

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



FACULTE DES SCIENCES

Département de Biologie Moléculaire et Cellulaire

THESE

Présentée

par

M^{me} BOUKLI HACENE INAL Latifa

Pour l'obtention du Diplôme de Doctorat en Biologie

**Facteurs de risque cardio-vasculaire
dans la communauté urbaine de Tlemcen (Algérie)**

Soutenue le / / 2008, devant la commission d'examen

Professeur
Professeur
Professeur
Docent
Professeur

M. BENYOUCEF
K. MEGUENNI
F. MESLI
A. MEZIANE TANI
A. SOULIMANE

Président
Directeur de thèse
Examineur
Examineur
Examineur

REMERCIEMENTS

Je tiens à adresser mes vifs remerciements à Monsieur Meguenni K., Professeur à l'Université de Tlemcen, de m'avoir accueillie dans son service d'Epidémiologie du CHU de Tlemcen et pour l'intérêt qu'il a porté à mon travail et de l'avoir dirigé.

Je remercie Monsieur Benyoucef M., Professeur à l'Université de Tlemcen, d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse.

Mes remerciements vont aussi à Monsieur Soulimane A., Professeur à l'Université de Bel-Abbès, Monsieur Mesli F., Professeur à l'Université d'Oran et Monsieur Meziane Tani A., Docent à l'Université de Tlemcen, pour avoir accepté d'examiner ce travail.

Je suis très honorée par leur présence.

Ma reconnaissance va à tous ceux qui ont contribué à la réalisation de cette thèse, notamment l'INSERM U508 de l'Institut Pasteur de Lille(France).

SOMMAIRE

Page

INTRODUCTION

1

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE 1 : Système cardiovasculaire

1. Le cœur	5
2. Les artères	5
2.1. Structure de la paroi vasculaire	9
2.1.1. Structure de l'artère normale	9
2.1.2. Fonctions de la paroi artérielle	12
2.1.3. Vieillessement de l'artère	13
2.1.4. Dynamique du vieillessement artériel	17
3. L'athérosclérose : à l'origine des maladies cardiovasculaires	18

CHAPITRE 2 : Facteurs accélérant l'évolution des maladies cardiovasculaires

1. Les facteurs de risque d'athérombose et l'épidémiologie analytique	20
2. De la caractérisation des facteurs de risque à l'évaluation de leur impact sur la maladie athérombotique	21
3. Les facteurs de risque de maladies cardiovasculaires	22
3.1. Facteurs de risque majeurs et facteurs prédisposants sur lesquels on ne peut pas agir	24
3.1.1. Caractéristiques constitutionnelles	24
3.2. Facteurs de risque majeurs et facteurs prédisposants sur lesquels on peut agir	26
3.2.1. Styles de vie et comportements	26
3.2.2. Caractéristiques physiologiques ou biochimiques	30
3.3. Autres facteurs du risque coronaire	35
3.3.1. Les conditions climatiques	35
3.3.2. L'homocystéine	35
3.3.3. Les facteurs thrombogènes	36
3.3.4. Les marqueurs de l'inflammation	36
3.3.5. Le traitement hormono – substitutif	37
3.3.6. La génétique et la détection des polymorphismes	37

CHAPITRE 3 : Evolution de la maladie athérosclérose

1. La physiopathologie de l'athérombose	38
1.1. Genèse de la plaque d'athérosclérose	38
1.1.1. Description de l'athérogenèse	38
1.2. Evolution de la plaque jusqu'à la rupture	44
1.2.1. Progression de la plaque	45

1.2.2. Remodelage artériel	45
1.2.3. Evolution anévrysmale	45
1.2.4. Anomalies de vasomotricité, spasme	46
1.2.5. Régression de la plaque	46
1.2.6. Accidents aigus	47
1.3. Facteurs de rupture	47
1.3.1. Facteurs extrinsèques	48
1.3.2. Facteurs intrinsèques	48
1.3.3. Autres facteurs	49
1.4. Rôle de la cellule musculaire lisse	51
1.4.1. Rôle de la cellule musculaire dans la déstabilisation de la plaque athéroscléreuse	51
1.4.2. Rôle de la cellule musculaire lisse dans la stabilisation de la plaque	53
1.5. Initiation des processus thrombotiques sur plaque (érodée ou rompue)	54
1.5.1. Facteurs extrinsèques	55
1.5.2. Facteurs intrinsèques	55
1.6. Evolution du processus thrombotique	55
1.6.1. Evolution locale (au niveau de la plaque rompue)	55
1.6.2. Evolution à distance	56
2. L'évolution de la maladie	56
2.1. Différentes maladies cardiovasculaires	58
2.1.1. Maladies Coronaires	58
2.1.2. Accident Vasculaire Cérébral	61
2.1.3. Artérite (ou artériopathie oblitérante) des membres inférieurs	62

CHAPITRE 4 : Lipoprotéines et athérogénèse

1. LDL et athérogénèse	64
2. HDL et athérogénèse	69

MATERIEL ET METHODE

1. Enquête de population	74
1.1 Population étudiée	74
1.2. Type d'étude	75
1.3. Méthodes d'échantillonnage	76
2. Recueil des données	79
3. Dosage des paramètres lipidiques	80
3.1. Préparation des échantillons	80
3.2. Méthodes de dosage	80
4. Définition des facteurs de risque	84
4.1. La tension artérielle	84
4.2. Le tabagisme	84
4.3. La glycémie	85
4.4. L'indice de masse corporelle (IMC)	85
4.5. L'hypercholestérolémie	85
4.6. L'hypertriglycémie	85
5. Plan d'analyse (questionnaire et traitement des données)	86

6. Analyse statistique	86
6.1. Analyse de la variance	86
6.2. Test de khi-deux	87

RESULTATS

1. Analyse de l'échantillon enquêté	91
2. Analyse des facteurs de risque cardiovasculaires	93
2.1. Les lipides sériques	93
2.2. La glycémie	97
2.3. Facteurs environnementaux	98
2.4. Antécédents familiaux	100
3. Analyse des résultats des différents facteurs de risque cardiovasculaire par tranche d'âge et par sexe.	101
3.1. Répartition par tranche d'âge 20-34 ans et par sexe	101
3.2. Répartition par tranche d'âge 35-44 ans et par sexe	101
3.3. Répartition par tranche d'âge 45-54 ans et par sexe	102
3.4. Répartition par tranche d'âge 55-64 ans et par sexe	103
3.5. Répartition par tranche d'âge ≥ 65 ans et par sexe	104
4. Prévalence des facteurs de risque selon les tranches d'âge	105
4.1. Le facteur âge de la population d'étude	105
4.2. Les lipides sériques	105
4.3. La glycémie	107
4.4. Le diabète	107
4.5. L'hypertension artérielle	108
4.6. L'obésité	108
4.7. Antécédent familial de maladie cardiovasculaire	109
4.8. Le tabagisme	109
5. Etude des associations entre facteurs de risque	110
6. Etude des sujets ne présentant aucun facteur de risque	112
7. Etude des sujets à hauts risques	113
8. Etude de la prévalence des maladies cardiovasculaires	116

DISCUSSION	118
-------------------	-----

CONCLUSION	123
-------------------	-----

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	126
------------------------------------	-----

ANNEXES	138
----------------	-----

ABREVIATIONS

ABC1	Adenosine triphosphate-binding cassette protein 1.
ALCAM	Activated leucocyte-cell adhesion molecule.
APO	Apolipoprotéine
CE	Cholestérol estérifié.
CD	Scavenger receptor
CETP	Cholesteryl ester transfert protein.
CML	Cellules musculaires lisses.
CO	Monoxyde de carbone.
ELAM	Endothelial cell leucocyte adhesion molecules.
HBP	HDL binding protein
HDL	High density lipoproteins
15-HETE	Acide hydroxyéicosatétraénoïque
HMG-CoA	Hydroxy-méthyl-glutharyl coenzyme A.
13-HPODE	Acide 13-hydroperoxylinoléique.
9-HODE	Acide hydroxyoctadécanoïque
13-HODE	Acide 13-hydroxylinoléique.
HSPG	Protéoglycanes de type héparane-sulfate.
ICAM-1	Intercellular adhesion molecule
IDL	Intermediary density lipoprotein.
IL	Interleukine
LCAT	Lecithin: cholesterol acyl transferase.
LDL	Low density lipoproteins
LOX-1	Lectin-like oxidized LDL receptor-1
LPC	Lysophasphatidylcholines.
MARCO	Macrophage receptor with collagenous structure
MCP-1	Monocyte chemotactic protein -1
M-CSF	Monocyte-colony stimulating factor
MMPs	Métalloprotéinases
Mn-SOD	Manganese superoxyde dismutase.
nd	Composés de nature non déterminée.
NF-κb	Nuclear factor κ B.
PAF	Platelet-activating factor.
PAI-II	Plasminogen activator inhibitor-II
PDGF	Platelet derived growth factor
PPAR-γ	Peroxisome-proliferator-activated receptor.
SR	Scavenger receptor.
TGF-β	Transforming growth factor bêta
TIMPs	Inhibiteurs des métalloprotéinases
TNF	Tumor Necrosing Factor
VCAM-1	Vascular cell adhesion molecule
VLDL	Very low density lipoproteins

INTRODUCTION

Les maladies cardiovasculaires représentent aujourd'hui la 1^{ère} cause de mortalité dans les pays développés (MURRAY & LOPEZ, 1997), et dans la plupart des pays en voie de développement, y compris en Algérie (INSP, 2002).

Par maladies cardiovasculaires, on désigne un ensemble de maladies caractérisées par une atteinte des vaisseaux de l'organisme, en particulier des *artères coronaires* (qui nourrissent le muscle cardiaque), les *carotides* (qui alimentent le cerveau) et les *artères* irriguant les membres inférieurs.

Le principal responsable de l'Infarctus du myocarde, de l'Accident Vasculaire Cérébral et de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs est l'Athérosclérose (EMMERICH & BRUNEVALL, 2000). Selon la localisation des artères les plus touchées par l'athérosclérose, ces différents symptômes pourront apparaître (ROHDE & LEE, 2003).

Parmi les maladies cardiovasculaires, une place prépondérante est occupée par les cardiopathies ischémiques, conséquences de l'athéromatose des artères coronaires.

Si la mortalité coronarienne est la première place des causes de décès au niveau mondial, elle peut varier d'un pays à l'autre (TUNTALL-PEDOE et al., 1999). Ces variations sont parfois très importantes. Par exemple, pour 100 000 habitants, on note un nombre de décès lié aux maladies cardiaques qui est de 51 au Japon, 95 en France, 255 aux Etats-Unis et 363 en Ecosse (CHASSIGNOLE, 1999).

Les données épidémiologiques concernant les causes de mortalité dans les pays à économie émergente restent très parcellaires. Si la périnatalité et les pathologies infectieuses sont actuellement les déterminants majeurs d'une forte mortalité, l'amélioration progressive des conditions sanitaires et de la prise en charge de ces pathologies devrait conduire à un vieillissement progressif de ces populations.

Dans ce contexte, des maladies liées au vieillissement comme les cardiopathies ischémiques sont susceptibles de rendre compte d'une part croissante de la mortalité et de la morbidité dans les décennies à venir. D'autant que les résultats d'une étude publiée en 1990 suggèrent que l'impact de la mortalité cardiovasculaire, en particulier dans les pays situés au Nord du

continent africain, est largement sous-estimé (GARROS et al,1990). En effet, cette étude montre que la différence observée entre les taux bruts de mortalité cardiovasculaire en Algérie, en Egypte et en France est essentiellement expliquée par la différence de structure par âge de ces trois populations. En revanche, la comparaison standardisée sur l'âge des taux de mortalité cardiovasculaire entre ces populations indique que les populations algérienne et égyptienne sont dès à présent à un niveau de risque comparable à celui de la population française.

Il y a de grandes différences dans l'incidence de la maladie coronaire selon les pays (KORNITZER, 1985 ; TUNSTALL-PEDOE et al., 1999). Les pays du Nord de l'Europe, les Etats-Unis d'Amérique, le Canada, sont les plus touchés, alors que les pays Méditerranéens, le Japon, avec des niveaux de vie sensiblement identiques, ont une incidence beaucoup plus faible. Les différences d'incidences constatées entre pays, au sein d'un même pays et selon les époques, indiquent que les cardiopathies ischémiques dépendent fortement des caractéristiques sociales, culturelles et économiques (MARMOT & MUSTARD, 1996).

Actuellement, des hommes et des femmes, en sont victimes de plus en plus prématurément, avant l'âge de 50 ans ou même avant 40 ans de la pathologie cardiovasculaire (MAYER et al., 1996).

Depuis plus de 40 ans, à la suite des résultats initiaux de l'étude de FRAMINGHAM, il est apparu que les gens ne mourraient pas par hasard et que certaines variables étaient associées avec la survenue d'infarctus ou de décès cardiovasculaire.

Grâce aux études prospectives qui se sont multipliées depuis les années 60, plusieurs associations épidémiologiques ont été établies. L'une des premières études prospectives, et la plus célèbre, l'étude de FRAMINGHAM (KANNEL, 1995) a identifié les principaux marqueurs du risque de maladie coronaire : hypercholestérolémie, hypertension artérielle, consommation de tabac et diabète sucré.

A côté de ces quatre paramètres, considérés comme les principaux facteurs de risque, d'autres marqueurs ont été isolés : âge, sexe, antécédents familiaux de maladie ischémique prématurée, antécédents personnels de ces maladies, obésité androïde.

C'est encore l'étude de FRAMINGHAM qui a montré que le taux de cholestérol sanguin total n'était pas un paramètre satisfaisant, car associant deux fractions dont les conséquences sont

opposées : le LDL-cholestérol qui est associé positivement au risque et le HDL-cholestérol qui est associé négativement. Le facteur de risque principal est donc le LDL-cholestérol, fraction principale du cholestérol total sanguin. D'autres marqueurs biologiques lipidiques ou non, ont depuis été identifiés comme facteurs de risque : déficience en HDL-cholestérol, hypertriglycéridémie dans certaines conditions (chez le diabétique, chez la femme), lipoprotéine (a), homocystéine, certains paramètres de l'inflammation (fibrinogène, protéine C réactive) ou de l'hémostase.

D'après les hypothèses étiologiques, l'incidence de la maladie coronaire est accrue par certains états physiologiques (vieillesse, sexe masculin, hérédité), par certains états pathologiques (augmentation des concentrations plasmatiques du cholestérol lié aux LDL, d'autres composants lipidiques, ou du fibrinogène ; hypertension artérielle ; diabète ; etc.), et par certaines habitudes de vie (consommation de tabac, sédentarité, régime alimentaire, etc.). Toutes ces conditions sont autant de marqueurs de risque, tous établis par des études épidémiologiques concordantes (PYÖRÄLÄ, 1995 ; MARQUES-VIDAL et al., 2004 ; JUONALA, 2005 ; DAUCHET, 2005). Il est plausible d'en faire des facteurs de risque, c'est-à-dire des causes de l'athérosclérose qui agissent défavorablement sur un ou plusieurs maillons de la chaîne pathogénique de la maladie.

Des travaux (DUCIMETIERE et al., 1981 ; STAMLER et al., 1986) associés à des données expérimentales et cliniques ont contribué à mettre en évidence la responsabilité particulière du cholestérol transporté par les lipoprotéines de basse densité (LDL) dans la pathogénie de l'athérosclérose. Ceci a conduit à considérer le taux de LDL-cholestérol comme le paramètre le plus important du bilan lipidique, le niveau du HDL-cholestérol apportant une information prédictive supplémentaire (AFSSAPS, 2005).

La démonstration de l'influence de divers facteurs nutritionnels dans l'athérogenèse et l'épidémiologie des maladies cardio-vasculaires repose sur plusieurs études (NESS, 1997 ; DAUCHET et al., 2005 ; ASTORG et al., 2005 ; CZERNICHOW et al., 2005).

Ces facteurs nutritionnels étudiés (légumes, fruits, céréales ...) ont montré un effet protecteur vis-à-vis du risque cardiovasculaire dans plusieurs études récentes ainsi qu'une réduction du risque de diabète (LIU, 1999 ; SABATÉ, 1999 ; DAUCHET et al., 2005).

Différents travaux épidémiologiques montrent de façon concordante une relation entre la quantité de cholestérol alimentaire et d'acides gras saturés (AGS) et le risque cardio-

A l'instar de plusieurs pays en développement, l'Algérie est en phase de transition épidémiologique, révélée par les statistiques sanitaires du pays. Le fardeau croissant des maladies non transmissibles menace de submerger les services de santé publique.

Très peu de travaux ont étudié l'extension des facteurs de risque des maladies cardiovasculaires au Maghreb (BENALAYA et al., 2002), notamment en Algérie (BONITA et al., 2001) qui sont de plus en plus touchés par cette épidémie émergente.

Objectifs :

Ce travail permet d'aborder les facteurs qui sont responsables du développement des maladies cardiovasculaires. De telles études sont de plus en plus nombreuses dans les pays occidentaux mais l'originalité de ce travail est de profiter de la situation expérimentale créée par la différence des facteurs environnementaux entre sexe et entre âge. Une telle étude qui comprend une synthèse des résultats de l'enquête sur la prévalence des facteurs de risque des maladies cardiovasculaires nous a permis :

- de décrire les facteurs de risque classiques dans la commune urbaine de Tlemcen en procédant à un échantillonnage en grappes à l'intérieur des zones de la commune de Tlemcen ,
- la mise en œuvre de méthodes statistiques adaptées aux objectifs biologiques de l'étude.

1. Objectif général

L'objectif de ce travail est de décrire les facteurs de risque cardiovasculaire les plus fréquents dans un échantillon représentatif de la population urbaine de Tlemcen âgée de 20 ans et plus.

2. Objectifs spécifiques

- Estimer la prévalence des facteurs de risque des maladies cardiovasculaires
- Analyser la distribution et l'évolution de ces facteurs de risque selon l'âge et le sexe
- Etudier des associations entre facteurs de risque
- Evaluer le pourcentage de sujets à risques dans la population urbaine de Tlemcen

3. Objectifs secondaires

- Estimer la proportion de sujets atteints de maladies cardiovasculaires.

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE 1

SYSTEME CARDIOVASCULAIRE

Le système cardiovasculaire se compose du cœur et des vaisseaux (veines et artères).

1. Le cœur

Le cœur (Figure 1) est un muscle fonctionnant comme une pompe, pour propulser le sang dans les artères, qui le véhiculent dans tous les tissus de l'organisme.

Le cœur n'est pas plus gros que le poing, mais c'est un muscle extrêmement puissant. Il pèse 300 g, bat 100 000 fois par jour et pompe 5 litres de sang à la minute.

2. Les artères

Le sang est véhiculé à travers l'organisme par deux types de vaisseaux (Figure 2) :

- les artères, qui transportent vers l'ensemble des organes le sang revenu au cœur après avoir été oxygéné dans les poumons. Ce sang va apporter aux organes de l'oxygène et des substances nutritives nécessaires à leur fonctionnement.
- les veines, qui ramènent le sang ayant nourri les organes, donc appauvri en oxygène, vers le cœur, qui l'enverra dans les poumons pour y être rechargé en oxygène.

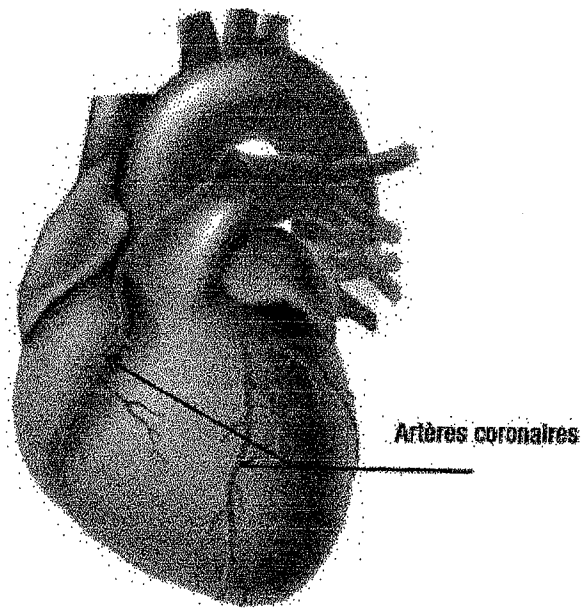


Figure 1 : le cœur

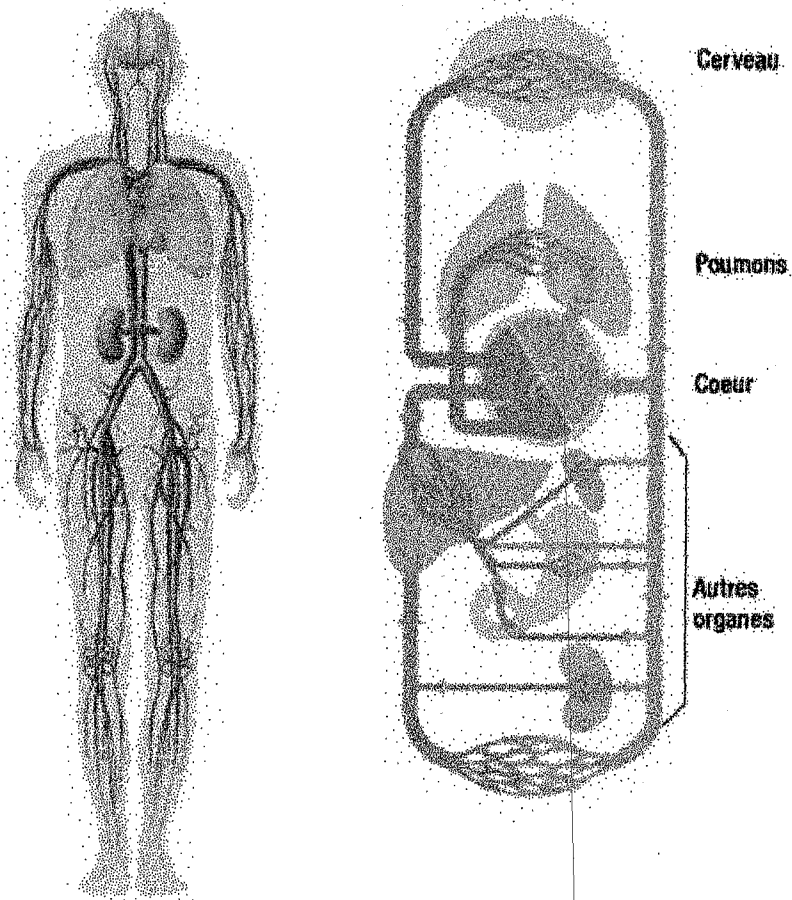


Figure 2 : Les artères

- **Les artères coronaires ou coronaires** sont les artères qui irriguent le cœur.

Anatomie coronaire normale

Le système coronaire (Figures 1 et 3) (WEBER et al., 2000) est constitué par un réseau gauche qui assure la vascularisation des parois antérieure et latérale du cœur et par une coronaire droite qui irrigue la paroi inférieure et latérale basse. Le calibre des coronaires varie de 2 à 4 mm ; elles sont, en règle générale, plus tortueuses chez la femme.

La coronaire gauche naît dans le sinus antéro-gauche environ 2 cm au-dessus des sigmoïdes aortiques par un tronc commun (TC). Celui-ci passe en arrière de l'artère pulmonaire avant de se bifurquer en artère interventriculaire antérieure (IVA) et en artère circonflexe (Cx) (Figure 4).

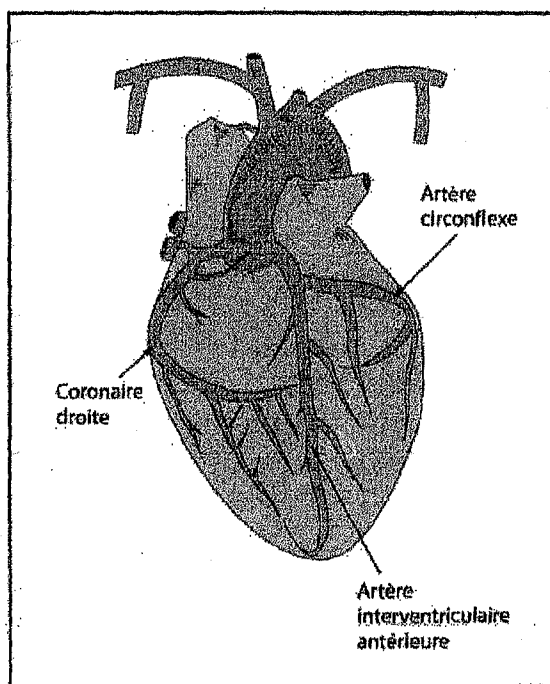


Figure 3: Anatomie coronaire normale.

L'IVA chemine dans le sillon interventriculaire vers l'apex avec, le plus souvent, un trajet intramyocardique dans son premier tiers. Elle abandonne des branches septales qui plongent verticalement et des diagonales destinées à la partie supérieure de la paroi latérale du ventricule gauche.

L'artère circonflexe s'engage dans le sillon auriculo-ventriculaire et donne une branche auriculaire gauche ainsi que plusieurs branches appelées marginales. Celles-ci assurent la vascularisation de la paroi latérale.

La coronaire droite (CD) naît du sinus antéro-droit (Figure 5) .Elle chemine dans le sillon interauriculo-ventriculaire droit en décrivant un trajet en C au cours duquel elle laisse plusieurs collatérales, puis elle se divise en artère interventriculaire postérieure (IVP) qui chemine dans le sillon interventriculaire en donnant des branches septales et en rétro-ventriculaire postérieure (RVP) qui donne plusieurs artères postéro-diaphragmatiques. Ces dernières irriguent la face inféro-latérale du ventricule gauche.

Les coronaires enserrrent ainsi le cœur en une double boucle antéro-postérieure et basale formée par les artères interventriculaires qui se rejoignent au niveau de la pointe, et par la circonflexe, la coronaire droite et la rétro-ventriculaire qui cerclent le sillon autriculo-ventriculaire.

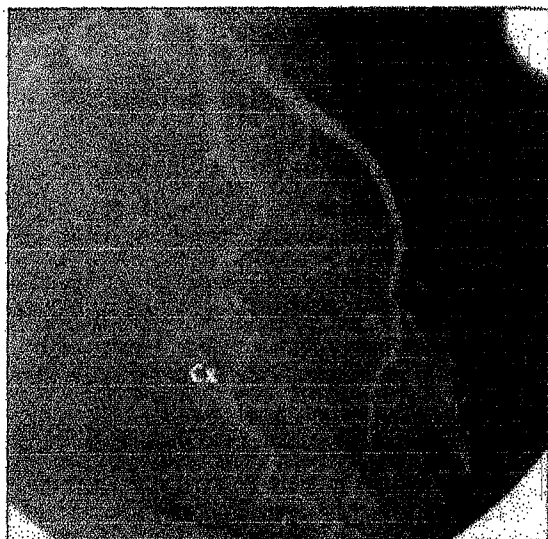


Figure 4 : Coronaire gauche.
Anatomie normale

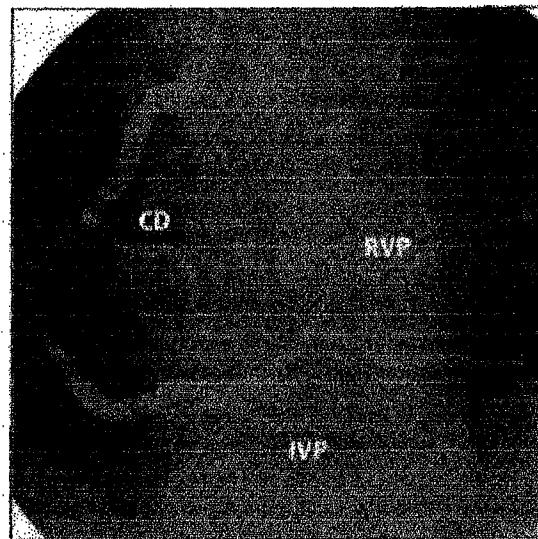


Figure 5 : Coronaire droite.
Anatomie normale

- Les artères carotides ou carotides sont les artères qui irriguent le cerveau (**Figure 6**)



Figure 6 : Artères carotides.

L'obstruction d'une artère empêche donc le sang d'atteindre l'organe que dessert cette artère, provoquant la souffrance, voire la mort, des cellules en manque d'oxygène.

2.1. Structure de la paroi vasculaire

2.1.1. Structure de l'artère normale

Les artères répondent toutes à un modèle commun d'organisation (LUC et al., 1991 ; COHEN, 1997). Leur paroi est constituée de trois tuniques qui, de l'intérieur vers l'extérieur, sont : l'intima, la media et l'adventice (Figure 7)

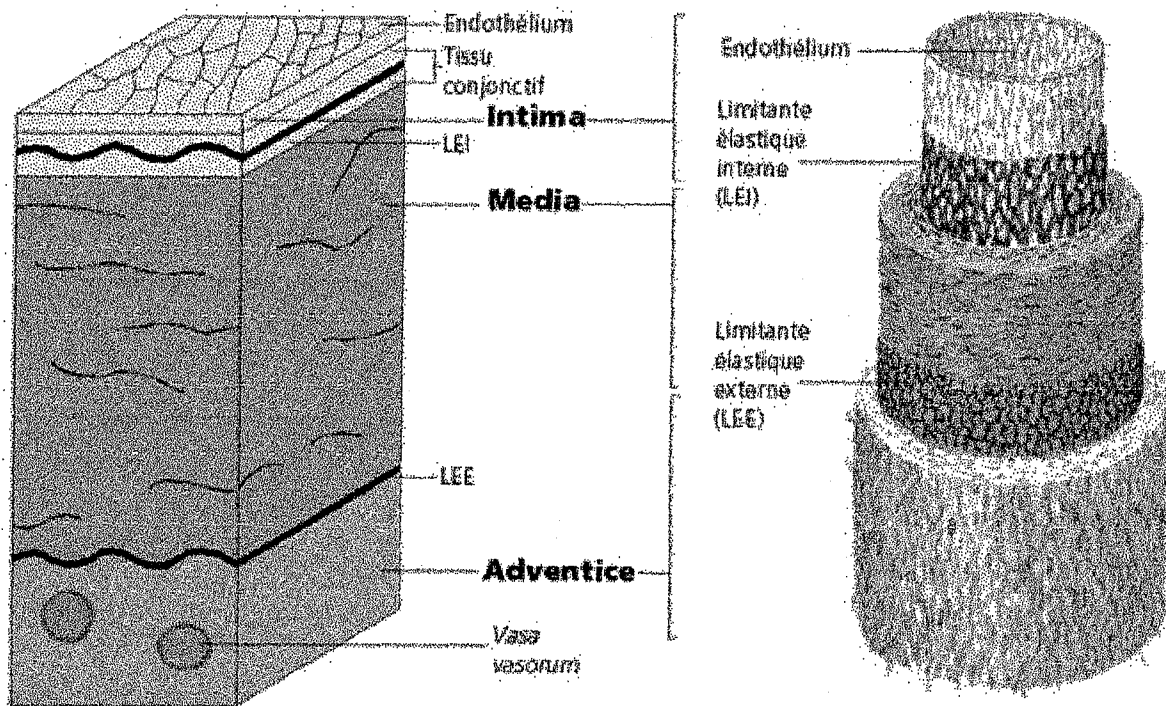


Figure 7 : Structure de la paroi artérielle (KAHLE et al, 1990 ; STEVENS & LOWE, 1997).

