

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة أبي بكر بلقايد- تلمسان
Université Aboubakr Belkaïd- Tlemcen –
Département de Biologie
Laboratoire de Chimie Analytique et d'Electrochimie



Mémoire

Présenté par

HEDEILI Asmaa

Et

MEDJAOUI Samia

En vue de l'obtention du

Diplôme de Master

En Biologie Moléculaire et cellulaire

Thème

Activité de la glutathion peroxydase érythrocytaire sur des sujets atteints de maladies cardiovasculaires dans la wilaya de Tlemcen.

Soutenu le 30 juin 2020, devant le jury composé de :

Président	Mr HAREK Yahia	Professeur	Université de Tlemcen
Examinatrice	M ^{me} DALI-SAHI. M	Professeur	Université de Tlemcen
Encadreur	M ^{me} DENNOUNI-MEDJATI. N	MCA	Université de Tlemcen

Année universitaire 2019/2020

Remerciements

Louange et Gloire à ALLAH le Miséricordieux et Le Tout Puissant pour m'avoir donné la chance et nous aidés pour la poursuite de nos études en nous guidant dans nos travaux

*Nous tenons à remercier tout d'abord notre encadreur **M^{me} Medjati Nouria** Maitre de conférence A au département de biologie à la faculté des sciences de la Nature et de la Vie, des sciences de la Terre et de l'Univers, Université Abou –Bakr Belkaid Tlemcen .*

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

*Nos remerciements s'adressent à **Monsieur Harek Yahia** , membre de jury pour avoir pris de votre temps et nous avoir fait l'honneur de présider ce jury.*

*Nos sincères remerciements s'adressent à **M^{me} SAHI-DALI YUCEF.M** Maitre de conférence A au département de biologie à la faculté des sciences de la Nature et de la Vie, des sciences de la Terre et de l'Univers, Université Abou –Bakr Belkaid Tlemcen. Qu'elle a accepté d'examiner ce travail, qu'elle trouve ici l'expression de toutes nos reconnaissances.*

*A **Monsieur BELHADJ Moussa** doctorant en biologie pour ses orientations,ses idées, son grand aide ,ses encouragements et ses conseils judicieux tout le long de la réalisation de ce travail.*

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

Dédicace

Au terme de ce travail, je remercie ALLAH, DIEU le tout puissant qui m'a donné la patience et le courage pour accomplir ce travail.

A mes très chers parents, je vous dois ce que je suis aujourd'hui grâce à votre confiance, à votre patience et vos innombrables sacrifices.

Que ce modeste travail, soit pour vous montrer que vos efforts ne furent pas vains.

A mes chers frères, Rachid et Nabil pour leurs aimables encouragements.

A ma très chère cousine Wafaa, qui était toujours présente à côté de moi afin de m'encourager, me soutenir et pour m'aider surtout moralement.

A ma chère binôme Samia qui m'a soutenue pour réaliser ce modeste travail.

A mes tantes, mes oncles, mes cousins et cousines pour toute l'affection qu'ils m'ont donnée et pour leurs encouragements.

Une énorme dédicace pour ma grand-mère et mon grand-père pour vos prières et votre soutien son fille.

A mes très chères amies (Wafaa, Imen, Samia, Zineb, Faiza, Nassima, Manel, Ikram), en témoignage de l'amitié sincère qui nous a liées et des bons moments passés ensemble.

Je vous dédie ce travail en vous souhaitant un avenir radieux et j'espère de tous mon cœur que notre amitié durera éternellement.

A tous ce qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce modeste travail.

Asmaa

Dédicace

Je dédie cette thèse à ...

A mes parents : Grâce à leurs tendres encouragements et leurs grands sacrifices. Aucune dédicace ne pourrait exprimer mon respect, ma considération et mes profonds sentiments envers eux.

A mon marie Youcef et sa famille Tes sacrifices, ton soutien moral et matériel, ta gentillesse sans égal, ton profond attachement m'ont permis de réussir mes études

A mes frères, les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous.

A ma sœur Ikram qui a toujours été à mes côtés je lui souhaite tout le bonheur du monde

A ma chère Asma et à toute sa famille

A mes amies de toujours

(Zineb,Manel,Faiza,Nassima,Asma,Imene,Ismahane,Zineb,Bouchra,Amina,Jihene,Abir) :
En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.

Samia

Résumé

Les maladies cardiovasculaires (MCV) sont un syndrome clinique complexe résultant d'interactions de facteurs de risque génétiques et environnementaux. Les facteurs de risque majeurs liés aux événements cardiovasculaires dans notre étude sont : l'âge, le sexe, l'IMC, l'hypertension artérielle et l'activité de la glutathion peroxydase érythrocytaire (GPX1). Plusieurs évidences lient la progression et le maintien de cette maladie à un déséquilibre entre les agents pro oxydants et antioxydants (Stress oxydatif). Les enzymes antioxydantes les plus mises en cause sont les glutathion peroxydases (GPXs). Notre travail consiste à déterminer la relation entre les MCV et la GPX1 chez 28 cardiopathes et 29 témoins dans la wilaya de Tlemcen. L'analyse statistique montre que la moyenne de l'activité de la GPX1 est significativement augmentée chez les patients par rapport aux témoins, avec une P-value de 0.001. Ce travail suggère que les cas peuvent être porteurs d'un polymorphisme génétique favorisant une expression élevée de la GPX1, ou bien en état de stress oxydatif intense.

Mots clés : maladies cardiovasculaires, facteurs de risque, stress oxydatif, glutathion peroxydase érythrocytaire (GPX1)

Abstract

Cardiovascular disease (CVD) is a complex clinical syndrome resulting from interactions of genetic and environmental risk factors, the major risk factors related to cardiovascular events in our study are: age, sex, BMI, l hypertension and the activity of erythrocyte peroxidase glutathione (GPX1). Several evidences link the progression and the maintenance of this disease to an imbalance between pro-oxidants and antioxidants (Oxidative stress). The antioxidant enzymes, glutathione peroxidases (GPXs). Our work consists in determining the relation between the MCV and the GPX1 in 28 cardiopathes and 29 controls in the wilaya of Tlemcen. The statistical analysis shows that the average of the activity of the GPX1 is significantly increased in patients compared to controls with a (P = 0.001) respectively. This work suggests that cases can be carriers of a genetic polymorphism favoring a high expression of GPX1, or in a state of intense oxidative stress.

Keywords: cardiovascular disease, risk factors, oxidative stress, erythrocyte glutathione peroxidase (GPX1)

ملخص

أمراض القلب والأوعية الدموية هي متلازمة سريرية معقدة ناتجة عن تفاعلات عوامل الخطر الوراثية والبيئية ، وعوامل الخطر الرئيسية المرتبطة بأحداث القلب والأوعية الدموية في دراستنا هي: العمر ، الجنس ، مؤشر كتلة الجسم ، ارتفاع ضغط الدم ونشاط كريات الدم الحمراء الجلوتاثيون البيروكسيديز. تربط العديد من الأدلة تطور المرض والحفاظ عليه بعدم التوازن بين المؤكسدات ومضادات الأكسدة (الإجهاد التأكسدي). الإنزيمات المضادة للأكسدة ، الجلوتاثيون بيروكسيديز. مهمتنا هي تحديد العلاقة بين أمراض القلب والأوعية الدموية وجلوتاثيون بيروكسيديز 1 عند 28 من المصابين بأمراض القلب و 29 من الضوابط في ولاية تلمسان. يظهر التحليل الإحصائي أن متوسط نشاط كريات الدم الحمراء الجلوتاثيون على التوالي. شير هذا العمل إلى أن (P = 0.001) بيروكسيديز يزداد بشكل ملحوظ عند المرضى مقارنة بالضوابط مع الحالات يمكن أن تكون حاملاً لتعدد الأشكال الوراثي الذي يفضل التعبير العالي عن جلوتاثيون بيروكسيديز 1 ، أو في حالة إجهاد تأكسدي شديد

الكلمات المفتاحية: أمراض القلب والأوعية الدموية، عوامل الخطر، الإجهاد التأكسدي، الجلوتاثيون بيروكسيديز 1

Sommaire

Sommaire

Introduction	1
Synthèse bibliographique	4
I. Les glutathions peroxydases (GPXs)	4
1. Définition de GPXs	4
2. Les différents types de GPXs	4
3. Biosynthèse des GPX séléno-dépendantes	8
4. Le rôle de GPXs :	8
5. GPX et stress oxydatif	9
II- les maladies cardiovasculaires.....	9
1. Définition :	9
2. Les facteurs de risque :	10
Matériel et Méthodes	13
I. Population étudiée.....	13
1. Critères d'inclusion	13
2. Questionnaire.....	13
II. Prélèvements sanguins.....	13
III. Dosage de l'activité GPX1	13
1. Principe du dosage.....	13
2. Dosage de la GSHpx érythrocytaire	14
3. Dosage de l'hémoglobine	14
IV. Analyse statistique	15
Résultats et Interprétations	17
I. Description de la population	17
II. Facteurs de risque	17
1. Antécédents familiaux de MCV	17
2. Hypertension artérielle (HTA)	18
3. Diabète	19
III. Types de MCV	20

