



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة عمار ثليجي بالأغواط



Université Amar Thelidji- Laghouat

كلية العلوم
FACULTE DES SCIENCE
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

MEMOIRE DE MASTER

DOMAINE : Sciences de la Nature et de la Vie

FILIERE : Sciences biologiques

OPTION : Biochimie des produits naturels

Thème

**Evaluation de l'index d'athérogénicité (IA) comme
marqueur de diagnostic et surveillance de la
dyslipidémie dans l'insuffisance rénale chronique**

Présenté par:

M^{lle} HADBI Sara

M^{lle} BEN HAMIDA Assma

Soutenu devant les membres de jury:

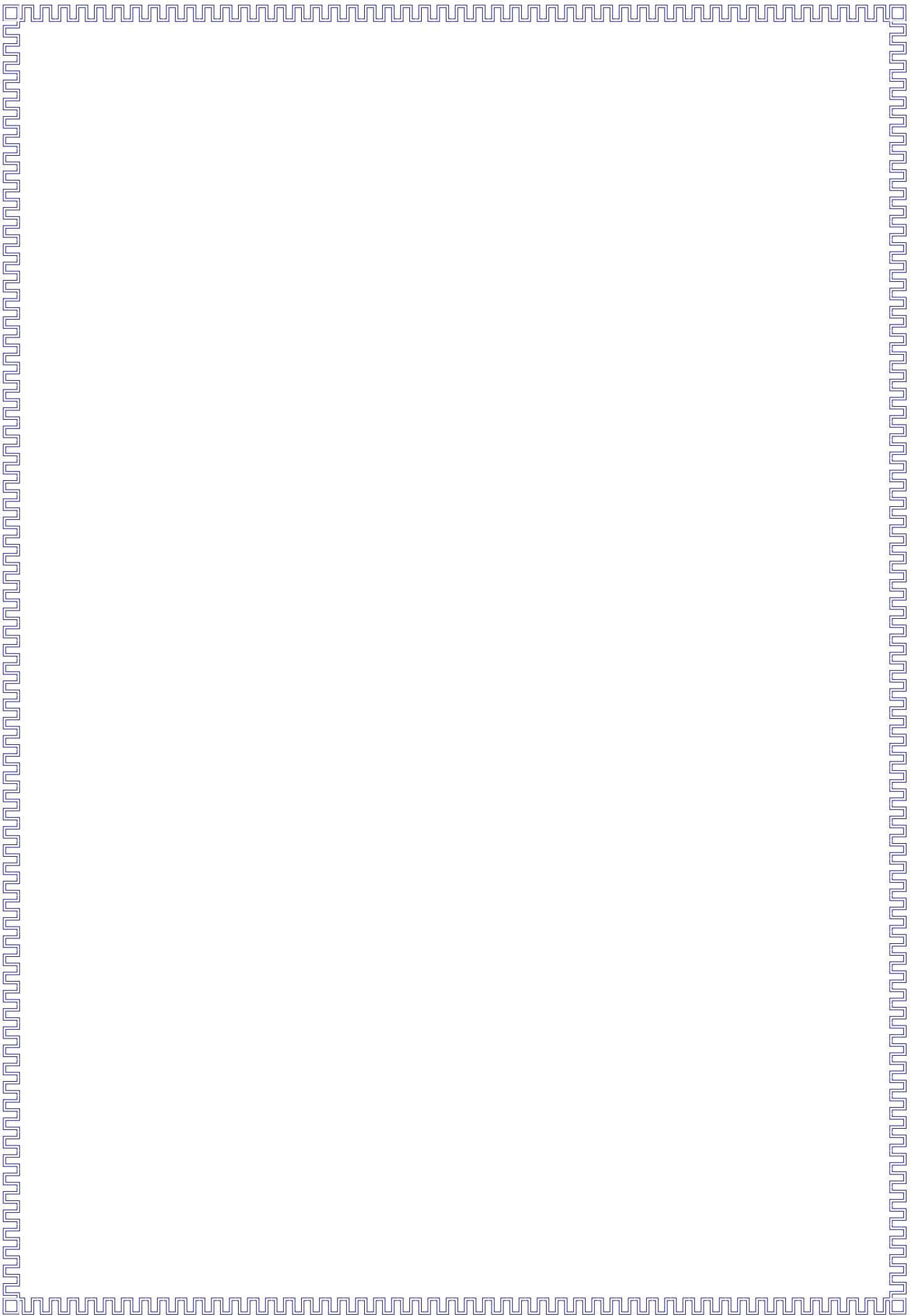
Président : Mr BOUBRIMA Youcef

Examineur : Mr GUENANE Hamid

Rapporteur : Mr KHADIR Habib

Co-Rapporteur : Mr HAMEL Khaled

Promotion : 2015/2016



D é d i c a c e

*Tous d'abord, louange a « Allah » qui m'a guidé sur le droit chemin tout au long du travail et m'a inspiré les bons pas et les justes réflexes. Sans sa miséricorde,
Ce travail n'aura pas abouti.*

*A mes très chers parents qui ont toujours été là pour moi, et qui m'ont donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance. J'espère qu'ils trouveront dans
Ce travail toute ma reconnaissance et tout mon amour.*

A mon cher frère : Salah Eddine.

A mes chères sœurs : Hadda, Fatima, Kaltoum, Noura.

*A mon Co-encadreur et mon ami Mr Hamel Khaled pour sa
Présence et ses conseils.*

*À mes chers amis : Mébarqa, Soumia, Amina, faiza, Assma,
Khaoula, Meriem, Zahra.*

À tous ceux qui m'aiment.

À tous ceux que j'aime.

Je dédie ce travail.

Sara.

Dédicace

A ma Chère Mère Ilhem

A mon Père Mustapha

Dont le mérite, les sacrifices et les qualités humaines

m'ont permis de vivre ce jour.

A mes Frères et ma sœur

Issra, Isslam ,Oussama ,Hadj aissa

A tous les gens m'aiment

Narimen , Sara, Amina , Reyenne, Meriem, Khaoula,

Zahra, Assma,

Assma

Remerciements

Je remercie tout d'abord notre créateur Allah, Grand et Miséricordieux,

Le tout puissant de me donner la santé, la volonté et le courage

Pour mener ce travail à terme.

*Nous exprimons toutes nos gratitudees à Mr Khadir Habib, pour avoir
accepté d'encadrer ce travail, et son soutien pendant la rédaction de ce mémoire.*

*Mes sincères remerciements vont aussi à Mr Hamel Khaled, pour se
orientations et se conseils tout le long de ce travail.*

*J'adresse mes sincères remerciements aux personnels du centre d'hémodialyse
Sehairi Kamel et le laboratoire central et CTS de l'hôpital Hmida benadjila de
laghouat pour leur accueil et leur facilitation*

*Je tiens en fin à exprimer ma profonde gratitude aux membres de jury pour
avoir accepté d'évaluer ce modeste travail.*

*Tous mes vifs remerciements s'adressent à tout personne qui a contribué et
collaboré de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*

Merci.

Abstract:

Lipoproteins metabolism on chronic hemodialysis disrupted. The lipid anomalies which ensue from it are strongly atherogenic and constitute, among others, one of the factors of the accelerated atherosclerosis and of the cardiovascular disease. We compared the lipid parameters between a group of 60 chronic hemodialysis and a group of 60 control subjects from our hemodialysis center "Sehairi Kamel"- Laghouat.

The studied parameters were: triglycerides (TG), total cholesterol (CT), low density- lipoproteins cholesterol (C-LDL), high density- lipoproteins cholesterol (C-HDL) and the atherogenic index (IA = CT / C-HDL). The obtained results showed a significant increase of the triglycerides serum (TG) in the hemodialysis group in comparison with the control group as well as a decrease of the lipoproteins cholesterol of high density (C-HDL). The atherogenic index (IA) was significantly higher. The total cholesterol and the lipoproteins cholesterol of low density (C-LDL) did not show any significant increase.

Key words: atherogenic index, chronic renal insufficiency, dyslipidemia, hemodialysis, lipoproteins

Résumé:

Le métabolisme des lipoprotéines chez les hémodialysés chroniques est perturbé. Les anomalies lipidiques qui en découlent sont fortement athérogènes et constituent, entre autres, des facteurs de l'athérosclérose accélérée et de la maladie cardiovasculaire.

Dans le travail qui suit, nous avons essayé de mettre le point sur la vérité de cette dyslipidémie en déterminant sa prévalence et son importance chez un groupe exposé (un groupe de 60 hémodialysés chroniques) comparativement à un groupe témoin de 60 sujets presque appariés dans l'âge et le sexe et indemne de maladie rénale, dans le centre d'hémodialyse « Sehairi Kamel » de Laghouat.

Les paramètres étudiés ont été : les triglycérides (TG), le cholestérol total (CT), le cholestérol des lipoprotéines de faible densité (C-LDL), le cholestérol des lipoprotéines de haute densité (C-HDL) et l'index d'athérogénicité (IA = CT/C-HDL). On a obtenu comme résultats une augmentation significative des triglycérides sériques (TG) chez le groupe des hémodialysés par rapport au groupe témoin et une diminution du taux de cholestérol des lipoprotéines de haute densité (C-HDL). L'index d'athérogénicité (IA) était significativement plus élevé chez les hémodialysés. Le cholestérol total et le cholestérol des lipoprotéines de faible densité (C-LDL) n'ont pas montré de différences significatives.

Mots clés : index d'athérogénicité, insuffisance rénale chronique, dyslipidémie, hémodialyse, lipoprotéines

ملخص:

عملية الأيض للبروتين الدهني عند المصابين بالقصور الكلوي المزمن مضطربة ، خلال المتعلق بالدهون هو مسبب قوي لتصلب الشرايين ويشكل احد عوامل مرض تصلب الشرايين و تسريع أمراض القلب والاعوية الدموية . لقد قمنا بمقارنة الوسائط الدهنية بين 60 شخص مصاب بالقصور الكلوي المزمن و 60 شخص شاهد و هذا على مستوى مركز تصفية الدم 'سحيري كمال' بولاية الأغواط .

الوسائط المدروسة هي : ثلاثي الجليسريد ، الكولسترول الكلي ، البروتين الدهني منخفض الكثافة ، البروتين الدهني عالي الكثافة ، مؤشر تصلب الشرايين . وقد تحصلنا على النتائج : ارتفاع ملحوظ في ثلاثي الجليسريد عند مجموعة الأشخاص المصابين بالقصور الكلوي المزمن مقارنة بالأشخاص الشواهد و انخفاض في نسبة البروتين الدهني عالي الكثافة ، مؤشر تصلب الشرايين هو ايضا مرتفع بشكل ملموس عند المصابين بالقصور الكلوي المزمن . الكولسترول الكلي و البروتين الدهني منخفض الكثافة لم يظهر وا زيادة كبيرة .

كلمات المفتاح : مؤشر تصلب الشرايين، القصور الكلوي المزمن، عسر دهنيات الدم، تصفية الدم ، البروتين الدهني

Sommaire

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des Abréviations

INTRODUCTION GENERALE..... 1

CHAPITRE 1 : SYNTHESSES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Les lipoprotéines Généralité.....	3
1-1. Les Apolipoprotéines.....	4
1-2. Classification des lipoprotéines.....	4
1-2-1. Chylomicrons (CM).....	4
1-2-2. Lipoprotéines de très faible densité (VLDL).....	5
1-2-3. Lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL)	5
1-2-4. Lipoprotéines de faible densité (LDL)	5
1-2.5. Lipoprotéines de haute densité (HDL)	5
1-3. La Lipoprotéine Lipase (LPL).....	6
1-4. Métabolisme des lipoprotéines.....	7
1-4-1. Voie exogène.....	7
1-4-2. Voie endogène.....	8
1-4-3. Voie inverse.....	10
1-5. Les causes de perturbation du métabolisme lipidique dans l'IRC.....	11
2. Le profil lipidique chez IRC.....	12
2-1. Conséquence: Le profil athérogénique	13
2-1-1. Mécanismes supposes de l'athérogénese.....	13
3. Mécanisme étiopathogénique des Anomalies lipidiques.....	15
3-1. Réduction du catabolisme des VLDL.....	15
3-1-2. les causes.....	15
3-1-2. le Mécanisme.....	15
3-2. Elévation de la concentration plasmatique de l'apo CIII.....	16
3-2-1. Fonction de l'apo CIII	16
3-2-2. Signification des taux élevés d'apoC-III.....	16
3-3. Influence de parathyroïde.....	17
3-4. Influence de l'héparinisation.....	19
3-5. Influence de type de Dialyse	20

4. Risque de morbi-mortalité cardiovasculaire.....	21
4-1.Association des autres facteurs induits par l'IRC.....	22
CHAPITRE 2: MATERIEL ET METHODES	
1. Sujets étudiés	25
1-1. Patients atteints d'IRC traités par hémodialyse	25
1-2. Caractéristiques du groupe des hémodialisés chroniques	25
1-3. Patient non dialysé (témoin).....	26
1-4. Prélèvement sanguin.....	26
1-5. Matériel non biologique.....	26
2. Méthodes.....	27
2-1. Dosage du cholestérol total.....	27
2-2. Dosage des triglycérides.....	28
2- 3. Dosage du cholestérol HDL.....	29
2-4. Evaluation du cholestérol des LDL.....	30
2-5. Evaluation d'indexe d'athérogénicité.....	30
3. Les analyses statistiques.....	30
CHAPITRE 3: RESULTATS ET DISCUSSIONS	
1. Résultats.....	31
2. discussions.....	33
CONCLUSION GENERALE.....	35
REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE.....	36
ANNEXE.....	40

Figure 1 : Composition en lipides des lipoprotéines.....	3
Figure 2 : Classification des Lipoprotéines selon la densité.....	6
Figure 3 : Réaction d'hydrolyse des TG par la LPL.....	7
Figure 4 : La voie des lipides exogènes.....	8
Figure 5 : La voie des lipides endogènes.....	9
Figure 6 : Transport inverse du cholestérol.....	10
Figure 7 : la formation de la plaque d'athérosclérose.....	14
Figure 8 : Représentation des mécanismes physiopathologies de l'hyperparathyroïdie secondaire dans l'insuffisance rénale chronique.....	18
Figure 9 : Facteur de risque cardiovasculaire.....	22
Figure 10 : Comparaison des paramètres lipidiques entre le groupe des hémodialysés chroniques et le groupe témoin.....	32

Tableau 1 : Composition en lipides des lipoprotéines 5

Tableau 2 : Caractéristiques du groupe des hémodialysés chroniques.....26

Tableau 3: Paramètres lipidiques chez le groupe des hémodialysés et le groupe témoin.....31

- **Å** : Angstrom.
- **ACAT** : Acyl coenzyme A cholestrol-acyl-transferase.
- **ADN** : Acide désoxyribonucléique
- **AGL** : Acide gras libre.
- **AT III** : Antithrombine III.
- **AOPP** : Advanced oxydation protein products.
- **APO**: Apolipoprotéine.
- **ATP III** : Adult Treatment Panel III.
- **CETP** : Cholesteryl ester transfer protein.
- **CE** : Cholestérol estérifié.
- **CHOL** : Cholestérol.

- **CM** : Chylomicron.
- **CML** : Cellule musculaire lisse.
- **CRP** : Protéine C réactive.
- **DIAB** : Diabète.
- **DPCA** : Dialyse péritonéale continue ambulatoire.
- **ERO** : Espèce réactives de l'oxygène.
- **EER** : Epuration extra rénal.
- **F** : Femme.
- **FG** : Filtration glomérulaire.
- **g** : Accélération de la pesanteur (force centrifuge).
- **GNA** : Glomérulonéphrite Aigue.
- **GNC** : Glomérulonéphrite chronique.
- **GRAF** : Greffe.
- **H** : Homme
- **HBPM** : Héparine de bas poids moléculaire.
- **HCY** : Homocystéine.
- **HD** : Hémodialyse.
- **HDL** : Lipoprotéines de haute densité (High density lipoproteins).
- **HNF** : Héparine non fractionnée.
- **HPTS** : Hyperthyroïdie secondaire.
- **HTGL** : Lipase hépatique des triglycérides.

- **HTA** : Hypertension artériel.
- **HTAG** : Hypertension artériel gravidique (au cours de la grossesse).
- **HVG** : Hypertrophie ventriculaire gauche.
- **IDL** : Lipoprotéines de densité intermédiaire (Intermediate density lipoproteins).
- **IMA** : Inflammation-malnutrition athérogène.
- **IRC** : Insuffisance rénale chronique.
- **J** : Jour.
- **LCAT** : Lécithine cholestérol acyl transférase.
- **LDL** : Lipoprotéines de faible densité (Low density lipoproteins).
- **LED** : Lupus érythémateux disséminé.
- **LH** : Lipase hépatique.
- **L** : Litre.
- **LPL** : Lipoprotéine Lipase.
- **Lp(a)** : Lipoprotéine (a).
- **LRP** : Lipoprotein Related Protein.
- **min** : Minute.
- **ml** : Millilitre.
- **NAS** : Néphro angio sclérose.
- **NCEP** : programme d'éducation nationale du cholestérol.
- **NPD** : Néphropathie diabétique.
- **NPI** : Néphropathie indéterminée.
- **NPInt** : Néphropathie interstitielle.
- **nm** : Nanomètre.
- **PKR** : polykestose rénale.
- **PLTP** : Phospholipid Transfer Protein.
- **PAS** : Pression artérielle systolique.
- **PTH** : Parathormone.
- **PURH** : Purpura Rhumatoïde.
- **PXCa** : Phosphocalcique.
- **R-LDL** : Récepteur des LDL
- **SR-B1** : Scavenger receptor, class B1.
- **TG** : Triglycéride.

- **TGL** : Triglycéride lipase.
- **UI** : Unité internationale.
- **VIT** : Vitamine.
- **VLDL** : Lipoprotéines de très faible densité (Very low density lipoproteins).
- **°C** : Degré Celsius.
- **µl** : Microlitre.

Introduction générale.

L'insuffisance rénale chronique (IRC) se définit par une diminution prolongée, souvent définitive, des fonctions rénales exocrines et endocrines. Elle s'exprime essentiellement par une diminution de la filtration glomérulaire (FG) avec augmentation de la créatininémie et de l'urée sanguine (urémie) par diminution de la clairance de la créatinine jusqu'à 15ml/min. Elle peut aboutir à l'insuffisance rénale terminale (IRT) qui nécessite une suppléance [épuration extra-rénale (EER)] par hémodialyse ou dialyse péritonéale (**Jocelyne, 2004**).

Plusieurs hypothèses ont émergées pour pouvoir expliquer la grande prévalence des complications cardio-vasculaires chez les hémodialysés chroniques. En parallèle aux facteurs de risque traditionnels coexistant chez cette population (l'hypertension artérielle, le diabète, les dyslipidémies, le tabagisme, l'âge et le sexe) plusieurs études suggèrent, un rôle important des complications associées à l'urémie constitue également des facteurs de risque indépendants (**Batta, 2013**).

L'insuffisance rénale chronique (IRC) au stade d'hémodialyse est généralement associée à une des perturbations du métabolisme lipoprotéinique cette perturbation sont responsables d'un profil lipidique dit athérogénique, et d'un risque élevé de morbi-mortalité cardiovasculaire chez les hémodialysé. Il se caractérise classiquement par une élévation des triglycérides (TG) et une baisse du cholestérol des lipoprotéines de haute densité (HDLc) (**Shoji et al, 2006**), généralement les taux de cholestérol total sont soit normaux soit abaissés. L'hyper cholestérolémie est associée, avec une baisse de la mortalité, à l'inverse une baisse du cholestérol total s'accompagne d'une augmentation de la mortalité on dit qu'il existe une relation inverse entre la mortalité et les taux du cholestérol total (**Batta, 2013**).

