté une augmentation significative de la concentration des LDL par rapport au groupe de sujets âgés moins de 30 ans. Le groupe de 30-50 ans montre une concentration en LDL similaire à celle du groupe plus 50 ans ; Le taux de cholestérol des LDL est dans l'ensemble étroitement corrélé avec le taux de cholestérol total.

Le Docteur **Gilles Côté**, indique qu'un cholestérol LDL > 0,9 g/L dénote en général d'une maladie génétique et devrait-nous inciter à effectuer un dépistage familial d'une part ; d'autre part, il montre que toute réduction du taux du LDL de 0,18 g/L est associée à une baisse de 20 à 25 % de la mortalité cardiovasculaire et du risque d'infarctus non fatal.

2-3. Distribution selon l'âge et le sexe

Tableau 15 : Distribution des taux de glycémie (g/L) selon l'âge et le sexe.

Glycémie \ Âge	< 0,70			0,70-1,10			>1,10			Total
	[0-30]	[30-50]	plus 50	[0-30]	[30-50]	plus 50	[0-30]	[30-50]	plus 50	
Sexe	3	1	0	52	78	42	2	15	21	214
Homme	6			454			93			1281
Femme	15			598			115			

Les prélèvements biologiques ont été effectués chez 1.281 participants. Un taux de glycémie élevé ($\geq 1,10$ g/L) est observé chez 208 patients, dont 55,29 % sont de sexe féminin. Le taux moyen de la glycémie à jeun est plus élevé chez les femmes que chez les hommes. Ces personnes ont été adressées au centre de la clinique « EL WIDAD », la plupart pour une suspicion d'hypo-hyperglycémie :

La prévalence des hypoglycémiques et hyperglycémiques est de 11,90 % avant 30 ans, elle s'élève à plus de 38,10 % après 30 ans et avant 50 ans et atteint 50 % après 50 ans.

Selon **Tazi (2003)**, en 2000 au Maroc également, la prévalence du diabète devient importante au-delà de 35 ans et continue à augmenter dans le temps, elle peut atteindre jusqu'à

18 % entre 55 et 64 ans, cela s'explique par la sédentarité et l'obésité qui deviennent plus importantes avec l'âge.

Tableau 16 : Distribution du taux du cholestérol (g/L) selon l'âge et le sexe.

Cholestérol		<2			>2			
Age		[0-30]	[30-50]	plus 50	[0-30]	[30-50]	plus 50	Total
Sexe		109	208	130	24	83	46	600
Homme		400			133			533
Femme		547			208			755

Les femmes avaient plus souvent que les hommes des valeurs du cholestérol extrêmes (tableau 16), avec une proportion de 27,55 % 24,95 % respectivement. Selon les tranches d'âge, les patients les plus exposés à l'hypercholestérolémie et celle qui ont [30-50 ans] avec 28,52 %, et plus de 50 ans avec 26,14 %.

Tableau 17 : Distribution du taux du triglycéride (g/L) selon l'âge et le sexe.

Triglycéride		< 1,5			> 1,5			
Age		[0-30]	[30-50]	plus 50	[0-30]	[30-50]	plus 50	Total
Sexe		81	178	111	23	68	39	500
Homme		248			96			344
Femme		405			138			543

A partir du tableau (17), 27,91 % des hommes et 25,41 % des femmes avaient un taux élevé de triglycéride.

Enfin, 27,64 % des patients représentant la tranche d'âge [30-50 ans] étaient plus vulnérables à une hypertriglycéridémie.

Selon **Passeport Santé**, pour une bonne santé, leur dosage doit être inférieur à 1,30 g/L chez l'homme et 1,20 g/L chez la femme selon.

Des études prospectives montrent que l'hypertriglycéridémie est un facteur de risque cardiovasculaire indépendant (**Benadda et al., 2013**).

La proportion des patients avec un HDL-C inférieur à 0,35 g/L présentant sur le tableau (18) ci-dessous, relativement élevée chez les hommes 13,53 % par rapport aux femmes 11,09 %.

Un sur deux patientes qui ont un âge inférieur à 30 ans ainsi que les adultes présentent des valeurs de HDL-C inférieures à 0,35 g/L, les jeunes âgés plus de 30 ans à une proportion de 40,27 %.

Tableau 18 : Distribution du taux de HDL-C (g/L) selon l'âge et le sexe.

HDL-c		< 0,35			> 0,35			
Age		[0-30]	[30-50]	plus 50	[0-30]	[30-50]	plus 50	Total
Sexe		48	87	89	49	129	98	500
Homme		44			284			328
Femme		62			497			559

Selon l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé **Afssaps 2005**, un HDL-C inférieur à 0,35 g/L constitue-t-il un facteur de risque qui doit être pris en compte quel que soit le LDL-C. Dans la population générale, un taux de HDL-C $\geq 0,60$ g/L constitue un facteur de protection cardiovasculaire.

