

République Algérienne Démocratique Et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
Centre Universitaire de Mila  
Institut des Sciences de la technologie  
Département de science de la nature et de la vie

N° d'ordre :

Série :

**Spécialité : Biochimie**

**Mini projet**

**Thème**

**L'APPROCHE BIOCHIMIQUE  
DE L'ETABLISSEMENT DE  
L'ATHÉROSCLÉROSE**

Présent par :

M<sup>elle</sup> BAZ N.  
M<sup>elle</sup> LEKIRADE Ch.  
M<sup>elle</sup> MERAKCHA A.

Promoteur: HARRIECHE O.

*Année universitaire 2011 -2012*

# REMERCIEMENTS

*Nous avons tient à exprimer nos vifs et sincères remerciement à :*

*Notre encadreur Ms. harrieche o, pour sa présence à tout Moment, son aide et conseils précieuses, et pour sa Patience et sa sagesse.*

*Tout le laborantin du l 'E.P.S.P de ferdjioua de nous Avoir accueilli dans son laboratoire.*

*Toutes les personés qui nous ont apportés de l'aide et Des encouragements.*

## DEDICASES

*Je dédie ce modeste travail à ma chère mère pour tout ce qu'elle m'a offert sa patience, et son affection à l'homme idéal de ma vie mon cher père, qui ma soutenu le long de mes études, à mes sœurs et mes frères surtout « Nabil », à mon fiancé « Adel », à toute la famille MERAKCHA, TRIA, MEHFOUDE, DERBAL, SAADAVI, grand et petit, à toutes mes amies et à la premier promotion de biologie 2012« mila ».*

*« Amel »*

*Je dédie ce modeste travail tout d'abord à mes très parents, qui monde de continuer et de réussir pour leur soutient, leur amour et leur patience à mes sœur : Hadjera, Rachida, Chafia, Ibtezzame, à mes très chers frères : Azzadin, Houcin, Abd alafi, et spécialité Nouri à tout la famille grand et petit à mes amies à mes copains dans le chemin de la science, tous ceux qui j'aime et qui m'ont encourgé de prés ou de loin et à la premier promotion de biologie 2012 « mila ».*

*« chérifa »*

*Je dédie ce modeste travail à mes chers parents pour leurs soutient moral et financier, et pour leur affection, à mes grands parents, à mes sœurs et mes frères, à mes amies et à tous ma famille et à la premier promotion de biologie 2012« mila ».*

*« Nadjoua »*

## *LISTE DES TABLEAUX*

<b>Numéro des tableaux</b>	<b>Le titre</b>	<b>Page</b>
<b>Tableau n°1</b>	Cholestérol total	30
<b>Tableau n°2</b>	Les triglycérides	32
<b>Tableau n°3</b>	Le cholestérol LDL « mauvais »	34
<b>Tableau n°4</b>	Le cholestérol HDL « bon »	35

## *LISTE DES FIGURES*

<b>Numéro de figure</b>	<b>Le titre</b>	<b>Page</b>
<b>Figure n°1</b>	La structure de cholestérol	02
<b>Figure n°2</b>	La synthèse du cholestérol	06
<b>Figure n°3</b>	Structure d'une lipoprotéine	08
<b>Figure n°4</b>	Transport des lipoprotéines	09
<b>Figure n°5</b>	Endocytose de LDL	09
<b>Figure n°6</b>	Histoire naturelle de l'athérosclérose	13
<b>Figure n°7</b>	Physiopathologie de l'athérome	17
<b>Figure n°8</b>	Schéma évolutif des lésions d'athérosclérose sur une coupe histologique de paroi artérielle	20

- I. Remerciements
- II. Dédicaces
- III. Liste des tableaux
- IV. Liste des figures
- V. Sommaire
- VI. Résumé

## *Sommaire*

*Introduction*.....01

## *Synthèse bibliographique*

### *Chapitre 1: le cholestérol*

1) Définition.....	02
2) Structure de cholestérol.....	02
3) les propriétés de cholestérol.....	03
3.1) propriétés physique.....	03
3.1.1) Aspect.....	03
3.1.2) Solubilité.....	03
3.1.3) Pouvoir rotatoire.....	03
3.2.1) Propriétés de-là fonction alcool.....	03
3.2.2) Propriétés de la double liaison.....	03
3.3) Réaction colorées.....	04
4) Le métabolisme du cholestérol.....	05
4.1) Biosynthèse du cholestérol :.....	05
4.2) La dégradation du cholestérol.....	06
4.3) Régulation de la biosynthèse du cholestérol.....	07
5.) Le transport du cholestérol.....	08
6.) La fonction de cholestérol.....	10

### *Chapitre2 :l'athérosclérose et leur facteur de risque majeur*

1) Historique:.....	11
---------------------	----

2) Définition.....	12
3) Épidémiologie:.....	12
4) Pathogénie de l'athérosclérose:.....	12
5) Physiopathologie de l'athérosclérose:.....	14
5.1) Les artère normal .....	14
5.2) Formation de la plaque d'athérome .....	14
5.2.1) Oxydation des LDL.....	14
5.2.3) Recrutement des monocytes et macrophages .....	14
5.2.4) Migration des cellules musculaires lisses de l'intima vers la media.....	15
5.3) La plaque d'athérome mature .....	15
5.4) La plaque d'athérome compliquée:.....	15
5.4.1) la rupture ou fissuration de la plaque.....	15
5.4.2) Le vasospasme sur lésion athéromateuse.....	17
5.4.3) L'anévrisme artériel.....	17
6) Les lésions:.....	18
6.1) Localisation élective des lésions.....	18
6.2) Schéma lésionnel.....	18
6.3) Conséquences de l'athérome.....	19
6.3.1) La rupture de plaques<vulnérables >.....	19
6.3.2) La thrombose.....	19
6.3.3) Les embolies .....	19
6.3.4) La sténose de la lumière.....	20
6.3.5) Les anévrismes.....	20
6.3.6) L'hémorragie dans la plaque.....	20
7) Les facteurs de risques.....	20
7.1) Age et sexe.....	20
7.2) Facteurs génétiques.....	21
7.3) L'hypertension.....	21
7.4) Consommation de tabac : .....	21
7.5) Le diabète: .....	21
7.6) L'hypercholestérolémie .....	22
7.7) Obésité .....	23

## *Chapitre3: diagnostique de l'athérosclérose, traitement et prévention*

1) Diagnostic :.....	24
1.1) Interrogatoire :.....	24
1.2) Examen physique:.....	24
1.3) Examen complémentaires:.....	24
2) Traitement de la maladie :.....	25
2.1) Traitement anti agrégant plaquettaire ou anticoagulants :.....	25
2.2) Traitement médicamenteuse spécifique: .....	25
2.3) Revascularisation.....	25
3) Prévention des maladies coronariennes.....	26
3.1) La prévention primaire .....	26
3.2) La prévention secondaire.....	26
3.3) L'équilibre alimentaire .....	26

## *Partie pratique*

### *Dosage du cholestérol*

1) L'Object.....	28
2) Description de laboratoire:.....	28
3) Matériel et Méthodes.....	28
3.1) Matériel.....	28
3.1.1) Matériel Biologique .....	28
3. 1.2) Autre matériel utilisé.....	28
3.2) Méthodes .....	28
3.2.1) Dosage de cholestérol total .....	28
3.2.2) Dosage des triglycérides .....	30
3.2.3) Dosage du LDL – cholestérol .....	32
3.2.4) Dosage du HDL-cholestérol.....	34

***Conclusion.....***.....36

***References.....***.....37

*Synthèse  
bibliographique*



*Chapitre 1*  
*Le cholestérol*

*Chapitre 2*  
*l'athérosclérose et leur*  
*facteur de risque majeur*

*Chapitre 3*  
*Diagnostic de l'athérosclérose*  
*traitement et Prévention*

# *Partie pratique*

## *Introduction :*

L'athérosclérose représente un véritable problème de santé publique dans le monde par sa fréquence et sa gravité dans les pays industrialisés, 50% des décès sont attribués à ses complications thromboemboliques infarctus aigus du myocarde et accidents vasculaires cérébraux (AVC). L'athérosclérose a été longtemps considérée comme un simple trouble du métabolisme des lipides. Des études récentes ont démontré le rôle crucial de l'inflammation et de l'immunité dans l'initiation et la progression des lésions, de même que dans leurs complications. L'athérosclérose est une forme particulière de dégénérescence des artères qui s'accompagne de dépôts lipidiques ou athéromes dans les artères coronaires du cœur, c'est-à-dire les coronaires (Asselah, 2007).

### 1) Définition:

Le cholestérol, qui doit être considéré comme le principal stérol d'origine animale aussi bien pour sa répartition que pour son rôle biologique, est présent dans les structures membranaires en association avec des lipides simples et complexes. Il est abondant dans le tissu nerveux, surtout dans la substance blanche, mais aussi dans le rein, la peau, le foie, et les hématies. Certains calculs biliaires sont formés de cholestérol presque pur (Audigé et Zonszain, 1991).

Le cholestérol est une biomolécule très répandue chez la plupart des animaux, absente chez les végétaux et les micro-organismes. Il est remplacé par les phytostérols. Dans la cellule, le cholestérol existe sous forme libre. Dans certains tissus, le cholestérol est présent sous forme estérifiée : c'est la forme de réserve du cholestérol (Dessous, 2009).

### 2) Structure de cholestérol:

Le cholestérol est un mono-alcool secondaire, polycyclique et insaturé de formule brute  $C_{27}H_{46}O$ . Il dérive du stérane par substitution de groupements méthyles (en 10 et 13), d'un hydroxyle en 3, d'une chaîne latérale à huit atomes de carbone en 17 et par la présence d'une double liaison dans le cycle B entre C5-C6 qui est notée :

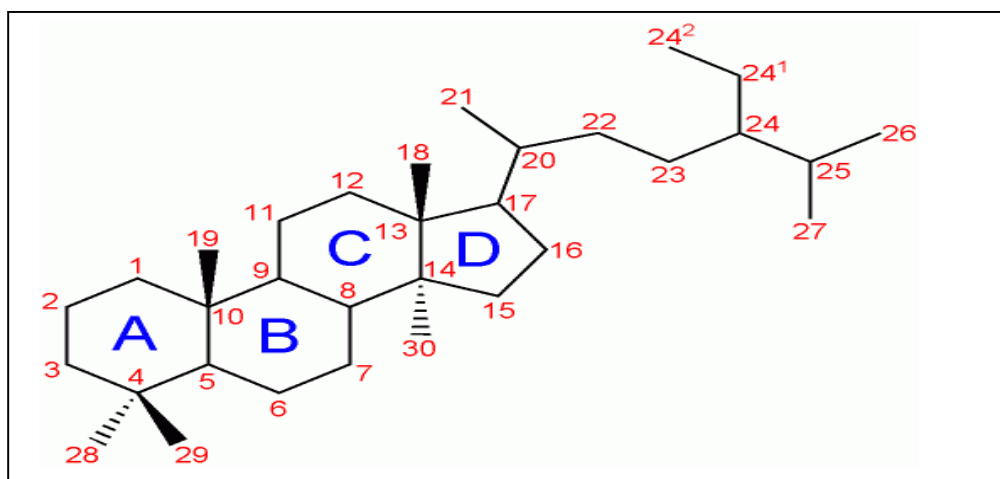


Figure n° 1 : La structure de cholestérol (Kamoun et Ianoïne, 2003)

Cette formule fait apparaître la présence de 8 carbones asymétriques. Un nombre très élevé d'isomères est donc possible, mais les stérols naturels sont beaucoup plus réduits. Le seul isomère intéressant de cholestérol porte sur le carbone 3 (Kamoun et Lanoinne, 2003).