Le mécanisme étiopathogénique de ces anomalies lipidiques est très complexe et reste encore incomplètement compris, L'hypertriglycéridémie serait en rapport avec la réduction du catabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides entraînant son accumulation, principalement les lipoprotéines de très faible densité (VLDL) et les lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL). Cette réduction semble être due à une diminution des activités lipolytiques de la lipoprotéine lipase (LPL) et de la lipase hépatique des triglycérides (HTGL) (**Verzol et al, 1998 ; Lee et al, 2002**).

La cause de la baisse des activités de LPL reste encore incertaine, plusieurs mécanismes ont été proposés :

-L'élévation de la concentration plasmatique de l'Apolipoprotéine C-III (**Tomero et al, 2000**).

-La présence dans la circulation d'inhibiteurs de la LPL qui ne sont pas épurés à cause de l'insuffisance rénale chronique (**Ingram et al, 1998**).

-L'existence de l'hyperparathyroïdie secondaire qui entraîne une accumulation du calcium au niveau du foie et au niveau du tissu adipeux, pouvant interférer avec le métabolisme des lipoprotéines (**Shoji et al, 2001**).

-Les héparinisations répétées par le biais d'une déplétion tissulaire de la LPL entraînent son déficit (**Shoji et al, 2006**).

-D'autres auteurs, cependant, ont rapporté que le type d'hémodialyseur et le taux de la parathormone n'ont pas d'influence sur la triglycéridémie (**Ottosoh et al, 2001**).

L'objectif de notre travail consiste à étudier les variations quantitatives des paramètres lipidiques usuels : triglycérides (TG), le cholestérol total (CT), le cholestérol des lipoprotéines de faible densité (C-LDL), le cholestérol des lipoprotéines de haute densité (C-HDL) et de préciser la prévalence de la dyslipidémie chez les hémodialysés chroniques suivis dans notre structure hospitalière algérienne à la région de Laghouat.

Notre travail est ainsi présenté en deux parties distinctes :

La première partie, théorique, remembre un rapport bibliographique qui a été concentré principalement sur le métabolisme des lipoprotéines dont le but de bien comprendre le mécanisme d'athérogénicité en plus de la perturbation du métabolisme chez l'IRC et les hémodialysés .

La 2^{ème} partie est dédiée au travail pratique et qui a concerné l'étude de la variation des paramètres lipidiques chez un groupe d'hémodialysés en face d'un groupe témoin apparié dans l'âge et le sexe. Cette comparaison a été fondée sur l'évaluation du degré de perturbation du métabolisme lipidique estimé par l'index d'athérogénicité, représenté par le rapport du CT au HDLc, et qui est actuellement admis mondialement comme indice de diagnostic et de suivi des dyslipidémies chez différents groupes exposés.

L'objectif final étant de démontrer la fiabilité de cet index dans le diagnostic à bon escient de la dyslipidémie chez les IRC en hémodialyse.

Chapitre 1:
Synthèse bibliographique.

1. Les lipoprotéines : Généralités

Les lipides (esters de cholestérol, triglycérides et phospholipides) sont des composés hydrophobes. Leur transport à travers les milieux aqueux de l'organisme (plasma, lymphe, liquide interstitiel) est assuré par les lipoprotéines (**Benjamin, 2013**).

Les lipoprotéines, véhicules lipidiques, sont des molécules sphériques. Leur structure est adaptée au transport des lipides et comportent :

- Un cœur lipidique hydrophobe formé de TG provenant de l'absorption intestinale et les esters de cholestérol.

- Une enveloppe hydrophile formée de lipides polaires que sont des phospholipides et cholestérol libre, associés à des fractions protéiques appelées apolipoprotéines (figure 1) (**Semmane, 2009**).

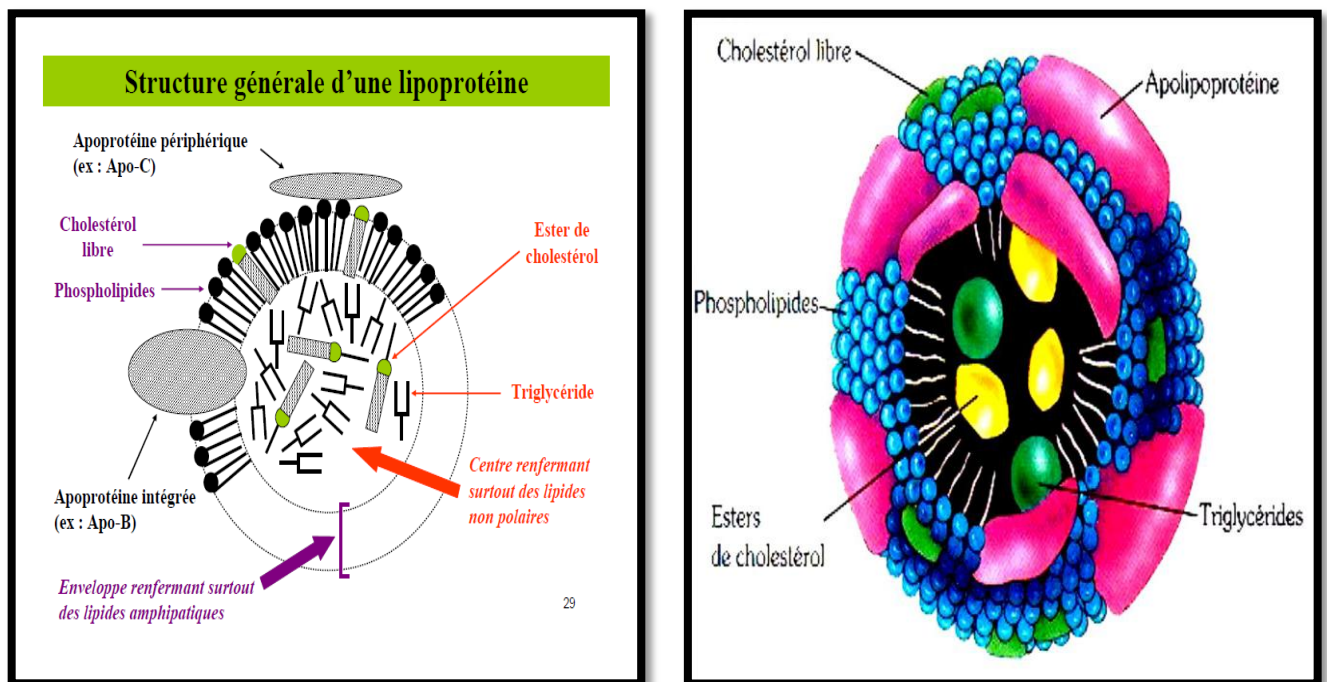


Figure 1 : Composition en lipides des lipoprotéines (**Hamma, 2014 ;Ayedi, 2008**)

Au cours de leur transport, les lipoprotéines subissent des modifications complexes qui affectent leur composition, leur structure et leur fonction. Arrivées à destination, les lipoprotéines sont captées par des récepteurs spécifiques ou non-spécifiques, afin de délivrer leur contenu aux cellules.

Ce contenu est alors utilisé par la cellule pour la production d'énergie, le stockage de composés énergétiques, la production et le maintien de la membrane cellulaire et la fabrication de différentes substances endogènes, tels que les hormones stéroïdiennes et les acides biliaires(Hague, 2004).

1.1. Les Apolipoprotéines :

Les apolipoprotéines (Apo) sont les constituants protéiques des lipoprotéines. Ces protéines permettent la formation et la stabilisation des particules lipoprotéiques. Les apolipoprotéines jouent donc un rôle fondamental dans le transport sanguin des lipides. Elles ont aussi un grand nombre d'autres fonctions spécifiques. Les apolipoprotéines sont une grande famille protéique présentant des similarités de fonctions, de structures, de séquences. Les apolipoprotéines majeures sont les Apo A1 à A5, B48 et B100, C1 à C4 et l'Apo E et ses différentes isoformes (Matthieu,2006).

1.2. Classification des lipoprotéines:

Les lipoprotéines sont classées en fonction de leur densité et selon leur comportement en ultracentrifugation en cinq groupes (figure 2). Ce sont des moins denses aux plus denses (Ayedi, 2008).

1.2.1.Chylomicrons (CM) :

Les CM sont responsables du transport des lipides alimentaires des intestins aux tissus. Ils ont un diamètre variable de 800 à 5000 Å, une densité de 0.93 g/ml (Hague, 2004), et ils sont constitués de 85 % des triglycérides d'origine alimentaire, d'apolipoprotéines B48 (spécifique de cette catégorie), E, A, CI, CII et CIII (Hamma, 2014).

1.2.2. Lipoprotéines de très faible densité (Very low density lipoproteins) (VLDL) :

Les VLDL sont fabriquées et sécrétées par le foie, où ils sont transportés vers les tissus périphériques. Ces particules, d'un diamètre variant de 300 à 700 Å et d'une densité

de 0.95 à 1.010 g/ml (**Hague, 2004**), sont constitués de 60% des triglycérides d'origine endogène, d'apoprotéines B100, E, CI, CII et CIII (**Hamma, 2014**).

1.2.3 Lipoprotéines de densité intermédiaire (Intermediate density lipoproteins) (IDL) :

Les IDL sont issues de l'hydrolyse des VLDL par les lipases. Les IDL sont de taille et de densité intermédiaires entre les VLDL et les LDL, soit d'un diamètre variant de 272 à 300 Å et d'une densité de 1.008 à 1.019 g/ml (**Hague, 2004**), et riches en cholestérol, triglycérides et Apo E (**Hamma, 2014**).

1.2.4 Lipoprotéines de faible densité (Low density lipoproteins) (LDL) :

Les LDL sont issues des IDL par l'action des lipases, de taille d'environ 220 à 272 Å et de densité variant entre 1.019 et 1.060g/ml (**Hague, 2004**), constitués à 45% de cholestérol, d'apoprotéines B100 et essentiellement CI, CII, CIII et E. Trois sous classes peuvent être individualisées dans un ordre croissant de densité : LDL-1, LDL-2 et LDL-3 (**Hamma, 2014**).

1.2.5 Lipoprotéines de haute densité (High density lipoproteins) (HDL) :

Les HDL sont les plus solubles, car sont composés essentiellement par les apolipoprotéines AI et AII (**Hamma, 2014**). Elles peuvent être divisées en trois catégories selon leur densité : les HDL naissantes, les HDL₂ et les HDL₃(**Hague, 2004**).

Tableau 1 : Composition en lipides des lipoprotéines (**Hamma, 2014**)

	Protéines	TG	Chol	PL
Chylomicrons	1%	85%	7%	7%
β Lp: LDL	25%	10%	45%	20%
pré β Lp: VLDL	10%	60%	20%	10%
α Lp: HDL	50%	10%	20%	20%

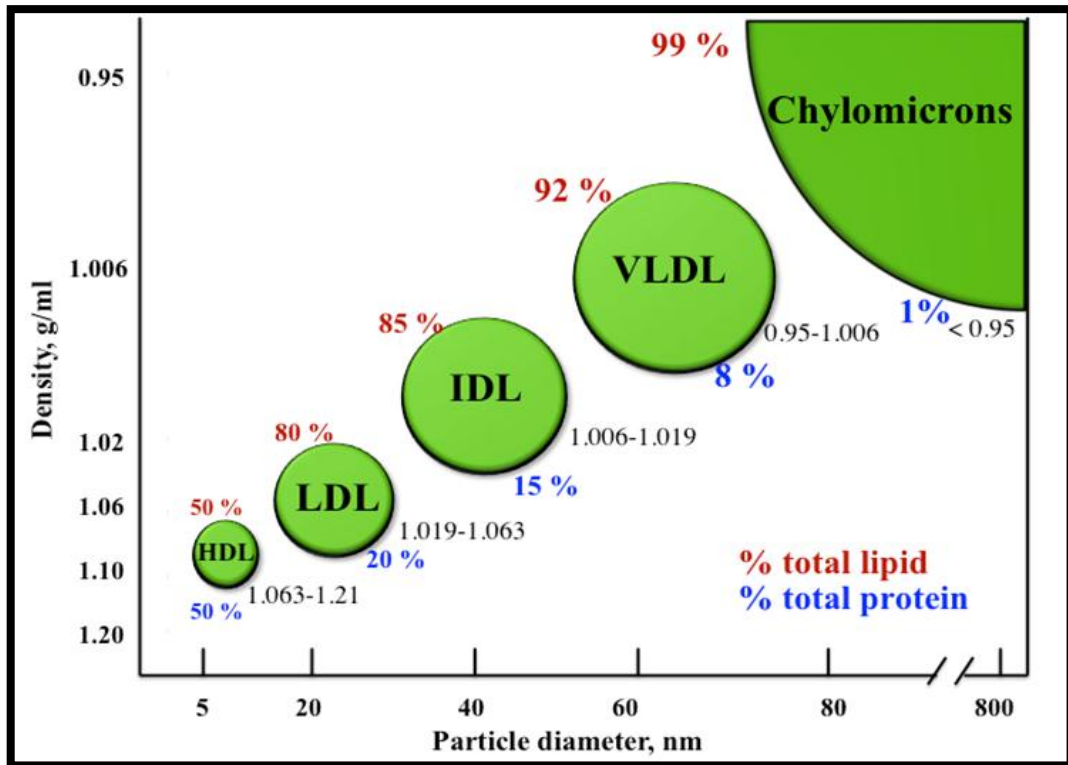


Figure 2 : Classification des lipoprotéines selon la densité (Vikram et al, 2012).

1.3. La Lipoprotéine Lipase :

La Lipoprotéine Lipase (LPL) est une enzyme plasmatique spécifique (Raisonnier, 2003), synthétisée par le cœur, les muscles squelettiques, le tissu adipeux, les glandes mammaires, les macrophages, la rate, le poumon et le rein (Pulinilkunnil et Rodrigues, 2006). Elle sort des cellules et se fixe sur les cellules endothéliales des capillaires qui irriguent les tissus qui utilisent les acides gras libres comme nutriments (Raisonnier, 2003).

La LPL a besoin de l'Apo C-II comme cofacteur pour être active, en revanche elle est inhibée par l'ApoC-III. La demi-vie de la LPL est inférieure à 2 h.

La LPL catalyse l'hydrolyse des triglycérides et des phospholipides des VLDL et des chylomicrons en acides gras non estérifiés et en 2-monoacylglycerol pour l'utilisation tissulaire (figure 3) (Goldberg, 1996).

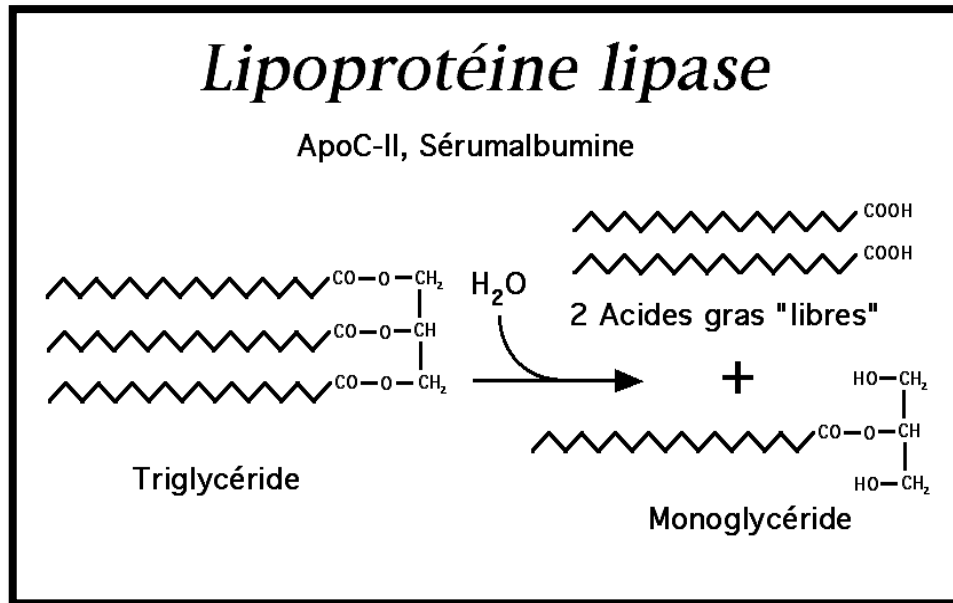


Figure 3 : Réaction d'hydrolyse des TG par la LPL (**Raisonnier, 2003**)

1.4. METABOLISME DES LIPOPROTEINES :

Il existe trois voies principales dans le métabolisme des lipoprotéines, qui sont inter-reliées :

- **Exogène** : Elle correspond aux apports de l'alimentation. Il s'agit du transport des lipides de l'intestin vers le foie, organe redistributeur.
- **Endogène** : C'est la voie de redistribution à partir du foie.
- **Inverse** : Retour, depuis la circulation périphérique vers le foie, de l'excédent de cholestérol en vue de son élimination (**Lehmann, 2012**).

1.4.1. Voie exogène :

Les lipides d'origine alimentaire (cholestérol et triglycérides) sont absorbés au niveau de l'intestin et intégrés ensuite dans les chylomicrons. Ces derniers prennent en charge le transport du cholestérol qui est transformé en esters de cholestérol au sein des entérocytes par une enzyme spécifique L'Acyl Coenzyme A Cholestrol-acyl-Transférase (ACAT).

Les chylomicrons natifs riches en TG, contiennent en plus de l'apo B48, essentielle à leur assemblage de l'apo AI, AII et AIV nouvellement synthétisées alors qu'ils acquièrent l'apoC et l'apoE provenant des HDL circulants. Une fois sécrétés dans la lymphe mésentérique, les chylomicrons rejoignent la circulation sanguine puis sont hydrolysés par la (LPL), enzyme lipolytique ancrée dans l'endothélium des capillaires sanguins.

Les particules résiduelles ainsi formés (ayant perdu essentiellement l'ApoAI et l'ApoC), appelés remnants sont directement internalisés dans plusieurs tissus périphériques (principalement le cœur, muscle...) avant d'être captées finalement par le foie (figure 4).

Dans cette dernière étape, interviennent les récepteurs tissulaires R LDL et LRP dans la reconnaissance et l'internalisation des remnants portant l'ApoE. Après leur lipolyse et protéolyse dans les cellules hépatiques, le cholestérol issu sera alors intégré dans de nouvelles particules (VLDL) ou excrété dans les canalicules biliaires (Ziada, 2006).