Selon la **Fondation des maladies du cœur**, la recherche semble indiquer que le cholestérol HDL pourrait nous prémunir contre l'athérosclérose, les maladies du cœur et les AVC. Un taux élevé de cholestérol HDL est généralement associé à de faibles risques de MCV.

Tableau 19 : Distribution du taux du LDL-C (g/L) selon l'âge et le sexe.

LDL-c		< 1,6			> 1,6			
Age		[0-30]	[30-50]	plus 50	[0-30]	[30-50]	plus 50	Total
Sexe		93	196	174	5	17	15	500
Homme		293			31			324
Femme		523			40			563

Dans la population étudiée 07,40 % avaient un LDL-C $>1,60$ g/L, dont 9,57 % sont des hommes et 7,10 % des femmes (tableau 19). La tranche d'âge [30-50 ans] est la plus touchée par un hyperLDLémie.

La valeur idéale chez la femme comme chez l'homme est de $< 1,60$ g/L. Cependant elle est à nuancer en fonction de l'âge et du sexe. Sachez que les femmes affichent un meilleur taux de LDL-C (mauvais cholestérol) que les hommes car elles sont protégées par leurs hormones jusqu'à la ménopause.

Selon les recommandations françaises de **l'Afssaps 2005**, le tau de LDL-C doit être inférieur à 2,20 g/L en l'absence de facteurs à risques. Par ailleurs la présence des antécédents d'infarctus du myocarde et de diabète de type 2, le taux du LDL-C doit absolument être $< 1,60$ g/L chez l'homme et 1,50 g/L chez la femme.

II- Cas Hypothétiques

L'ensemble de patients inclus dans cette étude, montre que les hommes sont les plus représentatifs quant aux valeurs extrêmement élevées du taux de cholestérol et par conséquent de l'hypercholestérolémie.

Il existe une relation linéaire entre l'âge, le sexe, le taux des paramètres lipidiques ainsi que glycémiques et le risque d'être hypercholestérolémique. Dans la population étudiée et surtout l'échantillon de kenchela, on a suspecté un cas probable d'hypercholestérolémie familiale. Trois personnes de différents âges portant le même nom, ont effectué des analyses médicales le même jour. Cette famille est constituée de deux patients adultes (homme et femme) et d'une jeune personne âgée de moins de 20 ans. Ceci serait la marque d'un cas hypothétique d'hypercholestérolémie familiale nécessitant nos intérêts car ce genre de cas est dans les objectifs principaux de tout ce travail de sondage statistique. Une étude de génétique moléculaire devrait être menée pour la caractérisation de la mutation et par ricochet le génotype : le diagnostic moléculaire en cascade est préconisé nécessitant l'implication et la participation du médecin de la famille en premier lieu.

C'est autour de ce concept que se construit le diagnostic. Chez quelque patients, une prise en charge spécifique se justifie en raison de leur très haut risque vasculaire. Nous parlerons ici de formes hétérozygotes de la maladie qui sont à distinguer des formes homozygotes qui donnent, quant à elles, des atteintes cardiovasculaires dès l'enfance mais qui sont très rares (1/1.000.000).

Conclusion

L'hypercholestérolémie familiale est la plus fréquente des anomalies génétiques. La majorité des patients sont asymptomatiques, mais peuvent souffrir d'athérosclérose pendant l'enfance. Un dépistage systématique est indiqué chez les enfants dont la famille est à risque cardiovasculaire prématuré. Un diagnostic génétique est utile pour identifier clairement les patients à un tel risque.

Toute personne ayant des antécédents dans sa famille (même éloignée) d'accident cardiovasculaire ou de mort subite à un âge jeune (30, 40, 50 ou même 60 ans s'il s'agit d'une femme) doit consulter un cardiologue qui jugera, en fonction des taux du LDL-cholestérol dans le sang (de 2 à 3,5 g/L pour les formes hétérozygotes et de 5 g/L ou plus pour les formes homozygotes), sur la pertinence de rechercher une mutation au niveau du gène *PCSK9*.

La mesure de différents paramètres lipidiques ainsi que glycémiques permet aux médecins d'évaluer les risques des maladies cardiovasculaires (MCV). Cela a pour but de contrôler l'état de santé générale de toute personne présentant des susceptibilités. Le commun des mortelles devrait connaître son taux de cholestérol et sa signification, et les mesures à prendre. Un faible taux est associé à des risques mineurs de cardiopathies, et vice versa.

Le pronostic vital des malades dépend essentiellement de la précocité du diagnostic et d'une surveillance rigoureuse des facteurs à risques que représentent le tabac, la surcharge pondérale, l'hypertension et le diabète. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) recommande ainsi la mise en place de campagnes d'information et de sensibilisation du public et des personnels de santé. Un registre portant le nom des malades ainsi que celui des membres de leur famille assure un suivi à long terme.