### **3) Les propriétés de cholestérol :**

#### **3.1) Propriétés physique :**

##### **3.1.1) Aspect :**

Le cholestérol se présente comme un solide blanc, d'aspect brillant, bien cristallisé. La forme des cristaux varie selon solvant d'origine houppes d'aiguilles fines par évaporation d'une solution éthéropétrolique, lamelles avec encoches à partir d'une solution chloroformique. Ces cristaux fondent à 146 °C en donnant un liquide trouble qui s'éclaircit vers 180 °C (Audigie et Zonszain, 1991).

##### **3.1.2) Solubilité :**

Le cholestérol est insoluble dans l'eau (molécule apolaire), peu soluble dans l'éthanol froid, mais soluble dans l'éthanol chaud ainsi que dans les solvants des lipides (Audigie et Zonszain, 1991).

##### **3.1.3) Pouvoir rotatoire :**

Tous les stérols sont actifs sur la lumière polarisée et la plupart, comme le cholestérol, sont lévogyres (Audigie et Zonszain, 1991).

#### **3.2) Propriétés chimiques :**

##### **3.2.1) Propriétés de la fonction alcool :**

- **Estérification :**

Le cholestérol est facilement estérifié par les esters acétiques et benzoïques qui sont préparés pour l'identification des stérols (Audigie et Zonszain 1991).

##### **3.2.2) Propriétés de la double liaison :**

- **Réduction :**

L'hydrogénation en présence de noir de platine, sature la double liaison du cholestérol et aboutit à un alcool secondaire saturé ; le dihydro cholestérol ou cholestérol. Cette fixation d'hydrogène rend le carbone 5 asymétrique. Ce qui crée une nouvelle isomérisation  $\alpha$  et  $\beta$ . Le cholestérol ainsi préparé par voie chimique est  $5 \alpha$  alors que la réduction du cholestérol biliaire par les bactéries intestinales conduit à l'isomère  $5 \beta$ , le coprosunol ou coprostérol est éliminé dans les matières fécales. La réduction de la fonction alcool par hydrogénation transforme le cholestérol en un carbure saturé le cholestane. (Audigie et Zonszain 1991).

- **Addition d'halogènes :**

De même que pour les acides gras insaturés, le brome et l'iode peuvent se fixer par addition sur la double liaison du cholestérol l'indice est de 60,8 (Audigie et Zonszain, 1991).

### 3.3) Réaction colorées :

En solution chloroformique le stérol, traité par certains réactifs, développe des colorations diverses ; plusieurs de ces réactions sont utilisées soit au dosage soit à l'identification des stérols (Audigie et Zonszain, 1991).



#### 4) Le métabolisme du cholestérol :

##### 4.1) Biosynthèse du cholestérol :

Les animaux sont capables de synthétiser le cholestérol de novo par une excellente série de réactions dans lesquelles les 27 atomes de carbone du cholestérol sont dérivés d'un acétyl CoA. Les unités acétate sont d'abord converties en unités isoprène C5, qui sont ensuite condensées pour former un précurseur linéaire du cholestérol cyclique (Hamas et al., 2000).

La première étape d'une synthèse de cholestérol est la formation d'un isopentényl pyrophosphate. Un acétylCoA et un acétoacétylCoA se combinent pour former un 3-hydroxy-3-méthylglutaryl CoA (HMG). Ce processus se met en place dans le foie, où le HMG CoA situé dans la mitochondrie est utilisé pour former des corps cétoniques, tandis que celui contenu dans le cytosol est utilisé pour une synthèse de cholestérol. Le HMG CoA est réduit ensuite en mévalonate par HMG CoA réductase. Ceci est l'étape engagée dans la biosynthèse de cholestérol et est le point de contrôle clé. Le mévalonate est converti en 3-isopentényl pyrophosphate par trois réactions consécutives impliquant chaque une de l'ATP, du CO<sub>2</sub> étant libéré dans la dernière réaction (Hamas et al., 2000).

Les unités isoprène C5 contenues dans l'isopentényl pyrophosphate sont ensuite condensées pour former le composé squalène C30. L'isopentényl pyrophosphate est d'abord isomérisé en diméthylallyl pyrophosphate qui réagit avec une autre molécule d'isopenténylpyrophosphate pour former le composé géranyl pyrophosphate C10. Une autre molécule d'isopentényl pyrophosphate réagit alors avec le géranyl pyrophosphate pour former le composé farnésyl pyrophosphate C15. Après, deux molécules de farnésyl pyrophosphate se condensent pour former le squalène qui est ensuite converti en squalène époxyde par une réaction utilisant de l'O<sub>2</sub> et du NADPH. Le squalène époxyde se cyclise pour former l'lanostérol et finalement, le cholestérol est formé à partir du lanostérol par l'élimination de trois groupements méthyle, la réduction de la double liaison par NADPH et la migration de l'autre double liaison (**Figure n° 2**) (Hamas et al., 2000).

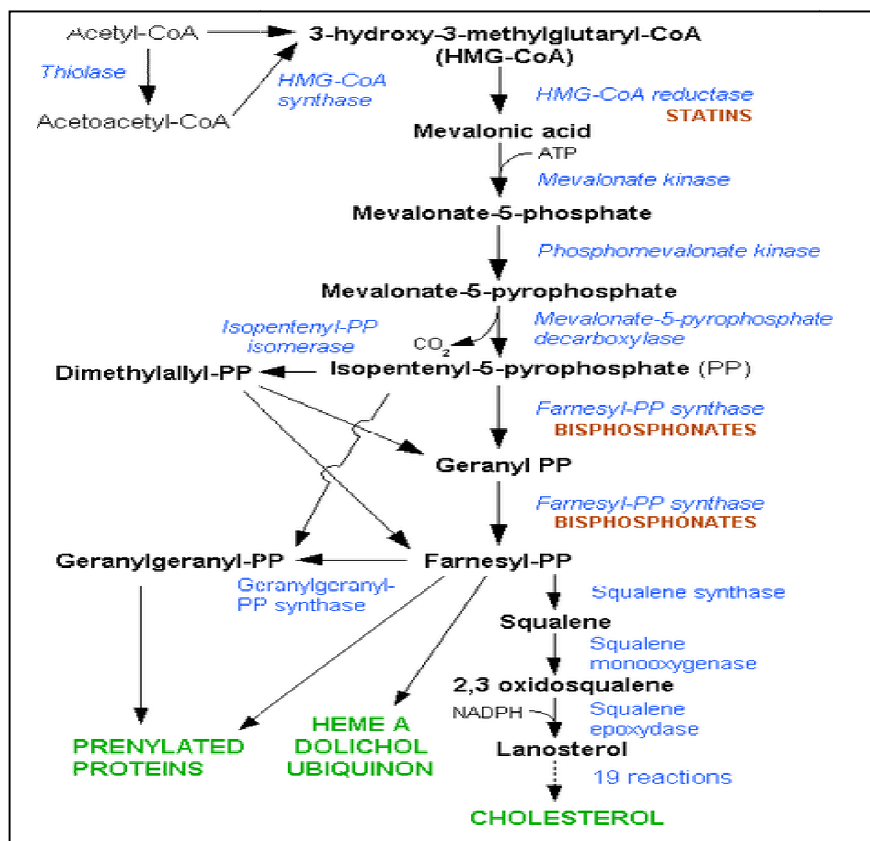


Figure n° 2 : La synthèse du cholestérol (Hamas et al., 2000).

#### 4.2) La dégradation du cholestérol :

Le catabolisme du cholestérol laisse intact le cycle. C'est le précurseur de nombreux composés à activité biologique (Kessous, 2009).

-Dans le foie, le cholestérol est converti en acides biliaires, agents tensioactifs et émulsifiant les graisses, et facilitent la digestion (Kessous, 2009).

-Dans les surrénales, le cholestérol est converti en progestérone puis en hormones corticosurrénales (Kessous, 2009).

-Dans les organes génitaux, le cholestérol est converti en testostérone, qui sera transformé en hormones femelles ou hormones males (Kessous, 2009).

-Dans l'épiderme, sous l'action des UV le cholestérol est converti en cholécalférol puis transporté par le sang vers le foie puis le rein où il est converti en une hormone, active sur l'entrée et le métabolisme du Ca dans l'organisme (vitamine D) (Kessous, 2009).

### **4.3) Régulation de la biosynthèse du cholestérol :**

Cholestérol peut être obtenu soit à partir de l'alimentation soit par synthèse de novo, principalement dans le foie. Le cholestérol est transporté dans l'organisme dans les particules de lipoprotéines. La vitesse de synthèse du cholestérol est dépendante du taux cellulaire du cholestérol. Des taux élevés de cholestérol et de ses métabolites contrôlent une biosynthèse du cholestérol par :

- Retro-inhibition de l'activité de la HMG CoA réductase, l'enzyme catalysant l'étape engagée de la biosynthèse de cholestérol.
- Diminution de la quantité de HMG CoA réductase par réduction de la synthèse et de la traduction de son ARNm.
- Diminution de la quantité de HMG CoA réductase par augmentation de sa vitesse de dégradation (Hames et al., 2000).

De plus, la HMG CoA réductase, comme l'acétylCoA carboxylase d'une synthèse d'acide gras est inactivée par phosphorylation par la protéine kinase AMPc dépendants (Hames et al., 2000).

