

REPUBLIQUE DE COTE D'IVOIRE

UNION – DISCIPLINE – TRAVAIL

**MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**



UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

Année : 2013 – 2014

THESE

N°1693/14.

Présentée en vue de l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

DON BENEDITH EPSE KOFFI

**EFFICACITE DU RAPPORT $\frac{APO B}{APO A1}$ DANS LA DETERMINATION DU
RISQUE ATHEROGENE CHEZ LES SUJETS HYPERTENDUS SUIVIS A
L'INSTITUT DE CARDIOLOGIE D'ABIDJAN (ICA)**

Soutenue publiquement le 12 Décembre 2014

Composition du jury

Président de jury : Monsieur MONNET DAGUI, Professeur Titulaire
Directeur : Madame EDJEME –AKE ANGELE, Maître de conférence agrégée
Asseseurs : Monsieur ABROGOUA DANHO PASCAL, Maître de conférence agrégé
Madame KOUASSI AGBESSI THERESE, Maître-assistante

**ADMINISTRATION ET PERSONNEL
ENSEIGNANT DE L'UFR SCIENCES
PHARMACEUTIQUES
ET BIOLOGIQUES**

I. HONORARIAT

<i>Directeurs/Doyens Honoraires :</i>	<i>Professeur RAMBAUD André</i>
	<i>Professeur FOURASTE Isabelle</i>
	<i>Professeur BAMBA Moriféré</i>
	Professeur YAPO Abbé †
	Professeur MALAN Kla Anglade
	Professeur KONE Moussa †

II. ADMINISTRATION

Directeur	Professeur ATINDEHOU Eugène
Sous-Directeur Chargé de la Pédagogie	Professeur Ag INWOLEY Kokou André
Sous-Directeur Chargé de la Recherche	Professeur Ag OGA Agbaya Serge
Secrétaire Principal	Monsieur BLAY Koffi
Secrétaire Principal Adjoint	Madame AKE Kouadio Api Eugénie
Documentaliste	Monsieur N'GNIMMIEN Koffi Lambert
Intendant	Monsieur GAHE Alphonse
Responsable de la Scolarité	Madame DJEDJE Yolande

III. PERSONNEL ENSEIGNANT PERMANENT

1. PROFESSEURS TITULAIRES

Mme AKE Michèle	Chimie Analytique
M ATINDEHOU Eugène	Chimie Analytique, Bromatologie
Mme ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.L.	Biochimie et Biologie Moléculaire
M DANO Djédjé Sébastien	Toxicologie.

Mme	KONE BAMBA Diéneba	Pharmacognosie
MM	KOUADIO Kouakou Luc	Hydrologie, Santé Publique
	MALAN Kla Anglade	Chimie Ana., contrôle de qualité
	MENAN Eby Ignace	Parasitologie - Mycologie
	MONNET Dagui	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme	SAWADOGO Duni	Hématologie
M	YOLOU Séri Fernand	Chimie Générale

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM	ABROGOUA Danho Pascal	Pharmacie Clinique
	AHIBOH Hugues	Biochimie et Biologie moléculaire
Mme	AKE EDJEME N'guessan Angèle	Biochimie et Biologie moléculaire
MM	INWOLEY Kokou André	Immunologie
	KABLAN Brou Jérôme	Pharmacologie
	KOFFI Angely Armand	Pharmacie Galénique
Mme	KOUAKOU-SIRANSY Gisèle	Pharmacologie
MM	KOUASSI Dinard	Hématologie
	LOUKOU Yao Guillaume	Bactériologie-Virologie
	OGA Agbaya Stéphane	Santé publique et Economie de la santé
	OUATTARA Mahama	Chimie thérapeutique
MM	YAPI Ange Désiré	Chimie organique, chimie thérapeutique
	YAVO William	Parasitologie - Mycologie
	ZINZENDORF Nanga Yessé	Bactériologie-Virologie

3. MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

M DIAFOUKA François Biochimie et Biologie de la Reproduction

4. MAITRES ASSISTANTS

MM AMARI Antoine Serge G. Législation
AMIN N'Cho Christophe Chimie analytique
Mme BARRO KIKI Pulchérie Parasitologie - Mycologie
MM BONY François Nicaise Chimie Analytique
CLAON Jean Stéphane Santé Publique
DALLY Laba Galénique
DEMBELE Bamory Immunologie
DJOHAN Vincent Parasitologie -Mycologie
GBASSI K. Gildas Chimie Minérale
IRIE N'GUESSAN Amenan Pharmacologie
KASSI Kondo Fulgence Parasitologie-Mycologie
Mme KOUASSI AGBESSI Thérèse Bactériologie-Virologie
MM MANDA Pierre Toxicologie
OUASSA Timothée Bactériologie-Virologie
POLNEAU VALLEE Sandrine Mathématiques biophysique
Mme SACKOU KOUAKOU Julie Santé Publique
SANGARE Mahawa Biologie Générale
SANGARE TIGORI Béatrice Toxicologie
Mme VANGA ABO Henriette Parasitologie-Mycologie
M YAYO Sagou Eric Biochimie et Biologie moléculaire

5. ASSISTANTS

MM	ADJOUNGOUA Attoli Léopold	Pharmacognosie
	ADJAMBRI Adia Eusebé	Hématologie
Mme	AFFI-ABOLI Mihessé Roseline	Immunologie
Mme	AKA-ANY-GRA Armelle Adjoua S.	Pharmacie Galénique
MM	AMICHIA Attoumou Magloire	Pharmacologie
	ANGORA Kpongbo Etienne	Parasitologie
Mme	AYE YAYO Mireille	Hématologie
MM	BROU Amani Germain	Chimie Analytique
	CABLAN Mian N'Ddey Asher	Bactériologie-Virologie
Mlle	DIAKITE Aïssata	Toxicologie
M	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Pharmacologie
Mlle	DOTIA Tiepordan Agathe	Bactériologie-Virologie
M	EFFO Kouakou Etienne	Pharmacologie
Mlle	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Pharmacognosie
Mmes	HOUNSA Annita Emeline Epse Alla	Sante Publique
MM	KABRAN Tano Kouadio Mathieu	Immunologie
	KAMENAN Boua Alexis Thierry	Pharmacologie
	KACOU Alain	Chimie Thérapeutique
Mlle	KONATE Abibatou	Parasitologie-Mycologie
M	KONAN Konan Jean Louis	Biochimie et Biologie moléculaire
Mme	KONE Fatoumata	Biochimie et Biologie moléculaire
MM	KOUAKOU Sylvain Landry	Pharmacologie
	KOUAME Denis Rodrigue	Immunologie
	KPAIBE Sawa Andre Philippe	Chimie Analytique
	LATHRO Joseph Serge	Bactériologie-Virologie
M	N'GUESSAN Alain	Galénique

Mmes	N'GUESSAN-BLAO Amoin Rebecca J.	Hématologie
	OUAYOGODE-AKOUBET Aminata	Pharmacognosie
MM	TRE Eric Serge	Chimie Analytique
	YAO ATTIA Akissi Régine	Santé publique
M.	YAPO Assi Vincent De Paul	Biologie Générale

6. IN MEMORIUM

Feu	KONE Moussa	Professeur Titulaire
Feu	YAPO Abbé Etienne	Professeur Titulaire
Feu	COMOE Léopold	Maître de Conférences Agrégé
Feu	GUEU Kaman	Maître Assistant
Feu	ALLADOUM Nambelbaye	Assistant
Feu	COULIBALY Sabali	Assistant
Feu	TRAORE Moussa	Assistant
Feu	YAPO Achou Pascal	Assistant

IV. ENSEIGNANTS VACATAIRES

1. PROFESSEURS

MM	ASSAMOI Assamoi Paul	Biophysique
	DIAINE Charles	Biophysique
	OYETOLA Samuel	Chimie Minérale
	ZOUZOU Michel	Cryptogamie

2. MAITRES DE CONFERENCES

Mme	TURQUIN née DIAN Louise	Biologie Végétale
M	YAO N'Dri	Pathologie Médicale
	KOUAKOU Tanoh Hilaire	Botanique et Cryptogamie

3. NON UNIVERSITAIRES

MM.	AHOUSSE Daniel Ferdinand	Secourisme
	DEMPAH Anoh Joseph	Zoologie.
M	KEI-BOGUINARD Isabelle	Gestion
	KOFFI ALEXIS	Anglais
	N'GOZAN Marc	Secourisme
	KONAN Kouacou	Diététique
	KONKON N'Dri Gilles	Botanique, Cryptogamie
Mme	PAYNE Marie	Santé Publique

COMPOSITION DES DEPARTEMENTS DE
L'UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

I. BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

Professeur	LOUKOU Yao Guillaume	Maître de Conférences Agrégé Chef de département
Professeur	ZINZENDORF Nanga Yessé	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	KOUASSI AGBESSI Thérèse	Maître Assistante
	OUASSA Timothée	Maître Assistant
	CABLAN Mian N'Dédey Asher	Assistant
	DOTIA Tiepordan Agathe	Assistante
	LATHRO Joseph Serge	Assistant

II. BIOCHIMIE, BIOLOGIE MOLECULAIRE, BIOLOGIE DE LA REPRODUCTION ET PATHOLOGIE MEDICALE

Professeur	MONNET Dagui	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	HAUHOUOT ép. ATTOUNGBRE M.L.	Professeur Titulaire
	AHIBOH Hugues	Maître de Conférences Agrégé
	AKE EDJEME N'Guessan Angèle	Maître de Conférences Agrégée
	DIAFOUKA François	Maître de Conférences
Docteurs	YAYO Sagou Eric	Maître Assistant
	KONAN Konan Jean Louis	Assistant
	KONE Fatoumata	Assistante

III. BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Professeur	SAWADOGO Duni	Professeur Titulaire Chef du Département
Professeurs	INWOLEY Kokou André KOUASSI Dinard	Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	DEMBELE Bamory SANGARE Mahawa AFFI-ABOLI Mihessé Roseline ADJAMBRI Adia Eusebé AYE YAYO Mireille KABRAN Tano K. Mathieu KOUAME Denis Rodrigue N'GUESSAN-BLAO A. Rebecca S. YAPO Assi Vincent De Paul	Maitre-assistant Maitre-assistant Assistante Assistant Assistante Assistant Assistant Assistante Assistant

IV. CHIMIE ANALYTIQUE, CHIMIE MINERALE ET GENERALE, TECHNOLOGIE ALIMENTAIRE

Professeur	ATINDEHOU Eugène	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	MALAN Kla Anglade AKE Michèle YOLOU Séri Fernand	Professeur Titulaire Professeur Titulaire Professeur Titulaire
Docteurs	AMIN N'cho Christophe BONY Nicaise François	Maître Assistant Maître Assistant

GBASSI K. Gildas	Maître Assistant
BROU Amani Germain	Assistant
KPAIBE Sawa Andre Philippe	Assistant
TRE Eric Serge	Assistant

V. CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE

Professeur	YAPI Ange Désiré	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeur	OUATTARA Mahama	Maître de Conférences Agrégé
Docteur	KACOU Alain	Assistant

VI. PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET ZOOLOGIE

Professeur	MENAN Eby Ignace H.	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeur	YAVO William	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	BARRO KIKI Pulchérie	Maître Assistante
	DJOHAN Vincent	Maître Assistant
	KASSI Kondo Fulgence	Maître Assistant
	VANGA ABO Henriette	Maître Assistant
	ANGORA Kpongbo Etienne	Assistant
	KONATE Abibatou	Assistante

**VII. PHARMACIE GALENIQUE, BIOPHARMACIE,
COSMETOLOGIE , GESTION ET LEGISLATION PHARMACEUTIQUE**

Professeur	KOFFI Armand A.	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Docteurs	AMARI Antoine Serge G.	Maître Assistant
	DALLY Laba Ismaël	Maître Assistant
	AKA-ANY Grah Armelle A.S.	Assistante
	N'GUESSAN Alain	Assistant

**VIII. PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE,
CRYPTOGAMIE,**

Professeur	KONE BAMBA Diénéba	Professeur Titulaire Chef de Département
Docteurs	ADJOUGOUA Attoli Léopold	Assistant
	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Assistante
	OUAYOGODE-AKOUBET Aminata	Assistante

**IX. PHARMACOLOGIE, PHARMACIE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE, ET
PHYSIOLOGIE HUMAINE**

Professeurs	KABLAN Brou Jérôme	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
	ABROGOUA Danho Pascal	Maître de Conférences Agrégé
	KOUAKOU SIRANSY N'doua G.	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	IRIE N'GUESSAN Amenan G.	Maître Assistante
	AMICHIA Attoumou M	Assistant
	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Assistant

EFFO Kouakou Etienne	Assistant
KAMENAN Boua Alexis	Assistant
KOUAKOU Sylvain Landry	Assistant

X. PHYSIQUE, BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUES, STATISTIQUES ET INFORMATIQUE

Professeur	ATINDEHOU Eugène	Professeur Titulaire Chef de Département par intérim
Docteur	POLNEAU VALLEE Sandrine	Maître-Assistante

XI. SANTE PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE

Professeur	KOUADIO Kouakou Luc	Professeur Titulaire Chef de département
	DANO Djédjé Sébastien	Professeur Titulaire
	OGA Agbaya Stéphane	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	CLAON Jean Stéphane	Maître Assistant
	MANDA Pierre	Maître Assistant
	SANGARE TIGORI B.	Maître Assistante
	SACKOU KOUAKOU J.	Maître Assistante
	DIAKITE Aissata	Assistante
	HOUNSA-ALLA Annita Emeline	Assistante
	YAO ATTIA Akissi Régine	Assistante

TABLE DES MATIERES

	Pages
LISTE DES ABREVIATIONS	XXXVI
LISTE DES FIGURES	XXXVII
LISTE DES TABLEAUX	XXXVIII
INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE	5
Chapitre I : L'Hypertension artérielle	
I-Définition et classification	6
I-1- Définition	6
I-2- Classification	6
II-Epidémiologie	6
II-1-Prévalence	6
II-2- Etiologies	8
III-Physiopathologie de l'hypertension artérielle et mécanisme de régulation de la pression artérielle	8
III-1-Physiopathologie de l'hypertension artérielle	8
III-2-Mécanisme de régulation de la pression artérielle	9
IV- Signes cliniques, diagnostic et retentissement de l'hypertension artérielle sur l'organisme	13
IV-1-Signes cliniques	13
IV-2-Diagnostic	14
IV-3- Retentissement de l'hypertension artérielle sur l'organisme	14
V- Stratégies de prise en charge du patient hypertendu	15

V-1- Règles hygiéno-diététiques	15
V-2- Stratégies médicamenteuses	16
Chapitre II : Lipides et lipoprotéines	22
I- Les lipides	22
I-1- Définition	22
I-2- Les lipides totaux	22
II- Les lipoprotéines	24
II-1- Définition	24
II-2- Les lipides circulants et le concept de lipoprotéine	24
II-3- Structure de la lipoprotéine	24
II-4- Classification des lipoprotéines	26
II-5- Métabolisme des lipoprotéines	29
Chapitre III : Hypertension artérielle, lipoprotéines et athérosclérose	37
I- Athérosclérose et Artère	37
I-1- Définition de l'athérosclérose	37
I-2- Structure de l'artère normale Définition de l'athérosclérose	37
II- Rôle de l'hypertension artérielle et des lipoprotéines dans la survenue de l'athérosclérose	39
III- Physiopathologie de l'athérosclérose	40
III-1- Présence de lipoprotéines circulantes et leurs modifications	40
III-2- Dysfonction endothéliale	42
IV- Evaluation du risque cardio-vasculaire par la détermination des indices d'athérogénicité	43
IV-1- Le rapport CT / c-HDL	44
V-2- Le rapport c-LDL / c-HDL	44
IV-3- Le rapport Apo B / Apo A1	44
DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE	45
Chapitre I : Matériel et méthodes	46

I-Matériel	46
I-1- Type et cadre de l'étude	46
I-2- Population d'étude	46
II-Méthodes.....	47
II-1-Recueil d'échantillon	47
II-2-Méthodes de dosage	47
II-3-Valeurs de référence	51
II-4-Analyse statistique.....	52
Chapitre II : Résultats et commentaire	54
I-Données épidémio-cliniques	54
II-Données biochimiques	58
III- Corrélation entre les différents indices d'athérogénicité en fonction des profils de risque	65
IV- Analyse des valeurs diagnostiques des indices d'athérogénicité	71
Chapitre III : Discussion	77
I- Données épidémio-cliniques	78
II- Données biochimiques	79
III- Corrélation entre les différents indices d'athérogénicité en fonction des profils de risque.....	81
IV- Analyse des valeurs diagnostiques des indices d'athérogénicité	82
CONCLUSION	84
RECOMMANDATIONS	87
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	89
ANNEXES	107

LISTE DES ABREVIATIONS

- %** : Pourcentage
- Apo A1** : Apolipoprotéine A1
- Apo B** : Apolipoprotéine B
- ARA II** : Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II
- CHU** : Centre Hospitalier Universitaire
- CNTS** : Centre National de Transfusion Sanguine
- c-HDL** : Cholestérol HDL
- c-LDL** : Cholestérol LDL
- CT** : Cholestérol total
- HDL** : Hight density lipoprotein ou lipoprotéine de haute densité
- HTA** : Hypertension artérielle
- IA** : Indice d'athérogénicité
- ICA** : Institut de Cardiologie d'Abidjan
- IDL** : Intermediate density lipoprotein ou lipoprotéine de densité intermédiaire
- IEC** : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
- IMC** : Indice de masse corporelle
- LCAT** : Lecithine Cholesterol Acyltransferase
- LDL** : Low density lipoprotein ou lipoprotéine de basse densité
- LPL** : Lipoprotéine Lipase
- mmHg** : Millimètre de mercure
- OMS** : Organisation mondiale de la santé
- PA** : Pression artérielle
- PAD** : Pression artérielle diastolique
- PAS** : Pression artérielle systolique
- TG** : Triglycéride
- VLDL** : Very low density lipoprotein ou lipoprotéine de très basse densité

LISTE DES FIGURES

Figure 1	: Système rénine –angiotensine –aldostérone_.....	12
Figure 2	: Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle	17
Figure 3	: Structure générale des lipoprotéines	25
Figure 4	: Mobilité électrophorétique des lipoprotéines sur une plaque d'acétate de cellulose	27
Figure 5	: Schéma du métabolisme des chylomicrons	30
Figure 6	: Schéma du métabolisme du VLDL	32
Figure 7	: Schéma du métabolisme du cholestérol LDL	34
Figure 8	: Schéma du métabolisme du cholestérol HDL	36
Figure 9	: Structure d'une artère	38
Figure 10	: Genèse de la plaque d'athérome et ses complications majeures	41
Figure 11	: Répartition des sujets selon le sexe	54
Figure 12	: Répartition des sujets hypertendus selon la durée de l'HTA	57
Figure 13	: courbe ROC de l'indice Apo B/Apo A1	73

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I	: Définition et classification des niveaux de pression artérielle chez les adultes âgés de 18 ans et plus selon l’OMS ..	7
Tableau II	: Propriétés physico-chimiques et fonctions des lipoprotéines chez des sujets normolipidémiques	28
Tableau III	: Répartition des sujets selon leur indice de masse corporelle ..	55
Tableau IV	: Répartition des sujets hypertendus selon le degré de leur HTA	56
Tableau V	: Paramètres biochimiques des sujets présumés sains	58
Tableau VI	: Comparaison des concentrations sériques moyennes des lipides et des lipoprotéines chez les sujets hypertendus et les sujets présumés sains	59
Tableau VII	: Comparaison des indices d’athérogénicité en fonction du sexe chez les sujets présumés sains	60
Tableau VIII	: Comparaison des indices d’athérogénicité en fonction du sexe chez les sujets HTA	60
Tableau IX	: Comparaison des indices d’athérogénicité en fonction de l’IMC chez les sujets présumés sains	61
Tableau X	: Comparaison des indices d’athérogénicité en fonction de l’IMC chez les sujets HTA	62
Tableau XI	: Comparaison des indices d’athérogénicité en fonction de la durée de l’HTA	63
Tableau XII	: Comparaison des indices d’athérogénicité en fonction du degré de l’HTA	64
Tableau XIII	: Corrélation entre les différents indices d’athérogénicité en fonction du sexe chez les sujets témoins	65
Tableau XIV	: Corrélation entre les différents indices d’athérogénicité en fonction du sexe chez les sujet hypertendu	66

Tableau XV	: Corrélation entre les différents indices d'athérogénicité en fonction de l'IMC chez les sujets présumés sains	67
Tableau XVI	: Corrélation entre les différents indices d'athérogénicité en fonction de l'IMC chez les sujet hypertendus	68
Tableau XVII	: Corrélation entre les différents indices d'athérogénicité en fonction de la durée de l'HTA	69
Tableau XVIII	: Corrélation entre les différents indices d'athérogénicité en fonction du degré de l'HTA	70
Tableau XIX	: Concordances diagnostiques entre les différents indices d'athérogénicité	71
Tableau XX	: Aire sous la courbe ROC de l'indice ApoB/ApoA1	73
Tableau XXI	: Point de césure calculé, sensibilité et spécificité de l'indice ApoB/ApoA1	74
Tableau XXII	: Performances diagnostiques du ratio ApoB/ApoA1	74
Tableau XXIII	: Performances diagnostiques du ratio CT/C-HDL	75
Tableau XXIV	: Performances diagnostiques du ratio C-LDL/C-HDL ..	75
Tableau XXV	: Récapitulatif des performances diagnostiques des IA dans la mise en évidence du risque athérogène	76

INTRODUCTION

L'hypertension artérielle (HTA) est définie, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), par une pression artérielle systolique (PAS) supérieure ou égale à 140 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique (PAD) supérieure ou égale à 90 mmHg [97]. Elle constitue un réel problème de santé publique en raison de sa fréquence et des complications graves qu'elle entraîne [20]. L'HTA touche plus d'un milliard de personnes dans le monde [71].

En Côte d'Ivoire, selon les estimations de l'OMS pour l'année 2008, la prévalence de l'HTA chez les 25 ans et plus était de 33,4% [30, 75]. Concernant les complications, l'HTA favorise l'atteinte des organes cibles notamment le cœur, le rein, le cerveau [20]. L'HTA est un pourvoyeur d'accidents vasculaires cérébraux mais également d'insuffisance coronarienne constituant ainsi un facteur de risque indépendant de l'athérosclérose [4,20, 25]. Outre la relation étroite décrite entre l'HTA et le risque cardiovasculaire [25], l'HTA est associée à d'autres facteurs de risque de maladies cardiovasculaires favorisant l'installation de l'athérosclérose entre autres les dyslipidémies [25].

En effet, des études cliniques et épidémiologiques [33] ont établi que des concentrations plasmatiques élevées de cholestérol total (CT) [52, 95] et de triglycérides (TG) [95, 9, 24] associées à de faibles concentrations de cholestérol- HDL (c-HDL) [95, 9] et à une élévation de concentration de cholestérol- LDL (c-LDL) sont associées à un risque accru de survenue de maladies coronariennes [86]. Ces données justifient la prise en charge clinique, thérapeutique et biologique de cette affection [6]. Ainsi, la reconnaissance de l'HTA, offre la possibilité de dépister au niveau individuelle le risque cardiovasculaire [8].

L'évaluation du risque athérogène lié aux lipides et lipoprotéines [8] passe par la détermination de l'indice d'athérogénicité calculé à partir du rapport des lipides et des lipoprotéines. En routine, l'indice d'athérogénicité CT/c-HDL est de loin le plus utilisé pour prédire le risque athérogène [76]. Cependant, le ratio c-LDL/c-HDL est également utilisé dans l'évaluation du

risque athérogène. Ces deux rapports permettent la prédiction du risque cardiovasculaire en tenant compte des fractions lipidiques aux propriétés opposées sur le risque athérogène [36].

En revanche, la relation entre les apolipoprotéines (Apo) et l'athérosclérose est peu documentée [92]. Néanmoins, des études portant sur l'angiographie coronaire, l'angine de poitrine et l'infarctus du myocarde non mortels soulignent l'importance des apolipoprotéines A1 et B (Apo A1 et B) comme indicateurs de risque [72]. Le rapport des apolipoprotéines notamment le ratio Apo B/Apo A1 serait un meilleur indicateur du risque de maladie cardiovasculaire [93, 94]. Cependant, la supériorité du rapport des apolipoprotéines n'a pas été confirmée dans toutes les études [24, 10, 47].