Références

A

- **Abifadel M, Varret M, Rabes JP (2003)**. Mutations in *PCSK9* cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*, **34**, 154-156.
- **Abifadel M, Rabès J-P, Boileau C, Varret M (2007)**. Après le récepteur des LDL et l'apolipoprotéine B, l'hypercholestérolémie familiale révèle son troisième protagoniste : *PCSK9*. *Annales d'Endocrinologie*, **68**, 138-146.
- **Abifadel M, Rabes JP, Devillers M (2008)**. Mutations and polymorphisms in the proprotein convertase subtilisin kexin 9 (*PCSK9*) gene in cholesterol metabolism and disease. *HumMutat*; **30**(4), 520-529.
- **Afonso V, Champy R, Mitrovic D, Collin P, Lomri A (2007)**. Reactive oxygen species and superoxide dismutases: role in joint diseases. *Rev rhum*, **74**, 636-643.
- **Afssaps**, agence française de sécurité sanitaire des produits de santé : prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique, Recommandations, mars 2005.
- **Allard D, Amsellem S, Abifadel M (2005)**. Novel mutations of the *PCSK9* gene cause variable phenotype of autosomal dominant hypercholesterolemia. *Hum Mutat*, **26**, 497.
- **Amanda J, Whitfield P, Hugh R. Barrett FM, van Bockxmeer and Burnett JR (2004)**. Lipid Disorders and Mutations in the *APOB* Gene. *Clinical Chemistry*, **50**, 1725–1732.
- **Asztalos B.F et Schaefer E.J (2003)**. HDL in atherosclerosis: actor or bystander? *Atheroscler Supp*, **4**(1), 21-29.
- **Auger A, Truong T, Rhainds D, La pointe J, Le tarte F and Brissette L (2001)**. Low and high density lipoprotein metabolism in primary cultures of hepatic cells from normal and apolipoprotein. *Eur. J. Biochem*, **268**, 2322-2330.
- **Aurélié F (2010)**. *Régulation et implication physiologique de la voie ecto-F1-ATPase/P2Y13 dans le transport retour du cholestérol*. Thèse. Université de Toulouse III – Paul Sabatier. 1-226.

B

- **Balkan J, Doğru-Abbasoğlu S, Aykaç-Toker G, Uysal M (2004)**. Serum pro- oxidant-antioxidant balance and low-density lipoprotein oxidation in healthy subjects with different cholesterol levels. *Clin Exp Med*, **3**(4), 237-242.

- **Bansal M et Jaswal S (2009)**. Hypercholesterolemia induced oxidative stress is reduced in rats with diets enriched with supplement from *Dunaliellasalina*. *Am J Bio Sci*, **1**(3), 196-204.
- **Baudin B et Cohen A (2009)**. Données épidémiologiques des maladies cardiovasculaires et prise en charge des accidents cardiovasculaires. *Revue francophone des laboratoires*, **409**(39), 27-39.
- **Belkheiri N (2010)**. *Dérivés phénoliques à activités antiathérogènes*. Thèse de Doctorat de l'Université de Toulouse.
- **Benadda H.M, Mostefaoui M, Ouadah M, Tayeb A (2013)**. *Impact de la dyslipidémie sur l'hypertension Artérielle*. Thèse. Université ABOU BEKR BELKAID, Tlemcen. 70p.
- **Berrouiguet A.Y, Benyoucef M, Meguenni K, Brouri M (2009)**. Enquête sur la prévalence des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires à Tlemcen(Algérie). *Médecine des maladies Métaboliques*, **3**(3), 313-319.
- **Berthelemy S (2012)**. Conseils à un patient atteint d'hypercholestérolémie. *Ed. Actualités pharmaceutique*, **519**.
- **Boren J, Ekstrom U, Agren B (2001)**. The molecular mechanism for the genetic disorder familial defective apolipoprotein B100. *J Biol Chem*, **276**, 9214–9218.
- **Benjamin B (2013)**. *Etude de la capacité d'inhibition de l'apolipoprotéine C1 sur l'activité de la protéine de transfert des esters de cholestérol chez des patients coronariens normolipidémiques et hyperlipidémiques et chez des patients diabétiques*. Thèse. Université de Bourgogne, France. 1-187.
- **Borg J et Reeber A (2004)**. Biochimie métabolique. *Ed Ellipses*. France, 82p.
- **Bresson J.L, Avignon A, Barbe P, Basdevant A, Colette C, Constans T, Cosnes J, Crenn P, Delarue J, Fouque D, Gerber M, Gin H, Guebre- Egziabher F, Guy-Grand B, Hébuterne X, Krempf M, Lalau D, Lamisse F, Lesourd B, Martin A, Melchior J.C, Messing B, Monnier L, Moulin P, Oppert J.-M, Piche T, Quilliot D, Raccah D, Rigaud D, Simon C, Schlienger J.L, Vague P, Vahedi K, Valensi P, Vialettes B, Ziegler O (2001)**. Athérosclérose: physiopathologie, évaluation du risque cardio-vasculaire et prévention nutritionnelle. *CahNutrDiét*, **36**, 2S88-2S95.
- **Broisat A, Riou L, Fagret D, Ghezzi C (2005)**. Physiopathologie de la plaque d'athérome vulnérable. *Médecine Nucléaire-Imagerie Fonctionnelle et Métabolique*, **29**(4), 199.