IV. Activité de la glutathion peroxydase érythrocytaire.....	21
Discussion	23
Conclusion	27
Référence bibliographiques	29
Annexes.....	36

Liste des figures

Figure 1. Répartition de la population (%) selon la présence ou l'absence des	18
Figure 2. Représentation des proportions (%) des patients atteints et non atteints par	18
Figure 3. Représentation des proportions (%) des patients diabétiques et non	19
Figure 4. Répartition de la population selon les types de MCV.....	20
Figure 5. Moyennes de l'activité de la GPX1 (U/g Hb) chez les cas et les	21

Liste des tableaux

Tableau 1. Les caractéristiques des GPXs séléno-dépendantes (Chabory., 2009).....	6
Tableau 2. Les caractéristiques des GPXs non séléno-dépendantes (Chabory., 2009).....	8
Tableau 3. les facteurs modifiables et non modifiables (Pascal et <i>al.</i> , 2006)	11
Tableau 4. Caractéristiques de la population d'étude	17

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique

ARNm : Acide ribonucléique messenger

AVC : Accident vasculaire cérébral

CHU : Centre hospitalier universitaire

CV : Cardiovasculaire

CysGPX : Glutathion peroxydase à cystéine

DA : dyslipidémie athérogène

ER : réticulum endoplasmique

ERO : espèces réactives de l'oxygène

FDR : Facteur de risque

GI : Gastro-intestinal

GI-GPX : glutathion peroxydase gastro-intestinal

GPX : Glutathion peroxydase

GPX1 : Glutathion peroxydase érythrocytaire

GSH : Glutathion

GSHpx : Glutathion peroxydases

GSSH : Glutathion sous forme oxydée

HTA : Hypertension artérielle

HDL-C: High density lipoprotein -cholestérol

IC : Insuffisance cardiaque

IDM : Infarctus du myocarde.

IMC: Indice de masse corporelle

LDL-C: Low density lipoprotein- cholestérol

MCV : Maladie cardiovasculaire

NADPH: Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate

ROOH: Hydroperoxyde

ROS: Espèces réactives d'oxygène

Sec: Sélénocystéine

SNP: Single-nucleotide polymorphism

tBOOH : Tert-Butyl hydroperoxide

Trx: Tryptophane

Introduction

Introduction

Les espèces réactives de l'oxygène (ROS), comme le superoxyde et le peroxyde d'hydrogène, sont générées dans toutes les cellules par des sources mitochondriales et enzymatiques. Sans contrôle, ces espèces réactives peuvent causer des dommages oxydatifs à l'ADN, aux protéines et aux lipides membranaires (**Lubos et al ., 2011**).

Le stress oxydatif représente un déséquilibre entre les espèces réactives de l'oxygène, la production et le système de défense antioxydant cellulaire. Dans les conditions de stress, les niveaux d'espèces réactives d'oxygène augmentent et, en raison de leur réactivité élevée, participent à diverses réactions chimiques. Ils sont impliqués dans les dommages cellulaires, la nécrose et l'apoptose via l'oxydation des lipides, des protéines et de l'ADN et elles provoquent également la dysfonction endothéliale, l'infiltration et l'activation de cellules inflammatoires(**DeMarchi et al.,2013**).Il est associé à plusieurs maladies dont les plus connues sont : la maladie d'Alzheimer, de Parkinson, le cancer et les maladies cardiovasculaires (**Robinson., 2019**).Les maladies cardiovasculaires (MCV) sont des entités complexes dotées de mécanismes physiopathologiques hétérogènes et l'augmentation du stress oxydatif a été considérée comme l'une des étiologies courantes potentielles (**Senoner et al., 2019**).

Les glutathion peroxydases (GPXs) sont des enzymes intracellulaires importantes qui décomposent les peroxydes d'hydrogène (H₂O₂) en eau, et les peroxydes lipidiques à leurs alcools correspondants principalement dans les mitochondries et parfois dans le cytosol. Chez l'homme, il ya huit enzymes GPXs (**Ighodaro et al ., 2019**).

La glutathion peroxydase érythrocytaire ou la GPX1 est un membre de cette famille. Elle a été la première sélénoprotéine découverte, ne contient qu'un seul résidu sélénocystéine dans le site catalytique, se trouve dans le cytosol, les mitochondries, et dans les compartiments intracellulaires du peroxysome (**Sonet et al., 2018**).C'est une enzyme antioxydante intracellulaire qui réduit enzymatiquement le peroxyde d'hydrogène en eau pour limiter ses effets nocifs(**Lubos et al., 2011**).De plus, la GPX1est impliquée dans le développement et la prévention de nombreuses maladies courantes et complexes, dont le cancer et les maladies cardiovasculaires (**Lubos et al., 2011**).

Au vu de ces données, notre travail sera divisé en trois parties dont la première partie devra contenir une étude bibliographique sur : les glutathion peroxydases, la GPX1, le stress oxydatif et les maladies cardiovasculaires. La deuxième partie sera consacrée à la méthodologie du travail. Et la dernière partie décrira les résultats de notre étude, ceci afin de tracer la relation entre l'activité de la GPX1 et les maladies cardiovasculaires.

Et nous clôturons ce travail par une conclusion récapitulant les connaissances acquises lors de ce travail suivie par des perspectives.

Synthèse bibliographique

Synthèse bibliographique

I. Les glutathions peroxydases (GPXs)

1. Définition de GPXs

La glutathion peroxydase (GPX) est une sélénoprotéine aux propriétés biologiques qui permettent la détoxification d'espèces réactives endogènes ou exogènes de l'oxygène ainsi que l'élimination des composés xénobiotiques dans les cellules.

C'est un enzyme antioxydant qui détoxifie le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) ou les hydroperoxydes lipidiques en utilisant des équivalents réducteurs obtenus de glutathion (Aashique., 2018).

2. Les différents types de GPXs

Il existe 2 types de GPXs

2.1. GPXs séléno-dépendantes

Cette classe est caractérisée par la présence d'une sélénocystéine dans leur site catalytique. La sélénocystéine (Sec) est un acide aminé où l'atome de soufre de la cystéine est remplacé par un atome de sélénium. C'est le 21^{ème} acide aminé codé par le codon UGA, qui est normalement considéré comme un signal d'arrêt (Song et al., 2014).

Elle comprend 5 glutathions peroxydases : GPX1, GPX2, GPX3, GPX4 et GPX6

- **GPX1 ou GPX érythrocytaire**

Elle a été identifiée en 1973 comme la première enzyme dépendante du Se chez les mammifères (Rotruck et al., 1973). Elle forme un homo-tétramère d'environ 88 kDa (22 kDa pour le monomère) et ne contient qu'un seul résidu sélénocystéine dans le site catalytique (Sonet et al., 2018). Elle se trouve dans le cytosol, les mitochondries, et dans les compartiments intracellulaires du peroxysome.

Cette sélénoenzyme est également capable de réduire les hydro peroxydes lipidiques. En raison de sa capacité de réduction des hydroperoxydes et de sa large abondance, elle a été largement considérée comme une enzyme antioxydante majeure (Matoušková et al., 2018 ; Sonet et al., 2018).

- **GPX 2**

La GPX2 est un homo-tétramère, elle s'exprime principalement dans l'épithélium du système gastro-intestinal (GI) (parfois appelé GI-GPX), l'œsophage et chez l'homme également dans le foie, le poumon, la vessie, la vésicule biliaire et le sein (**Kipp et al., 2015 ; Matoušková et al., 2018**).

Elle peut protéger contre l'absorption d'hydroperoxydes d'origine alimentaire et contribuer à la réponse immunitaire. Une éventuelle fonction anti-inflammatoire a été attribuée à la GPX2, joue également un rôle important dans l'embryogenèse, en particulier dans l'organogenèse (**Matoušková et al., 2018**).

La régulation de l'ARNm pour GPX-2 dans les lignées cellulaires en comparaison avec d'autres GPX indique qu'il s'agit d'une des protéines qui est bien préservée en cas de carence en sélénium. Cette enzyme peut être particulièrement importante dans la protection contre le cancer et les changements dans le tractus gastro-intestinal (**Arthur., 2001**).

- **GPX 3**

C'est la principale enzyme antioxydante du plasma, est un homo-tétramère, activement sécrétée dans le plasma sous forme de protéine glycosylée (**Brigelius et al., 2013**).

Elle est la seule isoforme extracellulaire de cette famille et donc cette protéine est détectable dans le plasma mais aussi dans d'autres fluides corporels extracellulaires tels que l'eau de la chambre de l'œil, le colloïde thyroïdien ou le liquide amniotique, elle est aussi synthétisée dans les reins et liée aux membranes basales de plusieurs tissus (**Brigelius et al., 2013**).Récemment, (**Schamberger et al., 2016**) ont démontré que la GPX3 est sécrétée par les cellules épithéliales bronchiques et est liée à la matrice extracellulaire.