C'est dans ce contexte que nous avons mené cette étude dont l'objectif général est de comparer l'efficacité diagnostique de l'indice d'athérogenicité ApoB/ApoA1 par rapport aux rapports CT/c-HDL et c-LDL/c-HDL dans l'évaluation du risque athérogène chez les sujets souffrant d'hypertension artérielle suivis régulièrement à l'Institut de Cardiologie d'Abidjan.

Les objectifs spécifiques assignés à cette étude sont :

- Etablir le profil des lipides et des lipoprotéines chez les sujets hypertendus;
- Déduire les valeurs des indices d'athérogenicité Apo B/Apo A1, CT/c-HDL et c-LDL/c-HDL;
- Comparer le pouvoir diagnostique des différents indices d'athérogenicité

Ainsi, ce travail s'articulera autour de deux parties essentielles :

- Une première partie, rapportant les données de la littérature concernant l'hypertension artérielle, les lipides, les lipoprotéines et l'athérosclérose ;

- La seconde partie présentant d'une part le matériel et les méthodes utilisés et d'autre part la discussion des résultats et la conclusion à tirer de nos observations.

PREMIERE PARTIE

**REVUE DE LA
LITTERATURE**

CHAPITRE I : L'HYPERTENSION ARTERIELLE

I-DEFINITION ET CLASSIFICATION

I-1- Définition

L'hypertension artérielle (HTA) est définie par une pression artérielle systolique (PAS) supérieure ou égale à 140 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique (PAD) supérieure ou égale à 90 mmHg et nécessitant une prise en charge selon les recommandations de l'OMS parues en 1999 [97].

I-2- Classification

L'OMS a établi une classification (**Tableau I**) en six niveaux (optimale, normale, normale haute, HTA légère, modérée, sévère) [97]. Cette classification a pour but de prévenir l'installation d'une HTA en fonction de l'évolution des chiffres tensionnels, avec la perspective de situer des objectifs thérapeutiques plus exigeants parmi les populations à risque en prenant des mesures préventives (habitudes alimentaires, hygiène de vie) et/ou thérapeutiques.

II-EPIDEMIOLOGIE

II-1-Prévalence

Plus d'un milliard de personnes souffrent d'HTA [71]. En 2008, au niveau mondial, la prévalence globale de l'hypertension chez l'adulte de 25 ans et plus avoisinait 40 % [71]. La Côte d'Ivoire n'échappe pas à ce fléau. En effet, toujours en 2008, selon les estimations de l'OMS [30] pour la Côte d'Ivoire, la prévalence de l'HTA chez les 25 ans et plus était de 33,4%, soit 6.874.311 personnes souffrant d'HTA.

Tableau I : Définition et classification des niveaux de pression artérielle chez les adultes âgés de 18 ans et plus selon l'OMS [97]

Catégorie de PA OMS (1999)	Pression systolique (PAS)	Pression diastolique (PAD)
PA optimale	< 120 mmHg	< 80 mmHg
PA normale	< 130 mmHg	< 85 mmHg
PA normale haute	130-139 mmHg	85-89 mmHg
Hypertension grade 1 (légère)	140-159 mmHg	90-99 mmHg
Sous-groupe : HTA limite	140-149 mmHg	90-95 mmHg
Hypertension grade 2 (modérée)	160-179 mmHg	100-109 mmHg
Hypertension grade 3 (sévère)	≥ 180 mmHg	≥ 110 mmHg
Hypertension systolique isolée	≥ 140 mmHg	< 90 mmHg
Sous-groupe : limite	140-149 mmHg	< 90 mmHg

II-2- Etiologies

Dans 95% des cas, le bilan ne permet pas de trouver une cause précise, on parle d'HTA essentielle qui est une maladie familiale associée dans certaines populations à des allèles particuliers de gènes intervenant dans la régulation de la pression artérielle (PA) [79]. Dans 5% des cas une cause précise peut être identifiée telle que : la consommation excessive de sel, l'obésité [73], l'âge [51], le sexe [48], l'abus d'alcool [84], l'inactivité physique [18], le tabagisme [37], le diabète [66], l'insuffisance rénale, les contraceptifs [59].

III- PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE ET MECANISME DE REGULATION DE LA PRESSION ARTERIELLE

III-1- Physiopathologie de l'hypertension artérielle

En termes hémodynamiques, la PA est la résultante du débit cardiaque, de la résistance périphérique et de la volémie qui elle-même dépend de l'état du rein [32]. La PA se définit comme le produit du débit cardiaque (volume d'éjection × fréquence cardiaque) par la résistance périphérique totale ($PA = Q \times RPT$) [81]. Une élévation de PA peut résulter d'une augmentation de débit soit par l'augmentation de fréquence, soit par l'augmentation de la volémie ou d'une augmentation des résistances périphériques à la faveur d'agents vasoconstricteurs [81].

Le rein joue un rôle déterminant dans la relation PA-natriurèse. Une élévation de PA induit une augmentation de la natriurèse. Cette aptitude du rein à corriger l'élévation de pression par l'élévation de la natriurèse possède un gain infini ; l'apparition d'une HTA supposerait une altération de ce phénomène de régulation avec un déficit de l'excrétion sodée [81].

III-2-Mécanisme de régulation de la pression artérielle

La variation de la PA est régulée par plusieurs mécanismes physiologiques. L'homéostasie de la PA est prise en charge à court terme par le système nerveux centrale [6, 42] et des mécanismes hormonaux [54, 69], puis à long terme par des mécanismes rénaux [42].

III-2-1-Le système nerveux centrale

La régulation centrale ou nerveuse est commandée par le système nerveux autonome. Elle est presque instantanée, rapide et agissant aussi bien sur la cardiomotricité que sur le débit cardiaque [6, 42]. Des terminaisons nerveuses appelées barorécepteurs ou chémorécepteurs détectent les modifications de la tension pariétale induites par des variations de pression sanguine [6, 42]. Certains récepteurs présents dans le sinus carotidien et dans la crosse aortique partent des voies afférentes composées du nerf sinusal et du nerf aortique répondant à l'augmentation, d'autres à la diminution de l'étirement pariétal.

Les voies afférentes projettent leur activité sur les noyaux du tractus solitaire qui alerte le centre cardio-inhibiteur parasympathique et les centres cardio-accélérateur et vasomoteur sympathiques.

Lors d'une élévation de la PA, la régulation de celle-ci fait intervenir les fibres à destinée parasympathique qui rejoignent le noyau ambigu et vague [6, 42]. A ce niveau le médiateur libéré est l'acétylcholine. L'acétylcholine se fixe sur les récepteurs muscariniques, ceci ayant pour effet de ralentir la fréquence cardiaque (effet chronotrope négatif), et la conduction de l'influx électrique (effet dromotrope négatif). Les fibres parasympathiques ont donc pour effet de baisser la PA.

Les fibres à destinée sympathique quant à elles interviennent dans la régulation d'une baisse de la PA. Elles sont composées de trois types de neurones successifs. Les premières fibres efférentes rejoignent le bulbe et la moelle épinière. Le deuxième groupe constitue les neurones préganglionnaires

sympathiques. À ce niveau le neuromédiateur libéré est l'acétylcholine qui agit sur les récepteurs nicotiniques. Les neurones postganglionnaires sympathiques iront innerver l'ensemble du myocarde et les gros vaisseaux. Le neuromédiateur final libéré est la noradrénaline qui stimule les récepteurs β_1 adrénergiques en augmentant la fréquence cardiaque (effet chronotrope positif), la relaxation musculaire (effet lusitrope positif), la conduction de l'influx électrique (effet dromotrope positif), la contractilité cardiaque (effet inotrope positif) [6, 42].

III-2-2-Les mécanismes hormonaux

Concernant la régulation de la PA à court terme, les mécanismes chimiques jouent également un rôle important.

III-2-2-1-Au niveau de la médullosurrénale

Les hormones de la médullosurrénale (noradrénaline et adrénaline) qui sont sécrétées en réponse à un stress occasionnent une vasoconstriction des vaisseaux sanguins. Plus particulièrement, l'adrénaline produit une augmentation du débit cardiaque [6, 42].

III-2-2-2-Au niveau du rein

Au niveau du rein, la régulation de la PA se fait selon une chaîne de réaction physiologique.

- **Système rénine – angiotensine – aldostérone (SRAA)**

Cette régulation intervient lors d'une baisse de la PA.

Le SRAA intervient dans la régulation de la PA: l'angiotensine agit sur les résistances artériolaires, l'aldostérone sur le volume sanguin circulant. Les barorécepteurs, dans l'artériole afférente glomérulaire sont sensibles à une baisse de pression. Les chémorécepteurs, situés dans la macula, réagissent à la baisse de la concentration de sodium dans l'urine tubulaire distale. L'activation de ces

récepteurs est à l'origine de la sécrétion de rénine. La rénine va cliver l'angiotensinogène d'origine hépatique en un décapeptide inactif, l'angiotensine I. Celle-ci va être activée à son tour par l'enzyme de conversion conduisant à l'angiotensine II qui est une hormone pourvue de propriétés vasoconstrictrices très puissantes à la fois au niveau des vaisseaux artériels et veineux. Elle constitue également un stimulus physiologique de la sécrétion d'aldostérone, hormone minéralo-corticoïde d'origine corticosurrénalienne, favorisant un accroissement de la réabsorption distale du sodium filtré par les glomérules des reins. Ainsi, par ce double mécanisme, de vasoconstriction et de rétention hydro sodée, l'angiotensine II entraîne une élévation de la pression artérielle [54, 69] (**Figure 1**).

- **Hormone anti-diurétique (ADH)**

L'ADH agit au rétablissement de la PA basse en diminuant la diurèse. En effet, l'ADH entraîne une réabsorption d'eau au niveau du tube collecteur et une vasoconstriction. Ceci a pour effet une augmentation de la PA [54, 69].

- **Les peptides natriurétiques cardiaques**

Le peptide natriurétique atrial (ANP) et le brain peptide natriurétique (BNP) sont respectivement libérés par les cellules du myocarde auriculaire et les myocytes des ventricules lors d'une augmentation de la PA suite à la distension des oreillettes et des ventricules. Dans le rein, ils agissent en augmentant la diurèse et la natriurèse à la suite d'une augmentation de la filtration glomérulaire et d'une diminution de la réabsorption sodée et hydrique [54, 69]. Ils ont des propriétés vasodilatatrices sur les vaisseaux.

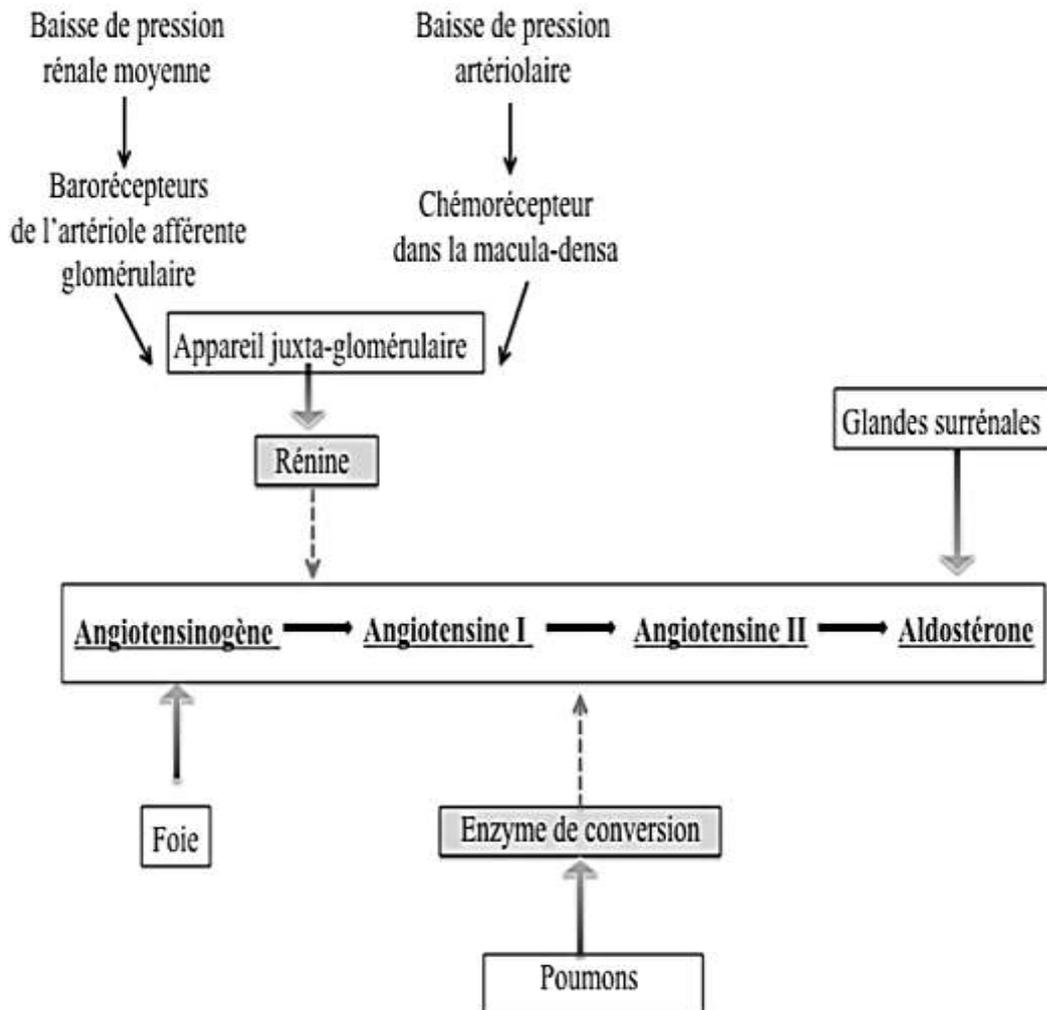


Figure 1 : Système rénine –angiotensine –aldostérone [54]

III-2-3-Les mécanismes rénaux

A plus long terme, la régulation de la tension artérielle se fait par l'action des mécanismes rénaux de régulation sur le volume sanguin [42]. D'abord, un mécanisme rénal direct [65, 28], ne comprenant aucune action hormonale, consiste en l'élimination d'une quantité de volume plasmatique par l'urine. Lorsque la tension artérielle est élevée, il y a une augmentation de la vitesse de passage du liquide dans les tubules rénaux. Le rein est incapable de traiter le filtrat, ainsi une plus grande quantité de liquide est envoyée vers les urines pour être éliminé. Cette diminution du volume plasmatique occasionne une baisse de la PA [42, 28]. Le mécanisme rénal indirect [42, 28, 82], quant à lui, est contrôlé de façon hormonale par le système rénine-angiotensine-aldostérone qui réagit à une diminution de la tension artérielle. Cette diminution entraîne la sécrétion de rénine par le rein qui occasionnera la libération d'angiotensine II et augmentera ainsi la PA telle que décrite plus haut. Ce peptide agit sur la PA selon trois mécanismes : il agit comme un puissant vasoconstricteur en augmentant les résistances périphériques, il favorise la libération d'aldostérone qui entraînera une réabsorption de sodium au niveau rénal, donc de l'eau et il occasionne la sécrétion d'ADH (réabsorption de l'eau) et augmente la sensation de soif.

IV- SIGNES CLINIQUES, DIAGNOSTIC ET RETENTISSEMENT DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE SUR L'ORGANISME

IV-1-Signes cliniques

L'HTA est une pathologie très souvent asymptomatique [71]. S'ils apparaissent, les symptômes peuvent prendre la forme de céphalées, de saignements de nez, de vertige, de palpitation et de bourdonnement dans les oreilles. Les symptômes de l'hypertension sévère sont la fatigue, les nausées et

vomissements, la confusion, l'anxiété, les douleurs à la poitrine et les tremblements musculaires [71].

IV-2-Diagnostic

La mesure de la PA est effectuée en position couchée ou assise depuis 10 mn, en utilisant un manomètre à mercure (méthode de référence) avec un brassard adapté à la taille du bras (il doit entourer les deux tiers de la longueur et de la largeur du bras ; un brassard trop étroit peut induire une surestimation importante des chiffres de PA, chez l'obèse) [3]. Autant que possible la PA doit être mesurée à distance d'une émotion, d'une prise de café, d'alcool ou de tabac [3]. Enfin, la PA sera mesurée en position couchée puis debout de façon à déceler une hypotension orthostatique spontanée, et aux deux bras de façon à ne pas méconnaître une asymétrie tensionnelle [3]. Selon les recommandations de l'OMS, les pressions systoliques et diastoliques doivent être mesurées au moins deux fois pendant un intervalle de temps qui ne sera pas inférieur à trois minutes ; les deux mesures seront notées et la moyenne calculée. Le diagnostic d'hypertension artérielle se fait si des chiffres élevés de pression artérielle sont retrouvés lors d'au moins 3 consultations [97]. Il est néanmoins recommandé de mesurer la pression artérielle en dehors du cabinet médical par auto-mesures ou mesures ambulatoires afin de s'assurer du caractère permanent de l'HTA et de l'absence d'effet blouse blanche [62].

IV-3- Retentissement de l'hypertension artérielle sur l'organisme

Plus la PA demeure longtemps au-dessus de la normale, plus les dégâts potentiels seront importants sur le cœur et les vaisseaux dans les organes majeurs, comme le cerveau et les reins [3]. Si elle n'est pas diagnostiquée et surveillée, l'HTA peut entraîner une crise cardiaque, un élargissement du cœur et, par la suite, une insuffisance cardiaque. Des poches peuvent se former dans

les vaisseaux en cas d'anévrisme et ces derniers peuvent se fragiliser par endroits, ce qui augmente le risque de rupture et d'occlusion. Si ces événements se produisent dans le cerveau, un accident vasculaire cérébral peut survenir. L'HTA peut causer une insuffisance rénale, la cécité et des déficiences cognitives [3].

V- Stratégies de prise en charge du patient hypertendu

L'objectif est de réduire la morbidité et la mortalité cardio-vasculaires chez les patients hypertendus, ce qui suppose de [3] :

- maintenir les chiffres de PA en dessous de 140 mmHg pour la PAS, et 90 mmHg pour la PAD ;
- prévenir, dépister et traiter les complications de l'HTA ;
- dépister et prendre en charge les facteurs de risque modifiables ;
- favoriser l'observance.

Le protocole thérapeutique utilisé est le suivant :

- . **1^{er} stade** : prescription d'un régime hyposodé pendant au moins un mois,
- . **2^{ème} stade** : en cas d'échec du régime hyposodé, institution d'une monothérapie comportant soit de préférence un diurétique, soit un autre antihypertenseur seul (antihypertenseur central, bêta-bloqueur, inhibiteur calcique),
- . **3^{ème} stade** : en cas d'échec, association médicamenteuse comprenant un diurétique ou non.

V-1- Règles hygiéno-diététiques

Les règles relatives à l'hygiène de vie et aux habitudes alimentaires [3, 44] doivent toujours être proposées :

- perte de poids en cas de surcharge pondérale ;
- diminution de la consommation de sel ;
- limitation de la consommation d'alcool ;
- diminution de la consommation des graisses saturées ;
- lutte contre les facteurs de risque associés (tabac, cholestérol, diabète, sédentarité).

V-2- Stratégies médicamenteuses

Il existe sept classes d'antihypertenseurs mais cinq classes sont actuellement utilisées en première intention du traitement de l'HTA [1].

Le choix de l'hypertenseur dépend de plusieurs critères comme les situations cliniques particulières, l'efficacité et la tolérance, les comorbidités associées (diabète, obésité, dyslipidémies) [3, 45].

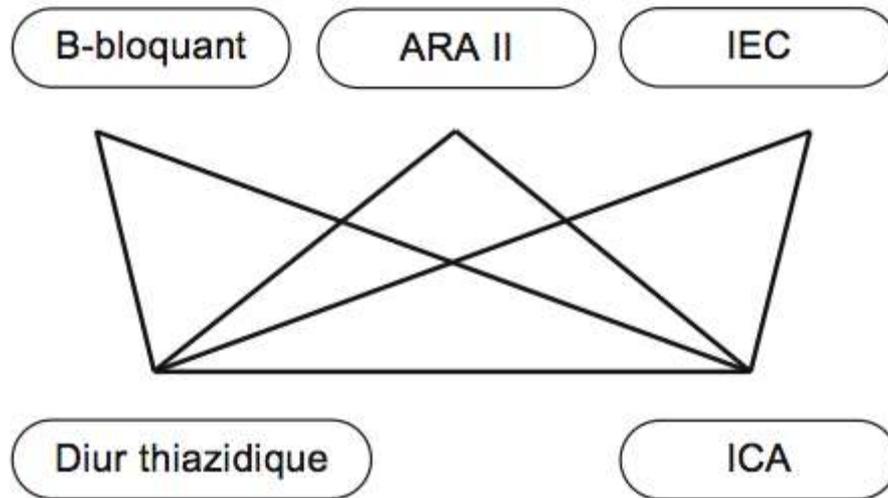
La haute autorité de la santé (HAS) conseille la stratégie d'adaptation du traitement suivante :

- Débuter par une monothérapie ou une association fixe d'antihypertenseurs à doses faibles (ayant l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en première intention pour l'indication HTA)
- En cas de réponse tensionnelle insuffisante au traitement initial : bithérapie en deuxième intention dans un délai d'au moins 4 semaines
- Instaurer une bithérapie dans un délai plus court si :
 - PA \geq 180-110 mmHg
 - PA de 140-179/90-109 mmHg avec un risque cardiovasculaire élevé

Après 4 semaines d'un traitement initial :

- si l'objectif tensionnel est atteint, le traitement est reconduit,
- en cas d'absence totale de réponse à ce traitement ou d'effets indésirables, il est recommandé de changer de classe thérapeutique.

Le schéma suivant (**Figure 2**) montre les associations de classes thérapeutiques efficaces validées par les études cliniques [45]:



ARA II : Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion
ICA : Inhibiteur calcique

Figure 2 : Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle [45]

V-2-1-Les diurétiques

Les diurétiques sont des substances qui inhibent la réabsorption rénale du sodium et provoquent une élimination, via l'urine, d'une partie de l'eau et du chlorure de sodium contenus dans le sang : ceci induit une diminution du volume sanguin et donc une baisse de la PA. Leurs effets indésirables sont : la dyskaliémie, la dyslipidémie, la majoration d'une anomalie du métabolisme glucidique, la goutte. Les diurétiques sont divisés en plusieurs sous-classes : les diurétiques de l'anse, les diurétiques thiazidiques et les diurétiques épargneurs de potassium (notamment les antagonistes de l'aldostérone) [40]. Le mode d'action des diurétiques est différent pour ces trois sous classes :

-Les diurétiques de l'anse agissent par inhibition de la réabsorption d'ions Cl⁻, Na⁺ et K⁺ au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé. L'excrétion d'eau est également augmentée dans les mêmes proportions que l'excrétion de

NaCl, soit 25 à 30% du filtrat glomérulaire, d'où une diurèse importante provoquée par cette classe [40]. Les médicaments utilisés sont le furosémide, le bumétacide et le péritanide.

-Les diurétiques thiazidiques agissent au niveau du tube contourné distal, par inhibition de la réabsorption de Na⁺, Cl⁻, et K⁺. Cette action salidiurétique est beaucoup moins importante que celle provoquée par les diurétiques de l'anse. Ici, le pourcentage de sodium excrété ne dépasse pas 10% [40]. Les molécules utilisées sont l'hydrochlorothiazide, le chloralidone, le xipamide, le dudapamide, le ciclitamine.

-Enfin, les diurétiques épargneurs de potassium, avec les antagonistes de l'aldostérone, agissent au niveau du tube contourné distal et du tube collecteur. Leur forte affinité pour les récepteurs minéralocorticoïdes permet d'inhiber l'action de l'aldostérone à savoir l'activation de la pompe Na⁺/K⁺-ATPase qui conduit à une réabsorption de sodium et donc une réabsorption d'eau contre une excrétion de K⁺ [40]. Les médicaments utilisés sont le spironolactone, l'amiloride, le triamterène, le canréboate de potassium.

V-2-2-Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

L'enzyme de conversion de l'angiotensine possède un double rôle : celui de convertir l'angiotensine I en angiotensine II et celui de dégrader la bradykinine aux propriétés vasorelaxantes. L'angiotensine II agit au niveau des récepteurs spécifiques. Les récepteurs sont présents au niveau des cellules musculaires lisses des vaisseaux, du myocarde et du cortex surrénalien. Leur stimulation par l'angiotensine II, induit une vasoconstriction par libération du calcium du réticulum endoplasmatique, et une sécrétion d'aldostérone (rétention hydrosodée). Les IEC réduisent les résistances périphériques artérielles et veineuses par inhibition de la dégradation de l'angiotensine I en angiotensine II par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) [40]. Ils réduisent les concentrations plasmatiques d'angiotensine II et d'aldostérone et augmentent

celle de la bradykinine. Ils induisent ainsi une vasodilatation et la PA diminue. L'effet indésirable spécifique des IEC est la toux réflexe induite par l'accumulation de bradykinine au niveau des poumons. Les autres effets indésirables généralement perçus sont des céphalées, des vertiges, des troubles digestifs. Les molécules utilisées sont le captopril, le périndopril, le ramipril.