- **Bruckert E, Carmena R, Hellerstein MK, Karleskind A (2014)**. Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition. Métabolisme des lipides. *Elsevier Masson SAS*, **49**, 469-473.

C

- **Cadet J, Douki T, Frelon S, Sauvaigo S, Pouget J.P, Ravanat J.L (2002)**. Assessment of oxidative base damage to isolated and cellular DNA by HPLC-MS/MS measurement. *Free Radic Biol Med*, **33**(4), 441-449.

- **Callias C (2007)**. Les alicaments dans la lutte contre l'hypercholestérolémie. *Bull Soc EnsNeuchSci*, **30**, 1-18.

- **Cameron J, Holla OL, Ranheim T (2006)**. Effect of mutations in the *PCSK9* gene on the cell surface LDL receptors. *Hum Mol Genet*, **15**, 1551-1558.

- **Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL (2003)**. Seventh Report Of The Joint National Committee On Prevention, Detection, Evaluation, And Treatment Of High Blood Pressure. *Hypertension*, **42**(6), 1206–52.

- **Cobbold CA, Sherratt JA, Maxwell SRJ (2002)**. Lipoprotein Oxidation and its Significance for Atherosclerosis: a Mathematical Approach. *Bulletin of Mathematical Biology*, **64**, 65-95.

- **Cohen J, Pertsemlidis A, Kotowski IK (2005)**. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in *PCSK9*. *Nat Genet*, **37**, 161–165.

- **Côté G (2011)**. Les dyslipidémies, 2^{ème} édition. *Agence de la santé et des services sociaux du Bas Saint-Laurent* - Québec, Canada, 39 p.

- **Csordas A, Wick G, Laufer G, Bernhard D (2008)**. An Evaluation of the Clinical Evidence on the Role of Inflammation and Oxidative Stress in Smoking-Mediated Cardiovascular Disease. *Biomarker Insights*, **3**, 127–39.

D

- **Daskalopoulou S.S et Mikhailidis D.P (2006)**. Reaching goal in hypercholesterolaemia : dual inhibition of cholesterol synthesis and absorption with simvastatin plus ezetimibe. *Curr Med Res Opin*, **22**(3), 511-528.

- **Defeché J (2000)**. Familial hypercholesterolemia. In: *DJ B, ed. Lipids and vascular disease*. London: Martin Dunitz Ltd, 65–77.

- **Defraigne J.O, Pincemail J (2008)**. Stress oxydant et antioxydants: mythes et réalités. *Rev Med Liège*. **63**(S1), 10-19.
- **Delattre J, Therond P, Bonnefont-Rousselot D, Legrand A, Peynet J (2006)**. Le stress oxydant, composante physiopathologique de l'athérosclérose. *Immuno- analyse & Biologie Spécialisée*. **21**(3), 144-150.
- **Docubo J (CHU TIVOLI, ULB et UMH) (2004)**. Recommandations pour le diagnostic et le Traitement des dyslipidémies.

F

- **Farzadfar F, Finucane M.M, Danaei G, Pelizzari P.M, Cowan M.J, Paciorek C.J, Singh G.M, Lin J.K, Stevens G.A, Riley L.M, Ezzati M (2011)**. National, regional, and global trends in serum total cholesterol since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 321 country and 3.0 million participants. *Lancet*, **377**(9765), 578-586.
- **Fatiha B (2011)**. *Etude de l'hypercholesterolemie familiale a transmission autosomique dominante (adh) dans la population du nord du maroc: Diagnostic clinico-biologique et genetique*. Thèse. Universite Abdelmalek Essaâdi, Tanger, 180p.
- **Favier A (2003)**. Le stress oxydant: Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *Review L'actualité chimique*, 108-115.
- **Feingold KR et Grunfeld C (2015)**. Introduction to Lipids and Lipoproteins. *Endotext*. South Dartmouth.
- **Fisher E, Scharnagl H, Hoffmann MM (1999)**. Mutations in the apolipoprotein (apo) B-100 receptor-binding region: detection of apo B-100 (Arg3500-.Trp) associated with two new haplotypes and evidence that apo B-100 (Glu3405-.Gln) diminishes receptor-mediated uptake of LDL. *Clin Chem*, **45**, 1026–1038.
- **Fondation des maladies du Cœur**. *Vivre avec le cholestérol, Cholestérol et vie saine*. www.fmccœur.ca (consulté le 19/05/2019).
- **Fouchier SW, Kastelein JJ, Defesche JC (2005)**. Update of the molecular basis of familial hypercholesterolemia in The Netherlands. *Hum Mutat*, **26**, 6-550.