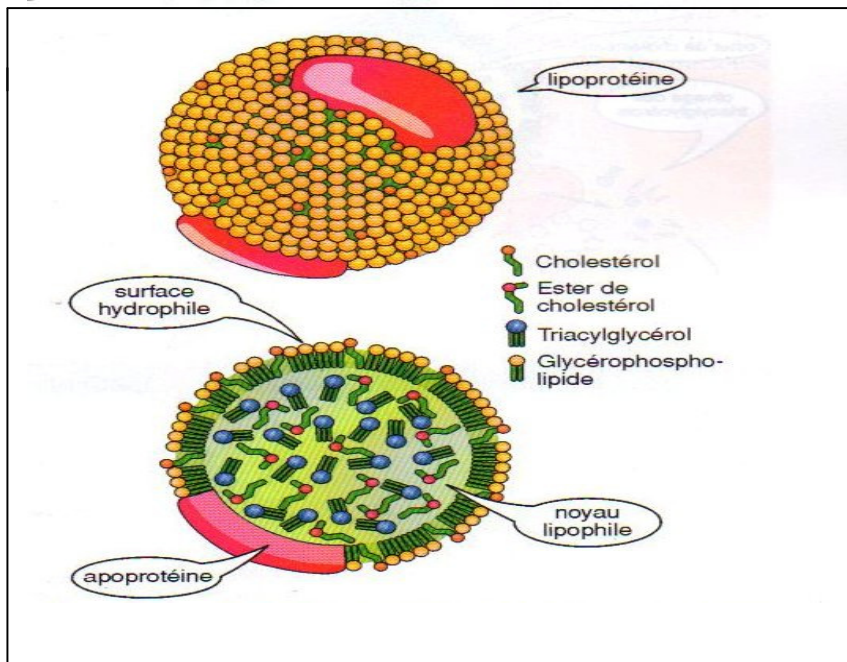
La HMG CoA réductase peut être inhibée thérapeutiquement par une administration de composés fongiques comme la lovastatine et la compactine qui inhibent compétitivement l'enzyme et diminuent par conséquent la vitesse de biosynthèse du cholestérol (Hames et al., 2000).

Pour cette raison ces composés sont utilisés de façon routinière pour le traitement de l'hypercholestérolémie (niveaux élevés de cholestérol sanguin) (Hames et al., 2000).

### 5) Le transport du cholestérol :

Le cholestérol transporté vers les autres organes sous forme de lipoprotéines (**Figure n°3**), il entre dans les cellules par fixation sur un récepteur spécifique (**Figure n° 5**) (Henryweil, 2005).

Cette lipoprotéine se présente le cholestérol sanguin par LDL (Low densité lipoprotéines) et HDL (High densité lipoprotéines), le LDL véhiculent le cholestérol du foie vers les tissus de l'organisme (les muscles, le tissu adipeux.....) et le cholestérol rentre dans les cellules par le récepteur LDL. Le lipoprotéines (HDL) captent le cholestérol présent dans diverse cellule et l'amènent au foie où il sera catabolisé en acides biliaires (**Figure n°4**) (Henryweil, 2005).



**Figure n°3** : Structure d'une lipoprotéine (Lehn, 2007).

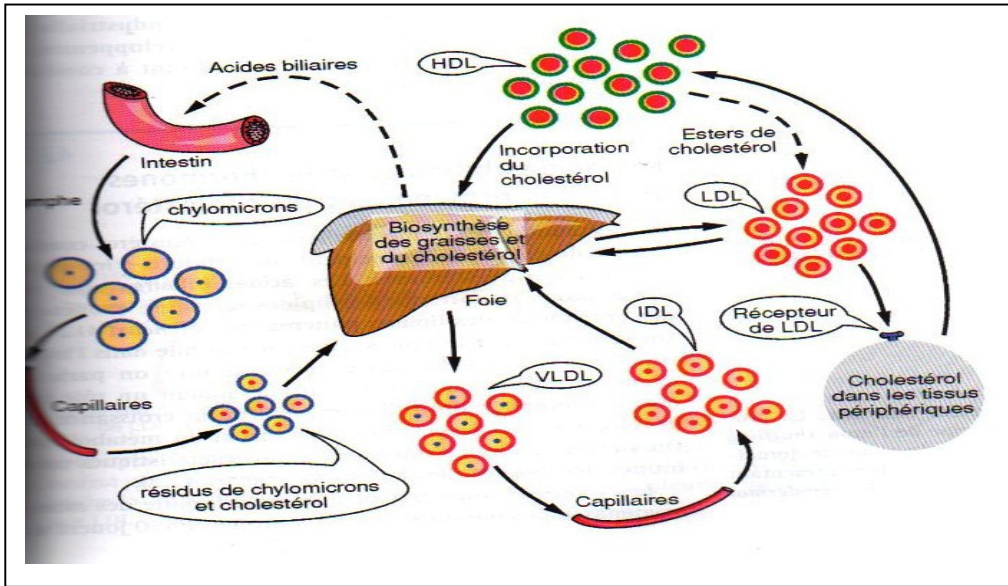


Figure n°4 : Transport des lipoprotéines (Lehn, 2007)

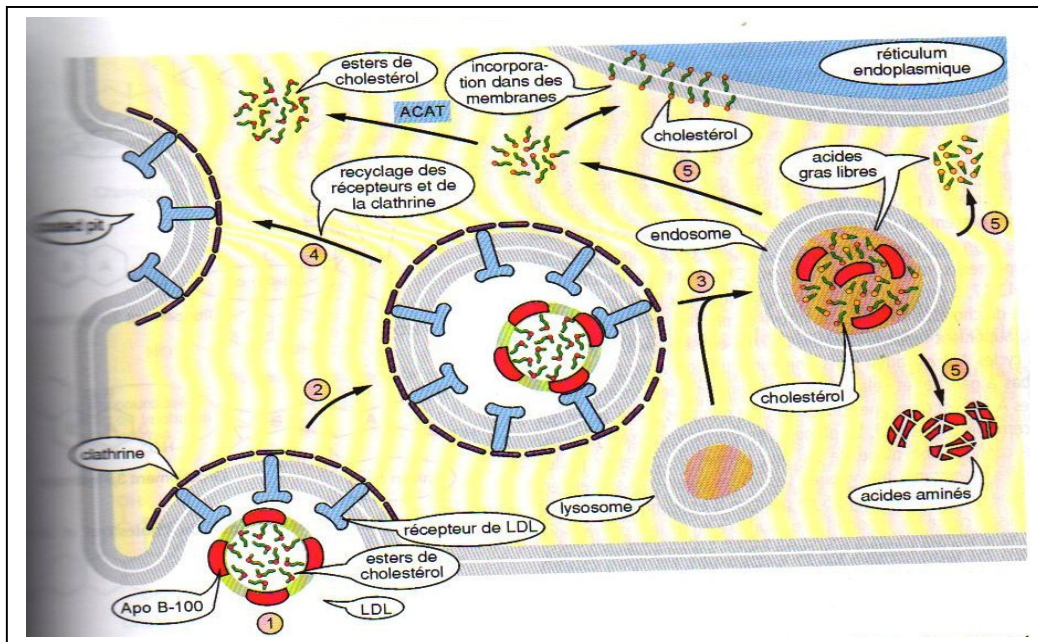


Figure n° 5 : Endocytose de LDL (Lehn, 2007)

**6.) La fonction de cholestérol :**

Le cholestérol est le précurseur de nombreuses substances stéroïdes : hormones stéroïdes sexuelles et cortico-surréaliennes, acides et sels biliaires et vitamine D. Il intervient aussi dans le métabolisme de l'eau en réglant l'hydrophilie du cytoplasme pour lequel on observe un certain parallélisme entre sa teneur en eau et son coefficient lipocytique ou rapport cholestérol/acides gras. Enfin le cholestérol libre possède un pouvoir antihémolytique et un rôle antitoxique vis à vis de certaines toxines bactériennes. (Adigie et Zonszain, 1991)

Une mauvaise élimination biliaire ou des dérèglements du métabolisme conduisent à des troubles parfois graves : formation de calculs vésiculaires, dépôts dans certain tissu, la paroi des vaisseaux sanguins en particulier. Ces dépôts, de cholestérol plus ou moins associé à des lipides et secondairement à des substances minérales, sont responsables de l'athérosclérose et de ses conséquences dont l'infarctus du myocarde. Le cholestérol est, en outre, un lipide membranaire des cellules eucaryotes; en revanche, la plupart des cellules procaryotes en sont dépourvues. Le cholestérol confère aux membranes plasmiques une certaine fluidité, cette molécule est moins abondante dans les membranes des organites (Adigie et Zonszain, 1991).

Le cholestérol s'oriente dans la bicouche lipidique comme les autres constituants lipidiques, pôles hydrophile et queue hydrophobe du cholestérol orientés comme les pôles hydrophiles et queue hydrophobes des phosphoaminoglycerolipides, sphingolipides et glycolipides (Adigie et Zonszain, 1991).

## 1) Historique :

La première trace écrite d'une maladie liée à l'athérosclérose apparaît dans la bible avec l'histoire de la mort de Nabal (Emmerich., 2000).

Ainsi qu'il a été montré dès 1911 par M.S. Ruffer, que les momies égyptiennes (1500 avant Jésus-Christ) avaient d'authentiques lésions histologiques (Emmerichx., 2000).

En 1768 Heberden décrivit l'angine de poitrine fois et publia sa description qui reste actuelle quatre siècles plus tard (Emmerich, 2000).

En 1770 Poulletier de la Salle fut de couvert que le cholestérol a un rôle indissociable (Emmerich, 2000).

En 1786 Edward Jenner fit le premier lien entre l'angor et l'atteinte coronaire chez un patient qu'il autopsia (Emmerich, 2000).

En 1815 John Hodgson publiait un monographie sur les maladies vasculaires où il rapportait que l'inflammation était la cause de lésions athérosclérose et que les lésions touchaient l'intima, il effectua également la première analyse chimique des lésions d'athérosclérose, la même année Michel Chevreul fut distingué des autres corps gras et isolé des calculs biliaires (Emmerich, 2000).

En 1829 dans une monographie, le strasbourgeois J.F.M. Lobstein introduisit le terme d'artériosclérose (Emmerich, 2000).

Entre 1829-1842 le pathologiste Jean Cruveilhier dessina plusieurs lésions vasculaires et leur complication cardiaques et cérébrales, la même année Malmsten et Von Duden, en Suède décrivaient la première observation anatomo-clinique d'un infarctus de myocarde provoqué par occlusion des coronaires (Emmerich, 2000).

En 1929 le cardiologue bostonien, Samuel Levin introduisit la nature d'hérédité, le sexe masculin. Le diabète et l'hypertension prédisposaient à la thrombose artérielle (Emmerichx, 2000).

Dans la seconde moitié du XIX<sup>e</sup> siècle. Deux hypothèses principales s'affrontaient pour tenter d'expliquer la pathogénie de l'athérosclérose (la théorie de l'incrustation, la théorie de l'inflammation) (Emmerich, 2000).