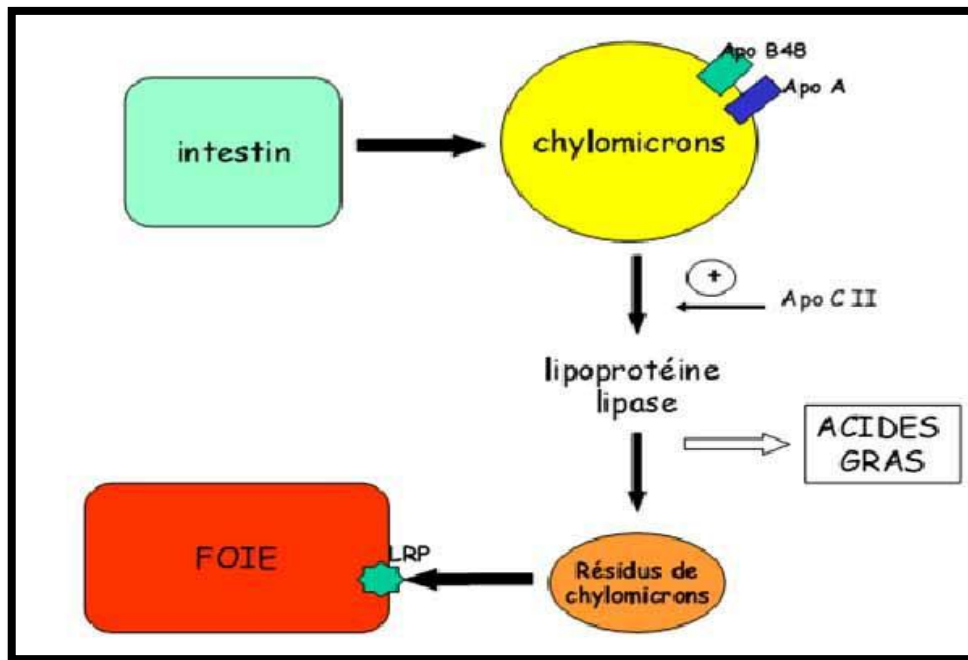


Figure 4 : La voie des lipides exogènes (Hague, 2004).

1.4.2. Voie endogène :

Les VLDL sont synthétisées pour 90% des cas au niveau du foie et pour 10% au niveau de l'intestin. Elles transportent les TG endogènes ou hépatiques et assurent le transport de 80% des TG à jeun. L'apo B100 est indispensable à leur formation. La LPL hydrolyse les particules de VLDL, il s'ensuit une extraction des TG. Les VLDL ainsi appauvries en TG sont appelées lipoprotéines de densité intermédiaires ou IDL qui ont deux destinées possibles : soit captées par le foie grâce à des récepteurs spécifiques à Apo B100-E ou par le récepteur LRP (Lipoprotein Related Protein), soit transformées en LDL sous l'action d'une enzyme hépatique la lipase hépatique (Ziada, 2006). Ceux-ci serviront à distribuer leur contenu (cholestérol) aux cellules périphériques.

1.5. Les causes de perturbation du métabolisme lipidique dans l'IRC :

Les facteurs impliqués dans les anomalies du métabolisme des lipoprotéines et leurs conséquences dans l'IRC peuvent être résumés en deux points :

-Diminution du catabolisme des lipoprotéines due à la diminution d'activité d'enzymes impliquées dans ce catabolisme (lipoprotéines-lipase, triglycérides-lipase et lécithine-cholestérol-acyltransférase) en plus de la diminution de l'épuration cellulaire des lipoprotéines.

-Augmentation de la production des lipoprotéines suite à l'hyperinsulinémie créée par l'insulinorésistance périphérique et par mauvaise utilisation de certaines substances énergétiques, secondaires à l'intoxication urémique.

A ces deux facteurs principaux, peuvent s'ajouter des circonstances favorisantes :

1-Dysrégulation hormonale, entre autre :

-Hyperparathyroïdie qui accentue encore la résistance à l'insuline et réduit le catabolisme des triglycérides (TG).

- Elévation des taux d'hormone de croissance qui accentue également la résistance à l'insuline.

- Hypothyroïdie qui réduit le catabolisme des TG.

-Hypoandrogénisme gonadique chez l'homme.

- Diabète sucré surtout de type II.

2-Régime alimentaire hypoprotéiné et hypercalorique riche en lipides, alcool et/ou hydrate de carbone.

3- Obésité.

4- Dialyse avec dialysat tamponné à l'acétate.

5- Dialyse péritonéale (DPCA), surtout lorsque le liquide utilisé est hypertonique (en glucose) parce qu'une ultrafiltration importante est requise, ce qui impose une surcharge calorique parfois non négligeable. La perte régulière d'albumine au cours de cette technique semble également favoriser la synthèse de lipoprotéines.

6- Dialyse à l'héparine classique. Ce risque semble être réduit lorsqu'on utilise une héparine de bas poids moléculaire.

7- Syndrome néphrotique intercurrent.

8- Traitement médicamenteux (Thiazide, bêtabloqueurs, contraceptifs oraux).

9-Anomalies de peroxydation (accumulation et hyper-production de radicaux libres dérivés de l'oxygène) qui aboutissent à une formation excessive de LDL peroxydée

particulièrement athérogène. Ces anomalies sont favorisées par la carence en zinc et Vitamine E, par l'excès de vitamine A, et par l'hémodialyse chronique sur dialyseur non biocompatible (**Radermacher, 2004**).

2. Le profil lipidique chez les IRC :

La dyslipidémie constitue le facteur de risque majeur responsable de la genèse de complication cardiovasculaire chez l'IRC, elle accélère la progression de la maladie vers le stade terminal (**Bouzi, 2012**).

Des anomalies lipidiques sont fréquemment observées chez les patients d'IRC, elles apparaissent précocement, leur fréquence et leur sévérité tendent à augmenter avec les séances de dialyse.

L'anomalie la plus fréquente consiste en une hypertriglycémie modérée qui est retrouvée chez 30 à 70% des patients. Ce chiffre varie selon les études effectuées par différents auteurs (**Aparicio, 2000**) et, est associée à une diminution des HDL et un taux élevé des triglycérides des VLDL et des IDL (**Moulin, 2000**).

Le taux du cholestérol est le plus souvent normal ou élevé, mais la distribution du cholestérol au sein des lipoprotéines est modifiée. Il s'ensuit une baisse du rapport HDL/LDL-cholestérol (**Aparicio, 2000**).

Le profil des apoprotéines est modifié avec diminution de rapport AI/B. De plus, L'augmentation des concentrations plasmatiques de Lp(a) constitue un facteur de risque indépendant de maladie coronarienne (**Bouzi, 2012**).

Deux enzymes importantes du métabolisme lipidique voient leur activité diminuer : la LCAT, responsable de l'estérification du cholestérol, importante lors du transport inverse du cholestérol, et la LPL, qui hydrolyse les triglycérides, notamment impliquée dans l'épuration des lipoprotéines riches en triglycérides (**Gonbert et Giral, 2000**). Cette diminution de l'activité est la conséquence de plusieurs mécanismes parmi lesquels la résistance à l'insuline, l'hyperparathyroïdie secondaire, la présence d'inhibiteurs circulants dans le plasma urémique en particulier les apoCIII (le rapport apoC-II/ CIII est diminué) (**Bouzi, 2012**).

2.1. Conséquence : le profil athérogénique :

L'athérosclérose est une association variable de remaniements de l'intima des artères de gros et moyen calibre, consistant en une accumulation locale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissu fibreux et de dépôt calcaires; le tout s'accompagnant de modifications de la media (**Lavergne, 2012**). C'est aussi un processus dans lequel des lipoprotéines particulières s'accumulent dans les artères, entravent la circulation sanguine et provoquent en bout de ligne l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral. L'athérosclérose est la première cause de mortalité au niveau mondiale, est à l'origine de la plupart des maladies cardiovasculaires (**Ziada, 2006**).

2.1.1. Mécanismes supposés de l'athérogénèse :

La description de l'athérosclérose fait intervenir plusieurs stades évolutifs successifs : la strie lipidique, la lésion fibro-lipidique et la plaque compliquée. Les acteurs qui jouent un rôle prépondérant dans la genèse de la plaque sont maintenant connus : les lipoprotéines et 4 types cellulaires représentés par les macrophages, les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses et les lymphocytes (**Bauters, 2001**).

-Oxydation et pénétration des LDL dans l'intima artérielle :

La première étape de l'athérosclérose est l'accumulation des lipoprotéines de basse densité (IDL ; LDL-cholestérol) dans l'intima qui devient oxydées. Cette oxydation est fondamentale car à l'origine de la présence dans la paroi vasculaire des macrophages, cellules clefs dans le processus de l'athérosclérose (**Romina, 2011**).

-Recrutement des monocytes et leurs transformations en macrophages puis en cellules spumeuses :

Les cellules endothéliales secrètent des molécules d'adhésion. Ces dernières ont la capacité de se lier à des ligands de la famille des intégrines présents sur la membrane des leucocytes. Ce qui implique l'adhésion des monocytes circulant à la surface de l'endothélium et la pénétration dans l'espace sous-endothélial où il se transforme en macrophage puis en cellule spumeuse (figure 7) (**Bauters, 2001**).

-Réaction inflammatoire :

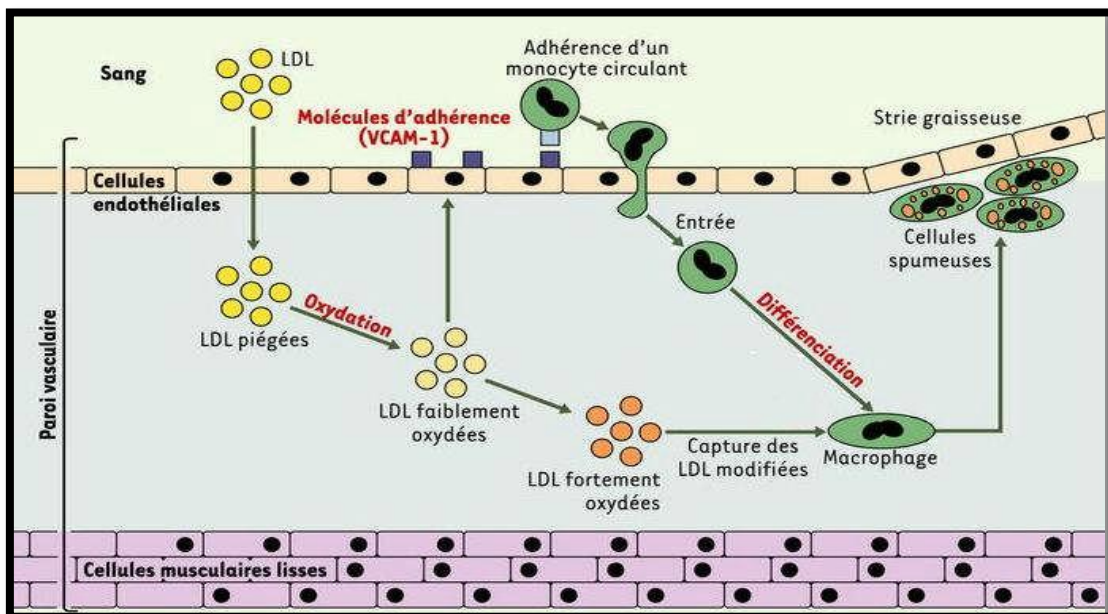
Les macrophages alors présents dans l'espace sous endothélial jouent un rôle clef dans de nombreuses étapes de l'athérosclérose (production de cytokines inflammatoires, de métalloprotéinases, etc.) qui augmentent l'activation endothéliale, et favorisent l'afflux de nouveaux monocytes qui peuvent aussi induire l'expression par les cellules de la plaque d'athérome (Ziada, 2006).

-Migration des CML vers l'intima :

Les CML provenant de la média migrent vers l'intima où elles prolifèrent et sécrètent des protéines conjonctives (collagène, élastine et protéoglycannes) à forte affinité pour les LDL oxydées (Ziada, 2006).

-Formation du centre athéromateux et de la chape fibreuse :

Les lipides de la plaque sont d'abord essentiellement intracellulaires puis aussi extracellulaires ; à ce stade, ils se regroupent pour former un amas appelé cœur lipidique ou centre athéromateux. La plaque athéroscléreuse adulte se caractérise par la formation d'une chape fibromusculaire qui « isole » le centre lipidique de la lumière artérielle (Bauters, 2001).



Source : Nature Reviews Immunology 2013

Figure 7 : la formation de la plaque d'athérosclérose.

3. Mécanisme étiopathologique des anomalies lipidiques:

3.1. Réduction du catabolisme des VLDL :

3.1.1. Les causes :

La diminution du catabolisme des lipoprotéines est due à la diminution de l'activité de la lipoprotéine lipase (LPL) et du triglycéride lipase hépatique (TGL).

L'acidose métabolique et l'hyperinsulinisme diminuent l'activité de la LPL, et l'urémie diminue à la fois l'activité de la LPL et aussi celle de la TGL (**Bertrand, 2014**). de plus, il existe un défaut de conversion des VLDL en LDL du fait de leur teneur anormale en triglycérides et en apolipoprotéines conduisant à l'accumulation de lipoprotéines de densité intermédiaire particulièrement athérogènes (IDL) (**Aparicio, 2000**).

3.1.2. Le mécanisme :

Les triglycérides présents dans les VLDL sont hydrolysés rapidement par l'enzyme LPL. Alors que le contenu triglycérique des VLDL diminue, il y a un enrichissement progressif des lipoprotéines en cholestérol estérifié (CE) et un changement de conformation de l'apoE. Cette transformation de l'apoE permet la capture rapide des lipoprotéines résiduelles par leur récepteur situé sur l'apoE. A la fin de ce processus, on ne trouve que des lipoprotéines LDL, contenant seulement de l'apoB et qui sont relativement stables dans le sang jusqu'à leur capture par le récepteur LDL et IDL qui est dans ces cas perturbé.

Les inhibiteurs de la lipoprotéine lipase, qui s'accumulent chez l'urémique, peuvent empêcher l'hydrolyse des triglycérides de VLDL par le LPL. Alternativement, l'accumulation de l'apoCIII dans les lipoprotéines peut bloquer la transformation de l'apoE et donc empêcher le capteur des lipoprotéines résiduelles par leur récepteur (**Moberly, 1997**).

3.2. Elévation de la concentration plasmatique de l'apoCIII :

L'ApoCIII est une petite protéine qui se trouve sur la surface des lipoprotéines à très basse densité (VLDL), les lipoprotéines de faible densité, les chylomicrons et les lipoprotéines de haute densité (HDL)(**Bobik, 2008**) et qui est synthétisée principalement dans le foie et a des quantités mineures dans l'intestin (**Miek et al, 2016**).

3.2.1. Fonction :

Un nombre croissant de preuves indique que l'apoCIII est une protéine multifonctionnelle qui non seulement régule le métabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides, mais est également un régulateur important de la fonction endothéliale. Sa capacité à induire une dysfonction endothéliale liée à l'hyperlipidémie (dysfonctionnement des cellules endothéliales), est un mécanisme par lequel les lipoprotéines riches en triglycérides peuvent augmenter les réponses inflammatoires associées à des lésions athéroscléreuses, en augmentant ainsi le risque de maladies cardio-vasculaires athérosclérotiques.

Le ciblage d'apoCIII pourrait être une nouvelle approche thérapeutique importante pour réduire le risque de maladie coronarienne chez les patients atteints de dyslipidémie (**Bobik, 2008**).

3.2.2. Signification des taux élevés d'apoC-III :

L'Augmentation de la production d'apoCIII est une caractéristique des patients atteints d'hypertriglycéridémie, et les taux plasmatiques d'ApoCIII ont été positivement corrélée avec les concentrations de triglycérides plasmatiques et ont également été associés à la gravité de l'hypertriglycéridémie.

La concentration élevée dans le plasma d'apoCIII et associées à l'hypertriglycéridémie chez les patients atteints du syndrome métabolique et a également été associée à une résistance à l'insuline.

L'apoCIII est un régulateur majeur de la lipolyse. A des taux physiologiques, elle assure l'absorption des restes de lipoprotéines riches en triglycérides par les récepteurs des lipoprotéines hépatiques, tandis qu'à des concentrations élevées, elle inhibe la lipase hépatique, inhibition pouvant réduire davantage la lipolyse des triglycérides dans les lipoprotéines. En outre, chez les sujets ayant un déséquilibre du système lipolytique, il y a un ralentissement de la libération d'AGL dans la circulation sanguine, sans pour autant que

le processus de lipolyse qui évite l'engorgement intra vasculaire en triglycérides source d'oxydation ne soit totalement interrompu.

Ainsi l'apoCIII exerce des effets pro-inflammatoires sur les monocytes et les cellules endothéliales qui sont importants pour la migration des monocytes dans l'intima et le développement de l'athérosclérose des vaisseaux (**Bobik, 2008**). Dérégulée, elle pourrait jouer un rôle majeur dans la genèse de la dyslipidémie à l'origine de la résistance à l'insuline dans le diabète. En outre, l'accumulation d'ApoCIII riches en ApoB pourrait avoir des conséquences directes sur la thermogénèse (**Henry et Ginsberg, 2011**).

3.3. Influence de parathyroïdie :

L'hyperthyroïdie secondaire (HPTS) est un syndrome clinique caractérisé par une sécrétion accrue d'hormone parathyroïdienne (PTH) par les glandes parathyroïdiennes (**Elliott et Lefebvre, 2006**) ; il s'agit d'une maladie touchant des patients souffrant d'une insuffisance rénale, entraînant un trouble du métabolisme du calcium et de phosphate. L'activité excessive des glandes parathyroïdiennes est la conséquence d'une maladie affectant un autre organe, habituellement le rein.

Au début, l'insuffisance rénale chronique provoque une rétention de phosphate en raison d'une diminution de son élimination par les reins. Cette rétention a pour conséquence une diminution de la réabsorption digestive du phosphate mais aussi du calcium. Par la suite, lorsque l'insuffisance rénale progresse, la rétention du phosphate augmente davantage entraînant cette fois une hyperphosphatémie (**Teta et Stoermann-Chopard, 2007**).

La production de calcitriol est régulée dans le rein par l'enzyme α -1-hydroxylase. L'excès de phosphate et la perte de masse fonctionnelle rénale entraînent une diminution de l'activité de l' α -1-hydroxylase et réduisent ainsi la conversion de la 25-hydroxy-cholécalciférol en 1-25-dihydroxy-cholécalciférol (calcitriol ou forme active de la vitamine D3). La vitamine D3 « active » freine la sécrétion de PTH.

La carence en calcitriol réduit l'absorption intestinale du calcium, la libération de calcium et de phosphate à partir de l'os, la réabsorption rénale du calcium et de phosphate, et augmente la synthèse et la libération de PTH (**Elliott et Lefebvre, 2006**). En cas d'IRC la vitamine D3 diminue et l'effet frénateur sur la PTH est donc aboli (figure 8) (**Teta et Stoermann-Chopard, 2007**).

Le trouble du métabolisme phosphocalcique accompagne d'une tendance accrue aux fractures, et de dépôts de calcium dans les parties molles (**Teta et Stoermann-Chopard, 2007**). Ce dépôt, avec l'augmentation des triglycérides et du LDL cholestérol est responsable d'une fibrose myocardique (**Trombetta et al, 2003**), caractérisée par des calcifications dans la paroi vasculaires, dont le calibre est rétréci, entraînant une diminution de l'élasticité des artères. Il s'en suit une chute du débit sanguin, ce qui se traduit par une augmentation de risque des maladies cardiovasculaires (**Teta et Stoermann-Chopard, 2007**).