G

- **Gaffney D, Pullinger CR, O'Reilly DS (2002).** Influence of an asparagine to lysine mutation at amino acid 3516 of apolipoprotein B on low-density lipoprotein receptor binding. *Clin ChimActa*, **321**, 113–121.
- **Geneviève D (2010).** *La PCSK9 humaine: une molécule aux multiples facettes métaboliques et une cible thérapeutique prometteuse. Études de régulation in vitro et in vivo.* Thèse. Université de Montréal, 214p.
- **Genest J, Mcpherson R, Frohlich J, Anderson T, Campbell N, Carpentier A (2009).** 2009 Canadian Cardiovascular Society / Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult – 2009 recommendations. *Can J Cardiol*, **25**(10), 567–79.
- **Genest J, Hegele RA, Bergeron J, Brophy J, Carpentier A, Couture P (2014).** Canadian Cardiovascular Society Position Statement on Familial Hypercholesterolemia. *Canadian Journal of Cardiology*, **30**(12), 1471-81.
- **Genest G (2000).** Vivre avec le cholestérol. *Commandité par Astrazeneca*. Canada: p1-2.
- **Goldstein J, Hobbs H, Brown M (2001).** Familial hypercholesterolemia. In *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. Scriver C., Beaudet A., Sly W., Valle D., editors. McGraw-Hill. New York, New York, USA 2863–913.
- **Graham CA, McIlhatton BP, Kirk CW (2005).** Genetic screening protocol for familial hypercholesterolemia which includes splicing defects gives an improved mutation detection rate. *Atherosclerosis*, **182**, 331–340.

H

- **Halliwell B (2012).** Free radicals and antioxidants : Updating a personal view. *Nutrition review*, **70**(5), 257-265.
- **Hames B.D, Hooper N.M, Houghton J.D (2000).** *L'essentiel en biochimie. Ed Berti.* Paris: p 321-325.
- **Homer VM, Marais DA, Charlton F, Laurie AD, Hurndel N, Scott R (2008).** Identification and characterization of two non-secreted *PCSK9* mutants associated with familial hypercholesterolemia in cohorts from New Zealand and South Africa. *Atherosclerosis*, **196**, 659–666.

- **Hussain M.M (2014)**. Intestinal Lipid Absorption and Lipoprotein Formation. *Curr Opin Lipidol*, **25**, 200–206.

J

- **Jacobson T.A (2006)**. Secondary prevention of coronary artery disease with omega- 3 fatty acids. *Am J Cardiol*, **98**(4A), 61i-70i.

- **Jeon H, Blacklow SC (2005)**. Structure and physiologic function of the low-density lipoprotein receptor. *Annu Rev Biochem*, **74**, 535-62.

- **John S, Schmieder R.E (2003)**. Potential mechanisms of impaired endothelial function in arterial hypertension and hypercholesterolemia. *CurrHypertens Rep*, **5**(3), 199-207.

K

- **Kontush A, Chapman M.J (2006)**. Antiatherogenic small, dense HDL - guardian angel of the arterial wall? *CardiovascularMedicine*, **3**(3), 144-153.

L

- **Lagoutière S**. *21 associations européennes de patients atteints d'hypercholestérolémie familiale héréditaire pour faire entendre leur voix*. Disponible sur : www.france-handicap-info.com (consulté le 02/07/2019).

- **Lamant M (2006)**. *Caractérisation d'une nouvelle apolipoprotéine humaine, l'apo O*. Thèse. Science de la vie et la terre, Université Paul Sabatier. Toulouse. 238 p.

- **Lambert G, Chetiveaux M, Bénard G, Drui D, Krempf M (2004)**. Du nouveau dans l'absorption intestinale du cholestérol : NPC1-L1. *M/s*, **20**, 6-7.

- **Lewis GF, Rader DJ (2005)**. New insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport. *Circ Res*, **96**, 1221-1232.

- **Loscalzo J (2003)**. Oxidant stress: a key determinant of atherothrombosis. *Biochem Soc*, **23**(Pt5), 1059-1061.

M

- **Marine D (2017)**. *Étude de la régulation de la triglycéridémie chez l'homme par des variants codants de LMF1 et non codants d'APOC3 et LMF1*. Thèse. Université Claude Bernard Lyon 1, France. 214p.