La fonction du GPX3 est de piéger le H₂O₂ et les lipoperoxydes dans le plasma pour réduire le stress oxydatif systématique et maintenir la biodisponibilité de l'oxyde nitrique vasculaire(**Burk., 2011**).Elle réduit aussi les hydro peroxydes de phospholipides et contribue au statut antioxydant extracellulaire chez l'homme. De faibles niveaux de GPx3 augmentent le risque d'événements cardiovasculaires chez les patients avec une fibrillation d'essai et chez les personnes âgées (**Fundu et al., 2019**).

- **GPX4**

La GPX4 structurellement monomère, existe sous trois isoformes différentes qui sont synthétisées par l'utilisation de promoteurs individuels. Ces isoformes sont situées dans

le cytosol, les mitochondries, le noyau ou la membrane plasmique (**Brigelius-F et al ., 2013 ; Cardoso et al., 2017**). Elle partage le motif d'acides aminés de la sélénocystéine, de la glutamine et du tryptophane (triade catalytique) avec d'autres GPX (**Fundu et al., 2019**).

Initialement caractérisée comme une protéine inhibant la peroxydation lipidique, car la GPX4 protège les lipides membranaires contre l'oxydation et réduit diverses formes d'hydroperoxydes même si elles sont incorporées dans des biomembranes ou des lipoprotéines (**Brigelius-F et al ., 2013**). Elle réduit les lipides les plus complexes tels que les hydroperoxydes de phosphatidylcholine, les hydroperoxydes d'acides gras et le cholestérol (**Fundu et al ., 2019**).

Elle est non seulement située dans le cytosol mais également dans les compartiments membranaires dans un large spectre de types cellulaires, mais principalement dans les neurones, mitochondries (mGPX4) et noyaux des spermatozoïdes (**Kipp., 2017**). Sa fonction était largement étudiée dans le cerveau sain et dans le contexte des maladies neurodégénératives (**Cardoso et al ., 2017**).

- **GPX 6**

C'est un homologue proche de GPx3, c'est une sélénoprotéine homo-tétramérique chez l'homme mais un glutathion peroxydase à cystéine (CysGPX) chez les rongeurs et d'autres espèces. Jusqu'à présent, les informations sur GPx6 restent très limitées (**Matoušková et al ., 2018**).

Tableau 1. Les caractéristiques des GPXs séléo-dépendantes (**Chabory., 2009**)

GPXs	GPX1	GPX2	GPX3	GPX4	GPX6
Structure	Homo-tétramère	Homo-tétramère	Homo-tétramère	monomère	Homo-tétramère
Localisation	Cytosol, Mitochondrie et les compartiments intracellulaires du peroxydase	Epithélium, l'œsophage, foie, les poumons, la vessie, la vésicule biliaire et le sang	Plasma et d'autres fluides corporels extracellulaires	Cytosol Mitochondrie, le noyau et la membrane plasmique	Epithélium

2.2. GPXs non séléno-dépendantes

Les trois autres isoformes : GPX5, GPX7 et GPX8 contiennent de la cystéine au lieu de la sélénocystéine(Sec) dans le centre actif (**kipp ., 2017**).

- **GPX 5**

La GPX5 est un enzyme homo-tétramérique, indépendant du sélénium (**Rejraji et al ., 2002**). Elle est spécifiquement exprimée dans l'épididyme de l'appareil reproducteur masculin chez les mammifères et est régulée par les androgènes (**Fundu et al ., 2019**).Elle joue un rôle dans la protection des membranes des spermatozoïdes contre les effets néfastes de la peroxydation lipidique et / ou dans la prévention de la réaction prématurée de l'acrosome(**Fundu et al.,2019**).

En général, la GPX5 protège le sperme des attaques médiées par le peroxyde. Une forte réduction du GPX5 participe à la vulnérabilité du sperme humain au stress oxydatif (**Taylor et al ., 2013**).

- **GPX 7**

La glutathion peroxydase 7 (GPX7) est une enzyme monomère du réticulum endoplasmique (ER) contenant un centre redox Cystéine (**Fundu et al ., 2019**).Elle présente une homologie avec la GPX4 du fait qu'elle détoxifie l'hydroperoxyde de phospholipide (**Nguyen et al., 2011**).

Elle catalyse le cycle de la peroxydase grâce à un mécanisme Cystéine dans lequel le glutathion (GSH) et les isomérases disulfures de protéines sont des substrats alternatifs, permettant une réactivité rapide avec la thiorédoxine (Trx) ou des protéines apparentées à la plupart des autres CysGPX. Parailleurs, elle protège les épithéliums œsophagiens et les cellules cancéreuses du sein du stress oxydatif (**Fundu et al ., 2019**).

Cette GPX est impliquée de manière significative dans le maintien de l'homéostasie redox et participe au bon repliement des protéines en tant que capteur / émetteur de stress intracellulaire pour transférer le signal à ses protéines en interaction (**Chen et al ., 2016**).

- **GPX8**

Le dernier membre de la famille GPX, GPX8 est une enzyme monomérique (**Ramming et al ., 2014**).

C'est une protéine du réticulum endoplasmique (ER) résidente qui introduit des liaisons disulfures dans les protéines naissantes via la protéine disulfure isomérase (**Fundu et al ., 2019**).Elle est considérée comme une enzyme abondante dans les poumons, car elle diminue pendant la pneumonie grippale et se stabilise lorsque le tissu pulmonaire commence à se

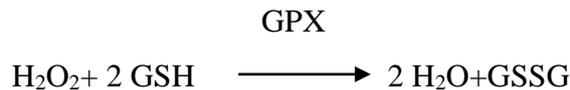
régénérer (Bosello et al., 2015), également considérée comme l'un des substrats cellulaires du virus de l'hépatite C (Morikawa., 2014).

Tableau 2. Les caractéristiques des GPXs non séléno-dépendantes (Chabory., 2009)

GPXs	GPX5	GPX7	GPX8
Structure	Homo-tétramère	Monomère	Monomère
Localisation	Epididyme Spermatozoïdes	Réticulum endoplasmique (ER)	Réticulum endoplasmique(ER)

3. Biosynthèse des GPX séléno-dépendantes

Les glutathions peroxydases permettent de transformer les espèces réactives de l'oxygène ERO (peroxyde d'hydrogène, hydroperoxyde lipidiques) en espèce non réactive (eau) par réduction, à l'aide de glutathion comme co-facteur réactionnel (Bothorel., 2011)



Cette réaction est très rapide, ce qui entraîne l'élimination du peroxyde d'hydrogène lorsque sa concentration est dangereuse (Bothorel., 2011).

Toutes fois à fin de fonctionner, les GPX séléno-dépendantes ont besoin de plusieurs enzymes secondaires (glutathion réductase et glucose-6-phosphate déshydrogénase) ainsi que de co-facteurs (glutathion réduit, NADPH et glucose-6-phosphate) afin de pérenniser leur action (Bothorel., 2011).

4. Le rôle de GPXs :

Elle peut catalyser des hydroperoxydes qui sont d'origine lipidiques ainsi permet d'éliminer le H₂O₂ qui couple sa réduction avec une oxydation d'un substrat réducteur, le glutathion (Farah., 2012).

De plus, le rôle des glutathion peroxydases va au-delà de la simple défense antioxydante, jusqu'aux capteurs de peroxyde régulés redox et aux transducteurs de signal (Bortoli et al ., 2017).

La GPX1 joue un rôle essentiel dans l'homéostasie des espèces réactives de l'oxygène et la signalisation du stress en empêchant l'accumulation nocive d'hydrogène intracellulaire peroxyde et réduction des hydro peroxydes lipidiques et autres hydro peroxydes solubles après leur libération des lipides membranaires (Aghakhani et al ., 2017).

Elle est associée au risque d'une variété de maladies courantes, y compris le cancer, le diabète et les troubles cardiovasculaires (Aashique., 2018).

5. GPX et stress oxydatif

5.1 .Définition du stress oxydatif

Le stress oxydatif est le résultat d'un déséquilibre entre les molécules oxydantes et les molécules antioxydantes, en faveur des molécules oxydantes, au niveau de l'organisme.

Le stress oxydatif est une circonstance anormale qui traversent parfois les cellules ou les tissus lorsqu'ils sont soumis à une production, endogène ou exogène, de radicaux libres oxygénés qui dépasse leurs capacités antioxydants (HAMMA et al ., 2015).

5.2. Maladies induites par le stress oxydatif

Comme l'inflammation, le stress oxydant est un phénomène impliqué dans maintes maladies. La variété des conséquences médicales ne doit pas surprendre, car ce stress sera, selon les cas, localisé à un tissu et à un type cellulaire particulier, mettra en jeu des espèces radicalaires différentes et s'associera avec d'autres facteurs pathogènes ou des anomalies génétiques spécifiques et individuelles (Favier., 2006).Par la création de molécules biologiques chimiquement et irréversiblement anormales et la surexpression de certains gènes, le stress oxydant sera la cause initiale essentielle de plusieurs maladies : cancer, cataracte, sclérose latérale amyotrophique, syndrome de détresse pulmonaire aigu, œdème pulmonaire, vieillissement accéléré (Favier., 2006).

