

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE ABOU BEKER BELKAID TELEMEN



Faculté des Science de la Nature et de la Vie et des
Sciences de la Terre et Univers
Département de Biologie



Mémoire de fin d'étude pour l'obtention du diplôme de Master en Biologie
Option : biologie moléculaire et cellulaire

Thème :

Profil lipidique et lipoprotéique d'une
population d'hypertendus sous statine

Présenté par : **Belgharbi Asma**

Soutenu le 05/10/2020, devant le jury composé de:

Présidente **Mme Bouanane S** professeur université de Tlemcen

Examinatrice **Mme Guermouche B** MCA université de Tlemcen

Encadreur **Mme El Hassar CH** MCB université de Tlemcen

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE ABOU BEKER BELKAID TELEMEN



Faculté des Science de la Nature et de la Vie et des
Sciences de la Terre et Univers
Département de Biologie



Mémoire de fin d'étude pour l'obtention du diplôme de Master en Biologie
Option : biologie moléculaire et cellulaire

Thème :

Profil lipidique et lipoprotéique d'une
population d'hypertendus sous statine

Présenté par : **Belgharbi Asma**

Soutenu le 05/10/2020, devant le jury composé de:

Présidente **Mme Bouanane S** professeur université de Tlemcen

Examinatrice **Mme Guermouche B** MCA université de Tlemcen

Encadreur **Mme El Hassar CH** MCB université de Tlemcen

Année universitaire : 2019/2020

Remerciements

*Je remercie en premier lieu notre **Dieu** le tout puissant qui nous a dotés de la merveilleuse faculté de raisonnement, de m'avoir donné le courage et la volonté de mener à terme le présent travail*

*Je remercie Chaleureusement mon encadreur **Mme El Hassar.Ch**, maitre de conférences B au département de biologie à la faculté des sciences de la Nature et de la Vie, des sciences de la Terre et de l'Univers, Université Abou bakr belkaid-Tlemcen.*

Pour avoir dirigé ce mémoire, sa disponibilité, ses orientations, ses encouragements, et ses remarques judicieuses.

*Mes sincères remerciements s'adressent à **Mme Guermouche Bouayad Agha B**, Maitre de conférences A, Membre du laboratoire PPABIONUT, physiologie, physiopathologie et biochimie de la nutrition, faculté SNVTU, université Abou bakr belkaid-Tlemcen. Qu'elle accepte d'examiner ce travail, qu'elle trouve ici l'expression de toutes mes reconnaissances.*

*Je remercie **Mme bouanane S**, ma profonde gratitude et mon respect pour avoir pris de votre temps et nous avoir fait l'honneur de présider ce jury.*

*J'adresse mes remerciements particuliers aux médecins cardiologues **Mesli, Mous** et surtout **Mme Boucif** qui m'a accueilli dans sa cabinet privé et m'a soutenu dans des circonstances difficiles.*

Enfin, mes sentiments de reconnaissances et mes remerciements vont également à l'encontre de toute personne qui a participé de près ou de loin, directement ou indirectement à la réalisation de ce travail.

Dédicace

C'est avec toute l'ardeur de mes sentiments que je dédie ce modeste travail qui est le fruit de ma profonde reconnaissance à :

Mes très chers parents qui m'ont soutenu, encouragé pour que je puisse mener à bien mes études, et qui attendu ce jour avec impatience.

Mes belles sœurs : Amira-Imene- Malak-Loubna- Khouloud-Israa et mon bon frère Abdelhay.

A mon cher Faysel, qui m'a été un soutien et une assistance pendant mes journées difficiles, qui m'a soutenu dans chaque pas que j'ai fait.

A mes cousins : Abdelilah-Housseem-Zaid-Souhil-Anes-Wail, que je considère comme des frères.

Mes enseignants et mes amis de l'étude (promo 2020 BMC).

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Asma

Sommaire

Sommaire

| | |
|--|-----|
| Liste des tableaux | I |
| Liste des figures | II |
| Liste d'abréviations..... | III |
| Introduction | 01 |
| <u>synthèse bibliographiqu</u> | |
| <u>Chapitre I : l'hypertension artérielle</u> | |
| 1)Historique :..... | 05 |
| 2)Rappels sur la pression artérielle :..... | 05 |
| 3)L'hypertension artérielle (HTA) :..... | 06 |
| 3-1/definition: | 06 |
| 3-2/classification :..... | 06 |
| 3-3/ facteurs de risque favorisant l'HTA : | 07 |
| 4)L'HTA et les maladies cardiovasculaires :..... | 08 |
| <u>Chapitre II : dyslipidémies et lipides</u> | |
| 1)Définition :..... | 11 |
| 2)Les lipides et lipoprotéines :..... | 11 |
| 2-1/ Les lipides : | 11 |
| 2-2/ la synthèse du cholestérol endogène :..... | 11 |
| 2-3/les lipoprotéines :..... | 13 |
| 2-3-1/généralités :..... | 13 |
| 2-3-2/ classification des lipoprotéines :..... | 14 |
| 2-3-3/métabolisme des lipoprotéines : | 15 |
| 3) classification des dyslipidémies :..... | 18 |
| 3-1/les dyslipidémies primaires :..... | 18 |
| 3-2/ les dyslipidémies secondaires : | 18 |
| 4) Relation entre la dyslipidémie et l'HTA : | 19 |
| <u>Chapitre III : les statines</u> | |
| 1)Introduction :..... | 22 |
| 2)Historique :..... | 22 |
| 3)Définition :..... | 22 |
| 4)Types :..... | 23 |
| 5)Propriétés pharmacologiques et mécanisme d'action :..... | 24 |
| 6)Choix de la statine :..... | 24 |
| 7)Conclusion :..... | 25 |
| <u>Matériels et méthodes</u> | |
| I/ Population étudiée : | 27 |

Sommaire

| | |
|---|----|
| □ Recueil des données : | 27 |
| □ Critères d'inclusion : | 27 |
| □ Caractéristiques de population : | 27 |
| II/ Les prélèvements sanguins : | 27 |
| 1- dosage de cholestérol total : | 28 |
| 2-dosage de triglycérides : | 28 |
| 3- dosage de HDL : | 29 |
| 4- dosage de LDL : | 29 |
| III/ Analyse statistique : | 29 |
| <u>Résultats et interprétations</u> | |
| I-Etude descriptive : | 31 |
| □ données anthropométriques : | 31 |
| II- facteurs de risque cardio-vasculaires : | 31 |
| 1. Antécédents familiaux : | 32 |
| 2. Diabète : | 32 |
| 3. Tabac : | 33 |
| III/ paramètres biochimiques : | 33 |
| 1. Cholestérol total (CT) : | 34 |
| 2. Triglycéride (TG) : | 35 |
| 3. HDL-c : | 35 |
| 4. LDL-c : | 36 |
| IV/ traitement hypolipémiant : | 36 |
| 1. Type : | 36 |
| 2. Principe actif : | 37 |
| 3. Médicaments : | 37 |
| 4. Dosages : | 38 |
| <u>Discussion</u> | 40 |
| <u>Conclusion</u> | 44 |
| <u>Références bibliographiques</u> | 46 |
| <u>Annexe</u> | |
| <u>Résumé</u> | |

Liste des tableaux

| | | |
|-------------------|---|----|
| Tableau 01 | nouvelle classification 2017 de l'hypertension artérielle selon l'american heart association (AHA). | 06 |
| Tableau 02 | classification et caractéristiques des dyslipidémies. | 18 |
| Tableau 03 | formes communes d'hyperlipidémies secondaires activité. | 19 |
| Tableau 04 | présentation des statines. | 23 |
| Tableau 05 | choix de la statine selon le niveau de risque cardiovasculaire du patient, le LDL initial et la baisse de LDL visée | 25 |
| Tableau 06 | Caractéristiques de population étudiée | 31 |
| Tableau 07 | Variation des paramètres biochimiques chez les hypertendus. | 34 |

Liste des figures

| | | |
|------------------|---|----|
| Figure 01 | la biosynthèse endogène du cholestérol. | 12 |
| Figure 02 | composition d'une lipoprotéine. | 13 |
| Figure 03 | métabolisme des lipoprotéines. | 17 |
| Figure 04 | mécanisme d'action des statines. | 24 |
| Figure 05 | Répartition de la population(%) selon la présence ou l'absence des antécédents familiaux. | 32 |
| Figure 06 | Représentation des proportions(%) des patients diabétiques et non diabétiques. | 32 |
| Figure 07 | Représentation des proportions(%) des hypertendus fumeurs et non-fumeurs. | 33 |
| Figure 08 | Graphe représentant des taux de CT avant et après le traitement. | 34 |
| Figure 09 | Graphe représentant des taux de TG avant et après le traitement. | 35 |
| Figure 10 | Graphe représentant des taux de HDL avant et après le traitement. | 35 |
| Figure 11 | Graphe représentant des taux de LDL avant et après le traitement. | 36 |
| Figure 12 | Répartition des patients selon le type de traitement | 36 |
| Figure 13 | Répartition des patients selon le principe actif | 37 |
| Figure 14 | Répartition des patients selon le médicament utilisé | 37 |
| Figure 15 | Proportions(%) des dosages utilisés | 38 |

Liste d'abréviations

| | |
|------------------|---|
| HTA : | hypertension artérielle |
| MCV : | maladie cardiovasculaire |
| OMS : | organisation mondiale de la santé |
| AVC : | accident vasculaire cérébrale |
| INSP : | institut national de santé publique |
| LDL-c : | Low Density Lipoprotein-cholesterol |
| HDL-c : | High Density Lipoprotein-cholesterol |
| PA : | pression artérielle |
| TA : | tension artérielle |
| PAS : | pression artérielle systolique |
| PAD : | pression artérielle diastolique |
| AHA : | American heart association |
| FDRCV : | facteur de risque cardio-vasculaire |
| IEC : | inhibiteur de l'enzyme de conversion |
| HMG-CoA : | hydroxy méthyl glutaryl coenzyme A |
| IPPP : | isotropie phényle diphényle phosphate |
| DMPP : | diméthyle pyrezole phosphate |
| CM : | Chylomicrons |
| VLDL : | very Low Density lipoproteins |
| IDL : | Intermediate Density lipoproteins |
| LH : | lipase hépatique |
| LCAT : | lécithine-cholestérol-acyl-transférase |
| CETP : | Cholesterol ester transfer protein |
| PLTP : | Phospholipid Ester protein |
| MTP : | microsomial triglycéride transfert protein |
| TG : | Triglyceride |
| IDM : | infarctus de myocarde |
| CV : | cardio-vasculaire |
| EAL : | exploration d'une anomalie lipidique |
| CT : | Cholesterol total |
| Chol : | Cholestérol |
| ADP : | adénosine diphosphate |
| ATP : | adénosine triphosphate |
| HSDA : | Sodium N-(hydroxy-2sulfo-3 propyl) diméthoxy-3, 5 anilines. |
| AG : | acide gras |
| SPSS : | statistical Package for the social sciences |
| HAS : | haute autorité de santé |
| ARN m : | acide ribonucléique messager |

Introduction

L'HTA est devenue un réel problème de santé publique dans le monde au cours de ces dix dernières décennies. Sa prise en charge et la lutte contre les MCV occupent une place importante dans le plan d'action de l'organisation mondiale de la santé (OMS). **(Fourcade et al., 2007)**. Les maladies cardiovasculaires concernent le cœur et la circulation sanguine. Elles sont responsables d'environ 17 millions de décès par an dans le monde soit près d'un tiers de la mortalité totale. Sur ce chiffre, 9,4 millions de morts par an sont imputables aux complications de l'hypertension. En effet, l'hypertension est responsable d'au moins 45 pour cent des décès par maladies cardiaques et de 51 pour cent des décès par accidents vasculaires cérébraux ou AVC qui figurent parmi les complications rapidement fatales de l'HTA **(Contegal et al., 2005)**.

L'hypertension artérielle qui touche déjà un milliard de personnes à travers le monde constitue un facteur majeur de morbidité et de mortalité de ces maladies cardiovasculaires **(Lawes et al., 2008 ; Abboud et Henrich., 2010)**.

En Algérie, elles représentent la première cause de mortalité et sont responsables d'un décès sur quatre, selon une récente étude réalisée par l'institut national de santé publique (INSP) et l'organisation mondiale de santé (OMS).

La prévention cardiovasculaire est soit primaire, chez les patients sans maladie cardiovasculaire, soit secondaire chez les patients qui ont une maladie cardiovasculaire.

Les conséquences négatives de l'HTA pour la santé sont encore aggravées par le fait qu'elle est accompagnée d'autres facteurs de risques tels que le tabagisme, l'obésité, l'hypercholestérolémies et le diabète sucré qui accroissent leurs probabilités d'être victime d'un accident cardiaque ou vasculaire cérébral ou d'une insuffisance rénale. **(Kanzaki et al., 2015)**.

L'HTA représente aujourd'hui le premier motif de consultation en médecine générale. Un patient sur deux présente une dyslipidémie **(Amrani et al., 2013)**. Les dyslipidémies, en particulier les formes avec hypercholestérolémies, sont une cause majeure de la maladie cardiovasculaire

La prise en charge d'une dyslipidémie fait partie de la prise en charge globale des facteurs de risque cardiovasculaire et du risque cardiovasculaire du patient.

Les hyperlipidémies et en particulier les hypercholestérolémies sont induites par des facteurs de risque non modifiables (âge, sexe....) mais aussi, et de plus en plus, par des facteurs

Introduction

de risque modifiables dont la proportion croît en Algérie et dans le monde (sédentarité, tabagisme, obésité).

La démarche thérapeutique comprend schématiquement : l'identification et la confirmation de l'anomalie lipidique (avec la recherche des antécédents familiaux de dyslipidémies), le recueil des facteurs de risque cardiovasculaire, la détermination de l'état artériel, la détermination de l'objectif de traitement, les conseils (mode de vie, médicaments) et le suivi.

Les classes pharmacologiques impliquées dans la prise en charge du patient dyslipidémique sont multiples. Les statines sont les médicaments les plus prescrits au niveau mondial et en particulier en Algérie. Plusieurs études menées auprès de patients atteints d'HTA ont démontré l'efficacité des statines pour atténuer les MCV et abaisser la cholestérolémie (**Taylor et al ., 2002**).

Les statines sont surtout indiquées en cas de prévention secondaire mais peuvent aussi être prescrites en cas de prévention primaire, surtout en cas de taux élevés de cholestérol.

Dans ce mémoire nous entamerons l'étude de l'hypertension artérielle, qui constitue une des causes majeure de mortalité en Algérie souvent accompagnée d'une dyslipidémie.

Le but de notre travail est basé sur :

- ✓ La détermination des bilans lipidiques des patients hypertendus avant et après traitements par statines.
- ✓ Etude de la corrélation entre la tension artérielle et les paramètres lipidiques et le métabolisme lipoprotéique.
- ✓ Etude de l'efficacité des statines dans la réduction de taux de cholestérol, des triglycérides, et de LDL-c.

Chez une population d'hypertendus de la Wilaya de TLEMCEM

Synthèse
bibliographique

Chapitre I:

L'hypertension

artérielle

1) Historique :

Ibn an-Nafis (1210-1288) médecin musulman, fut le premier à décrire le processus de la circulation sanguine en 1242, repris et complété quatre cents ans après par *William Harvey* en 1628. (Numan M., 2014 ; Fancy et al., 2006 ; Haddad SI et al., 2015 ; Le Floch-Prigent P., 2014).

La première mesure de la pression artérielle fut décrite par le physicien anglais *St Hales* en 1732, qui introduit une canule dans l'artère crurale d'une jument, et mis en évidence les variations de la PA dans les artères. Cent ans plus tard, en 1828, *J.L. M. Poiseuille* fit les mêmes mesures avec un monomètre à mercure dont les unités (mm et cm de mercure) sont encore utilisées en pratique médicale. (Joël M., 2010).

2) Rappels sur la pression artérielle :

✓ Pression artérielle (PA) :

Est la pression qui règne dans le système vasculaire à haute pression (système artériel) .c'est la pression exercés par le sang sur les parois des artères. Elle assure la propulsion du sang du cœur jusqu'aux capillaires sanguins et assure ainsi la perfusion des tissus.

En pratique médicale, on parle plutôt de tension artérielle (TA) lors de la mesure de la PA.

✓ Pression artérielle systolique (PAS) :

La pression systolique correspond à la pression qui règne dans les vaisseaux au moment où le cœur se contracte (au moment de la systole). Elle dépend du débit d'éjection ventriculaire gauche, des résistances vasculaires, des ondes de réflexion périphériques, et essentiellement de l'état de la paroi des gros troncs (rigidité artérielle) en effet, si le débit cardiaque augmente, la PAS augmente sans modification majeure de la PAD. Une élévation des résistances périphériques conduit à une augmentation de la PAS, mais aussi à une élévation plus marquée de la PAD.