V-2-3- Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII)

Ils agissent par blocage spécifique des récepteurs ATI (angiotensine 1) de l'angiotensine II, inhibent les effets de l'angiotensine II, à savoir la vasoconstriction, la rétention hydrosodée par la libération d'aldostérone, la stimulation sympathique et la croissance des fibres musculaires lisses et myocardiques. Leur efficacité est comparable aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion mais du fait de l'absence d'élévation de bradykinine, cette classe n'entraîne pas de toux. Les principes actifs utilisés sont le losartan, le valsartan, l'ibésartan, le candésartan, le telmisartan, l'eprosartan et l'olmésartan.

V-2-4-Les bêtabloquants

Les bêtabloquants sont des antagonistes compétitifs et sélectifs des récepteurs β -adrénergiques périphériques et centraux. Les bêtabloquants prennent la place de ces médiateurs sur les récepteurs β mais ne provoquent pas de réaction de la part du récepteur, ou une réaction moins forte que s'il avait reçu un médiateur [40]. Les récepteurs β sont répartis en trois classes : les récepteurs β_1 , β_2 , β_3 .

Dans le cadre de l'HTA, les récepteurs β_1 situés en majorité au niveau du cœur et dont la stimulation provoque une augmentation de la contractilité myocardique (effet inotrope positif), une augmentation de la fréquence cardiaque (effet chronotrope positif), une augmentation de la vitesse de conduction de l'influx électrique (effet dromotrope positif) et une augmentation de l'excitabilité cardiaque (effet bathmotrope positif), sont la cible [6, 42]. On

retrouve des récepteurs β_2 au niveau rénal et une stimulation de ces derniers augmente la sécrétion de rénine par l'appareil juxta-glomérulaire. Néanmoins, la cible majeur des β -bloquants reste les récepteurs β_1 cardiaques [40]. D'un point de vue pharmacologique, les β -bloquants vont s'opposer aux effets cités précédemment et vont donc agir sur le débit en entraînant la réduction de la fréquence cardiaque (effet chronotrope négatif), la diminution de l'excitabilité cardiaque (effet bathmotrope négatif), la diminution de la contractilité myocardique (effet inotrope négatif), la diminution de la vitesse de conduction (effet dromotrope négatif) et la baisse de la production de rénine [40]. Les β -bloquants sont différenciés selon deux notions essentielles : la cardiosélectivité (c'est à dire la capacité d'un β -bloquant à agir uniquement sur les récepteurs β_1) et l'effet d'activité sympathomimétique intrinsèque (ASI) [40]. Cet effet résulte du fait que certaines molécules ont une activité agoniste partielle des récepteurs β et ont un effet sur le rythme cardiaque beaucoup plus modéré et sont, par conséquent, moins bradycardisante que les molécules sans ASI [40]. Les molécules utilisées sont l'aténolol, l'acébutolol, le bisoprolol qui sont cardiosélectifs, et le propranolol et le carvedilol qui sont non cardiosélectifs β .

V-2-5-Les inhibiteurs calciques

Les inhibiteurs de flux calcique (IFC) sont de puissants vasodilatateurs. Ils agissent sur les flux de calcium entre les cellules et le milieu extérieur. La membrane cellulaire est dotée de canaux perméables aux ions calcium qui se trouvent en plus grande concentration à l'extérieur de la cellule. Ces canaux s'ouvrent par dépolarisation de la membrane, ce sont des canaux voltage-dépendants. Les inhibiteurs de flux calcique bloquent les canaux calciques voltage-dépendants de type L, empêchant le passage du calcium extracellulaire vers le cytoplasme et donc la contraction musculaire [40]. Ces canaux prédominent au niveau cardiaque et sur les fibres musculaires lisses des

vaisseaux. Ils réduisent le tonus vasoconstricteur calcium dépendant des fibres musculaires lisses artériolaires. Les inhibiteurs de flux calcique sont divisés en deux classes : les dihydropyridines d'un côté regroupant la plus grande majorité des IFC et d'un autre coté le diltiazem et le vérapamil. Les dihydropyridines ont un effet vasculaire prédominant provoquant une relaxation des muscles lisses vasculaires diminuant ainsi la résistance périphérique. Cette action hypotensive est antagonisée par un réflexe sympathique qui donne lieu à une augmentation de rythme cardiaque et de la force contractile. Le vérapamil et le diltiazem ont un effet cardiaque plus marqué avec une activité inotrope, chronotrope et dromotrope négative [40]. Les effets indésirables perçus sont les œdèmes et les céphalées. Les principes actifs utilisés sont l'amlodipine, la nifédipine, la nicardipine.

V-2-6- Autres antihypertenseurs non utilisés en 1ère intention

▪ Les alphabloquants

Les alpha-bloquants provoquent une vasodilatation artérielle par blocage des récepteurs [27]. En effet, le blocage des récepteurs α -1-adrénrgiques périphériques entraîne une diminution de la vasoconstriction artérielle et veineuse, diminue donc les résistances périphériques et, par conséquent, abaisse la PA [27]. Leurs principaux effets indésirables sont des vertiges, des céphalées, une hypotension orthostatique [27]. Les molécules utilisées sont la prazosine, le labétalol, l'urapidil.

▪ Les antihypertenseurs d'action centrale

On peut scinder cette famille en deux classes :

D'un côté, les agents actifs sur les récepteurs α -adrénrgiques centraux comme l' α -methyldopa (Aldomet®) et la clonidine (Catapressan®) qui vont stimuler les récepteurs α 2-adrénrgiques centraux ayant pour effet de diminuer le tonus sympathique en inhibant la libération de catécholamines, avec baisse de la PA

[27]. De l'autre côté les agents actifs sur les récepteurs aux imidazolines (récepteurs différents des récepteurs α -adrenergiques mais ayant une fonction similaire au niveau des zones de régulation de la PA) avec comme chef de file la rilménidine (Hyperium®) mais aussi la moxonidine (Physiotens®). Cette dernière agit également sur les récepteurs α 2-adrénergiques mais dans une moindre mesure [27].

Leurs effets indésirables en limitent leur emploi (sécheresse de la bouche, somnolence, hypotension orthostatique, nausées, bradycardie, constipation, congestion nasale) [27].

CHAPITRE II : LIPIDES ET LIPOPROTEINES

I- LES LIPIDES

I-1- Définition

Les lipides sont des substances hétérogènes mais qui possèdent des propriétés physiques analogues : insolubilité dans l'eau et solubilité dans les solvants organiques (benzène, chloroforme, éther, acétone) [96]. Chez les organismes vivants, les lipides représentent les formes de stockage de l'énergie cellulaire. Ce sont des hydrocarbures dont les métabolismes, notamment l'oxydation des acides gras, permettent de fournir de l'énergie qui sera utilisée par les cellules. Les lipides représentent les éléments fondamentaux de la structure de base des membranes cellulaires [98].

Les principaux lipides sériques ou lipides totaux sont constitués d'acides gras libres ou acides gras non estérifiés, de triglycérides, de phospholipides et de cholestérol total.

I-2-Les lipides totaux

I-2-1-Les acides gras

Les acides gras sont les constituants universels de tous les composés lipidiques [96]. Les acides gras sont des monoacides, linéaires, en général à nombre pair d'atomes de carbone. Ils sont soit saturés, soit insaturés. Ce sont les molécules de base participant à la constitution de la majorité des substances lipidiques importantes. Les acides gras sont des acides carboxyliques (R-COOH) qui possèdent une chaîne carbonée longue. Pour les acides gras courants, le nombre de carbone de la chaîne va de 12 à 20 [96].

I-2-2-Le cholestérol

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 s'associe aux phospholipides pour former les membranes des cellules animales [57]. Il est présent dans les membranes cellulaires où il réduit la fluidité de la bicouche lipidique. Il est également le précurseur de plusieurs molécules telles que les hormones stéroïdes (cortisol, testostérone...), la vitamine D ou les acides biliaires [35]. Son origine est double, il peut provenir de l'alimentation ou être synthétisé par l'organisme, principalement par le foie à partir de l'acétylcoenzyme A. Son excrétion de l'organisme se fait sous forme d'acides biliaires, de cholestérol libre non réabsorbé dans l'intestin ou le sébum [57].

I-2-3-Les triglycérides

Ce sont des esters d'acides gras et de glycérol.

Une mono-estérification sur une fonction alcool du glycérol donne un mono glycéride. Un di glycéride est obtenu par l'estérification de deux des fonctions alcools. De même, un triglycéride est le résultat d'une tri- estérification sur les trois fonctions hydroxyles [17]. Ce sont les lipides naturels les plus nombreux, présents dans le tissu adipeux. Les triglycérides constituent la principale source d'énergie stockée dans l'organisme humain [17].

I-2-4-Les phospholipides

Les phospholipides représentent le principal constituant des membranes biologiques. Les phospholipides sont des esters d'acides gras et d'un alcool, ce dernier étant lié à un autre alcool par un groupement phosphoryle. Il existe deux grandes familles de phospholipides : les glycérophospholipides et les sphingophospholipides, tous présents en surface des lipoprotéines [12].

II-LES LIPOPROTEINES

II-1- Définition

Les lipoprotéines sont des complexes macromoléculaires circulant dans le sang associant les lipides avec des protéines spécifiques appelées apolipoprotéines ou apoprotéines [26].

II- 2-Les lipides circulants et le concept de lipoprotéine

Le concept de lipoprotéine, en tant que système physico-chimique d'interaction lipides-protéines résulte des travaux de Machebœuf qui a montré que les lipides, insolubles dans l'eau, ne peuvent être transportés dans le plasma que grâce à leur association avec une ou plusieurs protéines spécifiques (apolipoprotéines) [26]. Ce sont les formes de solubilisation, de transport et de distribution des lipides circulants dans l'organisme.

II-3-Structure de la lipoprotéine

Une lipoprotéine est une particule sphérique composée d'un noyau central de lipides hydrophobes (triglycérides et esters de cholestérol), recouvert d'une enveloppe constituée d'une couche de lipides polaires (phospholipides et cholestérol non estérifié) et de protéines appelée apolipoprotéines [60] (**Figure 3**).

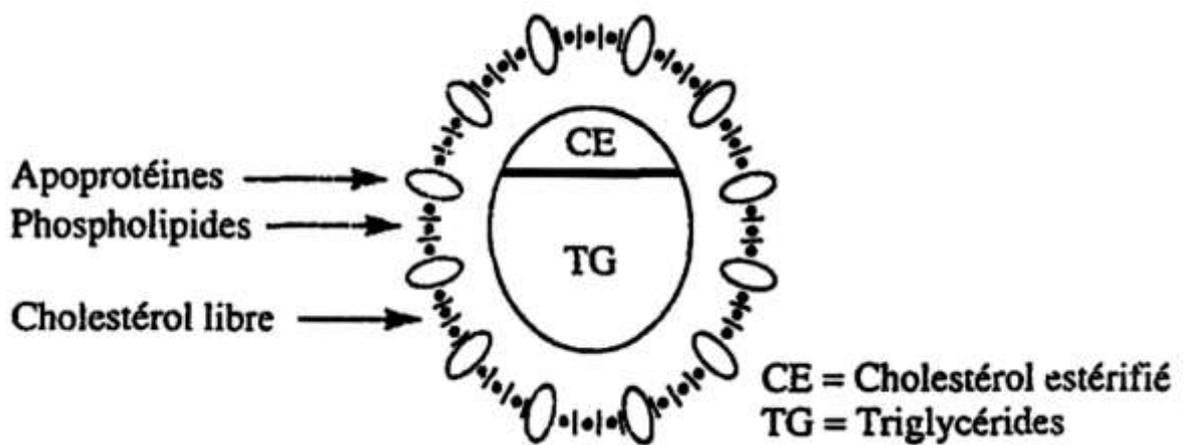


Figure 3: Structure générale des lipoprotéines [26]

II-4-Classification des lipoprotéines

La classification des lipoprotéines plasmatiques se fait en fonction de leur densité à l'ultracentrifugation, de leur mobilité électrophorétique et de leur composition en apolipoprotéines. Leurs propriétés physico-chimiques et leurs fonctions sont résumées dans le **tableau II**.

II-4-1- Classification en fonction de la densité à l'ultracentrifugation

La séparation des lipoprotéines par ultracentrifugation permet d'identifier quatre classes de lipoprotéines de densité croissante [64]:

- Les chylomicrons
- Les lipoproteines de très basse densité ou VLDL (Very Low Density Lipoproteins)
- Les lipoproteins de basse densité ou LDL (Low Density Lipoproteins)
- Les lipoproteins de haute densité ou HDL (High Density Lipoproteins)

II-4-2- Classification en fonction de la mobilité électrophorétique

L'électrophorèse sur acétate de cellulose (**Figure 4**) permet d'identifier dans un sérum normal quatre fractions [64] :

- les α -lipoprotéines (HDL) qui migrent au niveau des α globulines
- les pré β -lipoprotéines (VLDL) qui migrent au niveau des α_2 globulines
- les β -lipoprotéines (LDL) qui migrent au niveau des β globulines
- Les chylomicrons ne migrent pas et restent au point de dépôt.

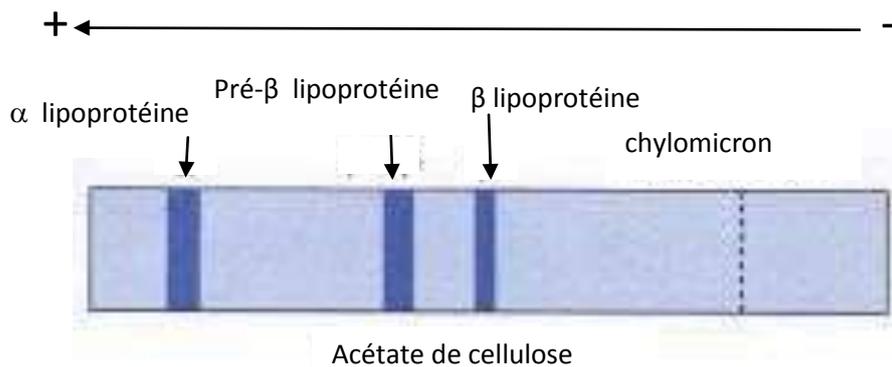


Figure 4 : Mobilité électrophorétique des lipoprotéines sur une plaque d'acétate de cellulose

II-4-3- Classification en fonction de leur composition en apolipoprotéine

Dans cette classification, les lipoprotéines sont considérées comme un mélange de particules lipoprotéiques se différenciant par leur composition en apolipoprotéines. Ainsi on distingue [31] :

- Les lipoprotéines simples ne contenant qu'une seule apolipoprotéine (Lp A-I, Lp B, Lp C-III, ...)
- Les lipoprotéines complexes contenant deux ou plusieurs apolipoprotéines, sont désignées par l'ensemble des Apo qui la composent (Lp B-E, Lp AI-AII, Lp B-CIII-CI-E...).

LesVLDL, les IDL et les LDL sont composés des apolipoprotéines apo-B, apo-C et apo-E. Les HDL sont composés des apolipoprotéines apo-A, apo-C et apo-E. Les chylomicrons, eux, possèdent les apolipoprotéines apo-A et apo-B.

Tableau II : Propriétés physico-chimiques et fonctions des lipoprotéines chez des sujets normolipidémiques [89]

LP	Densité (g/ml)	Composition (%masse) Pr/PL/CL/CE/TG	Mobilité Electrophorétique	Diamètre Moyen Nm	Apolipoprotéines majeures	Origines et fonction principale
CM	< 0,99	2 / 5 / 1 / 2 / 90	Origine	1000-500	B ₄₈ , C, E	Intestin, transport des TG et Chol alimentaires
VLDL	0,99-1,006	10/16/7/13/54	préβ	500-50	B ₁₀₀ , C, E	Foie, transport des TG et Chol endogènes
IDL	1,006-1,019	17/20/9/34/20	Préβ/β	50-30	B ₁₀₀ , E	Circulation catabolisme des VLDL
LDL	1,019-1,063	23/21/11/41/4	β	28-24	B ₁₀₀	Circulation catabolisme des VLDL Transport du Chol. Vers cellules et foie
LP(a)	1,055-1,085	34/18/9/36/3	préβ	25	B ₁₀₀ , (a)	Foie
HDL2	1,085-1,125	42/35/5/13/5	α	12,9-8,8	A-I, A-II	Foie. Voie de retour du Chol. des tissus vers le foie
HDL3	1,125-1,21	56/23/3/15/3	α	8,8-7,2	A-I, A-II	Foie, intestin Voie de retour du Chol des tissus vers le foie
VHDL	> 1,21	72/20/2/5/1	α	< 7	A-I	
Préβ-HDL	> 1,21		préβ	Discoïdal	A-I	Foie, catabolisme des HDL. Voie de retour et efflux cellulaire de Chol.

LP : Lipoprotéine CM : Chylomicron Chol : Cholestérol

II-5- Métabolisme des lipoprotéines

II-5-1-Métabolisme des chylomicrons

Après l'ingestion d'un repas, les lipides alimentaires sont hydrolysés par la lipoprotéine lipase (LPL) dans le petit intestin et sont absorbés par les cellules épithéliales intestinales. Les lipides y seront réestérifiés et seront assemblés à l'aide de l'Apo B-48 pour former des chylomicrons. Les chylomicrons natifs ou naissants excrétés ne contiennent que l'Apo B-48. Ils commencent leur maturation dès leur arrivée dans le plasma en recevant les Apo E et Apo C. Le couple Apo B-48 et Apo E est indispensable pour la reconnaissance des chylomicrons par les récepteurs hépatiques. Dans le sang, les triglycérides sont transportés dans les chylomicrons qui vont permettre l'acheminement des triglycérides vers les tissus de l'organisme, muscle, cœur, tissus adipeux, foie [74].

A la surface des capillaires alimentant ces tissus, prédomine une lipoprotéine lipase (LPL) activée par l'Apo C-II des lipoprotéines. Cette LPL va alors hydrolyser les triglycérides contenus dans les chylomicrons en acides gras et 2-monoacylglycérol qui sont absorbés par le tissu. Enfin, le 2-monoacylglycérol est coupé en acide gras et glycérol sous l'action d'une lipase intracellulaire. Les acides gras sont récupérés par le tissu et le glycérol retourne par la voie sanguine au foie. Les chylomicrons débarrassés de leurs triglycérides se rétrécissent. Leur contenu en Apo C est récupéré par les c-HDL. Les résidus ainsi obtenus sont appelés remnants de chylomicrons. Les remnants de chylomicrons sont ensuite captés via leur Apo E par le LDL récepteur (LRP). Captés par endocytose, ces remnants apportent au foie du cholestérol et des triglycérides d'origine alimentaire, sources d'acides gras [26, 85] (figure 5).

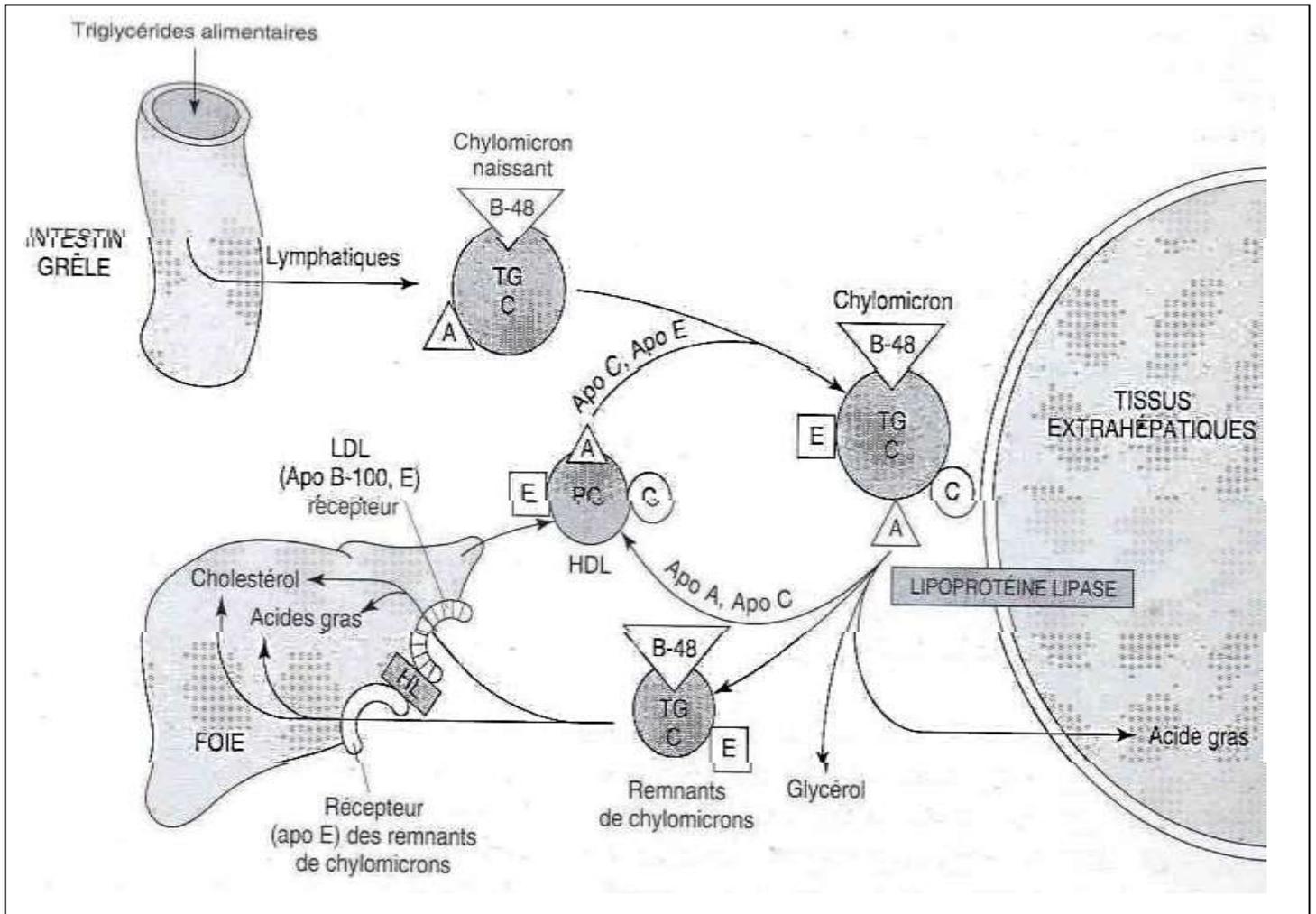


Figure 5 : Métabolisme des chylomicrons [7]

II-5-2-Métabolisme des VLDL

Les acides gras libérés par le catabolisme des chylomicrons sont des substrats pour la lipogenèse hépatique et des stimulants spécifiques de la synthèse des Apo B100 et C qui, associées à des phospholipides choliniques et du cholestérol, servent à enrober les triglycérides pour leur permettre de sortir des cellules sous forme de VLDL. Ces VLDL acquièrent dans la circulation des Apo CII et E venant des HDL qui leur cèdent également du cholestérol.

Après leur temps de demi-vie de 6-12 heures, les VLDL sont catabolisés par les lipoprotéines lipases activées par l'Apo CII. En effet, la LPL hydrolyse les triglycérides des VLDL et permet le transfert d'une partie de la surface des VLDL (des phospholipides et les Apo C et E) aux HDL. On aboutit ainsi à la formation des IDL, remnants de VLDL de taille inférieure et moins riches en triglycérides, proportionnellement enrichies en cholestérol estérifié, en Apo B100 et E. Les IDL (β VLDL hépatiques) ont une durée de vie courte contrairement aux LDL et on ne les retrouve pas dans le sérum d'un sujet normal à jeun. Une partie des IDL est éliminée du plasma par la voie des récepteurs hépatiques des remnants et des LDL.

Moins de la moitié des IDL poursuivent leur catabolisme dans la circulation où elles se transforment en LDL, sous l'action de la lipase hépatique (LH). Au cours de ce catabolisme, des échanges de constituants conduisent au remplacement d'une partie des triglycérides par des esters de cholestérol, et à la perte de la plupart des Apo CII et E qui s'associent aux HDL. Ainsi les LDL représentent les remnants ultimes du catabolisme des VLDL, dont le cœur de triglycérides a été éliminé et où l'Apo B100 est très majoritaire [26, 85] (**figure 6**).