Intima : C'est la tunique la plus interne et la plus fine ; c'est à ce niveau que se développe l'athérosclérose. Elle est constituée :

- d'une couche unique de *cellules endothéliales*, imbriquées les unes dans les autres et formant une couverture étanche.
- d'une couche de *tissu conjonctif* fibro-élastique ;
- d'une lame de fibre élastique constituée d'élastine, la *limitante élastique interne* (absente dans de nombreux vaisseaux).
- Parfois, on observe un épaississement de la zone sous-intimale formant un *coussinet intimal*, constitué de cellules musculaires lisses et de macrophages (THOMAS, 1996).

Ces épaississements sont observés dès la vie foetale ; leur nombre augmente avec l'âge.

La couche sous-endothéliale de *tissu conjonctif* où se forme la plaque d'athérome, contient des fibres de collagène, quelques fibres élastiques, des fibres musculaires lisses et des fibroblastes qui produisent des protéoglycanes, des glycosaminoglycanes, en particulier des héparane-sulfates, du glycogène, de l'élastine et de la laminine ; elle renferme également un grand nombre de cellules du système immunitaire (MUNSCH et al., 1995). Il faut également noter que les héparane – sulfates sont aussi produits par les cellules endothéliales (PRAILLET et al., 1998).

Media : C'est la tunique moyenne ; elle est la plus épaisse. C'est le constituant principal de l'artère. Elle est constituée :

- essentiellement de *cellules musculaires lisses*, empilées de façon concentrique en couches appelées *unités lamellaires*. Le nombre de ces couches varie suivant le type d'artère : d'une couche, pour les artérioles, à plusieurs couches, pour les artères élastiques.
Chaque *unité lamellaire* est composée de cellules musculaires lisses entourées d'une matrice extra-cellulaire constituée des protéines fibreuses et élastiques (collagène et élastine) et de muco-polysaccharides.
- Une lame d'élastine, la *limitante élastique externe*, sépare la media de l'adventice. Cette limitante n'est toutefois rencontrée que dans les vaisseaux de fort calibre.

Adventice : C'est la tunique externe. Elle est constituée :

- d'un *tissu conjonctif* peu organisé, riche en collagène et en fibres élastiques, et contenant des fibroblastes et des adipocytes ;
- d'une *enveloppe* qui assure l'ancrage des artères aux structures avoisinantes.
- Elle est irriguée par des *vasa vasorum* qui ont un rôle nourricier pour l'adventice elle-même et pour la partie externe de la media.
- Un réseau de nerfs vasomoteurs non myélinisés rejoint les fibres musculaires lisses de la media.
- Elle est aussi parfois parcourue par des fibres musculaires lisses longitudinales.

Particularités selon le calibre :

- **Artérioles :** Elles sont uniquement constituées d'un endothélium et d'une limitante élastique interne.
- **Petites et moyennes artères :** Elles sont de type musculaire : les fibres musculaires lisses prédominent.
- **Grandes artères :** Elles sont de type élastique, riches en élastine.

2.1.3. Vieillessement de l'artère :

De tout le système cardiovasculaire, le compartiment artériel est celui qui supporte les modifications les plus importantes au cours du vieillissement (BELMIN & TEDGUI, 1993).

Il est important de noter la différence entre ce vieillissement physiologique et les différentes maladies de l'arbre artériel liées à l'âge, en particulier l'*athérosclérose* (BELMIN & TEDGUI, 1993). Alors que le vieillissement, même si son importance varie selon la localisation sur l'arbre artériel, est un phénomène *diffus*, l'*athérosclérose* est une affection *localisée*. Par contre, l'*artériosclérose*, qui est elle aussi un phénomène diffus, peut être assimilée à une forme extrême de vieillissement artériel.

2.1.3.1. Modifications morphologiques :

Le vieillissement artériel affecte différemment les artères suivant le type de vaisseau (BELMIN & TEDGUI, 1993) :

- Les grosses artères de type élastique voient leur diamètre interne et externe augmenter de façon importante, ainsi que leur longueur ; il en résulte l'apparition de tortuosités artérielles.
- Les petites artères de type musculaire voient leur diamètre externe peu modifié, alors que leur diamètre interne diminue, du fait de l'épaississement intimal.

Le vieillissement des artères consiste donc :

- essentiellement en un épaississement continu et symétrique de l'intima, lié à l'hypertrophie des cellules musculaires lisses ;
- et à un moindre degré à un épaississement de la media.

2.1.3.2. Modifications cellulaires

● Cellules endothéliales

1. Aspect morphologique

L'aspect morphologique des cellules endothéliales n'est pas modifié au cours du vieillissement (BELMIN & TEDGUI, 1993). On retrouve toutefois chez l'adulte âgé une proportion importante de cellules endothéliales géantes et multinuclées (BELMIN & TEDGUI, 1993) (jusqu'à 40 % des cellules (REPIN et al., 1984), alors que ces cellules sont beaucoup plus rares chez l'enfant. Certains auteurs ont montré que la présence de ces cellules serait corrélée, à la progression des lésions athéroscléreuses, plus encore qu'à l'âge (HARRIRI et al., 1986).

2. Fonctions endothéliales

Au cours du vieillissement, les fonctions endothéliales semblent s'altérer, à différents niveaux (BELMIN & TEDGUI, 1993) :

- Diminution de la sécrétion de substances vasodilatatrices.
- Diminution de la relaxation dépendante de l'endothélium, induite par l'Endothelium Dependant Relaxing Factor (EDRF). Elle est diminuée chez le rat âgé et laisse place à une vasoconstriction au cours du vieillissement chez l'homme. Ceci pourrait être lié :
 - à une diminution de production d'EDRF,
 - ou à une diminution de l'effet de l'EDRF qui aurait plus de mal à atteindre la couche musculaire des artères du fait de l'épaississement intimal et de la faible demi-vie du médiateur.

• Cellules musculaires lisses : Modifications liées à la dédifférenciation

Outre sa fonction de contraction, la CML a la capacité de répondre à un stress environnemental ou de réparer la paroi vasculaire après une lésion vasculaire. Cette réponse nécessite une modulation du phénotype de la CML. Cette CML modifie son phénotype qui devient de type synthétique et acquiert des capacités de prolifération et de migration. La CML face à une modification de son environnement (athérosclérose) ou après une lésion vasculaire subit un phénomène de transformation phénotypique correspondant à un phénomène de dédifférenciation. La cellule évolue vers un statut fonctionnel différent avec la perte ou la modification des protéines contractiles et une modification de la synthèse matricielle de la répartition des intégrines. Ces modifications correspondent à une dédifférenciation de la cellule qui retourne vers un phénotype proche du phénotype des CML observé au cours des premières semaines de la vie fœtale (SCHWARTZ et al., 1990 ; OWENS, 1995, 1997).

1. Modifications des protéines contractiles et du cytosquelette

L'expression de l'ensemble des protéines contractiles et du cytosquelette s'effondre. Parallèlement, l'expression d'isoformes embryonnaires des protéines contractiles augmente (AIKAWA et al., 1993 ; SARTORE et al., 1994).

2. Modifications de la matrice extra-cellulaire

La CML dédifférenciée modifie sa matrice. Les protéines sont assez proches de celles observées au cours de l'organogénèse, suggérant l'évolution de la cellule vers un niveau de dédifférenciation (THYBERG, 1994 ; RAINES, 2000).

Au cours du vieillissement, la matrice extracellulaire subit elle aussi des modifications. Il y a augmentation du contenu en protéines fibreuses avec augmentation du rapport collagène / élastine, ce qui entraîne une rigidification des artères (BELMIN & TEDGUI, 1993).

- **Limitante élastique interne** : La limitante élastique interne est très épaissie. Les fibres qui la composent se fragmentent et apparaissent moins bien organisées.
- **Intima** : Dans l'intima apparaissent de nouvelles fibrilles et micro-fibrilles d'élastine, qui pourraient participer à la formation de nouvelles lamelles élastiques observées à la face luminale de la limitante élastique interne (BELMIN & TEDGUI, 1993). Certains auteurs pensent aussi que les lames élastiques les plus internes de la limitante élastique interne subissent des phénomènes de fragmentation : la disparition d'une ou plusieurs de ces lames pourrait aboutir à l'incorporation des couches les plus internes de la media dans l'intima et participer à l'épaississement de cette dernière (CAMILLERI, 1987).
- **Media** :
 - Dans la media, les fibres élastiques se raréfient, se fragmentent et se dispersent dans l'espace inter-lamellaire. Cette dégénérescence pourrait être due à la production accrue, avec l'âge, d'élastases par les cellules musculaires lisses, les fibroblastes et les leucocytes. La synthèse d'élastine est diminuée, ce qui diminuerait le remplacement des fibres dégradées.
 - Il y a aussi dans la media, augmentation de la concentration en collagène, certaines de ces fibres de collagène étant dispersées dans la matrice, avec une organisation moins bien structurée autour des lames élastiques (BELMIN & TEDGUI, 1993).
- **Plaques fibreuses** : Dans l'épaississement intimal se forment des plaques fibreuses constituées de collagène associé à des protéoglycanes, des fibres élastiques et des fibres musculaires lisses. La formation de ces plaques fibreuses participe à la rigidification des artères. Cette rigidification est aussi majorée par des modifications du collagène. Avec l'âge, le collagène subit des glycations non enzymatiques qui mènent à un collagène à la rigidité augmentée. Devenant plus résistant aux collagénases, l'accumulation de ce collagène sera facilitée. (BELMIN & TEDGUI, 1993).

3. Modifications des protéines d'interaction cellule-matrice

Parallèlement à la modification des protéines matricielles, les protéines d'interaction cellule – matrice se modifient avec notamment la diminution de certaines intégrines, notamment des récepteurs à la laminine (MOISEEVA, 2001). L'ensemble de ces modifications rend la cellule apte à répondre aux stimuli chimio-attractant et prolifératif environnants (cytokines, facteurs de croissance, facteurs oxydatifs, LDL) (ROSS, 1999).

Au cours du vieillissement, la masse constituée par les cellules musculaires lisses augmente, alors que leur densité diminue ; ce phénomène s'explique par l'hypertrophie des cellules (BELMIN & TEDGUI, 1993).

Les cellules musculaires lisses âgées (chez le rat) prolifèrent plus rapidement que les cellules jeunes. Cette activité prolifératrice a été rattachée :

- à une production accrue de PDGF.
- à une diminution de la sécrétion de facteurs inhibiteurs comme les héparane-sulfates (MCCAFFREY et al., 1988).

Des expérimentations *in vitro* on montré que cette augmentation d'activité était observée, non pas sur les *sujets* âgés, mais sur les *tissus* artériels âgés.

On sait aussi que les cellules musculaires lisses adoptent, au cours du vieillissement, un phénotype << *jeune* >>, c'est-à-dire sécrétoire et prolifératif ; elles perdent leur caractéristique de contractilité. Les cellules musculaires passent d'un état << *contractile* >> (cellules quiescentes dans la paroi adulte normale) à un phénotype << *synthétique* >> (cellules musculaires lisses proliférantes myo-intimales). On pense donc que les cellules musculaires lisses de la *media* subiraient une dédifférenciation pour retrouver un potentiel prolifératif amplifié, tel que celui des cellules musculaires lisses de la paroi artérielle du fœtus et du nouveau-né (BELMIN & TEDGUI, 1993).

- **Autres cellules**

- 1. **Fibroblastes**

Le vieillissement *in vivo* des fibroblastes est mal connu. On sait que, placés en culture, les fibroblastes prolifèrent jusqu'à épuisement ; mais ce phénomène a rarement été observé *in vivo* (BELMIN & TEDGUI, 1993).

- 2. **Cellules immunitaires**

On retrouve, dans l'intima des artères âgées, des cellules mononucléées, sans que leur présence soit liée à l'athérosclérose (BELMIN & TEDGUI, 1993). Ces cellules sont rares, voire absentes, dans les parois jeunes. Le rôle de ces cellules est mal connu :

- Les macrophages possèdent des récepteurs capables de reconnaître les protéines ayant subi une glycation non enzymatique et qui s'accumulent au cours du vieillissement (la perméabilité endothéliale pour ces molécules étant diminuée) (ESPOSITO et al., 1989). La liaison aux récepteurs entraîne la sécrétion d'IL-1 et de TNF qui, à leur tour, entraînent :
 - des processus de dégradation par induction de la sécrétion d'enzymes protéolytiques par les cellules de la paroi ;
 - ou des phénomènes de prolifération.
- Les cellules mononucléées pourraient aussi entraîner une dégradation de l'élastine (par libération d'élastases leucocytaires) ou au contraire participer à des processus de réparation de la paroi vasculaire.

2.1.4. Dynamique du vieillissement artériel

Le déroulement du vieillissement artériel est encore mal connu. Le remodelage progressif de la paroi semble toutefois être interprété comme une adaptation aux nouvelles conditions mécaniques et biochimiques auxquelles sont soumises les artères.

2.1.4.1. Dégénérescence des fibres élastiques : Outre leur destruction enzymatique accrue et la diminution de leur synthèse, les fibres élastiques semblent aussi se fragmenter en raison des contraintes mécaniques que subit la paroi artérielle lors de chaque systole (BELMIN & TEDGUI, 1993).

2.1.4.2. Remodelage de la paroi : L'augmentation du calibre artériel, au cours du vieillissement, est plus importante dans les gros troncs artériels - c'est-à-dire dans les artères de type élastique, riches en élastine - que dans les artères de plus faible calibre. La perte progressive du matériel élastique serait ainsi responsable de cette augmentation de calibre.

3. L'athérosclérose : à l'origine des maladies cardiovasculaires

Par maladies cardiovasculaires, on désigne un ensemble de maladies caractérisées :

- soit par une obstruction progressive des artères de l'organisme, en particulier les artères coronaires (qui nourrissent le muscle cardiaque), les carotides (qui alimentent le cerveau) et les artères irriguant les membres inférieurs.
- soit par la rupture d'une artère du cerveau.

L'obstruction d'une artère coronaire entraîne une crise cardiaque (infarctus du myocarde), l'obstruction ou l'éclatement d'une artère du cerveau provoquent une attaque cérébrale (accident vasculaire cérébral ou AVC). L'obstruction des artères des membres inférieurs est responsable d'une artérite ou artériopathie oblitérante des membres inférieurs, qui au stade ultime, provoque une gangrène pouvant conduire à l'amputation.

L'athérosclérose, principale cause des maladies cardiovasculaires, est une maladie de la paroi artérielle, qui aboutit au fil du temps à l'obstruction de ces vaisseaux. L'évolution se fait longtemps sans symptôme, et lorsque l'accident survient, la maladie est souvent déjà à un stade avancé (ANAES, 2004) (figure 8).

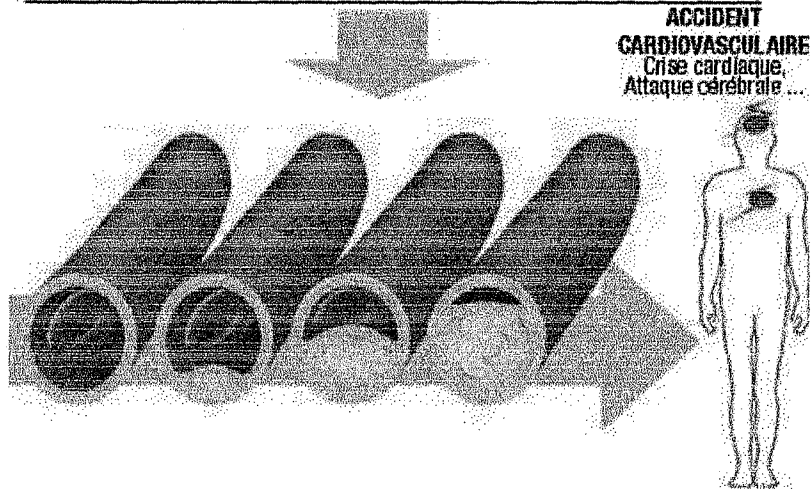
L'athérosclérose se caractérise par une accumulation locale de lipides (principalement de mauvais cholestérol dit LDL-C), de produits du sang, de dépôts calcaires... qui entraînent des lésions de l'artère : c'est la formation de la plaque d'athérome qui évolue dans le temps en passant par différents stades (EMMERICH & BRUNNEVAL, 2000).

L'athérosclérose est le principal responsable de l'infarctus du myocarde, de l'accident vasculaire cérébral et de l'artérite des membres inférieurs (EMMERICH & BRUNNEVAL, 2000).

Figure 8 : ÉVOLUTION DE L'ATHÉROSCLÉROSE

au fil du temps, jusqu'à l'obstruction totale du vaisseau, à l'origine de l'accident cardiovasculaire.

(EMMERICH & BRUNEVAL, 2000) (ANAES, 2004)



Dans le contexte de l'athérosclérose, l'excès de mauvais cholestérol joue un rôle important, mais il n'est pas le seul : d'autres facteurs de risque cardiovasculaire entrent en jeu dans la formation de la plaque d'athérome (l'hypertension artérielle, le diabète, le tabagisme) (JUONALA et al., 2005).

CHAPITRE 2

FACTEURS ACCÉLÉRANT L'ÉVOLUTION DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES

Les maladies non transmissibles tuent chaque année plus de 28 millions d'individus dans le monde (MURRAY & LOPEZ, 1997) ; près de la moitié de ces décès est due aux maladies cardiovasculaires. Néanmoins, dès la fin des années 1960, les épidémiologistes ont observé, dans certains pays, une diminution sensible de la mortalité par maladie cardiovasculaire. Ainsi le projet MONICA (Multinational MONItoring of trends and déterminants of Cardiovascular diseases) a démontré que la mortalité par cardiopathies ischémiques baissait annuellement, en moyenne, de 2,1 à 2,3% dans le monde, dans les tranches d'âge de 35 à 64 ans (TUNSTALL-PEDOE et al., 1999). Cette constatation, apparemment favorable, cache des disparités importantes selon les pays et selon les régions du monde. C'est, en particulier, de l'analyse de la variabilité de ces indicateurs entre populations que la complexité de l'étiologie des maladies cardiovasculaires a émergé. La compréhension de ces disparités a conduit à identifier aujourd'hui plus de 200 facteurs de risque ou de protection des maladies cardiovasculaires.

Par ailleurs, en prévention secondaire, l'étude EUROASPIRE (EUROpean Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events), réalisée par la Société européenne de cardiologie, fait un constat voisin : entre 1995, 20% des patients continuaient à fumer plus de six mois après un accident coronaire et 1 patient sur 4 était obèse. Cinq ans plus tard, dans le cadre de l'étude EUROASPIRE II, la consommation de tabac stagne et le pourcentage de patients obèses a atteint 33% (EUROASPIRE STEERING GROUP, 1997). Aux Etats-Unis, la réduction des facteurs de risque cardiovasculaire et la meilleure prise en charge thérapeutique ont permis cependant de diminuer de près de moitié le nombre de décès d'origine cardiaque entre 1980 et 2000 (FORD et al., 2007).

1. Les facteurs de risque d'athérombose et l'épidémiologie analytique

En médecine, l'épidémiologie est une spécialité qui consiste en l'étude des distributions des maladies et des invalidités dans les populations humaines, ainsi que des déterminants qui expliquent ces distributions. Ces déterminants sont aussi appelés facteurs

de risque et peuvent être classés en trois groupes : des facteurs constitutionnels, dont le déterminisme est génétique ; des facteurs comportementaux liés, la plupart du temps, à des habitudes de vie particulières ; des facteurs liés à des particularités de l'environnement dans lequel s'inscrit l'individu. Ces deux derniers groupes sont souvent rapprochés pour constituer ce que l'on appelle des facteurs environnementaux, par opposition aux facteurs génétiques (AMOUYEL, 2001).

2. De la caractérisation des facteurs de risque à l'évaluation de leur impact sur la maladie athérombotique

C'est l'épidémiologie analytique qui déterminera l'impact de tel ou tel déterminant sur l'apparition ou l'évolution de la maladie. Dans ce but, cette discipline compare la fréquence des déterminants étudiés chez des patients, les cas, et chez des sujets non malades, les témoins. Ce type d'étude, qualifiée de rétrospective ou d'étude cas-témoin, permet d'obtenir une forte présomption quant à l'association du déterminant à la maladie. Mais seules les études mesurant le risque d'apparition de la maladie chez des sujets exposés au déterminant et ce même risque chez des sujets non exposés, permettront de caractériser le facteur de risque et son impact. Il s'agit des études prospectives, encore appelées exposés-non exposés.

L'impact du facteur de risque est estimé, dans le cas d'une étude prospective, par le risque relatif, rapport du risque de présenter la maladie en présence du facteur d'exposition (incidence chez les exposés) au risque d'en être atteint en l'absence de ce facteur (incidence chez les non-exposés). Dans le cas des études rétrospectives, étant donné qu'il n'est pas possible d'estimer le risque de développer la maladie puisque le nombre de cas et de témoins est fixé dès le début de l'étude, on utilise une approximation du risque relatif, l'odds ratio.

Néanmoins, ces études relèvent de l'association statistique, qui ne constituent pas en soi un lien de causalité. C'est pourquoi, les épidémiologistes définissent une série de critères de présomption de causalité du lien entre le facteur de risque et la maladie, parmi lesquels : l'exposition au facteur de risque doit précéder la maladie, la réduction de l'exposition au facteur doit amener à la réduction du niveau de risque, l'existence d'une relation entre effet sur le risque et dose d'exposition, l'universalité de la relation, sa réplique dans des études indépendantes

3. Les facteurs de risque de maladies cardiovasculaires

Les lésions d'athérosclérose se constituent tôt, dès l'adolescence, mais elles se formeront d'autant plus vite qu'il y a plus de facteurs aggravants associés (Figure 9) (JUONALA, 2005). Ces facteurs, appelés facteurs de risque cardiovasculaire, sont aujourd'hui bien connus.

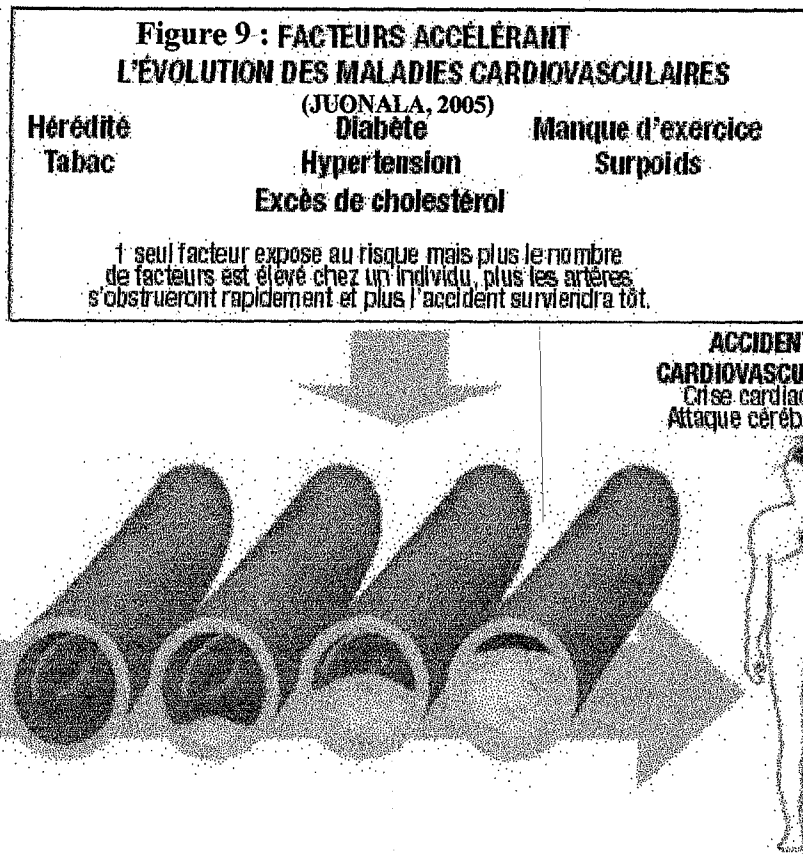
Parmi eux, on distingue (ANAES, 2004 ; HAS, 2005) :

Des facteurs de risque majeurs :

- Age (> 50 ans chez l'homme, > 60 ans chez la femme) .
- Tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans .
- Diabète, traité ou non .
- Hypertension artérielle, traitée ou non .
- Excès de mauvais cholestérol ou insuffisance de bon cholestérol .

Des facteurs qui jouent un rôle prédisposant :

- Obésité, qui, lorsqu'elle est présente, est souvent associée à un excès de mauvais cholestérol, une hypertension et un diabète (AFSSAPS, 2005) .
- Sédentarité, c'est-à-dire le manque d'exercice, qui constitue également un facteur aggravant .
- Hérité, survenue d'une crise cardiaque chez le père ou un frère avant 55 ans ou chez la mère .



Parmi l'ensemble des territoires vasculaires, ce sont les artères coronaires qui, en raison de la fréquence importante de leurs atteintes, font l'objet des travaux et des études les plus nombreux. Plus de 200 facteurs de risque, parmi les plus divers, ont été recensés à ce jour. Néanmoins, tous n'ont pas le même impact sur la maladie et il est donc nécessaire d'essayer de les classer. Etant donné que l'un des intérêts majeurs de leur connaissance est la prévention et la réduction du risque de maladie coronaire, il est intéressant de les regrouper selon les possibilités d'action, souvent longues et difficiles. Trois grands groupes peuvent être pris en compte : des caractéristiques personnelles, constitutionnelles et non modifiables; des styles de vie et des comportements, dont l'adaptation nécessite la collaboration active des individus ; des caractéristiques biochimiques ou physiologiques, dont les développements de la recherche et de la thérapeutique permettent certaines modifications (Tableau 1) (AMOUYEL, 2001).

Tableau I. Facteurs majeurs de risque de maladie coronaire (AMOUYEL, 2001).

<i>Caractéristiques constitutionnelles</i> Age Sexe Antécédents personnels de maladie vasculaire Antécédents familiaux de maladie vasculaire
<i>Styles de vie et comportements</i> Régimes riches en graisses saturées, en cholestérol et en calories Consommation de tabac Consommation excessive d'alcool Obésité Sédentarité Facteurs psychosociaux
<i>Caractéristiques physiologiques ou biochimiques</i> Élévation de la pression artérielle Élévation de la concentration de cholestérol total Élévation de la concentration de cholestérol LDL Baisse de la concentration de cholestérol HDL Diabète et insulino-résistance

3.1. Facteurs de risque majeurs et facteurs prédisposants sur lesquels on ne peut pas agir

3.1.1. Caractéristiques constitutionnelles

3.1.1.1. L'âge

L'âge constitue le premier facteur de risque de maladie cardiovasculaire, en général, et de la maladie coronaire, en particulier. Les maladies coronaires tuent chaque année plus de 7 millions d'hommes et de femmes à travers le monde (TUNSTALL-PEDOE et al, 1999).

Les maladies par athérosclérose sont surtout fréquentes après l'âge de 40 ans chez l'homme et de 65 ans chez la femme, et, du fait du vieillissement général de la population, on peut penser que la fréquence de ces maladies ne fera que croître (TUNSTALL-PEDOE et al, 1999).

Au fil des ans, les artères perdent de leur élasticité et deviennent plus rigides. Il se forme dans leur paroi des lésions appelées plaques d'athérome, point de départ de certaines maladies cardiovasculaires (EMMERICH & BRUNEVALL, 2000).

Ainsi, la probabilité de survenue d'un accident cardiaque ou vasculaire cérébral augmente nettement à partir de 50 ans chez l'homme et 60 ans chez la femme (AFSSAPS, 2005).

3.1.1.2. Le sexe

Les femmes ont beaucoup moins de risque de présenter un infarctus du myocarde que les hommes. Sur 100 infarctus, 20 surviennent chez la femme (TUNSTALL-PEDOE et al., 1999).

La différence dans le risque de survenue de la maladie coronaire, chez l'homme et la femme, est très probablement expliquée par leur situation hormonale différente. Avant la ménopause, les femmes sont moins exposées que les hommes au risque cardiovasculaire. Cette protection a été rattachée à l'influence des hormones féminines, notamment à l'impact favorable des œstrogènes sur les différents facteurs de risque vasculaire. Cependant, à la ménopause, alors que les sécrétions hormonales (œstrogènes) diminuent, la fréquence des accidents cardiovasculaires (crises cardiaques et attaques cérébrales) augmente très nettement chez les femmes et rattrape celle des hommes du même âge (DRAPIER-FAURE, 1999). Après la ménopause, les femmes deviennent à risque cardiovasculaire plus élevé.

3.1.1.3. Les antécédents personnels de maladie vasculaire

Toute maladie athérothrombotique, touchant un ou plusieurs territoires vasculaires, cérébral ou périphérique, constitue un facteur de risque majeur de maladie coronaire. Un très grand nombre de déterminants de ces maladies sont communs à plusieurs territoires et les risques de récurrence d'infarctus du myocarde constituent une des premières complications de ce dernier, chez les personnes qui souffrent déjà d'une maladie cardiovasculaire (angor, artérite) ou qui ont déjà eu un accident cardiaque ou vasculaire cérébral. Ces personnes présentent alors un risque élevé de refaire un accident cardiovasculaire (BOUVENOT, 1995).

3.1.1.4. Les antécédents familiaux précoces de maladie cardiovasculaire

L'hérédité cardiovasculaire est un facteur de risque majeur (AFSSAPS, 2005). Il suffit qu'un seul des membres directs de la famille (père, mère, frère, sœur) soit atteint de maladie cardiovasculaire pour que le risque d'en développer une, soit augmenté. Il est donc important de connaître ses antécédents familiaux afin d'évaluer son propre risque

cardiovasculaire. Cependant, la précocité de la survenue des problèmes cardiovasculaires familiaux entre en ligne de compte (AFSSAPS, 2005) :

- infarctus du myocarde ou mort subite avant 55 ans chez le père ou chez un frère ou avant 65 ans chez la mère ou une soeur
- accident vasculaire cérébral chez un membre de la famille avant 45 ans.

3.2. Facteurs de risque majeurs et facteurs prédisposants sur lesquels on peut agir

3.2.1. Styles de vie et comportements

3.2.1.1. Le régime alimentaire

C'est un des facteurs de risque comportementaux les plus importants dans le déterminisme du risque coronaire. L'effet de la consommation alimentaire s'exerce par la modification de nombreux facteurs de risque biologiques tels que les lipides, l'hypertension artérielle et l'obésité.