✓ Pression artérielle diastolique (PAD) :

La pression diastolique correspond à la pression qui règne dans les vaisseaux entre deux contractions cardiaques (au moment de la diastole). Les paramètres hémodynamiques qui déterminent la PAD sont essentiellement les résistances périphériques artériolaires qui représentent les résistances à l'écoulement sanguin dans les petites artères, la durée de la diastole et la rigidité des gros troncs artériels dont le rôle est toute fois mineur par rapport à celui des

résistances artériolaires. Cette pression constitue un paramètre important en physiologie, car elle reflète la pression de perfusion des artères coronaires.

3) L'hypertension artérielle (HTA) :

3-1/definition:

L'hypertension artérielle est une maladie de résistance artérielle périphérique qui se traduit par une élévation de chiffres tensionnels.

Selon les recommandations 2017 de l'américain hart association, « l'HTA est définie par une PA systolique ≥ 130 mm Hg et/ou une PA diastolique ≥ 80 mmHg, mesurées au cabinet médical et confirmées au minimum par 2 mesures par consultation, au cours de 3 consultations successives, sur une période de 3 à 6 mois.

En cas de PA $\geq 180/110$ mm Hg, il est recommandé de confirmer l'HTA par 2 mesures par consultation, au cours de 2 consultations rapprochées.

3-2/classification :

La plupart des recommandations internationales proposent une classification de l'HTA pour en préciser le niveau de sévérité et adapter en conséquence la stratégie de la prise en charge. Le tableau ci-dessous met en évidence la classification actuelle de la PA :

Tableau 01 : Nouvelle classification 2017 de L'Hypertension artérielle selon L'American Heart association (AHA).

Blood Pressure Categories



| BLOOD PRESSURE CTTEGORY | SYSTOLIC mm hg (upper number) | | DIASTOLIC mm hg (lower number) |
|--|--------------------------------------|---------------|---------------------------------------|
| NORMALE | LESS THAN 120 | and | LESS THAN 80 |
| ELEVATED | 120 – 129 | and | LESS THAN 80 |
| HIGH BLOOD PRESSURE (HYPERTENSION) STAGE 1 | 130 – 139 | or | 80 – 89 |
| HIGH BLOOD PRESSURE (HYPERTENSION) STAGE 2 | 140 OR HIGHER | or | 90 OR HIGHER |
| HYPERTENSIVE CRISIS (consult your doctor immediately) | HIGHER THAN 180 | and/or | HIGHER THAN 120 |

3-3/ facteurs de risque favorisant l'HTA :

Un facteur de risque est défini comme une caractéristique du patient, de nature physiologique, pathologique, ou encore une habitude de vie, associés à une augmentation de l'incidence de la maladie, avec un lien supposé causal, contrairement au marqueur de risque qui n'a pas de responsabilité causale directe dans la survenue de la maladie.

- ✓ **L'hérédité** : des facteurs génétiques sont à l'origine de l'HTA essentielle. Dans une même famille on trouve un antécédent d'HTA chez l'un des parents dans plus de 50% des sujets hypertendus, alors qu'on ne le retrouve que chez seulement 25% des sujets normaux. (**Batlle D.C., 1993**).
- ✓ **L'âge** : la PAS augmente avec l'âge ; alors que la PAD tend à diminuer avec le troisième âge, plus le patient est jeune plus il a tendance à avoir des complications plus sévères. (**Batlle D.C., 1990 ; Cowley A.W., 1992**).
- ✓ **Le sexe** : le sexe intervient en fonction de l'âge : avant 40 ans, la femme est plus rarement hypertendue que l'homme ; au contraire, à partir de 60 ans, elle l'est plus souvent. (**Cruickshank J.D., 1982**).
- ✓ **La race** : de façon probablement liée à un facteur génétique, la prévalence de l'HTA dans la population noire est selon les tranches d'âge 2 à 4 fois supérieure à celle trouvée dans la population blanche. (**Davy K.P., 2004 ; Dyckner T., 1983**).
- ✓ **Les contraceptifs oraux** : les œstrogènes stimulent la synthèse hépatique de l'angiotensinogène et donc d'angiotensine et d'aldostérone, la plupart des femmes ne développeront l'hypertension que vers 50 à 55 ans, soit après la ménopause, A ce moment la prévalence d' HTA est de 2 à 3 fois plus élevée que chez les hommes, cette stimulation serait due à la baisse des œstrogènes ces derniers jouent un rôle important dans la rétention de calcium et autres minéraux. (**Fuchs Z., 1985**).
- ✓ **La sédentarité** : le sédentarisme est un autre facteur important de mortalité. L'activité physique augmente le HDL-c diminue les triglycérides et réduit les risques d'athéromatose; associée à la diététique, elle diminue l'adiposité abdominale qui est un facteur de risque important. (**Cogan M.G., 1990**).
- ✓ **Le sel** : un bilan sodé positif entraîne fréquemment une HTA, l'excès de sel s'accompagne d'une hyper volémie plasmatique et, de ce fait, d'une augmentation du débit cardiaque. (**Frischo A.R., 1984 ; Engelmann B., 1990**).

- ✓ **La dyslipidémie** : au sein de la population général c'est l'un principaux facteur de risque cardiovasculaires, car 99% des dyslipidémies sont responsables de l'apparition de plaques d'athérome, elles sont le plus souvent d'origine génétique mais les facteurs d'environnement, surtout nutritionnels, influent sur leur apparition. (**Chicoy., 2000 ; Dullaart R., 1991 ; Bagdad J.D., 1997**).
- ✓ **Le tabagisme** : la nicotine augmente le relâchement de l'adrénaline et de la noradrénaline, ce qui augmente la pression sanguine, le rythme cardiaque et la consommation en oxygène du muscle cardiaque aussi les études ont montrées que le tabac baisse le HDL-c. (**Haraghj.H., 1991**).
- ✓ **Le stress** : les situations de stress sont très nombreuses : le bruit ; le surmenage ; fatigue ; conflits ; difficultés financières : mais aussi un profil psychologique particulier. (**Dengel D.R., 1998**).
- ✓ **Le diabète sucré** : le diabète sucré est un facteur de risque vasculaire a deux titres : par le risque de micro angiopathie diabétique spécifique ; se traduisant essentiellement au niveau de l'œil par une rétinopathie. Le diabète est un facteur de risque de l'athérosclérose, 30 à 40% des diabétiques sont hypertendus. (**Goldberg L.J., 2001 ; Grimaldi A., 1999 ; Burch G.E., 1977**).
- ✓ **Le sodium et le potassium** : les études de population ont montrées un rapport positif entre la TA et le sodium et un rapport négatif entre le potassium et l'HTA. (**Cappuccio F.P., 1985 ; Haddy F.J., 1991**).

4) L'HTA et les maladies cardiovasculaires :

Il existe un lien continu sans seuil entre l'HTA et le risque cardiovasculaire, c'est le FDRCV le plus rapporté par les études étiologiques cardiovasculaires. (**Navar-Boggan et al., 2014**).

L'HTA altère la paroi vasculaire et hypertrophie le cœur. la valeur pronostique de la PAS est plus forte que celle de la PAD. une HTA est définie par une PAS supérieure à 140 mmHg ou PAD supérieure à 90 mmHg. Ce seuil est ramené à 130/85 en cas de diabète ou d'insuffisance rénale (**Sonou., 2015**). un méta analyse portant sur un suivi de 12.7 millions de sujets/année regroupent 61 études confirme la relation linéaire entre les chiffres de pression artérielle et le risque cardiovasculaire dès les valeurs de 115/75 mmHg (**Navar-Boggan et al., 2014**).

Les recommandations 2013 de la société française d'HTA proposent que l'hypertension artérielle doit imposer la prise de mesures hygiéno-diététiques avec arrêt du tabac, correction d'un surpoids, diminution de la consommation d'alcool, activité physique régulière, diminution de la consommation de sel à moins de 6g par jour. (**Blacher et al., 2013**).

Elle peut également relever d'un traitement antihypertenseur (diurétique, bêtabloquant, IEC, antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, inhibiteur calcique, antihypertenseurs centraux ou alpha bloquant) en monothérapie ou association. L'impact de ces traitements est valide avec, en cas de contrôle des pressions artérielles, une baisse du risque d'AVC de 30 à 40% et du risque d'accidents coronariens de 10 à 15%.**(Benjira., 2014).**

Katchunga et son équipe ont trouvé que l'hypertension était associé à un âge avancé (51,3%), un surpoids (54,5%), un diabète (69%), une obésité abdominale (63,8%), une inactivité physique (42,4%), un stress urbain (43,2%), et la profession (cadres : 53,2%, ouvriers : 38,6%).**(Katchunga et al., 2011).**

Chapitre III:

Dyslipidémies et

lipides

1) Définition :

La dyslipidémie regroupe l'ensemble des modifications qualitatives ou quantitatives d'une ou plusieurs classes de lipoprotéines plasmatiques. On peut individualiser en pratique clinique courante trois grands types de dyslipidémies : l'hypercholestérolémie, l'hypertriglycéridémie et l'hyperlipidémie mixte avec augmentation conjointe de la cholestérolémie et de la triglycéridémie.

2) Les lipides et lipoprotéines :**2-1/ Les lipides:**

Les lipides constituent un groupe hétérogène dont la propriété commune est d'être non soluble dans et soluble dans des solvants non-polaires. Ils constituent un des constituants fondamentaux des cellules des êtres vivants.

Les lipides peuvent être divisés en trois groupes : les triglycérides, les phospholipides et les stéroïdes.

a) Les triglycérides : sont formés d'une molécule de glycérol associée à trois molécules d'acides gras. Les triglycérides servent surtout de réserve d'énergie. Tous les sucres alimentaires en glucides, en lipides ou en protéines peuvent se transformer en triglycérides.

b) Les phospholipides : dont la structure est proche de celle des triglycérides sont formés par un glycérol lié à deux acides gras et à un groupe phosphate de la molécule est hydrophile alors que les acides gras sont hydrophobes.

c) Les stéroïdes : sont des molécules qui partagent toutes le même squelette de base : le noyau stérol. **Le cholestérol** est le plus abondant des stéroïdes. Il est indispensable à notre organisme. (Benadda et al., 2013).

2-2/ la synthèse du cholestérol endogène :

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

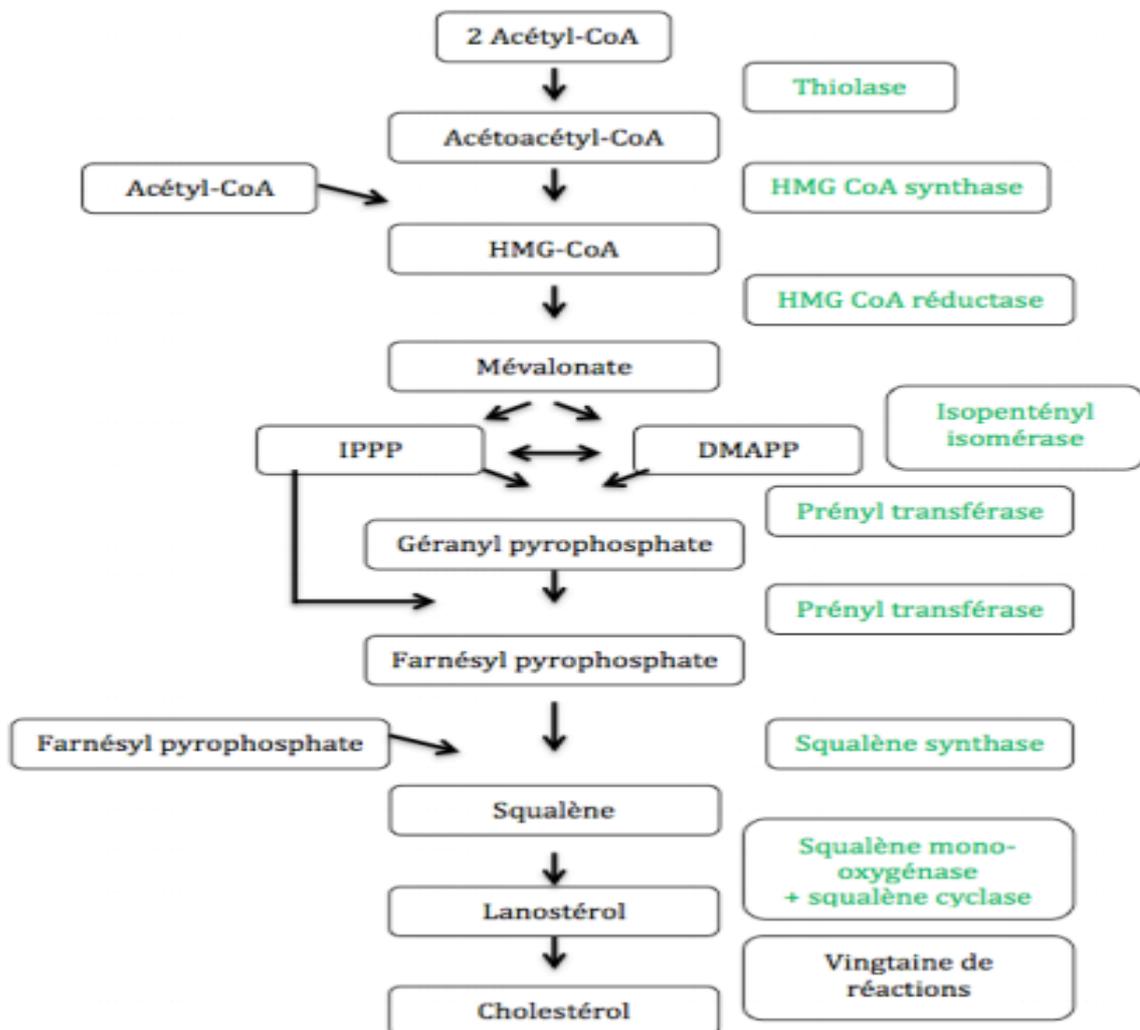


Figure 01 : la biosynthèse endogène du cholestérol (Murray et al, 2008)

Deux molécules d'acétyl-CoA se condensent pour former l'acétoacétyl-CoA. Sous l'action de l'HMG-CoA synthase, une molécule d'acétyl CoA s'ajoute à l'acétoacétyl-CoA pour former l'HMG-CoA.

L'HMG-CoA est réduit en mévalonate sous l'action de l'HMG-CoA réductase. Cette étape est importante dans la régulation du taux de cholestérol intracellulaire. En effet, quand le

taux de cholestérol est suffisant, il ya une inhibition de l'HMG-CoA réductase. En revanche, quand le taux est insuffisant, l'HMG-CoA réductase est activé ainsi que l'expression de son gène. Cette enzyme est la cible des statines appelées inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase.

Puis le mévalonate est transformé en isopentényl pyrophosphate (IPPP) ainsi qu'en diméthylallyl pyrophosphate (DMAPP). L'isopentényl-isomérase permet un état d'équilibre entre ces deux composés. La prényl transférase permet la polymérisation du DMAPP et de l'IPPP pour dans un premier temps aboutir au géranyl-pyrophosphate puis dans un deuxième temps en additionnant une nouvelle molécule d'IPPP au farnésyl pyrophosphate. La squalène synthase permet la dimérisation de deux farnésyl-pyrophosphate en squalène qui est ensuite cyclisé en lanostérol par la squalène mono-oxygénase et la squalène cyclase. C'est à partir du lanostérol qu'une vingtaine de réactions permettent d'aboutir au cholestérol (Moussard, 2002).

2-3/les lipoprotéines :

2-3-1/généralités :

Il s'agit de protéines permettant le transport sanguin des lipides qui sont hydrophobes donc insolubles dans le sang. Elles regroupent le cholestérol, les phospholipides et triglycérides en proportions variables illustrées la figure :

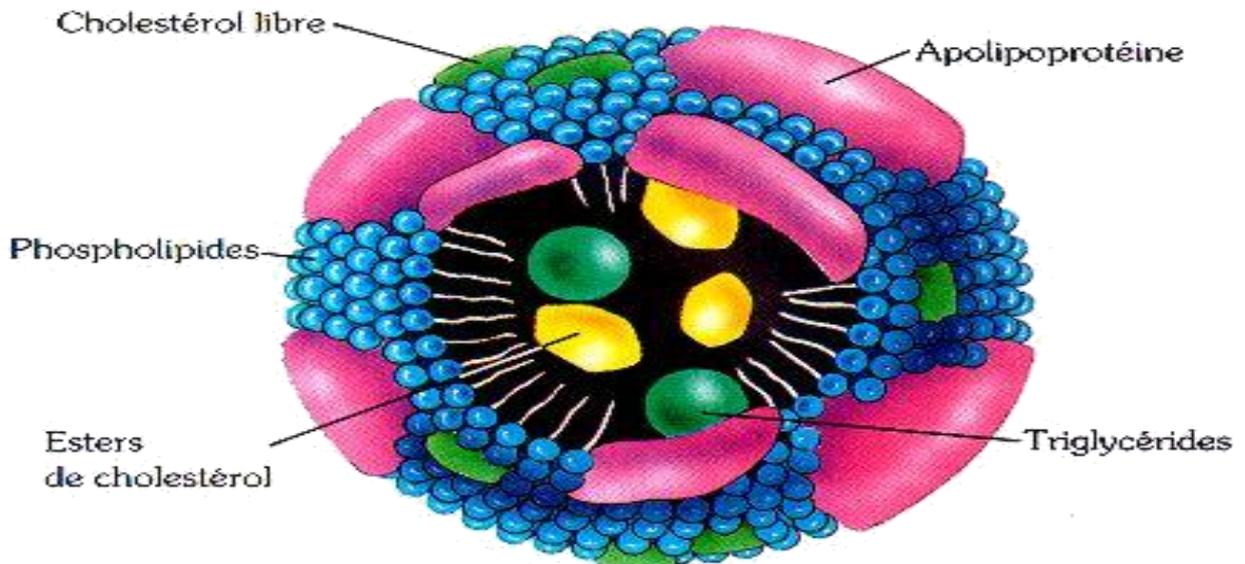


Figure 02 : composition d'une lipoprotéine

Elles sont toutes composées d'un noyau hydrophobe à base de triglycérides et de cholestérol sous forme estérifiée. Cette partie hydrophobe est entourée d'une couche de phospholipides. D'apolipoprotéines et de cholestérol sous forme libre.