Le stress oxydant sera aussi un des facteurs potentialisant la genèse de maladies plurifactorielles telles que le diabète, la maladie d'Alzheimer, les rhumatismes et les maladies cardiovasculaires (Favier., 2006).

II- les maladies cardiovasculaires

1. Définition :

Les maladies cardiovasculaires (MCV) sont un syndrome clinique complexe résultant d'interactions de facteurs de risque génétiques et environnementaux (Zhang et al ., 2014).

Elles regroupent une grande variété d'affections, en particulier la maladie coronaire, l'insuffisance cardiaque, l'hypertension artérielle, les arythmies cardiaques, les valvulopathies, les cardiopathies congénitales, les pathologies vasculaires périphériques et les accidents vasculaires cérébraux (Arques., 2018).

Les maladies MCV, notamment d'origine athéromateuse, constituent la principale cause de mortalité dans le monde, et en particulier chez les patients diabétiques (**Valéro., 2019**).

2. Les facteurs de risque :

La prise en charge synergique des facteurs de risque cardiovasculaire est indispensable pour prévenir les événements cardiovasculaires ainsi que leurs récurrences.

Ces facteurs (FDR) généralement reconnus pour favoriser la survenue de ces maladies sont (**Valéro., 2019**) :

- Les états d'insulinorésistance (surpoids ou obésité, syndrome métabolique, diabète de type 2) sont associés à une augmentation de morbi-mortalité cardiovasculaire ;
- Le risque cardiovasculaire résiduel se définit par le risque d'événements cardiovasculaires qui persiste malgré des objectifs thérapeutiques atteints en ce qui concerne le taux de LDL-cholestérol (LDL-C), la pression artérielle et l'équilibre glycémique ;
- La dyslipidémie athérogène (DA) souvent retrouvée dans les états d'insulinorésistance est principalement caractérisée par : une hypertriglycéridémie à jeun et en postprandial (hyperlipidémie postprandiale), une baisse du HDL-cholestérol (HDL-C), et une augmentation du nombre de LDL petites et denses ;
- La DA est souvent associée au risque cardiovasculaire résiduel ;
- Le tabagisme ;
- L'HTA (c'est le premier FDR des AVC, avec ou sans athérosclérose ; c'est aussi un FR d'insuffisance rénale, évolution tardive de l'HTA mal traitée et du diabète insuffisamment équilibré ou non traité. L'insuffisance rénale augmente le risque de développer une HTA préexistante et est un FR reconnu d'HTA et de ses complications. Ces différents FDR se conjuguent et se potentialisent pour augmenter le risque CV) ;
- La consommation d'alcool ;
- Le stress, et le statut socioéconomique ;
- L'âge ;
- Le sexe et les antécédents familiaux de MCV.

Tableau 3. les facteurs modifiables et non modifiables (Pascal et al ., 2006)

Facteurs de risque Modifiables	Facteurs de risque non modifiables
<p>*Alimentation inadéquate, inactivité physique, tabagisme: c'est les facteurs environnementaux ou de comportementaux.</p> <p>*Obésité, hypertension artérielle, dyslipidémies, hyperglycémie, Le diabète : le risque est multiplié par 3 chez la femme et par 2 chez l'homme: c'est les facteurs biologiques ou biochimiques qui sont intrinsèques à l'organisme.</p> <p>*Faible niveau socioéconomique, la dépression, l'anxiété, le stress, l'hostilité, la perte de soutien et de cohésion sociale : c'est les facteurs psychosociaux</p>	<p>*L'âge, le sexe et L'hérédité ou l'histoire familiale de maladie cardiovasculaire précoce.</p> <p>*les hommes étant plus exposés aux accidents cardiovasculaires que les femmes en période d'activité génitale.</p>

Materiels et Méthodes

Matériel et Méthodes

I. Population étudiée

Notre étude (cas-témoins) été réalisée sur une population de Tlemcen dont 28 sujets atteints de maladies cardiovasculaires représentant le groupe des cas, recrutés durant la période allant du 26 /02/2020 au 12/03/2020 au sein du service de cardiologie au niveau de CHU de la Wilaya de Tlemcen et 29 sujets sains recrutés comme des témoins.

Les sujets inclus avaient été préalablement informés du protocole de l'étude et ont consenti librement d'y participer.

1. Critères d'inclusion

Tout sujet diagnostiqué comme atteint d'une MCV était inclus dans le groupe des cas.

Tout sujet sain (ne présentant aucune maladie) était inclus dans le groupe des témoins.

2. Questionnaire

Le recueil des renseignements avait été fait à l'aide d'un questionnaire contient les caractéristiques de la population d'étude.

II. Prélèvements sanguins

Les prélèvements sanguins avaient été faits par une ponction veineuse au niveau du pli du coude. Le sang avait été récupéré dans des tubes héparinés, centrifugé à 4000 tours pendant 10 min. Le plasma avait été séparé du culot érythrocytaire, et ce dernier avait été utilisé pour le dosage de la glutathion peroxydase érythrocytaire.

III. Dosage de l'activité GPX1

1. Principe du dosage

Toutes les techniques décrites reposent sur le même principe, en présence de glutathion réduit (GSH), la glutathion peroxydase réduit un hydroperoxyde (ROOH) tandis que le GSH est oxydé en glutathion disulfure (GSSG). La vitesse d'oxydation du GSH est mesurée en suivant la décroissance du NADPH consommé pour la réduction du GSSG par la glutathion réductase. Ce dosage en continu permet de maintenir constante la concentration du GSH dans le mélange réactionnel (**Richard et al ., 1997**). A partir de cette méthode, de très nombreuses variantes ont été décrites, le premier substrat utilisé a été le H₂O₂ (**Paglia et Valentine ;**

1967). Dans la présente étude, la méthode utilisée est une adaptation de (**Gunzler et al ., 1974**) qui ont remplacé le H₂O₂ par le tertbutyl-hydroperoxyde (tBOOH) très stable en solution aqueuse à 4°C.

La quantité de glutathion oxydé par le terbutyl était mesurée en suivant la décroissance d'absorption du NADPH₂ à 340 nm. Ce dosage en continu (fait à 25°C et à pH 7) permet de maintenir constante la concentration du GSH dans le milieu réactionnel. Les résultats sont exprimés en U/g d'hémoglobine pour la GSHpx érythrocytaire ou en U/L pour la GSHpx plasmatique ; une unité étant définie comme une micromole de NADPH oxydée par minute. Le spectrophotomètre utilisé était de type Analytik Jena (Germany).

2. Dosage de la GSHpx érythrocytaire

On avait préparé un hémolysât au ½ dans le Drabkin du lysat de globules rouges, puis dans une micro cuve avaient été mis dans l'ordre :

- 900 µL tampon Tris
- 25 µL hémolysât ou tampon tris pour le contrôle
- 20 µL Glutathion
- 20 µL Glutathion réductase
- 20 µL NADPH₂

On avait agité par retournement et on avait attendu une minute avant d'ajouter 20 µL de tBOOH.

Après agitation par retournement, l'évolution de la densité optique avait été suivie.

3. Dosage de l'hémoglobine

Dans une cuve on avait mélangé 1mL de Drabkin dilué avec 20 µL du lysat au 1/10. Attendre 20 mn après agitation par retournement, et noter l'absorbance de la solution à 546 nm.

IV. Analyse statistique

L'analyse statistique des données avait été faite par le logiciel IBM SPSS version 23 et Excel office 365.

La comparaison entre deux moyennes par le test « *t* » de *Student* et par un test Khi-deux entre deux proportions.

Le seuil de significativité avait été fixé à $p < 0,05$.

Résultats
et
Interprétations

Résultats et Interprétations

I. Description de la population

Cinquante-sept (57) sujets ont été retenus dans cette étude dont 28 sujets cardiopathes (cas) et 29 sujets sains (témoins). Les sujets sont âgés de 21 à 90 ans avec un âge moyen de $54,72 \pm 16,50$ ans.

Le tableau 4 résume les caractéristiques de la population d'étude.

Tableau 4. Caractéristiques de la population d'étude

		Cas (n = 28)	Témoins (n = 29)	P-valeur
Age(ans)		63,68 ± 13,88*	46,10 ± 14,43*	0,000
IMC (kg/m²)		25,50 ± 4,00*	25,7 ± 4,82*	0,852
Sexe (%)	Homme	57,14	24,14	0,005
	Femme	42,86	75,86	

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

L'âge moyen des cas est plus élevé ($63,68 \pm 13,88$ ans) que celui des témoins ($46,10 \pm 14,43$ ans), on note une différence significative ($P < 0,05$) entre les deux groupes.

L'IMC été calculé par le ratio du poids en kg sur la taille en m².

On remarque que la population d'étude, dans son ensemble (cas et témoins), ne présente pas d'anomalies pondérales ; la moyenne d'IMC est de $25,50 \pm 4,00$ kg/m²chez les cardiopathes et de $25,7 \pm 4,82$ kg/m²chez les sujets sains, soit une différence statistiquement non significative ($P > 0,05$).