• Les acides gras saturés : un ennemi majeur

C'est la consommation d'acides gras saturés qui constitue un déterminant majeur de la concentration de LDL-cholestérol, le cholestérol alimentaire n'ayant qu'un effet réduit sur l'augmentation de cette variable lipidique (CLARKE et al., 1997). Les apports en acides gras dits *trans*, formés par l'hydrogénation d'huiles riches en acides gras poly-insaturés, soit naturellement, soit par des processus industriels de préparation des margarines, devraient être réduits au minimum. Ces acides gras *trans* augmentent les concentrations de LDL-cholestérol et abaissent celles de HDL-cholestérol. Un régime alimentaire adapté ne devrait comporter que 10 % de l'énergie calorique sous forme d'acides gras saturés et moins de 300 mg d'apport de cholestérol alimentaire par jour.

- Certaines études prospectives se sont attachées à examiner les relations entre la nutrition et les maladies cardiovasculaires ischémiques. La plus démonstrative est l'étude des Sept Pays (KEYS, 1980), qui a permis de démontrer une étroite corrélation positive entre la mortalité par cardiopathie ischémique et la consommation de graisses saturées (liée aussi directement au taux de cholestérol sanguin). Cette étude, et d'autres ensuite (ARTAUD-WILD, 1993 ; ASTORG, 2005), ont permis l'établissement d'index de prédiction des cardiopathies ischémiques, en fonction des apports alimentaires en cholestérol, et en graisses saturées.

- A côté du cholestérol et des graisses saturées, un acide gras monoinsaturé, l'acide oléique, et certains acides gras polyinsaturés de l'alimentation (acide linoléique, acide α -linoléique, et surtout acides gras en oméga-3 des huiles de poisson.) ont également montré, dans des études épidémiologiques, qu'ils pouvaient jouer un rôle dans la prévention des maladies cardiovasculaires ischémiques (PEREZ-JIMENEZ et al., 2002 ; ASCHERIO, 2002 ; ASTORG, 2005).

- ***Quel régime alimentaire idéal ?***

La composition idéale d'un régime alimentaire continue de faire l'objet de nombreuses discussions. Si l'on se réfère aux régimes alimentaires des populations présentant les taux les plus bas de risque vasculaire dans le monde, deux schémas généraux sont possibles :

- Un régime de type méditerranéen, pauvre en acides gras saturés et riche en acides gras insaturés;
- Un régime de type japonais traditionnel, pauvre en acides gras saturés et riche en hydrates de carbone complexes. Ces deux régimes sont associés aux espérances de vie les plus longues.
- Un régime pauvre en acides gras saturés, un apport équilibré d'acides gras poly- et mono-insaturés ainsi qu'un apport de glucides complexes, sont recommandés (ASTORG et al., 2005).

- ***Le rôle bénéfique des antioxydants***

- De nombreuses études tendent à montrer les bénéfices de régimes riches en fruits et en légumes, sources d'antioxydants (NESS & POWLES, 1997 ; DAUCHET et al., 2005). Des données biochimiques concernant le rôle de l'oxydation des lipides dans le développement des lésions d'athérosclérose, ainsi que plusieurs études d'observation, renforcent la nécessité d'un régime diversifié en produits d'origine végétale. D'autres aliments sembleraient apporter un bénéfice en matière de pouvoir antioxydant, le thé, vert, le raisin, les pommes, les oignons... ainsi que certaines vitamines (A, C, E), et les polyphénols (INPES, 2002). Les apports de ces vitamines et les polyphénols paraissent, d'après plusieurs études épidémiologiques, intervenir dans la prévention du risque vasculaire (HU FB, 2000 ; CZERNICHOW et al., 2005).

3.2.1.2. La consommation de tabac

C'est un facteur de risque coronaire majeur (MURRAY & LOPEZ, 1997). Le tabac est responsable de plus de 50 % de toutes les morts évitables, la moitié de celles-ci étant due aux maladies cardiovasculaires. Ces effets délétères sont liés à la quantité quotidienne de tabac fumé, à l'âge de début et à la durée de l'intoxication, et sont présents chez les hommes et les femmes. Des travaux ont montré que le tabagisme passif était associé à un accroissement du risque vasculaire (DWYER, 1997).

Les effets toxiques du tabac sont complexes et multiples principalement mais non exclusivement liés à l'accumulation de nicotine et d'oxyde de carbone (ADNOT, 1998). Le tabac est doté d'un effet athérogène, plus puissant au niveau des artères des membres inférieurs que des coronaires, lié à ses effets sur les fonctions endothéliales, l'oxydation des lipides et la prolifération des cellules musculaires lisses.

3.2.1.3. La consommation d'alcool

Le lien entre consommation d'alcool et mortalité toute causes suit une courbe en forme de J (ou de U), suggérant que les non-consommateurs d'alcool ont un risque supérieur aux buveurs légers ou modérés. Cette mortalité réduite observée chez les consommateurs modérés est liée à une baisse de mortalité cardiovasculaire, indépendante du type d'alcool consommé (RIMM et al., 1996). Cette protection semble liée à une élévation du HDL-cholestérol, à un effet antiagrégant plaquettaire et à un effet favorable sur les facteurs fibrinolytiques. Au delà de ces doses, le risque athérothrombotique augmente rapidement avec la quantité consommée : élévation de la pression artérielle, risque de mort subite, risque d'hémorragie cérébrale....

3.2.1.4. L'obésité

- **Indice de masse corporelle**

L'obésité, estimée par l'indice de masse corporelle BMI (*body mass index*) qui correspond au rapport du poids (en kilogrammes) sur la taille (en mètres) au carré, est associée à la mortalité toutes causes selon une courbe en U ou en J, les individus les plus maigres ($BMI < 18,5 \text{ kg/m}^2$) présentant un risque supérieur aux sujets dits normaux ($18,5 < BMI < 24,9 \text{ kg/m}^2$) - Au-delà de ces valeurs, les sujets présentant une surcharge pondérale ($25 < BMI < 29,9 \text{ kg/m}^2$) et les sujets obèses ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$)

voient leur risque athérombotique augmenter rapidement (LARSON, 1992). L'obésité a des effets délétères sur de nombreux facteurs de risque, ce qui explique cette augmentation du risque cardiovasculaire : élévation de la pression artérielle, du LDL-cholestérol, des triglycérides ; baisse du HDL-cholestérol et de la tolérance aux hydrates de carbone. L'enquête épidémiologique française sur l'obésité a montré que 42,5% des personnes en surpoids présentent au moins l'un de ces facteurs de risque contre 18,6% des personnes de poids normal. Ce sont surtout les hommes, en particulier entre 55 et 65 ans, qui sont concernés par ce type d'association de facteurs de risque (OBEPI, 2003).

- **Répartition de la matière grasse**

La répartition de la matière grasse est également un déterminant important du risque vasculaire. Ainsi l'obésité centrale, caractérisée par une augmentation de la masse grasse intra-abdominale, est associée à l'insulinorésistance. (LONNROTH, 1988).

3.2.1.5. La sédentarité

Le manque d'activité physique régulière, même modérée, s'avère associé à une élévation du risque de mortalité toutes causes et cardiovasculaires, en particulier, dans la plupart des études épidémiologiques prospectives (BLAIR, 1996). Cette action protectrice de l'activité physique s'explique, en partie, par les liens avec la réduction du niveau de certains facteurs de risque : maintien d'un poids dans les limites de la normale; réduction du LDL-cholestérol, des triglycérides et de la pression artérielle ; élévation du HDL-cholestérol. Cette activité physique s'accompagne souvent d'impacts indirects sur les autres facteurs de risque comportementaux : arrêt de la consommation de tabac et modification du régime alimentaire. La sédentarité, au même titre que le surpoids, est considérée comme un facteur de risque cardiovasculaire prédisposant (OPPERT, 2000) et doit être prise en compte dans une démarche de prévention de l'hypertension, du diabète et des anomalies du taux de graisses dans le sang (excès de mauvais cholestérol ou de triglycérides) (ANAES, 2004).

3.2.1.6. Les facteurs psychosociaux

- **Le stress**

L'influence des facteurs psychologiques souvent regroupés sous la notion de stress, quoique difficilement quantifiables, est indéniable.

Les études épidémiologiques ont permis de cerner la notion d'environnement « stressant » : des exigences professionnelles fortes, des contraintes de temps imposées importantes, un faible niveau de contrôle ou une latitude de décision réduite.

Ces conditions sont souvent retrouvées dans les classes de niveau socio-économique faible et pourraient expliquer, en partie, le gradient socio-économique du risque coronaire. Ce dernier décroît des catégories les plus basses au plus élevées, le risque coronaire d'un employé non spécialisé étant quatre fois supérieur celui d'un chef d'entreprise ou d'un sujet exerçant une profession libérale (LANG, 1997).

3.2.2. Caractéristiques physiologiques ou biochimiques

3.2.2.1 La pression artérielle

L'importance de l'influence de l'hypertension artérielle (HTA > 140/90 mmHg d'après l'étude NCEP) (NCEP, 2001) dans la survenue de maladies coronaires a été établie par de nombreuses études épidémiologiques (WOOD et al., 1998). Comparés à des sujets normotendus, les patients hypertendus accumulent d'autres facteurs de risque tels que l'obésité, la consommation d'alcool ou une dyslipidémie, majorant encore le risque d'athérotrombose. Des modifications des habitudes de vie comme la réduction de la consommation de sel et d'alcool, la correction de la surcharge pondérale et de l'obésité, la consommation accrue de poisson, de fruits et de légumes verts, l'augmentation de l'activité physique et l'arrêt de la consommation de tabac entraînent des baisses durables des niveaux de pression artérielle dans les essais cliniques.

Les conséquences de l'hypertension artérielle (HAS, 2005)

Comme les autres facteurs de risque de maladie cardiovasculaire, l'hypertension artérielle va accélérer le processus d'athérosclérose, qui entraîne l'obstruction partielle ou totale de vaisseaux irriguant le cœur (infarctus), le cerveau (accident vasculaire cérébral) et les jambes (artérite).

Une hypertension artérielle, non ou mal contrôlée, aura également d'autres conséquences :

- **sur le cœur** : à long terme, celui-ci a du mal à supporter l'excès de tension artérielle : il se fatigue. Si l'on ne fait rien, une insuffisance cardiaque finit par s'installer : le cœur ne peut plus assurer correctement son rôle de pompe.
- **sur le cerveau** : destruction de tissus cérébraux à l'origine d'une diminution des facultés intellectuelles, voire de démence.
- **sur les reins** : perturbation de la fonction de filtration du rein, pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale : le rein ne filtre plus correctement le sang et l'organisme s'intoxique. A ce stade, le recours à la dialyse est nécessaire (rein artificiel).

3.2.2.2. Les lipides plasmatiques

Dans le sang circulant, les lipides, essentiellement le cholestérol et les triglycérides, sont liés à des protéines, les apolipoprotéines, constituant des lipoprotéines. L'importance de l'athérotrombogénicité de ces lipoprotéines est en partie due à leur taille.

Les plus petites, les lipoprotéines de haute densité (HDL), pénètrent et quittent la paroi artérielle aisément. Elles jouent le rôle d'épurateur car elles récupèrent le cholestérol en excès dans les organes et le transportent vers le foie qui l'élimine. Elles ont donc une action protectrice de la paroi artérielle.

En revanche, les lipoprotéines de basse densité (LDL), sont suffisamment petites pour entrer dans la paroi, mais leurs modifications chimiques ultérieures, comme l'oxydation, les empêche de ressortir.

• Cholestérol

L'élévation du cholestérol total est un facteur majeur de risque coronaire (WOOD et al., 1998). Cependant, sa nature hétérogène, liée à la distribution du cholestérol dans les lipoprotéines, a conduit à analyser séparément l'impact de ces fractions sur le risque vasculaire.

1. Corrélation entre élévation du LDL-cholestérol et augmentation du risque coronaire

L'élévation du LDL-cholestérol est fortement corrélée à l'élévation du cholestérol total et à l'élévation du risque de maladie coronaire. Ce risque est retrouvé chez les sujets sains et les sujets coronaires, chez les hommes et chez les femmes, quelle que soit leur origine ethnique. Les concentrations des LDL peuvent être très élevées, jusqu'à 5 à 8 g/L, chez les sujets présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote, se traduisant par des formes très précoces d'infarctus du myocarde dès l'enfance. De nombreuses études (AFSSAPS, 2005) ont montré qu'il est difficile de déterminer un niveau de concentration minimal de LDL idéal pour un individu sain. Elles estiment en moyenne qu'une augmentation du LDL-cholestérol de 10 % est associée à une élévation de 20 % du risque coronaire.

L'élévation du taux sanguin du LDL-cholestérol est un facteur de risque parmi d'autres de la maladie coronaire (EMMERICH, 1998).

Un taux anormalement élevé de LDL-cholestérol signifie que le sang contient plus de « mauvais cholestérol » que nécessaire. Ce cholestérol en excès se dépose alors, progressivement, sur les parois des artères formant des dépôts lipidiques (dépôts de graisse) à l'origine des plaques d'athérome responsables des maladies cardiovasculaires (EMMERICH & BRUNÉVAL, 2000).

2. Corrélation entre élévation du HDL-cholestérol et baisse du risque coronaire

Il existe un lien important entre l'élévation de la concentration des HDL-cholestérol et la baisse du risque coronaire. Cette relation existe chez les hommes et les femmes, chez les sujets sains et les patients coronaires. La baisse des concentrations de HDL-cholestérol est considérée comme un facteur majeur de risque coronaire dans toutes les études épidémiologiques (AFSSAPS, 2005).

• Triglycérides

L'augmentation des triglycérides est associée, dans les études épidémiologiques (AFSSAPS, 2005), à l'élévation du risque coronaire, mais dans une proportion inférieure à celle observée pour les LDL. Toutes les études épidémiologiques faites au cours des dernières années ont prouvé l'existence d'une corrélation entre le taux de triglycérides et la survenue d'une complication coronarienne ultérieure. De plus, une méta-analyse (HOKANSON & AUSTIN, 1996) montre que les triglycérides sont un facteur indépendant, y compris du HDL cholestérol.

3.2.2.3. *Le diabète et l'insulino-résistance*

Les diabètes de type I et de type II sont associés à une élévation marquée du risque cardiovasculaire (WOOD et al., 1998). Chez la femme, ils diminuent leur protection vasculaire, constitutionnellement observée. Les effets vasculaires délétères du diabète ne se limitent pas à une augmentation du niveau des autres facteurs de risque, mais relèvent de mécanismes propres à l'hyperglycémie, non encore totalement appréhendés.

Dans le diabète de surcharge, l'élévation de la glycémie est loin d'être le seul facteur de risque vasculaire ; s'y associent volontiers surcharge pondérale, hypertension artérielle et dyslipidémie. Récemment, un profil particulier appelé deuxième phénotype athérogène a été décrit : il associe insulino-résistance, hypertriglycéridémie, baisse du taux de HDL-cholestérol et élévation modérée du LDL cholestérol (ZIEGLER et al., 1998).

- **Diabète de type I**

En ce qui concerne les patients atteints de diabète de type I, le risque est particulièrement augmenté après l'âge de 30 ans, en particulier chez les sujets ayant un mauvais contrôle de leur glycémie et/ou une atteinte rénale.

- **Diabète de type II**

Les patients atteints de diabète de type II et ceux chez qui la tolérance au glucose est altérée présentent des altérations majeures de leurs facteurs de risque vasculaire : élévation des triglycérides, concentration basse de HDL, hypertension et obésité centralisée. Ils présentent également un hyperinsulinisme, traduisant une insulino-résistance des tissus périphériques, notamment des muscles squelettiques. Cette accumulation de facteurs de risque vasculaire, qui peut durer de nombreuses années en raison d'une insulino-résistance d'apparition précoce, explique le risque coronaire majeur lié au diabète de type II. En général, un diabète est retrouvé dans environ 20 % des patients coronaires. Compte tenu de ce risque vasculaire majeur les critères diagnostiques du diabète ont récemment été révisés. Le seuil de concentration de glucose plasmatique à jeun au-delà duquel un patient peut être considéré comme diabétique a été fixé à 1,26 g/L (7mmol/L), chiffre au-delà duquel le risque coronaire augmente significativement.

Le diabète de type 2 représente un véritable fléau lié aux modifications du mode de vie et au vieillissement de la population. Effectivement, il se développe progressivement avec l'âge et préférentiellement chez les personnes en surpoids ou obèses. Sa fréquence augmente

depuis plusieurs années (ISNARD et al., 2002). Une alimentation trop riche en sucres et en graisses, le manque d'exercice physique et un surpoids sont autant de facteurs prédisposants. Le diabète de type 2, généralement une maladie d'adulte, touche à présent de plus en plus d'enfants et d'adolescents ; le changement des habitudes alimentaires et de vie en est la principale cause, avec une augmentation de l'obésité qui a doublé en 15 ans chez l'enfant (GARANDEAU, 2002).

Les conséquences du diabète (GIRERD et al., 2003)

Les conséquences du diabète sur la santé sont nombreuses. En effet, l'excès de glucose dans le sang pendant plusieurs années a un effet toxique :

- Sur les petites artères:

- des yeux : c'est la rétinopathie, qui se manifeste par des troubles visuels et peut rendre définitivement aveugle. Le diabète constitue ainsi la première cause de cécité chez l'adulte.
- des reins : c'est l'insuffisance rénale chronique (le rein, endommagé, ne parvient plus à filtrer correctement le sang et l'organisme s'intoxique) qui survient tardivement et nécessite à terme la dialyse, voire la transplantation.

- Sur les grosses artères, avec la formation de plaques d'athérome à l'origine de maladies cardiovasculaires au niveau :

- du cœur (artères coronaires) : la crise cardiaque (infarctus du myocarde),
- du cerveau (artères carotidiennes) : l'attaque cérébrale (accident vasculaire cérébral ou AVC),
- des jambes : l'artérite (artériopathie oblitérante des membres inférieurs).

- Sur les nerfs : c'est la neuropathie diabétique, responsable de douleurs dans les jambes, difficiles à soulager. Sa fréquence augmente avec l'ancienneté du diabète et aussi avec l'âge de la personne touchée. Associée aux atteintes des petits vaisseaux, elle peut entraîner des plaies du pied pouvant conduire à l'amputation.

3.3. Autres facteurs du risque coronaire

Les précédents facteurs constituent les déterminants du risque coronaire et athéro-thrombotique, pour lesquels l'impact sur la morbi-mortalité est le plus élevé, le plus constamment retrouvé dans toutes les études, et pour lesquels existent le plus grand nombre de preuves que leur amélioration apporte un bénéfice reconnu. De nombreux autres facteurs de risque sont décrits dans la littérature, pour lesquels les données entre études sont moins cohérentes ou les possibilités de modifications beaucoup plus limitées. Néanmoins, il convient de détailler certains d'entre eux.

3.3.1. Les conditions climatiques

Les températures et la pression atmosphérique moyenne ont été associées à des variations du risque coronaire (DANET et al., 1999). Ce dernier tend à augmenter quand la température atmosphérique baisse. En ce qui concerne la pression atmosphérique, le risque est minimal pour des pressions correspondant à celles relevées au niveau de la mer. L'impact de ces facteurs est faible en population générale, mais il augmente significativement chez les sujets âgés ou les patients ayant déjà présenté un accident coronaire.

3.3.2. L'homocystéine

L'élévation plasmatique de l'homocystéine est associée à un risque coronaire accru (BOUSHEY et al., 1995). Néanmoins, cette élévation de risque est plus fréquemment retrouvée dans les études transversales et rétrospectives que dans les études épidémiologiques, dans lesquelles l'impact est souvent plus faible. Les sujets présentant des concentrations élevées d'homocystéine ont des risques associés aux autres facteurs (tabac, hypertension, dyslipidémie) plus élevés. L'apport d'acide folique permet de réduire efficacement les concentrations plasmatiques d'homocystéine, mais son effet sur la réduction du risque coronaire n'a pas encore été démontré.

indé
La co
gène d
fibrino
D'autres
l'élévatio

Faculté des Sciences de la Nature
Terre et l'Univers
Bibliothèque
FICHE DE PRET

Nom :
Prénom :
Cote :
Titre :
Auteur :
Date de prêt :
N° Inventaire :
Signature :

considérée comme un facteur de risque coronaire

s triglycérides, des polymorphismes génétiques du
augmentation des concentrations plasmatiques de

associés de manière beaucoup plus inconstante:

l'élévation du facteur VII, de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1).

Enfin, l'augmentation de l'agrégation plaquettaire, difficilement mesurable en pratique clinique courante, est un facteur reconnu de risque coronaire.

Les facteurs biologiques incriminés dans l'athérombose sont nombreux : fonction endothéliale, fonction plaquettaire, protéine de la coagulation, facteurs thrombolytiques endogènes. Toute modification, d'origine génétique ou environnementale, susceptible de faire pencher la balance dans le sens de la thrombose représente un facteur de risque d'évènement coronaire. A l'opposé, toute modification faisant pencher la balance dans le sens de la thromolyse représente potentiellement un facteur protecteur (DROUET et al., 1998).

3.3.4. Les marqueurs de l'inflammation

Différentes études cliniques et expérimentales suggèrent que les phénomènes inflammatoires pourraient avoir une implication majeure dans l'établissement du risque coronaire. Un des indicateurs les plus étudiés est la protéine C réactive (CRP), dont l'élévation s'est révélée associée à une élévation du risque coronaire chez les sujets sains et les patients angineux, indépendamment des autres facteurs de risque (HAVERKATE et al., 1997), D'autres marqueurs biologiques de l'inflammation pourraient intervenir dans cette association, tels que l'interleukine 6 (IL-6), le TNF- α , l'élévation du nombre des leucocytes ou la baisse de l'albumine et l'élévation des concentrations plasmatiques des molécules d'adhésion intercellulaires (ICAM-1). Néanmoins, malgré des arguments biologiques forts, l'intérêt de ces marqueurs en pratique clinique reste à déterminer. Enfin, un rôle potentiel d'infection chronique par certains microorganismes comme *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* ou les cytomégalovirus a fait l'objet de publications (CAPRON & WYPLOSZ, 1998).

3.3.5. Le traitement hormono – substitutif

Le risque vasculaire tend à augmenter chez la femme après la ménopause, en particulier dans le cas de ménopause précoce, naturelle ou chirurgicale. Aussi, l'idée d'une réduction de ce risque par la mise en œuvre d'un traitement hormono-substitutif (THS) a-t-elle été proposée (CLINICAL SYNTHESIS PANEL ON HRT, 1999). Cette hypothèse a été renforcée par les résultats d'études épidémiologiques d'observation, qui montrent un risque vasculaire significativement plus bas chez les femmes qui ont suivi pendant une partie de leur vie un traitement hormono-substitutif.

3.3.6. La génétique et la détection des polymorphismes

Certaines formes familiales rares de dyslipidémies ont été rattachées à des gènes permettant, dans certains cas, grâce à des analyses de biologie moléculaire complexes, de retrouver des mutations pathogènes, comme dans l'hypercholestérolémie familiale homozygote (GOLDSTEIN & BROWN, 1989). Néanmoins, ces formes sont rares, et leur diagnostic et leur traitement restent l'apanage de centres spécialisés. Des antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire constituent un facteur de risque coronaire retrouvé dans la plupart des études. Cette susceptibilité génétique a été rattachée à certaines variations du génome appelés polymorphismes. Ainsi, le gène d'une apolipoprotéine (apo), l'apo E, existe sous trois formes génétiques distinctes, fréquentes, appelées allèles ϵ_3 , ϵ_4 et ϵ_2 (DALLONGEVILLE, 1993). Ces mutations entraînent des modifications des propriétés biochimiques de l'apolipoprotéine, responsables de variations des concentrations de LDL et de risque coronaire. Ainsi, l'allèle ϵ_4 du gène de l'apoE est associé à une élévation des concentrations de LDL-cholestérol et du risque d'infarctus du myocarde.

Nombre de ces facteurs de risque de l'athérombose sont communs aux sites de développement de la maladie. Dès qu'une manifestation clinique apparaît, les lésions athérombotiques semblent ne pas pouvoir être totalement éliminées. Aussi la prévention, centrée sur la réduction du niveau des facteurs de risque, occupe une place privilégiée dans la prise en charge de l'athérombose.

CHAPITRE 3

EVOLUTION DE LA MALADIE ATHEROSCLEROSE

1. La physiopathologie de l'athérombose

Les lésions d'athérombose, associant à l'athérosclérose une réaction thrombotique, sont le résultat d'une réponse inflammatoire complexe à une agression multifactorielle (hypertension artérielle, hypercholestérolémie, ...)

Plusieurs types cellulaires (les monocytes, les macrophages, les lymphocytes, les cellules musculaires lisses, les cellules endothéliales et les plaquettes), sont impliqués dans l'apparition et la progression de ces lésions qui touchent les artères de taille moyenne ou importante.

La principale caractéristique évolutive de l'athérosclérose est la progression, d'abord lente, des lésions (sur plusieurs décennies). Durant cette période, les symptômes sont habituellement absents ou traduisent simplement le caractère progressivement sténosant des plaques. Toute la gravité de la maladie réside dans le risque de complication thrombotique aiguë, qui peut survenir à tout moment sur une plaque évoluée. Ces manifestations sont à l'origine des infarctus du myocarde, des ischémies périphériques et d'une proportion importante des accidents vasculaires cérébraux.

Les processus physiopathologiques au niveau de la plaque athéroscléreuse sont identiques quelle que soit la localisation. Cette unicité justifie une prise en charge globale de l'athérombose.

Comprendre la physiopathologie de l'athérombose (de la croissance lente de la plaque aux complications thrombotiques) est essentiel à la compréhension des manifestations cliniques de la maladie (BAUTERS, 2001).

1.1. Genèse de la plaque d'athérosclérose

1.1.1. Description de l'athérogénèse

La description de l'athérosclérose fait intervenir plusieurs stades évolutifs successifs : la strie lipidique, la lésion fibro-lipidique et la plaque compliquée. Cette évolution a été décrite de manière plus précise par STARY et al., (1994, 1995), qui ont proposé un grand nombre de stades évolutifs (tableau 2).

Tableau 2. Les stades anatomiques de l'athérosclérose (STARY et al., 1994, 1995)

Type I	Macrophages spumeux isolés	Très fréquents dès les premières semaines de la vie. Pas d'épaississement néo-intimal.
Type II	Strie lipidique	Lipides intracellulaires (surtout macrophages, mais aussi cellules musculaires lisses). Se voit chez l'enfant Epaississement néo-intimal minime. Aucune obstruction vasculaire.
Type III	Lésion « intermédiaire » Pré athérome	Apparition de dépôts lipidiques extracellulaires.
Type IV	Formation du cœur lipidique Athérome	Regroupement des lipides intra- et extra-cellulaires pour former le cœur lipidique ou centre athéromateux.
Type V	Plaque athéroscléreuse	Apparition d'une fibrose qui « isole » le centre lipidique de la lumière artérielle. Des manifestations cliniques liées à l'obstruction vasculaire peuvent apparaître.
Type VI	Plaque athéroscléreuse Complicquée	Conséquence des ruptures et /ou « érosions » de la plaque. Caractérisée par des phénomènes thrombotiques pouvant entraîner des manifestations d'instabilité (occlusion artérielle aiguë ou subaiguë).

Les acteurs qui jouent un rôle prépondérant dans la genèse de la plaque sont maintenant connus. Il s'agit des lipoprotéines et de quatre types cellulaires : les macrophages, les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses (CML) et les lymphocytes.

Plusieurs mécanismes s'associent pour aboutir à la formation de la plaque : la pénétration des lipoprotéines dans l'intima artérielle, le recrutement des monocytes et leur transformation en macrophages puis en cellules spumeuses, la réaction inflammatoire, et enfin, la formation de la chape fibreuse (ou fibromusculaire) (TEDGUI & MALLAT, 1999).

1.1.1.1. Pénétration et accumulation des lipoprotéines dans l'intima artérielle :

La paroi d'une artère normale est constituée de trois tuniques : l'intima, la média et l'adventice. L'intima regroupe l'endothélium et l'espace sous endothélial. La limitante élastique interne sépare l'intima de la média (paragraphe 2.1.1., chapitre 1).

La toute première étape de l'athérosclérose est l'accumulation des lipoprotéines de basse densité (LDL -cholestérol) dans l'intima (NAPOLI et al., 1997). Il s'agit d'un phénomène passif, qui est secondaire à un déséquilibre entre les entrées et les sorties. On comprend d'emblée que la quantité de LDL -cholestérol dans la circulation sera un élément déterminant de la formation des plaques d'athérosclérose.

Cette phase d'infiltration lipidique est suivie de modifications oxydatives des LDL.

Il s'agit d'une étape absolument indispensable à la formation de la plaque. En effet la présence de macrophages dans la paroi vasculaire semble liée à la présence de LDL oxydées. L'oxydation des LDL se déroule in situ, dans l'espace intimal, et fait intervenir différents mécanismes enzymatiques et non enzymatiques.

1.1.1.2. Recrutement de monocytes circulants et leur transformation en macrophages puis en cellules spumeuses

La deuxième phase implique les monocytes circulants qui adhèrent à la surface de l'endothélium, le traversent et se transforment en macrophages puis en cellules spumeuses.

- **Monocytes circulants : recrutement et adhésion à l'endothélium**

L'endothélium normal a les capacités d'inhiber l'adhésion des monocytes circulants. Le recrutement des monocytes circulants passe donc par une étape de «dysfonction » et/ou «d'activation» endothéliale. Cette activation, qui conduit à l'expression de molécules d'adhésion à la surface endothéliale dépend largement, au début de la présence de LDL-oxydées dans l'intima (par la suite, elle est aussi entretenue par les cytokines inflammatoires exprimées par les cellules de la plaque). Ces molécules d'adhésion (VCAM-1 ou ICAM -1) ont la capacité de se lier à des ligands de la famille des intégrines, présents sur la membrane des leucocytes. Un certain nombre de monocytes circulants peuvent ainsi adhérer à la surface de l'endothélium. Des travaux expérimentaux ont démontré que cette interaction avec les molécules d'adhésion était indispensable à la genèse de la plaque (SHIH et al., 1999).

- **Macrophage : un rôle clé dans de nombreuses étapes de l'athérosclérose**

Après adhésion, le monocyte pénètre dans l'espace sous-endothélial où il se transforme en macrophage. Ces étapes sont sous l'influence de divers facteurs : Le MCP -1 est nécessaire au passage des monocytes entre les cellules endothéliales (son absence empêche la formation des plaques (GU et al.,1998) ; Le M-CSF est nécessaire à la différenciation des monocytes en macrophages et à leur prolifération (l'absence de M-CSF est aussi associée à une inhibition de la formation des plaques d'athérosclérose dans les modèles expérimentaux) (SMITH et al.,1995).