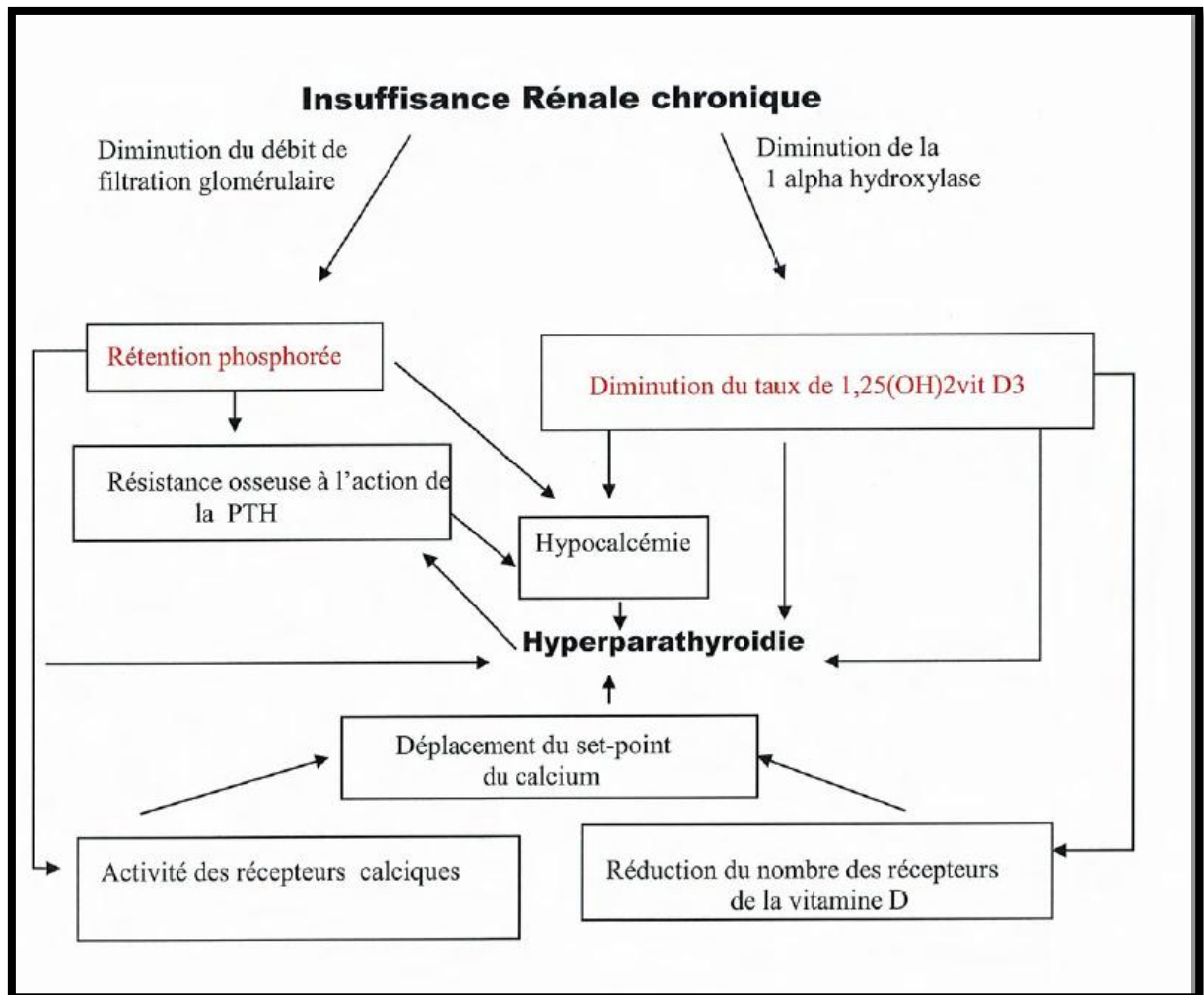


Figure 8 : Représentation des mécanismes physiopathologiques de l'hyperparathyroïdie secondaire dans l'insuffisance rénale chronique (**Magali, 2005**).

3.4. Influence de l'héparinisation :

L'anticoagulation du circuit extra corporel est une nécessité au cours de l'épuration extra rénale (EER) pour éviter la thrombose des lignes vasculaires et du dialyseur ou de l'hémofiltre (membrane).

Le risque hémorragique et le risque de thrombose du circuit sanguin extra corporel sont deux problèmes constants de l'EER et un équilibre doit être trouvé entre une anticoagulation efficace et la prévention des complications hémorragiques.

L'anticoagulation standard repose sur l'héparine non fractionnée (HNF) et sur les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) dont l'activité est liée à l'activation de son cofacteur l'antithrombine III (AT III) qui est l'inhibiteur physiologique de la transformation de la prothrombine en thrombine (**Pallot, 2007**).

Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM), sont les plus utilisées actuellement, devraient atteindre une plus grande efficacité antithrombotique pour un moindre risque hémorragique (**Journois, 2006**).

L'utilisation répétée d'héparine réduit la réserve des enzymes lipolytiques, en facilitant leur libération à partir de l'endothélium des vaisseaux sanguins. Ce phénomène aggrave le déficit en lipoprotéine lipase car l'enzyme n'est pas synthétisée de façon normale chez l'urémique du fait de la résistance à l'action de l'insuline. La LPL possède une grande affinité pour l'héparine, ainsi une injection d'héparine cause une libération de LPL de son site vasculaire (**Taleb-Belkadi, 2009**).

Lors des séances de dialyse, plusieurs modifications lipidiques peuvent être induites (**Gombert et Giral, 2002**), une augmentation des concentrations circulantes de chylomicrons et une diminution de l'activité de la lipoprotéine lipase (LPL) (de 35 à 44%), enzyme stimulant la conversion des chylomicrons et des low density lipoproteins (LDL) en acides gras libres et en HDL (**Masson, 2000**), d'une part, et de l'autre, l'augmentation du taux d'apoC III qui participe à cette inhibition (**Gombert et Giral, 2002**).

3.5. Influence du type de Dialyse :

Les anomalies des lipoprotéines et apoprotéines chez des patients atteints d'insuffisance rénale sont persistants même si les patients sont traités par l'hémodialyse ou par la dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA) (**Moberly, 2000**).

Bien que l'hémodialyse corrige une grande partie des anomalies métaboliques secondaires à l'IRC, elle n'a pas d'influence sur les troubles lipidiques mais sur les paramètres lipidiques (**Boukadoum, 2007**). Pourtant la plupart des études sur les lipides chez les patients en DPCA montrent que la dyslipidémie est aggravée par DPCA (**Moberly, 2000**).

En comparaison avec les patients traités par HD, les patients en DPCA sont caractérisés par une élévation du taux de cholestérol total, du LDL, et du VLDL. Il y a aussi une augmentation des triglycérides plasmatiques et du taux de la Lp(a). Une élévation de l'apoB et accumulation des lipoprotéines résiduelles sont des caractéristiques particulières de la DPCA (**Pagniez, 2000**).

Il existe au moins trois mécanismes possibles expliquant l'aggravation de la dyslipidémie chez les patients en DPCA :

-La présence de glucose comme agent osmotique dans le dialysat permet une absorption de 150-200g/j. Cette absorption péritonéale de glucose conduit à une augmentation de la production hépatique des VLDL et à l'obésité en raison de la charge calorique.

-la perte protéique en DPCA peut dépasser 10à 15g/j, ce qui contribue à une diminution de la pression oncotique plasmatique, a une augmentation de la production hépatique des VLDL ou une diminution du catabolisme des lipoprotéines riche en TG (**Moberly, 2000**).

- De même que pour l'hémodialyse, la dialyse péritonéale chronique ambulatoire, ne corrige pas la dyslipidémie de l'IRC, car la dyslipidémie est due à la diminution du catabolisme mais aussi à une hyperproduction des lipoprotéines riches en triglycérides (**Boukadoum, 2007 ; Pagniez, 2000**).

4. Risque de morbi-mortalité cardiovasculaire :

Le patient atteint d'insuffisance rénale terminale a un risque de mortalité fortement accru (10 à 30 fois plus haut) par rapport à la population générale d'âge identique (**Michel, 2011**). Cet excès de mortalité est principalement lié à la survenue de complication cardiovasculaire, raison pour laquelle l'insuffisance rénale chronique a été définie récemment comme « état de vasculopathie » (**Vallée, 2011**).

En effet, les accidents cardiovasculaires représentent la principale cause de décès chez les patients en IRC avancée et représentent 50 p.100 des causes du décès (**Batta, 2013**).

L'hypertension artérielle, l'athérosclérose et l'état urémique sont les 3 grands vecteurs, additionnant leurs effets, à l'origine des nombreuses manifestations cliniques de l'atteinte cardiaque et de l'artériopathie périphérique. Ils jouent un rôle important dans la morbidité et mortalité dans l'IRC, aussi bien dans le stade pré-dialytique que pendant le traitement par dialyse ou par transplantation rénale (**Batta, 2013**).

Les facteurs de risque cardiovasculaire conventionnels selon l'étude Framingham (hypertension artérielle, tabagisme, âge, hypercholestérolémie et antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire) ont donné lieu à une stratification des risques et l'élaboration de stratégies de prévention primaire et/ou secondaire chez les patients IRC (**Kessler, 2002**). Cependant, de nombreux écrits scientifiques indiquent de nombreux facteurs de risque « liés à l'urémie » (figure 9).

Il a été établi aussi que les facteurs de risque majeurs chez ces sujets étaient plus particulièrement la dyslipidémie, le stress oxydant apprécié par le taux d'AOPP (Advanced Oxidation Protein Products), et le syndrome inflammation-malnutrition athérogène (ou MIA syndrome des Anglo-saxons) apprécié par le dosage de la CRP et de la préalbumine, ainsi que l'élévation du taux de l'homocystéine (**Batta, 2013**).

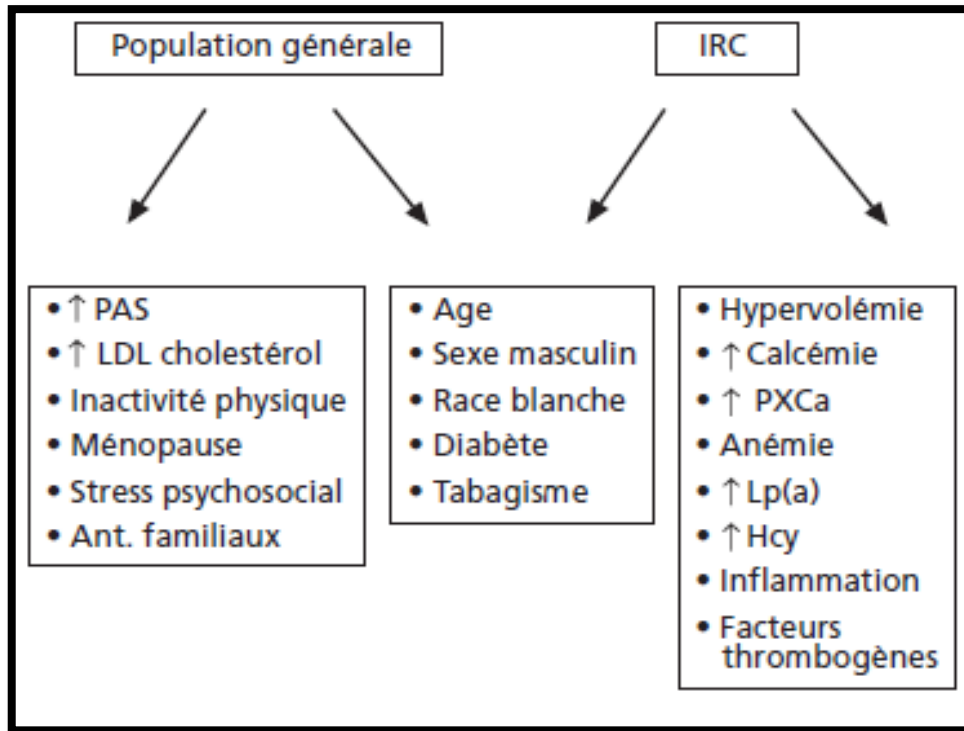


Figure 9 : Facteur de risque cardiovasculaire (Kessler, 2002)

4.1. Association des autres facteurs induits par l'IRC :

Surcharge hydrosodée :

Elle est associée à l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG), l'augmentation de l'épaisseur de la paroi des grosses artères et la survenue de lésions athéromateuses des petites artères (Kessler, 2002).

Troubles électrolytiques :

De grandes variations électrolytiques et en particulier de la kaliémie augmentent le risque de mort subite. Une hyperphosphorémie et une élévation du produit phosphocalcique (PXC_a) jouent un rôle central dans l'apparition de calcifications vasculaires et cardiaques et sont associées à une augmentation de risque de mortalité cardiaque. Chaque augmentation de 10 mg/l de la phosphorémie augmente le risque relatif de décès de 6%. Une augmentation du produit PXC_a de 1000 mg/l augmente le risque relatif de décès de 11% (Kessler, 2002).

Anémie :

Des études prospectives de cohortes ont montrés que l'anémie était chez le dialysé un facteur de risque d'insuffisance cardiaque et de mortalité cardiovasculaire. Chaque diminution du taux d'hémoglobine de 1 g/dl augmente de 42% le risque de dilatation du VG et de 28% le risque d'insuffisance cardiaque. Mais de nombreuses questions restent en suspens. Nous manquons d'études d'interventions montrant que la correction de l'anémie diminue la morbi-mortalité cardiovasculaire chez le dialysé. Nous ne connaissons pas l'hématocrite optimal pour le cœur et nous ne savons pas s'il est préférable de prévenir l'anémie plutôt que de la corriger pour réduire le risque cardiovasculaire (**Kessler, 2002**).

Augmentation de la Lp(a) :

Des études prospectives ont établi une association entre Lp(a) et maladie coronaire dans la population générale. Une augmentation de la Lp(a) est fréquemment observée chez les dialysés, mais la relation entre Lp(a) et risque cardiovasculaire reste très controversée. Retrouvée dans quelques études transversales, cette relation n'a pas été confirmée par deux études prospectives (**Kessler, 2002**).

Augmentation de l'homocystéine (Hcy) :

Quatre-vingt-dix pour cent des patients en IRC terminale ont un taux d'Hcy > 14 mmol/l alors que cette proportion est de 5% dans la population générale. Il existe de nombreux arguments suggérant que l'hyperhomocystéinémie est un facteur de risque cardiovasculaire dans la population générale, mais toutes les études épidémiologiques ne sont pas concordantes. Pour établir un lien de causalité entre Hcy et morbi-mortalité cardiovasculaire, il manque une grande étude prospective et des essais d'intervention (**Kessler, 2002**).

Inflammation :

L'inflammation joue probablement un rôle central dans la physiopathologie et l'évolution de la maladie athéromateuse. Une augmentation de la protéine C réactive (CRP) est un facteur prédictif d'événements coronariens dans la population générale. Chez le dialysé, l'élévation de la CRP est multifactorielle (contamination du dialysat, rôle des membranes, de l'accès vasculaire, du stress oxydatif). Elle est associée à une augmentation du risque de décès de toute cause et de cause cardiovasculaire (**Kessler, 2002**).

Facteurs thrombogènes :

Un taux élevé de fibrinogène est un facteur de risque cardiovasculaire dans la population générale. Chez les dialysés le taux de fibrinogène est plus élevé que dans la population générale. Cette élévation est liée à l'inflammation, mais les résultats des études transversales et prospectives évaluant l'association entre fibrinogène et maladie cardiovasculaire chez les dialysés sont encore très contradictoires (**Kessler, 2002**).

Stress oxydatif :

Le stress oxydatif est un état caractérisé par un déséquilibre entre la production d'éléments oxydants, espèce réactives de l'oxygène (ERO) et de mécanisme de défense antioxydants (enzymes antioxydants et systèmes antioxydants non enzymatique).

Le métabolisme de l'oxygène peut générer des éléments réactifs dont font partie les radicaux libres. Ces composés chimiquement instables sont porteurs d'électrons libres qui réagissent avec d'autres molécules, les déstabilisant à leur tour, et induisent ainsi une réaction en chaîne.

Les radicaux libres peuvent inactiver des enzymes, modifier les structures des protéines, induire des cassures au sein de l'ADN, une dégradation des sucres, une oxydation des lipoprotéines et l'initiation des processus de peroxydation lipidique au sein de la membrane cellulaire en s'attaquant aux acides gras polyinsaturés (**Taleb-belkadi, 2009**).

Chapitre 2:
Matériel et méthodes.

1. Sujets étudiés :

L'étude que nous avons entreprise est transversale de type cas témoins effectué durant le 1^{er} trimestre 2016; elle porté sur deux types des populations: Une population des malades atteints d'IRC au stade d'hémodialyse recrutés au centre d'hémodialyse Sehairi Kamel de l'EPH Laghouat et une population témoins indemne de maladie rénale.

1.1. Patients atteints d'IRC traités par hémodialyse :

60 patients (H/F : 34/26) de l'âge 11 à 81 ans atteints d'IRC d'origine diverses et traiter par hémodialyse, deux à trois fois/ semaine durée 3h chaque séance.

La dialyse est effectué à travers une membrane polysulfone et un dialysat en acétate et on utilise HBPM (Lovenox 2000UI/0,2 ml ou Lovenox 4000UI/0,4ml) comme anticoagulant chaque séance.

1.2. Caractéristiques du groupe des hémodialysés chroniques :

Les caractéristiques de la population étudiée sont représentées dans le tableau 2. Il s'agit de 26 femmes et 34 hommes d'âge moyen de 48 ans, avec une durée moyenne de dialyse de 67 mois au moment de l'étude et parmi lesquels on note 43 % d'hypertension, 11,66% de syndrome d'Alport et 13 % de diabète.

Tableau 2 : Caractéristiques du groupe des hémodialysés chroniques.

	nombre	Pourcentage %
Homme	34	56,66%
Femme	26	43,34%
Syndrome d'Alport	7	11,66
Diabétique	2	3,33
Glomérulaire	4	6,66
Interstitielle	1	1.66
Polykystose	3	5
HTA	26	43,33
HTA+ Diabète	6	10
LED	2	3,33
Indéterminée	6	10
Autre maladie	3	5
Age (ans)	47,75±17.32	
Durée dialyse (mois)	66,77±51.97	

1.3. Patient non dialysé (témoin) :

60 témoins (H/F : 24/36) de différents âge représentés par des individus apparemment sains.

1.4. Prélèvement sanguin:

Les prélèvements sanguins sont effectués le matin après 9 à 12 heures de jeune à partir de la fistule artério-veineuse et avant l'administration de l'héparine chez l'hémodialyse et par la veine superficielle Saphène externe du pli du coude chez les patients non dialysés (témoins).

Le sang est recueilli dans des tubes secs après coagulation et centrifugation à 1789 g pendant 10 minutes, à fin d'obtenir du sérum pour les dosages biochimiques.