Ces deux théories furent intégrées à la fin des années 1970 dans une théorie plus complexe appelée « l'hypothèse de la réponse à une lésion » (Emmerich, 2000).

## 2) Définition :

Athérosclérose = athérome + sclérose

Athérosclérose est une « association variable de remaniements de l'intima des artères de grand et moyen calibre, consistant en une accumulation segmentaire de lipides, de glucides complexes de sang et de produits sanguins des tissus fibreux et dépôts calciques, le tout accompagné de modification de la media ». (Luyt, 2005)

L'athérosclérose est une inflammation chronique complexe multifactorielle qui touche des artères de moyen et de grand calibre : artères élastiques et artères musculaires les plus volumineuses : aorte, trônes coronaires, artères rénales, artères cérébrales, artères iliaques et fémorale (Asselah, 2007).

## 3) Épidémiologie :

L'incidence de l'athérosclérose est variable d'un pays à un autre. 40% des décès en France sont dus à des maladies cardio-vasculaires, celles-ci restant la première cause de décès (infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral principalement). Le nombre moyen annuel d'infarctus du myocarde en France est compris entre 80 000 et 100 000. L'incidence de l'athérosclérose est variable selon les pays et les ethnies ; par exemple, elle est plus faible dans les zones méditerranéennes, les pays asiatiques et le tiers monde qu'en Europe du nord ou en Amérique du nord. L'incidence est corrélée au niveau d'industrialisation, aux habitudes alimentaires (graisses saturées...) et au tabagisme, au cours des dernières années il a été noté une diminution de l'incidence des complications de l'athérosclérose, en partie liée aux progrès de la prévention des facteurs de risque et aux avancées thérapeutiques tant médicamenteuses qu'interventionnelles (Besse et al., 2005).

## 4) Pathogénie de l'athérosclérose :

Histoire naturelle de l'athérosclérose résumée en trois maîtres mots : thromboses et maladies ischémiques et l'athérosclérose.

L'athérosclérose, caractérisée par une lésion qui combine l'athérome riche en cholestérol et la fibrosclérose, et qui se développe dans l'intima et dans la media des grosses et moyennes artères, presque toujours en de multiples localisations en détruisant les éléments élastiques et musculaire de la media. Cette lésion produit parfois, surtout dans les grosses artères, des ectasies et des ruptures (Cachera et Bourassa, 1985).

Mais beaucoup plus souvent, dans les artères plus petites, une obstruction plus ou moins complète qu'elle aboutit (Cachera et Bourassa, 1985).



Les thromboses (Définition) compliquent très souvent l'athérosclérose dans l'aorte, elles restent généralement murales et peuvent être emboligènes dans les autres artères. Elles sont presque toujours occlusives et complètent les rétrécissements proprement athéromateux. Les lésions de l'endothélium et perturbations de l'écoulement du sang dues aux plaques d'athérome en sont les principaux facteurs. Elles produisent, en effet une activation et une accumulation de facteurs coagulants actifs plaquettaires et plasmatiques au niveau des rétrécissements (Cachera et Bourassa, 1985).

Les maladies ischémiques sont l'expression clinique des insuffisances circulatoires artérielles induites par les sténoses athérosclérotiques et par les thromboses qui touchent les cerveaux et les membres inférieurs. Leurs premiers signes ne surviennent que lorsque l'obstruction artérielle est très importante, soit du fait d'une occlusion complète d'un tronc soit en raison de multiples obstructions incomplètes de plusieurs troncs qui empêchent le développement des circulations de suppléance (Cachera et Bourassa, 1985).

Chronologiquement le stade clinique de l'athérosclérose est très tardif. Plusieurs dizaines d'années peuvent s'écouler entre les premières lésions d'athérosclérose et les premiers signes de maladie ischémique. Pendant cette période l'athérosclérose est muette, parfaitement bien tolérée et il n'existe aucun moyen simple d'en faire le diagnostic (Figure N°6) (Cachera et Bourassa, 1985)

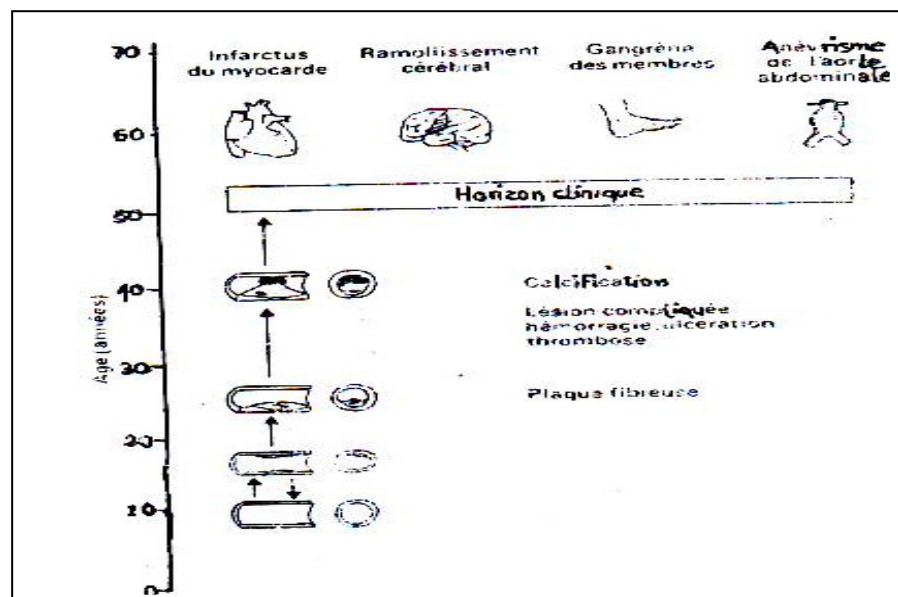


Figure N°6: Histoire naturelle de l'athérosclérose (Cachera et Bourassa, 1985) .

## **5) Physiopathologie de l'athérosclérose :**

La physiopathologie exacte de la maladie athéromateuse est mal connue : plusieurs théories existent, mais aucune d'elles n'explique l'ensemble des phénomènes à l'origine de l'athérosclérose (Luyt, 2005).

### **5.1) Les artères normales :**

La paroi artérielle est constituée de 3 tuniques superposées: La tunique interne est l'intima composée d'une couche unique de cellules endothéliales, la tunique intermédiaire est le média constituée de cellules musculaires lisses bien organisées, la tunique externe, l'adventice, est l'enveloppe conjonctive qui entoure l'ensemble (Finetin, 2001).

### **5.2) Formation de la plaque d'athérome :**

#### **5.2.1) Oxydation des LDL :**

La première étape est le passage des lipoprotéines de basse densité (LDL pour Low density lipoprotéine) de la circulation dans le sous-endothélium entre les cellules endothéliales. Ce mécanisme est passif et aboutit à l'accumulation des LDL dans le sous-endothélium. Lors de ce passage, les LDL vont s'oxyder par différents mécanismes, notamment enzymatique (Luyt, 2005).

#### **5.2.2) Dysfonctionnement endothélial :**

Étape importante de la formation de la plaque d'athérome, la dysfonction endothéliale (véritable dysfonction de la cellule endothéliale) est générée par différents facteurs, dont le tabagisme et les LDL oxydés. Les cellules endothéliales vont sécréter des cytokines et des intégrines (protéines d'adhésion pour les globules blancs) aboutissant à favoriser l'adhésion des monocytes à l'endothélium vasculaire. Les monocytes vont alors migrer dans le sous endothélium (Luyt, 2005).

La dysfonction endothéliale aura un rôle dans la plaque athéromateuse compliquée, notamment dans la survenue de spasmes artériels (Luyt, 2005).

#### **5.2.3) Recrutement des monocytes et macrophages:**

Les monocytes, ayant pénétré dans le sous-endothélium, vont se transformer en macrophages qui vont phagocyter les LDL oxydés par l'intermédiaire de leur récepteur scavenger. Les macrophages gorgés de lipides sont appelés cellules spumeuses (cellules retrouvées dans le noyau de la plaque d'athérome) (Luyt, 2005).

Les macrophages présents dans la plaque vont être à l'origine d'une réaction inflammatoire chronique locale et la production de cytokines pro-inflammatoires. Ces derniers vont générer à la fois la croissance de la plaque et sa fragilisation. Une des cibles de ces cytokines sont les cellules musculaires lisses; les cytokines vont diffuser dans la media et faire changer de phénotype les cellules musculaires lisses; qui vont perdre leur phénotype contractile et vont acquérir un phénotype migratoire (Luyt, 2005).

#### **5.2.4) Migration des cellules musculaires lisses de l'intima vers la media :**

Les cellules musculaires lisses vont alors migrer dans l'intima et se charger de LDL oxydées pour devenir, elles aussi des cellules spumeuses (Luyt, 2005).

#### **5.3) La plaque d'athérome mature :**

La plaque d'athérome mature est constituée d'un centre athéromateux et d'une chape fibreuse, cette dernière est principalement constituée de cellules musculaires lisses et de collagène. La zone centrale nécrotique est constituée de cellules spumeuses (cellules musculaires lisses ayant migré de la media vers l'intima mais aussi macrophages) et de lipides extracellulaires (Luyt, 2005).

L'évolution de la plaque d'athérome se fait progressivement sur plusieurs années. Lorsque la lésion est suffisamment importante, il en résulte une sténose artérielle, cette lésion reste longtemps asymptomatique. Le plus souvent à l'occasion d'une complication (rupture de la plaque ou hémorragie intra plaque), la sténose devient serrée ou obstrue totalement la lumière artérielle ; la plaque athéromateuse devient alors symptomatique (Luyt, 2005).

L'évolution naturelle d'une plaque d'athérome est sa croissance. Par le simple contrôle des facteurs de risque, on peut parfois assister à la stabilisation des plaques d'athérome et dans quelques cas de plaques jeunes à leur régression (Luyt, 2005).

#### **5.4) La plaque d'athérome compliquée :**

##### **5.4.1) La rupture ou fissuration de la plaque :**

C'est le risque aigu principal de la plaque d'athérome; en raison de mécanismes faisant intervenir les cytokines pro-inflammatoires, les métalloprotéines matricielles (MMP), la chape fibreuse se rompt et met en contact le noyau lipidique, hautement thrombogène, et le sang (Luyt, 2005).

Les causes de cette rupture de plaque peuvent être extrinsèques, telles qu'une poussée hypertensive, ou intrinsèques, on parle alors de vulnérabilité de la plaque. Parfois, il ne s'agit pas d'une rupture mais d'une simple ulcération qui va mettre à nu le noyau lipidique (Luyt, 2005).