1. Transformation des macrophages en cellules spumeuses

Les macrophages alors présents dans l'espace sous-endothélial jouent un rôle clé dans de nombreuses étapes de l'athérosclérose (production de cytokines inflammatoires, de métalloprotéinases, etc.). Dans un premier temps, un certain nombre d'entre eux se transforment en cellules spumeuses en captant les LDL -oxydées. Cette capture se produit par l'intermédiaire de récepteurs scavengers («éboueurs »). Là encore, l'absence de certains de ces récepteurs (SR-AI) est associée à un moindre développement des plaques d'athérosclérose (SUZUKI et al., 1997).

2. Induction d'une réaction inflammatoire chronique

Dès l'infiltration de la paroi artérielle par les macrophages, ceux-ci vont y entraîner une réaction inflammatoire chronique, qui sera d'une importance capitale pour la croissance de la plaque (véritable phénomène d'auto-amplification). Les macrophages produisent de nombreuses cytokines pro-inflammatoires qui augmentent l'activation endothéliale, favorisent l'adhésion de nouveaux monocytes ainsi que leur passage entre les jonctions endothéliales. Les cytokines pro-inflammatoires (TNF-alpha, IL-1, etc) peuvent aussi induire l'expression, par les cellules de la plaque, de métalloprotéinases qui ont une activité de dégradation de la matrice extracellulaire. Les études expérimentales ont permis d'établir de façon claire un lien entre hypercholestérolémie et présence d'une réaction inflammatoire dans le tissu vasculaire (YOUNG et al.1994 ; LIAO et al.1994).

1.1.1.3. Formation du centre athéromateux et de la chape fibreuse

Les lipides de la plaque sont d'abord essentiellement intracellulaires puis aussi extracellulaires. A ce stade, Il se regroupent pour former un amas appelé cœur lipidique ou centre athéromateux (STARY et al., 1994 et 1995). La plaque athéroscléreuse adulte se

caractérise par la formation d'une chape fibromusculaire qui «isole» le centre lipidique de la lumière artérielle (TEDGUI & MALLAT, 1999).

La chape fibreuse est composée de cellules musculaires lisses (CML) et de protéines de matrice extracellulaire (collagène, élastine, protéoglycanes). Les cellules musculaires lisses proviennent de la média ; elle migrent à travers la limitante élastique interne vers l'intima où elle prolifèrent sous l'influence de facteurs de croissance tels que le PDGF. Cette réaction de croissance est tributaire d'un changement de phénotype des cellules musculaires lisses (transition d'un phénotype différencié «contractile» vers un phénotype dédifférencié «sécrétoire»). L'intégrité de la chape fibreuse est un élément déterminant de la stabilité des plaques d'athérosclérose.

1.1.1.4. Description de la plaque simple

- **Définition et architecture des plaques**

L'athérosclérose est un épaississement focal (c'est à dire non diffus de l'intima des artères de gros et moyen calibres : la plaque (JONASSAN et al., 1986) (Figure 10). Celle-ci associe un athérome (du grec *athéré*, bouillie) et une sclérose (du grec *skléros*, dur). L'athérome, ou cœur lipidique, qui forme le centre de la plaque, est essentiellement composé d'un dépôt lipidique où prédomine le cholestérol. Les lipides sont soit dispersés dans l'espace extracellulaire sous forme de cristaux, soit contenus dans le cytoplasme de cellules qualifiées de spumeuses. Le terme du centre athéro-nécrotique signale la présence constante et caractéristique d'une nécrose (débris cellulaires) dans cette partie de la plaque.

La sclérose est une armature fibreuse qui forme le pourtour de la plaque, enchâssant le centre athéromateux. Elle est composée de cellules éparses au sein d'une matrice extracellulaire dense où s'associent principalement du collagène et des protéoglycanes. On appelle chape fibreuse le dôme scléreux plus ou moins épais qui sépare le cœur lipidique de la lumière artérielle.

Les parts respectives de l'athérome et de la sclérose varient d'une plaque à l'autre, mais la sclérose prédomine toujours largement sur l'athérome : dans une étude histomorphométrique portant sur des sténoses coronaires avancées, (KRAGEL et al., 1989) ont trouvé que la sclérose y représente plus de 75% du volume des plaques, et l'athérome moins de 25% ; la part de l'athérome augmente à mesure que la plaque progresse, passant de moins de 10% dans les petites plaques à 20-25% dans les plaques volumineuses.

Deux autres traits morphologiques des plaques méritent mention :

- un amincissement fibreux de la média, tunique musculaire moyenne de l'artère, séparée de l'intima par la lame limitante élastique interne, sous-jacent à la plaque, tend à absorber la masse de la lésion dans l'épaisseur de la paroi et en retarde longtemps la saillie dans la lumière (GLAGOV et al., 1987).
- contrairement aux couches internes d'une artère saine, normalement dépourvues de vascularisation, les plaques sont richement irriguées par des néovaisseaux développés à partir des *vasa vasorum* de l'adventice ou nés directement de la lumière artérielle. Ces vaisseaux jouent sans doute un rôle important dans la vie de la plaque, mais qui, malheureusement, n'a pas encore été bien défini.

La plaque simple décrite par JONASSAN et al., (1986) (Figure 10) signifie que la surface est régulière et qu'elle ne présente aucune des complications majeures : ulcération, thrombose, hémorragie, calcification massive.

• Composition cellulaire des plaques

Les constituants cellulaires principaux des plaques athéroscléreuses sont d'une part, des cellules musculaires lisses artérielles venues de la média et, d'autre part, des globules blancs venus du sang : monocytes macrophages et lymphocytes T. La répartition de ces trois types cellulaires varie suivant la zone de la plaque (Figure 10) (JONASSAN et al., 1986) : Le contingent dominant (environ deux tiers des cellules) est musculaire dans la chape fibreuse et monocyttaire dans le cœur lipidique ; le restant se partage entre l'autre contingent (monocyttaire ou musculaire) et les lymphocytes T (entre 10 et 20% de l'ensemble).

Les cellules spumeuses dérivent à la fois des cellules musculaires et des monocytes macrophages. On les trouve surtout au pourtour du centre athéromateux.

En surface, la plaque est recouverte par un endothélium dont la morphologie est habituellement normale, mais dont certaines fonctions (thromborésistance, modulation de la vasomotricité artérielle) sont altérées.

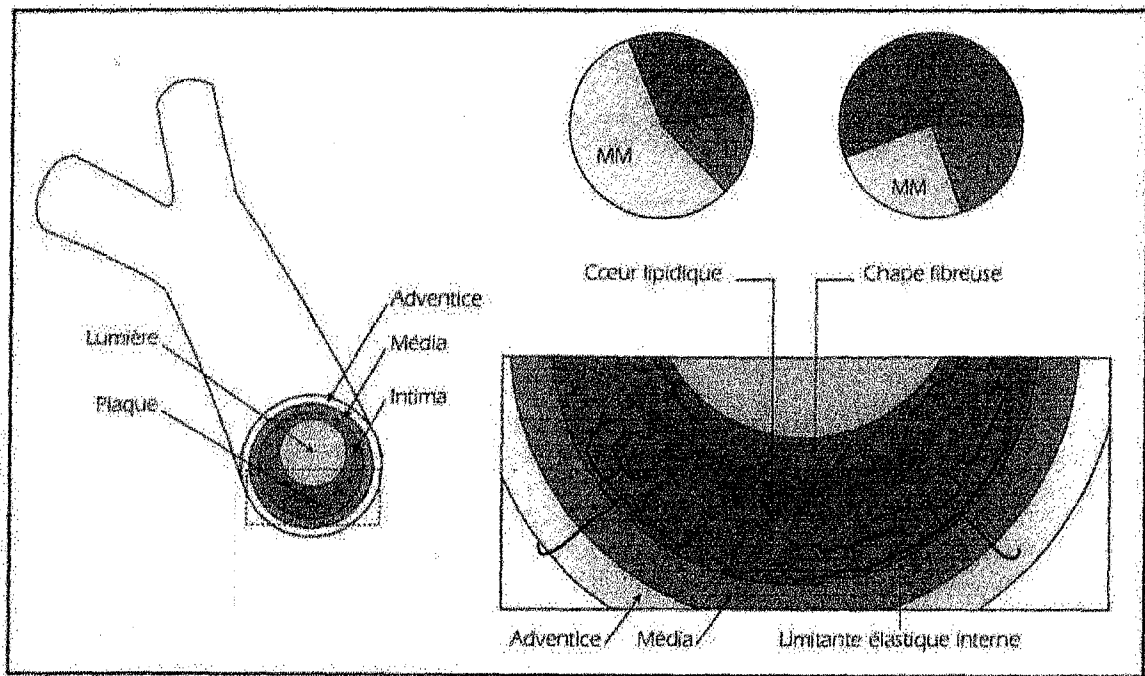


Figure 10 : Structure élémentaire d'une plaque athéroscléreuse. Les « camemberts » indiquent la répartition approximative des cellules musculaires lisses (CML), des monocytes macrophages (MM) et des lymphocytes T(LT) dans ces 2 secteurs de la plaque (d'après JONASSON et al., 1986).

1.2. Evolution de la plaque jusqu'à la rupture :

L'évolution de la plaque d'athérosclérose se déroule sur de nombreuses années. Au terme de cette évolution, la plaque atteint un stade où son expression clinique, sous la forme de manifestations ischémiques, est plus fréquente. Pour qu'une plaque d'athérosclérose entraîne des manifestations chroniques, il faut habituellement qu'elle soit responsable d'une sténose réduisant la lumière artérielle de plus de 50 % en diamètre par rapport à un segment sain adjacent.

L'évolution vers la sténose d'un segment artériel, siège d'une plaque, dépend de la progression de la plaque en elle-même et des modifications de la taille du vaisseau qui lui sont associées (phénomène de remodelage artériel).

1.2.1. Progression de la plaque

La progression de la plaque athérosclérose vers la sténose est un phénomène très lent, Les deux composants de la plaque adulte (le centre lipidique et la partie fibreuse) y contribuent du fait de l'infiltration lipidique, de l'accumulation de cellules spumeuses et de la prolifération de cellules musculaires lisses avec synthèse de matrice extracellulaire. Les

plaques très évoluées sont aussi souvent la conséquence de l'incorporation de matériel thrombotique formé lors d'une rupture silencieuse.

1.2.2. Remodelage artériel

L'augmentation de volume d'une plaque n'entraîne pas nécessairement d'effet proportionnel sur la lumière artérielle.

1.2.2.2. Remodelage compensateur

Jusqu'à un stade déjà avancé, le développement de la plaque dans la paroi du vaisseau peut être compensé par une augmentation de la taille du vaisseau. Ce phénomène a été décrit sous le terme de remodelage compensateur (GLAGOV et al., 1987). Une lumière artérielle de taille normale est donc tout à fait compatible avec l'existence de plaques athéroscléreuses très volumineuses. Toutefois, lorsque le remodelage compensateur a atteint son maximum, toute augmentation de taille de la plaque retentit sur la lumière artérielle.

1.2.2.2. Remodelage constrictif

Le remodelage constrictif est l'inverse du remodelage compensateur, avec une diminution de calibre du vaisseau en regard d'une plaque qui n'aurait pas eu, en elle-même, le potentiel d'entraîner une sténose significative.

1.2.3. Evolution anévrysmale

Dans certains cas, les segments athéroscléreux ne vont pas évoluer vers la sténose mais au contraire vers la formation d'anévrysmes qui pourront, dans certaines conditions et en fonction de leur localisation, se rompre et entraîner des complications très graves. Les mécanismes physiopathologiques mis en jeu ne sont pas encore tous élucidés mais on sait, que le développement des anévrysmes nécessite une destruction et une désorganisation des éléments structuraux de la matrice extracellulaire et, surtout, des fibres d'élastine. Structures protéiques très résistantes, ces composants ne peuvent être dégradés que par des enzymes particulières à forte activité protéolytique constituant la famille des métalloprotéinases. Chez l'homme, CURCI et al., (1998) ont détecté, dans la paroi des anévrysmes de l'aorte abdominale, différentes métalloprotéinases actives et en quantité très nettement supérieures aux quantités retrouvées dans des parois d'aorte témoin.

1.2.4. Anomalies de vasomotricité, spasme

En réponse à des stimulations diverses, l'endothélium normal répond en produisant de l'oxyde nitrique (NO) qui a un puissant effet relaxant sur les cellules musculaires lisses et entraîne par, conséquent, une vasodilatation. A l'inverse, si l'endothélium présente une dysfonction, les différents agonistes stimulent directement les cellules musculaires lisses sans production de NO : cela aboutit à une vasoconstriction. L'un des tests les plus habituels pour tester in vivo la fonction de l'endothélium vasculaire est l'administration intravasculaire de faibles doses d'acétylcholine. Ces tests ont été fréquemment utilisés pour étudier la dysfonction endothéliale au niveau des coronaires humaines. En l'absence d'athérosclérose, l'administration intracoronaire d'acétylcholine entraîne une vasodilatation ; en cas d'athérosclérose, l'acétylcholine induit une vasoconstriction nette (LUDMER et al., 1986).

De telles atteintes fonctionnelles peuvent survenir assez précocement au cours de la maladie, alors que les plaques d'athérosclérose n'ont pas encore un retentissement important sur la lumière artérielle. Elles peuvent jouer un rôle dans l'apparition de manifestations cliniques ischémiques (spasme).

1.2.5. Régression de la plaque

La régression des lésions précoces, induites chez l'animal par des régimes hypercholestérolémiques, est possible et il en est vraisemblablement de même pour les lésions précoces, chez l'homme. La question importante est de savoir si les lésions plus avancées (plaques adultes) peuvent aussi régresser. Cette évolution semble être possible mais sur une longue période (plusieurs années) et, bien entendu, en réponse à un excellent contrôle des facteurs de risque et, le plus souvent, du fait de la prescription d'un traitement de prévention secondaire. Des régressions significatives ont ainsi été observées après prescription de traitements hypocholestérolémiants. (GIRAL, 2003).

1.2.6. Accidents aigus

La gravité de l'athérosclérose est essentiellement liée au risque permanent d'accident aigu ; qui fait intervenir un processus thrombotique. Au niveau coronaire, par exemple, la thrombose est responsable des épisodes d'angor instable, des infarctus du myocarde et, aussi, de certaines progressions rapides et silencieuses des plaques (FISHBEIN & SIEGET, 1996).

1.2.6.1. Rupture ou érosion de plaque : une même conséquence, la thrombose

L'origine de l'accident aigu est pratiquement toujours un phénomène mécanique : rupture ou érosion de plaque. La rupture se situe au niveau de la chape fibreuse et met en contact le sang avec les éléments thrombogènes du centre lipidique. La conséquence en est un phénomène de thrombose (implication des plaquettes puis du système de la coagulation). Assez souvent, il n'existe pas de réelle rupture de plaque, mais simplement une érosion qui met en contact le sang avec l'espace sous-endothélial. Les conséquences, en termes, de thrombose, sont similaires.

1.2.6.2. Evolution du processus thrombotique

- Dans d'assez nombreux cas, le processus thrombotique est spontanément résolutif, sans survenue de symptômes ischémiques.
- Parfois, le thrombus rétrécit significativement la lumière artérielle sans être toutefois complètement occlusif. Dans le territoire coronaire, le syndrome résultant est l'angine de poitrine instable.
- Malheureusement, la thrombose se développe assez souvent jusqu'à occlure complètement l'artère, conduisant, lorsqu'il n'existe pas de circulation collatérale suffisamment développée, à une ischémie aiguë du territoire d'aval.

1.3. Facteurs de rupture :

La rupture de plaque est l'évènement le mieux caractérisé, susceptible de conduire aux accidents thrombotiques aigus.

1.3.1. Facteurs extrinsèques

Il existe des facteurs « extrinsèques » pouvant expliquer une rupture de plaque : par exemple, une poussée hypertensive ou un effort important.

1.3.2. Facteurs intrinsèques

Toutefois, les facteurs intrinsèques sont les plus importants. Ils dépendent de la structure de la plaque et représentent la vulnérabilité, au sens strict, de la plaque athéroscléreuse.

1.3.2.1. Aspect quantitatif : composition relative en lipides et en tissu fibreux

Le plus simple indicateur de vulnérabilité d'une plaque est sa composition relative en lipides et en tissu fibreux. Les plaques les plus vulnérables (plus haut risque de rupture) sont celles qui comportent un centre lipidique important et une chape fibreuse relativement fine. En revanche, les plaques les moins vulnérables (faible risque d'évoluer vers un accident aigu), ont un centre lipidique de petite taille, isolé de la lumière par une chape fibreuse épaisse (GERTZ & ROBERTS, 1990).

1.3.2.2. Aspect qualitatif : Solidité de la chape fibreuse

La vulnérabilité d'une plaque dépend aussi de la solidité de la chape fibreuse (LIBBY, 1995 ; DAVIES, 1996). Les plaques vulnérables ont une chape fibreuse moins solide que les plaques stables. La présence de nombreuses protéines de matrice extracellulaire (collagène, élastine) assure cette solidité.

Deux aspects sont importants à considérer : les mécanismes qui règlent la production de matrice extracellulaire et ceux qui contrôlent la dégradation.

- **Mécanismes impliqués dans la production de matrice extracellulaire**

La matrice extracellulaire de la partie fibreuse de la plaque est essentiellement produite par les cellules musculaires lisses qui ont migré et proliféré dans l'intima vasculaire. La migration et la prolifération des cellules musculaires lisses ont longtemps été considérées comme un phénomène essentiellement néfaste dans le cadre de l'athérosclérose, en raison de leur participation à la formation des plaques. Cette appréciation doit certainement être assez fortement tempérée dans la mesure où, au stade de la plaque adulte, la production de matrice extracellulaire semble avoir un effet bénéfique en favorisant la formation d'une chape fibreuse épaisse et solide, jouant ainsi un rôle stabilisateur de la plaque en minimisant son risque d'évolution vers la rupture.

Divers cytokines semblent capables de réguler la production de matrice extracellulaire et, en particulier, de collagène par les cellules musculaires lisses, Alors que le TGF β augmente la production de collagène, l'interféron gamma produit par les lymphocytes T l'inhibe. Une augmentation de la production d'interféron gamma par les lymphocytes de la plaque pourrait donc augmenter le risque de rupture (LIBBY, 1995).

- **Mécanismes impliqués dans la dégradation de la matrice extracellulaire**

Au sein de la plaque athéroscléreuse, la dégradation de la matrice extracellulaire est sous le contrôle des métalloprotéinases (LIBBY, 1995 ; DAVIES, 1996), secrétées par de nombreuses cellules de la plaque mais, essentiellement, par les macrophages situés en périphérie du centre lipidique. L'activité des métalloprotéinases est en partie neutralisée par d'autres protéines, les inhibiteurs des métalloprotéinases. Il existe donc, à l'intérieur de chaque plaque, un équilibre complexe entre les métalloprotéinases et leurs inhibiteurs. C'est un déterminant de l'activité protéolytique existant au sein de la lésion. Lorsque l'activité s'exerce dans le sens d'une protéolyse, il existe une possibilité de fragilisation de la matrice extracellulaire de la chape fibreuse, favorisant la rupture.

Lorsque l'on compare la composition de plaques athéroscléreuses responsables de syndromes coronaires aigus (plaques instables) avec celle de plaques stables (MORENO et al., 1994), les plaques instables contiennent plus de macrophages que les lésions stables. De même, la concentration en macrophages activés et en métalloprotéinases est plus importante dans les échantillons provenant de plaques instables (GALIS et al., 1994).

1.3.3. Autres facteurs

Trois autres facteurs sont également souvent incriminés dans la déstabilisation des plaques d'athérosclérose : l'apoptose des cellules de la plaque, la rupture de néo-vaisseaux à l'intérieur même de la plaque et l'infection.

1.3.3.1. Apoptose des cellules de la plaque

Des phénomènes de mort cellulaire par apoptose peuvent être mis en évidence dans la plaque d'athérosclérose, touchant les principaux types cellulaires présents : les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses et les macrophages (MALLAT & TEDGUI, 2001).

Bien que le rôle exact joué par l'apoptose dans la déstabilisation des plaques ne soit pas encore connu avec certitude, il est possible d'émettre certaines hypothèses physiopathologiques :

- l'apoptose des cellules endothéliales (TRICOT et al., 2000) pourrait être un facteur de déstabilisation en favorisant l'érosion des plaques et /ou la libération de microparticules procoagulantes ;

- la mort par apoptose des cellules musculaires lisses de la chape fibreuse pourrait aussi être considérée comme un facteur de déstabilisation par fragilisation de la chape fibreuse.

L'apoptose des macrophages de la plaque est interprétable de différentes manières :

- On peut imaginer qu'elle entraîne une diminution de la production de métalloprotéinases et qu'elle limite donc le risque de déstabilisation ;
- A l'inverse, l'apoptose des macrophages est susceptible d'entraîner la libération, dans l'espace extracellulaire, de substances procoagulantes telles que le facteur tissulaire, et donc d'augmenter la vulnérabilité de la plaque.

1.3.3.2. Rupture de néo-vaisseaux :

La rupture de néo-vaisseaux a été évoquée comme facteur possible de déstabilisation de la plaque athéroscléreuse. En effet, les plaques évoluées contiennent des néo-vaisseaux dont la rupture peut être associée à un hématome pariétal, aboutissant éventuellement à une rupture et à un accident athérotrombotique.

1.3.3.3. Infections virales et bactériennes

Si l'inflammation est incontestablement la caractéristique principale de l'athérosclérose, le rôle joué par l'infection est plus incertain. Certaines théories mettent toutefois en avant la possible responsabilité d'infections virales ou bactériennes. Sur le plan physiopathologique, l'infection pourrait favoriser la réaction inflammatoire et la croissance de la plaque, et augmenter le risque de rupture et de thrombose.

Le cytomégalovirus est l'agent viral le plus impliqué. Il peut infecter les cellules de la paroi artérielle et de la plaque et est plus souvent détecté chez les patients présentant une athérosclérose clinique que chez les sujets témoins (DANESH et al., 1997). En ce qui concerne les agents bactériens, *Chlamydia pneumoniae* est celui qui a fait l'objet de plus d'études. Comme pour le cytomégalovirus, l'infection des cellules artérielles est plus fréquente en cas d'athérosclérose (DANESH et al., 1997). Les infections à cytomégalovirus et à *Chlamydia pneumoniae* sont toutefois très communes et il n'existe pas aujourd'hui de preuves de la responsabilité de ces agents infectieux dans la déstabilisation des plaques d'athérosclérose.

1.4. Rôle de la cellule musculaire lisse

Aujourd'hui, la meilleure compréhension des mécanismes par lesquels les plaques athéroscléreuses progressent ou génèrent des événements cliniques, impliquent la CML comme un important protagoniste. La CML est capable, par ses capacités de dédifférenciation et de prolifération, à la fois de favoriser le développement et la déstabilisation des plaques mais aussi d'être un acteur essentiel du processus de réparation vasculaire (SCHWARTZ et al., 1986 ; WEISSBERG et al., 1996). C'est pour cela que nous devons reconsidérer la fonction de la CML dans la pathogénie des maladies vasculaires.

1.4.1. Rôle de la cellule musculaire dans la déstabilisation de la plaque athéroscléreuse

Les CML dans leur état dédifférencié participent à la progression de l'athérosclérose et à la déstabilisation des plaques à leur rupture. La rupture de la plaque est liée à trois mécanismes: l'évolution en taille et en volume du centre nécrotique, l'inflammation, la dégradation de la chape fibreuse et le défaut de réparation de la chape par les CML (LIBBY, 2001).

- Le centre nécrotique joue un rôle par l'évolution de sa taille et le déclenchement de la thrombose (DAVIES et al., 1993).
- La CML est un des composants de la réaction inflammatoire et immunologique, avec les macrophages, les lymphocytes T et les cellules endothéliales, qui vont amplifier l'importance de la réaction pariétale. La réaction inflammatoire, via les facteurs de croissance et les cytokines, va majorer les phénomènes de recrutement cellulaires (mononuclées ou musculaires lisses), la dédifférenciation cellulaire, la migration et la prolifération des CML (LIBBY, 2002).
- L'affaiblissement de la chape fibreuse par infiltration des cellules inflammatoires et la dégradation matricielle sont également un élément clé de l'instabilité des plaques. Un afflux important de macrophages est observé dans les plaques instables (en réponse à l'augmentation de l'activité endothéliale). Les macrophages et les CML ont la propriété de sécréter des métalloprotéinases qui vont avoir une activité protéolytique sur les protéines matricielles. Dans les artères humaines, il a été montré une augmentation de ces métalloprotéinases dans la chape fibreuse des plaques athéromateuses instables (PASTERKAMP et al., 2000).
- L'autre composante de la rupture de la plaque est l'absence de réparation de la chape fibreuse. Les CML sont responsables de la structuration de la chape fibreuse par leur

organisation et par leur synthèse de protéines matricielles. Une diminution de la masse des CML est observée dans les plaques instables, liée à une apoptose des CML. Ce processus apoptotique des CML est favorisé par les cytokines (TNF- α , IL1- β). La réduction du nombre de CML limite le processus de réparation. (MALLAT & TEDGUI, 2001).

- La progression de l'athérosclérose (paragraphe 1.2.1.) est favorisée par la prolifération des CML et la sécrétion d'une matrice extracellulaire abondante (STARY et al., 1995) (Figures 11 et 12).

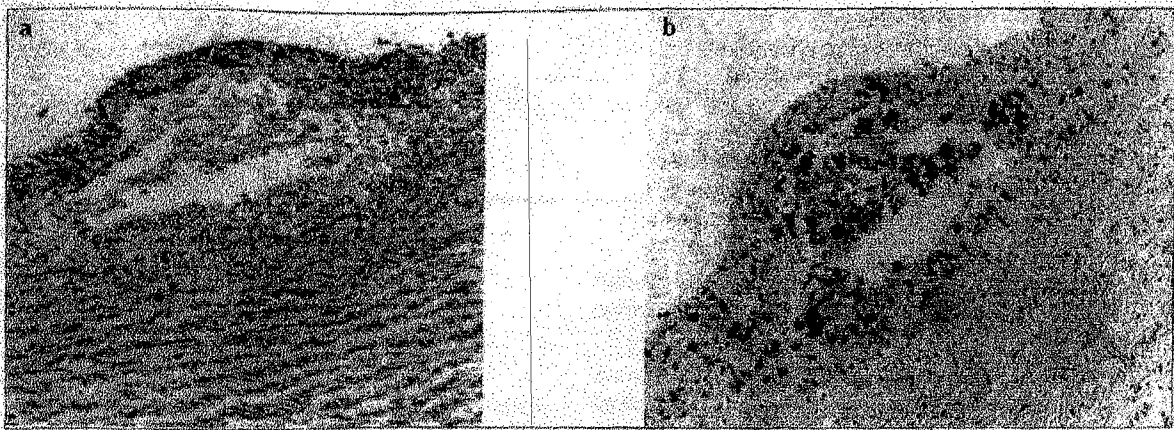


Figure 11 : Plaque athéroscléreuse humaine (plaque athéromateuse). Les marquages immunohistochimiques révèlent la présence d'une chape fibreuse riche en cellules musculaires lisses (α -actine positive) (a) et un cœur lipidique riche en macrophages (b) (d'après STARY et al., 1995)

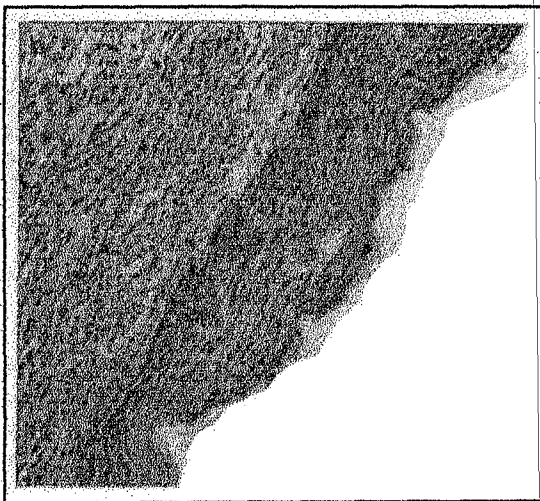


Figure 12 : plaque athéroscléreuse humaine (Plaque fibreuse). Les marquages immunohistochimiques mettent en évidence une lésion riche en cellules musculaires lisses différenciées α -actine (STARY et al., 1995)

1.4.2. Le rôle de la cellule musculaire lisse dans la stabilisation de la plaque

La CML sous un phénotype dédifférencié est une des cellules-clé de la progression de l'athérosclérose, de la rupture de la plaque ou du processus réactionnel pariétal après lésion. Parallèlement, on peut voir la CML comme une cellule ayant des effets bénéfiques par son

rôle d'organisation, de structuration et de renforcement (sécrétion de matrice) de la chape fibreuse, dont on a vu l'importance dans la destabilisation de la plaque et la réparation du vaisseau.

Malheureusement, comme on l'a vu, les facteurs influençant l'état de différenciation de la CML sont nombreux (facteurs de croissance, interaction cellule-cellule et cellule-matrice, facteurs mécaniques et hémodynamiques, composition de la matrice extracellulaire) et la régulation de ces mécanismes est encore mal connue.

Cependant certaines données laissent penser que l'arrêt des phénomènes d'activation pourrait être un phénomène actif, contrôlé par des facteurs cytokiniques (TGF- β), soit par la modification de l'environnement matriciel (héparane-sulfate), soit par une redifférenciation des cellules (DUFOURCO et al., 1998 ; RAINES, 2000 ; GRAINGER et al. 1998).

Dans une série de travaux, le groupe de Libby a pu montrer, dans un modèle de lapins hypercholestérolémiques, que les CML intimaux différenciés dans les plaques athéroscléreuses retrouvaient un phénotype mature lorsque les animaux étaient soumis à un régime hypocholestérolémiant strict (AIKAWA et al., 1998). Une réduction des taux sériques de cholestérol augmentait l'expression des protéines contractiles dans les CML de la chape fibreuse. Parallèlement, on notait une diminution des marqueurs embryonnaires de la CML, augmentés dans les CML immatures ou proliférantes. Parallèlement à ce changement de phénotype, il était noté une diminution des taux de PDGF- β dans l'intima de l'artère, PDGF qui est un facteur connu pour diminuer l'expression des marqueurs de différenciation de la CML. Parallèlement, les CML des lapins soumis à un régime hypocholestérolémiant avaient une expression réduite de métalloprotéinase comparée à celle des lapins contrôles.

La réduction de l'activité protéolytique s'est traduite par une augmentation du collagène interstitiel renforçant la chape fibreuse de la plaque athéromateuse (AIKAWA et al., 1998).

En résumé, la baisse des taux de cholestérol, pourrait favoriser l'accumulation de CML matures dans la plaque athéroscléreuse en association avec une réduction du PDGF et des métalloprotéinases.