1.5. Matériel non biologique :

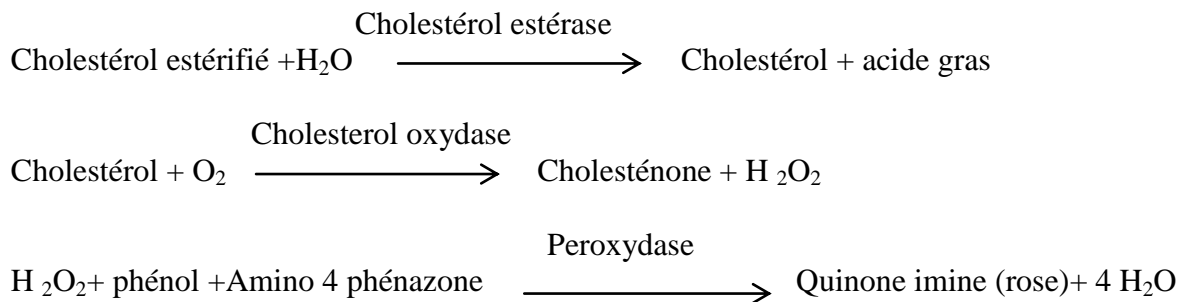
- tube à essai (verre)
- micropipette (10 µl, 50 µl, 500 µl, 1000 µl)
- portoir
- Réfrigérateur (+ 4°C) pour la conservation des échantillons et réactifs
- Embouts (bleu et jaune)
- centrifugeuse
- étuve
- Spectrophotomètre SECOMAM
- Automate de biochimie

2. Méthodes :

2.1. Dosage du cholestérol total:

Le cholestérol peut être dosé par nombreuses méthodes. La plus utilisée est la méthode enzymatique faisant intervenir un cholestérol estérase, un cholestérol oxydase et l' amino 4 phénazone comme chromogène (**Hamma, 2014**).

A- Principe :



La lecture de l'échantillon est réalisée à une densité optique comprise entre 500 et 550nm et l'intensité de la coloration de la quinone imine est directement proportionnelle à la quantité de cholestérol présente dans l'échantillon du sérum.

-**Les normes :** 1,5-2 ,5g/l (3,87-6,64 mmol/l)

B-Procédure :

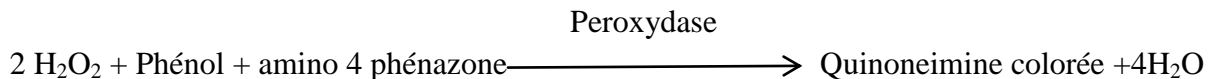
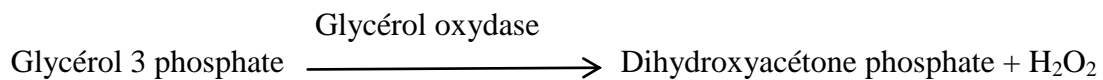
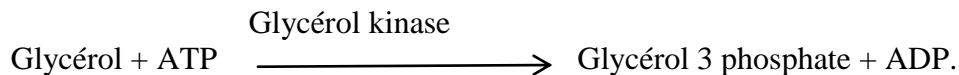
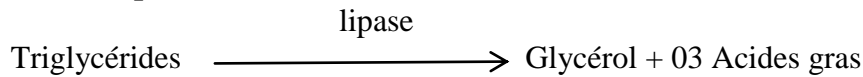
	Blanc	Etalon	Echantillon
Etalon	/	10 µl	/
Echantillon	/	/	10 µl
Réactif	1,0 ml	1,0 ml	1,0 ml

Après un période d'incubation de 10 minutes à 37°C, la lecture spectrophotométrique est effectuée à longueur d'onde 505 nm.

2.2. Dosage des triglycérides :

Le dosage des triglycérides sériques est un dosage enzymatique colorimétrique. Elle repose sur le dosage enzymatique du glycérol libéré après action de la lipase. La technique la plus utilisée est celle utilisant le couple oxydase – peroxydase (**Hamma, 2014**).

A- Principe :



La lecture de l'échantillon est réalisée à une densité optique comprise entre 500 et 550nm, l'intensité de la coloration de la quinone imine est directement proportionnelle à la quantité de triglycéride présente dans l'échantillon du sérum.

-**Les normes:** -Homme : 0,40-1,60g/l (0,45-1,80mmol/l)

-Femme : 0,35-1,35g/l (0,39-1,52mmol/l)

B. Procédure :

	Blanc	Etalon	Echantillon
Etalon	/	10 µl	/
Echantillon	/	/	10 µl
Réactif	1,0 ml	1,0 ml	1,0 ml

Après un période d'incubation de 10 minutes 37°C, la lecture spectrophotométrique est effectuée à longueur d'onde 505 nm.

2.3. Dosage du cholestérol HDL :

A.Principe :

Le dosage du l'HDL cholestérol s'effectue après précipitation grâce au réactif phosphotungstique associé au chlorure de magnésium qui consiste à précipiter les LDL et les VLDL. Le HDL cholestérol est alors dosé sur le surnageant résultant de la centrifugation du précipité par la même technique enzymatique que le cholestérol total (**Hamma, 2014**).

-**Les normes:** 0,35g/l – 0,65g/l (0,90-1,68mmol/l)

B. Procédure :

Dans un premier temps, les VLDL et les LDL contenue dans le sérum sont précipités comme suit :

Sérum	500 µl
Reactif précipitant	50 µl

On laisse notre échantillon pendant 10 minutes à l'air libre puis faire la centrifugation à 1798 g pendant 10 min, le dosage est effectué sur le surnageant comme suit :

	Blanc	Etalon	Echantillon
Etalon	/	10 µl	/
Echantillon	/	/	10 µl
Réactif	1,0 ml	1,0 ml	1,0 ml

Après une incubation (7min, 37°C), la lecture est effectuée à longueur d'onde 505nm

2.4. Evaluation du cholestérol des LDL :

La formule de Friedewald (1972) permet de calculer le LDL-C :

$$\text{CHOL LDL (g/l)} = \text{CHOL TOTAL} - (\text{CHOL HDL} + \text{TRIGLYCERIDES} / 5)$$

Toutefois cette formule n'est valable que si :

- les chylomicrons sont absents
- les TG soient inférieures à 3,5 g/l (4 mmol/l)
- une dyslipoprotéinémie de type III est également absent (**Hamma, 2014**).
- Les normes:** 0,80g/l – 1,80g/l (2,06-4,65mmol/l)

2.5. Evaluation de l'index d'athérogénicité :

Afin d'apprécier le risque lipidique, nous avons calculé l'index d'athérogénicité (IA = CT/C-HDL), un risque étant considéré comme élevé si l'index est supérieur ou égal à 5, d'après la littérature médicale.

Nous avons essayé de notre part d'apprécier le rapport (C-LDL /C-HDL) dont nous allons étudier la corrélation avec l'index d'athérogénicité.

La dyslipidémie est définie selon le guideline « Adult Treatment Panel III » (ATP III) du programme d'éducation nationale du cholestérol (NCEP) (**Cofan et al, 2006**), par l'un des facteurs suivants : C-LDL>3,4mmol/L, C-HDL < 1,04 mmol/L, TG > 1,70 mmol/L.

3. Les analyses statistiques :

Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne \pm écart type. Les variables qualitatives en pourcentage.

La comparaison des moyennes est appréciée par le test de Student t au niveau de confiance de 95% (risque d'erreur de 0,05%), ainsi une différence avec probabilité inférieure à 0,05 est considérée comme significative. Celle des proportions est valide par un test Chi carré inférieur au risque d'erreur fixe la aussi à 0,05.

Tous les calculs ont été effectués sur le logiciel libre « R » et « Rstudio » de Open office et sont présentés en annexe.

Chapitre 3:
Résultats et discussion.

1. Résultats :

La comparaison des moyennes des concentrations des paramètres lipidiques entre les sujets en hémodialyse chronique et les témoins a montré une différence significative pour les taux des triglycérides, de cholestérol HDL et de l'index d'athérogénicité (tableau 3).

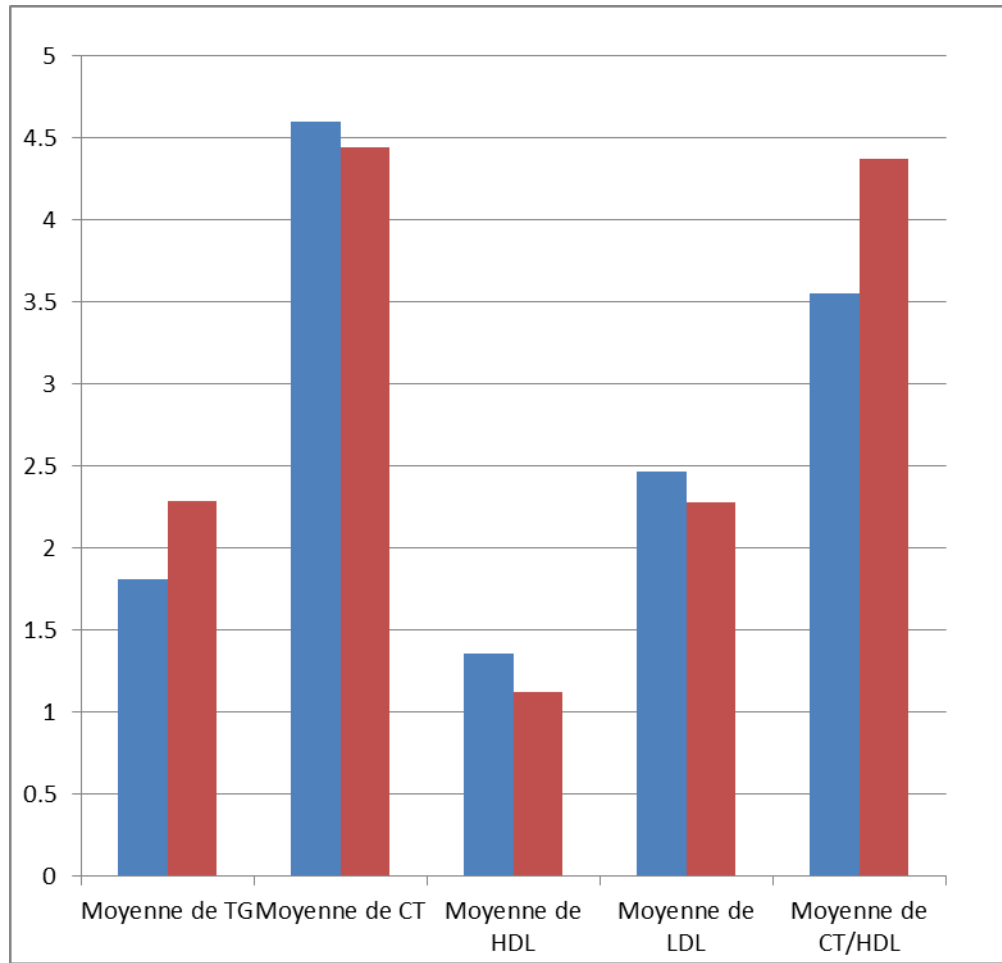
Il est à noter que la moyenne des triglycérides est significativement plus importante chez les hémodialysés chroniques que chez le groupe témoin, et que la moyenne du C-HDL est significativement moins importante (voir diagramme).

Tableau 3: Paramètres lipidiques chez le groupe des hémodialysés et le groupe témoin.

	Hémodialysés	Témoins	P
Age	47,75±17,32	43,90±19,60	NS
Sexe (H/F)	34/26	24/36	NS
TG (mmol/L)	2,28±0,95	1,81±0,74	<< 0,05
C.T (mmol/L)	4,44±1,15	4,60±1,04	NS (P>>0,05)
HDLc	1,12±0,36	1,36±0,35	<< 0,05
LDLc	2,28±1,02	2,47±1,04	NS (P>>0,05)
IA (CT/ HDLc)	4,37±1,80	3,55±0,98	<< 0,05
le rapport (LDLc / HDLc)	2,30±1,32	2,05±1,05	NS (P>>0,05)

- NS : Non Significatif. P : valeur « p » du test considéré (probabilité).

La prévalence instantane de la dyslipidémie chez les hémodialysés est de 35/60, ce qui représente 58%.



(■ Groupe Témoin ; ■ Groupe Hémodialysés)

Figure 10 : Comparaison des paramètres lipidiques entre le groupe des hémodialysés chroniques et le groupe témoin.

Constatation et prévalance de la dyslipidémie :

Les altérations lipidiques les plus marqués HDLc ($<1,04\text{mmol/L}$), (triglycérides $>1,70\text{ mmol/L}$) et (LDL-C $>3,4\text{ mmol/L}$).

L'index d'athérogénéité (CT/C.HDL) moyen est de 4.37 mmol/L VS 3.55 mmol/L chez hémodialysés, témoins, et le taux de population présentent un $\text{IA} \geq 5$ est de 38% ($23/60$) alors qu'il est de 16% seulement dans le groupe témoins.

2. Discussions : (Voir aussi l'étude statistique en annexe)

Les perturbations qualitatives et quantitatives des paramètres lipidiques sont communes chez les urémiques chroniques au stade d'hémodialyse (**Mollin, 2000 ; Shoji et al, 1998**). La prévalence de la dyslipidémie chez les hémodialysés chroniques varie selon les études, elle est de 40% dans l'étude rapportée par foxet *al* (2004), de 63% dans la série de cofan et *al* (2006) et de 67% dans celle de kronenberg et *al* (2003). Dans notre étude, elle est de 58%, ce qui confirme ce qui a été décrit dans la littérature.

Le profil de la dyslipidémie chez les hémodialysés chroniques se caractérise par une hypertriglycéridémie et une baisse du HDL-cholestérol, les taux du cholestérol total et du LDL-cholestérol sont habituellement normaux ou légèrement augmentés (**Cofan et al, 2006 ; Wanner et al, 2001**).

L'hypertriglycéridémie est l'anomalie lipidique la plus fréquente chez les hémodialysés (**Cofan et al, 2006**), cette anomalie est rencontrée chez 20 à 70% des patients (**Mollin, 2000**). Dans notre étude les sujets hémodialysés chroniques ont présenté une augmentation significative des concentrations des triglycérides ; cette hypertriglycéridémie a concerné 61% des patients.

En ce qui concerne le cholestérol et conformément aux données de la littérature, l'anomalie la plus significative a été la baisse du cholestérol dans le groupe des hémodialysés cette anomalie a concerné 50 des cas. Cette baisse est caractéristique chez les urémiques chroniques et intéressent notamment la sous fraction HDL₂ (**Shoji et al, 2006**). L'hypertriglycéridémie, l'augmentation du catabolisme de l'ApoAI et la diminution de l'activité plasmatique de la LPL, de la HTGL et de la LCAT, sont les facteurs des perturbations du métabolisme du cholestérol HDL. En revanche, la cholestérolémie totale et le taux de cholestérol LDL n'ont pas montré de différence significative avec le groupe Témoin (**Shoji et al, 2006 ; Laconr et al, 1993**). Malgré l'absence d'anomalie quantitative on ne peut exclure l'éventuelle présence de perturbations qualitatives des particules LDL qui en augmenterait l'athérogénicité. L'accentuation de la susceptibilité oxydative du LDL et l'accumulation de la petite sous fraction dense fortement athérogène du LDL (sous classe LDL-6) ont été décrites (**Wanner et al, 2001 ; Rojman et al, 1998**). De plus la lipoprotéine (a) Lp(a) est constamment élevée, avec des taux particulièrement élevés chez les patients en dialyse (**Cofan et al, 2006**).

Près de 50% des patients hémodialysés chroniques ont plus de 2 paramètres dyslipidémiques (Kronenberg et al, 2003 ; Ovaschming et al, 2001).Cependant, les concentrations de certains paramètres lipidiques ont des pouvoir prédictifs en fonction des études, vis-à-vis des événements cardiovasculaires (Frey et al, 1998 ; Vaziri, 2009 ; Yamamoto et Kon, 2009).

L'utilisation de certain rapport a été préconisée pour rendre compte du risque d'athérogénicité. Dans notre étude, nous avons utilisé l'index d'athérogénicité (IA= CT/C-HDL). Les hémodialysés chroniques ont présenté une augmentation significative de l'IA par rapport au groupe témoin et cela est expliqué par la baisse significative du HDL-C par rapport aux témoins.Un IA supérieur ou égale à 5 est faveur d'un risque élevé d'athérogénicité.

Dans le groupe d'hémodialysé et, si on rapproche certain valeurs à 4 très proche de 5, l'IA était ≥ 5 dans 38%des cas. L'autre indice, expriment le rapport LDL-C/HDL-C, n'a pas montré de corrélation significative avec l'IA, au seuil de confiance à 95 %.

Notre étude a démontré qu'il existe une corrélation entre la dialyse et dyslipidémie en plus IA confirme le risque athérogénique par rapport à la population témoin.d'autre étude tunisienne en dosant en plus Lp(a), Lp(b), CRP, trouve que la CRP joue un rôle dans l'inflammation d'où fibrose rapide et athérosclérose et IA (CT/HDL-C) comme marqueur. De même l'étude marocaine n'apporte rien de nouveau par apport à notre étude toujours un IA identique et une prévalence de 80% alors que la nôtre et 58% .

Les études française canadienne et allemande conseille l'utilisation des hypolipemiants comme traitement pour diminuer les triglycérides et LDL source du risque athérogène.

Conclusion générale.

La relation entre la dyslipidémie et l'athérosclérose, d'une part, et le risque cardiovasculaire, d'autre part, est actuellement démontrée.

Or, il est démontré aussi, que cette dyslipidémie est élevée chez les urémiques chroniques, et les anomalies les plus caractéristiques sont l'hypertriglycéridémie et la baisse du cholestérol des lipoprotéines de haute densité(C-HDL).

La dyslipidémie constitue un facteur modifiable de morbi-mortalité chez les hémodialyses chroniques, son contrôle doit être strict par l'utilisation des règles hygiéno-diététiques et des médicaments hypolipémiant permettant d'instaurer une stratégie de prévention du risque cardiovasculaire.

Les paramètres lipidiques explorés dans notre étude, en particulier l'indice d'athérogénicité peuvent être utilisés comme marqueurs de diagnostic et de surveillance de la dyslipidémie dans les insuffisances rénales chroniques.

Références bibliographiques.

- Aparicio M., 2000.** Traitement des dyslipidémies de l'IRC : place respective des statines et de la diététique, *néphrologie* V.21 n°7, 381-382.
- Ayedi F., 2008.** Métabolisme des lipoprotéines plasmatiques, pp 3.
- Batta F., 2013.** L'huile d'argan : quel bénéfice dans l'amélioration des facteurs de risque cardiovasculaire chez l'hémodialyse chronique, thèse pour l'obtention du diplôme de spécialité en médecine, pp 5.
- Bauters C., 2001.** Physiopathologie de l'athérosclérose, pp 1-2-3.
- 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 pour obtenir le grade de docteur en université de bourgogne, pp 19.
- Bertrand R., 2014.** Le patient transplanté rénal : Traitements immunosuppresseurs, rôles et conseils du pharmacien d'officine, pp 29.
- Bobik A., 2008.** Apolipoprotéine CIII et Athérosclérose Au-delà des effets sur le métabolisme lipidique, pp 1-2.
- Boukadoum A., 2007.** Effet supplémentation en acide gras polyinsaturée oméga 3 sur la dyslipidémie chez les patients atteints l'insuffisance rénale chronique en phase pré-dialytique, de l'ouest d'algerien, mémoire de magister en nutrition clinique et métabolique, pp 7.
- Bouzidi N., 2012.** Effet d'une supplémentation en oméga 3 sur la dyslipidémie, le statut redox et quelques marqueurs de l'inflammation chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique, mémoire de doctorat en nutrition clinique et métabolique, pp 5-6.
- Cofan F., Vela E., Cléries M., 2006.** Collaborative Study Group for dyslipidemia. Atherosclerosis; 184, 94-102.
- Cofan F, Vela E, Cléries M. 2006.** Analysis of dyslipidemia in patients on chronic hemodialysis in catalonia. Atherosclerosis; 184, 94-102.
- Elliott D., Hervé Lefebvre H., 2006.** Insuffisance rénale chronique : importance de la nutrition; A4408.0508.FR, pp 257.
- Fox CS3., Longenecker JC., Powe NR., et al., 2004.** Under-treatment of hyperlipidemia in a cohort of United States Kidney dialysis patients. *Clin Nephrol*; 61, 299-307.
- Frey J., Couderc R., 1998.** Valeur sémiologique du cholestérol-LDL et de l'apolipoprotéine B dans le risque athéromateux. *Ann Biol Clin (Paris)*; 56, 517-20.
- Goldberg, I. J., 1996.** Lipoprotein lipase and lipolysis: central roles in lipoprotein metabolism and atherogenesis. *J Lipid Res* ; 37, 693-707.