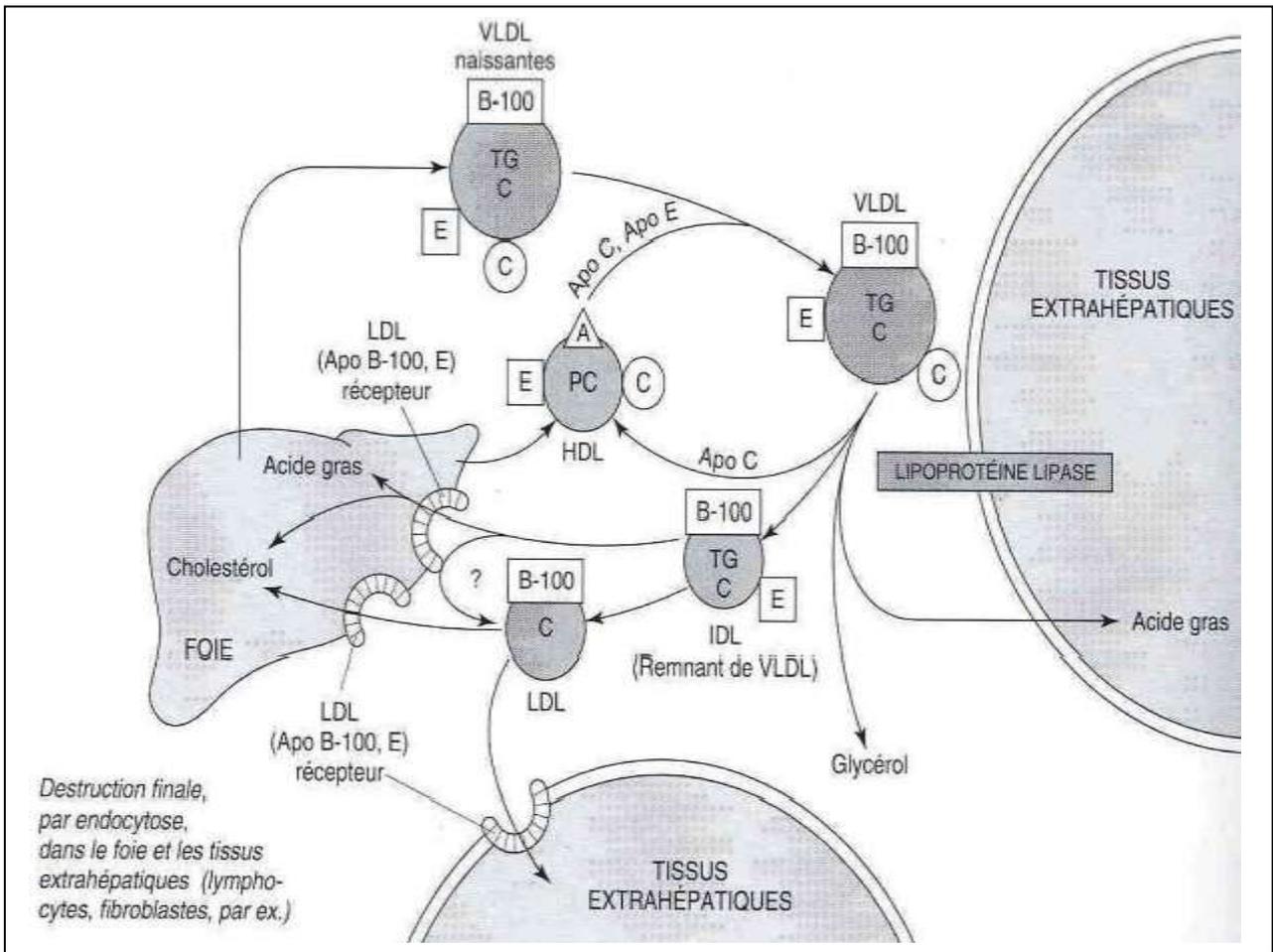


Figure 6 : Métabolisme des lipoprotéines de très faible densité (VLDL) [7]

II-5-3-Métabolisme des LDL

Les LDL sont un produit du catabolisme vasculaire des VLDL hépatiques. Ce sont des lipoprotéines plus petites et plus riches en esters de cholestérol et pauvres en Apo E. Les LDL ont une demie de vie de 2 à 7 jours (cela est dû à leur faible contenu en Apo E et à la moindre affinité des récepteurs LDL pour l'Apo B que pour l'Apo E). Certaines zones des membranes cellulaires des tissus utilisateurs des LDL sont tapissées de récepteurs, formés dans le réticulum endoplasmique. Après maturation dans l'appareil de Golgi les LDL rejoignent donc ces zones appelées vésicules ouvertes. Lors de leur passage les LDL sont reconnues grâce à l'Apo B100 qu'elles contiennent encore. Elles se lient à ces récepteurs formant des complexes récepteurs-ligands. Lorsque les récepteurs sont saturés, les vésicules ouvertes s'invaginent, se ferment et sont retirées par endocytose. Les vésicules, sous forme de particules (endosomes), fusionnent ensuite avec les lysosomes (**figure 7**). Les récepteurs protéiques sont recyclés ou hydrolysés en acides aminés alors que les triglycérides et phospholipides subissent une hydrolyse totale en acides gras et autres constituants, les esters de cholestérol en cholestérol libre et en acides gras. Tous ces produits seront réutilisés par la cellule. Les LDL sont donc captés par endocytose dans les cellules et dégradés dans les lysosomes où les esters de cholestérols seront hydrolysés. Les récepteurs LDL ont un rôle très important : Ils servent à l'apport de cholestérol aux cellules extra hépatiques mais aussi au catabolisme des lipoprotéines par le foie. L'absence ou le déficit de récepteur LDL conduit à une accumulation des LDL [26, 85].

Oxydation des LDL et catabolisme par les « Recepteurs Scavenger » :

Dans la circulation plasmatique ou dans la paroi artérielle, les LDL sont susceptibles de subir un grand nombre de modifications perturbant leur liaison avec les récepteurs LDL. Des cellules comme les macrophages peuvent capter ces LDL modifiés mais elles n'ont pas de système de régulation, le cholestérol

va donc s'accumuler dans ses cellules qui vont devenir des cellules spumeuses caractéristiques des plaques d'athérome [26, 85].

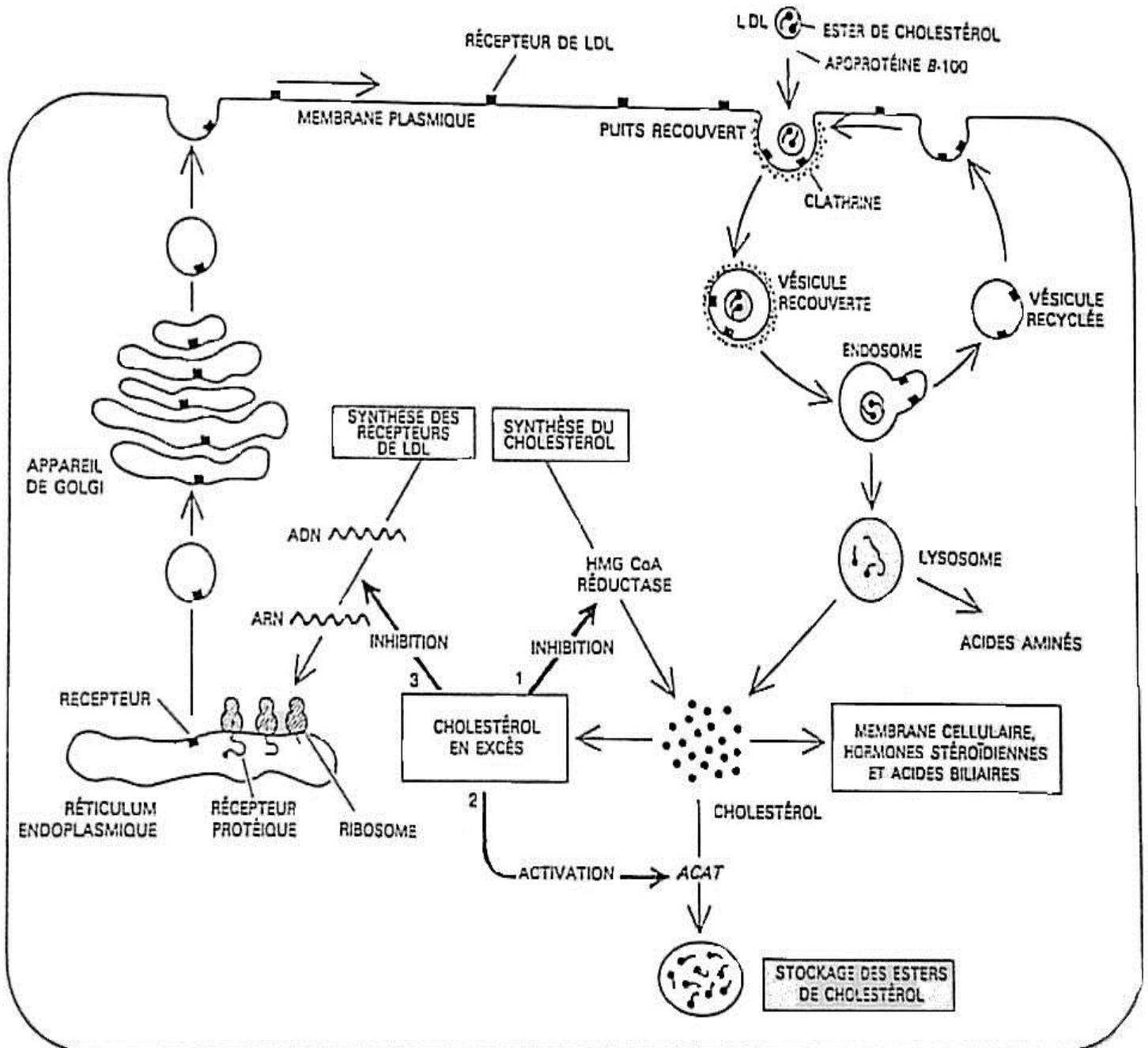


Figure 7 : Métabolisme des lipoprotéines de faible densité (LDL) [7]

II-5-4-Métabolisme des HDL

Elles sont d'abord synthétisées sous forme de particules discoïdales (HDL naissantes), pauvres en lipides, au niveau de l'hépatocyte. Puis, dans la circulation, les HDL reçoivent des apolipoprotéines (A, C et E) et des phospholipides issus de l'hydrolyse des chylomicrons et des VLDL. Ces molécules pourront alors capter le cholestérol libre au niveau des différentes cellules de l'organisme grâce à un transporteur spécifique ABCA1 (ATP Binding Cassette Transporter A1) qui permettra le transfert du milieu intracellulaire vers les particules HDL.

En se chargeant en cholestérol, les particules vont progressivement augmenter de taille et formeront des HDL3, puis des HDL2 (HDL de grande taille).

Les HDL subiront ensuite plusieurs transformations en leur sein, notamment par l'action de la LCAT (Lecithin Cholesterol Acyl Transferase) qui transforme le cholestérol libre en cholestérol estérifié, qui migrera alors vers le centre de la lipoprotéine. Les HDL2 subiront ensuite un catabolisme intravasculaire par action de la lipase hépatique, et formeront alors des HDL-remnants qui seront ensuite captés par le foie : c'est le transport inverse du cholestérol [26, 85] (**figure 8**).

Le c-HDL est connu pour avoir un effet protecteur contre les maladies cardiovasculaires par la médiation des processus de transport inverse du cholestérol qui implique le transfert de l'excès de cholestérol des macrophages dans les tissus périphériques par le sang vers le foie, où il métabolise et excrète le cholestérol dans le bile [59].

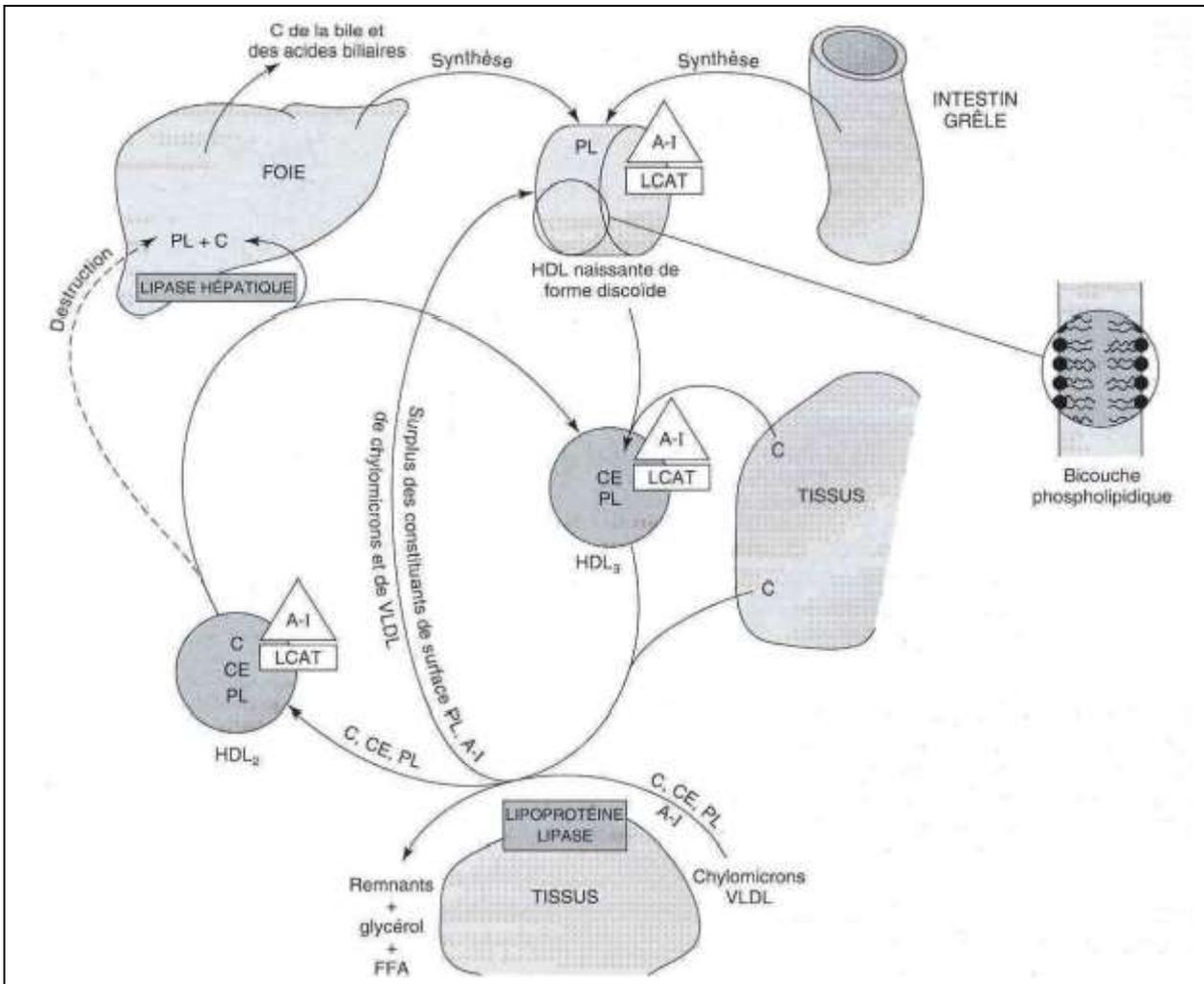


Figure 8 : Métabolisme des lipoprotéines de haute densité (HDL) [7]

CHAPITRE III : HYPERTENSION ARTERIELLE, LIPOPROTEINES ET ATHEROSCLEROSE

I- ATHEROSCLEROSE ET ARTERE

L'athérosclérose est une maladie des artères, à l'origine de la plupart des accidents cardiovasculaires graves [11].

I-1-Définition de l'athérosclérose

L'athérosclérose se définit comme une maladie inflammatoire chronique qui atteint les vaisseaux de moyens et gros calibres. Elle se caractérise par un épaississement de l'intima, faisant suite à une accumulation de lipides (triglycérides et cholestérol), de glucides complexes, de débris sanguins, de tissus fibreux et de dépôts calcaires, le tout accompagné de modification de la media [49].

I-2-Structure de l'artère normale

Les artères sont des vaisseaux transportant le sang du cœur aux autres organes [56]. Elles sont constituées de trois tuniques morphologiquement distinctes de l'extérieur vers l'intérieur du vaisseau (**Figure 9**) : l'adventice, la média et l'intima [56]. L'adventice se compose essentiellement de tissu conjonctif et permet la fixation des artères aux tissus du voisinage. La média est la tunique la plus épaisse. Elle se compose de fibres élastiques, de collagène et de cellules musculaires lisses vasculaires (CMLV) disposées en anneaux autour de la lumière des vaisseaux. Sa composition lui confère deux propriétés essentielles: élasticité et contractilité artérielle. Enfin, l'intima regroupe l'endothélium qui tapisse la face interne des vaisseaux et l'espace sous-endothélial [56].

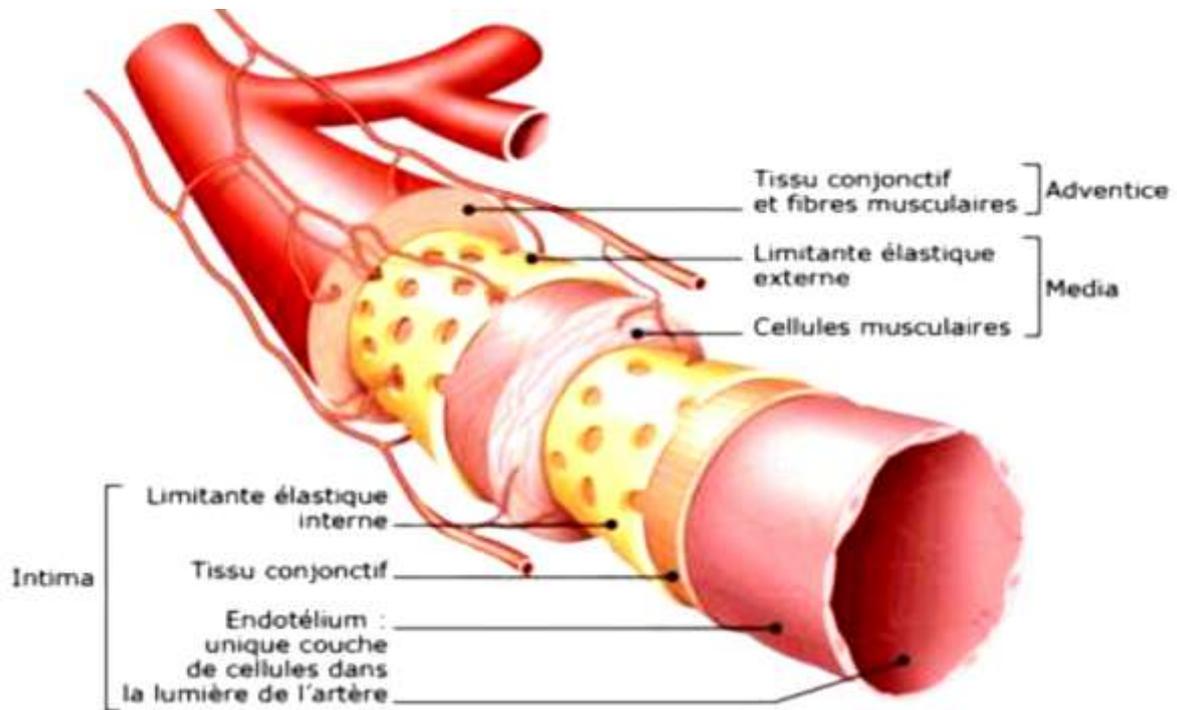


Figure 9 : Structure d'une artère [49]

II-ROLE DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE ET DES LIPOPROTEINES DANS LA SURVENUE DE L'ATHEROSCLEROSE

Au niveau de l'endothélium, l'HTA entraîne des lésions au niveau de l'intima ce qui fragilise la paroi des artères aux maladies vasculaires et à l'athérosclérose [4, 78]. En effet, ce dysfonctionnement endothélial induit une augmentation de la perméabilité de l'endothélium vasculaire aux lipides favorisant ainsi la survenue de l'athérosclérose [22]. Les LDL jouent un rôle clé dans le processus athérosclérotique. Les LDL ont le rôle de transporter les particules de cholestérol dans le sang. Lors de leur circulation à travers les vaisseaux sanguins, les LDL sont susceptibles de s'accumuler sur la paroi de l'intima grâce à l'interaction entre l'Apo B et la matrice extracellulaire. Cette accumulation des LDL sur la paroi endothéliale entraîne l'oxydation des LDL et génèrent une réaction inflammatoire [23]. A l'opposé des LDL, les HDL ont un rôle protecteur sur la paroi des artères. En effet, il existe une corrélation inverse entre la concentration plasmatique de HDL, d'Apo A1 (composante du HDL) et l'incidence de maladies cardiovasculaires athérosclérotiques [83].

Principalement, cet effet protecteur est attribuable au transport inverse du cholestérol modulé par les HDL. Plus précisément, les HDL sont responsables du transport des particules de cholestérol de la paroi artérielle en périphérie vers le foie et les organes stéroïdogènes. Le cholestérol acheminé aux organes cibles se synthétise ensuite en lipoprotéine, en acide biliaire, en vitamine D et en hormones stéroïdiennes [43]. Cette lipoprotéine contribue ainsi à diminuer le processus athérosclérotique en retirant le cholestérol emprisonné dans les macrophages [55]. Outre le transport inverse, il existe d'autres propriétés anti athérogène pour le HDL. Cette molécule, à l'état normal, a des caractéristiques anti-oxydantes et anti-inflammatoires [55].

III- PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ATHEROSCLEROSE

Cette phase est dominée par deux grands phénomènes [21] :

- La présence de lipoprotéines circulantes et leurs modifications.
- La dysfonction endothéliale.

III-1- Présence de lipoprotéines circulantes et leurs modifications

La toute première étape de l'athérosclérose est l'accumulation des lipoprotéines de basse densité (LDL) dans l'intima. Il s'agit d'un phénomène passif qui est secondaire à un déséquilibre entre les entrées et les sorties. Ainsi, la quantité de LDL dans la circulation sera un élément déterminant de la formation des plaques athéroscléreuses [15] dont la nature stable ou instable détermine leurs gravités (**figure 10**).

Cette phase d'infiltration lipidique est suivie de modifications oxydatives des LDL. Il s'agit d'une étape absolument indispensable à la formation de la plaque. En effet, la présence de macrophages dans la paroi vasculaire semble liée à la présence de LDL oxydées. L'oxydation des LDL se déroule in situ, dans l'espace intimal, et fait intervenir différents mécanismes enzymatiques sous l'action de différentes oxygénases présentes dans les cellules vasculaires (NADPH oxydases, myéloperoxydases, xanthine déshydrogénase, NO synthases et lipoxygénases) et non enzymatiques (voie chimique) impliquant des oxydants et des ions de métaux de transition [21]. Les macrophages présentent de nombreux récepteurs responsables de la capture des lipoprotéines oxydées, modifiées ou sous forme d'agrégats mais aussi de débris cellulaires. L'action de ces récepteurs aux LDL modifiés est complexe. Ils vont permettre la surcharge progressive et non limitée des cellules macrophagiques en cholestérol et autres composants lipidiques contribuant ainsi à la formation des cellules spumeuses [21]. A ces phénomènes mécaniques s'associe une altération fonctionnelle précoce de la fonction endothéliale qui aggrave les conséquences de l'athérosclérose [16].