- **Marks D, Thorogood M, Neil HA (2003)**. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*, **168**, 1–14.
- **Marine W (2010)**. *Rôle des lipoprotéines associées au virus de l'hépatite C et des microtubules dans l'entrée du virus dans la cellule et l'établissement de l'infection*. Thèse. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, France. 274p.
- **Maxwell KN et Breslow JL (2004)**. Adenoviral-mediated expression of *PCSK9* in mice results in a low-density lipoprotein receptor knockout phenotype. *Proc Natl Acad Sci*, **101**, 7100– 7105.
- **Meisinger C, Baumert J, Khuseyinova N, Loewel H, Koenig W (2005)**. Plasma oxidized low-density lipoprotein, a strong predictor for acute coronary heart disease events in apparently healthy, middle-aged men from the general population. *Circulation*, **112**(5), 651-657.
- **Melissa A. Austin, Carolyn M. Hutter, Ron L. Zimmern, Steve E. Humphries (2004)**. Genetic Causes of Monogenic Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: A HuGE Prevalence Review. *Am J Epidemiol*, **160**, 407–420.
- **Meziere C, Meziere J.C, BenlianP (2006)**. Digestion et transport des lipides- Bêta – oxydation des acides gras. In : « Biochimie et biologie moléculaire ». *Omniscience*, Pp : 224-225.
- **Mir H (2016)**. *Effet d'un extrait lyophilisé de l'écorce du citron vert (Citrus latifolia) combiné à la protéine purifiée de sardine sur le profil lipidique et le statut redox chez des rats wistar rendus hypercholestérolémiques*. Thèse. Nutrition Clinique et Métabolique. Université Oran 1 Ahmed Benbella. 147p.
- **Morozova S, Suc-Royer I, Auwerx J (2004)**. Modulateurs du métabolisme du cholestérol et avenir du traitement. *Medicine/Sciences de l'athérosclérose*, **20**, 685-690.
- **Myriam L (2016)**. *Etude comparative des déterminants métaboliques de la taille et de nombre de particules LDL chez l'homme et la femme*. Thèse. Université LAVAL, Québec, 59p.

N

- **Nasar M.A, Jarrari A, Subhani T, Shetty B, Shakeel F (2009)**. Antioxidant status of atorvastatin in hypercholesterolemic patients. *J Serb Chem Soc*, **74**(10), 1063- 1073.

O

- **Oguntibeju O.O, Esterhuysen A.J, Truter E.J (2009)**. Cardiovascular disease and the potential protective role of antioxidants. *Afr J Biotechnol*, **8**(14), 3107-3117.
- **Olivier N (2017)**. Le cardiologue et l'hypercholestérolémie familiale. *CNCH - CARDIO H*, **43**, 33-36.
- **Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (2015)**. Maladies cardio-vasculaires. Aide-mémoire.
- **Ouadahi N (2003)**. *Hypocholestérolémies et pathologies .Implications diagnostiques et pronostiques*. Thèse de doctorat en Sciences Médicales, Université d'Alger, 270p.

P

- **Panagiotakos DB, Lionis C, Zeimbekis A, Gelastopoulou K, Papairakleous N, Das UN (2009)**. Longterm tea intake is associated with reduced prevalence of (type 2) diabetes mellitus among elderly people from Mediterranean islands: MEDIS epidemiological study. *Yonsei Med J*, **50**(1), 31–8.
- **Passeport Santé**, L'hypercholestérolémie : causes, symptômes et traitements, www.passeportsante.net [Consulté le 30 juin 2019].
- **Paul J.L, Baudin B (2009)**. Physiopathologie de l'athérosclérose et marqueurs précoces. *Revue francophone des laboratoires*, **409**, 41-50.
- **Penumathsa S.V, Thirunavukkarasu M, Koneru S, Juhasz B, Zhan L, Pant R, Menon V.P, Otani H, Maulik N (2007)**. Statin and resveratrol in combination induces cardioprotection against myocardial infarction in hypercholesterolemic rat. *J Mol CellCardiol*, **42**(3), 508-516.
- **Pisciotta L, Oliva CP, Cefalù AB, Noto D, Bellocchio A, Fresa R (2006)**. Additive effect of mutations in *LDLR* and *PCSK9* genes on the phenotype of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, **186**, 433–440.
- **Pitsavos C, Panagiotakos D, Weinem M, Stefanadis C (2006)**. Diet, Exercise and the Metabolic Syndrome. *RevDiabeticStud*, **3**(3), 118–26.

R

- **Rabes JP, Varret M, Devillers M (2000)**. R3531C mutation in the apolipoprotein B gene is not sufficient to cause hypercholesterolemia. *ArteriosclerThrombVasc Biol*, **20**, E76–E82.

- **Repa JJ et Mangelsdorf DJ (2000)**. The role of orphan nuclear receptors in the regulation of cholesterol homeostasis. *Annu Rev Cell Dev Biol*, **16**, 459-481.
- **Rog T, Pasenkiewicz-Gierula M, Vattulainen I, Karttunen M (2009)**. Ordering effects of cholesterol and its analogues. *BiochimBiophys Acta* **1788**(1), 97-121.