Les complications liées à cette rupture de plaque peuvent être :

**-Thrombose pariétale :**

Elle survient le plus souvent sur une plaque ulcérée; il s'agit initialement d'un thrombus blanc plaquettaire: la mise à nu du noyau lipidique, hautement thrombogène, engendre l'activation et l'adhésion plaquettaire. Secondairement, le thrombus devient mixte avec formation d'un caillot fibrino-cruorique (Luyt, 2005).

Les conséquences aiguës sont une diminution, voire une occlusion complète du calibre de l'artère et des manifestations ischémiques, dont le retentissement clinique dépend de la localisation : accident coronarien, ischémie aiguë de membre ou accident vasculaire cérébral ( Luyt, 2005).

Parfois, le thrombus est peu obstructif et est intégré secondairement dans la plaque d'athérome; ce mécanisme a été proposé pour expliquer la croissance de certaines plaques d'athérome (Luyt, 2005).

**- Embolie fibrino-cruorique :**

Elle résulte de la migration d'un thrombus formé sur une plaque ulcérée ou rompue. Elle peut être asymptomatique ou engendrer des manifestations cliniques (accident ischémique transitoire ou AVC constitué, infarctus sans onde Q) (Luyt, 2005).

**- Embolie athéromateuse :**

La rupture de plaque peut se compliquer d'embolie de matériel athéromateux. Le plus souvent, ces embolies surviennent à l' occasion d'un cathétérisme artériel (coronarographie, artériographie....) et sont favorisées par la prise d'anticoagulant. Il en résulte des embolies multiples et disséminées. Le tableau est celui d'embolies de cristaux de cholestérol: hyperthermie, insuffisance rénale, lésions cutanées à type de livedo, lésions des orteils (blue toes syndrome ou lésion violacée des orteils), insuffisance rénale organique, lésions neurologique (Luyt, 2005).

**- Hémorragie interpariétale :**

L'hémorragie interpariétale peut être intrinsèque (rupture des neovaisseaux irriguant la plaque) ou extrinsèque (rupture de plaque avec pénétration du sang dans la plaque).

Lorsqu'elle est d'origine extrinsèque, elle peut se compliquer de dissection artérielle (dont c'est le mécanisme initiateur) ; lorsqu'elle est intrinsèque, elle est le plus souvent circonscrite mais contribue au développement de la plaque d'athérome (Luyt, 2005).

#### - Dissection artérielle :

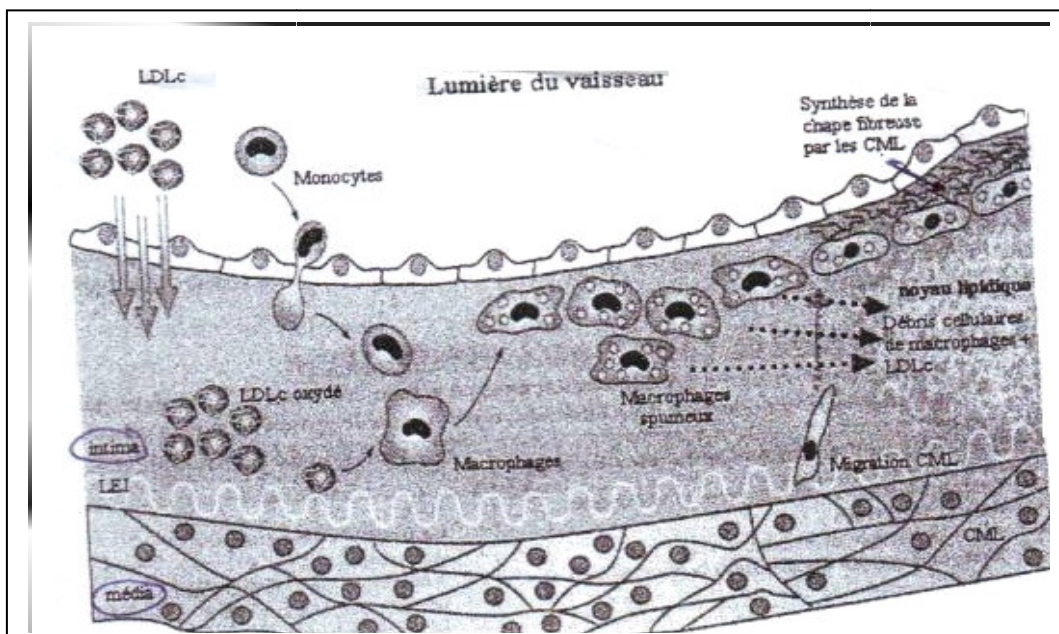
La dissection artérielle est secondaire à une rupture de plaque avec irruption du sang dans le sous endothélium. Elle peut rester localisée ou déchirer l'intima et occasionner une dissection (Luyt, 2005).

#### 5.4.2) Le vasospasme sur lésion athéromateuse :

Le vasospasme est lié à la dysfonction endothéliale : Celle –ci entraîne une diminution de la production du monoxyde d'azote (NO) par l'endothélium. En l'absence de NO (puissant vasodilatateur en réponse à différents stimuli), l'artère se spasme au lieu de se dilater. La principale manifestation du vasospasme est l'angor spastique, qui peut survenir soit sur artère normale, soit sur artère athéromateuse (Luyt, 2005).

#### 5.4.3) L'anévrisme artériel :

Il survient sur des lésions athéromateuses évoluées avec amincissement de la media. Il se produit une dilatation de l'artère avec création d'un anévrisme fusiforme. Sa localisation préférentielle est l'aorte abdominale sous-rénale. Les complications sont la rupture, la thrombose partielle qui peut donner lieu à des accidents emboliques ( **Figure n°7**) (Luyt, 2005).



**Figure n°7** : Physiopathologie de l'athérome (Besse B et al., 2005).

## 6) Les lésions :

### 6.1) Localisation élective des lésions :

L'IRM (imagerie par résonance magnétique) a permis de mieux visualiser la répartition des lésions dans l'arbre vasculaire; la localisation élective des lésions varie d'un individu à l'autre.

-En fonction du facteur de risque:

Le tabac favoriserait l'athérosclérose de l'aorte abdominale

Le diabète de type 2 favoriserait l'athérosclérose vasculaire périphérique (selon une étude américaine autopsies de sujets jeunes (pathological détermination of athéroscléroses in youth)

-En fonction des paramètres hémodynamique

Les localisations électives des lésions d'athérome sont dans les zones de turbulence, les bifurcations artériels, les courbures vasculaires (la production locale de NO dérive de l'endothélium y est réduite) (Asselah, 2008).

### 6.2) Schéma lésionnel :

Plusieurs types de lésions se succèdent dans le temps.

- Les stries lipidiques: lésions macroscopiques les plus précoces formant des stries jaunâtres, planes, parallèles au flux sanguin et retrouvées surtout sur l'aorte thoracique.

Histologiquement: présence de petits amas de macrophage spumeux contenant des LDL oxydés et des lymphocytes T sous l'endothélium de l'intima dans la paroi artérielle. Ces cellules activées libèrent des cytokines et des facteurs de croissance, activant les cellules musculaires, les macrophages et les cellules endothéliales.

- Lésion fibrolipidique plus avancée avec présence de lipides extra cellulaires et de cristaux de cholestérol et réaction fibreuse;
- Plaque d'athérome: saillie jaunâtre, souvent calcifiée, de taille variable. Histologiquement, elle comporte:

Un centre riche en lipides comportant des cellules spumeuses et des cristaux de cholestérol, entouré d'une cape de fibres collagènes.

Des cellules: cellules musculaires lisses (CML) qui prédominent, macrophages bourrés de lipides, lymphocytes T.

De la matrice cellulaire (glycosaminoglycans, proteoglycans, collagène, élastine, fibronectine, laminée).

- Les plaques vulnérables ont un volumineux centre lipidique, une cape fibreuse fine, et des cellules inflammatoires (lymphocytes T et mastocytes) à la partie la plus mince de la cape fibreuse.
- Plaque d'athérome érodée ou rompue: la rupture d'une plaque <vulnérable > joue un rôle crucial dans le syndrome aigu coronarien.
- Thrombose (complication souvent fatale de la plaque).
- Occlusion totale (Asslah, 2007).

### **6.3) Conséquences de l'athérome:**

#### **6.3.1) La rupture des plaques « vulnérables » :**

Des métalloprotéinases et les cytokines produites par les macrophages dégradent la cape fibreuse rendant la plaque vulnérable la rupture (Asslah, 2007).

L'infarctus aigu du myocarde est le plus souvent causé par des thrombus compliquant la rupture d'une plaque coronarienne vulnérable (Asslah, 2007).

#### **6.3.2) La thrombose :**

La thrombose cause la plupart des accidents aigus. Elle est causée : par la rupture d'une plaque d'athérome : le collagène sous endothélial, le centre lipidique, les facteurs pro coagulants (facteurs tissulaire ou facteur de Von willebrand) sont exposés aux plaquettes et à la thrombine facilitant la thrombose (Asslah, 2007).

L'adhérence des plaquettes à la paroi vasculaire via leurs glycoprotéines membranaires, puis leur agrégation par la libération de fibrinogène (ASSLAH, 2007).

#### **6.3.3) Les embolies :**

Elles sont le plus souvent cruoriques (constituées d'un thrombus sanguin) ou plaquettaires, plus rarement athéromateux. Elles sont souvent la cause des accidents cérébraux provenant de thromboses compliquant des plaques d'athérome situées sur l'arc aortique ou sur les coronaires (Asslah, 2008).

### 6.3.4) La sténose de la lumière :

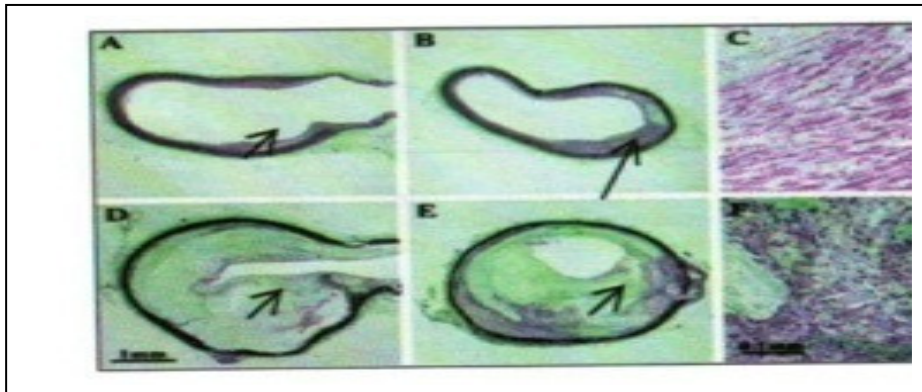
Des artères musculaires de calibre moyen (coronaires, rénales, cérébrales) cause l'ischémie progressive et donc l'hypoxie des territoires irrigués par l'artère. L'installation progressive de cette sténose permet souvent l'organisation d'une circulation de suppléance (Asslah, 2008).