Dans notre population la fréquence des femmes est plus importante chez les témoins (75,86%) que chez les cas (42,86%) avec une différence significative ($p < 0,05$).

II. Facteurs de risque

1. Antécédents familiaux de MCV

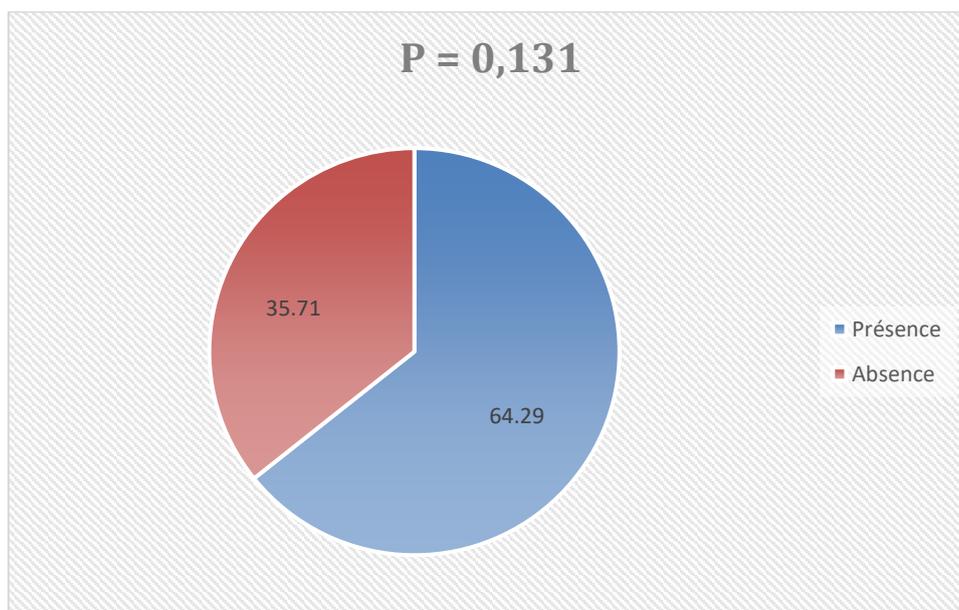


Figure 1. Répartition de la population (%) selon la présence ou l'absence des antécédents familiaux de MCV

La comparaison des fréquences des cas avec (64,29 %) et sans (35,71 %) antécédents familiaux de MCV, montre une différence entre ces deux groupes, mais elle n'est pas statistiquement significative ($p > 0,05$).

2. Hypertension artérielle (HTA)

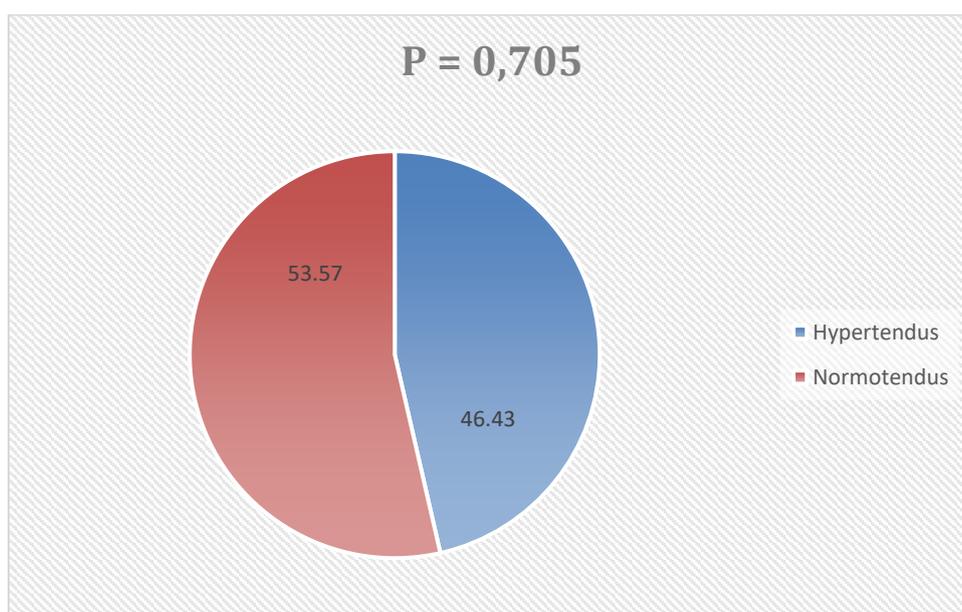


Figure 2. Représentation des proportions (%) des patients atteints et non atteints par

l'HTA

Dans notre population d'étude on a constaté que 46,43% sont des hypertendus et 53,57% sont des normo-tendus.

Ces résultats indiquent que la distribution des fréquences ne présente aucune différence significative ($p > 0,05$).

3. Diabète

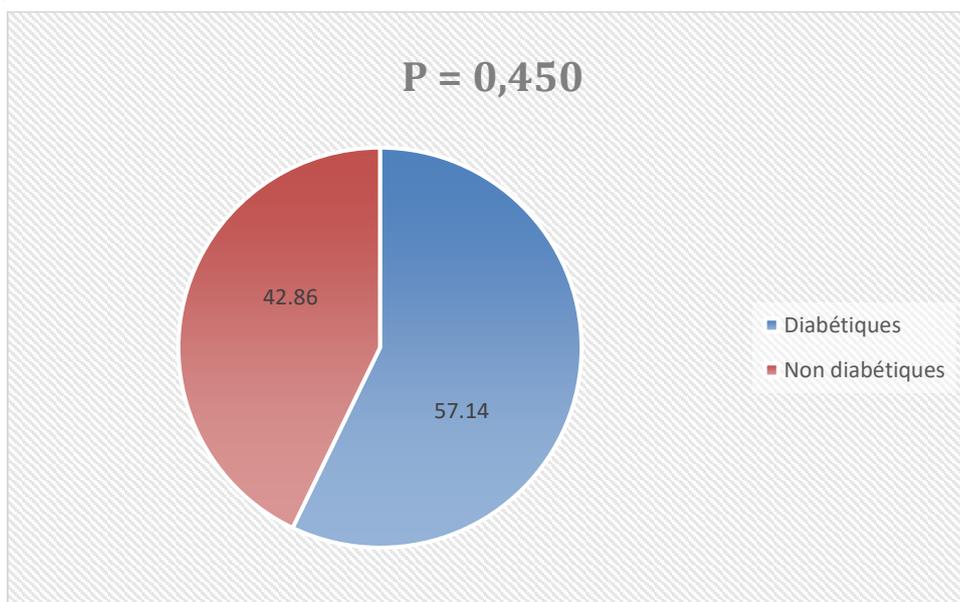


Figure 3. Représentation des proportions (%) des patients diabétiques et non diabétiques.

Parmi la population des cas, la proportion des patients diabétiques (57,14%) est élevée par rapport à celle des non diabétiques (42,86%) cependant, la comparaison n'a pas révélé une différence significative ($p > 0,05$).

III. Types de MCV

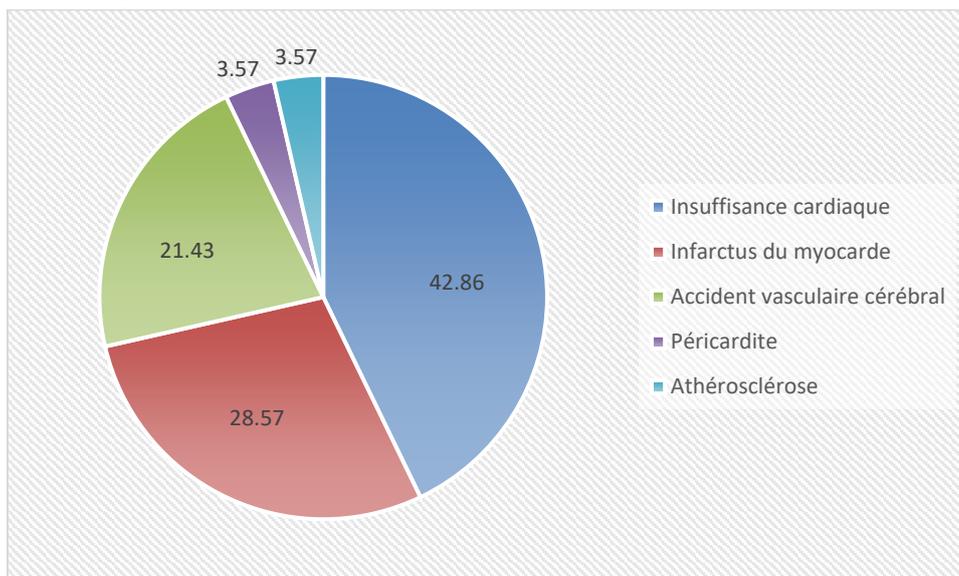


Figure 4. Répartition de la population selon les types de MCV

La répartition des cas selon les types de MCV montre une prédominance de l'insuffisance cardiaque (42,86 %) suivie de l'infarctus du myocarde (28,57 %), l'accident vasculaire cérébral (21,43 %) et en dernier la péricardite et l'athérosclérose avec (3,57 %).