2-3-2/ classification des lipoprotéines :

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

- **Les chylomicrons :** les chylomicrons (CM) sont les lipoprotéines synthétisées dans l'intestin lors de l'absorption des graisses pendant la digestion. Ces lipoprotéines sont responsables du transport des lipides d'origine alimentaire de l'intestin vers les tissus. La taille des particules de CM varie entre 100 et 250 nm et étant majoritairement constituées de lipides à plus de 99%, ce sont les lipoprotéines possédant la plus faible densité. (Durand et al., 2011).
- **VLDL :** les lipoprotéines de très faible densité ou «very Low Density lipoproteins » (VLDL) sont synthétisées par le foie et permettent la circulation du cholestérol d'origine endogène vers les tissus bien qu'elles contiennent une plus grande proportion de protéines que les CM, les VLDL contiennent un niveau élevé de lipides, soit entre 90% et 93% de leur composition totale. Ces particules ont un diamètre variant entre 30 et 110 nm. (Myriam., 2016).
- **IDL :** les lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL) sont le résultat de l'hydrolyse des VLDL et sont les précurseurs des LDL. Etant rapidement métabolisées, elles n'apparaissent que brièvement dans la circulation sanguine. Les particules IDL peuvent avoir une taille variant entre 25 et 35 nm. (Myriam., 2016).
- **LDL :** les LDL sont aussi plus communément connues sous le terme «mauvais cholestérol ». en effet, puisque ces lipoprotéines sont chargées d'acheminer le cholestérol vers les tissus, leur augmentation dans la circulation sanguine est associée à de nombreuses complications métaboliques. D'ailleurs, leur rôle dans le développement de l'athérosclérose est bien reconnu. La densité et le diamètre des LDL varient respectivement entre 1,006 et 1,0063 et entre 18 et 25 nm. (Myriam., 2016).
- **HDL :** les lipoprotéines de haute densité (HDL) diffèrent des autres types de lipoprotéines de point de vue de leur fonction et de leur origine. En effet, les HDL sont responsables du transport inverse du cholestérol, c'est-à-dire qu'elles permettent d'acheminer les résidus lipidiques non-utilisés par les tissus périphérique vers le foie où ils seront utilisés ou éliminés. La taille des HDL peut varier entre 7,6 à 10,6 nm, et elles peuvent contenir approximativement 50% de protéines. L'apo-AI est l'apo principale des HDL et elle peut être présente en plus d'une copie par particule. Elle représente à elle seule environ 70% de la masse protéique des HDL. (Myriam., 2016).

2-3-3/métabolisme des lipoprotéines:

Le métabolisme des lipoprotéines est réalisé par un ensemble des réactions nombreuses et complexes.

Les grandes étapes de ce métabolisme sont sous la dépendance d'enzymes, de protéines de transfert et de récepteurs qui assurent la captation cellulaire des lipoprotéines. (**Durand et al., 2011**)

➤ **les enzymes :**

Trois enzymes jouent un rôle important dans le métabolisme des lipoprotéines plasmatique : les lipoprotéines lipase (LPL) la lipase hépatique (LH), et la lécithine-cholestérolacyl-transférase (LCAT).

Lipoprotéines lipase (LPL) :

LPL est une enzyme abondante dans le tissu adipeux et les muscles striés, elle permet l'hydrolyse des triglycérides des lipoprotéines plasmatique : chylomicrons et VLDL pour former des résidus de chylomicrons pauvres en triglycérides et les acides gras libérés sont captés pour être métabolisés ou stockés l'apolipoprotéines C-II est un cofacteur nécessaire de cette activité

Lipase hépatique (LH) :

Cette enzyme encore appelé triglycéride lipase hépatique. Sa principale fonction est d'hydrolyser les glycérides des lipoprotéines IDL et HDL. Elle est synthétisée par le foie et reste localisée dans cet

Lécithine-cholestérol-acyl-transférase (LCAT) :

LCAT est une enzyme plasmatique spécifique (dont le lieu d'activité est le plasma) qui hydrolyse les lécithines des lipoprotéines plasmatiques et produit des esters de cholestérol. Les apolipoprotéines A-I, A-IV est C-I activent cette réaction. (**Dallongeville, 2006; Saïle et al., 2007**).

➤ **Protéines de transfert :**

Les protéines de transfert facilitent les échanges des lipides entre les lipoprotéines dans le compartiment plasmatique. On distingue :

Cholestérol Ester Transfer Protein (CETP) : la CETP est synthétisée dans le foie et à moindre degré dans l'intestin. Le tissu adipeux et les surrénales. Elle catalyse le transfert réciproque des triglycérides des VLDL vers les HDL, et d'esters de cholestérol, des HDL vers

les VLDL. Au cours de ce processus, certaines HDL peuvent être déstabilisées et perdre une molécule d'apo A-I qui forme une HDL naissante. (Dallongeville., 2006).

Phospholipid Ester Protein (PLTP) : PLTP assure le transfert rapide et spécifique des phospholipides entre les lipoprotéines. (Dallongeville., 2006).

Microsomial Triglyceride Transfert Protein (MTP) : la MTP contrairement à la CETP et à la PLTP, est une protéine intracellulaire. Elle catalyse la formation des VLDL et de chylomicrons en réunissant l'Apo B sécrétée par le réticulum endoplasmique, les triglycérides endogènes et des esters de cholestérol. (Dallongeville, 2006; Saïle et al., 2007)

➤ **métabolisme des lipoprotéines :**

Le métabolisme des lipoprotéines comporte trois voies principales : la voie exogène, la voie endogène et la voie de retour ou encore appelée la voie inverse.

Voie exogène :

La voie exogène permet le transfert des lipides alimentaires vers le foie par l'intermédiaire des chylomicrons synthétisés par l'intestin qui contiennent l'apo B-48 et l'apo C-II. Sous l'action de la LPL, les chylomicrons sont hydrolysés dans le compartiment vasculaire et libère des acides gras libres et aussi aboutit à la formation de résidus de chylomicrons ou remnants appauvris. En triglycérides, qui seront captés par le foie. (Wémeau., 2014 ; Cano et al., 2006).

Les acides gras ainsi libérés vont partiellement être capté par les cellules musculaires pour être utilisés comme source d'énergie et par les adipocytes pour y être stockés transitoirement et libérés dans la circulation durant la période jeune. (Luc et al., 2002).

Les chylomicrons sont généralement épurés et disparaissent du plasma 12 heures après le repas les Hyperchylomicronémie sont due à un déficit de la lipoprotéine lipase ou d'apo C-II.

(Lacolley et al., 2007).

Voie endogène :

Cette voie répartit les TG et le cholestérol du foie vers l'ensemble des tissus par l'intermédiaire des VLDL et des LDL le foie excrète les VLDL qui présentent à leur surface l'Apo B-100. L'apoE et l'apo C-II. Les TG des VLDL sont hydrolysés par la LPL ce qui libèrent les AG et transforment les VLDL en IDL, les IDL sont captées directement par le foie grâce à un récepteur spécifique «Récepteur : LDL-Receptor Related Protein (LRP)» soit transformées en LDL sous l'action de la lipase hépatique, les LDL sont captées par les cellules hépatiques ou par

les cellules périphériques grâce à leur liaison à un récepteur spécifique membranaire «LDL-récepteur ou récepteur B/E» qui permettent l’internalisation du cholestérol dans les cellules par un mécanisme d’endocytose. (Wémeau., 2014 ; Luc et al., 2002).

Voie de retour ou voie inverse :

Correspondant au métabolisme des HDL qui assurent le retour du cholestérol des tissus périphériques vers le foie.

Une fraction des HDL appelé pré B-HDL sont capables de capter le cholestérol libre présent dans la membrane plasmique des cellules, puis le cholestérol est estérifié dans le plasma par la LCAT les esters de cholestérol des HDL sont ensuite transférés vers les lipoprotéines VLDL et LDL grâce à une protéine plasmatique, la CETP. Les esters de cholestérol vont pouvoir ainsi en grande partie atteindre ainsi le foie et être excrété dans la bile. (Wémeau., 2014 ; Luc et al., 2002).

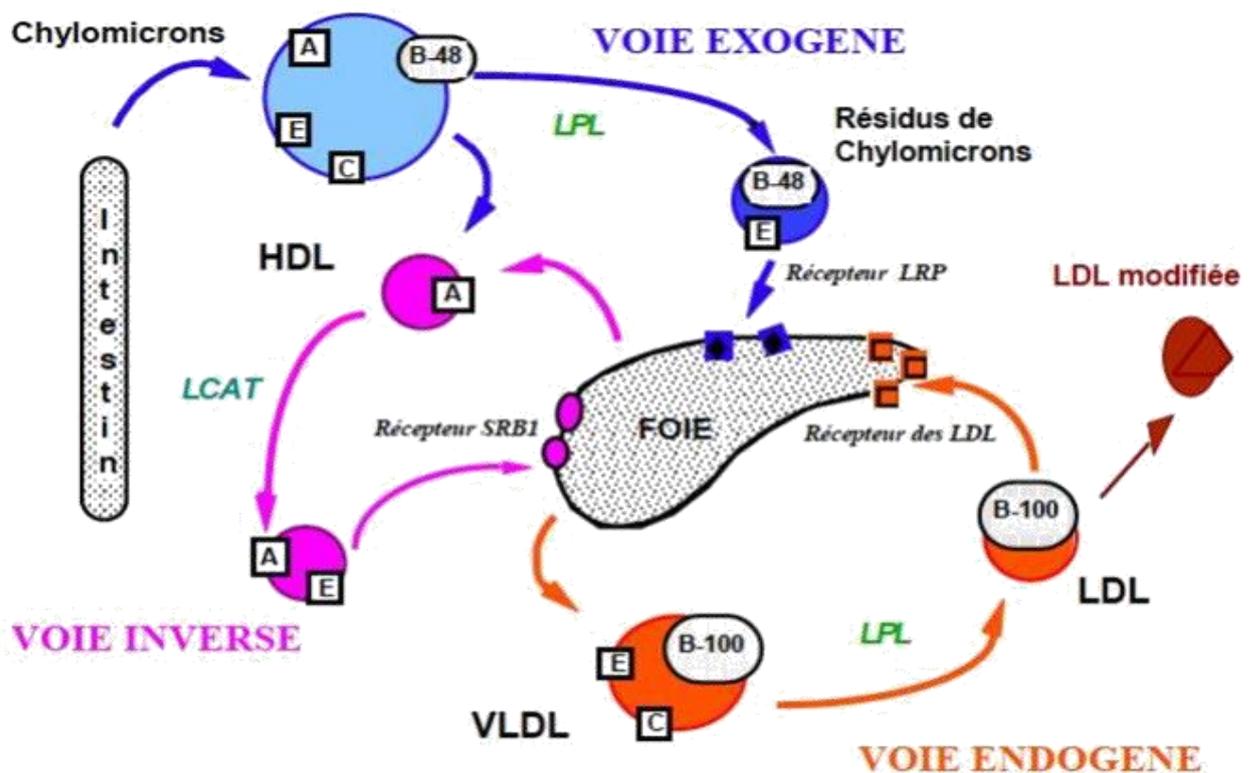


Figure 03 : métabolisme des lipoprotéines

3) classification des dyslipidémies :

- les dyslipidémies primitives (ou primaire)
- les dyslipidémies secondaires

3-1/les dyslipidémies primaires :

La classification internationale de Fredrickson repose sur les données de l'électrophorèse des lipoprotéines et distingue six phénotypes. La classification française simplifiée de **De Gennes** reprend ces six phénotypes et les classe en trois grands types. C'est ce qui y est mentionné dans le tableau ci-dessous :

Tableau 02 : Classification et caractéristiques des dyslipidémies

| Classification de De Gennes | Classification de Fredrickson | Lipoprotéines élevées | Cholestérol plasmatique | Triglycérides plasmatiques | Complications |
|-----------------------------|-------------------------------|------------------------|-------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Hyper-cholestérolémie | Ila | ↑ LDL | ↑↑ | N | Athérome++ IDM, AVC |
| Hyper Triglycéridémie | I | ↑ chylomicrons | N ou ↑ | ↑↑ | Pancréatite++ |
| | IV | ↑ VLDL | N ou ↑ | ↑↑ | Athérome+ Pancréatite+ |
| | V | ↑Chylomicrons ↑VLDL | ↑ | ↑↑ | Pancréatite++ Athérome+ |
| Dyslipidémies mixtes | III | ↑ IDL | ↑↑ | ↑↑ | Athérome++ |
| | Iib | ↑VLDL ↑IDL | ↑ | ↑ | Athérome++ |

3-2/ les dyslipidémies secondaires :

La présence d'une dyslipidémie secondaire doit toujours être évoquée avant de conclure à une dyslipidémie primitive. Sans oublier qu'une dyslipidémie secondaire peut être y associée et l'aggraver.

Dans certains cas le traitement de l'affection causale peut suffire à faire régresser l'anomalie lipidique. Il ne faut pas oublier que certains médicaments peuvent également être responsables d'une dyslipidémie.

Tableau 03 : formes communes d'hyper lipidémie secondaire activité.

| Circonstances | Anomalies lipidiques | Anomalies lipoprotéiques |
|----------------------------|----------------------|---|
| Diabète sucré | ↑ TG | ↑ VLDL, ↓ HDL, (± chylomicrons) |
| Syndrome néphrotique | ↑ Chol (± ↑ TG) | ↑ LDL, (± ↑ VLDL) |
| Urémie | ↑ TG | ↑ VLDL, ↓ HDL |
| Hypothyroïdisme | ↑ Chol (± ↑ TG) | ↑ LDL, (± ↑ VLDL) |
| Hépatopathie obstructive | ↑ Chol | ↑ Lp X (particule vésiculaire riche en cholestérol libre) |
| Alcoolisme | ↑ TG | ↑ VLDL, (± ↑ chylomicrons) |
| Hypertension artérielle | ↑ TG | ↑ VLDL, ↓ HDL |
| Antagoniste β-adrénergique | ↑ TG | ↑ VLDL, ↓ HDL |
| Isotrétinoïne | ↑ TG | ↑ VLDL (± chylomicrons), ↓ HDL |

4) Relation entre la dyslipidémie et l'HTA :

La dyslipidémie, l'un des principaux prédicateurs des maladies cardiovasculaires, provoque des dommages endothéliaux et une perte d'activité vasomotrice physiologique (**Wong et al, 2006 ; Nickenig et al, 2002**). Les dommages peuvent se manifester par une pression artérielle systémique élevée (PA). Des études transversales ont suggéré un lien entre les lipides anormaux et l'hypertension (**Oparil et al, 2003 ; Haffner et al, 2000**). Peu d'études prospectives ont démontré la relation entre les lipides plasmatiques et le développement futur de l'hypertension (**Jérémy et al, 1986 ; Thomas et al, 2002**).

La coexistence de l'hypertension dyslipidémique a été appelée "LIPITENSION" pour la facilité d'identification active, de diagnostic et de gestion de ces deux facteurs de risque ensemble, en tant que facteurs de risque CV globaux.

Certaines preuves suggèrent que le traitement de la dyslipidémie a des effets bénéfiques sur la pression artérielle (TA). Des études de (**Borghi et al 2000**) ont montré que les patients recevant un traitement antihypertenseur et des statines concomitant sont connu une réduction de la PA qui ne pouvait pas être expliquée uniquement par l'effet hypolipidémiant de la statine ou l'effet de l'antihypertenseur.

Ces résultats suggèrent que l'utilisation de statines (médicaments hypolipimants) avec des antihypertenseurs peut améliorer le contrôle de la PA chez les patients présentant une hypertension non contrôlée et des taux élevés de cholestérol sérique. La base physiopathologique de l'effet bénéfique apparent de la thérapie aux statines sur la PA peut être que les statines ont des effets positifs sur les fonctions des cellules musculaires lisses endothéliales ou vasculaires ou les deux. L'hypercholestérolémie peut également influencer la TA en potentialisant les effets sur l'endothélium des vasoconstricteurs endothéline-1 et angiotensine II. Ainsi, une réduction de la production d'oxyde nitrique, couplée à une réponse vasoconstricteur accrue, aura tendance à augmenter la PA chez les patients atteints de dyslipidémie.