S

- **Tyouke S (2016)**. *La dyslipidémie : Enquête préliminaire pour l'évaluation des connaissances du patient dyslipidémique*. Thèse. Faculté de médecine et de pharmacie, université Mohammed V, Rabat. 185 p.
- **Sahi F et Taraki A (2013)**. *Effet de Ruminococcus gnavus E1 sur la variation du taux de cholestérol chez le lapin*. Mémoire de master. Université Abderrahmane Mira, Bejaia. 29p.
- **Sanz J et Fayad Z.A (2008)**. Imaging of atherosclerotic cardiovascular disease. *Nature*, **451**(7181), 953-957.
- **Sarazin P (2014)**. *Les hypercholestérolémies et leur prise en charge*. Thèse. Université de ROUEN. France. 141p.
- **Sarr S, André C, Guillaume C (2008)**. Statins (HMG-coenzyme A reductase inhibitors)–biomimetic membrane binding mechanism investigated by molecular chromatography. *Journal of Chromatography B*, **868**(1), 20-27.
- **Schroepfer G. J (2000)**. Oxysterols: Modulators of cholestérol metabolism and other processes. *Physiologicalreview*, **80**, p361-554.
- **Sébastien C (2011)**. *Génération de progéniteurs hépatiques dérivés de cellules souches : application l'hypercholestérolémie familiale*. Thèse. Université PARIS-SUD 11, France. 224p.
- **Seidah NG, Benjanne S, Wickham L, Marcinkiewicz J, Jasmin SB, Stifani S (2003)**. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation. *Proc Natl Acad Sci*, **100**, 928–933.
- **Seidah NG (2009)**. PCSK9 as a therapeutic target of dyslipidemia. *Expert opinion on therapeutic targets*, **13**(1), 19-28.
- **Soria LF, Ludwig EH, Clarke HR (1989)**. Association between a specific apolipoprotein B mutation and familial defective apolipoprotein B-100. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **86**(2), 587–591.

- Soufi M, Sattler AM, Maerz W (2004). A new but frequent mutation of apoB-100 apoB His3543Tyr. *Atherosclerosis*; **174**, 11–16.

- Soutar AK et Naoumova RP (2007). Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nature*, **4**, 214–225.

T

- Timms KM, Wagner S, Samuels ME (2004). A mutation in PCSK9 causing autosomal-dominant hypercholesterolemia in a Utah pedigree. *Hum Genet*, **114**, 349–353.

- Touil I (2018). *Hypercholestérolémie familiale : bilan lipidique et facteur de risque*. Mémoire. Université Abdelhamid Ibn Badis, Mostaganem, 34p.

V

- Valdiguié P (1991). Biochimie clinique. *Médicales internationales*. France: p198- 199.

- Varret M, Abifadel M, Rabe`s JP, Boileau C (2008). Genetic heterogeneity of autosomal dominant hypercholesterolemia. *Clin Genet*; **73**, 1–13.

- Vasanthi H.R, Kartal-Özer N, Azzi A, Das D.K (2010). Dietary supplements, cholesterol and cardiovascular disease. *Nutrition and Health*, **3**, 227-247.

- Vergès B (2007). Physiopathologie de la dyslipidémie du syndrome métabolique et du diabète de type 2. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, **21**(1), 9-16.

W

- Wang Z, Nakayama T (2010). Inflammation, a link between obesity and cardiovascular disease. *Mediators of inflammation*, **17**.

- Whitney EJ, Krasuski RA, Personius BE (2005). A randomized trial of a strategy for increasing high-density lipoprotein cholesterol levels: effects on progression of coronary heart disease and clinical events. *Ann Intern Med*, **142**, 95–104.

Y

- Yahi A et Meghiche W (2007). *Rôle des plantes médicinales dans la lutte contre les maladies du cholestérol*. Mémoire. Université Mohamed Boudiaf, M'SILA, 46p.

- Yhirga Y (2006). Antioxidant and anti-inflammatory properties of a Cucumis melo LC. extract rich in superoxide dismutase activity. *J Ethnopharmacol*, **94**(4), 67-75.

Résumé

L'hypercholestérolémie est l'ensemble des manifestations cliniques et biologiques liées à l'augmentation ou à la diminution d'un ou de plusieurs composés lipidiques sanguins ainsi qu'au taux de la glycémie.

L'objectif principale de notre est la recherche de cas avérés l'hypercholestérolémie familiale, forme hétérozygote ou homozygote pour une caractérisation moléculaire du génotype. L'étude consiste, dans un premier temps, à un sondage utilisant la méthode statistique pour l'estimation de la prévalence, entres autre. Deux échantillons sont analysés.

Cette étude a été effectuée du mois d'Avril à Juin 2019. La méthodologie a consisté en la collecte des résultats d'analyses du cholestérol dans ses deux parties HDL et LDL, Triglycérides ainsi que la glycémie. Un échantillon de 4.347 malades de différentes tranches d'âges, allant de 1 an à 92 ans est collecté : la frange la plus représentée est celle des adultes, dont 654 sujets avec 78,59 % hommes et 341 sujets avec 70 % de femmes de l'EPH-Kais et de la clinique «EL WIDAD»-Khenchela, respectivement atteintes de valeurs de cholestérol élevées par rapport aux normes (> 2 g/L) ; qui ont été répartis comme suit :

- 29,26 % d'hypertriglycémie, 28,85% d'hyperglycémie et 12,28 % d'hypoglycémie chez la population de Kais,
- 26,38 % d'hypertriglycémie, 16,24 % d'hyperglycémie, 1,64 % d'hypoglycémie, 44,80 % d'hypoHDLémie et 07,40 % d'hyperLDLémie chez la population de Khenchela.