La CML est impliquée dans la rupture de la plaque par sa production de métalloprotéinases qui vont dégrader la chape fibreuse et par la diminution de leur masse liée à une apoptose de ces CML, phénomène limitant la réparation de la chape fibreuse. Parallèlement, la CML est une cellule centrale, impliquée dans la réparation du vaisseau après lésion et dans la consolidation de la chape fibreuse de la plaque d'athérosclérose. Une des caractéristiques de la CML impliquée dans ces phénomènes est son état de différenciation. La possibilité d'un

contrôle thérapeutique de cet état de différenciation offrirait probablement d'importantes potentialités du contrôle de la progression des lésions athéroscléreuses ou de la déstabilisation et de la rupture de ces plaques (COUFFINHAL, 2003).

1.5. Initiation des processus thrombotiques sur plaque (érodée ou rompue)

L'érosion ou la rupture d'une plaque est le point de départ de l'évolution thrombotique, dont l'importance est très variable. Il est même vraisemblable qu'un nombre très important d'érosions ou de ruptures de plaque n'entraîne aucun phénomène thrombotique significatif (DAVIES et al. 1989). La réaction thrombotique qui se développe dans la lumière vasculaire est en conditions circulatoires rapides et donc initialement composée de plaquettes. Si ce thrombus plaquettaire atteint une taille suffisante pour perturber significativement le flux, la coagulation plasmatique va se développer efficacement, permettant de stabiliser le thrombus initialement plaquettaire et de le compléter jusqu'à l'occlusion. Les plaquettes activées libèrent d'une part les intermédiaires tels que l'adénosine diphosphate (ADP) à partir des granules denses, et, d'autre part, des intermédiaires métaboliques comme le thromboxane A₂, synthétisé par la voie des prostaglandines. Ces intermédiaires recrutent des plaquettes circulantes en les pré-activant, induisant en particulier une modification conformationnelle des groupes glycoprotéiques de membrane plaquettaires IIb-IIIa, qui fixent les ligands moléculaires ou adhésines : fibrinogène, facteur Willebrand, fibronectine.

Ainsi se forment les ponts moléculaires fixant les plaquettes circulantes aux plaquettes déjà déposées. C'est par ce mécanisme que se construit (brique par brique) le thrombus plaquettaire.

Tout comme pour la rupture de plaque, on peut distinguer des facteurs de susceptibilité à la thrombose d'origine extrinsèque ou intrinsèque.

1.5.1. Facteurs extrinsèques

Les facteurs extrinsèques pouvant favoriser la thrombose coronaire regroupent les anomalies des plaquettes, du système de la coagulation, de la fibrinolyse ou des facteurs rhéologiques.

Aujourd'hui, certains facteurs de susceptibilité génétique à la thrombose coronaire suscitent un intérêt croissant. Il existe, par exemple, un polymorphisme dans le gène de la glycoprotéine plaquettaire IIIa, un constituant important du récepteur au fibrinogène (GP IIb/IIIa) qui est impliqué dans l'agrégation plaquettaire. La mutation, assez fréquente (environ 25% de la population en Europe à l'état hétérozygote), entraîne une augmentation de

la réactivité plaquettaire (MICHELSON et al., 2000) et a été associée, dans certaines études, à une augmentation du risque de thrombose coronaire (WALTER et al., 1997 ; WEISS et al., 1996).

1.5.2. Facteurs intrinsèques

Les facteurs intrinsèques correspondent aux composants de la plaque qui sont exposés au courant sanguin lors de l'accident mécanique. Il existe dans la plaque de nombreuses substances susceptibles de déclencher le processus de coagulation lorsqu'elles sont mises en contact avec le sang circulant. On peut citer le collagène, les acides gras, les phospholipides et, surtout, le facteur tissulaire.

Le facteur tissulaire, qui est produit par les cellules de la plaque, en particulier par les macrophages, est actuellement considéré comme l'acteur principal de la thrombose en cas de rupture. On peut donc imaginer qu'une rupture mettant le sang en contact avec une quantité importante de facteur tissulaire évoluera plus irrégulièrement vers l'accident athérotrombotique aigu qu'une rupture dans une zone où la quantité de facteur tissulaire est peu importante (ARDISSINO et al., 1997).

1.6. Evolution du processus thrombotique

1.6.1. Evolution locale (au niveau de la plaque rompue)

L'importance du processus thrombotique et ses conséquences sont très variables. Dans un certain nombre de cas, le thrombus ne sera pas totalement occlusif et les conséquences d'aval seront celles d'une brusque aggravation de la sténose sous-jacente (par exemple, manifestations d'angor instable en cas de localisation coronaire).

Dans les autres cas, le thrombus va aboutir à une occlusion totale du vaisseau. Le thrombus occlusif se développe plus ou moins rapidement ; parfois la symptomatologie (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, ischémie périphérique) apparaît brutalement ; parfois, les signes font suite à des manifestations cliniques évoquant d'abord une thrombose non occlusive (comme par exemple dans le cas d'un infarctus du myocarde survenant quelques jours après l'apparition de symptômes d'angor instable) (SIMES et al., 1995).

L'évolution naturelle de l'accident athérotrombotique peut se faire vers la disparition progressive du thrombus (thrombolyse physiologique). Toutefois, dans un certain nombre de cas, une partie significative du thrombus sera incorporée dans la paroi et contribuera ainsi à la croissance de la plaque. En cas de thrombus occlusif, la persistance d'une occlusion totale, à long terme, est possible. Ces occlusions chroniques sont souvent à la base du développement

de circulations collatérales de suppléance. Il est aussi possible d'observer une recanalisation partielle tardive (plusieurs mois après l'accident initial) par des néovaisseaux (SRIVATSA et al., 1997).

1.6.2. Evolution a distance

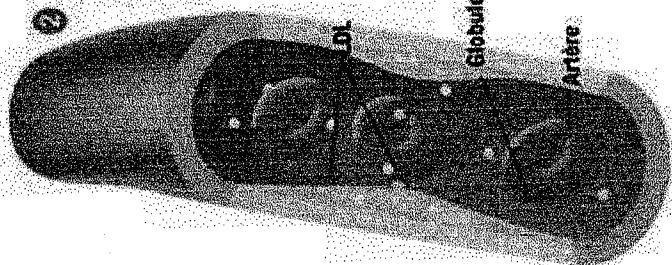
La formation d'un thrombus au site d'une érosion ou d'une rupture de plaque expose fort logiquement à un risque d'embolies dans le territoire d'aval. Ces embolies sont reconnues depuis longtemps comme faisant partie de la physiopathologie des accidents vasculaires cérébraux d'origine ischémique.

De même, la survenue d'embolies distales fait partie des tableaux cliniques possibles lorsque les lésions d'athérosclérose touchent les artères des membres inférieurs.

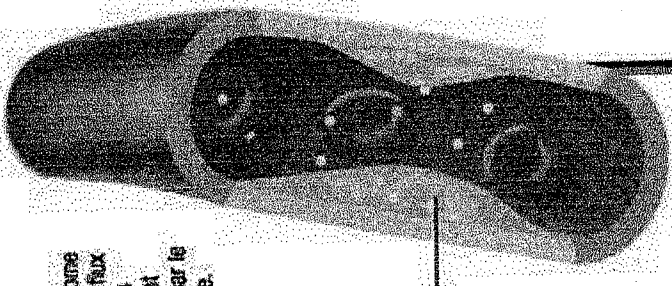
2. L'évolution de la maladie

- La plaque d'athérome se développe très tôt et s'aggrave insidieusement au fil des années. Inversement, les symptômes n'apparaissent souvent que tardivement.
- Dès le plus jeune âge, l'influence des différents facteurs de risque commence à se faire sentir. A l'heure actuelle, on retrouve des lésions vasculaires dès l'âge de 12 ans chez des enfants fortement obèses avec un excès de cholestérol (TOUNIAN, 2003).
- Par ailleurs, l'allongement de la durée de vie laisse tout le temps à l'athérome de s'installer, puis de se manifester, après être passé par différentes étapes (Figure 13) (EMMERICH & BRUNNEVAL, 2000) :

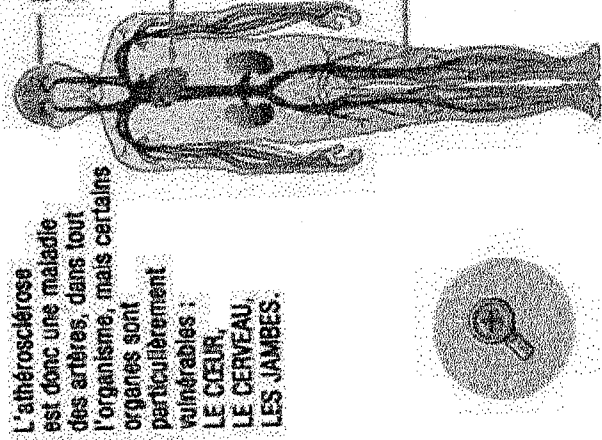
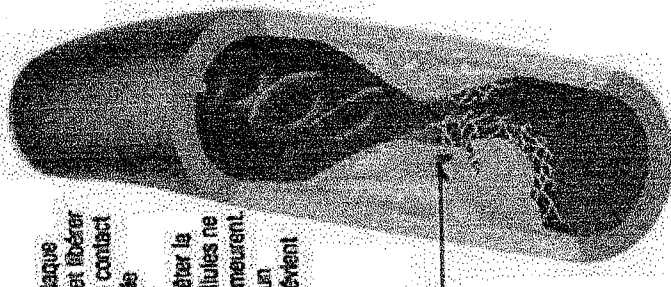
1 Des cellules chargées de "mauvais cholestérol" (LDL-C) s'accroissent dans la paroi des artères et provoquent son épaississement. Ces lésions, qui sont fréquentes, peuvent se produire n'importe où dans le système artériel mais se développent préférentiellement au niveau des grosses et moyennes artères, celles qui alimentent le muscle cardiaque, le cerveau ou les jambes. Elles se constituent précocement à partir de l'adolescence. Dans certaines conditions, en présence de "mauvais cholestérol" (LDL-C), de diabète ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaire, elles peuvent s'aggraver.



2 Il se forme alors à la longue une plaque appelée "plaque d'athérome", qui rétrécit l'artère : quand le flux sanguin est diminué, les cellules irriguées par cette artère peuvent manquer de l'oxygène apporté par le sang et souffrir : c'est l'ischémie.



3 A un stade plus avancé, la plaque d'athérome peut se fissurer et libérer son contenu, provoquant, au contact du sang, un caillot sanguin, le thrombus, qui peut boucher complètement l'artère et arrêter la circulation sanguine. Les cellules ne reçoivent plus d'oxygène et meurent. La rupture de la plaque est un phénomène brutal qui ne prévient pas.



L'athérosclérose est donc une maladie des artères, dans tout l'organisme, mais certains organes sont particulièrement vulnérables : LE CŒUR, LE CERVEAU, LES JAMBES.

Risque d'accident vasculaire cérébral
Risque d'infarctus des coronaires

Risque cardiaque
Le cœur est irrigué par les artères coronaires. Si une coronaire est rétrécie par un dépôt de cholestérol, le sang ne passe plus suffisamment pour apporter l'oxygène dont elles ont besoin pour travailler. Le muscle cardiaque (le myocarde) souffre quand il doit fournir un travail supplémentaire lors d'un effort : c'est l'ANGOR D'EFFORT.

Si une coronaire est obstruée, la partie du cœur immédiatement irriguée par l'artère ne reçoit plus d'oxygène pour fonctionner : c'est l'INFARCTUS DU MYOCARDE.

Figure 13 : Evolution de la maladie en passant par différentes étapes (EMMERICH & BRUNEVAL, 2000).

2.1. Différentes Maladies Cardiovasculaires

Les plaques d'athérome touchent avec prédilection les artères du cœur (coronaires), du cerveau (carotides) et des jambes (ROHDE & LEE, 2003).

Selon la localisation dans le système vasculaire, elles entraînent des maladies cardiovasculaires diverses.

2.1.1. Maladies Coronaires

Elles concernent l'atteinte des artères coronaires (irriguant le cœur). Les symptômes seront différents selon que l'obstruction de ces artères est partielle ou totale.

2.1.1.1. L'angine de poitrine (ou angor)

Elle est due à une obstruction partielle d'une artère coronaire (Figure 14). Elle se manifeste par des douleurs dans la poitrine et/ou une sensation d'oppression thoracique, survenant au repos ou au cours d'un effort ; c'est un signal d'alarme.

Le débit du sang est alors inadapté à la demande : le cœur ne reçoit plus suffisamment d'oxygène pour son fonctionnement normal.

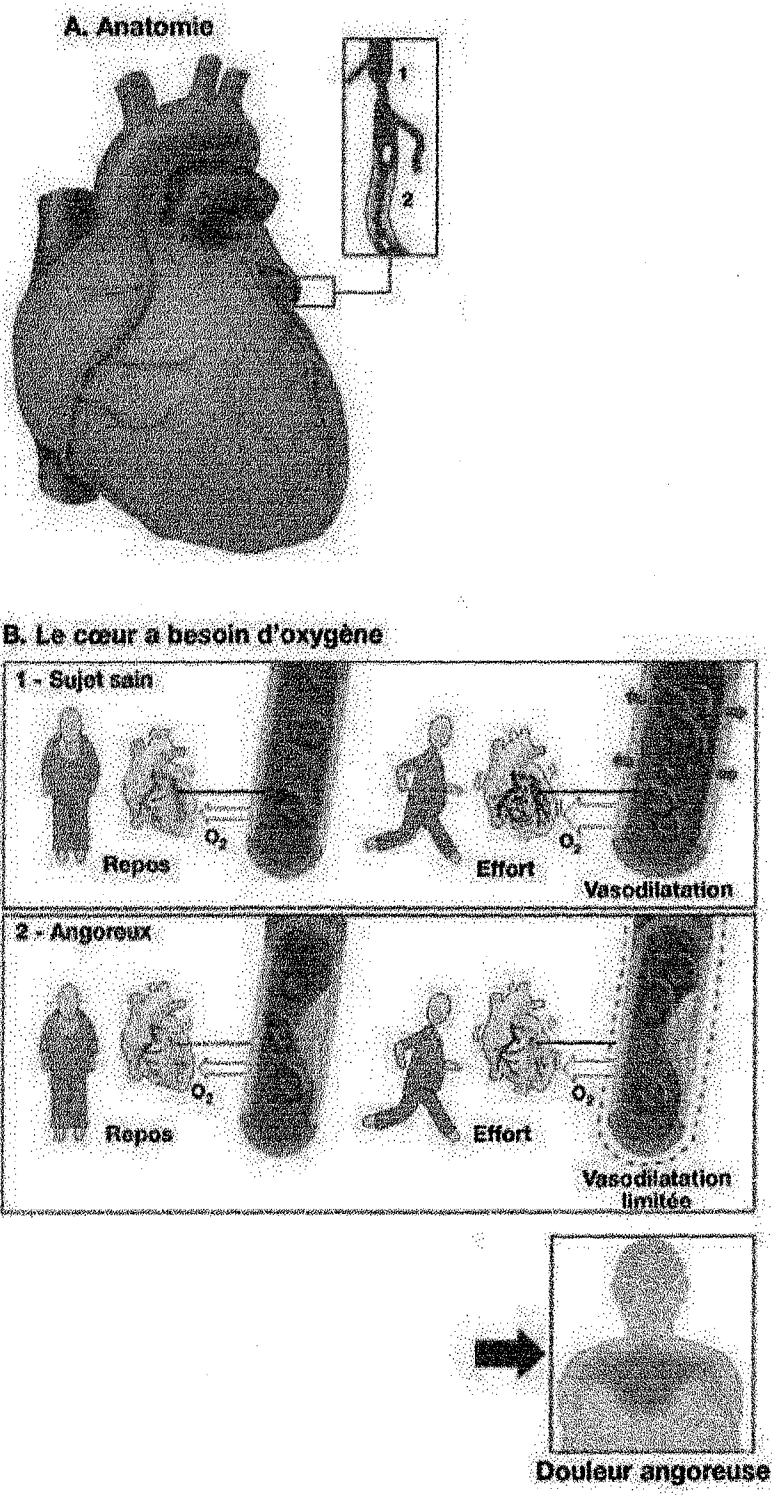


Figure 14 : L'angine de poitrine (ou angor) (EMMERICH & BRUNEVAL, 2000 ; ROHDE & LEE, 2003).

2.1.1.2. L'infarctus du myocarde (« crise cardiaque »)

Il est provoqué par une obstruction totale d'une artère coronaire en raison d'une rupture de la plaque d'athérome, avec formation d'un caillot (thrombose) (Figure 15). Le sang et l'oxygène, et donc l'énergie indispensable au fonctionnement du muscle cardiaque, ne sont plus apportés.

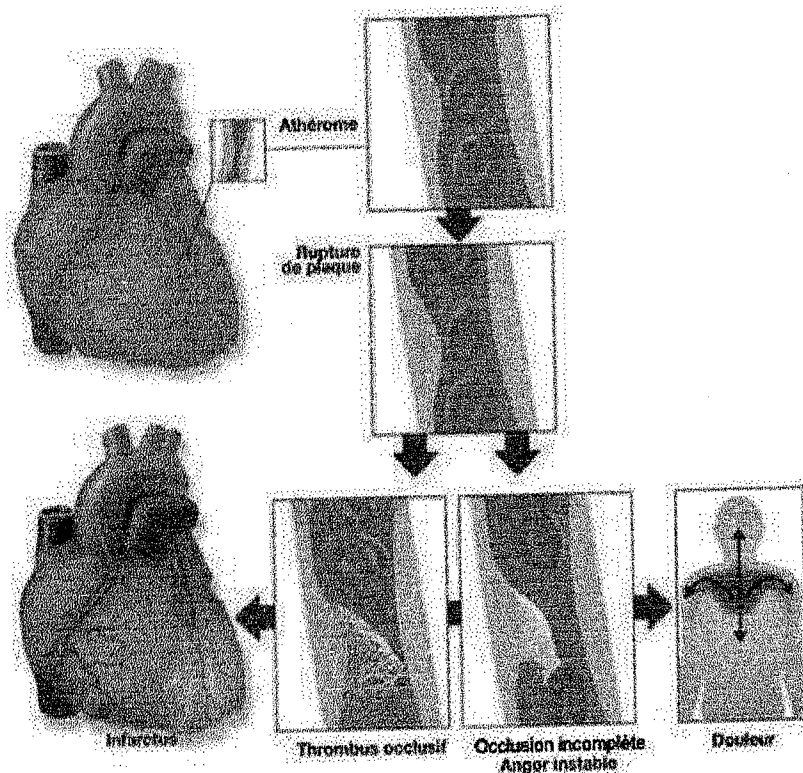


Figure 15 : L'infarctus du myocarde (« crise cardiaque ») (EMMERICH & BRUNEVAL, 2000 ; ROHDE & LEE, 2003).

2.1.2. L'Accident Vasculaire Cérébral (AVC)

C'est ce qu'on appelle communément l'attaque cérébrale L'AVC est principalement dû à l'atteinte par l'athérosclérose d'une artère cérébrale (Figures 16 et 17) (EMMERICH & BRUNEVAL, 2000 ; ROHDE & LEE, 2003).

En se formant au niveau des carotides (artères au niveau du cou), la plaque d'athérome limite la circulation sanguine vers le cerveau, pouvant provoquer des malaises et des pertes de connaissance.

Lorsque l'artère se bouche complètement, le sang et l'oxygène ne parviennent plus jusqu'au cerveau ; c'est l'AVC ischémique (Figure 16).

Il existe une autre forme d'AVC, 4 fois moins fréquente, due à la rupture d'une artère cérébrale sous l'influence d'une poussée d'hypertension artérielle. S'ensuit une hémorragie cérébrale : c'est l'AVC hémorragique (Figure 17) (ANAES, 2004).

Deux types d'AVC (Figures 16 et 17)

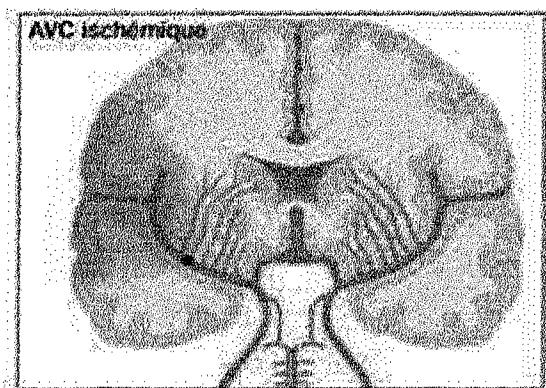


Figure 16: L'accident vasculaire cérébral ischémique

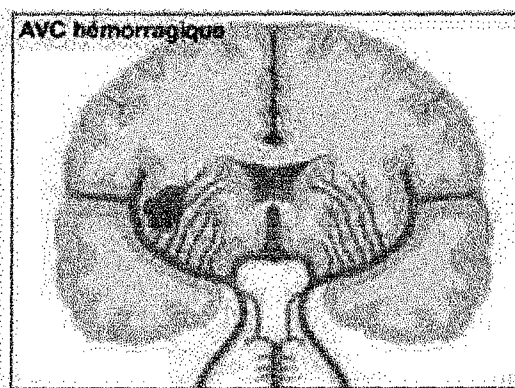


Figure 17: L'accident vasculaire cérébral hémorragique

2.1.3. L'Artérite (ou artériopathie oblitérante) des membres inférieurs

Ce sont les artères qui irriguent les jambes qui sont atteintes (Figure 18). Apparaissent alors des douleurs vives dans les mollets, au cours de la marche. Avec l'évolution de la maladie, les douleurs sont de plus en plus vives et fréquentes, survenant même au repos. Au stade ultime, lorsque l'artère bouchée ne véhicule plus le sang et l'oxygène nécessaires à la vie des tissus, le territoire de la jambe concerné meurt peu à peu, jusqu'à laisser apparaître une gangrène qui peut aboutir à une amputation (JAN, 2000).

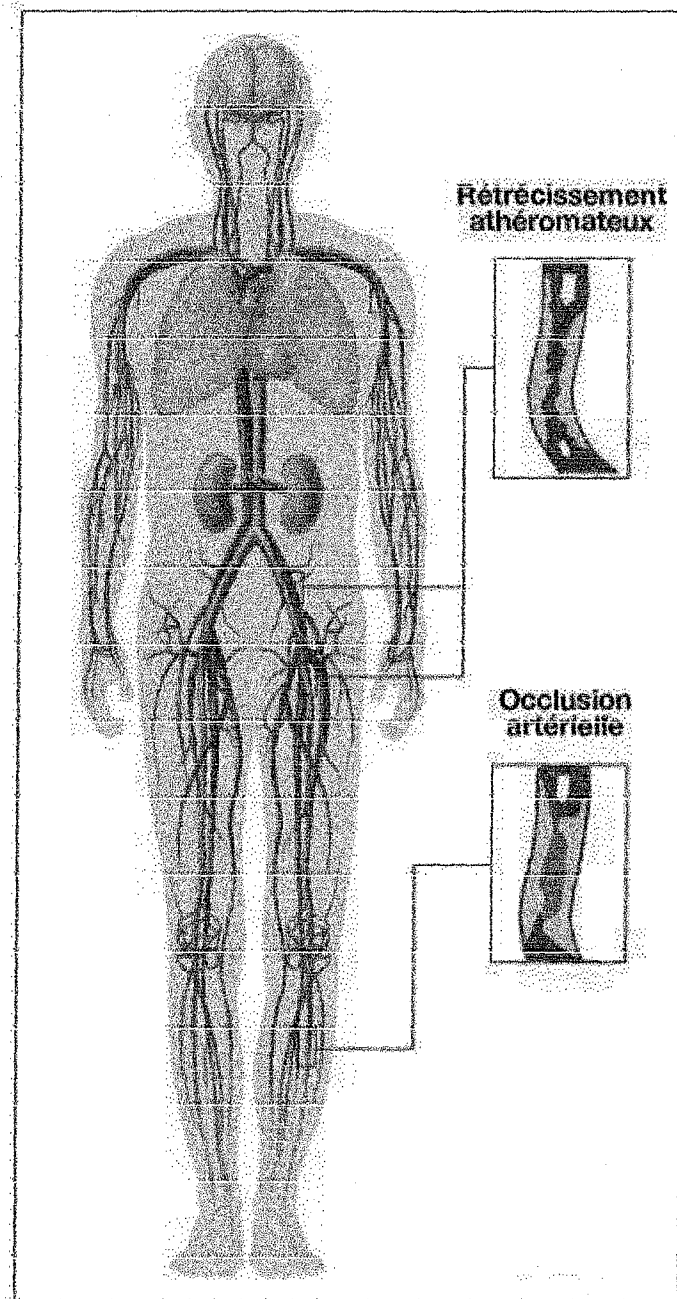


Figure 18 : L'artérite (ou artériopathie oblitérante) des membres inférieurs (EMMERICH & BRUNEVAL, 2000 ; ROHDE & LEE, 2003).

Dans l'évolution de la maladie athérosclérose, le cholestérol représente un des constituants principaux de la plaque d'athérosclérose. Il est présent à tous les stades ; du stade initial de la strie lipidique au stade final quand une plaque molle riche en cholestérol se rompt et provoque un événement clinique. La quasi totalité des patients avec une cardiopathie ischémique présente des plaques d'athérosclérose au niveau des coronaires et ce quelque soit leur niveau de cholestérol (GIRAL, 2003). Ce qui signifie que même si le cholestérol circulant est à un niveau « épidémiologique » à faible risque, la présence de plaque permet d'affirmer que ce patient avec des plaques, présente une augmentation de la concentration du cholestérol dans les parois des artères.

CHAPITRE 4

LIPOPROTEINES ET ATHEROGENESE

Initialement centrée sur l'accumulation de lipides dans la paroi artérielle, la description de l'athérogénèse évoque actuellement un mécanisme très dynamique impliquant, de l'étape d'initiation aux stades les plus évolués des lésions vasculaires, de multiples interactions cellulaires et moléculaires. L'évolution conceptuelle du processus athérogène élargit considérablement les champs d'investigation de la recherche fondamentale et/ ou appliquée. Les lipoprotéines plasmatiques riches en cholestérol, et en particulier les LDL et les HDL, occupent dans ce processus une place déterminante.

1. LDL et athérogénèse

Les différentes classes de lipoprotéines plasmatiques, à l'exception des chylomicrons en raison de leur grande taille, peuvent franchir la barrière de perméabilité sélective que constitue l'endothélium vasculaire. Le contrôle du transit des LDL par l'endothélium est particulièrement important puisque un dysfonctionnement favorise le dépôt intimal et initie le processus athérogène. Les LDL peuvent traverser la barrière endothéliale selon trois mécanismes :

- ✓ une endocytose non spécifique, indépendante des récepteurs, mécanisme essentiellement régulé par la concentration plasmatique des LDL et la synthèse par les cellules endothéliales D'HSPG et d'intégrines favorisant l'adhésion des cellules à la matrice sous-jacente,
- ✓ une endocytose spécifique par la voie du LDL- récepteur, mécanisme saturable. Cette voie permet majoritairement l'internalisation et le stockage du cholestérol dans la cellule endothéliale. Néanmoins, une minorité de LDL internalisées est libérée à la surface basale des cellules,
- ✓ un passage des LDL par des pores transitoires créés au niveau des jonctions intercellulaires lors de la multiplication, de la contraction ou de la rétractation des cellules endothéliales. Ce passage est favorisé au niveau des zones de bifurcation des artères où la demie-vie des cellules endothéliales est plus courte.

Globalement, lorsque les cellules endothéliales sont intactes, elles contribuent à la prévention d'une accumulation intinale de cholestérol (HAJJAR & POMERANTZ, 1992). En revanche, une modification de la perméabilité des cellules est de nature à modifier l'équilibre établi entre efflux et influx de LDL. Les facteurs susceptibles d'altérer la perméabilité restrictive de l'endothélium comprennent :

- ✓ la diminution de la fluidité des membranes cellulaires endothéliales par peroxydation ou redistribution des lipides. Ce mécanisme est, en particulier, observé lors d'une augmentation des concentrations plasmatiques de LDL (PRITCHARD et al., 1991).
- ✓ l'élargissement des jonctions intercellulaires par stimulation de la multiplication, de la contraction active ou de la rétraction passive des cellules endothéliales liées, en particulier, aux forces de cisaillement du torrent circulatoire (LUM & MALIK, 1994).
- ✓ une modification de l'environnement des cellules endothéliales, par altération des capacités de ces cellules à synthétiser certains composants comme les HSPG, les protéines de liaison à la membrane basale ou des protéines de structure de la matrice extracellulaire. Ce mécanisme peut être induit par des concentrations plasmatiques élevées de LDL (GURETZKI et al., 1994).

Dans la paroi vasculaire, les cellules endothéliales sont capables de générer, à partir des LDL natives, des LDL-oxydées dont les principales caractéristiques physico-chimiques sont les suivantes (SCHUH et al., 1978 ; STEINBRECHER et al., 1984) :

- ✓ Une augmentation de la densité hydratée et de la charge nette négative de la lipoprotéine,
- ✓ Une hydrolyse des lécithines en lysolécithines avec libération et peroxydation des acides gras insaturés en position 2,
- ✓ Une oxydation du cholestérol,
- ✓ Une diminution du rapport lipides/protéines,
- ✓ Une fragmentation de l'APO B-100.

Deux mécanismes sont à l'origine de l'oxydation des LDL par les cellules endothéliales :

- ✓ des mécanismes radicalaires liés à la production cellulaire d'anions superoxydes, de thiols et de monoxyde d'azote (STEINBERG 1988 ; SPARROW & OLSZEWSKI, 1993 ; BRUCKDORFER, 1993).

- ✓ des mécanismes enzymatiques impliquant notamment une activité phospholipase A2, cellulaire ou portée par l'APO B, et probablement une activité 15-lipoxygénase cellulaire (KÜHN et al., 1994).

Le rôle athérogène des LDL- oxydées, particulièrement complexe, s'explique essentiellement par deux mécanismes :

- ✓ Le premier concerne l'accumulation de cholestérol au niveau de cellules cibles de la paroi vasculaire. En effet, l'oxydation des LDL permet leur reconnaissance par des récepteurs scavenger exprimés par plusieurs types cellulaires. Cette interaction ligand-récepteur permet l'internalisation des LDL oxydées ou la captation sélective de leur contenu en cholestérol estérifié par la cellule. Les principaux récepteurs scavenger caractérisés à ce jour chez l'Homme, les ligands potentiels, les localisations cellulaires et les mécanismes d'action impliqués sont résumés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Principaux récepteurs scavenger caractérisés chez l'Homme.
(D'après GREAVES et al., 1998).