Chapitre III:

Les statines

1) Introduction :

Dans les années 50, l'étude de Framingham permis de montrer que l'augmentation du taux de cholestérol induit une majoration du risque cardio-vasculaire. (Dawber T et al. 1962). C'est à partir des années 60 que des recherches ont été entreprises pour intervenir sur le taux de cholestérol, notamment pour inhiber sa synthèse endogène. Ces propriétés ont été retrouvées dix ans plus tard, dans des substances issues de champignons. Une nouvelle classe pharmacologique était née : les statines ou inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (Diévert F., 2005).

En Algérie, cinq statines sont actuellement commercialisées, l'atorvastatine, la fluvastatine, la pravastatine, la rosuvastatine, et la simvastatine. (HAS., 2014).

2) Historique :

Découverte au japon en 1976 par Akira Endo et Macao Kuroda à partir de la culture de champignon *penicillium Citrinum* (mévastatine). Ensuite, en 1980, la lovastatine, composé isolé chez *aspergillus Terreus* présente une structure similaire à la mévastatine. la lovastatine a été commercialisée la première par Merck en 1987. suivie par la simvastatine (1988). la pravastatine (1991), la fluvastatine (1994), l'atorvastatine (1997) et la rosuvastatine (2003). La cérvastatine a été introduite en 1998 mais retirée du marché trois ans plus tard en raison d'effets secondairement graves (Zbadi R., 2018).

3) Définition :

Les statines constituent une famille thérapeutique qui agit en inhibant l'HMG-CoA réductase, une enzyme limitant pour la synthèse hépatique du cholestérol. Cette inhibition stimule secondairement l'expression des récepteurs aux LDL, permettant leur entrée dans la cellule cible. Au niveau biologique, les statines diminuent le cholestérol total, les triglycérides, les VLDL et augmentent légèrement le HDL. Elles ont un effet préventif sur les maladies cardiovasculaires et représentent les seuls traitements hypolipémiants à avoir montré un bénéfice sur la mortalité totale (Pierre A., 2018). Les statines actuellement disponibles sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 04: présentation des statines

| Principe actif | Forme galénique | Médicaments commercialisés |
|----------------|--------------------------------|--------------------------------------|
| Atorvastatine | comprimés à 10, 20 et 40 mg | Tahor ® et les génériques |
| Fluvastatine | capsules à 20 et à 40 mg | Fractal ® Lescol ® et les génériques |
| Rosuvastatine | comprimés à 20 et à 40 mg | Crestor ® et les génériques |
| Pravastatine | comprimés à 10, 20 et 40 mg | Elisor ® Vasten ® et les génériques |
| Simvastatine | comprimés à 5, 10, 20 et 40 mg | Lodales ® Zocor ® et les génériques |

4) Types :

De part l'expérience acquise avec la mévastatine et la lovastatine, de nombreux chercheurs ont essayé de modifier les statines naturelles dans le but d'obtenir des produits plus efficaces. (Michel F., 2013).

Les statines sont généralement regroupées en deux types :

Type 01 : statines naturelles ou statines fongiques (simvastatine).elles présentent une étroite homologie structurale et différente du type 02.

Type 02 : la différence fonctionnelle entre les statines naturelles et synthétiques repose sur leur capacité à interagir et à inhiber l'HMG-CoA réductase ainsi que sur leur caractère lipophile.

Les statines synthétiques sont réputées former plus d'interactions avec l'HMG-CoA réductase à cause de leurs caractéristiques structurales : par exemple, l'atorvastatine et la rosuvastatine ont des liaisons hydrogène supplémentaires. La rosuvastatine présente une liaison polaire entre son sulfonamide de méthane et l'enzyme HMG-CoA réductase.

Ces propriétés structurelles rendent la rosuvastatine la statine la plus efficace en termes de dose et de réduction d'activité de l'HMG-CoA réductase. Parmi les statines disponibles, la simvastatine, l'atorvastatine, et la fluvastatine sont lipophiles, alors que la pravastatine et la rosuvastatine sont hydrophiles, les propriétés lipophiles des statines sont associées à une faible biodisponibilité systémique en raison d'un important premier passage hépatique. (Zbadi R., 2018).

5) Propriétés pharmacologiques et mécanisme d'action :

Les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase inhibent l'hydroxy-méthyl-glutaryl-CoA réductase, enzyme assurant la transformation intracellulaire de l'HMG-CoA en mévalonate. Le schéma du mécanisme d'action est représenté en figure :

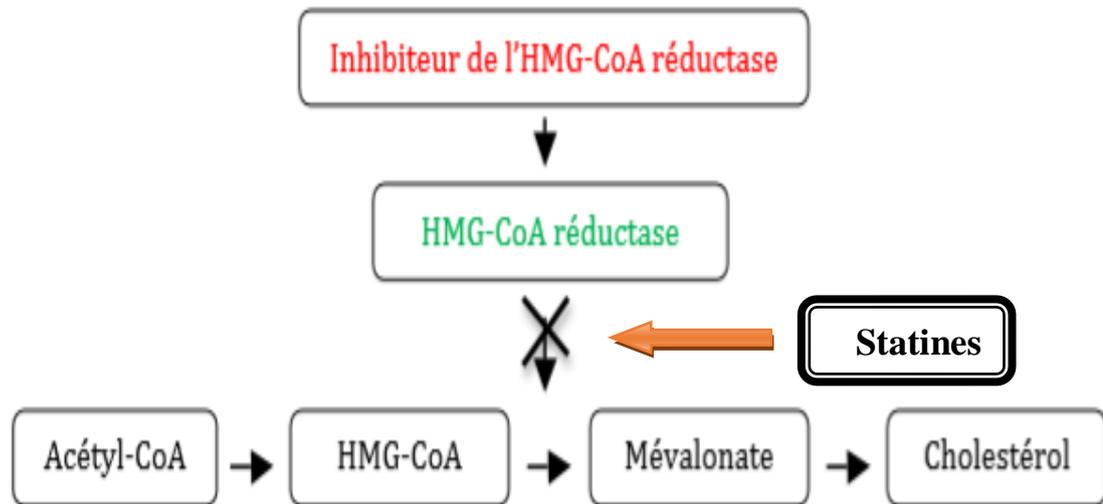


Figure 04 : mécanisme d'action des statines

Cette réaction constitue l'étape limitant de la synthèse endogène du cholestérol.

Cette inhibition entraîne une augmentation des récepteurs à LDL hépatiques, confirmée par l'augmentation de l'ARN messager correspondant. Elle induit en conséquence une captation majorée des LDL dont la concentration plasmatique s'abaisse. L'augmentation des récepteurs LDL hépatiques entraîne également une diminution, à un degré moindre, des IDL et des VLDL.

Par ce mécanisme, les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase entraînent un abaissement dose-dépendant du cholestérol de type LDL allant de 20 à 50 % .il ya également une diminution des triglycérides, mais de moindre importance, de 15 à 30 %, et une augmentation légère des HDL de 5 à 12 %.(Beauvais V., 2014).

6) Choix de la statine :

Le choix de la statine la mieux adaptée dépend :

- De son efficacité (sur critères et biologiques).
- De son efficacité (cout selon le taux de LDL recherché).

- Du niveau de risque cardiovasculaire et des antécédents cardiovasculaires du patient.

Toutes les statines ayant montré une efficacité similaire sur la mortalité totale, le choix de la statine va donc dépendre de l'objectif de LDL-cholestérol et du niveau de risque du patient. ces recommandations de bon usage sont résumées dans le tableau 05 :

Tableau 05 : choix de la statine selon le niveau de risque cardio-vasculaire du patient, le HDL initial et la baisse de LDL visée (**rapport HAS 2017**).

| Niveau de risque (nombre de facteurs de risque [#]) | Objectif thérapeutique (LDC-C en g/l) | LDC-C initial (en g/l) | Pourcentage de baisse visé | Statine et dose (une prise par jour) les plus efficaces |
|---|---------------------------------------|------------------------|----------------------------|---|
| 0 | ≤ 2.20 | > 2.20 | < 2.20 % | Si une statine est jugée nécessaire : pravastatine 10 mg |
| 1 | ≤ 1.90 | > 1.90 | < 2.20 % | |
| 2 | ≤ 1.60 | < 2.10 | < 2.20 % | Pravastatine 10 mg |
| | | ≥ 2.10 | < 2.20 % | Pravastatine 10 mg ou 20 mg ² |
| 3 ou plus | ≤ 1.30 | ≥ 1.4 et ≤ 1.6 | < 2.20 % | Pravastatine 10 mg |
| | | ≥ 1.7 et ≤ 1.9 | 20 à 35 % | Pravastatine 10 mg ou 20 mg ² |
| | | ≥ 2.0 et ≤ 2.2 | 35 à 40 % | Simvastatine 40 mg ou atorvastatine 10 mg ² ou rosuvastatine 5 mg ² |
| | | ≥ 2.3 | > 40 % | Rosuvastatine 20 mg ou atorvastatine 80 mg |

¹ Selon la baisse recherchée ; ² si la simvastatine est inadaptée.

7) Conclusion :

Les statines sont donc une classe médicamenteuse incontournable dans le traitement de l'hypercholestérolémie comme facteur de risque cardiovasculaire. Elles abaissent le taux de LDL-c et dans une plus faible proportion les triglycérides. Elles diminuent également le risque d'accident cardiovasculaire. Leur efficacité doit être surveillée périodiquement. Ce sont des molécules prometteuses avec de nombreux effets pléiotropes plus ou moins bien documentés.

Matériels et méthodes

Le diagnostic biologique de la dyslipidémie repose sur l'exploration d'une anomalie lipidique (EAL) comportant le dosage des paramètres suivants : le cholestérol total, les triglycérides, LDL-c et HDL-c pour voir la fonction hépatique.

I/ Population étudiée :

Notre étude a été réalisée au sein du cabinet privé de **Dr .M. Ghomri Ep Boucif**, médecin spécialiste en cardiologie à Remchi-Tlemcen, sur **25** malades de deux sexes et de différents âges provenant de différentes régions de la wilaya de **Tlemcen**. Les patients hypertendus et présentant une dyslipidémie non traitée sont mis sous statine et suivis pendant 3 mois.

- **Recueil des données :**

Tous les patients ont bénéficié de la mesure du poids, la taille, et la pression artérielle, afin de collecter certaines informations, un questionnaire a été distribué sur l'ensemble des patients.

- **Critères d'inclusion :**

Patients hypertendus atteints de dyslipidémie.

Les patients utilisent les statines comme traitement hypolipémiant.

Tout âge et sexe confondu.

- **Caractéristiques de population :**

La population étudiée est composée de 25 hypertendus, dont 12 hommes et 13 femmes, d'âge compris entre 48 et 87 ans.

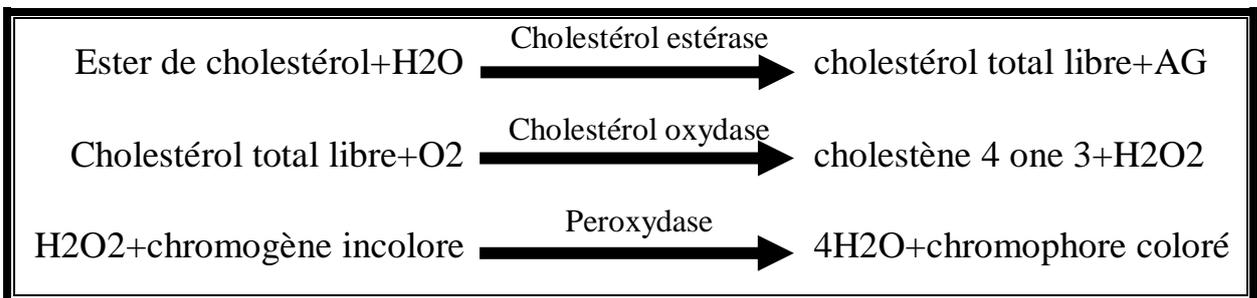
II/ Les prélèvements sanguins :

Pour une meilleure standardisation, le sujet est en position assise depuis au moins 15 minutes avant le prélèvement et soumis à un minimum de stress.

Le prélèvement sanguin est effectué sur un tube héparine pour le dosage du cholestérol et les triglycérides et sur un tube sec (sans anticoagulant) pour le dosage des fractions lipoprotéiques et ceci entre 7h30 du matin jusqu'à 10h00 chez des patients à jeun pendant 12 heures au minimum avec un régime de 7 à 10 j sans repas copieux de lipides.

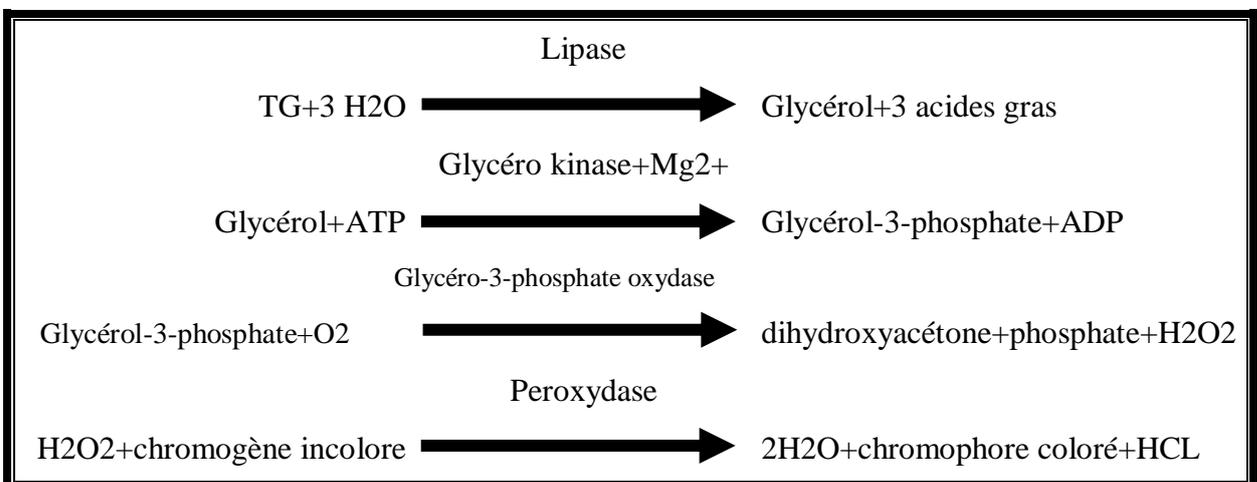
1- dosage de cholestérol total :

La concentration en cholestérol total est déterminée par voie enzymatique à l'aide de cholestérol estérase et de cholestérol oxydase. Sous l'action de cholestérol estérase, les esters de cholestérol sont scindés en cholestérol libre et en acide gras. Dans une réaction ultérieure catalysée par le cholestérol oxydase, le cholestérol est transformé, en présence d'oxygène, cholestène 4 one 3 avec formation d'eau oxygénée. En présence de peroxydase, l'eau oxygénée formée réagit avec un chromogène incolore pour former un dérivé coloré. L'intensité de coloration est proportionnelle avec la concentration de cholestérol, elle est déterminée par l'augmentation de l'absorbance à 512 nm.



2-dosage de triglycérides :

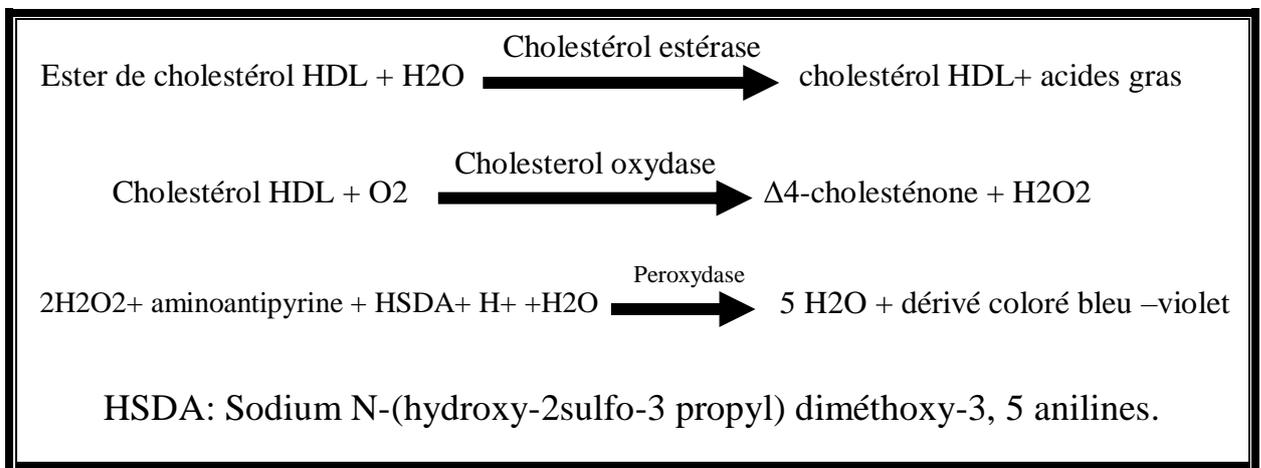
La méthode de dosage repose sur les travaux de wahlefed qui fait appel, pour l'hydrolyse rapide des TG en glycérol et acides gras, à une LPL de microorganismes ; le glycérol formé est ensuite transformé en glycérol-3-phosphate, puis oxydé en dihydroxyacétone-phosphate avec formation d'eau oxygénée, en présence de peroxydase l'eau oxygénée formée réagit avec un chromogène incolore pour former un dérivé coloré en rouge. L'intensité de coloration est proportionnelle avec la concentration des triglycérides, elle est déterminée par l'augmentation de l'absorbance à 512 nm.