### 6.3.5) Les anévrismes :

Les anévrismes, qui sont des dilatations sacculaires segmentaires de l'artère avec amincissement de la paroi vasculaire, résultent de la destruction des lamelles élastiques et de la fibrose de la media. Les anévrismes de l'aorte abdominale sont les plus fréquents (Asslah, 2008).

### 6.3.6) L'hémorragie dans la plaque :

La dissection artérielle athéromateuse de l'aorte ou de ses branches principales se produit dans l'épaisseur de la media (**Figure n°8**) (Asselah, 2007).



**Figure n°8:** Schéma évolutif des lésions d'athérosclérose sur une coupe histologique de paroi artérielle (Asslah, 2008)

## 7) Les facteurs de risques :

### 7.1) Age et sexe :

Évidemment, les facteurs de risque ne peuvent pas être corrigés, cependant, il est largement démontré que l'hormonothérapie substitutive réduit le risque de cardiopathie ischémique chez les femmes ménopausées (Haslett et al., 2000).



### **7.2) Facteurs génétiques :**

Les facteurs génétiques sont décisifs de façon nette dans l'athérosclérose. Le meilleur exemple l'augmentation de l'incidence de l'athérosclérose chez les sujets qui ont une hypercholestérolémie familiale. Homozygote et une hyperlipidémie mixte familiale. D'autres facteurs de risque comme l'hypertension et le Diabète, peuvent également être héréditaires et il est possible que les facteurs protecteurs, comme l'augmentation des HDL, puissent également être héréditaires, ce qui dans ce dernier cas est mal compris, Ceci doit donc faire inclure l'anamnèse familiale dans l'évaluation du risque d'un sujet donné. (Haslett et al., 2000).

### **7.3) L'hypertension :**

La pression artérielle est la mesure de la pression ou de la force qu'exerce le sang contre les parois des vaisseaux sanguins appelés artères.

Avec le temps, l'hypertension artérielle peut endommager les parois des vaisseaux sanguins et provoquer des cicatrices favorisant l'accumulation de plaques adipeuses qui peuvent rétrécir les artères et, plus tard, les obstruer. Elle peut aussi épuiser le cœur et, avec le temps, l'affaiblir. Une pression artérielle très élevée peut provoquer la rupture de vaisseaux sanguins à l'intérieur du cerveau et provoquer un AVC (Emmerich, 2000).

### **7.4) Consommation de tabac :**

Le tabagisme est une des causes majeure de la survenue des accidents vasculaires, il est responsable des lésions d'athérosclérose (Turpin et Bruckert, 1998).

La nocivité vasculaire du tabagisme provoque : des modifications plaquettaires, hyperagregabilité, hyper adhésivité, un trouble de l'équilibre lipidique avec une baisse du HDL-C et élévation des LDL-ox (Turpin et Bruckert, 1998).

Le risque de maladie coronarienne est multiplié par 3 chez un fumeur de 20 cigarettes et plus par jour (Krim, 1997).

### **7.5) Le diabète :**

Le diabète, qu'il soit insuline-ou non insuline dépendant, est un facteur de risque majeur d'athérosclérose. La prévalence du diabète est en augmentation régulière; estimée à 4% en 1995 elle devrait atteindre 5.4% en 2025. Dans le monde le nombre d'adultes diabétiques passera ainsi de 135 millions à 300million. Le diabète multiplie le risque coronaire par 2.3 (étude prospective parisienne) et chez la femme une augmentation du

risque du moins similaire est observée dans d'autres études. Le risque d'accidents vasculaires cérébraux est également augmenté chez le diabétique (Emmerich, 2000).

Dans l'étude de Framingham, l'incidence d'accident ischémique cérébral était multipliée par 2.5 à 3.5 chez le sujet des sexes âgés de 45 à 74 ans (Emmerich, 2000).

Les liens entre diabète et athérosclérose sont complexes et encore mal compris et rien ne singularise l'athérosclérose du diabétique. Le diabète modifie le profil lipidique, avec une augmentation des modifications des LDL qui sont plus denses et plus thermogènes. Le diabète est associé à un effet proagrégant plaquettaire, à une augmentation du facteur VII et surtout de PAL-1 responsable d'une hypo fibrinolyse. La glycation des apolipoprotéines et aussi des protéines de la matrice vasculaire pouvait jouer un rôle physiopathologique important on observe également chez les diabétiques une augmentation de la sécrétion de certains facteurs de croissance des altérations fonctionnelles des leucocytes avec une augmentation de leur adhérence à l'endothélium. Le rôle de l'insulinorésistance et de hyperinsulinémie comme facteur altérageur reste très discuté (Emmerich, 2000).

#### **7.6) L'hypercholestérolémie :**

C'est certain le facteur de risque dont le lien est mieux établi avec l'athérosclérose. La relation entre cholestérolémie et athérosclérose est exponentielle, sans seuil limite. Cette notion est retrouvée dans toutes les études épidémiologiques, quels que soient le sexe et le pays étudié. Trois types d'évidence épidémiologique ont permis d'étayer le rôle d'une élévation du cholestérol comme facteur de risque d'athérosclérose. La première évidence provient de la comparaison de la mortalité coronaire en fonction des cholestérolémies observées dans différents pays. Le second type d'évidence épidémiologique provient de l'étude des populations japonaises ayant migré de leur contrée natale à faible risque coronaire vers les îles Hawaï ou à San Francisco ou États-Unis. Le troisième type d'études épidémiologiques est plus classique et compare, au sein des sujets d'un même pays, la relation entre la cholestérolémie et la survenue d'événements cardiovasculaires dans des enquêtes prospective qui se sont déroulées sur six à trente ans. La relation entre cholestérolémie et athérosclérose est retrouvée essentiellement au niveau coronaire et qu'en ce qui concerne le lien avec les accidents vasculaires cérébraux il n'y a pas d'association démontrée (Emmerich, 2000).

La relation entre cholestérolémie et maladie cardiovasculaire est forte, continué et exponentielle, sans valeur seuil qui sépare une zone de fort risque d'une zone de faible risque, selon une courbe similaire à celle de l'hypertension artérielle (Emmerich, 2000).

La relation entre augmentation de la cholestérolémie et morbidité ou mortalité coronaires s'observe dans toutes les populations, y compris chez celles ayant une cholestérolémie basse et une mortalité coronaires assez faible. Cette relation est indépendante des autres facteurs de risque. La relation entre cholestérolémie et accidents vasculaires cérébraux n'apparaît pas positive, prenant parfois une courbe en U et est même parfois négative. En fait le risque lié aux hypercholestérolémies est porté par le cholestérol lié aux lipoprotéines de basse densité LDL (Emmerich, 2000).

### **7.7) Obésité :**

Le risque de cardiopathie ischémique augmente lorsque le poids dépasse 20p.100 de la normale. L'obésité peut particulièrement accélérer l'athérosclérose chez les sujets de moins de 50ans. Elle est généralement associée à l'hypertriglycéridémie, l'hypercholestérolémie, l'intolérance au glucose et l'hypertension. Le glycocalyx et les protéoglycanes qui entourent les cellules musculaires lisses se contractent et maintiennent le tonus de la paroi artérielle lorsque le sang circule à chaque systole et diastole.

L'endothélium constituée des cellules tapissant l'artère représente l'interface avec les cellules sanguines.

Différents types de cellules sanguines (les plaquettes, les monocytes et les lymphocytes) peuvent interagir à ce niveau et développer des lésions d'athérosclérose dans des circonstances appropriées le rôle potentiel de ces cellules dans l'athérogénèse est envisagé plus bas (Claude et al, 1997).

**1) Diagnostique :**

Lorsqu'il existe une atteinte vasculaire authentifiée, il faut rechercher d'autres localisations dans les territoires principaux (cœur, cerveau, rein, membres inférieurs) (Luyt, 2005).

**1.1) Interrogatoire :**

C'est le temps essentiel de l'examen. Il faut faire préciser l'existence de facteurs de risque (QS) et rechercher des signes de retentissement:

- Au niveau cardiaque : recherche d'un angor d'effort, d'un angor de repos (Luyt, 2005).
- Au niveau neurologique: recherche d'antécédents d'AVC, des signes évocateurs d'AIT (Luyt, 2005).
- Au niveau périphérique: recherche d'une claudication intermittente, d'un angor mésentérique.

**1.2) Examen physique :**

Il complète l'interrogatoire. C'est la recherche de l'abolition d'un ou plusieurs pouls périphériques, un souffle sur les trajets vasculaires (carotidiens, sous claviers, iléo-fémoraux et artères rénales) (Luyt, 2005).

On recherchera systématiquement l'existence d'un anévrisme de l'aorte abdominale (présence d'une masse battante, parfois soufflante mais surtout expansive intra-abdominale) (Luyt, 2005).

**1.3) Examen complémentaires :**

Ils seront prescrits en fonction des données de l'interrogatoire et de l'examen clinique, des circonstances de découverte de la maladie athérosclérose et du projet thérapeutique.

-Par exemple, la découverte d'un angor d'effort stable chez un patient de 85 ans sans autre symptomatologie clinique ne doit pas conduire à un bilan exhaustif (Luyt, 2005)

-A l'inverse, un bilan le plus complet possible doit être effectuée chez un sujet chez qui on découvre un anévrisme de l'aorte abdominale sous-rénale chirurgical : coronarographie, échodoppler des vaisseaux du cou et des artères rénales, artériographie des membres inférieurs (Luyt, 2005).

-D'une façon générale, on effectuera en première intention, en plus de l'ECG systématique, des examens non invasifs guidés par la clinique (échodoppler) (Luyt, 2005).

-Les examens plus agressifs (artériographie coronarographie ....) seront envisagés en fonction du contexte, et surtout si un geste de revascularisation (angioplastie ou chirurgie) est envisagé (Luyt, 2005).

## **2) Traitement de la maladie :**

### **2.1) Traitement antiagrégant plaquettaire ou anticoagulants :**

C'est la base du traitement de tout patient athéromateux. Le but de ce traitement est d'éviter les complications thrombotiques (thrombose sur ulcération de plaque, supra) (Luyt, 2005).

### **2.2) Traitement médicamenteux spécifique :**

Il s'agit du traitement de l'angine de poitrine (cf. question), du traitement de l'artérite des membres inférieurs (QS) (Luyt, 2005).