- Gonbert S., Giral P., 2000.** Dyslipidémies et patients néphrologiques, Act. Med.int.hypertension (12) n°9 ; 527-528.
- Hague J.C., 2004.** Contribution de la protéine de transfert des esters de cholestérol à l'hétérogénéité des particules LDL dans l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote.
- Hamma S.A., 2014.** Métabolisme des lipoprotéines, pp 2-3.
- Hamma S.A., 2014.** Exploration des lipides et lipoprotéines, pp 3-4.
- Henry N., Ginsberg, MD., 2011.** Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology ; 31, 471-473
- Ingram A.J., Parbtani A., Churchill DN.,1998.** Effects of two low-flux cellulose acetate dialysers on plasma lipids and lipoproteins – a cross-over trial. Nephrol Dial Transplant; 13, 1452-7.
- Jocelyne M., Philippe Z., 2004.** Insuffisance rénale chronique (253), pp 1-2.
- Journois D., 2006.** Epuration extra-rénale en réanimation, pp 14.
- Kessler M., 2002.** Pathologie cardiovasculaire de l'insuffisance rénale chronique terminale- aspects épidémiologiques, néphrologie V.23 n°7, 359-362.
- Kronenberg F., Lingenhel A., Neyer U., et al., 2003.** Prevalence of dyslipidemic risk actors in hemodialysis and CAPD patients ; Suppl.63 : S113-6
- Lacour B, Massy ZA ., Jungers P., Drucke T., 1993.** Anomalies du métabolisme des lipoprotéines dans l'insuffisance rénale chronique. Néphrologie ; 14, 75-90.
- Lavergne., 2012.** Anatomie pathologique cardiovasculaire athérosclérose, pp 16.
- Lee DM, Knight-Gibson C., Samuelsson O., et al., 2002.** Lipoprotein particle abnormalities and the impaired lipolysis in renal insufficiency. Kidney Int; 61, 209-18.
- Lehmann Che., 2012.** Lipoprotéines, cholestérol et dyslipidémies, pp 11-12-13-14.
- Magali F., 2005.** Prise en charge chirurgicale de 19 hyperparathyroïdie secondaire dans l'insuffisance rénale chronique: à propos de 230 cas, mémoire de docteur en médecine, pp 30.
- Masson E. ,2012.** Héparine : Structure, propriétés pharmacologique et actifs, pp 6.
- Matthieu L., 2006 .**Caractérisation d'une nouvelle apolipoprotéine humaine, L'apo O, mémoire de docteur en pharmacologie, pp 67.
- Miek C. Jong, Marten H. Hofker, Louis M. Havekes., 2016.** Role of Apo Cs in Lipoprotein Metabolism unctional Differences Between ApoC1, ApoC2, and ApoC3, pp 475
- Moberly J.B., 1997.** Origine et traitement des dyslipidémies en dialyse péritonéale continue ambulatoire, BDP v 7 n° 3, 51-52.

- Moulin B., 2000.** Anomalies lipidiques au cours de l'insuffisance rénale: conséquences sur la progression de l'insuffisance rénale et le risque cardiovasculaire, *néphrologie* V.21 n°7, 339-341.
- Nature Reviews Immunology 13, 709–721., 2013.** doi: 10.1038/nri3520 Published online 02 September 2013).
- Ottosson P, Attman PO, Knight C, et al., 2001.** Do highflux dialysis membranes affect renal dyslipidemia. *ASAIO J* ; 47, 229-34.
- Pagniez D., 2000.** Profils lipidiques en dialyse péritonéale, *néphrologie* V.21 n°7, 361-362.
- Pallot J.L., 2007.** Anticoagulation et épuration extra rénale, pp 1-2.
- Pulinilkunnil T., Rodrigues B., 2006.** Cardiac lipoprotein lipase: metabolic basis for diabetic heart disease. *Cardiovasc Res* 69, pp 329-340.
- Quaschnig T., Krane V., Metzger T., Wanner C., 2001.** Abnormalities in uremic lipoprotein metabolism and its impact on cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis*; 38:S14-9
- Radermacher L., 2004.** Guide pratique d'hémodialyse, pp 100-110.
- Rajman I, Harper L, McPake D, Kendall MJ, Wheeler DC. 1998.** Low-density lipoprotein subfraction profiles in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*; 13, 2281-7.
- Raisonnier A. ,2003.** Biochimie Métabolique et Régulations, pp 94-95.
- Romina., 2011.**Item128 : athérogenèse, athérome : Epidémiologie et traitement, collège de enseignent de medcine vasculaire et de chirurgie vasculaire, pp 3.
- Semmane O., 2009.** Etude des marqueurs biologiques (lipide, homocysteine, CRP) et génétique (MTHFR) à dans l'infarctus myocarde (IDM), mémoire de magister en génétique des pathologie humains, pp 18.
- Shoji T, Ishimura E, Inaba M, Tabata T, Nishizawa Y., 2001.** Atherogenic lipoproteins in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis*; 38: S30-3.
- Shoji T., Nishizawa Y., 2006.** Plasma lipoprotein abnormalities in hemodialysis patients- clinical implications and therapeutic guidelines. *Ther Apheresis Dialysis* ; 10, 305-15.
- Teta D., Stoermann.Chopard C., 2007.** HPTS hyperthyroïdie secondaire –Activité excessive de la glande parathyroïdieà la suite d'une insuffisance rénal chronique, pp 3-5-6-7-9-10
- Taleb-Belkadi W., 2009.**Effet de l'hémodialyse et dialyse péritonéal sur la peroxydation lipidique et protéique, la défense antioxydante et les marqueurs de l'inflammation, chez les patients atteints l'insuffisance rénale chronique, thèse de magister en nutrition clinique et métabolique, pp 22-24.

- Tornero F., Garcia-Garzon A., Rincon B., et al., 2000.** Apolipoprotein C-II and C-III anomalies in normolipemic and hyperlipemic patients with chronic kidney failure. *Nefrologia*; 20, 47-53.
- Trombettia A., Stoermann-Chopardb C., Ferraria S., Saudanb P., Chevalleya T., BinetbI., Brigitte U., Rizzolia R., Martinb P-Y., 2003.** Prévention des complications osseuses de patients en insuffisance rénale chronique (1ère partie), pp 263.
- Vallée M., 2011.** Prise en charge optimale de l'insuffisance rénale chronique- priorité n° 1 : réduction du risque cardiovasculaire, pp 61.
- Vaziri D-N., 2009.** Causes of dysregulation of lipid metabolism in chronic renal. *Semin Dial*; 22, 644-51.
- Verzola A., Perini L., Gatto S., Gilli P., Bedani PL., 1998.** Causes and risks of hyperlipidemia during dialysis and after renal transplantation. *Recenti Prog Med*; 89, 590-7.
- Vikram J.,Koji U.,Vasanthi N., Vasanthi N.,2012.** Pathophysiology of Lipoprotein Oxidation, pp384
- Wanner C., Quaschnig T., 2001.** Dyslipidemia and renal disease: pathogenesis and clinical consequences. *Curr Opin Nephrol hypertens*; 10, 195-210.
- Yamamoto S., Kon V., 2009.** Mechanisms for increased cardiovascular disease in chronic kidney dysfunction. *Curr Opin Nephrol Hyperten*; 18, 181-8.
- Ziada H., 2006.** Polymorphisme de l'Apolipoprotéine E dans les infarctus du myocarde et dans la population générale de Constantine, mémoire de magister en génétique moléculaire, pp 4-9-10-11-12-15.

Annexe

Tableau 01: représente les valeurs des échantillons des malades dialysés.

N	Sex	Age (ans)	antec.path	dial	duree.dial (mois)	Trg mmol/l	Chst mmol/l	Hdlc mmol/l	Ldlc mmol/l	Rap cthdl	Rap lhdlc
1	H	13	ALPORT	1	15	1.76	3.21	0.36	2.02	8.85	5.57
2	H	11	ALPORT	1	15	2.78	6.79	0.80	4.69	8.45	5.83
3	H	22	ALPORT	1	19	2.58	3.78	0.41	2.18	9.12	5.25
4	F	21	ALPORT	1	27	2.57	5.00	0.65	3.16	7.72	4.88
5	F	23	HTA	1	47	1.80	2.41	0.60	0.98	4.04	1.65
6	F	18	ALPORT	1	34	1.38	3.63	0.83	2.15	4.37	2.59
7	F	30	HTA	1	48	1.37	4.53	1.17	2.72	3.88	2.33
8	H	46	HTA	1	48	0.87	2.87	0.67	1.79	4.26	2.65
9	H	45	HTA-DIAB	1	28	2.05	3.19	0.70	1.53	4.55	2.18
10	F	44	LED	1	145	2.67	4.66	1.14	2.28	4.09	2.00
11	H	35	HTA-DIAB	1	26	3.44	4.25	0.65	2.02	6.56	3.12
12	H	29	NPI	1	40	2.51	3.89	0.98	1.74	3.94	1.76
13	H	46	HTA	1	166	2.77	4.90	1.09	2.54	4.50	2.33
14	F	45	ALPORT	1	43	1.62	4.71	0.91	3.19	5.20	3.51
15	F	26	GNC	1	112	1.62	4.12	0.66	1.71	6.24	2.59
16	H	34	GNC-HTA	1	36	3.89	5.44	0.60	3.06	9.13	5.13
17	H	46	GNA	1	106	1.19	3.65	0.75	2.36	4.86	3.13
18	F	38	HTAG	1	58	1.99	4.66	0.98	3.21	4.73	3.26
19	H	44	HTA	1	110	1.13	2.28	1.01	0.75	2.25	0.74
20	H	34	HTA	1	75	0.97	3.86	0.96	2.20	4.02	2.29
21	F	33	PURH	1	144	2.66	6.22	1.06	4.38	5.85	4.12
22	H	32	NPInt	1	118	3.91	5.36	1.03	2.02	5.20	1.96
23	H	35	GNC	1	94	2.51	5.98	1.14	3.68	5.25	3.22
24	H	38	HTA	1	147	4.75	5.43	1.04	2.22	5.22	2.13
25	F	26	ALPORT	1	50	2.70	5.05	1.06	2.75	4.75	2.58
26	F	44	HTAG-LED	1	239	2.11	3.99	1.32	1.68	3.01	1.27
27	H	31	HTA	1	41	2.11	4.35	1.17	2.20	3.73	1.88
28	F	43	HTA	1	18	1.71	6.24	1.17	3.73	5.47	3.18
29	H	59	HTA	1	18	2.54	5.67	1.76	2.62	3.22	1.48
30	H	53	HTA	1	49	2.73	4.20	1.32	1.61	3.17	1.21

31	F	65	HTA	1	20	3.16	5.44	0.98	3.00	5.52	3.05
32	H	48	HTA	1	99	2.68	4.51	1.14	2.12	3.95	1.86
33	F	55	NPI	1	100	1.56	4.17	1.32	3.13	3.15	2.37
34	H	55	NPD	1	107	1.32	2.02	1.19	0.21	1.69	0.17
35	F	62	HTA	1	94	2.11	5.10	1.58	2.54	3.22	1.60
36	H	49	PKR	1	111	1.38	2.38	1.06	0.67	2.24	0.63
37	H	46	HTA	1	15	5.60	4.83	1.09	2.36	4.43	2.16
38	H	54	HTA-DIAB	1	34	2.97	4.74	1.32	2.05	3.58	1.54
39	H	52	NPI	1	15	0.72	4.61	1.40	2.87	3.29	2.05
40	H	63	HTA-DIAB	1	14	3.68	4.11	0.67	2.10	6.13	3.13
41	H	65	HTA	1	30	2.02	7.43	1.27	5.23	5.85	4.12
42	F	49	HTA	1	25	2.09	4.79	2.25	1.58	2.12	0.70
43	F	59	PKR	1	136	2.35	5.96	1.58	3.29	3.77	2.08
44	H	64	HTA	1	76	1.83	3.52	1.01	1.66	3.48	1.64
45	H	61	HTA	1	48	0.68	2.46	1.37	0.78	1.79	0.56
46	F	59	HTA-DIAB	1	110	2.08	4.56	1.48	2.12	3.08	1.43
47	F	58	NPI	1	124	3.29	5.08	1.17	2.38	4.34	2.03
48	F	62	PKR	1	100	2.92	4.58	0.91	2.33	5.05	2.57
49	F	55	HTA	1	73	1.44	3.76	1.04	2.05	3.62	1.97
50	H	55	NAS	1	148	2.67	4.25	1.32	1.68	3.21	1.27
51	H	58	HTA-DIAB	1	16	1.12	2.93	1.50	0.91	1.94	0.60
52	H	85	NPI	1	15	1.53	3.19	1.42	1.06	2.23	0.74
53	H	68	NPI	1	174	3.37	6.92	1.01	4.35	6.84	4.30
54	F	69	HTA	1	15	2.75	5.10	1.05	2.28	4.85	2.17
55	F	73	HTA	1	83	1.98	4.07	1.37	1.79	2.96	1.30
56	F	69	NPD	1	27	1.89	4.40	1.30	2.23	3.40	1.72
57	F	77	HTA	1	27	3.23	4.38	2.07	0.80	2.11	0.38
58	H	81	HTA	1	29	2.58	3.44	1.79	0.47	1.92	0.26
59	H	75	HTA	1	25	1.70	4.56	1.58	2.20	2.88	1.39
60	F	30	GRAF	1	0	1.70	5.16	1.26	3.52	4.09	2.79

Tableau 02: représente les valeurs des témoins de notre étude.

61	H	48	RAS	0	0	2.83	4.35	1.14	1.92	3.81	1.68
62	H	32	RAS	0	0	2.23	5.02	1.79	2.25	2.81	1.26
63	H	14	RAS	0	0	1.83	3.63	1.01	1.79	3.58	1.76
64	F	33	RAS	0	0	2.71	3.60	1.04	1.32	3.47	1.27
65	F	25	RAS	0	0	1.79	4.64	1.66	2.15	2.79	1.26
66	F	38	RAS	0	0	1.90	3.37	0.96	1.53	3.51	1.59
67	F	78	DIAB	0	0	2.90	7.11	1.17	4.62	6.07	3.95
68	H	21	RAS	0	0	1.80	3.65	0.96	1.86	3.81	1.94
69	H	26	RAS	0	0	1.83	3.63	1.01	1.79	3.58	1.76
70	H	82	HTA- DIAB	0	0	4.12	6.19	1.24	2.10	4.98	1.80
71	F	67	HTA- DIAB	0	0	1.18	3.44	0.91	0.62	3.80	0.68
72	H	64	DIAB	0	0	2.25	5.80	1.24	3.29	4.66	3.25
73	H	12	RAS	0	0	0.75	3.54	1.74	2.44	2.03	1.40
74	F	58	HTA	0	0	1.71	3.60	1.04	1.32	3.47	1.25
75	F	39	RAS	0	0	1.79	4.64	1.66	2.15	2.79	1.29
76	F	74	RAS	0	0	3.13	6.16	1.27	3.65	4.85	3.43
77	F	44	RAS	0	0	1.90	3.37	0.96	1.53	3.51	1.59
78	F	65	DIAB	0	0	2.90	7.11	1.32	4.62	5.38	3.50
79	F	28	RAS	0	0	1.65	4.30	0.93	2.59	4.61	2.77
80	H	33	RAS	0	0	1.71	5.70	1.35	4.09	4.23	5.09
81	H	39	RAS	0	0	2.09	3.68	0.85	1.86	4.30	2.18
82	F	32	RAS	0	0	1.89	3.37	1.61	0.91	2.09	0.56
83	H	55	RAS	0	0	3.30	2.98	0.96	0.52	3.10	0.54
84	F	42	RAS	0	0	1.89	4.77	2.36	1.53	2.02	0.64
85	F	81	HTA	0	0	2.35	4.22	0.96	2.18	4.40	2.27
86	H	48	RAS	0	0	1.59	5.49	1.35	3.86	4.07	4.25
87	H	66	RAS	0	0	2.42	4.51	1.42	2.51	3.16	2.62
88	H	52	RAS	0	0	1.93	6.48	1.48	4.12	4.38	2.78
89	F	68	RAS	0	0	2.37	3.76	1.06	1.09	3.53	1.02
90	F	71	DIAB	0	0	2.49	4.45	1.17	1.14	3.82	0.97
91	F	39	RAS	0	0	1.77	3.42	1.50	2.07	2.27	4.00
92	F	33	RAS	0	0	1.67	4.53	1.22	3.87	3.71	3.17
93	F	25	RAS	0	0	1.55	4.18	1.55	2.91	2.69	1.87

94	H	22	RAS	0	0	1.21	3.68	1.04	2.36	3.55	3.03
95	H	28	RAS	0	0	0.94	4.61	1.30	3.13	3.56	3.02
96	H	19	RAS	0	0	0.89	4.20	1.58	2.20	2.65	1.39
97	F	58	RAS	0	0	2.34	4.53	1.89	1.58	2.39	0.83
98	F	20	RAS	0	0	0.98	3.60	1.86	1.30	1.93	0.69
99	H	18	RAS	0	0	1.13	4.84	2.54	1.81	1.90	0.71
100	F	62	RAS	0	0	2.10	5.36	1.09	3.32	4.92	3.04
101	F	63	RAS	0	0	1.95	6.19	1.76	3.52	3.51	2.00
102	F	48	RAS	0	0	0.82	7.67	1.19	6.09	6.43	5.10
103	F	41	RAS	0	0	1.05	4.92	1.35	3.08	3.65	2.28
104	H	44	RAS	0	0	1.19	5.31	1.37	3.39	3.86	2.47
105	F	83	HTA-DIAB	0	0	3.62	4.22	0.85	1.71	4.93	2.00
106	H	23	RAS	0	0	1.27	4.90	1.66	2.64	2.95	1.59
107	F	35	RAS	0	0	1.39	3.96	1.53	1.79	2.95	1.16
108	H	52	RAS	0	0	1.36	5.23	1.35	3.26	3.88	2.42
109	F	25	RAS	0	0	1.03	4.64	1.27	2.90	3.65	2.28
110	F	28	RAS	0	0	1.39	4.81	1.30	2.14	3.70	1.64
111	F	30	RAS	0	0	1.19	4.22	1.27	2.21	3.37	1.74
112	H	19	RAS	0	0	0.54	4.77	1.50	3.00	3.17	2.00
113	H	28	RAS	0	0	1.13	5.42	1.14	2.77	4.75	2.42
114	F	36	RAS	0	0	1.04	4.78	1.66	2.65	2.89	1.59
115	F	33	RAS	0	0	0.80	3.32	1.55	2.95	2.13	1.90
116	F	42	RAS	0	0	1.07	4.97	2.05	2.43	2.43	1.18
117	F	37	RAS	0	0	1.76	4.70	1.27	2.63	3.70	2.07
118	F	61	DIAB	0	0	2.07	4.36	1.35	2.06	3.22	1.52
119	F	66	RAS	0	0	1.83	3.05	1.22	2.09	2.50	1.71
120	H	81	HTA-DIAB	0	0	2.51	5.17	1.63	2.99	3.17	1.83