3- dosage de HDL :

Test colorimétrique enzymatique en phase homogène.

En présence d'ions de magnésium et de sulfate de dextran, il se forme des complexes hydrosolubles avec les LDL, les VLDL et les CM. Ces complexes sont résistants vis-à-vis d'enzymes. La concentration en cholestérol HDL est déterminée par voie enzymatique à l'aide de cholestérol estérase et de cholestérol oxydase. Sous l'action de cholestérol estérase, les esters de cholestérol sont scindés en cholestérol HDL libre et en acides gras. Dans une réaction ultérieure catalysée par la cholestérol oxydase, le cholestérol est transformé, en présence d'oxygène, en Δ^4 -cholesténone avec formation d'eau oxygénée.



L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration de HDL, elle est déterminée par l'augmentation de l'absorbance à 583 nm.

4- dosage de LDL :

Par l'équation de **FRIDWELD** :

$$\text{LDL-C} = \text{CT} - \text{HDL} - (\text{TG}/5) \text{ (g/l)}.$$

III/ Analyse statistique :

A partir de fiches patients, une base de données informatique a été constituée à l'aide du logiciel Excel de Microsoft Office 2019 et l'analyse statistique a été faite en utilisant le logiciel SPSS version 25.0.

L'analyse statistique des variables par le test t des échantillons appariés pour tester l'efficacité du traitement.

Résultats et interprétations

I-Etude descriptive:

- **données anthropométriques :**

Notre population est composée de 25 patients hypertendus. Les caractéristiques anthropométriques de notre population sont représentées dans le tableau

Tableau 06 : caractéristiques de population étudiée

| Sexe | | IMC | Age | Sexe |
|-------|------------|-------|--------|-------|
| Homme | Moyenne | 26,83 | 75.08 | 71,92 |
| | N | 12 | 12 | 12 |
| | Ecart type | 3,271 | 10,273 | 7,452 |
| Femme | Moyenne | 28,69 | 77,54 | 65,69 |
| | N | 13 | 13 | 13 |
| | Ecart type | 3,772 | 13,252 | 9,681 |

IMC : Indice de Masse Corporelle ; (*) Moyenne \pm Ecartype.

Notre échantillon se compose de 13 femmes et 12 hommes.

L'IMC ou indice de masse corporelle est calculé par le ratio du poids en kg sur la taille en m².

La population d'étude présente des anomalies pondérales ; la moyenne d'IMC est de (28.69 \pm 3.772 kg/m²) chez les femmes et de (26,83 \pm 3,271kg/m²) chez les hommes.

L'âge moyen des hommes est plus élevé (71,92 \pm 7,452) que celui des femmes (65,69 \pm 9,681).

II- facteurs de risque cardio-vasculaires :

Comme nous l'avons dit précédemment, les échantillons que nous avons étudiés présentaient une **hypertension artérielle** qui est l'un des facteurs de risques les plus importantes qui menacent le cœur, de plus notre groupe de patients souffre d'un déséquilibre des paramètres lipidiques qu'on appelle : **la dyslipidémie**.

Résultats et interprétations

1. Antécédents familiaux :

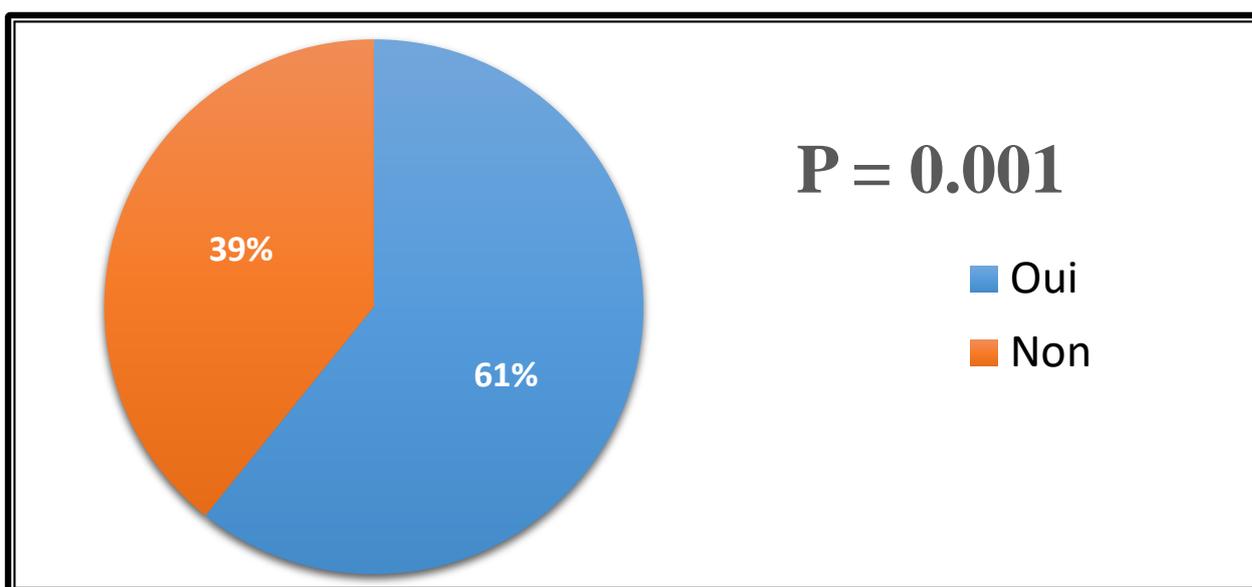


Figure 05: Répartition de la population (%) selon la présence ou l'absence des antécédents familiaux.

Les résultats de la figure nous montrent qu'une grande partie de la population constituant notre série (72%) ont des antécédents familiaux par rapport à l'hypertension artérielle. Ces résultats montrent qu'il existe une différence significative entre les deux groupes ($p < 0,05$).

2. Diabète :

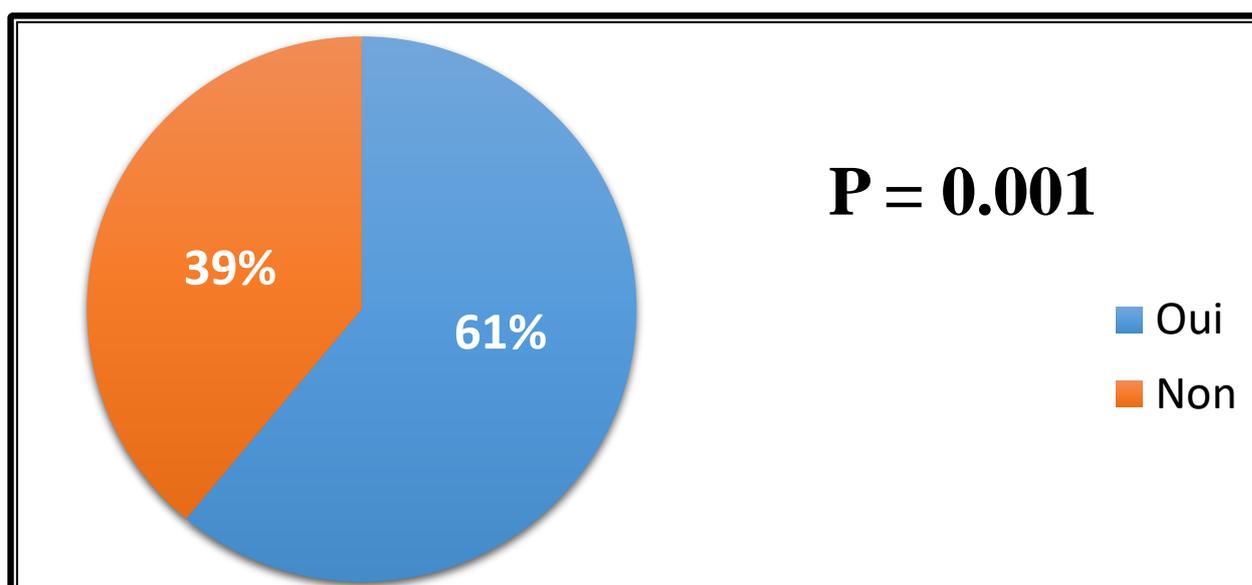


Figure 06: Représentation des proportions (%) des patients diabétiques et non diabétiques.

Résultats et interprétations

La figure montre que la population étudiée comprend (60%) de patients diabétiques. Les deux fréquences sont statistiquement différentes ($p < 0,05$).

3. Tabac :

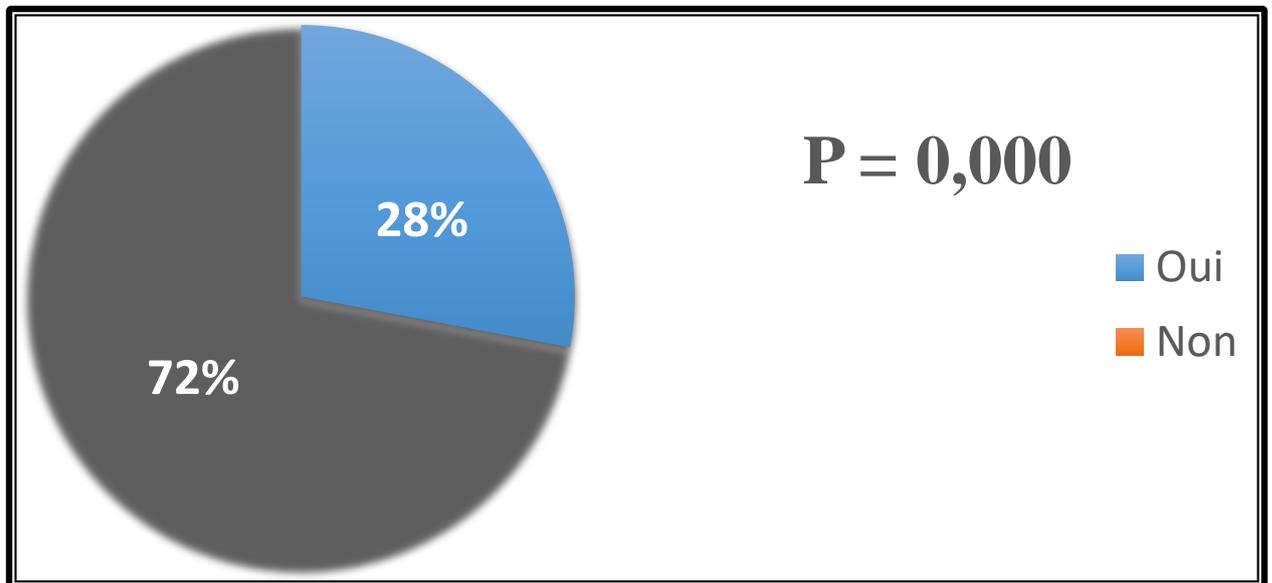


Figure 07: représentation des proportions (%) des hypertendus fumeurs et non-fumeurs.

Dans notre population, seulement 7 personnes sur 25 sont fumeurs de tabac, ce qui représente seulement 28% de l'échantillon. Nous pouvons donc conclure que l'effet du tabagisme sur les patients n'est pas dévastateur. Cependant, la comparaison a révélé une différence significative ($p < 0,05$).

III/ paramètres biochimiques :

D'après les données collectées, les malades ont été classés selon le type de traitement en deux groupes :

Groupe 01 : patients hypertendus sous le traitement par la molécule mère.

Groupe 02 : patients hypertendus sous le traitement par le générique.

Tableau 07 : Variation des paramètres biochimiques chez les hypertendus :

Résultats et interprétations

| | Mère | Générique |
|------------------|----------------|----------------|
| CT avant | 2,453 ± 0,331* | 2,068 ± 0,299* |
| CT après | 2,059 ± 0,436* | 1,553 ± 0,362* |
| TG avant | 1,443 ± 0,579* | 1,854 ± 0,639* |
| TG après | 0,994 ± 0,150* | 1,494 ± 0,481* |
| HDL avant | 0,579 ± 0,439* | 0,467 ± 0,328* |
| HDL après | 0,553 ± 0,125* | 0,400 ± 0,084* |
| LDL avant | 1,732 ± 0,448* | 1,324 ± 0,272* |
| LDL après | 1,563 ± 0,426* | 0,930 ± 0,311* |

* Moyennes ± Écart type

1. Cholestérol total (CT) :

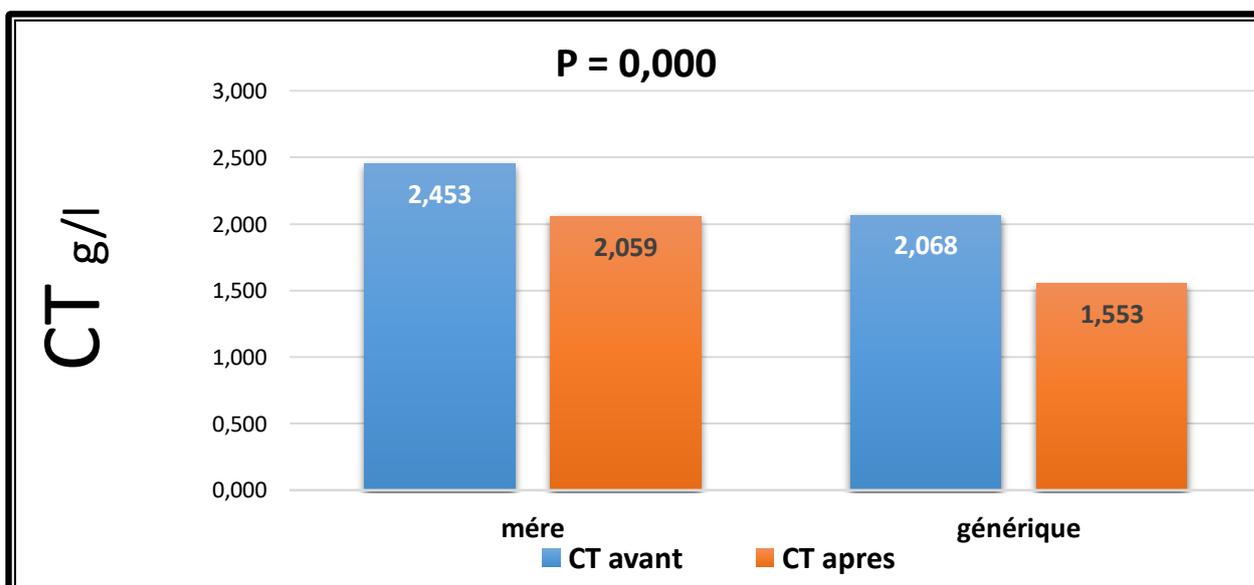


Figure 08: graphe représentant les taux de CT avant et après le traitement

Le taux de CT avant le traitement chez le groupe 01 est de (2,453±0,331g/l) alors que chez le groupe 02 est de (2,068±0,299g/l).après le traitement, on remarque une diminution significative du CT : (2,059±0,436g/l) chez le groupe 01 ; (1,553±0,362g/l) chez le groupe 02. Les résultats montre une différence significative (p<0,05).