IV. Activité de la glutathion peroxydase érythrocytaire

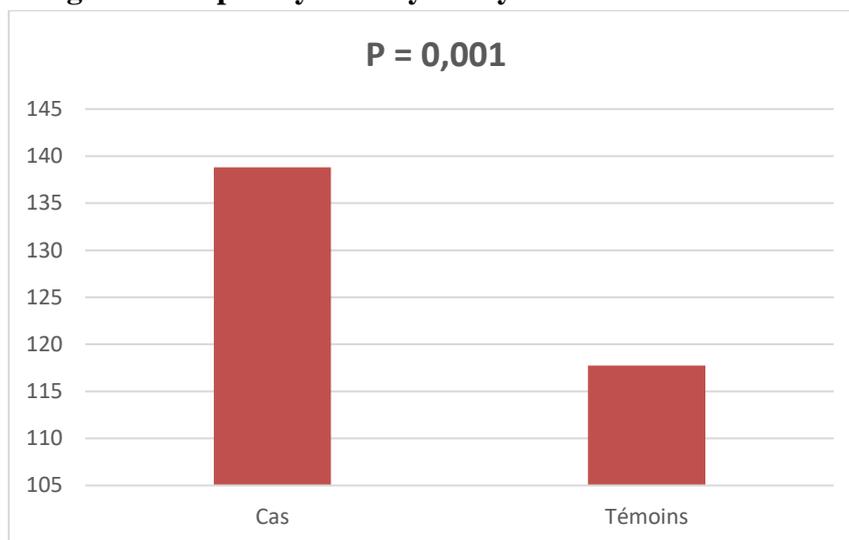


Figure 5. Moyennes de l'activité de la GPX1 (U/g Hb) chez les cas et les témoins.

La moyenne de l'activité GPX1 chez les cas ($138,81 \pm 22,99$ U/g Hb) est supérieure à celle des témoins ($117,75 \pm 40,51$ U/g Hb). Les deux moyennes sont statistiquement différentes ($p < 0,05$).

Discussion

Discussion

L'objectif de notre étude est d'estimer les niveaux de l'activité de GPX1 chez des sujets atteints de MCV dans la wilaya de Tlemcen afin d'établir le lien probable entre l'activité de cette enzyme et la physiopathologie des MCV.

Notre population d'étude présente des moyennes d'âge de $63,68 \pm 13,88$ ans pour les cas et $46,10 \pm 14,43$ ans pour les témoins. Le groupe témoin est plus jeune que celui des cas, donc l'âge révèle une différence significative entre les cas et les témoins ($P=0,000$). Il ressort de ces résultats que la prévalence de maladies cardiovasculaires est plus élevée chez les sujets âgés. Ce résultat concorde avec l'étude de **(Zaki.,2010)** qui rapporte que le risque cardiovasculaire est plus élevé chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes. D'autres auteurs ont prouvé que l'âge est un facteur associé au risque cardiovasculaire **(Nguyen et al.,2007)**

Dans notre étude, l'IMC de notre population constitue un facteur de risque majeur de MCV. Ce résultat accorde avec des études faites à la suède qui ont notées que l'IMC est un facteur de risque important et majeur d'évènements cardiovasculaires **(Vestberg et al.,2018)**. Par contre, d'autres chercheurs ont prouvés que l'indice de masse corporelle ce n'est pas un facteur de risque majeures associées aux maladies cardiovasculaires **(Soedamah et al.,2004)**.

Contrairement aux preuves de la littérature que la prédisposition familiale est un facteur de risque majeur de MCV **(PASCAL.,2006)**, la différence entre les patients qui ont des antécédents familiaux de pathologies cardiovasculaires dans cette population et ceux qui ne présentent pas d'antécédents n'est pas significative ($p=0,131$).

Bien que l'analyse des données de l'HTA au sein de la population malade n'ait pas montré une différence significative entre les hypertendus et les normotendus, ce qui est en accord l'étude de **(Boutahiri., 2011)**, l'HTA reste toujours un véritable problème de santé et l'un des principaux facteurs de risque majeur de MCV **(Lazreg et al.,2016; Grave et al.,2019)**.

Concernant le diabète, on a trouvé 57,14% des sujets diabétiques et 42,86% sont des individus non diabétiques ce qui montre qu'il n'y a pas une différence significative. Donc on peut constater de notre étude que le diabète n'est pas associé au risque cardiovasculaire. Notre résultat est accordé à une étude faite au Maroc **(Boutahiri.,2011)** qui a montré que le diabète

n'était pas associé au risque cardiovasculaire. Par contre, d'autres études ont prouvés que le diabète sucré peut augmenter 2 à 3 fois le risque cardiovasculaire (**Howard et al., 2006**), et que les MCV sont la cause principale de décès dans le diabète de type 1 et 2 (**Skrivarhaug et al., 2006**).

Concernant les types de MCV, la complication cardiovasculaire la plus fréquente dans notre étude est l'insuffisance cardiaque (IC), en second lieu on trouve l'infarctus de myocarde (IDM). Notre résultat est similaire aux études de Fourati et ses collaborateurs qui ont prouvés que l'insuffisance cardiaque représente la maladie cardiovasculaire la plus redoutable et fréquente dans leurs populations tunisiennes 41% et 14% sont atteints d'infarctus de myocarde (**Fourati et al. 2004**). Tandis qu'une étude faite en France présentée par (**Parisot., 2018**) a montré que l'événement de MCV le plus retrouvé dans sa population française c'est la cardiopathie isochimique avec une proportion de 23,8% et 17,3% des AVC.

Nous avons trouvé que la moyenne de l'activité de la GPX1 pour les cas est de $138,81 \pm 22,99$ U/g Hb et de $117,75 \pm 40,51$ U/g Hb pour les témoins. La comparaison des moyennes a montré une large différence avec un $P=0,001$.

Notre résultat n'est pas en accord avec l'étude de **Blankenberg et al., 2003** qui ont noté qu'un faible niveau d'activité de la glutathion peroxydase 1 est associé à un risque accru d'événements cardiovasculaires et qu'elle était parmi les prédicteurs univariés les plus forts du risque d'événements cardiovasculaires.

Les MCV sont des traits complexes divisés en une composante environnementale et une composante génétique (**Peden et al., 2011**). Les SNP sont le type de variation génétique le plus courant chez l'homme, ils provoquent une variation structurelle importante des formes alléliques de l'ARNm humain et peuvent avoir différents résultats (**Shen et al., 1999**).

Une étude a montré que le polymorphisme génétique du glutathion peroxydase 1 peut avoir un effet significatif sur l'activité enzymatique. En particulier, le polymorphisme (rs 1050450) dans GPX1Pro198Leu (C → T) situé dans le second exon du gène GPX1 à un niveau élevé d'hétérozygotie ; il induit une substitution proline (CCC) –leucine (CTC) (**Zheikova et al., 2011**). De plus, Zheikova et ses collaborateurs ont indiqués une signification fonctionnelle du polymorphisme GPX1Pro198Leu (C > T) dans le développement des phénotypes qui sont liés aux MCV et au vieillissement (**Zheikova et al., 2011**). Ces résultats

ont été confirmés par une méta-analyse qui a décrit les polymorphismes (GPX1 Pro198Leu et Pro197Leu) et leur association aux risques accrus de MCV (**Zhang et al.,2014**).

Les taux élevés de l'activité de la GPX1 dans notre échantillon des cas par rapport aux témoins peuvent être expliqués par la présence d'un polymorphisme CC ou CT(C>T) favorisant une expression élevée de la GPX1

Conclusion

Conclusion

Les maladies cardiovasculaires (MCV) sont des maladies multifactorielles influencées par des facteurs génétiques et environnementaux.

D'après nos résultats, on peut constater que les niveaux de l'activité de la GPX1 sont élevés surtout dans le groupe cas. En se basant sur les données bibliographiques en ce qui concerne la présence de certains polymorphismes qui sont à l'origine de la variation de l'expression de la GPX1, la suggestion que les cas sont porteurs de l'un de ces polymorphismes, notamment le polymorphisme (rs1050450) favorisant l'expression de cette dernière, pourrait expliquer ces résultats. Par ailleurs l'état de stress oxydatif des patients peut expliquer une surexpression des GPXs.

Comme toutes les études, ce travail avait des biais de recrutement et les résultats ne peuvent être extrapolés à la population générale.

Donc, notre étude est loin d'assurer la relation entre l'activité de la glutathion peroxydase érythrocytaire et les maladies cardiovasculaires, car cette dernière nécessite d'augmenter le nombre d'échantillon (cas/témoins), de réaliser des enquêtes nutritionnelles, les effectuer sur des cardiopathes non hospitalisés et d'autres part, d'élargir ce travail sur d'autres wilayas.

Finalement, nous souhaitons que ce travail soit complété et enrichi avec d'autres études, notamment des études d'ordre moléculaire pour pouvoir expliquer et rendre la relation entre la GPX1 et les MCV plus claire.