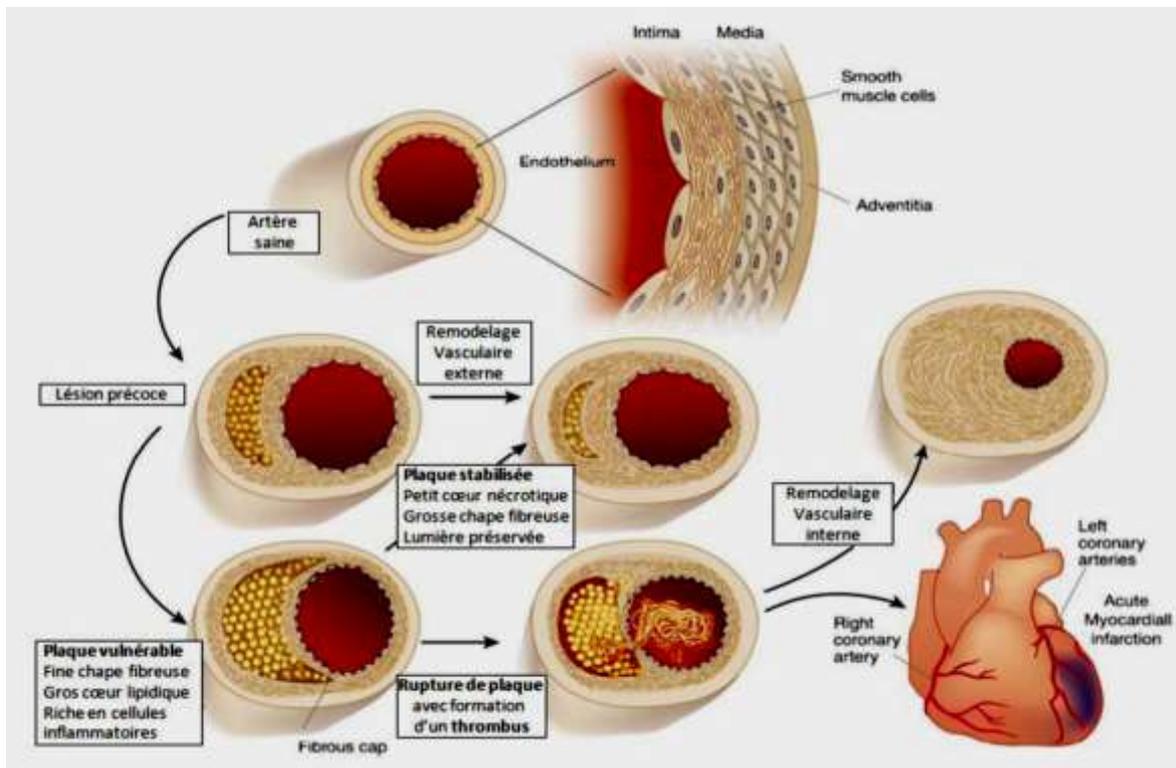


Figure 10 : Genèse de la plaque d'athérome et ses complications majeures [58]

III-2- Dysfonction endothéliale

L'étape-clé de l'athérosclérose est la dysfonction endothéliale. Cette dernière, joue un rôle fondamental sinon exclusif dans la genèse et le développement de la maladie artérielle dégénérative. Elle est la voie finale commune à travers laquelle la plupart des facteurs de risque connus de la maladie coronaire (HTA, tabagisme, diabète, âge avancé et hypercholestérolémie) contribuent au développement de l'athérosclérose [70].

La dysfonction endothéliale asymptomatique observée chez l'hypertendu rend compte de la fréquence élevée des complications vasculaires chez les sujets hypertendus. En effet, l'endothélium normal joue un rôle clef dans la régulation du tonus vasculaire, de la thrombogenèse, du transfert des lipoprotéines et également dans la régulation des phénomènes inflammatoires [70]. Les données montrent que l'endothélium synthétise et sécrète de nombreuses substances vasoactives qui, par diffusion vers la média artérielle, provoquent la contraction ou la relaxation des vaisseaux. Le facteur relaxant de l'endothélium le plus important est le monoxyde d'azote (NO) [77]. Les effets antiathérogènes du NO sont multiples : effets anti-plaquettaires et antithrombotiques, effets anti-prolifératifs et antimigratoires sur la cellule musculaire lisse, effets anti-inflammatoires, effets antioxydants [21]. De nombreuses autres substances, directement ou indirectement vasoconstrictrices, sont produites par l'endothélium et/ou présentes dans la fibre musculaire lisse, tels l'endothéline, les prostaglandines, les catécholamines, l'enzyme de conversion de l'angiotensine et l'anion superoxyde [77]. Chez l'hypertendu, l'angiotensine II joue un rôle majeur dans l'atteinte endothéliale. Elle a des propriétés vasoconstrictrices puissantes mais stimule également la mitogenèse, source d'hyperplasie des cellules musculaires lisses, de la prolifération fibroblastique et de la déposition de collagène, source d'augmentation de la masse musculaire lisse artérielle. En outre, l'angiotensine II réduit la production de NO et favorise la production locale de superoxydes et de produits vasoconstricteurs tels que

noradrénaline et endothéline. Enfin, l'angiotensine II stimule la production d'aldostérone qui a un effet stimulant sur la l'hyperplasie intimale. Dans l'endothélium normal, les stimuli vasoconstricteurs mitogéniques de l'angiotensine II sont contrebalancés par la production de NO [70]. La dysfonction endothéliale chez l'hypertendu résulte d'un déséquilibre du système en faveur de l'angiotensine II, dû à une disponibilité moins grande de NO [70]. Ainsi, la diminution de la libération du NO endothélial aura des effets extrêmement nocifs, pro-athérogènes pour la paroi artérielle et être en grande partie responsable de l'initiation des plaques athéroscléreuses. Les autres fonctions endothéliales de perméabilité, d'adhésivité vont également être touchées. L'augmentation de la perméabilité va favoriser la pénétration des LDL qui seront piégées par les protéoglycanes de la paroi artérielle, augmentant ainsi le temps pour leurs oxydations. L'apparition des protéines d'adhésion endothéliale associée à l'expression de protéines chimioattractantes comme le MCP-1 (monocyte chemotactic protein) et des cytokines inflammatoires va permettre le début de l'infiltration pariétale par les cellules inflammatoires [21]. D'autre part, la dysfonction endothéliale induit une stimulation de la prolifération et/ou une modification de la forme (devenant plus cuboïdales) des cellules endothéliales entraînant une augmentation de perméabilité vasculaire aux protéines mais aussi aux lipoprotéines, une expression des protéines d'adhésion endothéliale et de facteurs de croissance [21, 77].

IV-Evaluation biochimique du risque cardio-vasculaire par la détermination des indices d'athérogénicité

L'évaluation biochimique repose sur la détermination de la triglycéridémie, du cholestérol total et de ses fractions que sont le cholestérol-HDL, le cholestérol-LDL ainsi que des apolipoprotéines A1 et B. A partir de ces données, plusieurs rapports permettent de prédire le risque de survenue d'une athérosclérose chez un individu [13] :

- CT / c-HDL,
- c-LDL / c-HDL,
- Apo B /Apo A1,
- Apo A1 / c-HDL,
- Apo B / c-LDL,
- c-HDL / CT,
- c-HDL / c-LDL + VLDL,
- log TG/c-HDL

IV-1-Le rapport CT / c-HDL

Le rapport CT/c-HDL est le plus fréquemment utilisé pour exprimer les influences respectives des fractions de cholestérol qui ont des effets cardiovasculaires néfastes ou bénéfiques. Les deux composants du rapport CT/c-HDL sont mesurés directement. Il est d'autant plus élevé que le cholestérol total est élevé et que la fraction liée aux HDL est basse [76].

IV-2-Le rapport c-LDL / c-HDL

Le rapport c-LDL/c-HDL est constitué des deux lipides simples qui sont établis comme les facteurs de risque principaux de maladies cardiovasculaires.

IV-3-Le rapport Apo B /Apo A1

La mesure simultanée des concentrations plasmatiques d'Apo B et d'Apo A1 est un indicateur des 2 systèmes majeurs de transport du cholestérol et des triglycérides dans le sang. La balance Apo B sur Apo A1 est un index qui décrit de façon simple, la situation de ce processus de transport. Les valeurs hautes de ce rapport indiquent que plus de cholestérol peut être déposé dans les tissus comme la paroi artérielle et de ce fait augmentent le risque athérogène [95].

DEUXIEME PARTIE

**ETUDE
EXPERIMENTALE**

CHAPITRE I : MATERIEL ET METHODES

I-MATERIEL

I-1- Type et cadre de l'étude

Il s'agit d'une étude transversale qui s'est déroulée de mars 2012 à octobre 2013 à l'Institut de Cardiologie d'Abidjan (ICA) et au Centre National de Transfusion Sanguine (CNTS).

Les analyses biochimiques ont été réalisées au laboratoire de biochimie de l'Institut Pasteur à Cocody.

Cette étude a été encadrée par le département de Biochimie et de Biologie Moléculaire de l'Unité de Formation et de Recherche (UFR) des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Côte d'Ivoire.

I-2- Population d'étude

Cette étude a porté sur 109 sujets atteints d'HTA recrutés à l'ICA et 113 sujets présumés sains recrutés au CNTS après leur consentement écrit.

I-2-1- Critères d'inclusion

Etaient inclus dans notre étude, les sujets adultes souffrant d'hypertension artérielle isolée et régulièrement suivis à l'ICA. Ces sujets hypertendus étaient sous régime alimentaire adapté et sous traitement antihypertenseur tels que les diurétiques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les inhibiteurs calciques, les bêtabloquants.

Les sujets présumés sains étaient des donneurs de sang réguliers du CNTS depuis au moins de deux ans.

La fiche d'enquête utilisée pour la réalisation de cette sélection est présentée en annexe 1. Le consentement éclairé des différents participants à l'étude est présenté en annexe 2.

I-2-2- Critères de non inclusion

Tout sujet présentant des signes cliniques d'un état physiologique ou pathologique susceptible de perturber les paramètres étudiés : maladies coronariennes, traitements œstro-progestatifs, diabète, hémoglobinopathie, grossesse, insuffisance rénale, alcoolisme, tabagisme.

II-METHODES

II-1-Recueil des échantillons

Un prélèvement de sang veineux a été effectué chez tous les sujets à jeûn depuis au moins 12 heures. Le sang a été recueilli dans des tubes de prélèvement à bouchon rouge ne contenant pas d'anticoagulant (tubes secs de type Improvacuter®). Les prélèvements ont été centrifugés à 3500 tours/minute pendant 5 minutes dans une centrifugeuse non réfrigérée de type Jouan Bri. Les sérums ont été repartis en aliquotes de 500 µl puis conservé à -20°C pour un dosage ultérieur.

II-2-Méthodes de dosage

II-2-1.Paramètres dosés

Sur un automate COBAS INTEGRA 400 PLUS (Roche®, Allemagne) ont été dosés :

- Les triglycérides et le cholestérol total par la méthode colorimétrique enzymatique selon Trinder [5, 88] ;

- Le cholestérol-LDL et le cholestérol-HDL par méthode directe selon le procédé décrit par kyowa [80].

- Les apolipoprotéines A1 et B par immunonéphélométrie cinétique [63].

Le dosage des lipides, des lipoprotéines et des apolipoprotéines A1 et B a permis de déterminer les indices d'athérogénicité suivants : Apo B/Apo A1, CT/c-HDL et c-LDL/c-HDL.

Les échantillons de contrôles utilisés étaient :

- Précinorm[®] Lipides à deux niveaux de concentrations : normales et pathologiques ;

- Précicontrol Clin Chem Multi 1 pour le niveau de concentration normale du c-HDL et c-LDL

- Précicontrol Clin Chem Multi 2 pour le niveau de concentration anormale du c-HDL et c-LDL

II- 2-2-Méthodes de dosage

II-2-2-1-Dosage des triglycérides par la méthode colorimétrique enzymatique selon Trinder

Principe de la méthode :

Les triglycérides sont hydrolysés par la lipase en glycérol et acide gras. Le glycérol est alors phosphorylé en glycérol-3-phosphate par l'ATP (adénosine triphosphate) lors d'une réaction catalysée par la glycérol-kinase. L'oxydation du glycérol-3-phosphate est catalysée par la glycérol-phosphate-oxydase pour former du dihydroxyacétone-phosphate et du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂). En présence de peroxydase, le peroxyde d'hydrogène formé entraîne le couplage oxydatif du 4-chlorophénol et de la 4-aminophénazone pour former un dérivé coloré, la quinonéimine rouge. L'absorbance est lue à 512 nm. L'intensité de la

coloration est proportionnelle à la concentration des triglycérides dans l'échantillon.

II-2-2-2- Dosage du cholestérol total par la méthode colorimétrique enzymatique selon Trinder

Principe du dosage :

La cholestérol-estérase hydrolyse les esters du cholestérol pour former du cholestérol libre et des acides gras. La cholestérol-oxydase catalyse ensuite l'oxydation du cholestérol en cholestène-4-one-3 et en H_2O_2 . En présence de peroxydase, le peroxyde d'hydrogène formé entraîne le couplage oxydatif du phénol et de la 4-amino-antipyrine pour former un dérivé coloré, la quinonéimine rouge, dont l'absorbance est mesurée à 520 nm. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration du cholestérol total dans l'échantillon.

II-2-2-3- Dosage direct de la fraction cholestérol-HDL

C'est une méthode colorimétrique enzymatique sans prétraitement des échantillons.

Principe du dosage

La méthode cholestérol- directe est basée sur l'adsorption des polyanions synthétiques à la surface des lipoprotéines. Les LDL, les VLDL et les chylomicrons sont ainsi transformés en une forme résistante au détergent, tandis que les HDL ne le sont pas. L'action combinée de polyanions et de détergents solubilise le cholestérol des HDL mais pas celui des LDL, des VLDL et des chylomicrons. Le cholestérol des HDL solubilisé est oxydé par action enzymatique séquentielle de la cholestérol-estérase et de la cholestérol-oxydase. Le peroxyde d'hydrogène formé réagit avec le N,N-bis (4-sulfobutyl)-m-toluidine et la 4-aminoantipyrine en présence de peroxydase pour former un dérivé coloré, la quinonéimine rouge, dont l'absorbance est mesurée à 552 nm.

L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration du cholestérol HDL dans l'échantillon.

II-2-2-4- Dosage direct de la fraction cholestérol-LDL

C'est une méthode colorimétrique enzymatique sans prétraitement des échantillons.

Principe du dosage

Les HDL, les VLDL et les chylomicrons sont hydrolysés de façon spécifique par un détergent 1. Le cholestérol libéré contenu dans ces lipoprotéines réagit immédiatement par l'action enzymatique de la cholestérol-estérase et de la cholestérol-oxydase pour former du peroxyde d'hydrogène. Ce dernier est consommé par une peroxydase en présence de 4-aminoantipyrine pour former un produit non coloré. Lors de cette première étape, les particules de LDL demeurent intactes. La réaction du cholestérol LDL est amorcée par l'addition d'un autre détergent 2 ainsi qu'un coupleur, le N,N-bis (4-sulfobutyl)-m-toluidine (DSBmT). Le second détergent libère le cholestérol des particules de LDL qui sont soumises à la réaction enzymatique en présence de coupleur pour former un dérivé coloré. L'absorbance est mesurée à 552 nm. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration du cholestérol-LDL dans l'échantillon.

II-2-2-5-Dosage des apolipoprotéines A1 et B

Le dosage des apolipoprotéines A1 et B a été réalisé par immunonéphélométrie cinétique.

Principe : On mesure la vitesse d'augmentation de diffusion de la lumière à partir de particules en suspension, représentées par les complexes formés au cours de la réaction antigène-anticorps. Cette augmentation produit un signal

dérivé dont le pic est fonction de la concentration en apolipoprotéine de l'échantillon. Après étalonnage, ce pic est converti en concentration (en g/L).

La source lumineuse laser du néphélémètre cinétique émet à 670 nm. Le détecteur néphélométrique, disposé sous un angle de 90° par rapport au faisceau incident, mesure la variation de l'intensité de lumière diffusée.

II-2-2-6-Les indices d'athérogénicité

Le dosage des lipides, des lipoprotéines et des apolipoprotéines A1 et B a permis de déterminer les indices d'athérogénicité suivants : Apo B/Apo A1, CT/c-HDL et c-LDL/c-HDL.

Dans cette étude, nous allons évaluer l'efficacité diagnostique du rapport ApoB/ApoA1 par rapport aux rapports CT/c-HDL et C-LDL/c-HDL habituellement utilisés en routine pour prédire le risque cardiovasculaire chez les sujets hypertendus.

II-3-Valeurs de référence

Les valeurs de références retenues pour les triglycérides, le cholestérol total et ses fractions ainsi que la valeur des rapports CT/c-HDL et c-LDL/c-HDL étaient celles de Yapo et al [98].

TG : 0,30 - 1,34 g/L

CT : 1,06 - 2,50 g/L

c-HDL : 0,40 - 0,70 g/L

c-LDL : 0,49 - 1,43 g/L

CT/c-HDL : < 4,5

c-LDL/c-HDL : < 3,5

Et en ce qui concerne les apolipoprotéines A1 et B, nous avons retenu comme valeurs de référence celles décrites par Fruchart [39].

Apo A1 : 1,10 - 1,80 g/L

Apo B : 0,50 - 1,50 g/L

II-4-Analyse statistique

Les données recueillies ont été saisies et traitées à l'aide des logiciels suivants :

- Microsoft office Word 2010, pour le traitement des textes ;
- Microsoft Excel 2010, pour la conception des tableaux.

Les différents paramètres étudiés ont été analysés à l'aide du logiciel XLSTAT pour Windows 7. Les variables quantitatives ont été exprimées en termes de moyennes, écart-type et valeurs extrêmes. Les variables qualitatives ont été définies en termes de pourcentages. Les différentes variables socio-démographiques et biologiques ont été ensuite comparées dans le groupe des hypertendus et des présumés sains. Les variables quantitatives ont été comparées par le test t de STUDENT-FISHER lorsque ces variables avaient une distribution normale ou par le test U de MANN WHITNEY dans le cas contraire ou lorsque l'effectif était faible. L'analyse de la variance (ANOVA) a été adoptée lorsqu'il s'agissait de comparer plus de deux variables.

La corrélation a été étudiée entre les indices d'athérogénicité CT/c-HDL, c-LDL/c-HDL, ApoB/ApoA1 afin de tester leurs relations en fonction des profils de risque. L'étude de la corrélation a utilisé le coefficient de corrélation r de Pearson.

Un test de concordance (calcul du coefficient kappa K de Cohen) a été aussi utilisé pour définir l'accord entre les indices d'athérogénicité étudiés.

La sensibilité, la spécificité et le seuil de discrimination ont été étudiés pour l'indice d'athérogénicité Apo B/Apo A1 après analyse sur l'aire sur la courbe ROC (Receiver Operating Characteristic). L'aire sur la courbe ROC (AUROC : Area Under Receiver Operating Characteristic) a été analysée selon la méthode d'Altman et Meyer : une aire sur la courbe ROC inférieure ou égale à 0,5 est considérée comme non significative. Si le test est parfaitement discriminatif, l'aire sera de 1.

L'analyse de l'AUROC a été réalisée par le progiciel MEDCALC version demo 8.2.0.1 disponible sur www.medcalc.be.

La sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives positives et négatives ont été déterminées pour chaque indice d'athérogénicité.

Le seuil de signification de ces calculs statistiques a été fixé à 5%.

NB :

- La signification de la valeur du coefficient de corrélation r est présentée en annexe 3.
- La signification et le calcul du coefficient Kappa sont expliqués en annexe 4.
- La signification et le calcul de la sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives positives et négatives sont expliqués en annexe 5.
- La définition et l'utilisation des courbes ROC sont expliquées en annexe 6.

CHAPITRE II : RESULTATS ET COMMENTAIRES

I- DONNEES EPIDEMIO-CLINIQUES

I-1-Répartition selon le sexe

La description de la population en fonction du sexe a été consignée dans la figure 11.

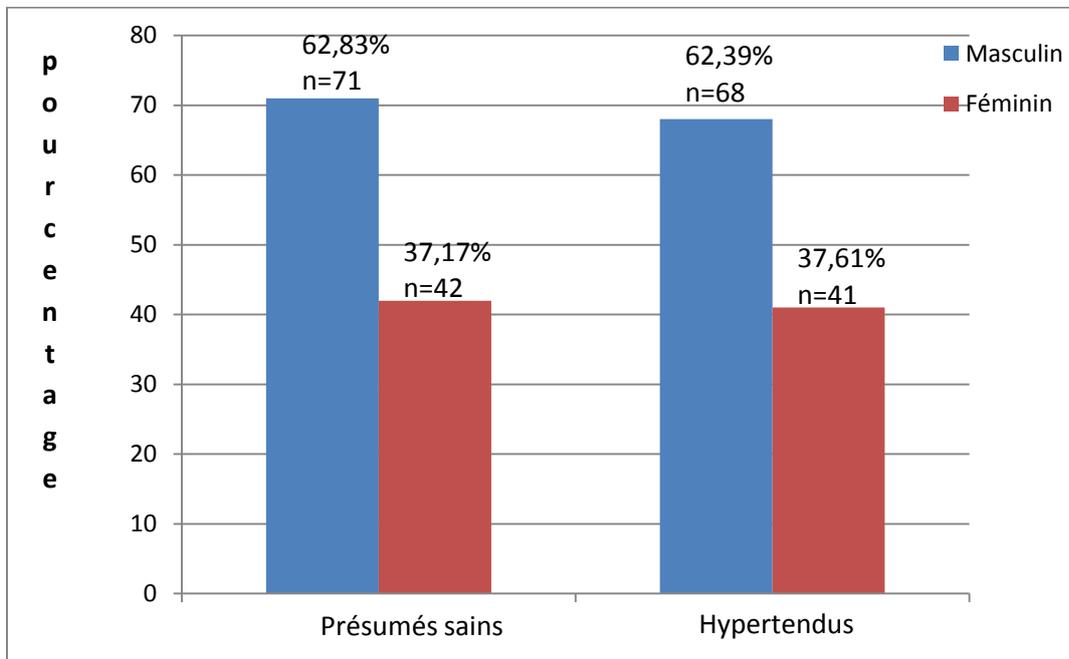


Figure 11 : Répartition des sujets selon le sexe

- La population présumée saine était composée de 113 sujets dont 71 hommes et 42 femmes, soit un sex-ratio [45] H/F de 1,69.
- La population hypertendue était composée de 109 sujets hypertendus dont 68 hommes et 41 femmes, soit un sex-ratio H/F de 1,66.

I-2-Répartition selon l'indice de masse corporelle (IMC)

Les individus de notre échantillon étaient catégorisés selon leur indice de masse corporelle (IMC) suivant la classification de l'OMS [38]:

IMC = Masse (Kg)/ Taille (m²)

- Maigre : $IMC < 18,5 \text{ Kg/m}^2$
- Normal : $18,5 \leq IMC < 25 \text{ Kg/m}^2$
- Surpoids : $25 \leq IMC < 30 \text{ Kg/m}^2$
- Obèse : $IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$

La répartition des sujets présumés sains et hypertendus selon leur indice de masse corporelle a été répertoriée dans le tableau III :

Tableau III: Répartition des sujets selon leur indice de masse corporelle (IMC)

IMC	Présumés sains		Hypertendus	
	Effectif (n)	Proportion (%)	Effectif(n)	Proportion(%)
Maigre	07	06,19	04	03,67
Normal	84	74,34	40	36,70
Surpoids	16	14,16	28	25,69
Obèse	06	05,31	37	33,94
Total	113	100,00	109	100,00

- L'IMC moyen des sujets présumés sains était égal à $22,47 \pm 3,43$. La majorité avait un poids normal (74,34%).
- L'IMC moyen des sujets hypertendus était égal à $27,25 \pm 5,62$. La plupart était soit obèse (33,94%) soit en surpoids (25,69%).

I-3- Répartition des sujets hypertendus selon le degré de l'hypertension artérielle

Le tableau ci-dessous illustre la répartition des sujets hypertendus selon leur pression artérielle.

Tableau IV : Répartition des sujets hypertendus selon la pression artérielle

PAS mmHg/ PAD mmHg	Malade (n=109)	
	Effectif	Pourcentage(%)
HTA légère : 140-159/90-99	61	56
HTA modérée: 160-179/100-109	18	16
HTA sévère : $\geq 180/\geq 110$	30	28

La majorité des sujets hypertendus (56%) souffrait d'une HTA légère.

I-4- Répartition selon la durée de l'hypertension artérielle

Le graphique ci-dessous illustre la répartition des sujets hypertendus selon la durée de l'HTA.