RECEPTEUR	LOCALISATION	LIGAND	MECANISME D'ACTION
SR-A (I,II,III ,MARCO)	Macrophages	LDL acétylées	Internalisation du ligand Adhésion cellulaire
CD36	Plaquettes Macrophages Adipocytes Cellules endothéliales	Thrombospondine Collagène Phospholipides anioniques LDL oxydées	Captation sélective du CE
SR-B(I,II)	Tissus stéroïdogènes Foie Macrophages	VLDL, HDL LDL natives LDL oxydées	Captation sélective du CE
LOX-1 (SR-E)	Cellules endothéliales	LDL oxydées	Internalisation du ligand
SREC(SR-F)	Cellules endothéliales	LDL acétylées	Internalisation du ligand

Concernant le macrophage, et probablement les cellules musculaires lisses, la reconnaissance des LDL-oxydées par les récepteurs scavenger constitue l'étape-clé de l'accumulation intracellulaire de cholestérol et son évolution en cellule spumeuse. Il a, par ailleurs, été montré que des dérivés oxydés de l'acide linoléique (9-HODE et 13-

HODE) et de l'acide arachidonique (15-HETE), apportés par les LDL-oxydées ou générés dans le macrophage, étaient des ligands du récepteur nucléaire PPAR- γ . Par l'intermédiaire d'éléments de réponse situés dans le promoteur du gène codant CD36, PPAR γ activerait alors l'expression de ce récepteur scavenger. Les LDL-oxydées assureraient ainsi une partie de la régulation de leur propre captation par ces récepteurs. Les implications physiopathologiques de ce mécanisme, notamment au niveau des macrophages restent méconnues (TOTONOZ & NAGY, 1999).

- ✓ Le deuxième mécanisme est lié à l'introduction dans les cellules cibles des dérivés oxydés véhiculés par les LDL reconnues par les récepteurs scavenger. Un grand nombre de ces dérivés sont susceptibles d'intervenir sur pratiquement chaque étape de l'athérogénèse. Ces multiples effets, résumés dans le tableau 4, sont principalement attribuables à la fraction lipidique oxydée des LDL.

Tableau 4 : Effets pro- athérogènes des constituants lipidiques des LDL-oxydées
(D'après PARTHASARATHY et al., 1999).

EFFETS BIOLOGIQUES	COMPOSES ACTIFS
<i>Adhésion et recrutement cellulaire</i>	
Induction de ELAM	LPC
Induction de ICAM -1, VCAM-1	Acides gras oxydés
Induction de GM-CSF, MCP-1	nd
Induction d'IL-8	Oxystérols et nd
Effet chimiotactique sur monocytes et lymphocytes	LPC
Effet chimiotactique sur les CML	nd
Inhibition du chimiotactisme des macrophages	nd
Adhésion des monocytes sur l'endothélium	Phospholipides oxydés
<i>Prolifération cellulaire</i>	
Induction de la prolifération cellulaire	nd
Induction de facteurs de croissance	LPC et nd
<i>Effet procoagulant</i>	
Induction de TF ,PAI -II	nd
Inhibition de la protéine C	nd
Induction de l'agrégation plaquettaire	nd
<i>Cytotoxicité et dysfonctionnement de l'endothélium</i>	
Inhibition de la relaxation dépendant de l'endothélium	Oxystérols ,LPC
Cytotoxicité	Oxystérols
Inhibition de la migration des cellules endothéliales	Lipides peroxydés
Induction de protéines de choc thermique	nd

Les composés oxydés des LDL agissent globalement comme des marqueurs de stress oxydatif susceptibles d'activer des voies de signalisation intracellulaires impliquant notamment le récepteur nucléaire NF- κ B. En réponse à cette activation, NF- κ B induit l'expression d'une liste impressionnante de gènes possédant des éléments de réponse spécifiques. Ces gènes codent en particulier des cytokines (IL-1, IL-6, IL-8, IFN- β , TNF, MCP-1) et des molécules d'adhésion (VCAM-1, ICAM-1, E-sélectine) largement impliquées dans les communications intercellulaires gérant l'initiation et l'évolution de la lésion.

L'activation de NF- κ B a pu être caractérisée dans les cellules musculaires lisses, les macrophages et les cellules endothéliales exclusivement lorsque ces cellules étaient présentes dans des lésions d'athérosclérose (THURBERG & COLLINS, 1998).

L'ensemble de ces mécanismes confère aux LDL-oxydées un caractère globalement athérogène. Pourtant, plusieurs travaux analysant la structure moléculaire des LDL-oxydées ont permis l'identification de constituants capables d'induire des fonctions potentiellement athéroprotectrices. Le tableau 5 résume quelques résultats obtenus.

Tableau 5 : Effets athéroprotecteurs de constituants lipidiques des LDL-oxydées
(d'après PARTHASARATHY et al., 1999).

COMPOSES ACTIFS	GENES CIBLES	EFFET ATHEROPROTECTEUR
13-HPODE, 13-HODE	VCAM-1	Angiogénèse et néo-vascularisation
13-HPODE	NO-synthase	Vasodilatation et activité antioxydante
13-HPODE	Hème oxygénase	Synthèse de composés antioxydants (bilirubine, biliverdine, CO)
Oxystérols	HMG-CoA réductase	Inhibition de la synthèse de cholestérol
Composés inconnus	Mn-SOD	Piège les radicaux superoxyde impliqués dans l'oxydation des LDL
Composés inconnus	Inconnu	Stimule la synthèse de glutathion

De façon synthétique et en dehors des propriétés spécifiques de la forme soluble de VCAM-1 ou du rétrocontrôle exercé sur l'HMG-CoA réductase au niveau transcriptionnel, les propriétés athéroprotectrices de certains composés oxydés des LDL sont la conséquence de leur capacité à induire des mécanismes de défense cellulaire contre le stress oxydatif. Ces mécanismes recourent à des enzymes comme la NO-synthase, l'hème oxygénase ou la superoxyde dismutase dont l'expression permet à terme une prise en charge des formes actives de l'oxygène. Cette détoxification permettrait de prévenir l'oxydation de nouvelles lipoprotéines.

En conclusion, les arguments permettant de discuter l'athérogénicité des LDL peuvent être résumés en quelques points majeurs :

- ✓ l'athérogénicité des LDL est liée à la présence, dans leur structure, de cholestérol mais également de composés oxydés, essentiellement de nature lipidique, capables d'agir au niveau moléculaire sur le niveau d'expression d'un grand nombre de gènes,
- ✓ l'oxydation de ces lipides est majoritairement assurée par les cellules endothéliales lors du passage des LDL dans la paroi vasculaire,
- ✓ la perméabilité de la paroi vasculaire aux LDL plasmatiques est fortement liée à l'intégrité de l'endothélium vasculaire et aux concentrations plasmatiques des LDL,
- ✓ une oxydation des LDL quantitativement modérée et transitoire, en activant des mécanismes de défense spécifiques contre le stress oxydatif, est susceptible de prévenir la progression d'une oxydation plus large potentiellement délétère,
- ✓ la présence pérennisée de LDL oxydées en quantité importante active des voies de signalisation intracellulaires impliquées, notamment, dans la composante typiquement inflammatoire de l'athérogénèse.

2. HDL et athérogénèse

Une masse considérable de travaux a permis d'attribuer aux HDL la capacité de prévenir l'initiation et/ou l'évolution du processus athérogène. Formées d'une population de lipoprotéines particulièrement hétérogènes d'un point de vue structural, les HDL sont impliquées dans l'athérogénèse essentiellement à trois niveaux :

- ✓ Les HDL s'intègrent dans le transport plasmatique des lipides en favorisant globalement l'efflux cellulaire du cholestérol excédentaire. Au niveau de l'intima, ce transport inverse du cholestérol est un élément déterminant dans la prévention de la formation des cellules spumeuses. En règle générale, la translocation du cholestérol de la cellule vers la lipoprotéine implique une interaction de type ligand-récepteur. Des données convergentes semblent indiquer que l'accepteur primaire de cholestérol est

une lipoprotéine présentant une mobilité électrophorétique de type pré- β_1 (FIELDING & FIELDING, 1995). L'identification du récepteur est plus complexe dans la mesure où les derniers résultats montrent qu'il existe plusieurs récepteurs de nature différente et de spécificité plus ou moins forte pour les HDL.

Par des stratégies différentes, deux récepteurs des HDL sont actuellement proposés, nommés HBP (MCKNIGHT et al., 1992 ; CHIU et al., 1997) et ABC1 (BODZIOCH et al., 1999 ; BROOKS-WILSON et al., 1999), mais plusieurs études indiquent que le récepteur scavenger SR-BI est également capable de favoriser le transfert de cholestérol libre membranaire vers les HDL, récepteur que nous avons précédemment décrit comme permettant la reconnaissance des LDL-oxydées par les macrophages et la captation sélective des esters de cholestérol (WILLIAMS et al., 1999).

Après translocation, le cholestérol estérifié par la LCAT retenue à la surface de la lipoprotéine peut être transféré aux lipoprotéines de basse densité par un mécanisme impliquant la CETP et être ainsi délivré à de nouvelles cellules. Par ailleurs, le cholestérol estérifié des HDL peut être directement acheminé soit vers des sites de forte consommation, comme les cellules stéroïdogènes des glandes surrénales et des ovaires, soit vers l'hépatocyte où il peut être catabolisé. Selon les tissus, le transfert de cholestérol vers la cellule peut être assuré soit par captation sélective des esters de cholestérol lors d'une interaction avec le récepteur SR-BI, soit par une internalisation de la lipoprotéine, mécanisme impliquant un récepteur nommé cubiline. (KOZYRAKI et al., 1999 ; HAMMAD et al., 1999).

Considéré dans sa globalité, l'action coordonnée des HDL, de la CETP et de SR-BI semble constituer une véritable plaque tournante permettant la prise en charge et la réorientation du cholestérol d'un site où il est excédentaire vers des sites consommateurs déficitaires ou capables d'assurer son catabolisme.

- ✓ Les HDL modulent l'athérogénéité des LDL en prévenant l'accumulation, dans ces lipoprotéines, de composés lipidiques oxydés. Ce mécanisme complexe de protection des LDL est, au moins en partie, assuré par deux enzymes hydrolytiques associées à la structure des HDL, et par la CETP.

La première enzyme, nommée PAF -acétylhydrolase, exerce son activité sur les chaînes courtes peroxydées des phospholipides. La réaction semble avoir lieu après transfert des phospholipides oxydés des LDL vers les HDL (VAN LENTEN et al., 1995). Par ailleurs, dans la mesure où la PAF-acétylhydrolase est également associée

aux LDL, une partie de la protection de ces lipoprotéines contre l'oxydation assurée par la PAF-acétylhydrolase pourrait également être réalisée sur les LDL (BANKA, 1996).

La deuxième enzyme impliquée dans la protection des LDL contre l'oxydation est la paraoxonase. L'activité enzymatique de la paraoxonase, exclusivement portée par les HDL, complète celle de la PAF-acétylhydrolase puisque le substrat est composé des phospholipides portant des acides gras peroxydés à chaîne longue (WATSON et al., 1995).

Outre les dérivés peroxydés des phospholipides, les HDL sont susceptibles de prendre en charge les esters de cholestérol peroxydés contenus dans les LDL (CHRISTINSON et al., 1995).

Ce transfert, assuré par la CETP, est suivi d'une conversion de ces composés en hydroxydes moins toxiques, conversion qui pourrait être réalisée soit par une hydroperoxyde réductase associée aux HDL, soit par les enzymes hépatiques après captation sélective des esters de cholestérol (BANKA, 1996).

- ✓ Enfin, les HDL interviennent directement dans le processus athérogène en modulant l'expression ou l'activité de molécules d'adhésion facilitant la séquestration cellulaire aux sites privilégiés d'athérosclérose. D'une part, il a été montré que les HDL inhibent l'expression de VCAM et ICAM, et que cet effet ne pouvait être expliqué par la fraction protéique de ces lipoprotéines (COCKERILL et al., 1995). D'autre part, les HDL sont reconnues au niveau des macrophages par la protéine HB₂, un membre de la super-famille des immunoglobulines présentant une forte homologie de séquence avec une molécule d'adhésion nommée ALCAM. La fixation des HDL sur HB₂ freinerait la migration des macrophages dans l'intima par un mécanisme impliquant l'activation de voies de signalisation intracellulaires spécifiques. En outre, cette fixation pourrait masquer des sites indispensables à l'interaction de HB₂ avec des molécules d'adhésion, de même nature ou non, présentes sur les cellules adjacentes (FIDGE, 1999).

L'ensemble de ces mécanismes permet d'attribuer à des concentrations plasmatiques élevées de HDL des propriétés athéroprotectrices. Néanmoins, et sans remettre en question cette donnée abondamment documentée tant par l'épidémiologie que par l'étude du métabolisme des lipoprotéines, un certain nombre de considérations méritent d'être prises en compte :

- ✓ Par rapport à une population témoin, l'incidence des accidents coronaires est identique ou augmentée chez les sujets présentant une déficience en CETP à l'origine de concentrations plasmatiques élevées de HDL (ZHONG et al., 1996). Ce niveau de risque peut être attribuable à l'hypertriglycéridémie fréquemment associée mais plus probablement à une modification significative de la composition des HDL altérant leur capacité d'efflux de cholestérol (CHIBA et al., 1997).
- ✓ Contrairement à des souris déficientes pour un seul des gènes codant l'APOE et SR-BI, des souris déficientes simultanément pour ces deux gènes développent une athérosclérose coronaire précoce en dépit de concentrations plasmatiques élevées de HDL. Les hypothèses avancées pour expliquer cette athérosclérose supposent l'augmentation concomitante des concentrations plasmatiques de VLDL, IDL et LDL, mais également une modification de la composition en lipides des HDL à l'origine d'un ralentissement de l'efflux de cholestérol (TRIGATTI et al., 1999).
- ✓ Les HDL forment une population de lipoprotéines particulièrement hétérogènes qui peuvent, en partie, être distinguées par leur contenu qualitatif et quantitatif en apolipoprotéine. Ces sous-populations de HDL sont susceptibles de suivre des voies métaboliques différentes justifiant des capacités variables à assurer l'efflux cellulaire de cholestérol (TAILLEUX & FRUCHART, 1996 ; FIDGE, 1999).
- ✓ La prise en charge de dérivés oxydés des LDL par les HDL conduit à une accumulation de ces dérivés dans les HDL et les rend susceptibles à une oxydation précoce. Il a effectivement été montré, *in vitro*, que les HDL peuvent être oxydées par les ions métalliques, la fumée de cigarette, des enzymes et des cellules musculaires lisses en culture. Les dérivés oxydés formés et les liens covalents établis entre les apolipoprotéines de ces HDL diminuent notablement la capacité de ces lipoprotéines à induire l'efflux de cholestérol ou à activer la LCAT (BANKA, 1996).

Aussi, outre les concentrations plasmatiques de HDL, la fonctionnalité de l'ensemble du métabolisme assurant leur prise en charge, fortement liée à leur composition moléculaire et à l'activité des récepteurs, constitue probablement un élément déterminant de l'appréciation fine du pouvoir athéroprotecteur attribuable à cette famille de lipoprotéines pour un individu donné.

MATERIEL ET METHODE

Notre étude s'est appuyée sur une enquête de la santé cardiovasculaire de la population urbaine de Tlemcen. Les objectifs portent sur un état des lieux de la santé cardiovasculaire des habitants de Tlemcen; La méthodologie retenue dans cette recherche répond à un schéma général reconnu largement en géographie de la santé et qui comprend :

- la description de l'espace urbain au sens large du terme, avec un intérêt particulier apporté à deux variables considérés comme marqueurs pertinents de l'espace et qui sont la croissance et la typologie de l'habitat. Nous avons utilisé pour cela la littérature disponible (chapitre 2) complétée par des informations récoltées sur le terrain. Les représentations cartographiques ainsi que des estimations de densité par quartier n'ont pu être réalisées en raison de la complexité de la situation urbaine et des moyens dont nous disposons.

- l'identification d'unités spatiales plus ou moins homogènes par la réalisation d'un découpage cartographique de la commune de Tlemcen. Nous avons numérisé un fond de cartes de notre milieu d'étude, à partir de données de la littérature de la mission de photographies aériennes, effectuée en 1992 par l'Institut National de Cartographie (Figure 19). Le fond comprend un maillage en quartiers qui correspond à des groupes d'habitations et de voiries représentant les sous-quartiers qui sont des sous ensembles de quartiers. Chaque sous-quartier est caractérisé par un groupe de pâtés de maisons délimité par des rues. Il s'agit d'une démarche apparentée à une démarche de la géographie de santé. Dans cette approche, nous donnerons un aperçu sur la situation sanitaire de la population de la commune de Tlemcen, à partir d'un dépistage de facteurs de risque cardiovasculaires en procédant à un échantillonnage en grappes à un degré à l'intérieur des zones de la commune urbaine de Tlemcen .

1. Enquête de population

Une enquête épidémiologique a été réalisée de 2004 à 2005, auprès d'un échantillon représentatif de la commune de Tlemcen, située dans le Nord-Ouest algérien (Figure19).

La population ciblée est la communauté urbaine de Tlemcen. L'unité de sondage est le ménage. La technique de sondage utilisée est le sondage en grappes à un degré.

A partir du dernier recensement général de la population et de l'habitat (RGPH) de 1998, la commune de Tlemcen (132 341 habitants) a été divisée en six zones selon la carte topographique de la ville. On considère chaque zone comme une grappe. A l'intérieur de chaque zone, nous avons procédé à un échantillonnage en grappes à un degré auprès de 60 ménages tirés au sort selon le protocole de l'OMS (Figure20) (en annexe1).

1.1 Population étudiée

Population cible :

La population ciblée âgée de 20 ans et plus, représente 59.6 % de la population totale de Tlemcen (RGPH 1998) (tableau 6). L'actualisation de la population de Tlemcen, au 30 juin 1998 sur la base du rapport de révision de l'office national des statistiques (ONS) de la population résidente qui comprend des ménages ordinaires et collectifs selon le groupe d'âge et le sexe de la commune de Tlemcen par la population totale : 132340 habitants (RGPH, Tlemcen 1998) (en annexe 1)

Sur la base de ces données, l'effectif de la population ciblée de la commune urbaine de Tlemcen s'établit ainsi : Une population cible de 78 867 habitants soit 59.6% de la commune de Tlemcen, soit 30 % hommes et 29.5 % femmes

Tableau 6. Population cible des ménages ordinaires et collectifs de la Commune de Tlemcen - par groupe d'âge et par sexe

<i>Ages (ans)</i>	<i>Masculin</i>	<i>Féminin</i>	<i>Total</i>
20 – 24	6357	6173	12530
25-29	6498	6089	12587
30 – 34	6036	5452	11488
35– 39	4584	4056	8640
40 – 44	3712	3489	7201
45– 49	3105	2939	6044
50 – 54	2221	2319	4540
55-59	1826	2020	3820
60– 64	1702	1919	3621
65– 69	1361	1666	3027
70 – 74	974	1174	2148
75-79	713	871	1584
≥80ans	611	900	1511
<i>Non déclarés</i>	2	5	7
<i>Total en 1998</i>	39802	39065	78867
<i>Pourcentage</i>	30%	29.5%	59.6%

Source : RGPH 1998 - ONS, Juin 1998

1.2. Type d'étude

Notre étude de type transversal est à visée descriptive. Il s'agit d'une enquête populationnelle auprès de ménages, faite sur le mode actif où les données sont recueillies auprès des ménages en un seul passage.

Taille de l'échantillon nécessaire

La prévalence quantifie la proportion de personnes de la population urbaine de Tlemcen, atteints de la maladie au cours de l'enquête. Pour une estimation de la prévalence des facteurs de risque cardio-vasculaires, la formule utilisée est celle des

enquêtes en population soit : $n = \varepsilon^2 \frac{p q}{i^2}$

- | | | |
|------------|--------------------------------------------|------------------|
| - p | La prévalence attendue est de 29%, | $p = 0.29$ |
| - $1-p$ | La valeur de la probabilité certaine | $q = 1-p = 0.71$ |
| - i | La précision retenue | $i = 0.035$ |
| - α | 0.05 ; Sur la base d'un degré de confiance | 95% |

L'application de la formule de détermination de la taille de l'échantillon, si on estime la prévalence attendue à 29%, avec un effet de grappe de 1, nous permet de calculer un nombre minimum de sujets nécessaires sur le logiciel EpiInfo Version 6 est de 646. Nous avons élargi notre échantillon à 805 pour plus de précision et pour éviter les non répondants.

1-3 Méthodes d'échantillonnage

1.3.1. Echantillonnage

Cette étude, réalisée de 2004 à fin 2005 a porté sur un échantillon représentatif de la population de la commune de Tlemcen, âgée de 20 ans et plus. Nous avons procédé à un échantillonnage en grappes pour les raisons suivantes :

- Assurer la représentativité des données, car il est impossible d'inventorier les éléments de la population totale et, on ne peut qu'énumérer les éléments de grappes sélectionnées aléatoirement.
- Il est impossible d'effectuer toutes les mesures applicables à l'unité d'échantillonnage. Le procédé est avantageux, car économique et peu contraignant.

Ces inconvénients demeurent la possibilité du biais de certains estimateurs, et son manque d'efficacité quand les grappes sont auto- corrélées.

1.3.2. Base de sondage

Le service du recensement de la Mairie de Tlemcen, sollicité en la circonstance, nous a facilité l'accès aux données administratives et à la liste des ménages de la circonscription de la commune de Tlemcen de l'année 2007.

1.3.3. Plan de sondage : zones urbaines

La commune urbaine de Tlemcen est divisée administrativement en 6 zones urbanisées. Chaque zone urbanisée se subdivise en plusieurs quartiers (Fig. 19)

Critères de sélection

- Agés de 20 ans et plus, des deux sexes.
- Résidents dans la commune de Tlemcen depuis au moins six mois,

Critères de non inclusion

- Femmes enceintes,
- Personnes alitées en phase terminale d'une maladie quel qu'en soit la cause.
- Malades mentaux (commodité de l'examen, difficulté de communication, et de prélèvements de sang),
- Personne tirée au sort n'ayant pas répondu après 3 visites.
- Les sujets refusant de participer.

1.3.4. Méthodes d'investigation

Deux passages à domicile étaient nécessaires en général : le premier jour, l'enquêteur informe et sensibilise la personne tirée au sort à l'enquête, lui en explique les différentes étapes ; des entrevues à domicile ont été réalisées auprès de 60 ménages par zone, qui acceptaient de participer à l'enquête. Le premier ménage à enquêter était tiré au hasard. Au niveau de chaque ménage, les personnes âgées de 20 ans et plus participent à l'enquête. Au niveau de chaque zone retenue, des quartiers sont choisis aléatoirement. Par la suite, au niveau de chaque zone 60 ménages ont été choisis selon un intervalle de sondage fixe en choisissant aléatoirement une direction donnée (Maisons situées à droite, chiffres impairs). Nous avons ajouté des ménages de chaque zone pour compenser les refus de participation ou pour changement d'adresse.

Au total 805 sujets se sont rendus aux secteurs sanitaires et le centre médical de santé pour la visite clinique par le médecin généraliste et ont pris un rendez-vous pour un prélèvement sanguin.

Si l'on considère en moyenne qu'un ménage comporte trois personnes de 20 ans et plus, et que le nombre de ménages est de 360, le nombre total de l'échantillon étudié est de 805 sujets. La collecte des données par un questionnaire (annexe 2), par un examen clinique et un prélèvement sanguin à jeun a été réalisée pour chaque sujet dans les secteurs sanitaires d'Agadir, d'Abou Tachfine et dans le centre médical de santé de Bab Wahran (Fig. 20). Ainsi, chaque matin, sont programmés 3 à 4 sujets tirés au sort, soit en moyenne 15 à 20 sujets/semaine, sur une période de 12 mois.

1.3.5. Variables à l'étude

a. Le questionnaire (annexe 2) administré à toutes les personnes tirées au sort comprenait les rubriques suivantes :

- *Un volet socio-démographique et économique:*

- nom, prénom, sexe (la différence homme - femme joue un rôle dans l'exposition de certains facteurs et il est intéressant de comparer certains risques comme par exemple le tabagisme, âge, situation familiale et niveau d'études,
- la profession (type de travail sur l'incidence des facteurs de risques et la certitude d'un emploi stable contre la précarité), le niveau de revenu financier, d'accès délicat dans notre pays.

- *Un volet axé sur les comportements de santé et style de vie :*

- contraception (pilule), activité physique, habitudes tabagiques (informations sur l'ancienneté, l'inhalation de la fumée),
- habitudes alimentaires (nous sommes très loin d'une enquête alimentaire visant à quantifier les apports en différents nutriments; nous avons seulement cherché à recueillir une information sur la fréquence de consommation de certains groupes alimentaires); opinions et comportements vis-à-vis de la prévention des facteurs de risque

- *Un volet sur le recours aux soins*

- Historique de l'hypertension artérielle (HTA),
- Historique de diabète,
- Historique de maladie chronique,

- *Un volet sur la morbidité personnelle* : recensement des événements ou accidents vasculaires présumés liés à l'athérosclérose par la lecture de documents d'hospitalisation, de suivi ou d'explorations.

- *Un volet sur les morbidités familiales* ; où seuls les accidents cardio-vasculaires documentés étaient pris en compte (Infarctus du myocarde ou mort subite avant l'âge de 55 ans chez le père ou frère et infarctus du myocarde ou mort subite avant l'âge de 65 ans chez la mère ou la sœur).

b. Un examen physique comportant :

Des mesures anthropométriques :

- Prise du poids, en kilogramme, à 100 grammes près, à l'aide d'un pese-personne étalonné, chez des sujets debout sans chaussures mais habillé ;
- Mesure de la taille, en centimètre à l'aide d'une toise, sujet debout, dos contre le mur et sans chaussures ; Ces 2 paramètres permettent le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC = poids / taille² kg/m²). Il évalue le surpoids et le degré de l'obésité.

2. Recueil des données

Le questionnaire (annexe 2) portant sur l'âge, le sexe, la situation familiale, la catégorie socioprofessionnelle et la consommation du tabac, les habitudes alimentaires, les antécédents personnels et familiaux et les données de l'examen clinique en collaboration avec les secteurs sanitaires et le centre médical de santé, a été utilisé. Il est complété par les données biochimiques (glucose, triglycérides, cholestérol total et sa fraction HDL).

Le sérum prélevé est conservé dans une solution de NaN₃ (azide de sodium) à 0,2 % et Na₂ EDTA à 10 %, à raison de 10 µL/mL de sérum, puis congelé. Les dosages lipidiques ont été réalisés au laboratoire du département de biologie.

Les données de laboratoire ont été obtenues auprès de 753 personnes (93 %) dont les pénuries répétées d'approvisionnements en réactifs, nous avaient contraints à conserver les tubes de sérum au congélateur en attendant leurs déterminations biochimiques, ainsi qu'aux difficultés rencontrées dans la conservation et l'acheminement des prélèvements sanguins vers le laboratoire du département de biologie.

3. Dosage des paramètres lipidiques

3.1. Préparation des échantillons

Les échantillons de sang sont prélevés par une ponction veineuse, chez les sujets à jeun, le sang est recueilli dans un tube sec de 5 ml sans anticoagulant. Les échantillons sont centrifugés à 3000 t/mn pendant 15 mn, le sérum est ensuite prélevé puis conservé avec une solution de NaN_3 à 0.2% et de Na_2EDTA à 10% à raison de 10 $\mu\text{l/ml}$. En vue des différents dosages, les sérums sont congelés jusqu'à leur utilisation

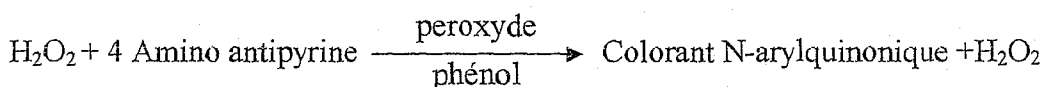
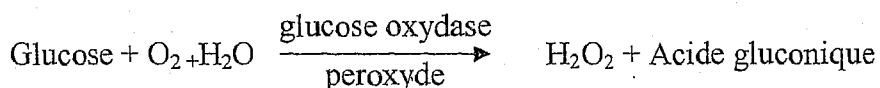
3.2. Méthodes de dosage

3.2.1. Dosage de la glycémie

Principe

En présence de glucose oxydase, le glucose est oxydé en acide gluconique et peroxyde d'hydrogène. Ce dernier en présence de peroxyde et de phénol, oxyde un chromogène (4aminoantipyrine) incolore, et un colorant rouge à structure quinoneimine.

L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration en glucose.



Mode opératoire

On introduit dans des tubes à essai :

	blanc	étalon	Echantillon
Etalon -	-	10 μl	-
Echantillon -	-	-	10 μl
Réactif de travail -	1 ml	1 ml	1 ml

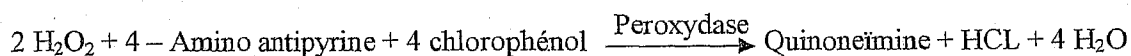
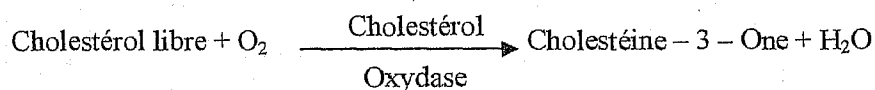
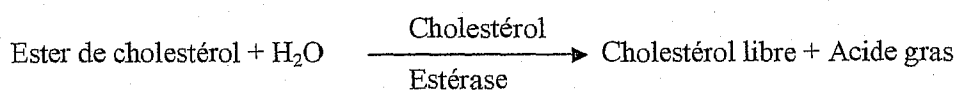
Mélanger et après une incubation de 10 mn à 37° c, lire la concentration dans un spectrophotomètre contre le blanc réactif à 505 nm dans des cuves de 1 cm.

$$C = \frac{\text{DO. Echantillon}}{\text{DO.étalon}} \times [\text{étalon}] \text{ (g/l)}.$$

3.2.2. Dosage du cholestérol total

Principe

Il s'agit d'une méthode enzymatique colorimétrique. Les esters de cholestérol sont hydrolysés par un cholestérol estérase en cholestérol libre, et acide gras libres, le cholestérol libre est ensuite transformé selon le schéma suivant:



Mode opératoire

On introduit dans des tubes à essai :

	blanc	étalon	Echantillon
Etalon	-	10 µl	-
Echantillon	-	-	10 µl
Réactif de travail	1 ml	1 ml	1 ml

Mélanger et après une incubation de 10 mn à 37° c, lire la concentration dans un spectrophotomètre contre le blanc réactif à 505 nm dans des cuves de 1 cm.