Références bibliographiques

Référence bibliographiques

A

1. Aashique, M., Roy, A., Diamond, A., & Bera, S. (2019). Subcellular compartmentalization of glutathione peroxidase 1 allelic isoforms differentially impact parameters of energy metabolism. *Journal of cellular biochemistry*, 120(3), 3393-3400.
2. Aghakhani, R., Nasiri, M., & Irani, D. (2017). Glutathione peroxidase 1 gene polymorphism in nephrolithiasis patients from south of Iran. *Iranian Journal of Kidney Diseases*, 11(1), 29.
3. Arques, S. (2018, April). Albumine sérique et maladies cardiovasculaires: une revue approfondie de la littérature. In *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* (Vol. 67, No. 2, pp. 82-90). Elsevier Masson.
4. Arthur, J. R. (2001). The glutathione peroxidases. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, 57(13-14), 1825-1835.

B

5. Blankenberg, S., Rupprecht, H. J., Bickel, C., Torzewski, M., Hafner, G., Tiret, L., ...& Lackner, K. J. (2003). Glutathione peroxidase 1 activity and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *New England Journal of Medicine*, 349(17), 1605-1613.
6. Bortoli, M., Torsello, M., Bickelhaupt, F. M., & Orian, L. (2017). Role of the chalcogen (S, Se, Te) in the oxidation mechanism of the glutathione peroxidase active site. *ChemPhysChem*, 18(21), 2990-2998.
7. Bosello-Travain, V., Forman, H. J., Roveri, A., Toppo, S., Ursini, F., Venerando, R., ...& Maiorino, M. (2015). Glutathione peroxidase 8 is transcriptionally regulated by HIF α and modulates growth factor signaling in HeLa cells. *Free Radical Biology and Medicine*, 81, 58-68.
8. Bothorel, P. (2011). Implication du stress oxydant dans la biologie tumorale et intérêt d'une supplémentation en antioxydants au cours d'une chimiothérapie (Doctoral dissertation).
9. Boutahiri, N. Estimation du risque cardiovasculaire chez le personnel de l'hôpital régional Mohammed V de Meknes (à propos de 512 cas). 2011.
10. Brigelius-Flohé, R., & Maiorino, M. (2013). Glutathione peroxidases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1830(5), 3289-3303.
11. Burk, R. F., Olson, G. E., Winfrey, V. P., Hill, K. E., & Yin, D. (2011). Glutathione peroxidase-3 produced by the kidney binds to a population of basement membranes in the

gastrointestinal tract and in other tissues. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 301(1), G32-G38.

C

12. Cardoso, B. R., Hare, D. J., Bush, A. I., & Roberts, B. R. (2017). Glutathioneperoxidase 4: a new player in neurodegeneration?. *Molecularpsychiatry*, 22(3), 328-335.

13. Chabory, E., Damon, C., Lenoir, A., Kauselmann, G., Kern, H., Zevnik, B., ...&Schoor, M. (2009). Epididymis seleno-independent glutathione peroxidase 5 maintains sperm DNA integrity in mice. *The Journal of clinical investigation*, 119(7), 2074-2085.

14. Chen, Y. I., Wei, P. C., Hsu, J. L., Su, F. Y., & Lee, W. H. (2016). NPGPx (GPx7): a novel oxidative stress sensor/transmitter with multiple roles in redox homeostasis. *American journal of translational research*, 8(4), 1626.

D

15. De Marchi, E., Baldassari, F., Bononi, A., Wieckowski, M. R., &Pinton, P. (2013). Oxidative stress in cardiovascular diseases and obesity: role of p66Shc and protein kinase C. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2013.

F

16. Farah, C. (2012). Sensibilité du cœur à l'ischémie-reperfusion et stratégie de cardioprotection par l'exercice: rôle spécifique de la eNOS myocardique (Doctoral dissertation).

17. Favier, A. (2006, November). Stress oxydant et pathologies humaines. In *Annales pharmaceutiques françaises* (Vol. 64, No. 6, pp. 390-396). Elsevier Masson.

18. Fourati.m.f. ben mrad, n. kaffel, l. trabelsi, m. abid.(2004).les facteurs de risque cardiovasculaires chez le sujet age analyse de 150 cas

19. Fundu, T. M., Kapepula, P. M., Esimo, J. M., Remacle, J., &Ngombe, N. K. (2019). Subcellular Localization of Glutathione Peroxidase, Change in Glutathione System during Ageing and Effects on Cardiometabolic Risks and Associated Diseases. In *Glutathione Peroxidase in Health and Disease*.IntechOpen.

G

20. Grave Clémence , Arnaud Gautier, Jessica Gane, Amélie Gabet, François Lacoïn, Valérie Olié.,2019 : Prévention, dépistage et prise en charge de l'HTA en France, le point de vue des médecins généralistes, France, 2019.

21. Gunzler WA, Kremers H, Flohé L (1974) An improved coupled test procedure for glutathione peroxidase in blood. *Z KlinChemBiochem* 12 : 444.

H

22. Hamma, S. A., Nouri, N., Fergani, I., Lakehal, A., Abadi, N., & Benlatreche, C. (2015, September). Paramètres du stress oxydant d'une population diabétique de type 2 constantinoise. In *Annales d'Endocrinologie* (Vol. 76, No. 4, p. 376). Elsevier Masson.

23. Howard, B. V., Best, L. G., Galloway, J. M., Howard, W. J., Jones, K., Lee, E. T., ... & Devereux, R. B. (2006). Coronary heart disease risk equivalence in diabetes depends on concomitant risk factors. *Diabetes care*, 29(2), 391-397.

I

24. Ighodaro, O. M., & Akinloye, O. A. (2018). First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria journal of medicine*, 54(4), 287-293.

K

25. Kipp, A. P., & Muller, M. F. (2015). Dual Functions of Selenoproteins in Cancer- Glutathione Peroxidase 2. Diversity of Selenium Functions in Health and Disease Abingdon.

26. Kipp, A. P. (2017). Selenium-dependent glutathione peroxidases during tumor development. In *Advances in cancer research* (Vol. 136, pp. 109-138). Academic Press.

L

27. Lazreg, Y., Boutaleb, R., El Hebil, M., Alaoui, S., Hamdi, F., Alaoui, F., ... & Bentata, Y. (2016). L'hypertension artérielle trisque cardiovasculaire en milieu hospitalier CHU Mohamed VI-Oujda. *Néphrologie & Thérapeutique*, 12(5), 401-402.

28. Lubos, E., Loscalzo, J., & Handy, D. E. (2011). Glutathione peroxidase-1 in health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxidants & redox signaling*, 15(7), 1957-1997.

M

29. Matoušková, P., Hanousková, B., & Skálová, L. (2018). MicroRNAs as potential regulators of glutathione peroxidases expression and their role in obesity and related pathologies. *International journal of molecular sciences*, 19(4), 1199.

Références bibliographiques

30. Morikawa, K., Gouttenoire, J., Hernandez, C., Dao Thi, V. L., Tran, H. T., Lange, C. M., ... & Quadroni, M. (2014). Quantitative proteomics identifies the membrane-associated peroxidase GPx8 as a cellular substrate of the hepatitis C virus NS3-4A protease. *Hepatology*, 59(2), 423-433.

N

31. Nguyen .H , Duc, P. Paule, S. Pham Nguyen, R. Michel, B. Vu Den, L. Fourcade ., 2007 : etude des facteurs de risque cardio-vasculaire associés À l'athérosclérose de l'aorte thoracique dépistée Par échocardiographie trans-oesophagienne au viêt-nam

32. Nguyen, V. D., Saaranen, M. J., Karala, A. R., Lappi, A. K., Wang, L., Raykhel, I. B., ... & Ruddock, L. W. (2011). Two endoplasmic reticulum PDI peroxidases increase the efficiency of the use of peroxide during disulfide bond formation. *Journal of molecular biology*, 406(3), 503-515.

P

33. Paglia, D E, W N Valentine. Studies on the Quantitative and Qualitative Characterization of Erythrocyte Glutathione Peroxidase; 1967 Jul;70(1):158-69

34. Parisot, J. (2018). Risque cardio-vasculaire et genre: tendances de risque chez les femmes et hommes de la cohorte CONSTANCES (Doctoral dissertation).

35. Pascal Motreff., Chu Clermont-Ferrand (2006). Journées D'études De L'adlf - Service De Cardiologie Et Maladies Vasculaires, Facteurs De Risque Cardio-Vasculaire.

36. Peden, J. F., & Farrall, M. (2011). Thirty-five common variants for coronary artery disease: the fruits of much collaborative labour. *Human molecular genetics*, 20(R2), R198-R205.

R

37. Ramming, T., Hansen, H. G., Nagata, K., Ellgaard, L., & Appenzeller-Herzog, C. (2014). GPx8 peroxidase prevents leakage of H₂O₂ from the endoplasmic reticulum. *Free Radical Biology and Medicine*, 70, 106-116.

38. Rejraji, H., Vernet, P., & Drevet, J. R. (2002). GPX5 is present in the mouse caput and cauda epididymidis lumen at three different locations. *Molecular Reproduction and Development: Incorporating Gamete Research*, 63(1), 96-103.