2. Triglycéride (TG) :

Résultats et interprétations

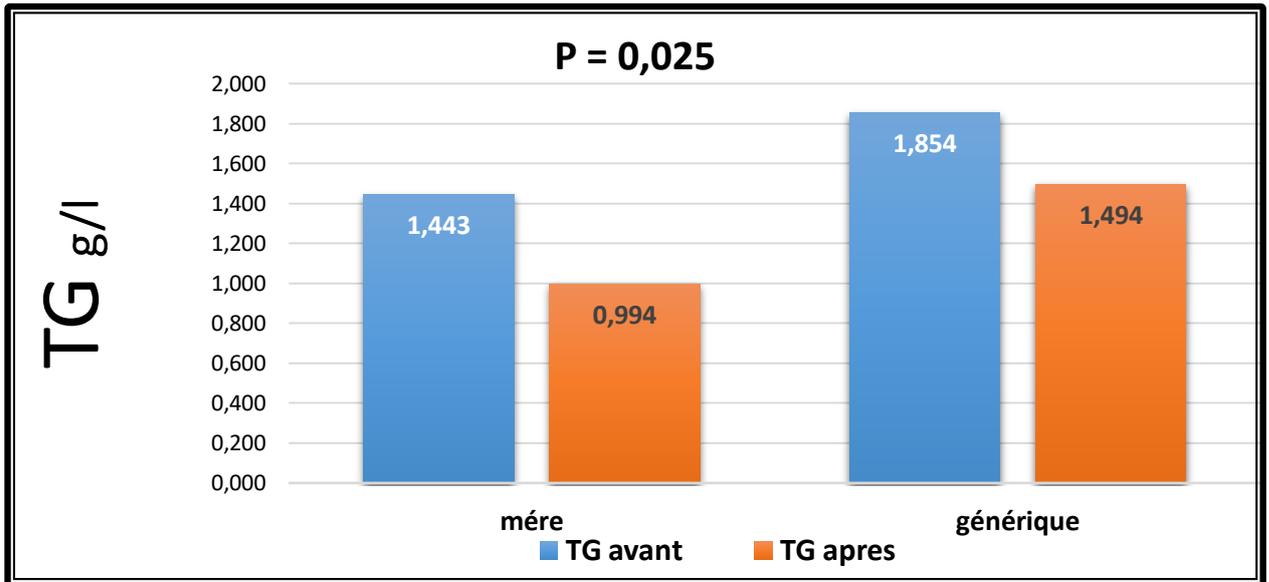


Figure 09: graphe représentant les taux de TG avant et après le traitement

D'après le graphe, Le taux de TG avant le traitement chez le groupe 01 est de $(1,443 \pm 0,559 \text{g/l})$ alors que chez le groupe 02 est de $(1,854 \pm 0,639 \text{g/l})$. après l'utilisation des statines, une diminution à été marqué dans le taux du TG : $(0,994 \pm 0,150 \text{g/l})$ chez le groupe 01 ; $(1,494 \pm 0,481 \text{g/l})$ chez le groupe 02. Une différence significative a été marquée ($p < 0,05$).

3. HDL-c :

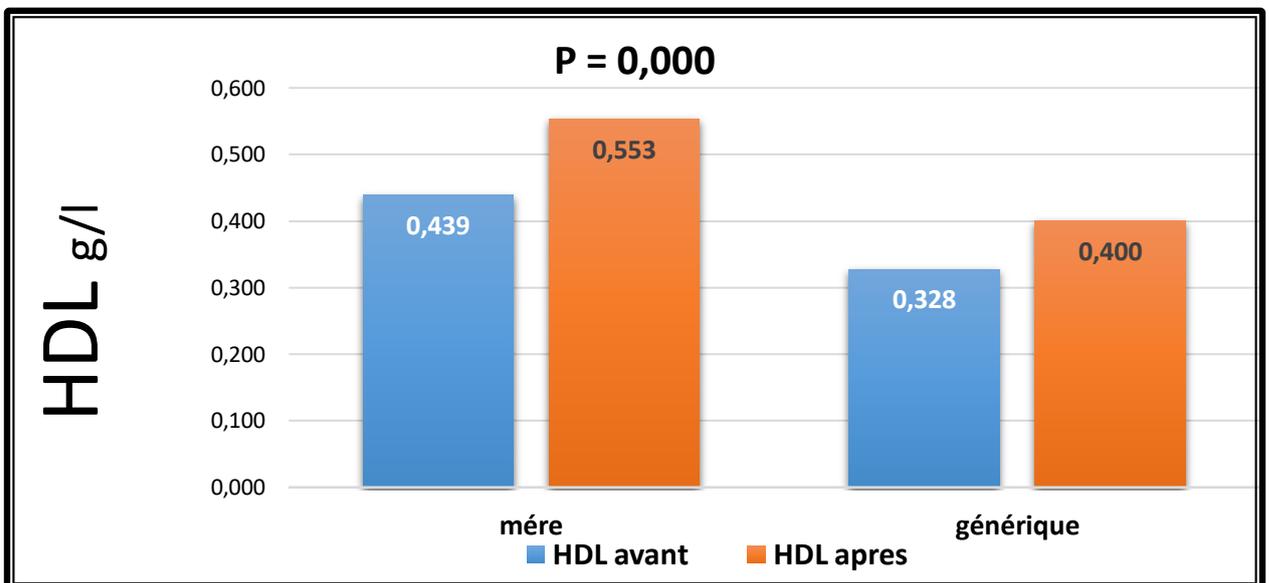


Figure 10: graphe représentant les taux de HDL avant et après le traitement

D'après les résultats, le taux de HDL est de $(0,579 \pm 0,439 \text{g/l})$ et $(0,467 \pm 0,328 \text{g/l})$ chez les groupes 01 et 02 de façon successive. Une légère augmentation à été observé après le traitement : $(0,553 \pm 0,125 \text{g/l})$ chez le groupe 01 et $(0,400 \pm 0,084 \text{g/l})$ chez le groupe 02. Les moyennes sont statistiquement différentes ($p < 0,05$).

4. LDL-c :

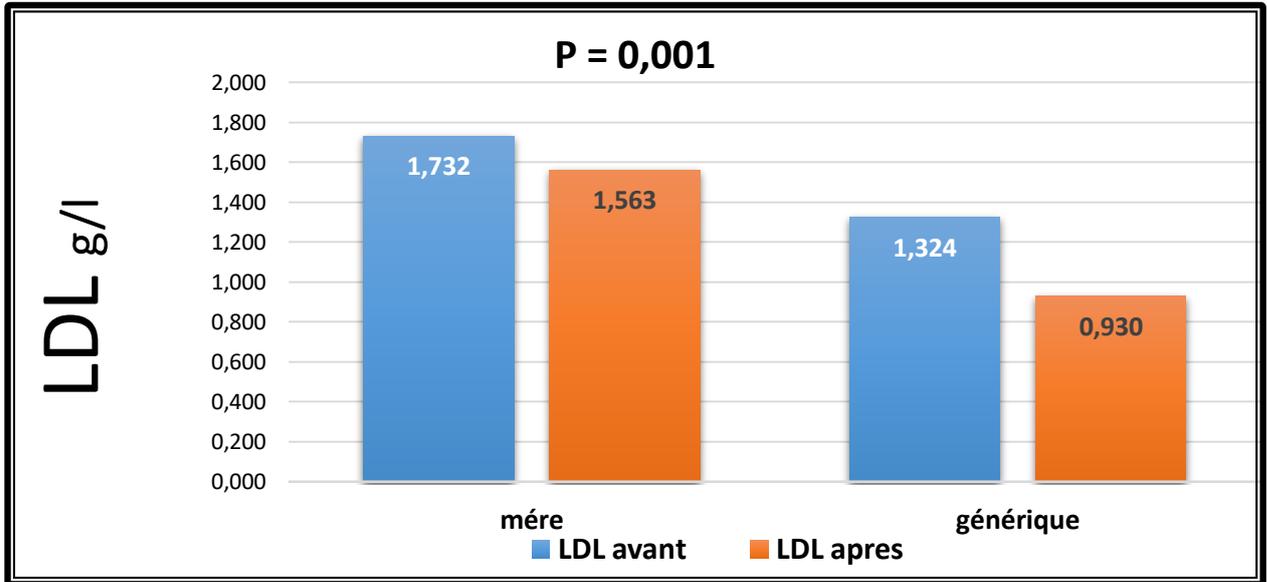


Figure 11: graphe représentant les taux de LDL avant et après le traitement

Dans notre population, le taux de LDL est élevé pour les deux groupes : $(1,732 \pm 0,448 \text{g/l})$ chez le groupe 01 ; $(1,324 \pm 0,272 \text{h/l})$ chez le groupe 02. une diminution significative à été remarquée pour les deux groupes : $(1,563 \pm 0,426 \text{g/l})$; $(0,930 \pm 0,311 \text{g/l})$ dans l'ordre après le traitement avec une différence significative ($p < 0,05$).

IV/ traitement hypolipémiant:

1. Type :

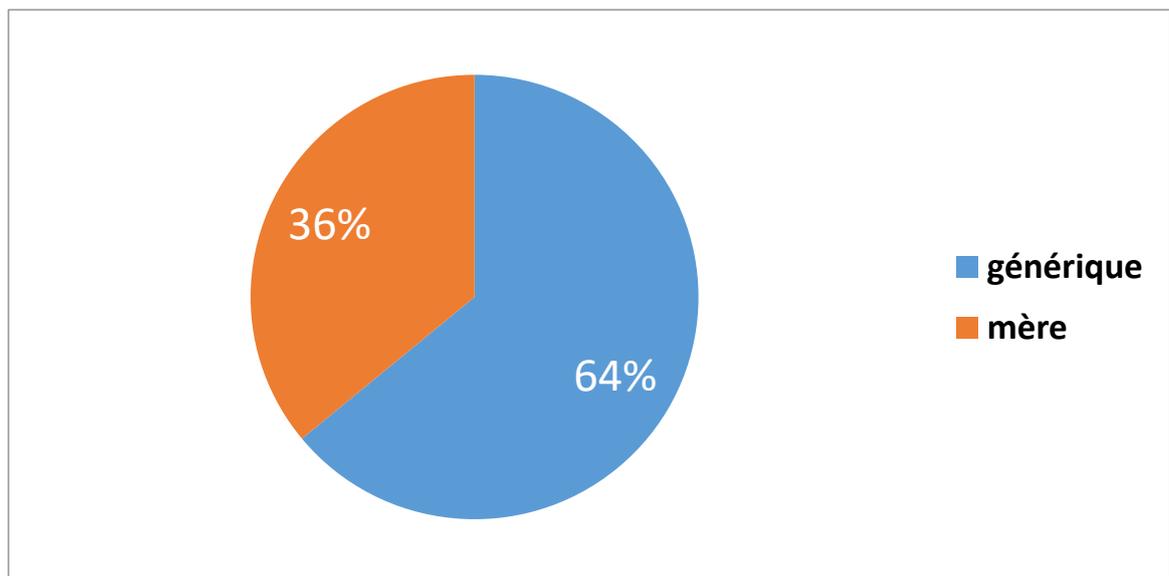


Figure 12: répartition des patients selon le type de traitement

Dans notre population, On remarque que le générique est plus utilisé (64%) que la molécule mère (36%). Les fréquences sont statistiquement différentes car p est inférieur à 0,05.

2. Principe actif :

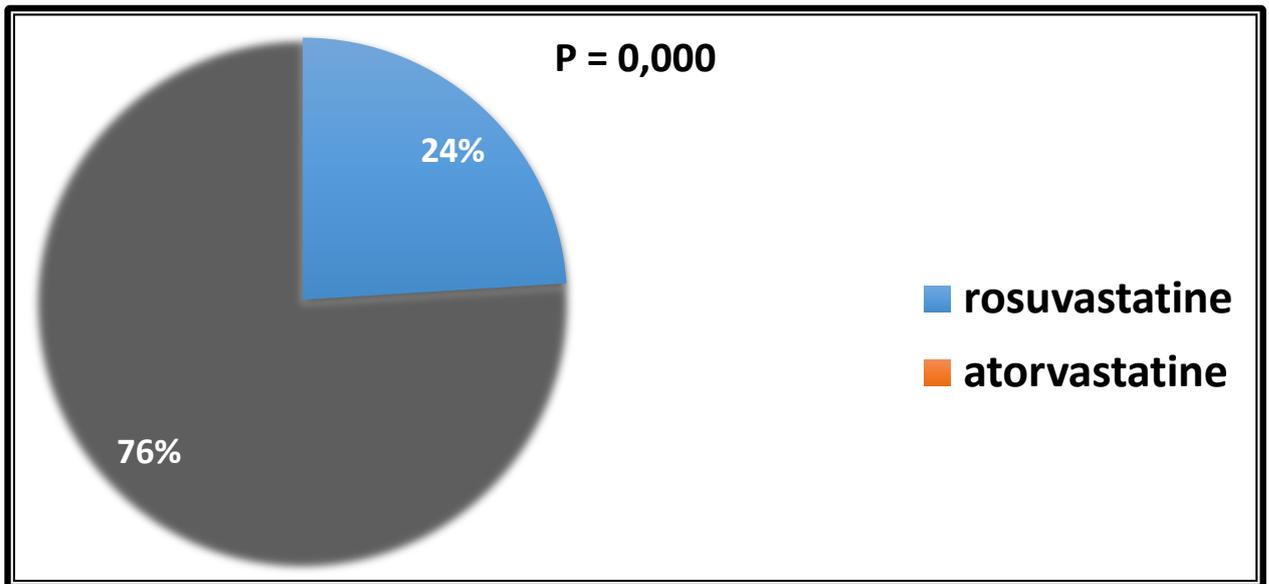


Figure 13: répartition des patients selon le principe actif

Après l'analyse de pourcentage du principe actif, 76% des patients sont catégorisés atorvastatine contre une estimation de 24% pour la rosuvastatine. Les moyennes sont statistiquement différentes ($p < 0,05$).

3. Médicaments :

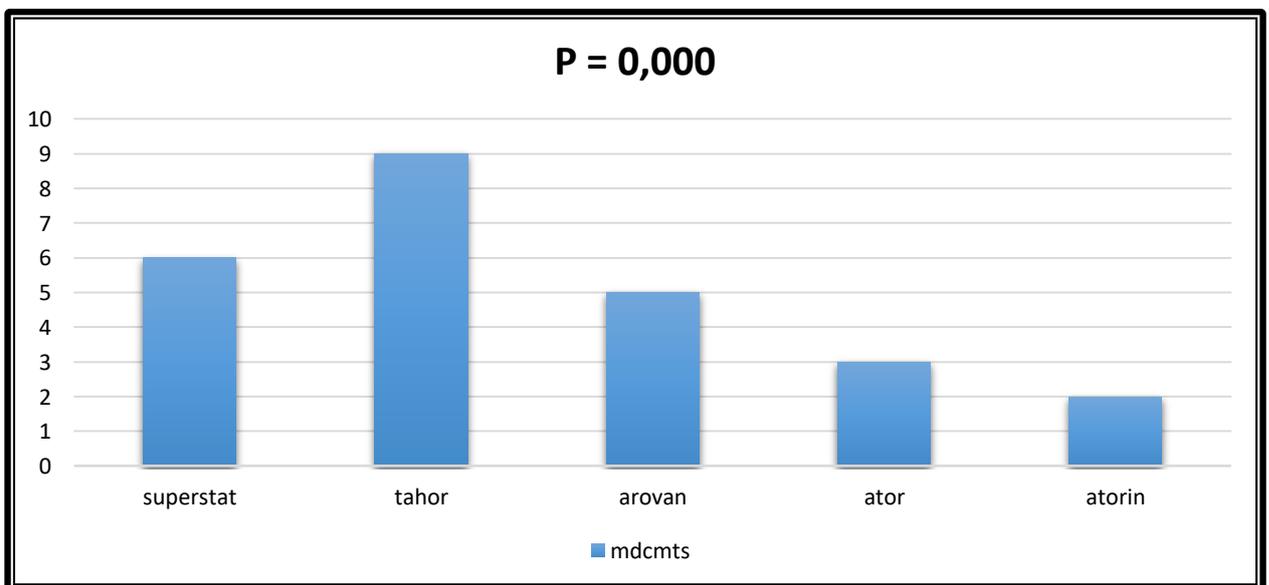


Figure 14: répartition des patients selon le médicament utilisé

D'après l'analyse de figure, nous constatons moins de patients sous le traitement avec ATORIN et ATOR à l'opposé de TAHOR. En effet parmi les patients de l'étude 24% utilise SUPESTAT, 36% TAHOR, 20% AROVAN, 12% ATOR et 8% ATORIN. En effet, le TAHOR

Résultats et interprétations

est la molécule la plus prescrite par les cardiologues. Ces résultats montre une différence significatives entre les moyennes ($p < 0,05$).

4. Dosages

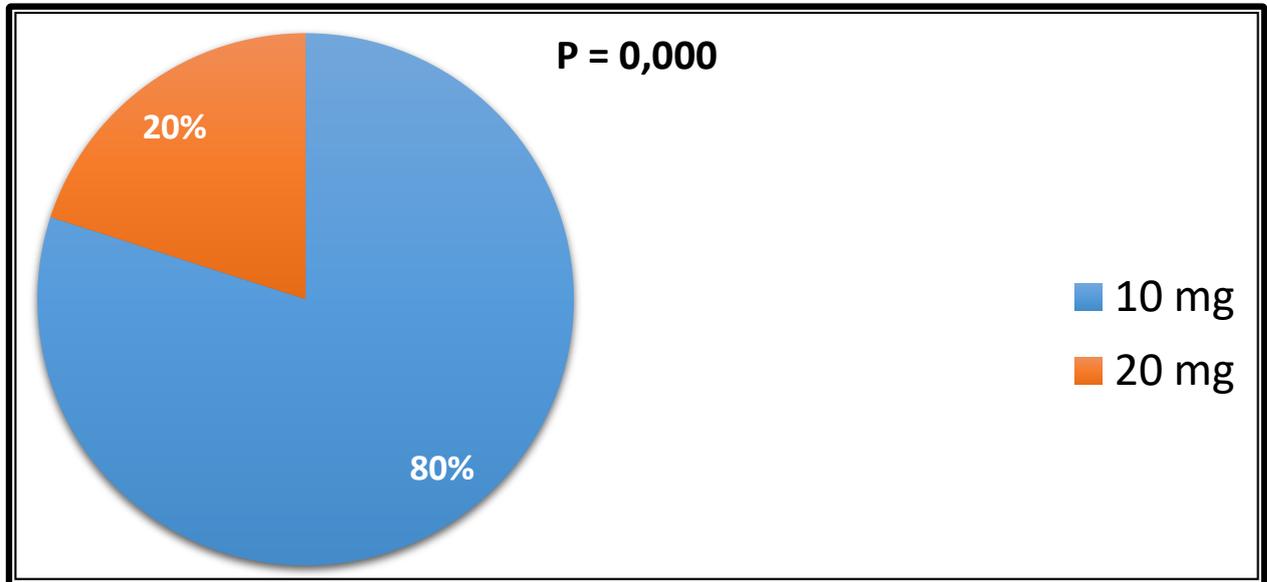


Figure 15: proportions (%) des dosages utilisés

La figure montre que 80% de la population étudié prend le médicament avec un dosage de 10mg, tandis que les autres (20%) prennent le médicament avec le dosage de 20 mg. $P < 0,05$ donc il existe une différence significative.