Rapport Statistique de l'Etude cas-témoin

4 mai 2016

1. Ouverture du fichier et Visualisation des principales caractéristiques.

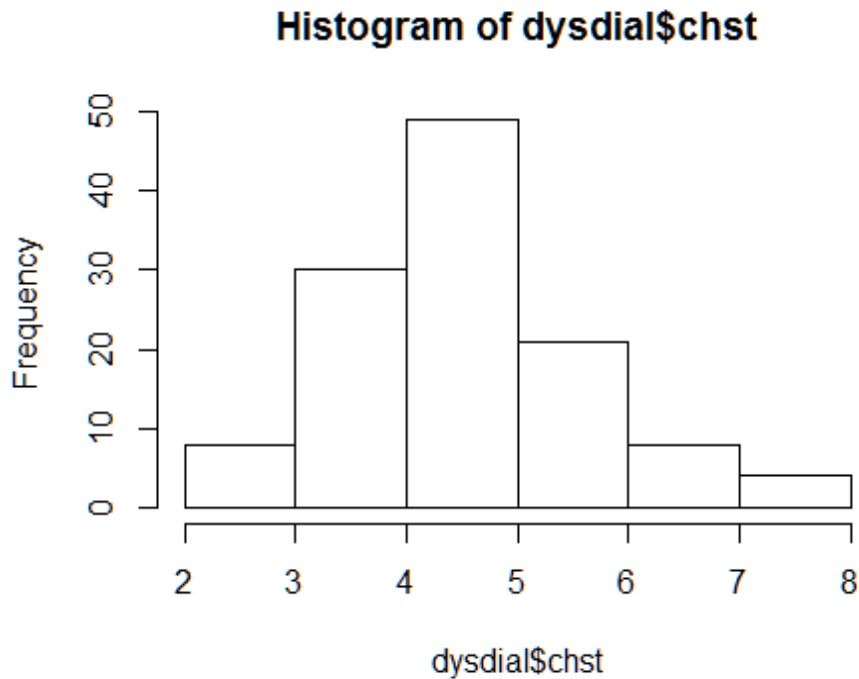
```
## 'data.frame': 120 obs. of 11 variables:
## $ sex : Factor w/ 2 levels "F","H": 2 2 2 1 1 1 1 2 2 1 ...
## $ age : int 13 11 22 21 23 18 30 46 45 44 ...
## $ antec.path: Factor w/ 18 levels "ALPORT","DIAB",...: 1 1 1 1 7 1 7 ##
$ dial : int 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 ...
## $ duree.dial: int 15 15 19 27 47 34 48 48 28 145 ...
## $ trg : num 1.76 2.78 2.58 2.57 1.8 1.38 1.37 0.87 2.05 2.67 ##
$ chst : num 3.21 6.79 3.78 5 2.41 3.63 4.53 2.87 3.19 4.66 ## $
hdlc : num 0.36 0.8 0.41 0.65 0.6 0.83 1.17 0.67 0.7 1.14 ## $ ldlc
: num 2.02 4.69 2.18 3.16 0.98 2.15 2.72 1.79 1.53

## $rap.cthdl : num 8.85 8.45 9.12 7.72 4.04 4.37 3.88 4.26 4.55
## $rap.lhdlc : num 5.57 5.83 5.25 4.88 1.65 2.59 2.33 2.65 2.18 2 ...

## sex age antec.path dial duree.dial
## F:62 Min. :11.00 RAS :49 Min. :0.0 Min. : 0.00
## H:58 1st Qu.:31.75 HTA :27 1st Qu.:0.0 1st Qu.: 0.00
## Median :44.50 HTA-DIAB:10 Median :0.5 Median : 0.00
## Mean :45.83 ALPORT : 7 Mean :0.5 Mean : 33.38
## 3rd Qu.:61.00 NPI : 6 3rd Qu.:1.0 3rd Qu.: 48.00
## Max. :85.00 DIAB : 5 Max. :1.0 Max. :239.00
## (Other) :16
## trgchsthdlclldlc
## Min. :0.540 Min. :2.020 Min. :0.360 Min. :0.210
## 1st Qu.:1.387 1st Qu.:3.680 1st Qu.:1.010 1st Qu.:1.778
## Median :1.895 Median :4.530 Median :1.205 Median :2.200
## Mean :2.049 Mean :4.524 Mean :1.241 Mean :2.376
## 3rd Qu.:2.580 3rd Qu.:5.085 3rd Qu.:1.435 3rd Qu.:2.993
## Max. :5.600 Max. :7.670 Max. :2.540 Max. :6.090
##
## rap.cthdlrap.lhdlc
## Min. :1.690 Min. :0.170
## 1st Qu.:3.062 1st Qu.:1.390
## Median :3.700 Median :1.985
## Mean :3.962 Mean :2.178
## 3rd Qu.:4.678 3rd Qu.:2.772
## Max. :9.130 Max. :5.830
```

2. Distribution du variable "cholestérol" dans le groupe "Hémodialysé" et le groupe "Témoin".

```
Hist (dysdial$chst)
```



```
By (dysdial$chst,dysdial$dial,mean,na.rm=TRUE)
```

```
## dysdial$dial: 0
```

```
## [1] 4.602
```

```
## -----
```

```
## dysdial$dial: 1
```

```
## [1] 4.446167
```

```
By (dysdial$chst,dysdial$dial,sd,na.rm=TRUE)
```

```
## dysdial$dial: 0
```

```
## [1] 1.044417
```

```
## -----
```

```
## dysdial$dial: 1
```

```
## [1] 1.149662
```

Testons maintenant l'hypothèse qu'il y a une différence significative entre les deux groupes et ce en appliquant le test de "Student t". La condition étant dans ce cas, que les variances des deux distributions soient égales ou que la distribution de la variable dans toute la population soit normale, ce qui a été vérifié.

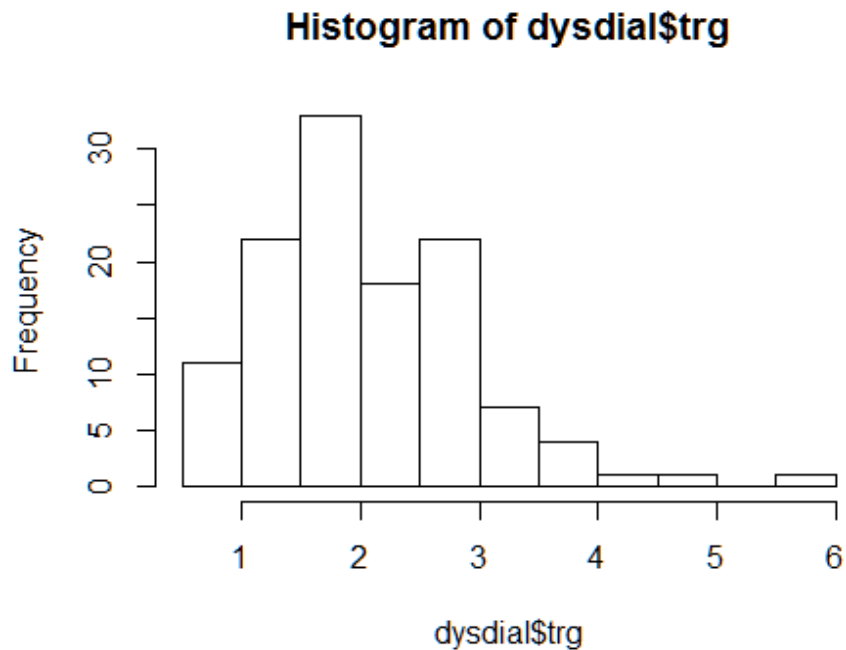
```
##
## Two Sample t-test
##
## data:  dysdial$chs by dysdial$dial
## t = 0.77714, df = 118, p-value = 0.4386
## alternative hypothesis: true difference in means is not equal to 0
## 95 percent confidence interval:
##  -0.2412535  0.5529202
## sample estimates:
## mean in group 0 mean in group 1
##      4.602000      4.446167
##
## Wilcoxon rank sum test with continuity correction
##
## data:  dysdial$chst by dysdial$dial
## W = 1881.5, p-value = 0.6707
## alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0
```

Le test correctif de "Wilcoxon" ou celui de "Welch" est utilisé lorsqu'on suspecte une non équivalence des deux variances.

Continuons maintenant la même procédure avec les variables restantes.

3. Distribution du variable "Triglycérides" dans le groupe "Hémodialysé" et le groupe "Témoin".

```
Hist (dysdial$trg)
```



```
By (dysdial$trg,dysdial$dial,mean,na.rm=TRUE)
```

```
## dysdial$dial: 0  
## [1] 1.813667
```

```
## -----
```

```
## dysdial$dial: 1  
## [1] 2.284833
```

```
By (dysdial$trg,dysdial$dial,sd,na.rm=TRUE)
```

```
## dysdial$dial: 0  
## [1] 0.7423553
```

```
## -----
```

```
## dysdial$dial: 1  
## [1] 0.9520727
```

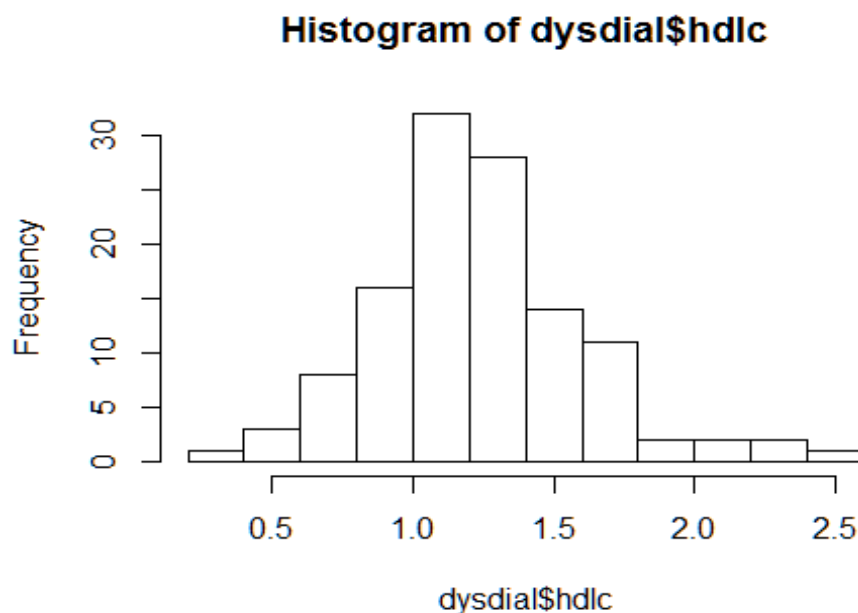
- Le test « t »

```
##  
## Two Sample t-test  
##  
## data: dysdial$trg by dysdial$dial  
## t = -3.023, df = 118, p-value = 0.003071  
## alternative hypothesis: true difference in means is not equal to 0  
## 95 percent confidence interval:  
## -0.7798112 -0.1625221  
## sample estimates:  
## mean in group 0 mean in group 1  
## 1.813667 2.284833
```

Une différence hautement significative, comme l'atteste la valeur de p très inférieur au seuil de confiance de 95%. Les triglycérides sont ainsi un marqueur fiable de la dyslipidémie chez les IRC hémodialysés.

4. Distribution du variable "Cholesterol HDL» dans le groupe "Hémodialysé" et le groupe "Témoin".

```
Hist (dysdial$hdlc)
```



```
By (dysdial$hdlc,dysdial$dial,mean,na.rm=TRUE)
```

```
## dysdial$dial: 0
```

```
## [1] 1.357667
```

```
## -----
```

```
## dysdial$dial: 1
```

```
## [1] 1.124833
```

```
By (dysdial$hdlc,dysdial$dial,sd,na.rm=TRUE)
```

```
## dysdial$dial: 0
```

```
## [1] 0.3522536
```

```
## -----
```

```
## dysdial$dial: 1
```

```
## [1] 0.3672458
```

-Testons sa fiabilité:

```
##
```

```
## Two Sample t-test
```

```
##
```

```
## data: dysdial$hdlc by dysdial$dial
```

```
## t = 3.5441, df = 118, p-value = 0.0005655
```

```
## alternative hypothesis: true difference in means is not equal to 0
```

```
## 95 percent confidence interval:
```

```
## 0.1027388 0.3629278
```

```
## sample estimates:
```

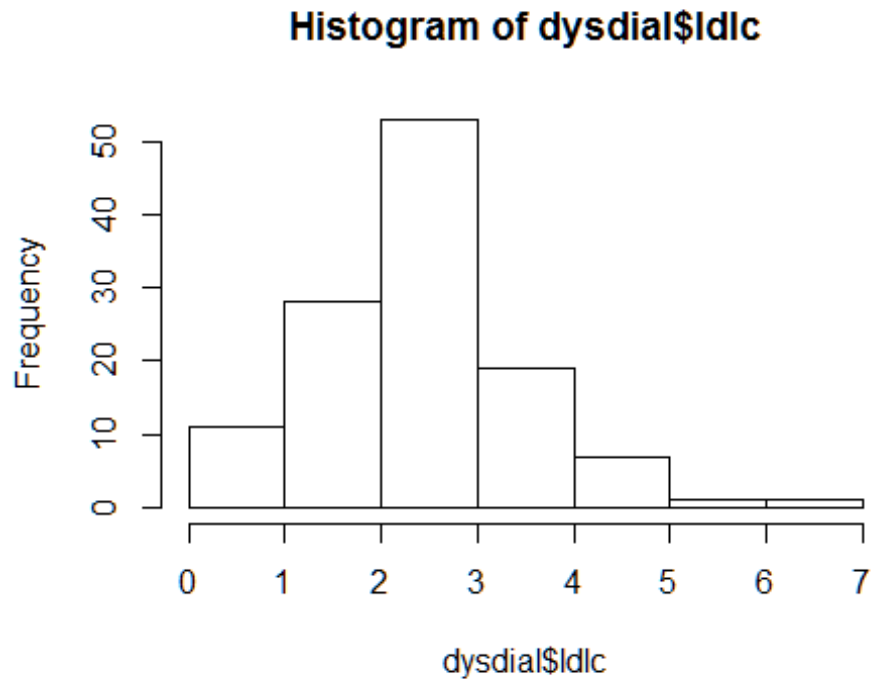
```
## mean in group 0 mean in group 1
```

```
## 1.357667 1.124833
```

Différence aussi hautement significative. En effet, tels que rapporté dans la littérature, les valeurs de ce paramètre sont très abaissées en cas de dyslipidémie et surtout chez les IRC en hémodialyse.

5. Distribution du variable "Cholesterol LDL» dans le groupe "Hémodialysé" et le groupe "Témoin".

```
Hist (dysdial$ldlc)
```



```
By (dysdial$ldlc,dysdial$dial,mean,na.rm=TRUE)
```

```
## dysdial$dial: 0
```

```
## [1] 2.47
```

```
## -----
```

```
## dysdial$dial: 1
```

```
## [1] 2.282167
```

```
By (dysdial$ldlc,dysdial$dial,sd,na.rm=TRUE)
```

```
## dysdial$dial: 0
```

```
## [1] 1.046026
```

```
## -----
```

```
## dysdial$dial: 1
```

```
## [1] 1.01945
```

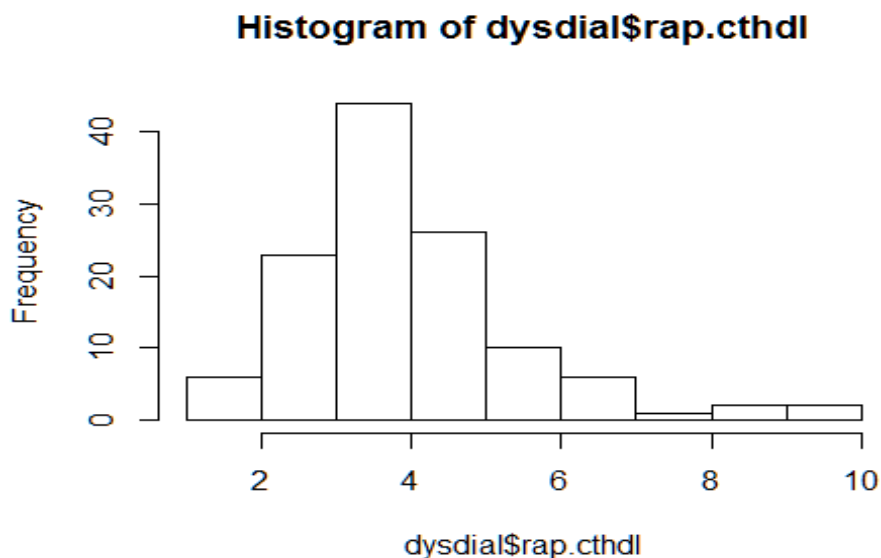
Les moyennes sont bien différentes avec des variances pas tout à fait équivalentes. En soumettant cette différence au test t normal et corrigé, on aura:

```
##
## Two Sample t-test
##
## data: dysdial$ldlc by dysdial$dial
## t = 0.99611, df = 118, p-value = 0.3212
## alternative hypothesis: true difference in means is not equal to 0
## 95 percent confidence interval:
## -0.1855804 0.5612471
## sample estimates:
## mean in group 0 mean in group 1
##      2.470000      2.282167
##
## Wilcoxon rank sum test with continuity correction
##
## data: dysdial$ldlc by dysdial$dial
## W = 1962.5, p-value = 0.3951
## alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0
```

Et, comme prévu, ce paramètre se comporte comme le "CT", ses valeurs sont normales ou un peu élevés mais sans différences significatives entre les groupes.