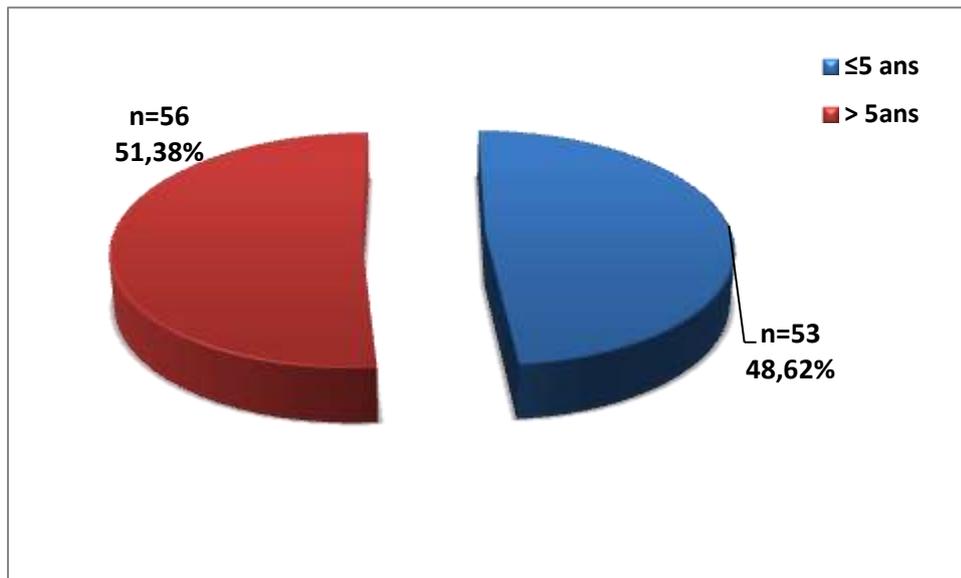


Figure 12: Répartition des sujets hypertendus selon la durée de l'HTA

On observait une prédominance des patients diagnostiqués hypertendus depuis plus de 5 ans soit 51,38%.

II-DONNEES BIOCHIMIQUES

II-1-Caractéristiques biochimiques chez les sujets présumés sains et hypertendus

II-1-1-Les sujets présumés sains

La description des données biologiques de notre population présumée saine a été consignée dans le tableau V.

Tableau V : Paramètres biochimiques des sujets présumés sains

Paramètres (n=113)	Moyenne± Ecart type	Valeurs extrêmes	Valeurs de références
TG (g/L)	0,68 ± 0,25	0,36 - 2,30	0,30-1,34
CT (g/L)	1,60 ± 0,33	0,73 - 2,51	1,06-2,50
c-HDL (g/L)	0,49 ± 0,14	0,15 - 0,88	0,40-0,70
c-LDL (g/L)	1,01 ± 0,29	0,44 - 1,69	0,49-1,43
Apo A1 (g/L)	1,39 ± 0,31	0,78 - 2,30	1,10-1,80
Apo B (g/L)	0,78 ± 0,19	0,42 - 1,28	0,50-1,50
CT/c-HDL	3,43 ± 0,99	1,73 - 8,80	< 4,5
Apo B/Apo A1	0,58 ± 0,18	0,21 - 1,16	-
c-LDL/c-HDL	2,19 ± 0,86	0,87 - 5, 80	< 3,5

Les sujets présumés sains ne présentaient pas d'anomalies du bilan lipidique.

II-1-2-Les sujets présumés sains et les sujets hypertendus

L'étude comparative des concentrations moyennes des lipides et lipoprotéines entre sujets hypertendus et présumés sains est consignée dans le tableau VI.

Tableau VI : Comparaison des concentrations sériques moyennes des lipides et des lipoprotéines chez les sujets hypertendus et les sujets présumés sains

Paramètres	Présumés sains (n=113)	Hypertendus (n=109)	Test t
	Moyenne±ET	Moyenne±ET	
TG (g/L)	0,68 ± 0,25	1,12 ± 0,41	<0,0001 (S)
CT (g/L)	1,60 ± 0,33	2,21 ± 0,27	<0,0001 (S)
c-HDL (G/L)	0,49 ± 0,14	0,37 ± 0,09	<0,0001 (S)
c-LDL (g/L)	1,01 ± 0,29	1,62 ± 0,25	<0,0001 (S)
Apo A1 (g/L)	1,39 ± 0,31	1,09 ± 0,20	<0,0001 (S)
Apo B (g/L)	0,78 ± 0,19	1,32 ± 0,19	<0,0001 (S)
CT/c-HDL	3,43 ± 0,99	6,27 ± 1,28	<0,0001 (S)
Apo B/Apo A1	0,58 ± 0,18	1,27 ± 0,35	<0,0001 (S)
c-LDL/c-HDL	2,19 ± 0,86	4,64 ± 1,12	<0,0001 (S)

S= Différence significative, ET= Ecart type

Les sujets hypertendus présentaient une perturbation des paramètres lipidiques dosés. Ainsi, les concentrations moyennes des triglycérides, du cholestérol total, du cholestérol LDL, des apolipoprotéines B étaient significativement plus élevées ($p < 0,0001$) chez les sujets hypertendus que chez les sujets présumés sains. Par contre les concentrations moyennes des apolipoprotéines A1 et du cholestérol HDL étaient significativement abaissées ($p < 0,0001$) chez les sujets hypertendus. Les indices d'athérogénicité étaient significativement plus élevés ($p < 0,0001$) chez les sujets hypertendus, ce qui suggère un risque athérogène plus élevé chez ces sujets.

II-2-Valeurs des indices d'athérogénicité des sujets étudiés

II-2-1- Comparaison des indices d'athérogénicité en fonction du sexe

✚ Sujets présumés sains

Tableau VII: Comparaison des indices d'athérogénicité en fonction du sexe chez les sujets présumés sains

	Sexe	Effectif	moy±ET	Test U
CT/c-HDL	Féminin	42	3,28 ± 0,76	0,165 (NS)
	Masculin	71	3,53 ± 1,10	
Apo B/Apo A1	Féminin	42	0,61 ± 0,15	0,223 (NS)
	Masculin	71	0,57 ± 0,20	
c-LDL/c-HDL	Féminin	42	2,05 ± 0,70	0,169 (NS)
	Masculin	71	2,27 ± 0,93	

Le sexe n'a pas d'influence significative ($p>0,05$) sur les indices d'athérogénicité chez les sujets présumés sains.

✚ Sujets hypertendus

Tableau VIII : Comparaison des indices d'athérogénicité en fonction du sexe chez les sujets hypertendus

	Sexe	Effectif	moy±ET	Test U
CT/c-HDL	Féminin	41	6,04 ± 1,53	0,172 (NS)
	Masculin	68	6,41 ± 1,09	
Apo B/Apo A1	Féminin	41	1,31 ± 0,48	0,467 (NS)
	Masculin	68	1,25 ± 0,25	
c-LDL/c-HDL	Féminin	41	4,45 ± 1,44	0,209 (NS)
	Masculin	68	4,76 ± 0,86	

Chez les sujets hypertendus, le sexe n'a pas d'influence significative ($p>0,05$) sur les indices d'athérogénicité.

II-2-2- Comparaison des indices d'athérogénicité en fonction de l'indice de masse corporelle

Présumés sains

Tableau IX: Comparaison des indices d'athérogénicité en fonction de l'IMC chez les sujets présumés sains

	IMC	Effectif	moy±ET	ANOVA
CT/c-HDL	Normal	84	3,47 ± 1,07	p1 = 0,96 (NS)
	Surpoids	16	3,39 ± 0,85	p2 = 0,97 (NS)
	Obèse	6	3,26 ± 0,58	p3 = 0,99 (NS)
Apo B/Apo A1	Normal	84	0,59 ± 0,19	p1 = 1,00 (NS)
	Surpoids	16	0,58 ± 0,17	p2 = 1,00 (NS)
	Obèse	6	0,59 ± 0,12	p3 = 0,99 (NS)
c-LDL/c-HDL	Normal	84	2,20 ± 0,91	p1 = 0,99 (NS)
	Surpoids	16	2,12 ± 0,64	p2 = 1,00 (NS)
	Obèse	6	2,10 ± 0,53	p3 = 0,98 (NS)

P1=Obèse vs normal P2= Obèse vs surpoids P3= Surpoids vs normal

L'IMC n'a pas d'influence significative ($p > 0,05$) sur les indices d'athérogénicité chez les sujets présumés sains.

Hypertendus

Tableau X : Comparaison des indices d'athérogénicité en fonction de l'IMC chez les sujets hypertendus

	IMC	Effectif	moy±ET	ANOVA
CT/c-HDL	Normal	40	6,15 ± 1,08	p1 = 0,29 (NS)
	Surpoids	28	6,59 ± 0,99	p2 = 0,46 (NS)
	Obèse	37	6,10 ± 1,62	p3 = 0,91 (NS)
Apo B/Apo A1	Normal	40	1,19 ± 0,22	p1 = 0,28 (NS)
	Surpoids	28	1,33 ± 0,34	p2 = 0,98 (NS)
	Obèse	37	1,31 ± 0,48	p3 = 0,32 (NS)
c-LDL/c-HDL	Normal	40	4,57 ± 0,86	p1 = 0,99 (NS)
	Surpoids	28	4,83 ± 0,92	p2 = 0,73 (NS)
	Obèse	37	4,54 ± 1,49	p3 = 0,79 (NS)

P1=Obèse vs normal P2= Obèse vs surpoids P3= Surpoids vs normal

Chez les sujets hypertendus, l'IMC n'a pas d'influence significative ($p > 0,05$) sur les indices d'athérogénicité.

II-2-3- Comparaison des indices d'athérogénicité en fonction de la durée et du degré de l'hypertension artérielle

Tableau XI : Comparaison des indices d'athérogénicité en fonction de la durée de l'HTA

	Durée HTA	Effectif	moy±ET	Test U
CT/c-HDL	≤ 5 ans	53	6,25 ± 1,49	0,89 (NS)
	> 5 ans	56	6,29 ± 1,05	
Apo B/Apo A1	≤ 5 ans	53	1,21 ± 0,28	0,14 (NS)
	> 5 ans	56	1,31 ± 0,40	
c-LDL/c-HDL	≤ 5 ans	53	4,61 ± 1,32	0,794 (NS)
	> 5 ans	56	4,67 ± 0,9	

La durée de l'HTA n'a eu aucune influence significative ($p > 0,05$) sur les indices d'athérogénicité.

Tableau XII : Comparaison des indices d'athérogénicité en fonction du degré de l'HTA

	Degré HTA	Effectif	moy±ET	ANOVA
CT/c-HDL	Légère	61	6,17 ± 1,30	p1 = 0,70 (NS)
	Modérée	18	6,45 ± 1,20	p2 = 0,97 (NS)
	Sévère	30	6,37 ± 1,31	p3 = 0,78 (NS)
Apo B/Apo A1	Légère	61	1,21 ± 0,29	p1 = 0,09 (NS)
	Modérée	18	1,41 ± 0,54	p2 = 0,52 (NS)
	Sévère	30	1,30 ± 0,33	p3 = 0,51 (NS)
c-LDL/c-HDL	Légère	61	4,50 ± 1,15	p1 = 0,61 (NS)
	Modérée	18	5,01 ± 1,28	p2 = 0,72 (NS)
	Sévère	30	4,70 ± 0,92	p3 = 0,21 (NS)

P1= Sévère vs Modérée P2=Sévère vs légère P3= Légère vs modérée

Le degré de l'HTA n'a pas d'influence significative ($p > 0,05$) sur les indices d'athérogénicité.

III- Corrélation entre les différents indices d'athérogénicité en fonction des profils de risque

Les coefficients de corrélation ont été calculés en vue de mesurer l'intensité de la relation entre les différents indices pris deux à deux.

III-1 Corrélation entre les différents indices d'athérogénicité en fonction du sexe

✚ Présumés sains

Tableau XIII: Corrélation entre les différents indices d'athérogénicité en fonction du sexe chez les sujets présumés sains

IA	Homme (n=71)		Femme (n=42)	
	Coefficient de Pearson	Valeur de p	Coefficient de Pearson	Valeur de p
Apo B/Apo A1 vs CT/c-HDL	0,499	< 0,0001	0,665	< 0,0001
Apo B/Apo A1 vs c-LDL/c-HDL	0,505	< 0,0001	0,730	< 0,0001
CT/c-HDL vs c-LDL/c-HDL	0,881	< 0,0001	0,973	< 0,0001

Le rapport Apo B/Apo A1 était corrélé significativement ($p < 0,0001$) et positivement avec le CT/c-HDL et le c-LDL/c-HDL chez les sujets présumés sains quel que soit le sexe. Nous avons observé également dans les deux sexes, une très forte corrélation significative ($p < 0,0001$) et positive entre le CT/c-HDL, c-LDL/c-HDL chez les sujets présumés sains.

✚ Hypertendus

Tableau XIV : Corrélation entre les différents indices d'athérogénicité en fonction du sexe chez les sujets hypertendu

IA	Homme (n=68)		Femme (n=41)	
	Coefficient de Pearson	Valeur de p	Coefficient de Pearson	Valeur de p
Apo B/Apo A1 vs CT/c-HDL	0,538	< 0,0001	0,329	0,036
Apo B/Apo A1 vs c-LDL/c-HDL	0,494	< 0,0001	0,391	0,012
CT/c-HDL vs c-LDL/c-HDL	0,929	< 0,0001	0,807	< 0,0001

Nous avons observé une corrélation significative ($p \leq 0,036$) et positive entre le rapport Apo B/Apo A1 et les rapports CT/c-HDL et c-LDL/c-HDL chez les sujets hypertendus aussi bien chez les hommes que chez les femmes. On observait également dans les deux sexes, une très forte corrélation significative ($p < 0,0001$) et positive entre le CT/c-HDL et le c-LDL/c-HDL chez les sujets hypertendus.

III-2- Corrélation entre les différents indices d'athérogénicité en fonction de l'indice de masse corporelle

Présumés sains

Tableau XV: Corrélation entre les différents indices d'athérogénicité en fonction de l'IMC chez les sujets présumés sains

IA	Sujets de poids normal (n=91)		Sujets en surpoids (n=16)		Sujets obèses (n=6)	
	Coefficient de Pearson	Valeur de p	Coefficient de Pearson	Valeur de p	Coefficient de Pearson	Valeur de p
Apo B/Apo A1 vs CT/c-HDL	0,571	< 0,0001	-0,01	0,98	0,988	<0,0001
Apo B/Apo A1 vs c-LDL/c-HDL	0,568	< 0,0001	0,189	0,48	0,988	<0,0001
CT/c-HDL vs c-LDL/c-HDL	0,897	< 0,0001	0,957	0,001	0,994	<0,0001

Il existait une corrélation positive et significative ($p < 0,0001$) entre le rapport Apo B/Apo A1 et les rapports CT/c-HDL et c-LDL/c-HDL chez les sujets présumés sains d'IMC normal et les obèses.

Par ailleurs :

- ✓ d'une part aucune corrélation significative ($p > 0,05$) n'existait entre les rapports Apo B/Apo A1, le CT/c-HDL et le c-LDL/c-HDL chez les présumés en surpoids.
- ✓ D'autre part des corrélations significatives ($p \leq 0,001$) et positives étaient perceptibles entre le CT/c-HDL et le c-LDL/c-HDL chez les présumés sains que que soit l'IMC.

✚ Hypertendus

Tableau XVI : Corrélation entre les différents indices d'athérogénicité en fonction de l'IMC chez les sujet hypertendus

IA	Sujets normaux (n=44)		Sujets en surpoids (n=28)		Sujets obèses (n=37)	
	Coefficient de Pearson	Valeur de p	Coefficient de Pearson	Valeur de p	Coefficient de Pearson	Valeur de p
Apo B/Apo A1						
vs	0,408	0,006	0,267	0,171	0,437	0,007
CT/c-HDL						
ApoB/ApoA1						
vs	0,381	0,011	0,210	0,286	0,494	0,002
c-LDL/c-HDL						
CT/c-HDL						
vs	0,962	< 0,0001	0,957	<0,0001	0,781	<0,0001
c-LDL/c-HDL						

- ✓ D'une part Apo B/Apo A1 était de façon significative ($p \leq 0,011$) positivement et faiblement corrélé avec le CT/c-HDL et le c-LDL/c-HDL chez les hypertendus d'IMC normal et les obèses. Aucune corrélation significative ($p > 0,05$) entre Apo B/Apo A1, CT/c-HDL et c-LDL/c-HDL n'existait chez les hypertendus en surpoids.
- ✓ D'autre part on observait une corrélation significative ($p < 0,0001$) très forte et positive entre le CT/c-HDL et le c-LDL/c-HDL chez les sujets hypertendus que ce soit l'IMC.

III-3- Corrélation entre les différents indices d'athérogénicité en fonction de la durée de l'hypertension artérielle

Tableau XVII: Corrélation entre les différents indices d'athérogénicité en fonction de la durée de l'HTA

IA	≤5 ans (n= 53)		>5 ans (n=56)	
	Coefficient de Pearson	Valeur de p	Coefficient de Pearson	Valeur de p
Apo B/Apo A1 vs CT/c-HDL	0,540	< 0,0001	0,301	0,024
Apo B/Apo A1 vs c-LDL/c-HDL	0,625	< 0,0001	0,261	0,052
CT/c-HDL vs c-LDL/c-HDL	0,806	< 0,0001	0,957	< 0,0001

Apo B/Apo A1 était de façon significative ($p < 0,0001$) positivement et fortement corrélé avec le CT/c-HDL et le c-LDL/c-HDL chez les sujets hypertendus depuis 1 à 5 ans.

Chez les sujets hypertendus depuis plus de 5 ans, on observait que le rapport Apo B/Apo A1 était de façon significative ($p = 0,024$) positivement et faiblement corrélé avec le rapport CT/c-HDL. Par contre aucune corrélation significative ($p > 0,05$) n'existait entre le rapport Apo B/Apo A1 et le rapport c-LDL/c-HDL.

Par ailleurs, on observait une corrélation significative ($p < 0,0001$) très forte et positive entre le CT/c-HDL et le c-LDL/c-HDL chez les sujets hypertendus que que soit la durée de l'hypertension artérielle (≤ 5 ans ou > 5 ans).

III-4- Corrélation entre les différents indices d'athérogénicité en fonction du degré de l'HTA

Tableau XVIII: Corrélation entre les différents indices d'athérogénicité en fonction du degré de l'HTA

IA	HTA légère (n=61)		HTA modérée (n=18)		HTA sévère (n=30)	
	Coefficient de Pearson	Valeur de p	Coefficient de Pearson	Valeur de p	Coefficient de Pearson	Valeur de p
Apo B/Apo A1						
vs	0,516	< 0,0001	0,267	0,284	0,294	0,115
CT/c-HDL						
Apo B/Apo A1						
vs	0,552	< 0,0001	0,254	0,310	0,246	0,190
c-LDL/c-HDL						
CT/c-HDL						
vs	0,930	< 0,0001	0,707	0,001	0,821	<0,0001
c-LDL/c-HDL						

Apo B/Apo A1 était de manière significative ($p < 0,0001$) positivement et fortement corrélé avec le CT/c-HDL et le c-LDL/c-HDL chez les sujets souffrant d'une HTA légère. Par contre, aucune corrélation significative ($p > 0,05$) n'existait entre l'Apo B/Apo A1, le CT/c-HDL et le c-LDL/c-HDL chez les sujets les plus à risque c'est à dire souffrant d'une HTA modérée ou sévère. Par ailleurs, une corrélation significative ($p \leq 0,001$) très forte et positive existait entre le CT/c-HDL et le c-LDL/c-HDL chez les sujets hypertendus quelque soit le degré de l'hypertension artérielle (légère, modérée ou sévère).

IV- Analyse des valeurs diagnostiques des indices d'athérogénicité

IV-1- Concordances diagnostiques des différents indices d'athérogénicité

Le but de cette analyse était de déterminer l'accord entre les différents indices d'athérogénicité étudiés pris deux à deux.

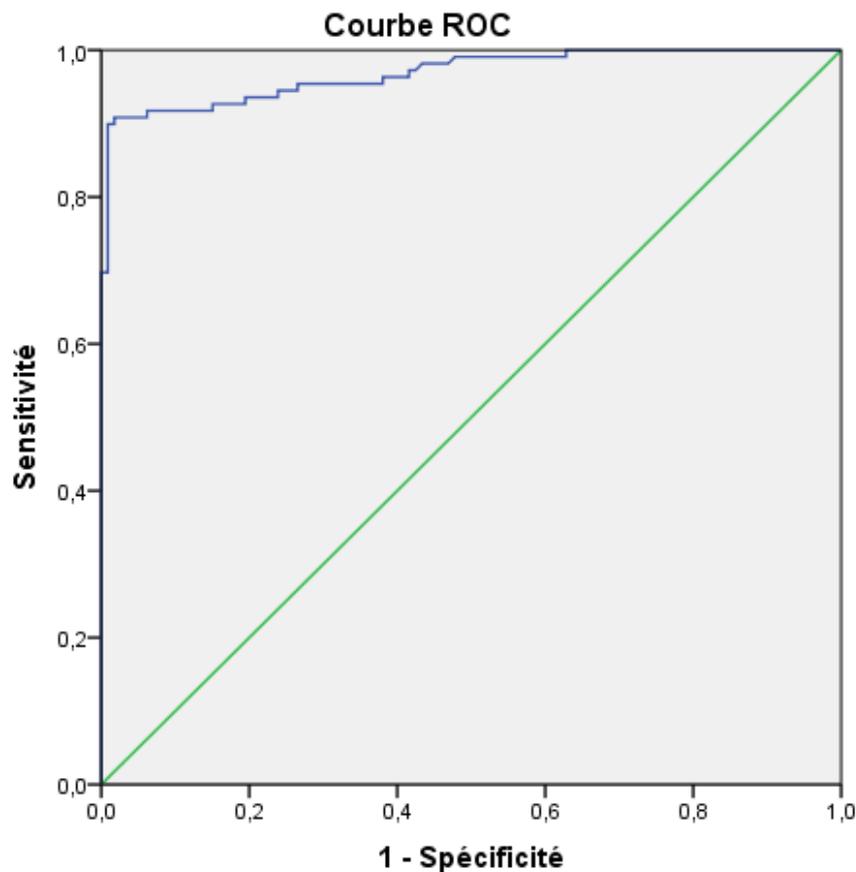
Tableau XIX : Concordances diagnostiques entre les différents indices d'athérogénicité

	Concordance n (%)	Discordance n (%)	Kappa
Apo B/Apo A1 vs CT/c-HDL	200(90)	22(0,10)	0,80
Apo B/Apo A1 vs c-LDL/c-HDL	208(94)	14(0,06)	0,87
CT/c-HDL vs c-LDL/c-HDL	210(95)	12(05)	0,89

Comparés deux à deux, la concordance entre l'indice Apo B/Apo A1, l'indice CT/c-HDL et l'indice c-LDL/c-HDL dans l'évaluation du risque athérogène était excellente ($k \geq 0,80$).

IV-2- Détermination de l'aire sous la courbe ROC du rapport ApoB/ApoA1 dans la mise en évidence du risque athérogène

A l'aide de la courbe ROC (Receiver Operating Characteristic), nous déterminerons pour l'indice Apo B/Apo A1 la valeur seuil à partir de laquelle on pourrait prédire le risque athérogène.



Les segments diagonaux sont générés par des liaisons.

Figure 13 : courbe ROC de l'indice Apo B/Apo A1

La courbe ROC affiche le couple ($X = 1 - \text{spécificité}$, $Y = \text{sensibilité}$). Chaque point est l'expression de la sensibilité (Se) et de la spécificité (Sp) et correspond aux valeurs du rapport des apolipoprotéines : rapport Apo B/Apo A1.

Tableau XX : Aire sous la courbe ROC de l'indice Apo B/Apo A1

Test	AUROC	IC95%	P-value
Apo B/Apo A1	0,97	0,95-0,99	0,00

IC95%=intervalle de confiance au risque de 95% ; AUROC : aire sous la courbe ROC (Area Under the receiver operating Curve)

Une aire sur la courbe ROC (AUROC) inférieure ou égale 0,5 est considérée comme non significative. Ainsi, une courbe sous la diagonale ou superposée à celle-ci a été considérée comme non significative. Pour le rapport Apo B/Apo A1, la courbe ROC a fourni des valeurs seuils qui avaient des pertinences diagnostiques : AUROC = 0,97, IC 95%: 0,95 -0,99 p <0.00).

Tableau XXI : Point de césure calculé, sensibilité et spécificité de l'indice Apo B/Apo A1

Point de césure	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
≥ 0,988	90,83%	97,35%	97,06%	91,67%
≥ 1,044	90,83%	98,23%	98,02%	91,74%
≥ 1,130	83,49%	99,12%	98,91%	86,15%

VPP=valeur prédictive positive VPN=valeur prédictive négative

La courbe ROC a fourni les variations de sensibilité et de spécificité des différentes valeurs seuils à partir desquelles on peut prédire le risque athérogène et les indices diagnostics qui vont avec (sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positives et négatives). La valeur seuil retenue est celle qui correspond au meilleur compromis entre la sensibilité et la spécificité : indice d'athérogénicité Apo B/Apo A1: Se =90,83, Sp = 98,23, VPP=98,02, VPN= 91,74, point de césure ≥ 1,04. Ainsi une valeur seuil du rapport Apo B/Apo A1 ≥ 1,04 permet de prédire un risque athérogène.