Discussion

L'objectif de notre étude est de déterminer les paramètres lipidiques des patients hypertendus ainsi que d'estimer l'efficacité des statines dans la régulation des paramètres lipidiques. Ainsi que comparer l'effet du générique à celui de la molécule mère.

D'après les résultats, la prévalence des malades est (**52%**) pour les femmes et de (**48%**) pour les hommes, cela indique que le caractère féminin est plus élevé que le masculin.

Les résultats indiquent que les hommes utilisent les services de soins de santé moins que les femmes et ont tendance à sous-évaluer les soins de santé et le comportement de la santé (**Pinkhasov et al, 2010**).

Notre population d'étude présente des moyennes d'âges de **65,69±9,681** ans pour les femmes et **71,92±7,452** ans pour les hommes, cela indique que la maladie affecte le groupe d'âge avancé.

Donc l'âge est un indicateur de la durée d'exposition à des facteurs de pronostic défavorable (**Brunzell et al., 2008**). La tension artérielle a une grande relation avec l'âge (**Sougat Ray et al., 2011**), elle est fréquente chez les personnes âgées et elle est responsable d'une majoration du risque cardio-vasculaire (**Diyane et al., 2013**).

D'après les résultats, la plupart des patients sont obèses (**39,96%** pour les femmes et **37,87%** pour les hommes), donc l'obésité est un facteur qui provoque la dyslipidémie chez les patients à cause de la sédentarité et le déséquilibre alimentaire (**Misra et al., 2004**).

Plusieurs études ont montré que l'obésité basée sur l'IMC est liée avec l'hypertension artérielle (**PAS**) et la perturbation du profil lipidique (**Hu et al., 2000**).

Concernant le diabète, on a trouvé **60%** des sujets diabétiques et **40%** sont des sujets non diabétiques ce qui signifie que l'HTA est fréquemment associée au diabète. Ces deux mauvais compagnons conjuguent leurs efforts pour entraîner un risque cardiovasculaire majeur (**Krzesinski J-M, 2005**).

Le tabagisme augmente l'inflammation et le stress oxydatif (**Eric L et al., 2007**). Le fait de fumer induit une hyperactivation sympathique qui est responsable de l'augmentation des pouls et de la pression artérielle. (**Frati et al., 1996 ; Cryer et al., 1976**).

Discussion

Dans notre étude, la majorité des patients sont des non-fumeurs donc peut être il y'a d'autres facteurs qui perturbe le profil lipidique de ces malades hypertendus.

Le traitement des dyslipidémies est complexe et nécessite d'abord un changement de style de vie par un régime alimentaire : limitation des acides gras saturés et le cholestérol (**George et al., 2011**) ; l'élévation des activités physiques (**Chapman et al., 2011**) ; contrôler le poids (**Collège nationale des enseignants de card, 2012**) et limiter la consommation d'alcool et le tabagisme (**Adam et al., 2011**). Si ces changements ne remplissent pas l'objectif et que le taux de cholestérol reste élevé, la prise d'un médicament hypolipidémiant tels que la statine (**Berziat et Benlian, 1999**) devient alors impérative.

Le taux de cholestérol chez les hypertendus est élevé chez les deux groupes (**2,453 vs 2,068g/l**) avant le traitement. L'hypercholestérolémie est un désordre métabolique qui peut causer plusieurs maladies tel que : l'HTA (**Zhao Lan Liu et al., 2011**).mais après un traitement avec les statines, le taux de cholestérol a diminué de manière significative (**2,059 vs 1,553g/l**) de façon successive .

Le taux de triglycérides chez les patients hypertendus est aussi élevé (**1,443 vs 1,854 g/l**) pour les deux groupes avant le traitement. Le taux de TG est influencé par le diététique, la consommation d'alcool et les facteurs génétiques, elle peut réduire le taux de HDL et augmente LDL (**Miller et al.,2011**), et le métabolisme anormal des LDL et TG est associé avec le développement de l'hypertension. (**David et al., 2008**). Après 3 mois de traitement avec des médicaments hypolipimians, nous avons remarqué une diminution significative des taux de TG (**0,994 vs 1,494g/l**)

Avant le traitement, le taux de LDL est élevé chez nos patients (**1,732 vs 1,324g/l**) alors que le taux de HDL est faible (**0,439 vs 0,328g/l**).LDL est corrélé positivement avec les maladies cardio-vasculaires et HDL a une corrélation négative (**Collège nationale des enseignants de card, 2012**). L'augmentation des LDL circulantes élève leur concentration au niveau de la paroi artériel et favorise leur oxydation. L'accumulation de ces dernières entraine un dysfonctionnement endothélial et l'attraction des monocytes qui deviennent des cellules spumeuses ce qui conduit a l'athérogénèse. A l'inverse, HDL joue un rôle protecteur en diminuant l'accumulation du cholestérol au niveau de la paroi artérielle (**François et al., 2009**). Après l'utilisation des statines, le taux de LDL-c diminué de façon significative (**1,563 vs 0,930 g/l**) alors que HDL-c augmente progressivement (**0,553 vs 0,400 g/l**).

Discussion

D'après les résultats, l'atorvastatine et la rosuvastatine sont les statines les plus utilisées par les cardiologues pour les patients hypertendus.

L'Etude ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm) a montré l'intérêt du traitement par atorvastatine à la dose de 10 mg/ jour chez les hypertendus (**Severs P.S et al., 2003**). Le générique de l'atorvastatine a montré une efficacité identique à la molécule mère (**Boh M et al., 2011**) en entraînant une baisse presque identique du LDL-c (**12% pour la molécule mère et 10% pour le générique**) et de CT (**19% vs 15% pour le générique**) chez nos patients hypertendus.

Nos résultats sont en accord avec ceux de (**Bauvais V, 2014**) qui note un abaissement de LDL-c allant de 20 à 50 pour cent et une légère augmentation de HDL-c de 5 à 12 pour cent.

Des études antérieures ont montré que les statines ne contrôlent pas uniquement le profil lipidique, mais contribuent également de manière significative à l'ajustement de la pression artérielle chez les patients hypertendus. La pression systolique a diminué d'environ 10mmHg dans les deux groupes que ce soit générique ou molécule mère. Les deux types des médicaments ont le même profil d'effets indésirables. Il n'y a pas eu d'arrêt d'un traitement pour raison de sécurité (**Boh M et al., 2011**).

Une étude a été menée à partir des données du Système National d'informations Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (**SNIIRAM**) montre ainsi qu'il n'existe pas de différences d'efficacité entre le médicament princeps et ses génériques pour la simvastatine 20 mg en termes de prévention des événements cardiovasculaires graves (**infarctus et AVC**) et des décès (**critère d'efficacité pour cette classe de médicaments**). Ces résultats de santé sur la simvastatine 20 mg concernent un médicament très largement prescrit (**Caisse Primaire d'Assurance Maladie, 2012**). Ce type de statine est utilisé en cas des maladies cardiaques et n'affecte en rien la PA, donc tous les patients de notre étude n'utilisent pas ce médicament.

Nous notons d'après les résultats que les patients traités par la rosuvastatine ont un nombre élevé de facteurs de risque cardio-vasculaires. L'essai JUPITER (Justification for the Use of Statins in prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) a montré que la rosuvastatine est utilisée en Prévention des événements cardiovasculaires majeurs chez les patients à haut risque cardiovasculaire, a antécédents de maladie cardiovasculaire en complément de la correction des autres facteurs de risque (**Ridler P et al., 2008**).

Conclusion

Conclusion

Au cours de notre étude, nous avons pu décrire le profil de 25 patients hypertendus reçus en consultation de cardiologue. Après l'analyse de nos résultats, nous pouvons conclure que :

Chez les hypertendus, la dyslipidémie trouvée est l'hypertriglycémie et l'hypercholestérolémie [cholestérol total et LDL]. Et la dyslipidémie a une relation avec l'âge, le sexe, l'obésité.

Toute dyslipidémie permettrait de prédire la survenue ultérieure d'une hypertension artérielle, d'où l'intérêt de la surveillance clinique mais surtout biologique, en réalisant périodiquement un bilan lipidique, qui faciliterait le dépistage et la prévention en matière de facteur de risque cardiovasculaire en plus d'intervenir suffisamment tôt, pour pouvoir diminuer la morbidité et la mortalité liées à l'installation d'une hypertension artérielle ainsi que de ses complications.

Les statines ont prouvé au cours de ces dernières années qu'elles étaient des molécules sûres et efficaces sur la réduction du cholestérol chez les patients hypertendus et des complications cardiovasculaires qu'il entraîne.

On peut dire, à partir de cette étude que l'atorvastatine et la rosuvastatine sont les statines les plus efficaces et les plus couramment utilisées par les cardiologues dans le cas d'un patient hypertendu dyslipidémique.

Notre étude a aussi montré que l'efficacité du générique est presque égale à l'efficacité de la molécule mère, et cela est un bon indicateur pour les patients en termes économiques, ainsi que la disponibilité du médicament dans toutes les pharmacies.

Notre étude a aussi montré que l'efficacité des statines dans la réduction du taux de cholestérol élevé, l'alimentation saine et les activités physiques restent la meilleure solution pour la prévention des maladies cardiovasculaires.

Cette étude reste néanmoins préliminaire et superficielle, elle nécessite d'autres études approfondies avec un échantillon plus important.

Références
bibliographiques

A

Abboud H, Henrich WL (2010). Clinical practice. Stage IV chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 362:56-65.

Adam D. Gepner, Megan E. Piper, Heather M. Johnson, Michael C. Fiore, Timothy B. Baker, Stein. (2011). Effects of Smoking and Smoking Cessation on Lipids and Lipoproteins: Outcomes from a Randomized Clinical Trial. *Am Heart J*; 161(1): 145–151.

American Heart Association. (2017). Blood Pressure Categories, American College of Cardiology Guidelines. November 13,. Source: heart.org/hbp.

Amrani A, Amara C, Taleb Bendiab SA, Mesli F (2013). The prevalence of hypertension in sample of Algerian population in Oran city: inherited aspect .*Annals Clin laboratory Res.*1:1-12.

B

Battle D.C., Saleh A., Rombolà G. (1990).-Reduced intracellular pH in lymphocytes from spontaneously hypertensive rat. *Hypertens*; 15: 97-103.

Battle D.C., Sharma A.M., Alshikha M.W. (1993). -Renal acid excretion and intracellular pH in salt sensitive genetic hypertension. *J Clin Invest*; 91: 2 178-84.

Beauvais V., (2014). Les dyslipidémies, leurs prises en charge, et l'éducation thérapeutique du patient à l'officine. Thèse : pharmacie. Université angers, 41.

Benadda H, Mostefaoui M, Ouadah M, Tayeb A. (2013). Impact de la dyslipidémie sur l'hypertension artérielle, Université abou bekr belkaid Tlemcen. Thèse.6.

Benjira Lamia. (2014). Le traitement de l'HTA chez l'enfant. Thèse pour l'obtention du doctorat en médecine. Université Sidi Mohammed Ben Abdellah.

Berziat.G, Benlian.P. (1999). Lipides : leur exploration chez l'homme. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), Endocrinologie-Nutrition.10-368-A-10, ,20p.

Blacher J., Jean-Michel Halimi, Olivier Hanon, Jean-Jacques Mourad, Atul Pathak, Bruno Schnebert, Xavier Girer. (2013). Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Recommandations 2013 de la Société française d'hypertension artérielle. *La Presse Médicale*; 42(5): 819–825.

Boh M, Opolski G, Poredos P, Ceska R, Jezovnik M. (2012). Therapeutic equivalence of the generic and the reference atorvastatin in patients with increased coronary risk. *Int Angiol J Int Union Angiol.* août 2011;30(4):366-74.Caisse Primaire d'Assurance Maladie. Comparaison de l'efficacité d'un médicament générique et d'un princeps : l'exemple d'un médicament très fréquemment prescrit, la simvastatine 20 mg.

Borghi C, Prandin G, Costa V, Bacchelli S, Degli D, Ambrosioni E. (2000). Utilisation de statines et contrôle de la pression artérielle chez les patients hypertendus traités avec hypercholestérolémie. *J Cardiovasc Pharmacol.* 35 : 549–55.

Bruckert E, Thomas D. (1998). Les hypercholestérolémies. Jhon Libbey Eurotext.

Brunzell .John D., Michael Davidson, Curt D. Furberg, Ronald B. Goldberg, Barbara V. Howard, James H. Stein, and Joseph L Witztum. (2008). Lipoprotein Management in Patients with Cardiometabolic Risk; Consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *Diabetes Care* vol. 31 N° 4 811-822.

Références bibliographiques

Burch G.E., Tiles T.D. (1977).The importance of magnesium deficiency in cardiovascular disease. *Am Heart J*; 94: 649-57.

C

Cano N, Barnoud D, Schneider S-M, Vasson M-P, Hasselmann M, Leverve X. (2006). traité de nutrition artificielle de l'adulte. Springer science & business media: 1191.

Cappuccio F.P., Markandu N.D., Neyman G.W. (1985).Lack of effect of oral magnesium on high blood pressure. a double-blind study. *BrMed*; 291: 236-8.

Chico Y., Lafita M., (2000).Alterations in erythrocyte membrane lipid and fatty acid composition in chediak-higashi syndrome. *Biochim Biophys Acta*; 1502(3):380-390.

Cogan M.G., Carneiro A.V., Tatsuno J., et al. (1990).-Normal diet NaCl variation can affect the renal set-point for plasma pH-(HCO₃) maintenance. *J Am Soc Nephrol*; 1: 193-9.

Collège nationale des enseignants de card. (2012), Société Française de Cardiologie. *Cardiologie* .Elsevier Masson, p465

Contegal F, Osseby G-V, Menassa M, Rouaud O (2005) .La relation entre hypertension artérielle et accidents vasculaires cérébraux : une équation modifiable. *La lettre du cardiologue* . 381: 26-29.

Cowley A.W.JR., (1992).-Long-term control of arterial blood pressure *Physiol Rev*; 72: 231 – 300.

Cruiskshank J.D., Beevers D.G. (1982).-Epidemiology of hypertension. Blood pressure in blacks and whites. *Clin Sci* 1982; 62: 1-6.

Cryer PE, Haymond MW, Santiago JV, Shah SD. (1976). Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking-associated hemodynamic and metabolic events. *N Engl J Med*, 295, 573-577.

D

Dallongeville J. (2006). le métabolisme des lipoprotéines. *Cahier de nutrition et de diététique*; 41(1): 55-60.

David E. Laaksonen, Leo Niskanen, Kristiina Nyysönen, Timo A. Lakka, Jari A. Laukkanen, Jukka T. (2008). Salonen .Dyslipidaemia as a predictor of hypertension in middleaged men. *European Heart Journal*, Volume29, Issue 20, PP2564-2568.

Davy K.P., Hail J.E. (2004).-Obesity and hypertension: two epidemics or one? *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol*; 286: R803 – 813

Dber T, Kannel W, Revotskie N, Kagana,

Dengel D.R., Hogikyan R.V., et al. (1998).-Insulin sen sitivity is associated with blood pressure response to sodium in older hypertensives *Am J Physiol Endocrinol Metab*; 274: E403 - 409.

Diévert F. (2005). Les statines. In : *Cardiologie: 33 concepts et méthodes qui ont marqué la prévention des événements cardiovasculaires ces quinze dernières années. Volume 2.* Paris : Editions scientifiques L&C, 44-53. HAS. Efficacité et efficience des hypolipémiants : Une analyse centrée sur les statines. sept 2010. (En ligne) www.has-sante.fr (consulté le 08/01/2014).

Références bibliographiques

Diyane Khadija, Nawal El Ansari, Ghizlane El Mghari, Karim Anzid, et Mohamed Cherkaoui. (2013). Caractéristiques de l'association diabète type 2 et hypertension artérielle chez le sujet âgé de 65 ans et plus. *Pan Afr Med J.* 14: 100.