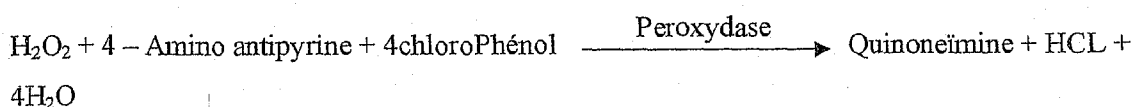
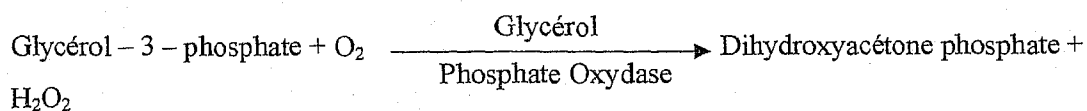
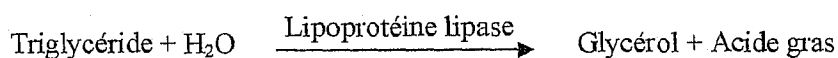
$$C = \frac{\text{DO. échantillon}}{\text{DO.étalon}} \times [\text{étalon}] \text{ (g/l)}.$$

L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration en cholestérol.

3.2.3. Dosage des triglycérides

Principe : c'est une méthode enzymatique colorimétrique

Les triglycérides sont hydrolysés en glycérol et en acide gras libres, le glycérol est ensuite transformé selon le schéma suivant :



Mode opératoire

On introduit dans des tubes à essai

	blanc	étalon	Echantillon
Etalon	-	10 µl	-
Echantillon	-	-	10 µl
Réactif de travail	1 ml	1 ml	1 ml

Mélanger et après une incubation de 10 mn à 37°C, lire la concentration contre le blanc réactif à 505 nm.

$$C = \frac{\text{DO. Échantillon}}{\text{DO.étalon}} \times [\text{étalon}] \text{ (g/l).}$$

3.2.4. Dosage du HDL-cholestérol

Principe

Les lipoprotéines de faible densité (chylomicrons, VLDL, HDL) sont précipitées à partir du sérum par addition de l'acide phosphotungstique et du chlorure de magnésium. Après centrifugation, les VLDL, chylomicrons, et les LDL sont récupérés sous forme de culot et le surnageant obtenu contient seulement la fraction HDL.

Le dosage du HDL – cholestérol est réalisé à l'aide de la méthode déjà citée pour le cholestérol total (enzymatique) dans le surnageant, pour récupérer la fraction HDL :

- Prendre 200 µl de sérum, ajouter 20 µl du réactif de précipitation HDL.
- Mélanger et incuber 10 mn à la température ambiante (37°C).
- Centrifuger pendant 20 mn à 4000 t/mn.
- Récupérer le surnageant, afin de réaliser le dosage de HDL – cholestérol.

Mode opératoire

On introduit dans des tubes à essai :

	blanc	étalon	Echantillon
Eau distillée	100 µl	-	-
Echantillon	-	-	100 µl
Etalon	-	100 µl	-
Réactif de travail	1 ml	1 ml	1 ml

Mélanger et après incubation de 10 mn à 37°C, lire la concentration contre le blanc réactif à 505 nm.

3.2.5. Calcul du LDL – cholestérol

Le dosage du HDL – cholestérol par précipitation permet de calculer indirectement le taux du LDL- cholestérol par la méthode de FRIEDWALD et al (1972) (les taux de HDL- cholestérol, de cholestérol total, et de triglycérides sont connus).

$$\text{LDL chol} = \text{chol}_T - \text{HDLchol} - \text{triglycérides} / 5$$

Cette formule n'est applicable que si le taux de triglycérides est inférieur à 4 g/l.

4. Définition des facteurs de risque

On appelle risque, la probabilité d'apparition d'un événement défavorable et facteur de risque ce qui modifie le niveau de ce risque. La présence chez l'individu de certains facteurs augmente la possibilité de développer une maladie donnée.

Les facteurs de risque cardiovasculaires (§ 2) sont étudiés à partir des données recueillies par interrogatoire (questionnaire), de l'examen clinique et des résultats des dosages sanguins. Ces éléments correspondaient aux facteurs de risque de maladies cardio-vasculaires classiquement retenus et comportent :

4.1. La tension artérielle

La tension artérielle a été mesurée par le médecin généraliste sur le sujet enquêté au repos et assis depuis 5 minutes, avec trois mesures successives, la moyenne tensionnelle des deux dernières lectures définissant l'hypertension. Pour ce qui est du critère de jugement de la présence ou de l'absence de l'hypertension artérielle (HTA), tout sujet déjà connu et traité, et tout sujet ayant une moyenne diastolique supérieure ou égale à 95 mmHg et/ou systolique supérieure ou égale à 160 mmHg (critère de l'Organisation mondiale de la santé – OMS), a été considéré comme hypertendu.

4.2. Le tabagisme

Ce facteur est évalué par une série de questions sur la consommation antérieure et actuelle de tabac. Nous avons considéré comme fumeurs ceux qui ont fumé régulièrement pendant au moins une année et qui étaient fumeurs au moment de l'enquête.

4.3. La glycémie

Mesurée par la méthode standard à la glucose-oxydase dans les secteurs sanitaires et dans le centre de santé. Le diagnostic de **diabète** a été posé à partir de deux sources de renseignements : l'interrogatoire et la glycémie à jeun. On considère comme diabétique tout sujet dont la glycémie mesurée par la méthode du glucose oxydase était égale ou supérieure à 1,40 g/L de plasma (critère de l'OMS = 7,8 mmoles/L) et tout sujet, déjà connu et traité pour diabète.

4.4. L'indice de masse corporelle (IMC)

Ce paramètre est utilisé pour classer les sujets selon le surpoids, il s'agit du rapport entre le poids (en kilogrammes) et le carré de la taille (en mètres). Nous avons considéré comme obèse tout sujet dont la valeur de l'IMC était supérieure ou égale à 30.

4.5. L'hypercholestérolémie

Définie comme toute valeur du cholestérol total, dosée pour chaque sujet par la méthode enzymatique au cholestérol oxydase, dépassant 2.4 g /Litre (6,2 mmoles/L). La fraction HDL-cholestérol déterminée par précipitation à l'acide phosphotungstique et $MgCl_2$ est inférieure à 0.40g /L(1mmoles/L). La concentration de LDL.cholestérol calculée selon la formule de FRIEDEWALD et al (1972). est supérieure à 1.60g/L(4.1mmoles/L).

4.6. L'hypertriglycéridémie

Dosée pour chaque sujet, a été définie comme toute valeur des triglycérides (dosage par une méthode enzymatique supérieure à 2 g/L (2,28 mmoles/L).

La définition de ces facteurs de risque cardiovasculaire, selon les recommandations nationales et internationales, préconise l'évaluation du niveau de risque cardiovasculaire global pour mieux adapter la prise en charge hygiéno-diététique et pharmacologique du patient à risque cardiovasculaire élevé. Dans cette démarche, l'identification et le dénombrement des facteurs de risque cardiovasculaire tiennent une place importante. En dépit d'une volonté affichée d'harmoniser les recommandations, l'analyse des documents publiés par l'HAS et AFSSAPS en 2005 montre encore des différences dans la définition des facteurs de risque.

5. Plan d'analyse (questionnaire et traitement des données) ;

Après collecte des données sur le questionnaire et vérification de chaque *item* nous avons procédé à la saisie des données sur un masque de élaboré sur le logiciel épi info version 6.04dFr. Un fichier contrôle nous a permis de limiter les erreurs.

6. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée sur Epi-info au service d'épidémiologie du centre hospitalo-universitaire de Tlemcen (CHUT). Pour les hommes et pour les femmes, les variables qualitatives ont été comparées à l'aide d'un test de χ^2 et les variables quantitatives par une analyse de variance.

6.1. Analyse de la variance

L'analyse de variance permet de vérifier s'il y a une différence significative entre deux groupes d'échantillons. Avec des données continues, la vérification de l'hypothèse comporte la détermination de la signification statistique d'une différence observée entre les valeurs des moyennes des groupes étudiés. Ceci peut être réalisé à partir d'une distribution normale si la variance des mesures dans la population d'où provient l'échantillon est connue ou si l'échantillon est de taille importante.

- *Estimation des moyennes des variables quantitatives :*

Les moyennes, les variances et écarts-types des quatre (05) paramètres (glycémie, cholestérol total, triglycérides, HDL – cholestérol, LDL – cholestérol) sont calculés pour chaque tranche d'âge.

Le nombre d'hommes et de femmes étant supérieur à 30, la comparaison entre les groupes féminins et les groupes masculins a été faite par :

- Test de comparaison entre deux moyennes :

On étudie 2 échantillons d'effectifs N_a et N_b . On calcule leurs moyennes arithmétiques \bar{X}_a et \bar{X}_b et leurs variances des deux échantillons S_a^2 et S_b^2 et $N_a, N_b \geq 30$ (cas des grands échantillons)

Pour savoir si une différence d observée entre deux moyennes est significative ou non, il suffira de calculer à partir des écarts types S_a et S_b de chaque échantillon, l'écart standard de la différence, S_d . Pour convertir S_d en calcul de probabilité ou valeur de p , nous reporterons la valeur S_d à la table de la loi Normale.

$$s_d = \frac{|\bar{X}_a - \bar{X}_b|}{\sqrt{\frac{S_a^2}{N_a} + \frac{S_b^2}{N_b}}}$$

6.2. Test de Khi – deux

Avec les variables qualitatives, la méthode la plus simple et la plus couramment utilisée pour déterminer si les différences de proportions observées entre groupes féminins et groupes masculins étudiés sont statistiquement significatives est le test du Khi-deux (χ^2) dont la formule est la suivante :

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^n \frac{(O_i - C_i)^2}{N_i}$$

O = chiffre observé dans une catégorie, C = le chiffre prévu pour cette catégorie dans le cas d'hypothèse nulle, Σ = la somme de toutes les catégories, et ddl = le degré de liberté associé au test statistique

Avec un ddl valant $(L - 1)(C - 1)$ correspondant au produit du nombre de lignes -1 par le nombre de lignes -1, on compare au χ^2 de la table pour déterminer si l'hypothèse d'homogénéité peut être maintenue ou doit être rejetée : si χ^2 calculé $<$ χ^2 de la table : l'hypothèse peut être acceptée, sinon l'hypothèse est à rejeter.

Estimation : l'intervalle de confiance

Concernant la structure de base des tests de signification statistique, la valeur de p dépend de deux facteurs : l'ampleur de la différence entre les groupes ou importance de la liaison, et la taille de l'échantillon.

La valeur de p , dépend à la fois de la taille de l'échantillon et de l'ampleur de l'effet. On peut considérer aussi l'intervalle de confiance (IC) à 95% pour apprécier le rôle du hasard. L'intervalle de confiance donne toute information concernant p , et notamment celle de la signification de l'association à un niveau donné. En outre, l'ampleur de l'intervalle de confiance indique l'importance de la variabilité de l'estimation et donc l'impact de la taille de l'échantillon. Ainsi, les valeurs conjointes de p et de l'intervalle de confiance donnent l'information la plus complète sur le rôle du hasard.

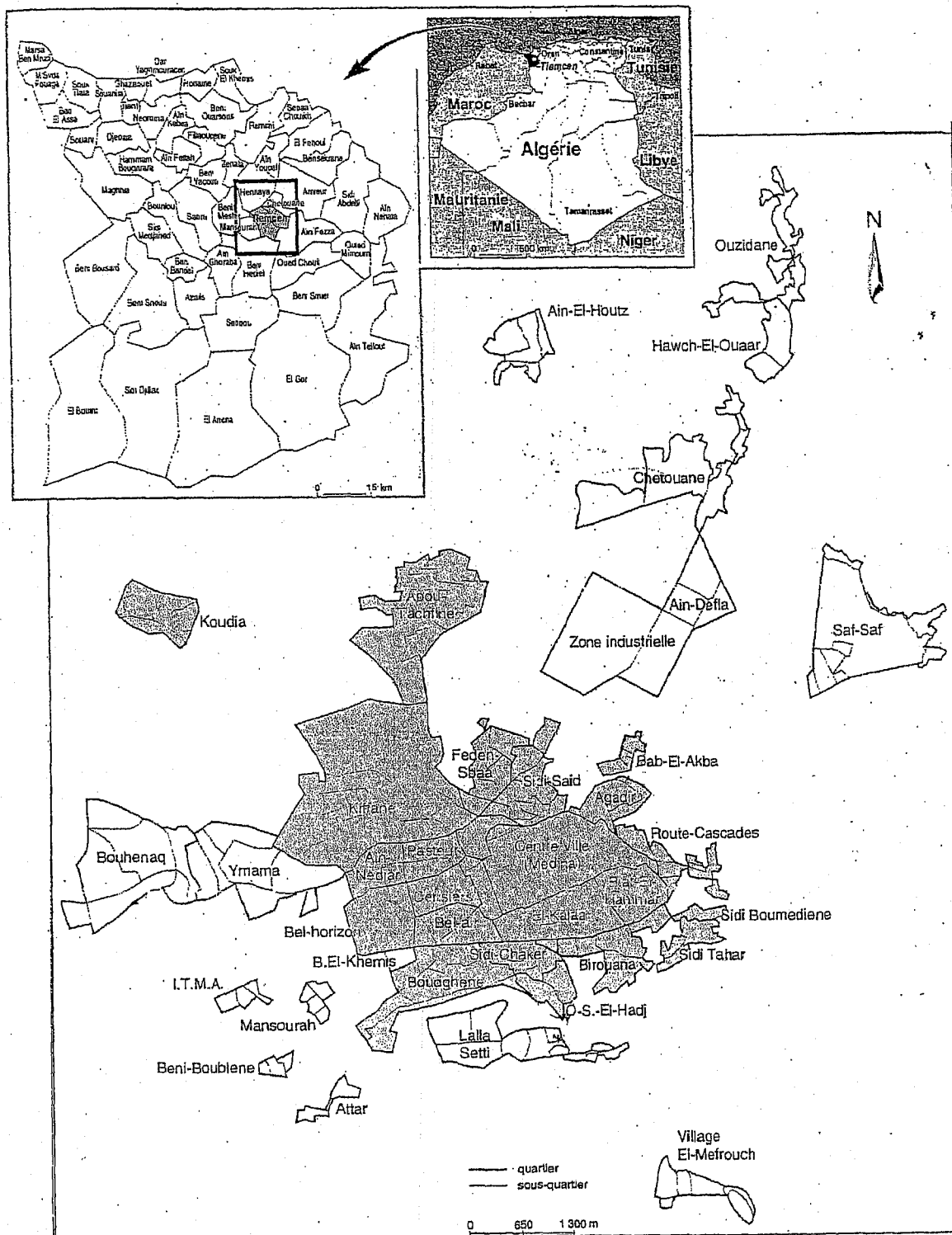


Figure 19 : Groupement urbain de la ville de Tlemcen en 1992

(D'après la mission photographique aérienne I.N.C. 1992)

(Conception : ZERHOUNI & YADI * Réalisation : SUSS

et al., 1998)

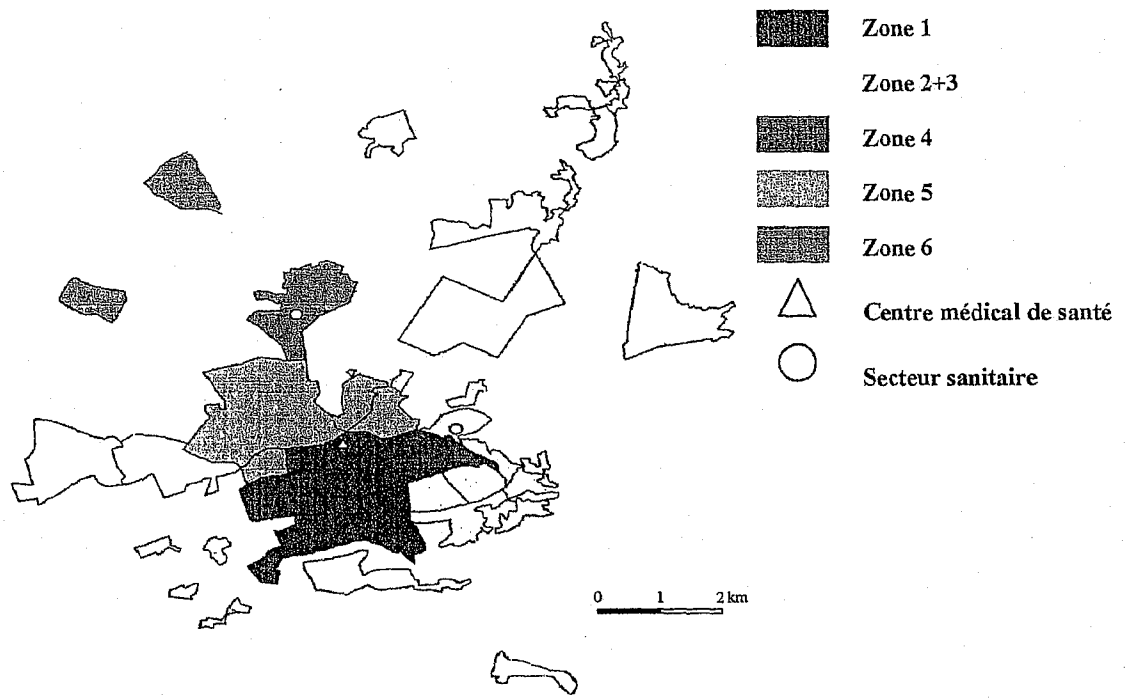


Figure 20 : Echantillonnage en grappes à un degré dans la commune de Tlemcen
 60 ménages tirés au sort dans chaque zone. (D'après la mission photographique aérienne I.N.C.1992)

RESULTATS

1. Analyse de l'échantillon enquêté

Les résultats présentés dans ce travail ont été obtenus à partir du questionnaire, de l'examen physique, clinique et les données de laboratoire. Parmi les 360 ménages échantillonnés, nous avons répertorié 1 106 personnes âgées de 20 ans et plus ; parmi celles-ci 805 personnes ont participé pleinement à l'enquête en 2004-2005 et forment l'échantillon de l'étude; leurs données étaient complètes et répondaient aux critères d'inclusion. . Le taux de réponse augmentait avec l'âge (72 % de l'échantillon initial) dont 50,4 % de femmes et 49,6 % d'hommes (tableau 7). Dans cette étude, toutes les données sur l'âge, le sexe, les consommations de tabac et biologiques ainsi que les informations sur les antécédents personnels et familiaux ont été systématiquement enregistrées.

L'âge moyen de la population enquêtée est de 52.2 ± 13.1 ans (hommes : 53 ± 14.2 ans; femmes : 51 ± 11.9 ans).

Répartition selon l'âge et le sexe

Le tableau 7 représente la distribution de l'échantillon par tranches d'âge et par sexe. Le sexe ratio (hommes / femmes) est de 0.98 ; La répartition en 3 tranches d'âge montrait que 27 % des sujets avaient moins de 45 ans, 54.6 % étaient âgés de 45 à 64 ans et que 18.2% avaient plus de 65 ans.

Tableau 7. Répartition de la population selon l'âge et le sexe

Age (ans)	20 – 34		35 – 44		45 - 54		55 - 64		65 et plus		Total	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Hommes	52	13,03	52	13,03	105	26,35	107	26,85	83	20,80	399	49,56
Femmes	33	8,12	81	19,95	135	33	93	22,9	64	15,76	406	50,43
Total	85	10,55	133	16,52	240	29,81	200	24,84	147	18,26	805	

L'effectif des femmes est plus représenté que celui des hommes dans la tranche d'âge 35-54 ans. L'échantillon de l'enquête comprenait 50.4 % de femmes ; ce pourcentage est relativement élevé par rapport aux données du RGPH' 98, en ce sens que les personnes âgées de 35 à 54 ans étaient de sexe féminin dans 53. 2 % des cas (Tab. 7).

Tableau 8. Structure en (%) par âge et par sexe de l'échantillon et de la population de la commune de Tlemcen – RGPH1998

<i>Tranche d'âge</i>	<i>Sexe</i>	<i>Echantillon (%)</i>	<i>RGPH'98 (%)</i>
<i>20 – 34 ans</i>	H	13.03	47.46
	F	8.12	45.34
<i>35 – 44 ans</i>	H	13.03	20.84
	F	19.95	19.31
<i>45 – 54 ans</i>	H	26.35	13.38
	F	33	13.46
<i>55 – 64 ans</i>	H	26.85	9.11
	F	22.9	10.08
<i>≥ 65</i>	H	20.80	9.19
	F	15.76	11.81

L'examen de la structure de la population algérienne au recensement général de la population et de l'habitat (RGPH'98) permettait de noter une sous représentation des moins de 35 ans en particulier chez les femmes, et une légère surreprésentation des 35 ans et plus dans notre échantillon (Tab. 8).

A l'image de la commune urbaine de Tlemcen, la pyramide des âges de la population se rétrécit plus on monte, avec une base très représentative. En effet, les moins de 35 ans représentent près de 46.4 % et 10.49% seulement ont plus de 65 ans. Chez les moins de 35 ans, les hommes représentent 47.4 % et les femmes représentent 45.3 % (tableau 8).

2. Analyse des facteurs de risque cardiovasculaires

Tableau 9 : Analyse des facteurs de risque cardiovasculaire entre sexe

Facteur étudié	H (n=399)		F (n=406)		Total		Odds Ratio IC 95%
	n	%	n	%	n	%	
HTA	98	24.5	165	40.6	263	32.7	[0.56-0.80]
Diabète	63	15.7	67	16,5	130	16.1	[0.80-1.18]
Tabagisme	147	36.8	0	0	147	17.1	[2.37-2.88]
Obésité	42	10.5	113	27.8	155	19.2	[0.38-0.64]
Antécédent familial	7	1.70	14	3.4	21	2.6	0.36-1.23]
Hypercholestérolémie	19	4.7	32	7.8	51	6.3	[0.51-1.06]
Hyperglycémie	34	8.52	58	14.3	92	11.4	[0.56-0.92]
Hypertriglycéridémie	14	3.5	45	11	59	7.3	[0.29-0.73]
HDL-cholestérol	84	21.05	100	24.6	184	2.8	[0.75-1.07]
LDL-cholestérol	23	5.76	49	12.1	72	8.9	[0.44-0.88]

2.1. Les lipides sériques

L'étude des données recueillies grâce aux dosages des paramètres biologiques, montre :

- Concernant les lipides sériques, la cholestérolémie moyenne est de 4,31 mmoles/L avec un écart-type de 1.55 mmoles/L (tableau10).

Tableau10 : Variables du cholestérol total selon l'âge et le sexe. Moyenne (écart-type) en mmoles/L. M₁ (moyenne des deux sexes) (écart-type). M₂ (moyenne selon le sexe) (écart-type). Comparées entre sexe : NS=non significatif, *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

Age (ans)	20 - 34	35 - 44	45 - 54	55 - 64	65 et plus	M ₂
Hommes	2.58 (2.16)	4.21 (1.58)	4.34 (1.15)	4.17 (1.45)	3.97 (1.92)	3.98 (1.70)
Femmes	4.47 *** (1.75)	4.32 (0.92) NS	4.77 (1.26)**	4.87 (1.34)***	4.56 (1.40)*	4.69 (1.30)NS
M ₁	3.32 (2.20)	4.28 (1.21)	4.58 (1.23)	4.49 (1.44)	4.23 (1.73)	4.31 (1.55)

La prévalence de l'hypercholestérolémie (> 6.2 mmol/L) est de 6.8%[0.51-1.06](tableau 9). Elle est plus élevée chez les femmes (7.8 %) que chez les hommes (4.7 %) ($p = 0.07$), (fig.21).

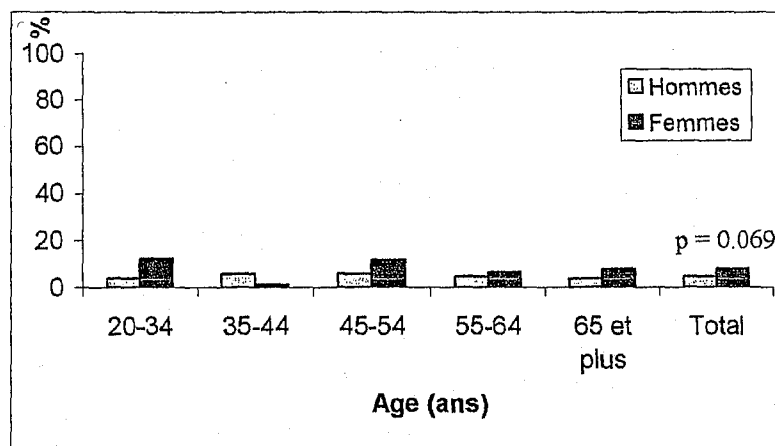


Figure 21 – Prévalence (%) de l'hypercholestérolémie (>6.2mmol/L) selon l'âge et le sexe. Les taux totaux sont comparés selon le sexe par un test de χ^2 , $\chi^2 = 3.30$. Les différences sont significatives.

• Pour les LDL, la moyenne est de 2.55 mmol/L avec un écart-type de 1.26 mmol/L (tableau11).

Tableau 11 : Variables des LDL-cholestérol selon l'âge et le sexe. Moyenne (écart-type) en mmol/L. M_1 (moyenne des deux sexes) (écart-type). M_2 (moyenne selon le sexe) (écart-type). Comparées entre sexe : NS=non significatif, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

Age (ans)	20 – 34	35 – 44	45 – 54	55 – 64	65 et plus	M_2
Hommes	1.44 (1.35)	2.58 (1.20)	2.59 (0.96)	2.51 (1.10)	2.34 (1.45)	2.37 (1.24)
Femmes	2.64 *** (1.35)	2.48 NS (0.95)	2.87* (1.20)	2.94 NS (1.29)	2.49 NS (1.48)	2.73 NS (1.25)
M_1	1.91 (1.47)	2.52 (1.05)	2.75 (1.11)	2.71 (1.21)	2.40 (1.46)	2.55 (1.26)

La prévalence est de 9% [0.44-0.88] La proportion est deux fois plus élevée chez les femmes (tableau 15) ($p = 0.0017$) (figure 22).

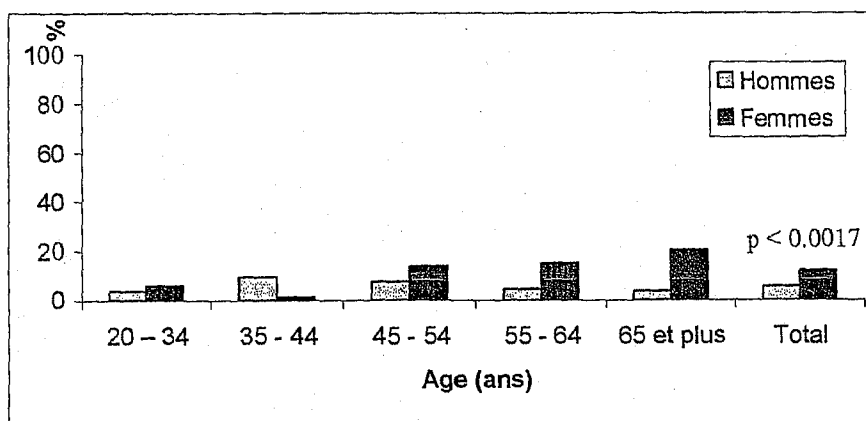


Figure 22 – Prévalence (%) du LDL-cholestérol (> 4.1 mmol/L) selon l'âge et le sexe. Les taux totaux sont comparés selon le sexe par un test de χ^2 , $\chi^2 = 9.82$. Les différences sont significatives.

• Les HDL ont une moyenne de 1.03 mmol/L avec un écart-type de 0.38 mmol/L (tableau 12). Au total, 22.8 % [0.75-1.07] des sujets avaient un faible taux de HDL (< 1 mmol/L).

Tableau 12 : Variables des HDL-cholestérol selon l'âge et le sexe. Moyenne (écart-type) en mmol/L. M_1 (moyenne des deux sexes) (écart-type). M_2 (moyenne selon le sexe) (écart-type) Comparées entre sexe : NS=non significatif, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

Age (ans)	20 - 34	35 - 44	45 - 54	55 - 64	65 et plus	M_2
Hommes	0.74 (0.58)	1.04 (0.35)	1.08 (0.25)	1.02 (0.38)	0.94 (0.49)	0.98 (0.42)
Femmes	1.15 *** (0.43)	1.09 NS (0.33)	1.11 NS (0.34)	1.09 NS (0.33)	0.95 NS (0.42)	1.08 NS (0.36)
M_1	0.89 (0.56)	1.07 (0.34)	1.10 (0.30)	1.05 (0.36)	0.94 (0.46)	1.03 (0.38)

Cette proportion est la même pour les deux sexes (21 % chez les hommes et 24.6 % chez les femmes (tableau 9)(figure 23).

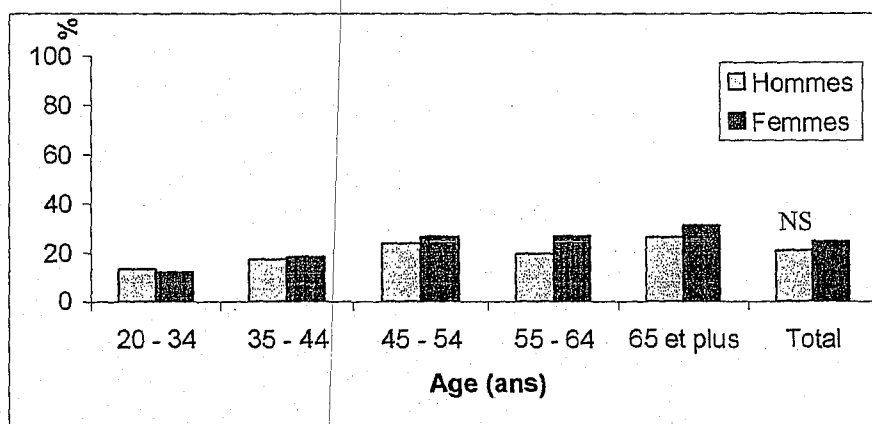


Figure 23- Prévalence (%) du HDL-cholestérol (< 1 mmol/L) selon l'âge et le sexe. Les taux totaux sont comparés selon le sexe par un test de χ^2 , $\chi^2 = 1.46$. Les différences sont non significatives.

• Concernant les triglycérides, les moyennes sont de 1.19 mmoles/L avec un écart-type de 0.67 mmoles/L chez les hommes et de 1.20 mmoles/L chez les femmes avec un écart-type de 0.69 mmoles/L (tableau 13).

Tableau 13 : Variables des triglycérides selon l'âge et le sexe. Moyenne (écart-type) en mmoles/L. M₁ (moyenne des deux sexes) (écart-type). M₂ (moyenne selon le sexe) (écart-type). Comparées entre sexe : NS= non significatif, *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

Age (ans)	20 – 34	35 – 44	45 – 54	55 – 64	65 et plus	M ₂
Hommes	0.85 (0.75)	1.13 (0.50)	1.38 (0.63)	1.18 (0.55)	1.18 (0.74)	1.19 (0.67)
Femmes	1.29 ** (0.71)	1.29 NS (0.62)	1.44 NS (0.68)	1.48 *** (0.73)	1.52** (0.71)	1.20 *** (0.69)
M ₁	1,02 (0.83)	1,23 (0.58)	1,42 (0.66)	1,32 (0.66)	1,33 (0.75)	1,31 (0.69)

Il y a une différence selon le sexe (tableau 15) ($p < 0.001$).