### **2.3) Revascularisation :**

Elle doit être si possible le plus souvent conservatrice. Avec le développement des techniques de revascularisation endocavitaire, l'angioplastie, lorsqu'elle est possible, est technique de choix chez ces patients fragiles. Elle peut être effectuée (lorsque les lésions s'y prêtent) dans presque tous les territoires: coronarien, carotidien, iléo-fémoral, rénal...etc

Une chirurgie combinée peut être envisagée chez certains patients chez qui des gestes d'angioplastie sont techniquement impossibles (par exemple, pontage aorte-coronarien et endartériectomie carotidienne pendant le même temps opératoire) (Luyt, 2005).

### **3) Prévention des maladies coronariennes :**

La prévention coronarienne a pour but de réduire les facteurs responsables de l'apparition et de développement des lésions artérielles (Luc et al., 1991).

Deux stratégies sont mise en œuvre:

#### **3.1) La prévention primaire :**

Permettant de détecter les sujets à haute risque susceptible d'être atteint d'une maladie cardio-vasculaire (5 à 10 ans) (Luc et al., 1991).

La prévention primaire s'adressant à des sujets n'ayant jamais eu de complication coronarienne liée à l'athérosclérose (Turpin et Bruckert, 1999).

#### **3.2) La prévention secondaire :**

Diminuant les facteurs de risque connus au sein de la population (Luc et al., 1999).

#### **3.3) L'équilibre alimentaire :**

L'équilibre alimentaire est considéré comme une étape prioritaire dans la prévention coronarienne.

- **Le contrôle de poids :**

La réduction de la cholestérolémie liée seulement à la réduction pondérale est en règle générale modeste, une méta-analyse récente permet de prédire une réduction de 0.0089 g/l du LDL-C par Kg du poids perdu (Paillard, 1999).

Les mesures diététiques permettent de ralentir la progression de l'athérosclérose, en agissant sur les facteurs favorisants en réduisant la cholestérolémie totale et la fraction LDL et en apportant l'alimentation des micros nutriments protecteurs (antioxydants), vitamine C et E, caroténoïdes (Finetin, 2001).

- **L'apport lipidique :**

Augmenter la consommation d'acides gras insaturés (poisson gras, huiles d'olive ...) et réduire l'apport des acides gras saturés et hydrogénés (viande, fromage, beurre ...) (Finet in, 2001). L'apport du CH alimentaire doit être réduit à 30 mg/l (Bruckert et al., 2000).

- **L'apport de fibres alimentaires :**

Augmenter l'apport de fibres alimentaires végétales (fruits, légumes...) (Finet in, 2001).

Il semble donc que les fibres alimentaires peuvent exercer un effet indirect sur les lipides sériques. En augmentant le flux net du CH vers les tissus et leur transformation en acides biliaires (Rautureau et al., 1983).

- Limiter la consommation d'aliments à indice glycémique élevé (Finet in, 2001).
- L'apport protéique est recommandé de 15 à 20 % de la ration calorique totale. Le recours au poisson ou à des viandes maigres permet d'atteindre cet objectif sans augmenter la consommation lipidique (Bruckert et al., 2000).
- La consommation d'alcool à dose importante est annulée du fait l'augmentation des TG, et serait un facteur de risque pour l'hypertension artérielle (Benlian, 1998).
- La prévention coronarienne ne serait efficace que si le sujet à renoncé au tabac.

**1) Objectif :**

Pour réaliser le projet de fin d'études qui traite le problème d'athérosclérose et ses causes, nous avons fait un stage au laboratoire d'E.P.S.P de Ferdjioua pour savoir la méthode de dosage de l'un de ces facteurs de risque « le cholestérol ».

**2) Description de laboratoire :**

Il est constitué de plusieurs chambres qui permettent de réaliser plusieurs examens :

- Chambre Sérologie.
- Chambre de Biochimie.
- Chambre d'hématologie.
- Chambre Bactériologie.

Chaque chambre contient des matériaux spécifiques sous la commande d'un groupe des laborantins qui travaillent avec coordination et organisation entre eux.

Le dosage de cholestérol se fait dans la chambre de la biochimie par des Appareils et Méthode qu'on va élucidée par la suite.

**3) Matériel et Méthodes :****3.1) Matériel :****3.1.1) Matériel Biologique :**

Le sérum est obtenu par centrifugation du sang.

**3.1.2) Autre matériel utilisé :**

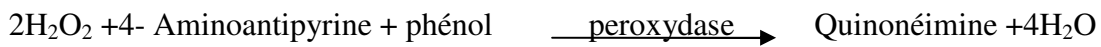
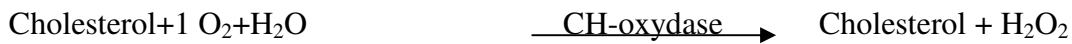
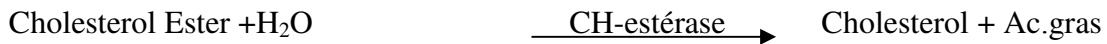
Au cours de cette étude nous avons utilisé: une centrifugeuse de type «jouan» pour la séparation de sérum, les micropipettes et leur emboux (Bleu et jaune) pour le prélèvement, un bain marie à fin de favoriser les réactions enzymatiques de l'échantillon, les cuves et un spectrophotomètre de type «jouan» et une minuterie.

**3.2) Méthodes :****3.2.1) Dosage de cholestérol total :**

- **Principe :**

Le CH total est dosé par une méthode colorimétrique enzymatique (Alain et al., 1974). Le CH libre ainsi que le CH estérifié présent dans l'échantillon donnent selon les réactions couplées montrées ci-dessous, un complexe coloré quantifiable par spectrophotométrie





La quantité de quinonéimine formée est proportionnelle à la concentration du CH.

• **Réactifs :**

Réactif 1: solution Tampon	Pipes PH 6,9	32m mol/l
	Phénol	28 m mol/l
Réactif 2: enzymes	4Amino-antipyrine	0,5 m mol/l
	Peroxydase	>0,8u/ml
	Cholestérol oxydase	>0,1 u/ml
	Cholestérol estérase	>0,2 u/ml
Réactif 3: étalon	Cholestérol	200mg/dl

• **La procédure :**

Placer le réactif du travail pendant quelques minutes à température ambiante, puis pipeter dans des tubes à essais le blanc, l'échantillon et l'étalon suivant les volumes indiqués dans le tableau ci-dessous:

	Blanc	Etalon	Echantillon
Etalon de cholestérol	-	1 $\mu$ l	-
Echantillon	-	-	10 $\mu$ l
Réactif de travail	1,0 ml	1,0ml	1,0ml

La vérification de la manipulation de la qualité de réactif est prise en charge par le control

Bien agiter et incuber les tubes pendant 10 minutes, à température ambiante (16-25°C) ou pendant 5 minutes à 37° C. on passe à la lecture de la D.O. de l'étalon et l'échantillon en comparaison avec le blanc à 500 nm.

La couleur est stable au moins 2 heures.

Le résultat est donné par la formule suivante:

$$CT = \frac{D.O \text{ dosage Echantillon}}{D.O.Etalon} * n$$

.n : 2g/l=200mg/dl, n= 5, 17 m mol / l.

CT : cholestérol total.

D.O : densité optique.

.n : concentration de l'étalon.

• Valeurs normales :

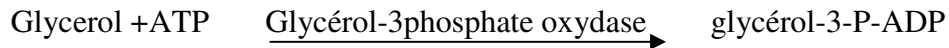
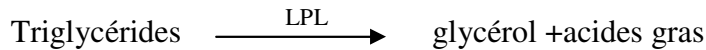
Age	Homme		Femme	
	mmol/l	g/l mg/dl	mmol/l	g/l mg/dl
0-14 ans	4.13-5.81	1.60-2.25 160-225	4.13-5.68	1.60-2.20 160-220
15-19 ans	3.87-5.55	1.50-2.15 150-215	3.87-5.42	1.50-2.10 150-210
20-44 ans	3.35-5.95	1.30-2.30 130-230	4.00-6.20	1.55-2.40 155-240
45-59 ans	3.48-6.45	1.35-2.50 135-250	4.00-6.58	1.55-2.55 155-255
>60 ans	3.61-6.86	1.40-2.65 140-265	3.61-6.86	1.40-2.65 140 265

**Tableau n°1:** Le cholestérol Total (Fédération Française de Cardiologie, 2005).

**3.2.2) Dosage des triglycérides :**

• Principe:

Les triglycérides sont enzymatiquement Hydrolysés en glycérol et acides gras libres par l'action de lipoprotéine lipase (LPL). Le glycérol libéré est ensuite transformé selon les réactions suivantes:



Donc le glycérol obtenu est dosé par la méthode de Young et Pasteur (1975).

• **Réactifs :**

Réactif 1: solution Tampon	Tampon Pipes pH 7,5 Chloro-4-phénol
Réactif 2: enzymes	Lipoprotéine lipase                      150000 u/l Glycerol Kinase                              500 u/l Glycerol 3-p-.oxydase                      2500 u/l Peroxydase                                      440 u/l 4-Aminoantipyrine                              0,1 m mol/l ATP    0,1 m mol/l
Réactif 3: étalon	Etalon glycérol

La solution de travail est obtenue en mélangeant les deux réactif 1 et 2 par retournements successifs, la stabilité de la solution de travail est variable d'une semaine à 20-25°C et de quatre semaines à 2-8°C.

• **Procédure :**

	Blanc	Standard	échantillon
Réactif de travail	1 ml	1ml	1ml
Standard	-	10µl	-
Echantillon	-	-	10µl

Les différents tubes sont mélangés et incubés pendant 5 minutes à 37 °C ou minutes à 20 à 25°C.

Les absorbances sont mesurées à 505 nm, la coloration est stable pendant 30 minutes.

Le résultat est donné par la formule suivante :

$$TG = \frac{D.O. \text{ Echantillon}}{D.O. \text{ Standard}} * n$$

n : 2g/l=200mg/dl

TG: Triglycerides.

• **Valeurs normales :**

Homme	mmol/l : 0.50 – 2.00	g/l : 0.45 – 1.75 mg/dl : 45 - 175
Femme	mmol/l : 0.40 – 1.60	g/l : 0.35 – 1.40 mg/dl : 35 - 140

**Tableau n° 2 :** Les triglycérides (Fédération Française de Cardiologie, 2005).

### 3.2.3) Dosage du LDL – cholestérol

• **Principe :**

Les lipoprotéines de faible densité (LDL) Présent dans l'échantillon précipitent en présence de sulfate de polyvinyle. La concentration de LDL-CH est calculée en faisant la différence entre les valeurs du cholestérol dans le sérum et dans le surnageant obtenue après centrifugation à 3000-5000 tours pendant 10 minutes. Enfin le cholestérol est quantifié spectrophotométriquement , grâce aux réactions déjà citées dans le dosage du CH, selon la méthode d'Assmann (1984).