Dr.Soualmi.D.Y MA. (2007). Physiologie cardiorespiratoire.la pression artérielle et sa régulation. **Asmar R.**Pression artérielle. Régulation et épidémiologie. Mesures et valeurs normales. *Néphrologie &Thérapeutique* 3:163-184.

Dullaart R.P.F., Groener J., Erkelens D.W. (1991). -Cholesteryl ester tranferBetween lipoproteins. *Diabetes Nut. Metab.* 4: 329-343.

Dr Bagdad J., Jone D., (1997). - HDL and reverse cholesterol transport in diabetes. *Diabetes reviews.* 4: 392-408.

Durand G, Beaudoux J-L. (2011). biochimie médicale: marqueurs actuels et perspectives. *Lavoisier* 2: 607.

Dyckner T., Wester P.O., (1983).-Effect ofmagnesium on blood pressure.*BrMed J;* 286: 1847-9.

E

Engelmann B., OP Den Kamp J.A., Roelofsen B., (1990).-Replacement of molecular species of phosphatidylcho une: influence on erythrocyte Na⁺ transport*Am J Physiol Ceil Physiol;* 258: C682 - 691.

Eric L. Ding; Frank B. Hu. (2007). Smoking and Type 2 Diabetes Under recognized Risks and Disease Burden. *JAMA.*; 298(22):2675-2676.

F

Fancy, Nahyan AG (2006). Pulmonary Transit and Bodily Resurrection: The Interaction of Medicine, Philosophy and Religion in the Works of Ibn al-Nafis (d. 1288).*University of Notre Dame.* Retrieved 8 2012.

Fourcade L , Pole P, Mafart B (2007).Arterial hypertension in sub saharian Africa, nitric oxide production and inhibitsangiogenesis. *Circulation .*106:913-919.

François Delahaye, Pierre – Yves Courand, Brahim Harbaoui. 2009. *Cardiologie.* Collection ECN Med, France. ISBN 978-2-36110-002-5.

Fрати A, Iniestra F, Raul Ariza C. (1996). Acute effect of cigarette smoking on glucose tolerance and other cardiovascular risk factors. *Diabetes Care,* 19, 112-118.

Frisancho A.R., Leonard W.R., Bolletins L., (1984).-Blood pressure in blacks and whites and its relationship to dietary sodium and potassium intake.*J Chronic Dis;* 37: 515-9.

Fuchs Z., (1985). - hyperinsulinemia: a link between hypertension obesity and glucose intolerance. *J.Clin. Invest.* 75:809-817.

G

George A Kelley, Kristi S Kelley, Susan Roberts, and William Haskell. (2011). Efficacy of aerobic exercise and a prudent diet for improving selected lipids and lipoproteins in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Med;* 9: 74.

Références bibliographiques

Goldberg L.J., (2001). - diabetic dyslipidemia: causes and consequences..J. Clin endocrinology and metabolism vol. 86, No 3965-3971.

Grimaldi A., Heurtier A., (1999).-Epidemiology of cardiovascular complications in diabetes mellitus.Diabetes and metabolism. . Medecine therapeutique.3 :90-96.

H

Haddad SI, Khairallah AA (1936). "A forgotten chapter in the history of the circulation of the blood." *Annals of Surgery* 104.1. pp. 1–8. Retrieved 16 January 2015

Haddy F.J., (1991)-Roles of sodium, potassium, calcium and natriuretic factors in hypertension. *Hypertens*; 18:179-83.

Haffner M, Mietinen H, Gaskill P, Stern P. (1996). Précurseurs métaboliques de l'hypertension: The San Antonio Heart Study. *Arch Intern Med.* 156: 1994–2000.

Haragh J.H., Sealey J.E., (1991)-Abnormal sodium metabolism and plasma renin activity (renal renin secretion) and the vasoconstriction volume hypothesis implications for pathogenesis and treatment of hypertension and its vascular consequences (heart attack, stroke). *Clin Chem*; 37: 1820-7.

Haute Autorité de Sante (HAS). (2016).Prise en charge De l'hypertension artérielle de l'adulte. Actualisation Decembre . www.has-sante.fr

Hu FB, Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Spiegelman D, Willet WC. Prospective study of major dietary patterns and risk of coronary heart disease in men. 2000. *Am J Clin Nutr*; 72:912–21.

J

Jérémie S, Deborah W, James DN. (1986).La relation entre le cholestérol sérique et le risque de décès prématuré par maladie coronarienne est-elle continue et graduelle? *JAMA.* 256 : 2823–8.

J-M. Krzesinski, L. (2005). WEEKERS. HYPERTENSION ET DIABÈTE. *Rev Med Liege* ; 60 : 5-6 : 572-577.

Joël Ménard. (2010). Les va-et-vient de l'histoire de l'hypertension artérielle. *La revue du Praticien (monographie).* 60: 638-643.

K

Kanzaki G, Tsuboi N, Haruhara K, Koike K (2015).Factors associated with a vicious cycle involving a low nephron number, hypertension and chronic kidney disease. *Hypertens Res* .18: 67-77.

Katchunga PB, M'Buyamba-Kayamba J-R, Masumbuko BE, Lemogoum D,Kashongwe ZM, Degaute J-P, et al. (2011). Hypertension artérielle chez l'adulte Congolais du Sud Kivu : résultats de l'étude Vitaraa. *ResearchGate.* Jun 1; 40(6): e315–e323.

L

Lacolley P, Babuty D, Boulanger C, Chaleh B, Lorand C, Pinet F, Samuel J-l. (2007). biologie et pathologie du coeur et des vaisseaux. *John Libbey Eurotext* : 677.

Références bibliographiques

Lawes CM, Vander Hoorn S, Roodgers A (2008) .Global burden of blood pressure related disease .Lancet .371: 1513-1518.

Le Floch-Prigent P; Delaval D (April 2014). "The discovery of the pulmonary circulation by Ibn al Nafis during the 13th century: an anatomical approach". The FASEB Journal 28

Luc G, Lecerf J-M. (2020). les dyslipidémies. Elsevier Masson: 136.

M

M. Le Bras, B. Cariou. (2011). Dyslipidémies. Rev Prat; 61 :93R102.

Michel F.,(2013). The statin's story. Médecine des maladies Métaboliques, - Vol. 7 - N°5 ,409 p.

Miller, M.; Stone, N.J.; Ballantyne, C.; Bittner, V.; Criqui, M.H.; Ginsberg, H.N.; Goldberg, A.C.; Howard, W.J.; Jacobson, M.S.; Kris-Etherton, P.M.; et al. (2011). Triglycerides and Cardiovascular Disease Circulation. 123, 2292–2333.

Misra A, Kalpana Luthra, NK Vikram. (2004). Dyslipidemia in Asian Indians: Determinants and Significance. JAPI. Vol. 52.

Moussard C, (2002).Biochimie structural et métabolique. 2ème édition. Editions De Boeck, Bruxelles, 448p.

Murray, Granner, Rodwell, (2008). Biochimie de Harper, 27ème édition. Editions De Boeck, Bruxelles, 848p.

Myriam Leclerc. (2016). Étude comparative des déterminants métaboliques de la taille et du nombre de particules LDL chez l'homme et la femme.université LAVAL, canada. Mémoire.8 9.

N

Navar-Boggan AM, Pencina MJ, Williams K, Sniderman AD, Peterson ED. (2014). Proportion of US adults potentially affected by the 2014 hypertension guideline. JAMA. 9; 311(14):1424–9.

Nickenig G, Harrison G. (2002) Le récepteur de l'angiotensine de type AT (1) dans le stress oxydatif et l'athérogenèse: Partie I: stress oxydatif et athérogenèse. Circulation. 105 : 393–6.

Numan MT. (2014). Ibn Al Nafis: his seminal contributions to cardiology.Pediatr Cardiol. (7): 1088-90.

O

Oparil S, Zaman MA, Calhoun DA. (2003). Pathogenèse de l'hypertension. Ann Intern Med. 139 : 761–76.

P

Pierre A., (2018). Prescription des statines en prévention primaire chez les patients de plus de 75 ans par les médecins généralistes picards. Thèse : Médecine Générale. Université de Picardie Jules Verne, 41.

Pinkhasov RM, Wong J, Kashanian J, Lee M, Samadi DB, Pinkhasov MM, Shabsigh R. (2010). Are men shortchanged on health? Perspective on health care utilization and health risk behavior in men and women in the United States. Int J Clin Pract ; 64:475–487.

R

Ridler P, Danielson E, Fonseca F, (2008). et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C - reactive protein. *New England Journal Medecine.*;359:2195-207.

S

Saïle R, Taki H. (2007). cholestérol, lipoprotéines et athérosclérose : de la biochimie à la physiopathologie. *les technologies de laboratoires 2* (2)

Severs PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G. (2003) Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower than average cholesterol concentrations, in the Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial lipid lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicenter randomized controlled trial. *Lancet* 361(9364):1149-58.

Sonou Y. (2015). Epidémiologie des facteurs de risque cardiovasculaire en population tropicale - cas du Benin. Thèse Pour obtenir le grade de docteur des universités de limoges et d'abomey-calavi. Sante publique et épidémiologie. Université de Limoges.

<http://.pharmaetudes.com/ressources/cours%20internat/section4/40-dyslipidemies.pdf> (2005).

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Prise en charge du patient dyslipidémique. Saint Denis La Reine. AFSSaPS.

Sougat Ray, Bharati Kulkarni, and A. Sreenivas.(2011). Prevalence of prehypertension in young military adults & its association with overweight & dyslipidaemia. *August Indian J Med Res*; 134(2): 162–167.

T

Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ (2002) .Arterial Biology for the investigation of the treatment; Effects of reducing cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation*: 106: 2055-60.

The Epidemiology of Coronary Heart Disease—The Framingham Enquiry, *Proc R Soc Med*. 1962 April; 55(4): p265–271. Framingham Heart Study, History of the Framingham Heart Study, (en ligne) <http://www.framinghamheartstudy.org/about/history.html> (consulté le 08/01/2014).

Thomas F, Bean K, Guize L, Quentzel S, Argyriadis P, Benetos A. (2002). Effets combinés de la pression artérielle systolique et du cholestérol sérique sur la mortalité cardiovasculaire chez les jeunes hommes et femmes (<55 ans). *Eur Heart J*. 23 : 528–35.

W

Wémeau J-L. (2014). Métabolisme des lipides. *Endocrinologie, Diabète, Métabolisme et Nutrition pour le Praticien*: 469–74.

Wong ND, Lopez V, Tang S, Williams GR. (2006). Prévalence, traitement et contrôle de l'hypertension et de l'hypercholestérolémie combinée chez les adultes aux États-Unis. *Suis J Cardiol*. ; 98 : 204

Z

Zbadi R., (2018). Endocrinologie diabétologie et maladies métaboliques. Mémoire : Pharmacie. Université Sidi Mohammed Ben Abdellah .Fès,11 15,16.

Références bibliographiques

Zhao Lan Liu, Jian Ping Liu, Anthony Lin Zhang, Qiong Wu, Yao Ruan, (2011). George Lewith, and Denise Visconte. Chinese herbal medicines for hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 6; (7): CD008305.

Annexe

QUESTIONNAIRE

I) Paramètres anthropométriques :

1. N :.....
2. Nom et prénom :.....
3. Age :.....
4. Poids :.....Kg Taille:.....m
IMC:.....Kg/m²
5. Tour de taille:.....Tour de hanche:.....
6. Ville :.....
7. Sexe :

Votre hypertension :

En quelle année votre hypertension vous a-t-elle été signalée ?

Année :

Je ne sais pas

Quel est, à votre connaissance, le niveau de tension le plus élevé que vous ayez atteint ?

Niveau :

Je ne sais pas

En quelle année avez-vous pris pour la première fois des médicaments contre l'hypertension ?

Année :

Je ne sais pas

VOS FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE

• Tabac :

Avez-vous fumé régulièrement oui non

Si oui, combien de cigarette par jour ?

Pendant combien d'années ?

Cholestérol, triglycérides :

Vous a-t-on déjà signalé un taux trop élevé de cholestérol ?

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

• **Antécédents familiaux :**

- Oui
- Non

• **Diabète :**

- Oui
- Non

Votre traitement actuel pour votre tension et vos artères

Prenez-vous actuellement des médicaments contre le cholestérol ou contre les triglycérides ?

- oui
- non

Si oui, complétez le tableau :

| nom | dosage | Nombre de comprimé par jour |
|-----|--------|-----------------------------|
| | | |
| | | |
| | | |

Le bilan lipidique:

| bilan | Avant le traitement | Après le traitement |
|--------------------------|---------------------|---------------------|
| Cholestérol total | | |
| HDL-C | | |
| LDL-C | | |
| Triglycerides | | |

Alimentation: Consommez-vous régulièrement:

| | | |
|--|-----|-----|
| De la charcuterie plus d'une fois par semaine : | oui | non |
| Plus d'une demi-baguette du pain par jour : | oui | non |
| Plus d'1/8ème de camembert ou équivalent/j | oui | non |
| Des conserves et des surgelés : | oui | non |
| La salière est-elle disponible sur votre table ? | Oui | non |

L'hypertension artérielle (HTA) représente un facteur de risque cardiovasculaire (CV) fréquent à prendre en charge. Elle est considérée comme la première cause de décès dans le monde, surtout si elle est associée à un autre facteur de risque cardiovasculaire (FDRCV) tel que la dyslipidémie. Mais avec le développement de la science, il est désormais possible de traiter ces maladies simultanément avec l'utilisation des statines. Les statines sont des médicaments qui inhibent l'activité de l'HMG-CoA réductase et donc la synthèse du cholestérol intracellulaire et aussi réduire progressivement l'HTA. Notre travail consiste à déterminer l'efficacité des statines dans la régulation des paramètres lipidiques chez 25 patients hypertendus dans la wilaya de Tlemcen et d'estimer l'effet du générique sur ces paramètres et de le comparer avec celui de la molécule mère. L'analyse statistique des données a confirmé l'effet des statines sur l'amélioration des paramètres lipidiques chez les patients hypertendus après 3 mois de traitements, ainsi que l'efficacité du générique par rapport à la molécule mère en termes d'effet.

Mots clés : l'hypertension artérielle ; dyslipidémie ; facteur de risque cardiovasculaire ; statine ; L'HMG-CoA ; générique ; molécule mère.

ملخص:

يعد ارتفاع ضغط الدم أحد عوامل الخطر القلبية الوعائية الشائعة التي يجب متابعتها ، حيث يعتبر السبب الرئيسي للوفاة في جميع أنحاء العالم ، خاصةً إذا كان مرتبطاً بعامل خطر آخر للقلب والأوعية الدموية (FDRCV) كاضطراب شحميات الدم. ولكن مع تطور العلم أصبح من الممكن الآن علاج هذه الأمراض بالتزامن مع استخدام الستاتين، فالعقاقير المخفضة للكوليسترول هي الأدوية التي تثبط نشاط إنزيم (HMG-CoA) المختزل وبالتالي تخليق الكوليسترول داخل الخلايا وتقليل ارتفاع ضغط الدم تدريجياً، فقد قمنا بتحديد فعالية الستاتين في تنظيم معاملات الدهون لدى عينة من خمسة وعشرين (25) مريضاً مصاباً بارتفاع ضغط الدم في ولاية تلمسان وتقدير تأثير الأدوية الجينية على هذه المعايير ومقارنتها بتأثير الدواء الأم ، حيث أكد التحليل الإحصائي للبيانات تأثير العقاقير المخفضة للكوليسترول في تحسين معايير الدهون لدى مرضى ارتفاع ضغط الدم بعد 3 أشهر من العلاج ، وكذلك فعالية الدواء العام مقارنة الدواء الأم من حيث التأثير .

الكلمات المفتاحية: ضغط دم مرتفع ؛ عسر شحميات الدم ؛ عامل خطر القلب والأوعية الدموية ؛ الستاتين ؛

هيدروكسي ميثيل جلوتاريل إنزيم أ؛ الدواء الجيني؛ الجزئي الأصل.

Abstract

High blood pressure (hypertension) is a common cardiovascular (CV) risk factor to manage. It is considered the leading cause of death worldwide, especially if it is associated with another cardiovascular risk factor (FDRCV) such as dyslipidemia. But with the development of science, it is now possible to treat these diseases simultaneously with the use of statins. Statins are drugs which inhibit the activity of HMG-CoA reductase and therefore the synthesis of intracellular cholesterol and also gradually reduce hypertension. Our work consists in determining the effectiveness of statins in the regulation of lipid parameters in 25 hypertensive patients in the wilaya of Tlemcen and to estimate the effect of the generic on these parameters and to compare it with that of the parent drug. Statistical analysis of the data confirmed the effect of statins on improving lipid parameters in hypertensive patients after 3 months of treatment, as well as the efficacy of the generic compared to the parent drug in terms of effect.

Keywords: high blood pressure; dyslipidemia; cardiovascular risk factor; statin; HMG-CoA; generic; parent molecule.