IV-3- Performances diagnostiques

Tableau XXII : Performances diagnostiques du rapport Apo B/Apo A1

	Hypertendus	Présumés sains	Total
Test positif ($\geq 1,04$)	VP = 99	FP =02	101
Test négatif($<1,04$)	FN =10	VN =111	121
Total	109	113	222
	SE=90,83%	SP=98,23%	VPP=98,02% VPN=91,74%

Le rapport Apo B/Apo A1 présentait à la fois une bonne sensibilité et une bonne spécificité dans la prédiction du risque athérogène.

Tableau XXIII: Performances diagnostiques du rapport CT/c-HDL

	Hypertendus	Présumés sains	Total
Test positif ($\geq 4,5$)	VP = 98	FP =13	111
Test négatif($<4,5$)	FN =11	VN =100	111
Total	109	113	222
	SE=89,90%	SP=88,5%	VPP=88,29% VPN=90%

Le rapport CT/c-HDL présentait à la fois une bonne sensibilité et une bonne spécificité dans la prédiction du risque athérogène.

Tableau XXIV : Performances diagnostiques du rapport c-LDL/c-HDL

	Hypertendus	Présumés sains	Total
Test positif ($\geq 3,55$)	VP = 96	FP =9	105
Test négatif(<3,55)	FN =13	VN =104	117
Total	109	113	222
SE=88,8% SP=92,03% VPP=91,14% VPN=88,89%			

Le rapport c-LDL/c-HDL avait à la fois une bonne sensibilité et une bonne spécificité dans la prédiction du risque athérogène.

Cette analyse était présentée dans le tableau ci-dessous :

Tableau XXV : Récapitulatif des performances diagnostiques des indices d'athérogénicité dans la mise en évidence du risque athérogène

	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
ApoB/ApoA1	90,82%	94,70%	94,30%	91,45%
CT/c-HDL	89,90%	88,5%	88,29%	90%
c-LDL/c-HDL	88,8%	92,03%	91,14%	88,89%

VPP : Valeur prédictive positive VPN : Valeur prédictive négative

Le test qui présentait les meilleures performances diagnostiques dans la prédiction du risque athérogène était le rapport Apo B/Apo A1.

CHAPITRE III

DISCUSSION

Notre étude a porté sur l'efficacité du rapport Apo B/Apo A1 dans la détermination du risque athérogène chez les hypertendus suivis à l'ICA. Cette discussion portera sur les données épidémio-cliniques, biologiques et les performances diagnostiques.

I-DONNEES EPIDEMIO-CLINIQUES

I-1- Le sexe

Chez la population étudiée, nous avons observé une prédominance masculine. Ce résultat était en accord avec ceux de Barry [14] et Kamenan [50] qui indiquaient une répartition similaire. Ce constat attestait la règle générale qui dit que parmi les personnes d'âge moyen, les maladies cardiovasculaires sont de 2 à 5 fois plus fréquentes chez les hommes que chez les femmes [48]. Cette différence homme-femme s'explique par le rôle protecteur des œstrogènes endogènes et par une exposition moins marquée aux facteurs de risque cardiovasculaires chez la femme [67, 48]. Après la ménopause et la disparition des œstrogènes, la pression artérielle s'élève plus chez la femme que chez l'homme [3].

Mais nos résultats s'opposaient à ceux de Youmbissi et al. [99] qui rapportaient une prédominance féminine chez les sujets souffrant d'hypertension artérielle.

I-2- L'indice de Masse Corporelle (IMC)

Notre population de sujets hypertendus comptait 33,94% d'obèses et 25,69% de sujets en surpoids. Ces résultats sont superposables à ceux de Diallo BA [34] qui a rapporté dans ses travaux 30,5% de sujets obèses. Nos résultats s'opposaient à ceux de Youmbissi et al. [99] qui rapportait dans leur série de sujets hypertendus une prévalence de l'obésité de 19% et une prévalence de sujets en surpoids de 34,85%.

Notre étude confirme les études associant l'obésité et le surpoids dans le risque de survenue de l'HTA [41]. En effet, l'HTA est environ trois fois plus fréquente chez les obèses que chez les sujets de poids normal [19]. D'ailleurs, plusieurs études, dont celle de Framingham, ont montré que l'augmentation du poids corporel est un élément prédictif d'une élévation de la pression artérielle [53].

I-3- L'hypertension artérielle

Chez les sujets hypertendus, en fonction du degré de l'HTA, l'on comptait 28 % d'HTA sévère, 16 % d'HTA modérée et 56 % d'HTA légère. Nos résultats s'opposaient à ceux de Youmbissi et al. [99] qui ont rapporté dans leur série de sujets hypertendus 65,67 % d'HTA sévère, 26,11 % d'HTA modérée et 8,2 % d'HTA légère. Cette différence pourrait être due au fait que nous avons recruté les sujets hypertendus seulement en cardiologie contrairement à Youmbissi et al. [99] qui ont recruté leurs sujets hypertendus dans les services de Néphrologie et de Cardiologie.

Nous avons aussi pu observer que la majorité de nos sujets hypertendus, l'était depuis plus de 5 ans. Ce résultat est superposable à celui de Diallo BA [34].

II-DONNEES BIOCHIMIQUES

II-1- Profil lipidique

Les sujets présumés sains avaient un bilan lipidique normal tandis que les sujets hypertendus présentaient des perturbations du bilan lipidique. En effet, les concentrations moyennes des triglycérides, du cholestérol total, du cholestérol LDL, des apolipoprotéines B et des différents rapports étaient significativement plus élevées ($p < 0,0001$) chez les sujets hypertendus comparativement aux sujets présumés sains. Par contre, les concentrations moyennes des apolipoprotéines A1 et du cholestérol HDL étaient significativement abaissées ($p < 0,0001$) chez les sujets hypertendus. Ces résultats s'accordaient avec ceux

de Ngogang et al. [68]. Ainsi que ceux de Youmbissi et al. [99]. Le métabolisme lipidique serait donc perturbé au cours de l'HTA [25, 46] et notre étude confirme les études épidémiologiques associant l'HTA et le risque de survenue des maladies cardio-vasculaires [4, 20, 78].

II-2- Les indices d'athérogénicité et le sexe

Dans notre étude, aussi bien chez la femme que chez l'homme hypertendus, les indices d'athérogénicité étaient significativement supérieurs aux valeurs de référence établies. Ainsi, le risque athérogène était réel tant chez les sujets de sexe masculin que chez les sujets de sexe féminin. Les indices d'athérogénicité ne variaient pas significativement en fonction du sexe dans notre étude.

Ce résultat inhabituel, qui indiquait que le sexe n'était pas un facteur de risque majeur associé au risque d'hypertension artérielle lié aux paramètres lipidiques, différait de celui de Makaridze et al. [61]. Le suivi régulier de notre population hypertendue pourrait expliquer la disparition de l'effet du sexe.

II-3- Les indices d'athérogénicité et l'indice de masse corporelle

Dans notre étude, les moyennes des indices d'athérogénicité étudiés se sont avérées approximativement identiques au sein des différents groupes d'étude. Ce résultat montrait que l'IMC n'a pas influencé significativement ces indices. Une étude réalisée également au Cameroun [99] a relevé qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les moyennes des valeurs des paramètres lipidiques dans les groupes de l'IMC ($p > 0,05$). Nos résultats s'opposent à ceux de Woo J. [87] qui, sur une population chinoise, trouvait une association positive entre l'obésité et les concentrations de cholestérol total, LDL, triglycérides chez les hypertendus.

Cette disparité pourrait être rattachée aux spécificités environnementales, nutritionnelles, socio-économiques et probablement génétiques propres à la race noire.

II-4- Les indices d'athérogénicité et la durée de l'hypertension artérielle

La durée de l'HTA n'avait pas montré d'influence significative sur les indices d'athérogénicité dans notre étude. Néanmoins, nous avons noté un risque chez les hypertendus quel que soit la durée de l'HTA car les indices étaient plus élevés chez tous ces hypertendus par rapport aux sujets présumés sains. Ce résultat s'accordait avec celui de Youmbissi et al. [99].

II-5- Les indices d'athérogénicité et le degré de l'hypertension artérielle

Le degré de l'HTA n'avait pas montré d'influence significative sur les indices d'athérogénicité dans notre étude. Un risque réel a été noté tant chez les sujets hypertendus légers, que chez ceux souffrant d'une hypertension artérielle modérée et ceux souffrant d'une hypertension artérielle sévère. Ce résultat, qui s'accordait avec les travaux de Youmbissi et al. [99], pourrait être dû au fait d'une possible présence de l'effet blouse blanche chez certains sujets.

III- CORRELATION ENTRE LES DIFFERENTS INDICES D'ATHEROGENICITE EN FONCTION DES PROFILS DE RISQUE

Une corrélation significative ($p < 0,05$) existait entre les rapports Apo B/Apo A1, c-LDL/c-HDL et CT/c-HDL en fonction des différents profils de risque. Tous les indices d'athérogénicité étudiés exprimaient une force dans l'évaluation du risque athérogène.

Chez les sujets hypertendus les plus à risque (obèses, durée de l'HTA > 5 ans, HTA sévère), la corrélation entre le rapport Apo B/Apo A1 et les deux autres rapports était faible.

Nous avons constaté qu'il existait une très forte corrélation entre les indices d'athérogénicité CT/c-HDL et c-LDL/c-HDL (r proche de 1) quel que soit le profil de risque. Ces résultats sont en accord avec ceux de Youmbissi et al. [99] ont donné le même résultat : CT/c-HDL et c-LDL/c-HDL ($r = 0,99$). Ainsi le rapport c-LDL/c-HDL semble aussi fort que le rapport CT/c-HDL. Leur similarité peut s'expliquer par le fait que les deux tiers environ de cholestérol dans le plasma se trouvent dans les LDL et, par conséquent, la concentration de cholestérol total et de LDL sont étroitement liées [65].

IV- ANALYSE DES VALEURS DIAGNOSTIQUES DES INDICES D'ATHEROGENICITE

IV-1- Concordances diagnostiques

L'analyse des concordances diagnostiques des indices Apo B/ApoA1, CT/c-HDL et c-LDL/c-HDL dans la mise en évidence du risque athérogène révélait l'existence d'une excellente concordance entre ces trois indices comparés deux à deux ($k \geq 0,80$). Ainsi l'accord existant entre nos trois indices d'athérogénicité était excellent.

IV-2- Performances diagnostiques

Dans la classification des indices d'athérogénicité dans leur capacité à mettre en évidence le risque athérogène, tous les indices d'athérogénicités étudiés présentaient à la fois une bonne sensibilité et une bonne spécificité. Mais l'indice qui présentait les meilleures performances diagnostiques pour la prédiction du risque était le rapport Apo B/Apo A1 avec une sensibilité de

90,83%, une spécificité de 98,23%, une valeur prédictive positive de 98,02% et une valeur prédictive négative de 91,74%. Nos résultats concordaient avec ceux de la littérature (AMORIS) [91,95], INTERHEART [71, 100] et EPIC-Norfolk [8, 90] qui indiquaient que le rapport Apo B/Apo A1 prédit une plus grande proportion de risque athérogène. Nos résultats divergeaient de ceux obtenus dans les cohortes de population comme celle de Framingham aux États-Unis [24] et celle de PROCAM (Münster Heart Study) en Europe [10]. En effet, dans ces cohortes le rapport CT/C-HDL présentait un pouvoir de prédiction du risque athérogène plus important que le rapport Apo B/Apo A1.

CONCLUSION

L'objectif de cette étude transversale était de déterminer l'efficacité diagnostique de l'indice d'athérogénicité ApoB/ApoA1 par rapport aux indices d'athérogénicité CT/c-HDL et c-LDL/c-HDL habituellement utilisés en routine pour évaluer le risque cardiovasculaire.

L'étude a porté sur 222 adultes ivoiriens répartis en deux groupes, un groupe de 109 sujets souffrant d'hypertension artérielle régulièrement suivis à l'Institut de Cardiologie d'Abidjan (ICA) et un groupe de 113 sujets présumés sains recrutés au Centre National de Transfusion Sanguine (CNTS) constituant les sujets témoins.

Outre l'évaluation du bilan lipidique classique, nous avons procédé au dosage des apolipoprotéines et calculé les indices d'athérogénicité Apo B/Apo A1, CT/c-HDL et c-LDL/c-HDL afin de déterminer le plus efficace dans la détermination du risque athérogène chez les sujets hypertendus.

Les résultats de notre étude ont montré une perturbation générale des paramètres lipidiques et lipoprotéiques chez les sujets hypertendus comparativement aux sujets présumés sains. Cette perturbation se traduisait par des indices d'athérogénicité supérieurs aux valeurs de référence établies, ce qui suggère un profil plus athérogène chez les sujets hypertendus. L'influence du sexe, de l'IMC, de la durée de l'HTA et du degré de l'HTA sur les différents indices d'athérogénicité n'a pas été significative chez les sujets hypertendus. Il existe une corrélation significative entre les indices étudiés tant chez les sujets présumés sains que chez les sujets hypertendus. Comparés deux à deux, ces trois indices d'athérogénicité Apo B/Apo A1, CT/c-HDL et c-LDL/c-HDL ont présenté également une excellente concordance ($k \geq 0,80$).

Toutefois de ces indices d'athérogénicité, le rapport Apo B/Apo A1 appliqué avec une valeur seuil de 1,04 possédait la meilleure valeur diagnostique dans la détermination du risque athérogène car elle avait à la fois une sensibilité

(90,83%) et une spécificité (98,23%) excellentes. Elle possédait par ailleurs les meilleures valeurs prédictives positive (98,02%) et négative (91,74%).

Nos résultats ont montré que l'indice d'athérogénicité Apo B/Apo A1 présente la meilleure performance diagnostique dans l'évaluation du risque athérogène chez les sujets hypertendus.

RECOMMANDATIONS

Au terme de cette étude les recommandations suivantes sont proposées et s'adressent respectivement :

A la population,

▪ Eviter les comportements à risque favorisant la survenue de l'hypertension artérielle et les maladies cardiovasculaires en respectant les règles hygiéno-diététiques suivantes :

- perte de poids en cas de surcharge pondérale ;
 - diminution de la consommation de sel ;
 - limitation de la consommation d'alcool ;
 - diminution de la consommation des graisses saturées ;
 - lutte contre les facteurs de risque associés (tabac, cholestérol, diabète, sédentarité).
- Fréquenter précocement les structures sanitaires dès l'apparition de certains signes (céphalée, vertige, bourdonnement d'oreille).

Aux praticiens,

▪ Inclure l'indice d'athérogénicité Apo B/Apo A1 dans la détermination du risque cardiovasculaire dans les examens du suivi biologique des sujets hypertendus;

Aux autorités gouvernementales,

▪ Sensibiliser la population sur les dangers des maladies cardiovasculaires et les précautions à prendre pour les éviter.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. AGENCE FRANÇAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE (AFSSAPS) :

La fiche de transparence « Antihypertenseurs » 1999.

2. AGENCE NATIONALE D'ACCREDITATION ET D'EVALUATION EN SANTE (ANAES).

Méthodes d'évaluation du risque cardio-vasculaire global. Juin 2004. Service des recommandations professionnelles.

3. AGENCE NATIONALE D'ACCREDITATION ET D'EVALUATION EN SANTE (ANAES).

Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle. ANAES 2000.

4. AGMONY, KHANDHERIA BK, MEISSNER I et al.

Independent association of high blood pressure and aortic atherosclerosis: a population based study.

Circulation 2000; 102: 2087-2093.

5. ALLAIN CC, POON LS, CHAN CS et al.

Enzymatic determination of total serum cholesterol.

Clin Chem 1998; 20: 470-475.

6. AMBROSI P.

Traité de thérapeutique cardiovasculaire.

Ed Médecine-Sciences Flammarion 2009; 36-42, 47-61, 90-96.

7. ANONYME

Lien métabolisme lipoprotéine

<http://WWW.ftlpo.net/dossiers/2014/lipoprot/metab.htm>

Consulté le 13-01-2014.

8. ARSENAULT BJ, DESPRES JP, STROES ES et al.

Evaluation des lipides, le syndrome métabolique et les maladies coronariennes
risque.

Eur J Clin Invest 2010; 40: 1081-1093.

9. ASSMANN G.

Pro and con: high-density lipoprotein, triglycerides, and other lipid subfractions
are the future of lipid management.

Am J Cardiol 2001; 87: 2B-7B.

10. ASSMANN G, CULLEN P, SCHULTE H.

The Münster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years.

Eur Heart J 1998; 19 (Suppl A): A2-A11.

11. AVIGNON A, BARBE P, BASDEVANT A et al.

Athérosclérose (2). Facteurs nutritionnels de l'hypertension artérielle

Cah Nutr Diét 2001; 36: 2S97-2S100.

12. BAGDADE, JD, BUCHANAN WF, POLLARE T et al.

Abnormal lipoprotein phospholipid composition in patients with essential
hypertension.

Atherosclerosis 1995; 117: 209-215.

13. BALLANTYNE CM, HOOGEVEEN RC.

Role of lipid and lipoprotein profiles in risk assessment and therapy.

Am Heart J 2003; 146: 227-233.

14. BARRY O.

Profil de variation de l'indice d'athérogénicité chez l'ivoirien atteint d'affection cardio-vasculaire.

Thès Pharm Abidjan 1995; 472: 135p.

15. BASDEKIS C.

Comment lutter contre l'hypertension artérielle

Editions Chiron 2000; 190 p.

16. BAUDUCEAU B, DUPUY O, MAYAUDON H.

Athérosclérose : du beurre sur les artères ?

Encycl Méd Chir Médecine 2004; 1 : 27–36.

17. BEREZIAT G, CHAMBAZ J, COLARD O et al.

Les multiples fonctions des phospholipides cellulaires.

Médecine Science 1988; 4 (1): 8-15.

18. BERLIN JA, COLDITZ GA.

A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease.

Am J Epidemiol 1990; 132 (4): 612-628.

19. BLACHER J, CZERNICHOW S, IARIA P et al.

Traitement non pharmacologique de l'hypertension artérielle

Encycl Méd Chir Cardiologie Angéiologie 2005; 2: 136–151.

20. BLACHER J, DUCIMETIERE P, SAFAR M.

Qu'est-ce qu'un facteur de risque cardiovasculaire ?

Journal de pédiatrie et de puériculture 2002; 15 (5): 290–291.

21. BONNET J.

Athérosclérose.

Encycl Méd Chir Cardiologie Angéiologie 2005; 436–458.

22. BOUTOUYRIE P, LAURENT S.

Remodelage des grosses et petites artères dans l'hypertension artérielle.

Sang Thromb Vaiss 2004; 16 (2): 81–89.

**23. BYPASS ANGIOPLASTY REVASCULARIZATION
INVESTIGATION 2 DIABETES STUDY GROUP.**

Baseline characteristics of patients with diabetes and coronary artery disease enrolled in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial.

Am Heart J 2008; 156(3): 528-536, 36 e 1-5.

24. CASTELLI WJ, GARRISON RJ, WILSON PWF et al.

Incidence des taux de maladies coronariennes et de cholestérol des lipoprotéines. L'étude de Framingham.

JAMA 1986; 256: 2835-2838.

25. CHAPMAN J, LESNIK P.

Impact des lipoprotéines athérogènes sur les composants cellulaires de la paroi artérielle.

Réalités Cardiologiques 2006; 214: 7p.

26. CLAVEY CV, DELATTRE S.

Structure et métabolisme des lipoprotéines plasmatiques.

Moniteur Internat 1990; 19: 5-13.

27. CLIVE P, MICHAEL JC, MORLEY CS et al.

Médicaments et système cardiovasculaire.

Pharmacologie intégrée, 178-189.

28. COLBERT BJ, KENNEDY BJ.

Cardiopulmonary pharmacology.

Pearson Prentice Hall 2008; 2^e éd, 191-202.

29. COLLINS P, ROSANO G, CASEY C et al.

Management of cardiovascular risk in the peri-menopausal woman : a consensus statement of European cardiologists and gynaecologists.

Eur Heart J 2007; 28: 2028-2040.

**30. COTE D'IVOIRE. MINISTERE DE LA SANTE ET DE LA LUTTE
CONTRE LE SIDA.**

Programme National de Prévention des Maladies Non Transmissibles :
PNPMNT 2012; 10p.

31. COUDERC R, DEHOUX M S, TALLER T.

Apolipoprotéines et métabolisme plasmique des lipoprotéines.

Nutr Clin Métab 1988; 2: 134-151.

32. COWLEY AW.

The genetic dissection of essential hypertension.

Nat Rev Genet 2006; 7: 829-840.

33. DAWBER TR, KANNEL W, REVOTSKIE N et al

The epidemiology of coronary heart disease. The Framingham Enquiry.

Proc Roy Soc Med 1962; 55: 265-271.

34. DIALLO BA.

Profil épidémiologique de l'HTA en milieu hospitalier à Bamako.

Méd Afri Noire 1994; 41: 2.

35. EDWARDS PA, ERICSSON J.

Sterols and isoprenoids: signaling molecules derived from the cholesterol biosynthetic pathway.

Annu Rev Biochem 1999; 68: 157-185.

36. EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS.

Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP).

JAMA 2001; 285: 2486-2497.

37. EZZATI M, HENLY SJ, THUN MJ et al.

Role of smoking in global and regional cardiovascular mortality.

Circulation 2005; 112: 489-497.

38. FRIEDEWALD WT, LEVY RI, FREDRICKSON DS.

Estimation de la concentration de lipoprotéines de basse densité du cholestérol dans le plasma, sans utilisation de l'ultracentrifugation préparative.

Clin Chem 1972; 18: 499–502.

39. FRUCHART JC.

Signification clinique du dosage des lipoparticules.

Feuill Biol 1991; 32 : 71-76.

40. GIRERD X, DIGEOS-HASNIER S, LE HEUZEY JY.

Guide pratique de l'hypertension artérielle.

Édition Masson 2004; 9-12, 75-77.

41. GOSSE P, BELY H.

Prescription diététique dans l'hypertension artérielle

Encycl Méd Chir Médecine 2004; 1: 37–41.

42. GUENARD H.

Physiologie humaine.

Edition Pradel , 156-176.

43. GUO DC, PAPKE CL, HE R et al.

Pathogenesis of thoracic and abdominal aortic aneurysms.

Ann N Y Acad Sci 2006; 1085: 339-352.

44. HAUTE AUTORITE DE SANTE (HAS).

Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle.

Recommandations pour la pratique clinique-juillet 2006.

45. HAUTE AUTORITE DE SANTE (HAS).

Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle.
Actualisation 2005. Recommandations - octobre 2005.

46. HOSHIDE S, KARIO K.

Low-Density Lipoprotein Subfraction as a New Risk Factor for Silent Cerebral
Infarction in Hypertensive Patients.
Hypertens Res 2006; 29: 297-298.

47. INGELSSON E, SCHAEFER EJ, CONTOIS JH et al.

L'utilité clinique des différentes mesures de lipides pour la prédiction de la
maladie coronarienne chez les hommes et les femmes.
JAMA 2007; 298: 776-785.

**48. JACKSON R, CHAMBLESS L, HIGGINS M et al (WHO MONICA
Project, and ARIC Study).**

Sex difference in ischaemic heart disease mortality and risk factors in 46
communities: an ecologic analysis.
Cardiovasc Risk Factors 1997; 7: 43-54.

49. KAMEL D.

Interrogation de la plaque d'athérome par phage-display *in vivo*: une approche
pour un ciblage moléculaire à l'aide d'anticorps humains armés pour l'imagerie
et la thérapie.

Thes Med Bordeaux 2010 ; 1806 : 229p.

50. KAMENAN J.

Etude des variations de l'indice d'athérogénicité chez l'ivoirien hypertendu :
influence de l'âge de l'hypertension artérielle et du sexe.

Thès Pharm Abidjan 1996; 440: 141p.

51. KANNEL WB.

Hypertension: Reflections on Risks and Prognostication.

Med Clin North Am 2009; 93: 541-558.

52. KANNEL WB, CASTELLI WP, GORDON T et al.

Cholestérol sérique, les lipoprotéines et le risque de maladie coronarienne:
l'étude de Framingham.

Ann Intern Med 1971; 74: 1- 12.

53. KANNEL WB, HJORTLAND MC, MCNAMARA PM et al.

Menopause and risk of cardiovascular disease. The Framingham study.