• **Réactifs :**

20 ml: sulfate de polyvinyle 3 g/l

Polycitrylène glycol 3 g/l

Réactif du cholestérol

• **Procédure :**

Pour la précipitation on pipete dans des tubes à centrifugeuse l'échantillon à analyser .

Echantillon	0,2 ml
Réactif	0,1 ml

Agiter et laisser pendant 15 minutes à température ambiante, puis centrifuger pendant 15 minutes à un minimum de 4000 tours par minute, le surnageant est recueilli pour la colorimétrie, placer le réactif de cholestérol à température ambiante puis pipeter dans des tubes essais.

	Blanc	Etalon	Echantillon
Eau distillée	20µ l	-	-
Etalon cholestérol	-	20µl	-
Surnageant échantillon	-	-	20µl
Réactif de cholestérol			

Bien agiter et incuber les tubes pendant 30 minutes de 16 à 25° Cou pendant 10 minutes à 37 ° C.

Enfin lire l'absorbance de l'étalon et l'échantillon face au blanc à 500 nm, la couleur est stable au mois 30 minutes.

Le résultat est donné par la formation suivante :

$$\frac{D.O.Echantillon}{2D.O.Etalon} \cdot 1,5 \cdot 200 = \text{mg/dl Cholestérol dans le surnageant}$$

LDL-c = cholestérol total – cholestérol dans le surnageant en considérant que le facteur de dilution de l'échantillon est 1,5 et que la concentration de l'échantillon est de 200 mg/dl

A cause du manque de donnée relative à LDL-C (bilan incomplets) de certaines personnes, on a utilisé la méthode de friedewald (turpin et brukert, 1999) qui est basée sur la formule suivante:

$$\text{LDL-cholesterol} = \text{CT-HDL-cholesterol} - \frac{TG}{5}$$

Cette formule est valable à condition que les Tg soient inférieures à 4g/l

• Valeurs normales :

Homme	mmol/l: 2.84 – 4.13	g/l : 1.10 – 1.60	mg/dl : 110-160
Femme	mmol/l: 2.58 – 3.87	g/l : 1.00 – 1.50	mg/dl : 100-150

**Tableau n°3:** Le cholestérol LDL « mauvais » (Fédération Française de Cardiologie, 2005)

**3.2.4) Dosage du HDL-cholestérol :**

• Principe :

Les lipoprotéines de basse densité (LDL, VLDL) et les CM contenus dans l'échantillon de sang sont précipitées par l'addition d'acide phosphotungstique en présence d'ions magnésium.

Le surnageant obtenu après centrifugation contient les lipoprotéines de haute densité (HDL) dont le cholestérol est dosé par les réactifs cholestérols enzymatique selon la méthode de Virella et al. (1977).

• Réactifs :

- **Réactif précipitant:** - acide phosphotungstique 0,55 mm l/l  
- Chlorure de magnésium (MGCL<sub>2</sub>6CH<sub>2</sub>O) 25 mm l/l
- **Calibration HDL –C:** cholestérol libre+estérifié 1,29 mol/l ou 0,5 g/l
- **Réactif du cholestérol.**

• Procédure :

On pipette l'échantillon dans des tubes secs à centrifugeuse

Echantillon	200µ l
Précipitant dilué	500 µ l

Mélanger et laisser reposer pendant 10 minutes à température ambiante, centrifuger ensuite pendant 10 minutes à 400 tours par minute ou 2 minute à 12000 tours par minute on obtient un précipité dont on récupère le surnageant afin de doser le HDL-C le peut être conservé jusqu'à 5 jours entre +2 et 25° C.

Pour le dosage de cholestérol on prépare la même solution décrite dans la technique de surnageant dosage de CH dans des tubes secs on distribue successivement les réactifs selon les conditions opératoire du tableau ci-dessous.

	Blanc	Etalon	échantillon
Eau distillée	100 µl	-	-
Surnageant	-	-	100 µl
Etalon	-	100 µl	-
Réactif	-	1000 µl	1000 µl

Mélanger les tubes , incuber pendant 10 minutes à 20-25°C ou pendant 5 minutes à 37°C , mesurer l'absorbance à 505nm de l'étalon et l'échantillon contre le blanc réactif dans les 60 minutes qui suivent le résultat est donné par la formule suivante:

$$\text{HDL} - c = \frac{\text{D.O.Echantillon}}{2\text{D.O.Etalon}} * n$$

$n = 1,12 \text{ mmol/l}$  ou  $n = 0,55 \text{ g/l}$ . les valeurs de l'étalon doivent être multipliés par 3,5 pour compenser l'effet de dilution du sérum l'étape précipitation.

• Valeurs normales :

Age	Homme			Femme		
	mmol/l	g/l	mg/dl	mmol/l	g/l	mg/dl
0-19 ans	0.80-1.22	0.31-0.47	31-47	1.06-1.80	0.41-0.70	41-70
20-49 ans	0.96-1.68	0.37-0.65	37-65	1.29-2.12	0.50-0.82	50-82
50-59 ans	1.09-1.68	0.42-0.65	42-65	1.50-2.40	0.58-0.92	58-92
>60 ans	1.03-1.76	0.40-0.68	40-68	1.55-2.45	0.60-0.94	60-94

**Tableau n°4 :** Le cholestérol HDL « bon » (Fédération Française de Cardiologie, 2005).

## *Conclusion :*

Les deux derniers siècles sont marqués par plusieurs progrès pour diminué la morbidité et la mortalité par l'athérosclérose. Il y a des approches médicamenteuses qui permettent de modifier les chiffres lipidique et d'empêcher l'accumulation du cholestérol ou diminuer l'inflammation de la paroi artérielle.

Il y a aussi le dosage des anticorps anti phospholipides qui permet le dépistage des maladies thromboemboliques.

À l'heure actuelle, l'Objectif n'est pas atteint et la morbidité et la mortalité reste les mêmes.



## *References*

1. Asselah F., (2007). Bases anatomopathologiques des maladies, office des publications universitaires ; p 83-87.
2. Assmann G., (1984). cholestérol LDL Réactif précipitant, Clin Chim Acta. 140:77
3. Audigie C. et Zonszain F., (1991). Biochimie structurale, nouvelle édition, doin éditeurs- paris ; p246, 250.
4. Benlian P., (1998). Les Hyperlipoprotéines, paris.
5. Bennet C. et Plum F., (1997). Médecine Interne, science Flammarion ; p292-293.
6. Besse B. Lellouche N. et Attias D., (2006). Cardiologie et maladies vasculaires, epreuves nationales classants, paris ; p1.
7. Bruckert E. Brun J. et Delachay., (2000). Pris en charge du patient hyperlipidémique, données épidémiologiques et aide Médicale dans la démarche décisionnelle, Ed, paris ; p 39-51-53.
8. Cachera J.P. Bourassa. ; et Bourassa M.G., (1985). Les maladies coronaire, Flammarion médecine sciences ; p122-123.
9. Emmerich J. et Bruneval P., (2000). l'athérosclérose, Jaulm libbey eurotext, paris ; p 1-8.
10. Finetin M. (2001). L'Athérosclérose.
11. Hames B.D., Hooper N.N. et Haughton J.D., (2000). L'essentiel en Biochimie, département de biochimie et biologie moléculaire university of Leeds, Leeds, UK, paris; p318, 319,321.
12. Haslett E.R. Chilvers J.A.A. et Hunter N.A., (2000). Davidson médecine interne, 18<sup>e</sup> édition, Maloine Paris; p250.
13. Hennen G. Binet A., (2006). Biochimie approche bioénergétique et médical, 4<sup>e</sup> édition, Dunod, paris ; p312.
14. Henry weil J., (2001). Biochimie générale, 10 édition, Dunod, paris; p322-323.
15. Kamoun P. Lavoine A. Deverneuil H. et Mainard J., (2003). Biochimie et biologie moléculaire, Flammarion ; p68.
16. Kessous C., (2009). Biochimie structurale, 11<sup>e</sup> édition office des publications universitaires ; p153, 154, 155.
17. Luyt C.E., (2005). cardiologie. athérome : épidémiologie, physiopathologie, la collection Hippocrate ; p1-9-128.

18. Marielehn J., (2007). Biochimie et biologie moléculaire, dunod, paris ; p 565 - 567- 569.
19. Paillarol A., (1999). Bénéfice d'une supplémentation en acides gras polyinsaturés et en vitamine E.
20. Rautureau J. Coste T. H. et karse nti P., (1983). Effet des fibres alimentaires sur le métabolisme du cholestérol, coh, NuRR ; p 84-86.
21. Turpin G. brukert E., (1999). Hypercholestérolémie, Masson. Paris ; p56-57-93.

## **Résumé :**

L'athérosclérose, maladie multifactorielle, est un processus de vieillissement de l'artère avec accumulation de lipides (graisses) et de dépôts de calcaire, le tissu devient fibreux, donnant lieu à un épaississement et à un durcissement de la paroi de l'artère. La formation d'un caillot sanguin (athérombose), dans un vaisseau atteint par l'athérosclérose, est à l'origine de la plupart des maladies cardiovasculaires.

Les anomalies du métabolisme du cholestérol et des lipoprotéines, objet principal de notre mini-projet, constituent cependant une cause essentielle d'athérosclérose, qui reste jusqu'à nos jours sans traitement efficace.

**Mot clés :** athérosclérose, cholestérol, facteur de risque, maladie cardiovasculaire métabolise des LP.

## **Summary :**

The atherosclerosis, is a disease of multifarious factors, is the ageing process of the artery with the accumulation of lipids with leads to the sediment of fur. The thickness and hardening of the artery's wall the formation of a bloody curd (atherothrombosis) in a vessel caused by the atherosclerosis. It is the origin malities of metabolism of cholesterol and lipoproteins, the main purpose of cholesterol and lipoproteins, the main purpose of this principle. Project, is the direct reason of the atherosclerosis that stays up to now without effective treatment.

**Key words :** atherosclerosis, cardiovascular, cholesterol, factor of risk, metabolism of lipoproteins.

## **ملخص:**

تصلب الشرايين هو مرض متعدد العوامل يؤدي إلى شيخوخة الشريان مع تجمع الليبيدات وترسباتها. النسيج يصبح ليفيا مسببا سماكة وصلابة جدار الشريان. تشكل خسارة الدم في الوعاء الناتجة عن تصلب الشرايين هي أصل مصدر معظم أمراض القلب الوعائية. اختلال الاستقلاب في الكوليستيرول والليبيروتينات- الهدف الأساسي لهذا المشروع هو السبب الرئيسي لهذا المرض الذي يبقى لحد اليوم بدون علاج فعال.

**كلمات المفتاح :** استقلاب الليبوبروتينات- أمراض القلب الوعائية- تصلب الشرايين - عوامل الخطورة- - كوليسترول.