Voyons enfin, le comportement et la distribution de l'Indice d'Athérogénicité (IA), l'objectif de notre étude:

Hist (dysdial\$rap.cthd1)



```
By (dysdial$rap.cthdl,dysdial$dial,mean,na.rm=TRUE)
```

```
## dysdial$dial: 0
```

```
## [1] 3.550333
```

```
## -----
```

```
## dysdial$dial: 1
```

```
## [1] 4.372667
```

```
By (dysdial$rap.cthdl,dysdial$dial,sd,na.rm=TRUE)
```

```
## dysdial$dial: 0
```

```
## [1] 0.9853004
```

```
## -----
```

```
## dysdial$dial: 1
```

```
## [1] 1.802656
```

Les moyennes sont nettement différentes entre les deux groupes, et les valeurs sont uniformément distribuées selon l'importance de la dyslipidémie chez les deux groupes étudiés. Ce qui va être, normalement, attesté par les deux variantes du t test.

```
##
```

```
## Two Sample t-test
```

```
##
```

```
## data: dysdial$rap.cthdl by dysdial$dial
```

```
## t = -3.1006, df = 118, p-value = 0.002416
```

```
## alternative hypothesis: true difference in means is not equal to 0
```

```
## 95 percent confidence interval:
```

```
## -1.3475341 -0.2971326
```

```
## sample estimates:
```

```
## mean in group 0 mean in group 1
```

```
## 3.550333 4.372667
```

```
##
```

```
## Welch Two Sample t-test
```

```
##
```

```
## data: dysdial$rap.cthdl by dysdial$dial
```

```
## t = -3.1006, df = 91.364, p-value = 0.002568
```

```
## alternative hypothesis: true difference in means is not equal to 0
```

```
## 95 percent confidence interval:
```

```
## -1.3491249 -0.2955417
```

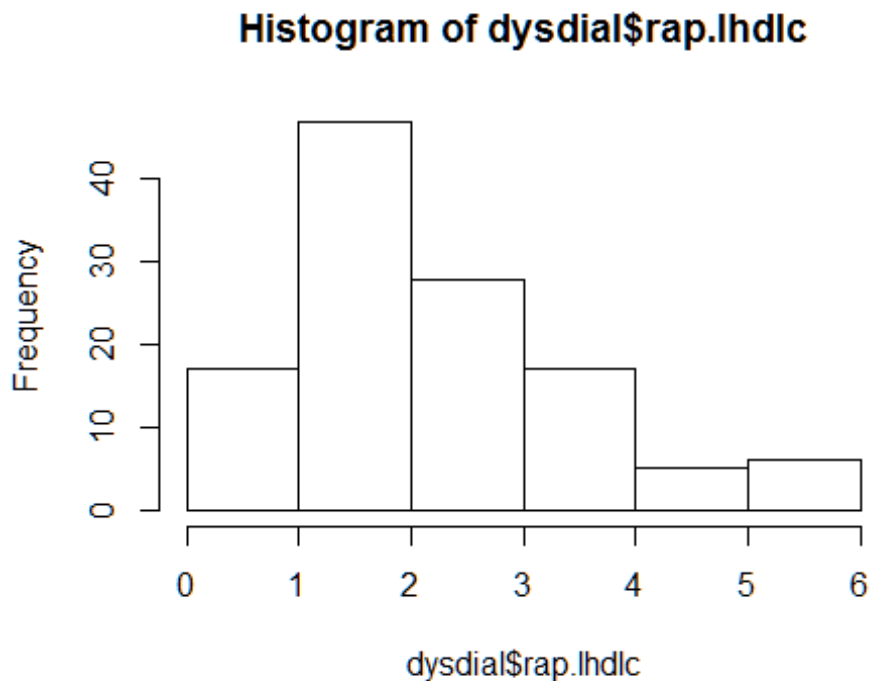
```
## sample estimates:
```

```
## mean in group 0 mean in group 1
```

```
## 3.550333 4.372667
```

En effet, la p-Value étant très, très inférieur au seuil d'erreur, qui est ici de 0.05, on ne peut qu'affirmer de la significativité de cette différence. Voyons enfin, ce que peut livrer un rapport un peu similaire mais non étudié jusque-là, celui du LDLc/HDLc, qu'on ne peut qualifier d'indice, parce que pas encore vérifié.

```
Hist (dysdial$rap.lhdlc)
```



```
By (dysdial$rap.lhdlc,dysdial$dial,mean,na.rm=TRUE)
```

```
## dysdial$dial: 0
```

```
## [1] 2.05
```

```
## -----
```

```
## dysdial$dial: 1
```

```
## [1] 2.306667
```

```
By (dysdial$rap.lhdlc,dysdial$dial,sd,na.rm=TRUE)
```

```
## dysdial$dial: 0
```

```
## [1] 1.054307
```

```
## -----
```

```
## dysdial$dial: 1
```

```
## [1] 1.321527
```

Les différents tests probablement applicables, pour ne laisser aucun doute :

```
##
## Two Sample t-test
##
## data: dysdial$rap.lhdlc by dysdial$dial
## t = -1.176, df = 118, p-value = 0.242
## alternative hypothesis: true difference in means is not equal to 0
## 95 percent confidence interval:
## -0.6888620 0.1755286
## sample estimates:
## mean in group 0 mean in group 1
##      2.050000      2.306667

##
## Welch Two Sample t-test
##
## data: dysdial$rap.lhdlc by dysdial$dial
## t = -1.176, df = 112.45, p-value = 0.2421
## alternative hypothesis: true difference in means is not equal to 0
## 95 percent confidence interval:
## -0.6890830 0.1757497
## sample estimates:
## mean in group 0 mean in group 1
##      2.050000      2.306667

##
## Wilcoxon rank sum test with continuity correction
##
## data: dysdial$rap.lhdlc by dysdial$dial
## W = 1566.5, p-value = 0.2213
## alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0
```

Aucun des tests n'a été satisfaisant pour cette variable. Procédons maintenant autrement, en transformant le "IA" en une variable binaire, en donnant l'instruction au logiciel « R » de considérer toutes les valeurs proches de 5 et + (=1) et ceux inférieurs à cette valeur (=0). Ainsi, on peut faire une régression logistique et la vérifier avec le test du Chi-2. La nouvelle variable est appelée « dial.b » dont on peut vérifier la création dans le tableau des données.

```
dysdial$dial.b<-ifelse(dysdial$rap.cthdl>4.5,1,0)
str(dysdial

## 'data.frame': 120 obs. of 21 variables:
## $ sex : Factor w/ 2 levels "F","H": 2 2 2 1 1 1 1 2 2 1 ...
## $ age : int 13 11 22 21 23 18 30 46 45 44 ...
## $ antec.path: Factor w/ 18 levels "ALPORT","DIAB",...: 1 1 1 1 7 1 7 ##
$ dial : int 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 ...
## $ duree.dial: int 15 15 19 27 47 34 48 48 28 145 ...
## $ trg : num 1.76 2.78 2.58 2.57 1.8 1.38 1.37 0.87 2.05 2.67 ##
$ chst : num 3.21 6.79 3.78 5 2.41 3.63 4.53 2.87 3.19 4.66 ## $
hdlc : num 0.36 0.8 0.41 0.65 0.6 0.83 1.17 0.67 0.7 1.14 ## $ ldlc
: num 2.02 4.69 2.18 3.16 0.98 2.15 2.72 1.79 1.53
## $rap.cthdl : num 8.85 8.45 9.12 7.72 4.04 4.37 3.88 4.26 4.55
## $rap.lhdlc : num 5.57 5.83 5.25 4.88 1.65 2.59 2.33 2.65 2.18 2 ## $
dial.b : num 1 1 1 1 0 0 0 0 1 0 ...
```

```
Table (dysdial$dial.b,dysdial$dial,deparse.level =2)
```

```
##          dysdial$dial
## dysdial$dial.b  0  1
##                0 50 37
##                1 10 23
```

Incluons cette instruction dans une nouvelle fonction «tab » pour faciliter le test χ^2 .

```
tab<-table(dysdial$dial.b,dysdial$dial,deparse.level =2)
```

```
prop.table(tab,2)
```

```
##          dysdial$dial
## dysdial$dial.b      0      1
##                0 0.8333333 0.6166667
##                1 0.1666667 0.3833333
```

```
chisq.test(tab)
```

```
##
## Pearson's Chi-squared test with Yates' continuity correction
##
## data:  tab
## X-squared = 6.0188, df = 1, p-value = 0.0141
```

Le test logistique s'est aussi montré concluant quant à l'existence d'une différence significative des deux indices entre "groupe hémodialyse" et "groupe témoin". Faisons dans ce cas une petite corrélation, pour déterminer "l'Odds-Ratio" évocateur du degré de risque que présente un groupe par rapport à l'autre pour développer la maladie.

```
## Warning: package 'Epi' was built under R version 3.2.4

##
## Attaching package: 'Epi'

## The following object is masked from 'package:base':
##
##   merge.data.frame

## 2 by 2 table analysis:
## -----
## Outcome      : 0
## Comparing    : 0 vs. 1
##
##      0  1    P(0) 95% conf. interval
## 0 50 37  0.5747  0.4691  0.6740
## 1 10 23  0.3030  0.1715  0.4774
##
##                                     95% conf. interval
##               Relative Risk: 1.8966  1.0963  3.2810
##               Sample Odds Ratio: 3.1081  1.3212  7.3117
## Conditional MLE Odds Ratio: 3.0784  1.2320  8.1807
##               Probability difference: 0.2717  0.0716  0.4342
##
##               Exact P-value: 0.0135
##               Asymptotic P-value: 0.0094
## -----
```

Le risque est comme on le voit, bien élevé (OR=3.07 dans les meilleurs des cas), ce qui veut dire que les IRC en hémodialyse courent 3 fois plus de risque de développer une "dyslipdémie" que le reste de la population non hémodialysées.

Continuons, maintenant avec le même raisonnement qu'au tout début de cette étude statistique, et voyons les corrélations que peuvent présenter les différentes variables (CT, TG, HDL et LDL) avec l'indice d'athérogénicité "IA".

➤ Triglycerides

```
By (dysdial$trg,dysdial$dial.b,mean,na.rm=TRUE)

## dysdial$dial.b: 0
## [1] 1.835172
## -----
## dysdial$dial.b: 1
## [1] 2.613636

By (dysdial$trg,dysdial$dial.b,sd,na.rm=TRUE)

## dysdial$dial.b: 0
## [1] 0.7652844
## -----
## dysdial$dial.b: 1
## [1] 0.9318826

t.test(dysdial$trg~dysdial$dial.b,var.equal=TRUE)

##
## Two Sample t-test
##
## data: dysdial$trg by dysdial$dial.b
## t = -4.6787, df = 118, p-value = 7.757e-06
## alternative hypothesis: true difference in means is not equal to 0
## 95 percent confidence interval:
## -1.1079510 -0.4489769
## sample estimates:
## mean in group 0 mean in group 1
##      1.835172      2.613636
```

➤ HDL cholestérol HDL

```
By (dysdial$hdlc, dysdial$dial.b,mean,na.rm=TRUE)

## dysdial$dial.b: 0
## [1] 1.352299
## -----
## dysdial$dial.b: 1
## [1] 0.9484848

By (dysdial$hdlc,dysdial$dial.b,sd,na.rm=TRUE)

## dysdial$dial.b: 0
## [1] 0.3568229
## -----
## dysdial$dial.b: 1
## [1] 0.253317
```

```
t.test(dysdial$hdlc~dysdial$dial.b,var.equal=TRUE)

##
## Two Sample t-test
##
## data: dysdial$hdlc by dysdial$dial.b
## t = 5.9501, df = 118, p-value = 2.811e-08
## alternative hypothesis: true difference in means is not equal to 0
## 95 percent confidence interval:
##  0.2694192 0.5382088
## sample estimates:
## mean in group 0 mean in group 1
##      1.3522989      0.9484848

t.test(dysdial$hdlc~dysdial$dial.b)

##
## Welch Two Sample t-test
##
## data: dysdial$hdlc by dysdial$dial.b
## t = 6.9172, df = 81.183, p-value = 9.653e-10
## alternative hypothesis: true difference in means is not equal to 0
## 95 percent confidence interval:
##  0.2876638 0.5199642
## sample estimates:
## mean in group 0 mean in group 1
##      1.3522989      0.9484848

wilcox.test(dysdial$hdlc~dysdial$dial.b)

##
## Wilcoxon rank sum test with continuity correction
##
## data: dysdial$hdlc by dysdial$dial.b
## W = 2361.5, p-value = 5.267e-08
## alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0
```

➤ Cholesterol total

```

By (dysdial$chst,dysdial$dial.b,mean,na.rm=TRUE)
## dysdial$dial.b: 0
## [1] 4.217126
## -----
## dysdial$dial.b: 1
## [1] 5.333333
By (dysdial$chst,dysdial$dial.b,sd,na.rm=TRUE)

## dysdial$dial.b: 0
## [1] 0.8779891
## -----
## dysdial$dial.b: 1
## [1] 1.211465

t.test (dysdial$chst~dysdial$dial.b,var.equal=TRUE)

##
## Two Sample t-test
##
## data:  dysdial$chst by dysdial$dial.b
## t = -5.5728, df = 118, p-value = 1.608e-07
## alternative hypothesis: true difference in means is not equal to 0
## 95 percent confidence interval:
## -1.5128451 -0.7195687
## sample estimates:
## mean in group 0 mean in group 1
##      4.217126      5.333333

wilcox.test(dysdial$chst~dysdial$dial.b)

##
## Wilcoxon rank sum test with continuity correction
##
## data:  dysdial$chst by dysdial$dial.b
## W = 680, p-value = 9.091e-06
## alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0

```

➤ LDL cholestérol

```

By (dysdial$lldlc,dysdial$dial.b,mean,na.rm=TRUE)

## dysdial$dial.b: 0
## [1] 2.105402
## -----
## dysdial$dial.b: 1
## [1] 3.089697

By (dysdial$lldlc,dysdial$dial.b,sd,na.rm=TRUE)

```

```

## dysdial$dial.b: 0
## [1] 0.8560317
## -----
## dysdial$dial.b: 1
## [1] 1.128225

t.test(dysdial$ldlc~dysdial$dial.b,var.equal=TRUE)

##
## Two Sample t-test
##
## data: dysdial$ldlc by dysdial$dial.b
## t = -5.1344, df = 118, p-value = 1.129e-06
## alternative hypothesis: true difference in means is not equal to 0
## 95 percent confidence interval:
## -1.3639217 -0.6046676
## sample estimates:
## mean in group 0 mean in group 1
##      2.105402      3.089697

wilcox.test(dysdial$ldlc~dysdial$dial.b)

##
## Wilcoxon rank sum test with continuity correction
##
## data: dysdial$ldlc by dysdial$dial.b
## W = 738.5, p-value = 4.239e-05
## alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0

```

Les mêmes variables qui ont présenté un intérêt notable dans la corrélation avec la maladie, la présente ici avec « l'IA », de même que les variables « CT » et « LDLc », ce qui atteste de la bonne objectivité de notre étude, et peut nous laisser affirmer de la fiabilité du diagnostic de la dyslipidémie par le seul dosage du CT et du HDLc.

Voyons maintenant s'il y a une corrélation entre la dyslipidémie et la durée de dialyse et, faisons appel d'abord, au deuxième fichier ne contenant que les individus du groupe dialysés.

```

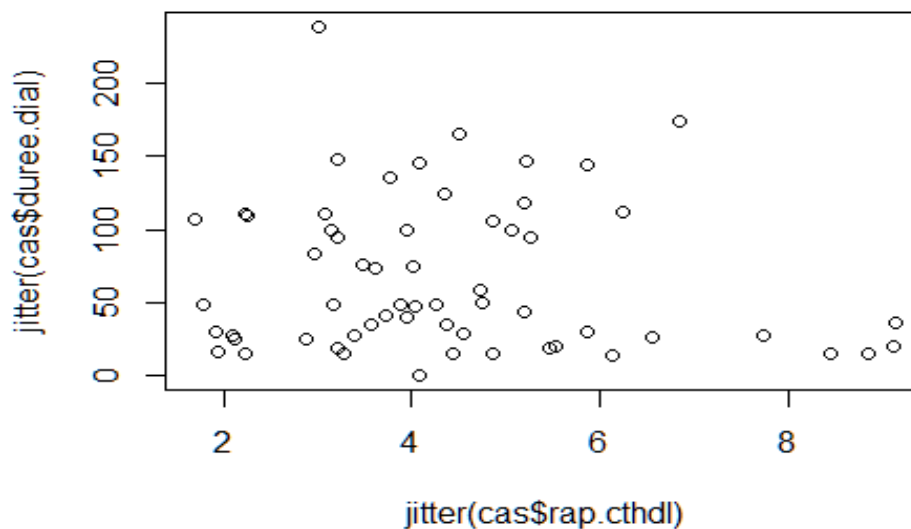
## sexageantec.path      dial      duree.dial
## F:26 Min. :11.00 HTA :25 Min. :1 Min. : 0.00

```

```

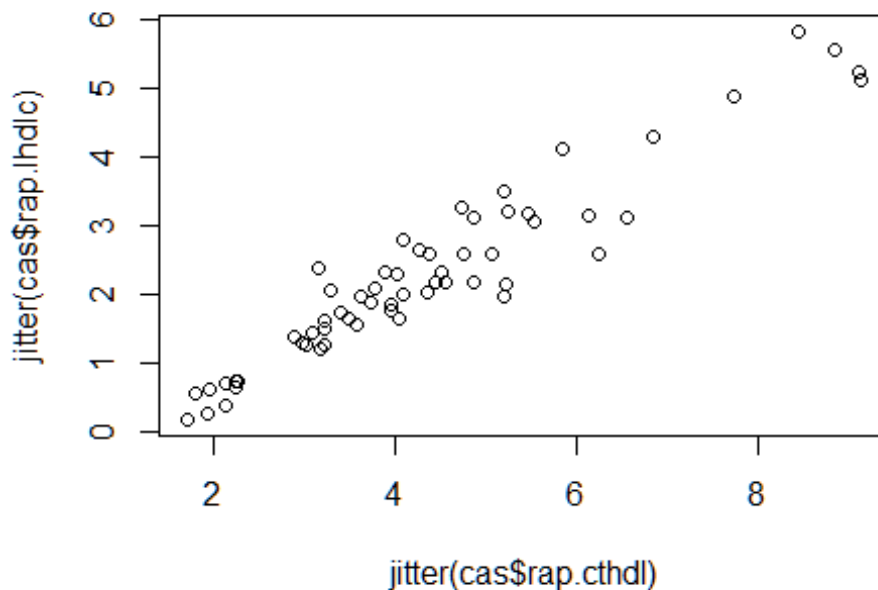
## H:34 1st Qu.:34.00 ALPORT : 7 1st Qu.:1 1st Qu.: 25.75
##      Median :47.00 HTA-DIAB: 6 Median :1 Median : 48.00
##      Mean :47.75 NPI : 6 Mean :1 Mean : 66.77
##      3rd Qu.:59.50 PKR : 3 3rd Qu.:1 3rd Qu.:106.25
##      Max. :85.00 GNC : 2 Max. :1 Max. :239.00
##      (Other) :11
##      trgchsthdlcldlc
##      Min. :0.680 Min. :2.020 Min. :0.3600 Min. :0.210
##      1st Qu.:1.620 1st Qu.:3.775 1st Qu.:0.9475 1st Qu.:1.702
##      Median :2.110 Median :4.520 Median :1.0900 Median :2.200
##      Mean :2.285 Mean :4.446 Mean :1.1248 Mean :2.282
##      3rd Qu.:2.735 3rd Qu.:5.085 3rd Qu.:1.3200 3rd Qu.:2.780
##      Max. :5.600 Max. :7.430 Max. :2.2500 Max. :5.230
##
##      rap.cthdrap.lhdlc
##      Min. :1.690 Min. :0.170
##      1st Qu.:3.200 1st Qu.:1.468
##      Median :4.065 Median :2.105
##      Mean :4.373 Mean :2.307
##      3rd Qu.:5.205 3rd Qu.:3.067
##      Max. :9.130 Max. :5.830
##
## [1] -0.1245427
## [1] 0.9505519

```



Aucune corrélation ; ce qui atteste du caractère hygiéno-diététique en plus de l'observance des traitements dans l'apparition de cette anomalie chez les Insuffisants rénaux chronique en hémodialyse.

Enfin une dernière corrélation; celle des deux rapports: CT/HDLc et LDLc/HDLc.



Il y a bien une corrélation mais c'est dû au fait que le cholestérol total à presque la même grandeur que le LDLc, et varie dans les mêmes proportions que lui dans les deux échantillons. Le LDLc peut donc prendre la place du Cholestérol mais l'ordre de grandeur du rapport restera identique. Cependant, ce qui est facilement accessible au dosage est bien le CT et sa fraction HDL.