39. Richard MJ, Belleville F, Challas J, Ceballos-Picot I, Vitoux D et al., (1997) Les glutathion peroxydases : intérêt de leur dosage en biologie clinique. *Ann Biol Clin* 55 : 195-207.

40. Robinson, M. (2019). L'impact du vieillissement et de l'alimentation sur les biomarqueurs du stress oxydatif chez les femmes atteintes du cancer du sein.

41. Rotruck, J. T., Pope, A. L., Ganther, H. E., Swanson, A. B., Hafeman, D. G., & Hoekstra, W. (1973). Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase. *Science*, 179(4073), 588-590.

S

42. Schamberger, A. C., Schiller, H. B., Fernandez, I. E., Sterclova, M., Heinzelmann, K., Hennen, E., ... & Eickelberg, O. (2016). Glutathione peroxidase 3 localizes to the epithelial lining fluid and the extracellular matrix in interstitial lung disease. *Scientific reports*, 6(1), 1-15.

43. Senoner, T., & Dichtl, W. (2019). Oxidative stress in cardiovascular diseases: still a therapeutic target?. *Nutrients*, 11(9), 2090.

44. Shen, L. X., Basilion, J. P., & Stanton, V. P. (1999). Single-nucleotide polymorphisms can cause different structural folds of mRNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(14), 7871-7876.

45. Skrivarhaug, T., Bangstad, H. J., Stene, L. C., Sandvik, L., Hanssen, K. F., & Joner, G. (2006). Long-term mortality in a nationwide cohort of childhood-onset type 1 diabetic patients in Norway. *Diabetologia*, 49(2), 298-305.

46. Soedamah-Muthu, S. S. (2004). EURODIAB Prospective Complications Study Group. Risk factors for coronary heart disease in type 1 diabetic patients in Europe: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetes Care*, 27, 530-537.

47. Sonet, J., Bierla, K., Bulteau, A. L., Lobinski, R., & Chavatte, L. (2018). Comparison of analytical methods using enzymatic activity, immunoaffinity and selenium-specific mass spectrometric detection for the quantitation of glutathione peroxidase 1. *Analytica chimica acta*, 1011, 11-19.

48. Song, J., Yu, Y., Xing, R., Guo, X., Liu, D., Wei, J., & Song, H. (2014). Unglycosylated recombinant human glutathione peroxidase 3 mutant from *Escherichia coli* is active as a monomer. *Scientific reports*, 4, 6698.

T

49. Taylor, A., Robson, A., Houghton, B. C., Jepson, C. A., Ford, W. C. L., & Frayne, J. (2013). Epididymal specific, selenium-independent GPX5 protects cells from oxidative stress-induced lipid peroxidation and DNA mutation. *Human Reproduction*, 28(9), 2332-2342. μ

V

50. Valéro, R. (2019). Triglycérides et risque cardiovasculaire. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 13(2), 123-128.

51. Vestberg, D., Rosengren, A., Eeg-Olofsson, K., Miftaraj, M., Franzen, S., Svensson, A. M., & Lind, M. (2018). Body mass index as a risk factor for coronary events and mortality in patients with type 1 diabetes. *Open heart*, 5(1).

Z

52. Zaki, I., & Aboussaad, A. (2010). La prévalence des facteurs de risque cardiovasculaires chez une population montagnarde du haut atlas marocain (Doctoral dissertation, Thèse de doctorat en médecine. Faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech. Maroc).

53. Zhang, J. X., Wang, Z. M., Zhang, J. J., Zhu, L. L., Gao, X. F., & Chen, S. L. (2014). Association of glutathione peroxidase-1 (GPx-1) rs1050450 Pro198Leu and Pro197Leu polymorphisms with cardiovascular risk: a meta-analysis of observational studies. *Journal of Geriatric Cardiology: JGC*, 11(2), 141.

54. Zheikova, T. V., Golubenko, M. V., Buikin, S. V., Botkina, O. Y., Makeeva, O. A., Lezhnev, A. A., ... & Shipulin, V. M. (2012). Glutathione peroxidase 1 (GPX1) single nucleotide polymorphism Pro198→Leu: Association with life span and coronary artery disease. *Molecular Biology*, 46(3), 433-437.

Annexes

Annexes

Questionnaire

Code:

Date :

Paramètres anthropométriques

Nom et prénom : Âge: Sexe: Masculin Féminin Groupe sanguin:

Adresse:

Origine ethnique:

Poids :Kg Taille:m IMC:Kg/m²

Tour de taille: Tour de hanche:

Paramètres anthropo-sociologiques

Niveau d'instruction : Analphabète Primaire Secondaire Universitaire

Activité professionnelle: Sans profession (.....) Avec profession retraité

Type d'Habitat : Individuel Collectif

Situation familiale : Marié (e) Célibataire Divorcé Veuf

Nombre d'enfant : fratrie : range dans la fratrie:

Facteurs de risque

Age de ménopause :

Prise des contraceptifs hormonaux: oui : non

Nombre d'accouchement:

Allaitement naturel: oui : non

Consanguinité: oui: non

Tabagisme: oui ex () non

Alcool oui () ex () non Activité physique:

ATCD Familiaux: oui : non ()

HTA: oui : non

Diabète: oui : non

Dyslipidémie: oui : non

Motif d'hospitalisation

Résumé

Les maladies cardiovasculaires (MCV) sont un syndrome clinique complexe résultant d'interactions de facteurs de risque génétiques et environnementaux, les facteurs de risque majeurs liés aux événements cardiovasculaires dans notre étude sont : l'âge, le sexe, l'IMC, l'hypertension artérielle et l'activité de la glutathion peroxydase érythrocytaire (GPX1). Plusieurs évidences lient la progression et le maintien de cette maladie à un déséquilibre entre les agents pro oxydants et antioxydants (Stress oxydatif). Les enzymes antioxydantes, les glutathion peroxydases (GPXs). Notre travail consiste à déterminer la relation entre les MCV et la GPX1 chez 28 cardiopathes et 29 témoins dans la wilaya de Tlemcen. L'analyse statistique montre que la moyenne de l'activité de la GPX1 est significativement augmentée chez les patients par rapport aux témoins avec un ($P=0.001$) respectivement, Ce travail suggère que les cas peuvent être porteurs d'un polymorphisme génétique favorisant une expression élevée de la GPX1, ou bien en état de stress oxydatif intense.

Mots clés : maladies cardiovasculaires, facteurs de risque, stress oxydatif, glutathion peroxydase érythrocytaire (GPX1)

Abstract

Cardiovascular disease (CVD) is a complex clinical syndrome resulting from interactions of genetic and environmental risk factors, the major risk factors related to cardiovascular events in our study are: age, sex, BMI, l hypertension and the activity of erythrocyte peroxidase glutathione (GPX1). Several evidences link the progression and the maintenance of this disease to an imbalance between pro-oxidants and antioxidants (Oxidative stress). The antioxidant enzymes, glutathione peroxidases (GPXs). Our work consists in determining the relation between the MCV and the GPX1 in 28 cardiopathes and 29 controls in the wilaya of Tlemcen. The statistical analysis shows that the average of the activity of the GPX1 is significantly increased in patients compared to controls with a ($P = 0.001$) respectively. This work suggests that cases can be carriers of a genetic polymorphism favoring a high expression of GPX1, or in a state of intense oxidative stress.

Keywords: cardiovascular disease, risk factors, oxidative stress, erythrocyte glutathione peroxidase (GPX1)

ملخص

أمراض القلب والأوعية الدموية هي متلازمة سريرية معقدة ناتجة عن تفاعلات عوامل الخطر الوراثية والبيئية ، وعوامل الخطر الرئيسية المرتبطة بأحداث القلب والأوعية الدموية في دراستنا هي: العمر ، الجنس ، مؤشر كتلة الجسم ، ارتفاع ضغط الدم ونشاط كريات الدم الحمراء الجلوتاثيون البيروكسيداز. تربط العديد من الأدلة تطور المرض والحفاظ عليه بعدم التوازن بين المؤكسدات ومضادات الأكسدة (الإجهاد التأكسدي). الإنزيمات المضادة للأكسدة ، الجلوتاثيون بيروكسيداز. مهمتنا هي تحديد العلاقة بين أمراض القلب والأوعية الدموية وجلوتاثيون بيروكسيداز 1 عند 28 من المصابين بأمراض القلب و 29 من الضوابط في ولاية تلمسان. يظهر التحليل الإحصائي أن متوسط نشاط كريات الدم الحمراء الجلوتاثيون بيروكسيداز يزداد بشكل ملحوظ عند المرضى مقارنة بالضوابط مع ($P = 0.001$) على التوالي. تشير هذا العمل إلى أن الحالات يمكن أن تكون حاملاً لتعدد الأشكال الوراثي الذي يفضل التعبير العالي عن جلوتاثيون بيروكسيداز 1 ، أو في حالة إجهاد تأكسدي شديد

الكلمات المفتاحية: أمراض القلب والأوعية الدموية ، عوامل الخطر ، الإجهاد التأكسدي ، كريات الدم الحمراء الجلوتاثيون بيروكسيداز