Dans la population étudiée, surtout au sein de l'échantillon de khenchela, nous suspectons un cas probable d'hypercholestérolémie familiale. Trois personnes de différents âges portant le même nom, ont effectué des analyses médicales le même jour. Cette famille hypothétique serait constituée de deux patients adultes (un homme et une femme), et d'une jeune personne âgée de moins de 20 ans.

Mots clés : Cholestérol, HDL-C, LDL-C, Hypercholestérolémie, Gène *PCSK9*.

Summary

The hypercholesterolemia is the set of clinical and biological manifestations related to the increase or decrease of one or more blood lipid compounds as well as the blood glucose level.

The objective of our study is to estimate the prevalence of familial hypercholesterolemia using data from analyzes of a population composed of patients of both sexes, of different age groups, in the province of Khenchela.

This study was carried out from April to June 2019. The methodology consisted of the results collection of cholesterol analyzes in its two parts HDL and LDL, Triglycerides as well as blood glucose after the consent of the patients and the services concerned.

A sample of 4.347 patients from different age groups, ranging from 1 year to 92 years is collected :

The most represented fringe is that of adults, including 654 subjects with 78.59 % men and 341 subjects with 70 % of women from EPH-Kais and the clinic "EL WIDAD"-Khenchela, respectively with cholesterol values higher than standards ($> 2 \text{ g / L}$) ; which were distributed as follows :

- 29,26 % hypertriglyceridemia, 28,85 % hyperglycemia and 12,28 % hypoglycemia in the Kais population,
- 26,38 % hypertriglyceridemia, 16,24 % hyperglycemia, 1,64 % hypoglycemia, 44,80% hypoHDLemia and 7,40 % hyperLDLemia in the population of Khenchela.

In the study population, especially in the Khenchela sample, we suspect a probable case of familial hypercholesterolemia. Three people of different ages with the same name performed medical tests on the same day. This hypothetical family consists of two adult patients (one male and one female), and one young person under 20 years of age.

Key words : Cholesterol, HDL-C, LDL-C, Hypercholesterolemia, PCSK9 gene.

المخلص

فرط كوليستيرول الدم هو مجموعة من المظاهر السريرية والبيولوجية المتعلقة بزيادة أو نقصان واحد أو أكثر من مركبات الدم وكذلك مستوى السكر في الدم.

الهدف من دراستنا هو تقدير مدى ارتفاع الكوليسترول في الدم باستخدام البيانات المستقاة من تحليلات السكان تتكون من المرضى من كلا الجنسين ، من مختلف الفئات العمرية ، في ولاية خنشلة.

أجريت هذه الدراسة في الفترة من أبريل إلى يونيو 2019. وتألقت المنهجية من مجموعة من نتائج تحليلات الكوليسترول في جزأين HDL و LDL ، والدهون الثلاثية وكذلك نسبة الجلوكوز في الدم بعد موافقة المرضى والخدمات.

تم جمع عينة من 4.347 مريض من مختلف الفئات العمرية ، تتراوح من سنة إلى 92 سنة .

الهامش الأكثر تمثيلاً هو البالغين ، بما في ذلك 654 شخصاً مع 78.59٪ من الرجال و 341 شخصاً مع 70٪ من النساء من المؤسسة العمومية الاستشفائية-قايس و عيادة الوداد-خنشلة ، على التوالي مع قيم الكوليستيرول أعلى من المعايير < 2 غرام في اللتر التي وزعت على النحو التالي :

• 29.26٪ ارتفاع شحوم الدم، 28.85٪ ارتفاع السكر في الدم ، و 12.28٪ نقص السكر في الدم لدى سكان مدينة قايس،

• 26.38٪ فرط الدهون الثلاثية في الدم ، 16.24٪ من ارتفاع السكر في الدم ، 1.64٪ نقص السكر في الدم ، 44.80٪ نقص HDL في الدم و 7.40٪ فرط LDL في الدم لدى سكان مدينة خنشلة.

في مجتمع الدراسة ، وخاصة في عينة مدينة خنشلة ، نشك في وجود حالة محتملة لفرط كوليستيرول الدم العائلي. قام ثلاثة أشخاص من مختلف الأعمار بنفس اللقب بإجراء اختبارات طبية في نفس اليوم. تتكون هذه العائلة الافتراضية من مريضين بالغين (رجل وامرأة واحدة)، وشاب واحد تحت سن 20 عامًا.

الكلمات المفتاحية : الكوليستيرول ، C-LDL ، C-HDL ، فرط كوليستيرول الدم ، جين PCSK9.

Liste des annexes

Annexe 01 : Fiche technique des patients

Numéro du patient	Age	sexe	CT	TG	Glycémie	HDL-C	LDL-C
1	... ans	H/F	< 2 g/l	< 1.5 g/l	[0.70-1.10] g/l	>0.35 g/l	< 1.60 g/l
2
3
...