Ann Intern Med 1976; 85: 447-452.

54. KOBORI H, NANGAKU M, NAVAR LG et al.

The intra renal renin angiotensin system: from physiology to the pathobiology of
hypertension and kidney disease.

Pharmacol Rev 2007; 59 (3): 251-287.

55. LEMAIRE SA, RUSSELL L.

Epidemiology of thoracic aortic dissection.

Nat Rev Cardiol 2011; 8(2): 103-113.

56. LEVY B, MARTINEAUD JP.

Circulation. In : **GUENARD H.** Physiologie humaine :
Ed pradel 1996; 2^e éd: 197-239.

57. LEVY E, SPAHIS S, SINNET D et al.

Intestinal cholesterol transport proteins: an update and beyond.
Curr Opin Lipidol 2007; 18 (3): 310-318.

58. LIBBY P, RIDKER PM, MASERI A.

Inflammation and atherosclerosis.
Circulation 2002; 105: 1135-1143.

59. LIN Y, MOUSA SS, ELSHOUBAGY N et al.

Current status and future directions in lipid management: emphasizing low-density lipoproteins, high density lipoproteins, and triglycerides as targets for therapy.
Vasc Health Risk Manag 2010; 6: 73-85.

60. MACHEBOEUF M, REBEYROTTE P.

Studies on lipoprotein cenapses of horse serum.
Faraday Discuss Chem Soc 1949; 6: 62-70.

61. MAKARIDZE Z, GIORGADZE E, ASATIANI K.

Association of the Apolipoprotein B/Apolipoprotein A-I Ratio, Metabolic Syndrome Components, Total Cholesterol, and Low-Density Lipoprotein Cholesterol with Insulin Resistance in the Population of Georgia.
International Journal of Endocrinology 2014; 2014 : 8p.

62. MANCIA G, DE BACKER G, DOMINICZAK A et al

Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC).

Journal of hypertension 2007; 25: 1105-1187.

63. MARCOVINA S M, ALBERS JJ, KENNEDY H et al.

International federation of clinical chemistry standardization project for measurements of apolipoprotéine A1 and B. Comparability of apolipoprotein B values by use International reference material.

Clin Chem 1995; 40: 586-592.

64. METAIS P, AGNERAY J, FERA RD et al.

Biochimie clinique : Tome 1. Biochimie analytique.

Paris : Ed SIMEP 1990; 69-94.

65. MILLAN J, PINTO X, MUÑOZ A et al.

Taux de lipoprotéines: signification physiologique et l'utilité clinique dans la prévention cardiovasculaire.

Vasc Manag risques pour la santé 2009; 5: 757-765.

66. MONABEKA HG, BOUENIZABILA E, MUPANGU M et al.

Hypertension artérielle et diabète sucré à propos de 152 diabétiques hypertendus.

Méd Afri Noire 1998; 45(2): 105-109.

67. MOSCA L, APPEL LJ, BENJAMIN EJ et al.

For the American Heart Association. Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women.

Circulation 2004; 109: 672-693.

68. NGOGANG J, TITANJI VP.

Concentrations of apolipoproteins and lipoprotein cholesterol in sera of normal and hypertensive African subjects from Yaoundé/ Cameroun.

East-African Medical J 1985; 71: 446-451.

69. NGUYEN G, DELARUE F, BURCKLÉ C et al.

Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin.

J Clin Invest 2002; 109 (11): 1417-1427.

70. NITEMBERG A, ANTONY I.

Insuffisance coronaire et hypertension. In : ANTONY I, BASSAND JP, BOUNHOURE JP et al. Paroi artérielle et complication de l'HTA. Phase 5, 2001; 28-37.

71. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE (OMS).

Hypertension artérielle : un problème de santé publique. Journée mondiale de la santé avril 2013.

72. RADER DJ, HOEG JM, BREWER HB.

Quantification des apolipoprotéines plasmatiques dans la prévention primaire et secondaire de la maladie coronarienne.

Ann Intern Med 1994; 120: 1012-1025.

73. RAHMOUNI K, CORREIA ML, HAYNES WG et al.

Obesity-associated hypertension: new insights into mechanisms.

Hypertension 2005; 45: 9-14.

74. REDGRAVE TG.

Chylomicron metabolism.

Biochem Soc Trans 2004; 32: 79-82.

75. REPUBLIQUE DE COTE D'IVOIRE/OMS.

Stratégie de coopération de l'OMS avec les pays. République de Côte d'Ivoire
2009-2013; 38p.

76. ROQUEBRUNE JP.

Physiopathologie de l'athérosclérose et la maladie coronarienne. Le livre de la
prévention cardiovasculaire.

Ed Médecine du Sud médicale 15-18.

77. SAFAR M.

Paroi artérielle et pression artérielle. In: **ANTONY I, BASSAND JP,
BOUNHOURE JP et al.** Paroi artérielle et complication de l'HTA. Phase 5,
2001; 5-19.

78. SEN S, OPPENHEIMER SM, LIMA J et al.

Risk factors for progression of aortic atheroma in stroke and transient ischemic
attack patients.

Stroke 2002; 33: 930-935.

79. SHIH PA, O'CONNOR DT.

Hereditary determinants of human hypertension: strategies in the setting of genetic complexity.

Hypertension 2008; 51: 1456–1464.

80. SIGUICHI H, IRIE T, UJI Y et al.

Homogeneous assay for measuring low-density lipoprotein cholesterol in serum with triblock copolymer and α -cyclodextrin sulfate.

Clin Chem 1998; 44: 522-531.

81. SILBERNAGL S, LANG F.

Atlas de poche de physiopathologie.

Paris: Flammarion 2000; 406 p.

82. SPÄT A, HUNYADY L.

Control of Aldosterone Secretion: A Model for Convergence in Cellular Signaling Pathways.

Physiol Rev 2004; 84: 489-539.

83. STEINMETZ EF, BUCKLEY C, SHAMES ML, et al.

Treatment with simvastatin suppresses the development of experimental abdominal aortic aneurysms in normal and hypercholesterolemic mice.

Ann Surg 2005; 241(1): 92-101.

84. STRANGES S, WU T, DORN JM.

Relationship of Alcohol Drinking Pattern to Risk of Hypertension: A Population-Based Study.

Hypertension 2004; 44: 813-819.

85. TALL AR, COSTET P, WANG N.

Regulation and mechanisms of macrophage cholesterol efflux,
J Clin Invest 2002; 110: 899-904.

**86. THIRD REPORT OF THE NATIONAL CHOLESTEROL
EDUCATION PROGRAM (NCEP)**

Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood
Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report.
Circulation 2002; 106: 3143-3421.

87. TRAYHURN P, WOOD IS

Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity.
Biochem Soc Trans 2005; 33(5): 1078-1081.

88. TRINDER P.

Determination of blood glucose using an oxidase peroxidase system with a non-
carcinogenic chromogen.
J Clin Path 1969; 22 (2): 158-161.

89. TURPIN G.

Pourquoi, quand, comment traiter les dyslipoprotéinémies ?
Nouvelles éditions 1997; 30-67, 70-92, 164-176.

90. VAN DER STEEG WA, BOEKHOLDT SM, STEIN EA et al.

Role of the apolipoprotein B-apolipoprotein A1 ratio in cardio-vascular risk
assessment: A case-control analysis in EPIC-Norfolk.
Ann Intern Med 2007; 146 (9): 640-648.

91. WALLDIUS G, AASTVEIT AH, JUNGNER I.

Stroke mortality and the Apo B / ApoA 1 ratio: results of the AMORIS prospective study.

J Intern Med 2006; 259: 259-266.

92. WALLDIUS G, JUNGNER I.

Apolipoprotein B and apolipoprotein A1: risk indicators of coronary heart disease and targets for lipid-modifying therapy.

J Intern Med 2004; 255(2): 188-205.

93. WALLDIUS G, JUNGNER I.

The apoB/apoA1 ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid lowering therapy a review of the evidence.

J Intern Med 2006; 259: 493-519.

94. WALLDIUS G, JUNGNER I, AASTVEIT AH et al.

The apo B/ apoA1 ratio is better than the cholesterol ratios to estimate the balance between plasma proatherogenic and antiatherogenic lipoproteins and to predict coronary risk.

Clin Chem Lab Med 2004; 42(12): 1355-1362.

95. WALLDIUS G, JUNGNER I, HOLME I et al.

High apolipoprotein B, low apolipoprotein A1, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study.

Lancet 2001; 358: 2026-2033.

96. WHEIL JH, REBEL G.

Structure et métabolisme des lipides.

Biochimie générale, Masson 1990; 6^{ème} éd, Chap 5: 227-278.

97. WORLD HEALTH ORGANIZATION-INTERNATIONAL SOCIETY OF HYPERTENSION.

Guidelines for the Management of Hypertension Guidelines Subcommittee.
Journal of Hypertension 1999; 17(2): 151-183.

98. YAPO AE, ASSAYI M, MONNET D et al.

Les valeurs de références de 21 constituants biochimiques sanguins de l'ivoirien adulte présumé sain.

Pub Med Afr 1990; 110: 50-57.

99. YOUMBISSI TJ, DJOUMESSI S, N'DOBO P et al.

Profil lipidique d'un groupe d'hypertendus camerounais noirs africains.

Méd Afr Noire 2001; 48 (7): 306-314.

100. YUSUF S, HAWKEN S, OUNPUU S et al.

Effet de facteurs potentiellement modifiables de risque associés à l'infarctus du myocarde dans 52 pays (l'étude INTERHEART): étude cas-témoins.

Lancet 2004; 364: 937-952.

ANNEXES

Annexe 1

FICHE D'ENQUETE

Fiche N°.....

I- IDENTIFICATION

1. Centre de recueil :

a) CNTS b) ICA

2. N° dossier :

3. N° d'ordre :

4. Nom et prénoms :

II- DONNEES SOCIO DEMOGRAPHIQUES

5. Age.....ans

6. Sexe :

7. Poids :.....kg

8. Taille :.....m

9. IMC (poids/Taille²) :.....kg/m²

10. Pression artérielle diastolique :.....mmHg

11. Pression artérielle systolique :.....mmHg

12. Nationalité :

13. Ethnie :

III- ANTECEDENTS PERSONNELS

❖ Médicaux

14. Hypertension artérielle

a) Oui b) Non

Si oui : Age de la maladieans Nature du traitement :.....

15. Diabète

a) Oui b) Non

16. Insuffisance rénale

a)Oui b) Non

17. Prise d'oestroprogestatifs

a)Oui b) Non

18. Indice de masse corporelle

a) Normal b) Surpoids c) Obèse

19. Grossesse (si sexe F)

a)Oui b) Non

20. Traitement normolipiant

a) Oui b) Non

❖ Mode de vie

21. Alcoolisme

a) Oui b) Non

22. Tabagisme

a) Oui b) Non

23. Sédentarité

a) Oui b) Non

IV- DONNEES BIOLOGIQUES

	Paramètres	Résultats	normes
24	Triglycérides (g/L)		
25	Cholestérol total (g/L)		
26	Cholestérol-HDL (g/L)		
27	Cholestérol-LDL (g/L)		
28	Apolipoprotéines A1 (g/L)		
29	Apolipoprotéines B (g/L)		
30	CT/C-HDL		
31	C-LDL/C-HDL		
32	ApoB/ApoA1		

Annexe 2

CONSENTEMENT ECLAIRE DE PARTICIPATION

Je soussigné(e) (*Nom et prénoms*)

.....

accepte par la présente d'être incorporé(e) dans l'étude cas-témoin en qualité de sujet hypertendu ou non et en vue de participer à des études d'évaluation du risque athérogène au sein de la population ivoirienne à partir des rapports CT/C-HDL, C-LDL/C-HDL et Apo B/Apo A1, conduite par l'étudiante en thèse de pharmacie

.....

J'ai bien pris connaissance de l'objectif de l'étude et les conditions de sa réalisation m'ont été clairement indiquées par l'investigatrice.

Je reconnais la possibilité qui m'est donnée de refuser mon consentement ou de le retirer à tout moment, quelle qu'en soit la raison et sans obligation de le justifier.

Les données nominatives recueillies pour cette étude resteront strictement confidentielles. Je n'autorise leur consultation que par les personnes qui collaborent à la recherche, désignées par l'investigatrice principale et les autorités de santé.

J'ai lu et reçu copie de ce formulaire et j'accepte d'intégrer à ladite étude.

Fait à, le.....

Signature :.....

Annexe 3

La notion de coefficient Kappa

Il est classique d'évaluer la qualité d'une méthode diagnostique au moyen de la sensibilité, de la spécificité et des valeurs prédictives. Ceci nécessite toutefois d'avoir une méthode de référence. Comment faire lorsque cette condition n'est pas remplie ? C'est tout le problème connu sous le nom de mesure de l'accord entre deux juges ; d'où l'intérêt et le calcul du coefficient Kappa qui est l'outil le plus utilisé dans ces problèmes de concordance et de reproductibilité de mesures.

Définition du coefficient Kappa

Le test non paramétrique Kappa de Cohen permet de chiffrer l'accord entre deux ou plusieurs observateurs ou techniques lorsque les jugements sont qualitatifs. L'accord observé entre un ou plusieurs jugements qualitatifs, résulte de la somme d'une composante d'accord «aléatoire » (hasard) et d'une composante d'accord «véritable» (réel).Mais la part du hasard gêne notre appréciation. Pour contrôler ce hasard, le coefficient Kappa (K) propose de chiffrer l'intensité ou la qualité de l'accord réel. C'est un indice qui permet de « retirer » la portion de hasard ou de subjectivité de l'accord entre les techniques ; il permet d'estimer, en prenant en compte le hasard, l'accord entre des jugements qualitatifs appliqués aux mêmes objets, fournis par deux observateurs ou techniques, dans le but de déceler et de quantifier les désaccords pour les corriger ou les interpréter. On ajoutera que l'extension de la méthode à plusieurs observateurs ou techniques est possible.

$$K = \frac{Po - Pe}{1 - Pe}$$

Avec P_o : la proportion d'accord observée ou concordance observée

P_e : la proportion d'accord aléatoire ou concordance aléatoire.

En effet, le coefficient Kappa est un nombre réel, sans dimension, compris entre -1 et +1. L'accord sera d'autant plus élevé que la valeur de Kappa est proche de +1 et l'accord maximal est atteint si $K = 1$. Lorsqu'il y a indépendance des jugements, le coefficient Kappa est égal à zéro ($P_o = P_e$), et dans le cas d'un désaccord total entre les juges, le coefficient Kappa prend la valeur -1.

En général, on accompagne le calcul du coefficient K de son degré de signification p afin de pouvoir interpréter le résultat avec certitude.

Degré d'accord et valeur de Kappa

Excellent $\geq 0,80$

Bon $0,60 \leq \kappa < 0,80$

Moyen $0,40 \leq \kappa < 0,60$

Médiocre $0,20 \leq \kappa < 0,40$

Mauvais $0 \leq \kappa < 0,20$

Exécrable < 0

Usages en pratique

Dans la pratique, le Kappa va servir pour déterminer :

- **La fiabilité d'un instrument de mesure.**
- **L'accord inter- observateurs.**
- **L'accord intra- observateur.**

Annexe 4

Corrélation de Pearson

Les coefficients de corrélation permettent de donner une mesure synthétique de l'intensité de la relation entre deux caractères et son sens lorsque cette relation est monotone. Le coefficient de corrélation de Pearson permet d'analyser les relations linéaires. Il permet de détecter la présence ou l'absence d'une relation linéaire entre deux caractères quantitatifs continus. Pour calculer ce coefficient il faut tout d'abord calculer la covariance. La covariance est la moyenne du produit des écarts à la moyenne.

Le coefficient de corrélation linéaire de deux caractères X et Y est égal à la covariance de X et Y divisée par le produit des écarts-types de X et Y

Remarque : lorsque deux caractères sont standardisés, leur coefficient de corrélation est égal à leur covariance puisque leurs écarts-types sont égaux à 1.

Propriétés et interprétation de $r(XY)$

On peut démontrer que ce coefficient varie entre -1 et +1. Son interprétation est la suivante :

- si r est proche de 0, il n'y a pas de relation linéaire entre X et Y
- si r est proche de -1, il existe une forte relation linéaire négative entre X et Y
- si r est proche de 1, il existe une forte relation linéaire positive entre X et Y

Le signe de r indique donc le sens de la relation tandis que la valeur absolue de r indique l'intensité de la relation c'est-à-dire la capacité à prédire les valeurs de Y en fonctions de celles de X.

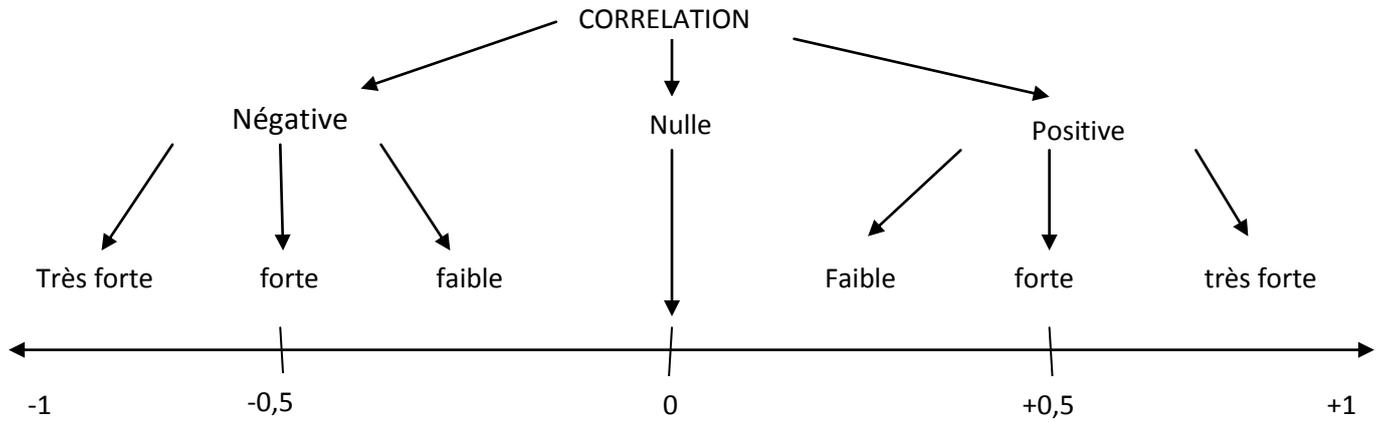


Figure : Interprétation des coefficients de corrélation de Pearson

Annexe 5

Performances diagnostiques (*extrait tiré du rapport de l'ANAES 2004 sur les méthodes d'évaluation du risque cardio-vasculaire global*)

VP (vrais positifs) représente le nombre d'individus malades avec un test positif,
FP (faux positifs) représente le nombre d'individus non malades avec un test positif,

FN (faux négatifs) représente le nombre d'individus malades avec un test négatif,

VN (vrais négatifs) représente le nombre d'individus non malades avec un test négatif.

La sensibilité est donnée par $VP/VP+FN$.

La spécificité est donné par $VN/VN+FP$.

La valeur prédictive positive $VPP = VP/VP+FP$

La valeur prédictive négative $VPN = VN/VN+FN$.

En statistique, la sensibilité d'un test mesure sa capacité à donner un résultat positif lorsqu'une hypothèse est vérifiée. Elle s'oppose à la spécificité, qui mesure la capacité d'un test à donner un résultat négatif lorsque l'hypothèse n'est pas vérifiée.

La sensibilité, ou la probabilité que le test soit positif si la maladie est présente, se mesure chez les malades seulement. La spécificité, ou la probabilité d'obtenir un test négatif se mesure chez les non-malades seulement. La valeur prédictive positive VPP est la probabilité que la maladie soit présente lorsque le test est positif. La valeur prédictive négative VPN est la probabilité que la maladie ne soit pas présente lorsque le test est négatif.

Annexe 6

Définition et utilisation des courbes ROC *(extrait tiré du rapport de l'ANAES 2004 sur les méthodes d'évaluation du risque cardio-vasculaire global)*

Les courbes ROC (Receiver Operating Characteristic) permettent d'étudier les variations de la spécificité et de la sensibilité d'un test pour différentes valeurs du seuil de discrimination. Le terme de courbe ROC peut être envisagé comme une "courbe de caractéristiques d'efficacité".

Dans le cadre d'une décision médicale binaire (par exemple capacité à mettre en évidence un risque athérogène ou pas), la courbe ROC d'un test sert à déterminer une valeur seuil permettant de classer les patients avec le meilleur compromis entre la sensibilité et la spécificité.

Génération d'une courbe ROC

Une courbe ROC affiche les couples ($x=1$ -spécificité, y = sensibilité). Pour obtenir plusieurs de ces couples, on fait varier (artificiellement) le seuil de décision ; chaque valeur du test sert de valeur seuil à tour de rôle. En considérant que la courbe ROC est contenue dans un carré ou dans un rectangle, lorsque la courbe est proche du point supérieur gauche, alors le test a une bonne capacité à classer les patients. Une courbe ROC qui se superpose à la diagonale n'a aucun intérêt diagnostic.

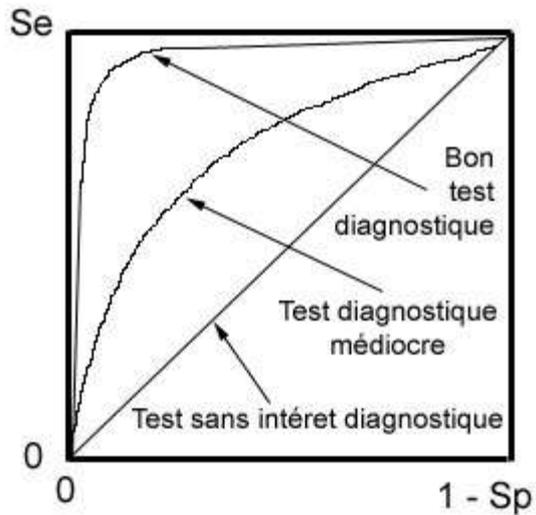


Figure: Interprétation d'une courbe ROC

Aire sous la courbe ROC

L'aire sous la courbe ROC est un estimateur de l'efficacité globale du test ; si le test n'est pas informatif, l'aire est de 1/2. Si le test est parfaitement discriminatif, l'aire sera de 1.

RESUME

L'hypertension artérielle (HTA), facteur de risque majeur d'athérosclérose, est une pathologie qui pose un véritable problème de santé publique en Côte d'Ivoire en raison de sa fréquence et des complications graves qu'elle entraîne notamment rénales, cérébrales et coronariennes. Cela impose des moyens de diagnostics que ce soit cliniques ou biologiques de manière à éviter ces complications. Cette étude est conduite dans le but de proposer l'indice d'athérogénicité le plus efficace dans la détermination du risque athérogène chez les sujets souffrant d'hypertension artérielle. Ainsi, les performances diagnostiques des indices d'athérogénicité ApoB/ApoA1, CT/c-HDL et c-LDL/c-HDL dans l'évaluation du risque athérogène ont été comparées.

L'étude a porté sur 109 sujets souffrant d'hypertension artérielle régulièrement suivis à l'Institut de Cardiologie d'Abidjan. Un groupe de 113 sujets présumés sains recrutés au Centre Nationale de Transfusion Sanguine a constitué les sujets témoins.

Le cholestérol total et ses fractions cholestérol -HDL et LDL (c-HDL et c-LDL) ont été déterminés par des méthodes colorimétriques enzymatiques alors que les apolipoprotéines A1 et B (Apo A1 et B) ont été déterminées par immunonéphélométrie cinétique.

L'analyse des résultats a montré une excellente concordance diagnostique entre les rapports ApoB/ApoA1, CT/c-HDL et c-LDL/c-HDL. Cependant le rapport

Apo B/Apo A1, appliqué avec un seuil à 1,04, a fourni la meilleure sensibilité (**90,82**) et la meilleure spécificité (**94,70**).

L'ensemble de ces résultats a montré l'efficacité de l'indice d'athérogénicité Apo B/Apo A1 par rapport aux deux autres indices d'athérogénicité CT/c-HDL et c-LDL/c-HDL dans la prédiction du risque athérogène chez les sujets hypertendus. Ces résultats démontrent l'utilité du rapport des apolipoprotéines dans la détermination du risque athérogène au cours des pathologies cardio-vasculaires.

Une étude longitudinale pourrait être conduite pour une meilleure compréhension de l'altération du métabolisme des apolipoprotéines au cours de l'HTA.

Mots clés : *Hypertension artérielle, lipides, lipoprotéines, apolipoprotéines A1 et B, indice d'athérogénicité, risque athérogène*