Tableau 15 : Comparaison des variables lipidiques et la glycémie selon le sexe. Moyenne (écart-type) en mmoles/L.

VARIABLES (mmoles/L)	Hommes	Femmes	P
Glycémie	5.038 (2.66)	5.96 (2.77)	<0.001
Cholestérol Total	3.98 (1.70)	4.69 (1.30)	NS
Triglycérides	1.19 (0,67)	1,20 (0,69)	<0.001
HDL-cholestérol	0,98 (0,42)	1.08 (0,36)	NS
LDL-cholestérol	2.37 (1.24)	2.73 (1.25)	NS

Sur l'ensemble, 7.3 % [0.29-0.73] (tableau 9) des sujets avaient une hypertriglycéridémie (3.5% chez les hommes et 11 % chez les femmes) ($p < 0.00003$) (figure 24).

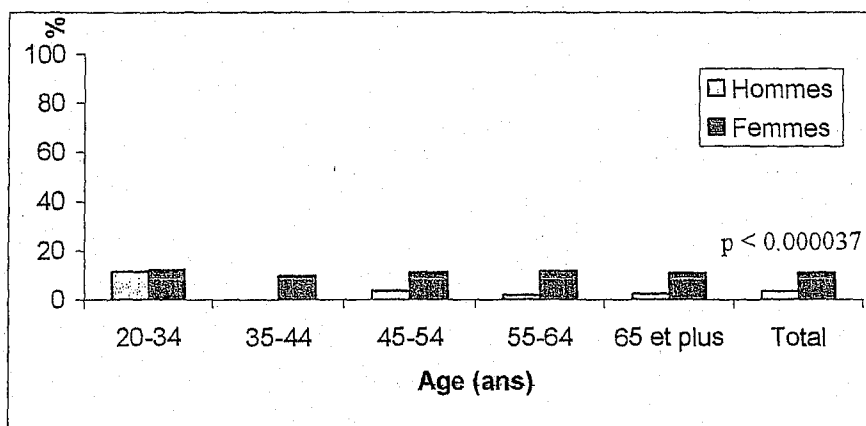


Figure 24 – Prévalence (%) de l'hypertriglycéridémie(2.28mmoles/L) selon l'âge et le sexe. Les taux totaux sont comparés selon le sexe par un test de χ^2 , $\chi^2=17$ Les différences sont très significatives.

On constate dans cette étude, des différences dans les taux généraux de cholestérol total, des triglycérides et du LDL-cholestérol selon le sexe. Néanmoins, 1.5% présentaient une hypercholestérolémie et une hypertriglycéridémie (0.3 % hommes et 1.1% femmes) ($p < 0.10$).

2.2. La glycémie : la glycémie moyenne était de 5.50 mmol/L avec un écart-type de 2.75 mmol/L (tableau 14).

Tableau 14 : Variables de la glycémie selon l'âge et le sexe. Moyenne (écart-type) en mmol/L. M_1 (moyenne des deux sexes) (écart-type). M_2 (moyenne selon le sexe) (écart-type) Comparées entre sexe : NS=non significatif, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

Age (ans)	20 – 34	35 – 44	45 – 54	55 – 64	65 et plus	M_2
Hommes	3.11 (2.65)	4.73 (1.67)	5.5 (2.04)	5.51 (2.62)	5.23 (3.31)	5.03 (2.66)
Femmes	4.71 *** (1.83)	5.57 * (2.27)	6.14 * (2.81)	6.46 * (3.27)	5.96 NS (2.71)	5.96 *** (2.77)
M_1	3.73 (2.48)	5.24 (2.09)	5.86 (2.51)	5.95 (2.97)	5.55 (3.08)	5.50 (2.75)

Il y a une différence selon le sexe (tableau 15) ($p < 0.001$). La proportion des sujets ayant une hyperglycémie était de 11,4 % [0.56-0.92] (tableau 9) (14.2 % chez les femmes et 8.5 % chez les hommes) ($p = 0.01$) (figure 25).

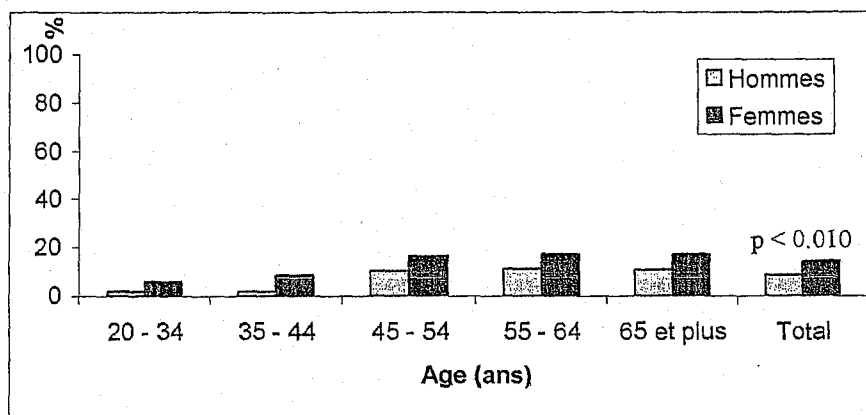


Figure 25 – Prévalence (%) de l'hyperglycémie (>7.8mmoles/L) selon l'âge et le sexe.
 Les taux totaux sont comparés selon le sexe par un test de χ^2 , $\chi^2 = 6.61$
 Les différences sont significatives.

2.3. Facteurs environnementaux

L'ensemble des données obtenues grâce au questionnaire, à l'examen physique et clinique montre :

- Le diabète est retrouvé chez 16.1 % [0.80 -1.18] (tableau 9) de la population. Il n'y a pas de différence des prévalences selon le sexe (15.7 % pour les hommes contre 16.5 % pour les femmes) (figure 26).

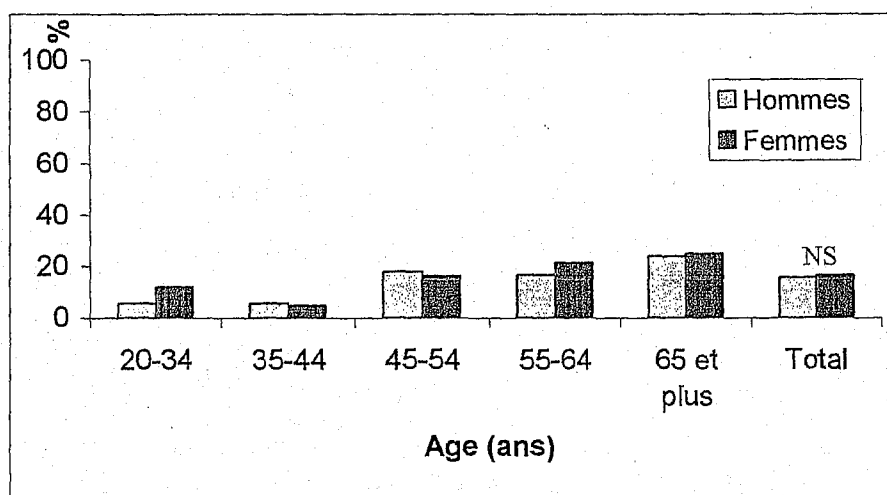


Figure 26 – Prévalence (%) du diabète selon l'âge et le sexe.
 Les taux totaux sont comparés selon le sexe par un test de χ^2 , $\chi^2 = 0.08$
 Les différences sont non significatives.

Sur l'ensemble des diabétiques de type II, 12.1 % sont connus et dépistés au cours de l'enquête.

- L'hypertension artérielle

Pour ce qui est de l'hypertension artérielle, la prévalence totale d'hypertension connue, traitée et/ou dépistée était de 32.7 % [0.56 -0.80] (tableau 9). La prévalence augmente avec l'âge dans les deux sexes. Elle est statistiquement significative entre les femmes (40.6 %) et les hommes (24.5 %) ($p < 0.000001$) (figure 27).

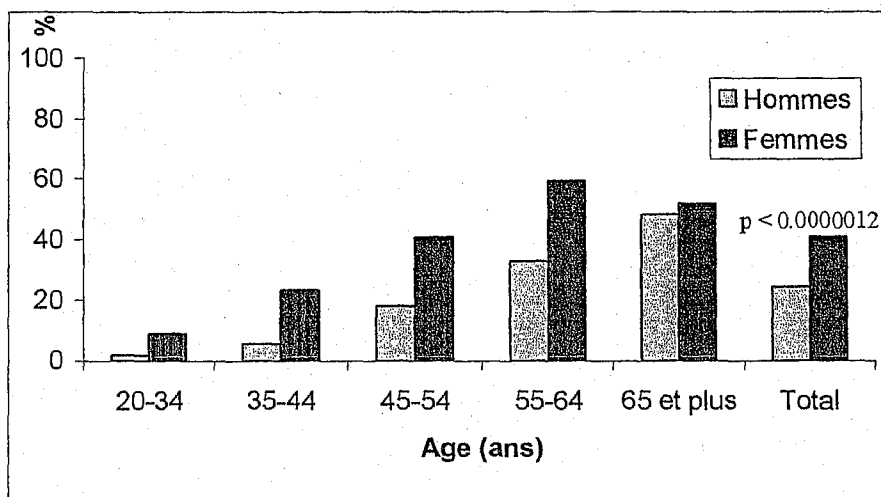


Figure 27 – Prévalence (%) de l'HTA selon l'âge et le sexe. Les taux totaux sont comparés selon le sexe par un test de χ^2 , $\chi^2 = 23.60$. Les différences sont très significatives.

- L'obésité

L'obésité définie par un indice de masse corporelle $IMC \geq 30$ a été retrouvée dans 19.2 % [0.38 -0.64] des cas (tableau 9). Elle est significativement plus fréquente chez les femmes (27.8 %) que chez les hommes (10.5 %) ($p < 0.00000001$) (figure 28).

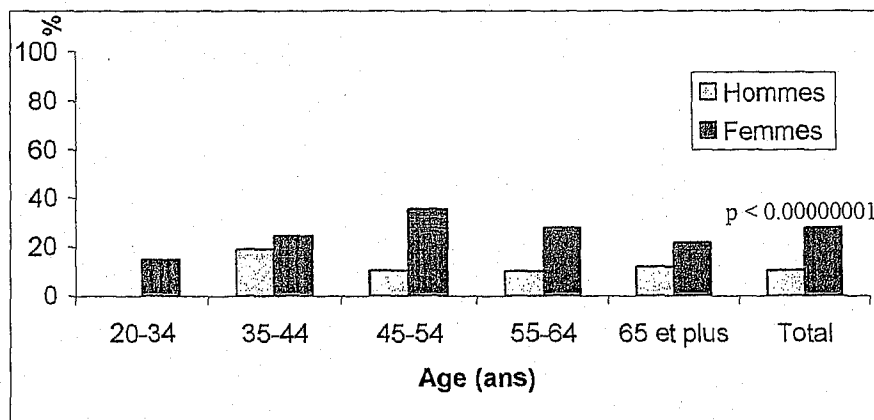


Figure 28- Prévalence (%) de l'obésité selon l'âge et le sexe. Les taux totaux sont comparés selon le sexe par un test de χ^2 , $\chi^2 = 38.77$. Les différences sont très significatives.

- Consommation de tabac : la proportion de fumeurs chez les hommes, nulle chez les femmes, est de 36.8 %. Le groupe 20-44 ans présente le plus haut taux de tabagisme (figure29).

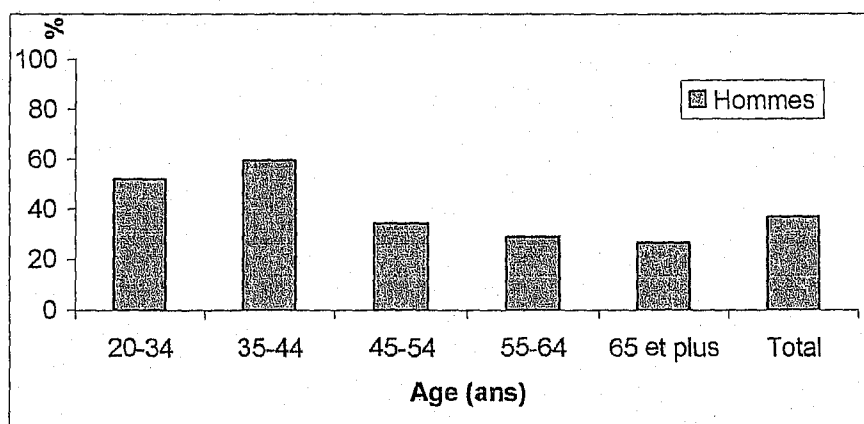


Figure 29 – Prévalence (%) du tabagisme selon l'âge chez les hommes.

2.4. Antécédents familiaux

Antécédents familiaux : l'antécédent familial de maladies cardio-vasculaires a été défini comme la survenue d'un problème cardiaque majeur chez les apparentés du premier degré. Ici, 1.6% [0.36-1.23] (tableau 9) dont 1.7 % d'hommes et 3.4 % de femmes présentent des antécédents familiaux de maladie cardio-vasculaire (figure 30).

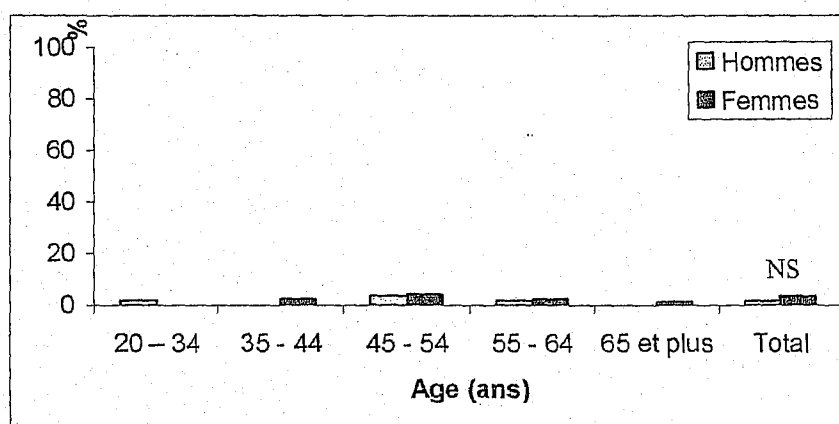


Figure 30 – Prévalence (%) de l'antécédent familial selon l'âge et le sexe.
 Les taux totaux sont comparés selon le sexe par un test de χ^2 , $\chi^2 = 2.27$
 Les différences sont non significatives.

3. Analyse des résultats des différents facteurs de risque cardio-vasculaire par tranche d'âge et par sexe :

La répartition des sujets par tranches d'âge de 10 ans est représentée, pour les deux sexes dans les tableaux (16 à 25) dont l'effectif des femmes est plus représenté que celui des hommes dans la tranche d'âge des 45-54 ans. En revanche, la distribution du tabagisme chez les hommes montre des différences selon les tranches d'âge.

3.1. Répartition par tranche d'âge 20-34 ans et par sexe : L'étude a montré que l'obésité est plus élevée chez les femmes que chez les hommes ($p < 0.0038$) (tableau 16).

Tableau 16 : Répartition des facteurs de risque cardiovasculaires par sexe et par tranche d'âge (20-34 ans)

Tranche d'âge 20 – 34 ans	Hommes n = 52		Femmes= 33		P
	Effectifs	%	Effectifs	%	
<i>HTA</i>	1	1.9	3	9	NS
<i>Obésité</i>	0	0	5	15.1	< 0.0038
<i>Diabète</i>	3	5.7	4	12.1	NS
<i>Tabagisme</i>	27	51.9	0	0	<5 10 ⁻⁶
<i>Antécédents familiaux</i>	1	1.9	0	0	NS

Le niveau de concentration de la glycémie ($p < 0.001$) (tableau 14), du cholestérol total ($p < 0.001$) (tableau 10), du HDL cholestérol ($p < 0.001$) (tableau 12), du LDL cholestérol (tableau 11) ($p < 0.001$) et des triglycérides ($p < 0.01$) (tableau 13). Les taux des paramètres biologiques sont identiques entre sexe (tableau 21).

Tableau 21: Répartition des facteurs de risque biologiques par sexe et par tranche d'âge (20-34 ans)

Tranche d'âge 20 – 34 ans	Hommes n = 33		Femmes= 30		P
	Effectifs	%	Effectifs	%	
<i>Glycémie > 7.8mmoles/L</i>	1	3.03	2	6.6	NS
<i>Cholestérol total > 6.2mmoles/L</i>	2	6.6	4	13.3	NS
<i>Triglycéride > 2.28mmoles/L</i>	6	18.1	4	13.3	NS
<i>HDL-cholestérol < 1mmoles/L</i>	7	21.2	4	13.3	NS
<i>LDLCholestérol > 4.1mmoles/L</i>	2	6.06	2	6.6	NS

3.2. Répartition par tranche d'âge 35-44 ans et par sexe : Cette tranche d'âge révèle que la prévalence de l'hypertension est nettement plus élevée chez les femmes (23.4%) que chez les hommes (5.7%) ($p < 0.0073$) (tableau 17).

Tableau 17: Répartition des facteurs de risque cardiovasculaires par sexe et par tranche d'âge (35-44ans)

Tranche d'âge 35 – 44 ans	Hommes n = 52		Femmes =81		P
	Effectifs	%	Effectifs	%	
<i>HTA</i>	3	5.7	19	23.4	< 0.0073
<i>Obésité</i>	10	19.23	20	24.6	NS
<i>Diabète</i>	3	5.7	5	4.9	NS
<i>Tabagisme</i>	31	59.6	0	0	<10 ⁻⁷
<i>Antécédents familiaux</i>	0	0	2	2.4	NS

D'autre part, l'augmentation des triglycérides est plus importante chez les femmes que chez les hommes ($p < 0.022$) (tableau 22) et le niveau de concentration de la glycémie est plus élevé chez les femmes que chez les hommes ($p < 0.05$) (tableau 14); en revanche le taux de LDLcholestérol est plus élevé chez les hommes que chez les femmes ($p < 0.020$) (tableau 22).

Tableau 22: Répartition des facteurs de risque biologiques par sexe et par tranche d'âge (35-44 ans)

Tranche d'âge 35-44ans	Hommes n = 48		Femmes = 80		P
	Effectifs	%	Effectifs	%	
<i>Glycémie > 7.8mmoles/L</i>	1	2.08	7	8.7	NS
<i>Cholestérol totaT > 6.2mmoles/L</i>	3	6.2	1	1.2	NS
<i>Triglycéride > 2.28mmoles/L</i>	0	0	8	10	<0.022
	Hommes n=48		Femmes n=77		
<i>HDL-cholestérol < 1mmoles/L</i>	9	18.7	15	19.4	NS
<i>LDLCholestérol > 4.1mmoles/L</i>	5	10.4	1	1.2	<0.020

3.3. Répartition par tranche d'âge 45-54 ans et par sexe : Si on compare les différents facteurs des hommes et des femmes en fonction de l'âge, il apparaît que l'hypertension ($p < 0.00016$) et l'obésité ($p < 0.0000076$) augmentent rapidement (tableau 18).

Tableau 18: Répartition des facteurs de risque cardiovasculaires par sexe et par tranche d'âge (45-54ans)

Tranche d'âge 45 – 54 ans	Hommes n =105		Femmes =135		P
	Effectifs	%	Effectifs	%	
<i>HTA</i>	19	18	55	40.7	< 0.00016
<i>Obésité</i>	11	10.4	48	35.5	< 0.0000076
<i>Diabète</i>	19	18	22	16.2	NS
<i>Tabagisme</i>	36	34.2	0	0	<10 ⁻⁷
<i>Antécédents familiaux</i>	4	3.8	6	4.4	NS

Le taux des triglycérides est significativement plus élevé ($p < 0.037$) (tableau 23); Les concentrations du cholestérol total ($p < 0.01$) (tableau 10), LDLcholestérol (tableau 11) et glycémie (tableau 14) ($p < 0.05$) demeurent significativement plus élevés.

Tableau 23: Répartition des facteurs de risque biologiques par sexe et par tranche d'âge (45-54ans)

Tranche d'âge 45-54ans	Hommes n = 103		Femmes =132		p
	Effectif	%	Effectifs	%	
<i>Glycémie >7.8mmoles/L</i>	11	10.6	22	16.6	NS
<i>Cholestérol total >6.2mmoles/L</i>	6	5.8	16	12.12	NS
<i>Triglycéride >2.28mmoles/L</i>	4	3.8	15	11.3	<0.037
	Hommes n=103		Femmes n=130		
<i>HDL-cholestérol <1mmoles/L</i>	25	24.2	36	27.7	NS
<i>LDLCholestérol >4.1mmoles/L</i>	8	7.6	19	14.6	NS

3.4. Répartition par tranche d'âge 55- 64ans et par sexe : Les taux de l'hypertension augmentent continuellement et ont atteint 32.7% pour les hommes et 59.1 % pour les femmes ($p < 0.00017$) (tableau 19). 27.9% des femmes sont obèses contre 10.2% d'hommes ($p < 0.0013$) (tableau 19).

Tableau 19: Répartition des facteurs de risque cardiovasculaires par sexe et par tranche d'âge (55-64ans)

Tranche d'âge 55 -64 ans	Hommes n =107		Femmes= 93		p
	Effectifs	%	Effectifs	%	
<i>HTA</i>	35	32.7	55	59.1	<0.00017
<i>Obésité</i>	11	10.2	26	27.9	< 0.0013
<i>Diabète</i>	18	16.8	20	21.5	NS
<i>Tabagisme</i>	31	28.9	0	0	<10 ⁻⁷
<i>Antécédents familiaux</i>	2	1.8	5	2.5	NS

On observe une différence significative entre sexe pour ce qui est des taux des triglycérides et cholestérol LDL ($p < 0.0056$ et $p < 0.017$ respectivement) (tableau 24). L'étude a montré dans ce groupe que les femmes avaient des niveaux significativement plus hauts de cholestérol total (tableau 10) et des triglycérides ($p < 0.001$) (tableau 13) et de la glycémie ($p < 0.05$) (tableau 14)..

Tableau 24: Répartition des facteurs de risque biologiques par sexe et par tranche d'âge (55-64 ans)

Tranche d'âge 55-64ans	Effectifs	%	Effectifs	%	p
	Hommes n = 101		Femmes n = 90		
<i>Glycémie</i> > 7.8mmoles/L	12	11.8	16	17.7	NS
	Hommes n = 99		Femmes n = 90		
<i>Cholestérol total</i> > 6.2mmoles/L	5	5.05	6	6.6	NS
	Hommes n = 99		Femmes n = 90		
<i>Triglycéride</i> > 2.28mmoles/L	2	2.02	11	12.2	<0.0056
	Hommes n = 97		Femmes n = 89		
<i>HDL-cholestérol</i> < 1mmoles/L	21	21.6	25	28	NS
<i>LDLCholestérol</i> > 4.1mmoles/L	5	5.1	14	15.7	<0.017

3.5. Répartition par tranche d'âge ≥ 65 ans et par sexe : Les concentrations du cholestérol total ($p < 0.05$) et des triglycérides ($p < 0.01$) sont plus faibles chez les hommes (tableau 10 et 13). Les femmes présentent les facteurs de risque des triglycérides et du cholestérol LDL ($p < 0.055$ et $p < 0.0016$ respectivement) (tableau 25).

Tableau 25: Répartition des facteurs de risque biologiques par sexe et par tranche d'âge (≥ 65 ans)

Tranche d'âge ≥ 65	Effectifs	%	Effectifs	%	p
	Hommes n = 71		Femmes n = 60		
<i>Glycémie</i> > 7.8mmoles/L	9	12.6	11	18.3	NS
	Hommes n = 71		Femmes n = 62		
<i>Cholestérol total</i> > 6.2mmoles/L	3	4.2	5	8.06	NS
	Hommes n = 70		Femmes n = 62		
<i>Triglycéride</i> > 2.28mmoles/L	2	2.8	7	11.2	<0.055
	Hommes n = 69		Femmes n = 56		
<i>HDL-cholestérol</i> < 1mmoles/L	22	31.8	20	35.7	NS
<i>LDLCholestérol</i> > 4.1mmoles/L	3	4.3	13	23.2	<0.0016

Toutefois on observe une baisse de l'obésité et de l'hypertension chez les femmes après 65 ans (tableau 20)

Tableau 20: Répartition des facteurs de risque cardiovasculaires par sexe et par tranche d'âge (≥ 65 ans)

Tranche d'âge ≥ 65	Hommes n = 83		Femmes = 64		p
	Effectifs	%	Effectifs	%	
<i>HTA</i>	40	48.1	33	51.5	NS
<i>Obésité</i>	10	12	14	21.8	NS
<i>Diabète</i>	20	24	16	25	NS
<i>Tabagisme</i>	22	26.5	0	0	<810 ⁻⁵
<i>Antécédents familiaux</i>	0	0	1	1.5	NS

4. Prévalence des facteurs de risque selon les tranches d'âge

4.1. Le facteur âge de la population d'étude

Considérant que l'âge au delà de 55 ans chez les hommes et les femmes, constitue un facteur de risque, nous retrouvons dans notre échantillon que 347 sujets soit 43.1% [IC : 1.04–1.38] sont à risques.

Tableau 26 : Etude de l'âge selon le sexe

Tranches d'âge	Hommes	Femmes	Total (%)	IC 95%
55 – 64 ans	107	93	200(24.8)	[0.95– 1.29]
≥65 ans	83	64	147(18.2)	[1– 1.38]
Total	190 (47.6%)	157(38.66%)	347(43.1%)	[1.04– 1.38]

Les résultats de cette étude permettent de comparer l'évolution des facteurs de risque des hommes et des femmes dans les tranches d'âge. Quantitativement, l'évolution de ces facteurs est estimée par des valeurs des taux calculées à chaque tranche d'âge et représentées par des courbes (Fig. 31 à 40).

4.2. Les lipides sériques : La figure 31 montre que 4.7% de hommes et 7.9% des femmes ont un taux élevé (>6.2mmoles/L) de cholestérol sanguin total. Chez les femmes, la prévalence de l'hypercholestérolémie augmente entre 45 et 54 ans, tandis que chez les hommes, la distribution est similaire dans tous les groupes d'âge (Figure 31).

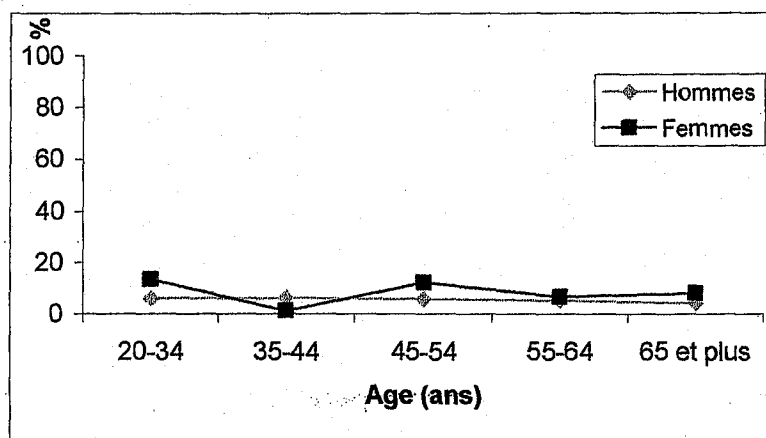


Figure 31- Evolution des taux de l'hypercholestérolémie (>6.2mmoles/L) selon l'âge et le sexe.

Un taux de cholestérol de lipoprotéines de basse densité (cholestérol LDL) augmente avec l'âge de 45 ans chez les femmes, tandis que chez les hommes, il subit une diminution jusqu'à l'âge de 55ans (Figure 32).

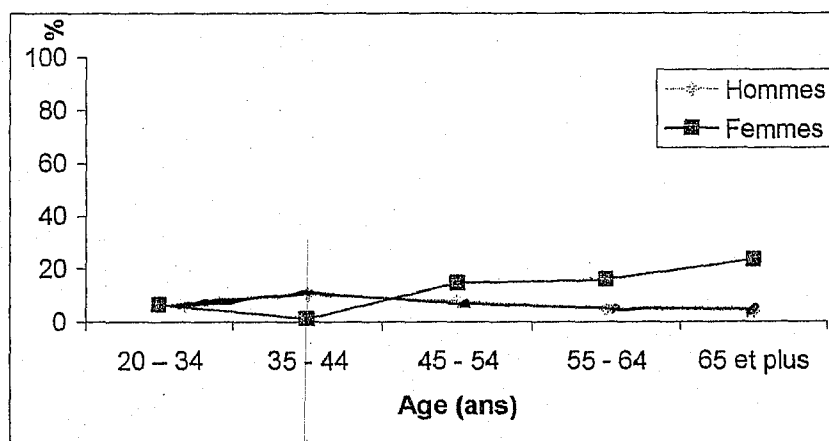


Figure 32 – Evolution des taux du LDL-cholestérol (> 4.1 mmol/L) selon l'âge et le sexe.

Un taux élevé de cholestérol des lipoprotéines de haute densité (cholestérol HDL) est observé tant chez les hommes que chez les femmes. Il augmente avec l'âge aussi bien chez les hommes que chez les femmes (Figure 33).

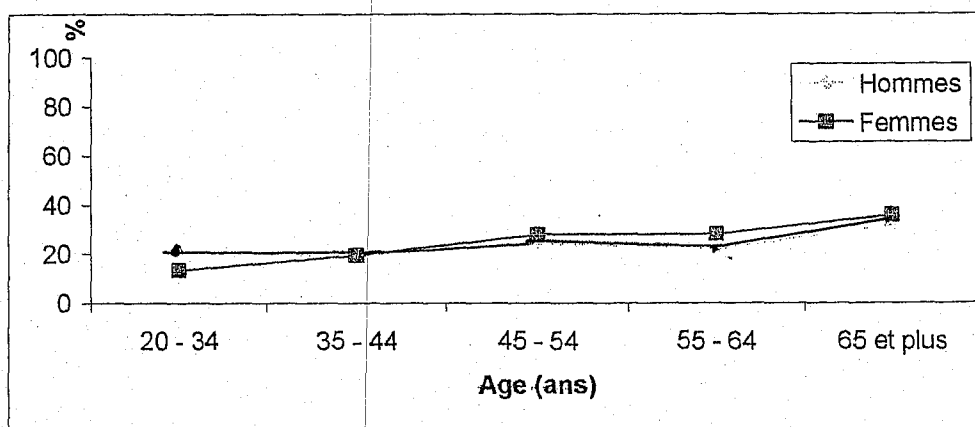


Figure 33 – Evolution des taux du HDL-cholestérol (< 1 mmol/L) selon l'âge et le sexe.

La prévalence des triglycérides est significativement élevée quelque soit l'âge pour les femmes que pour les hommes, sauf pour les personnes âgées entre 20 et 34 ans (figure 34).

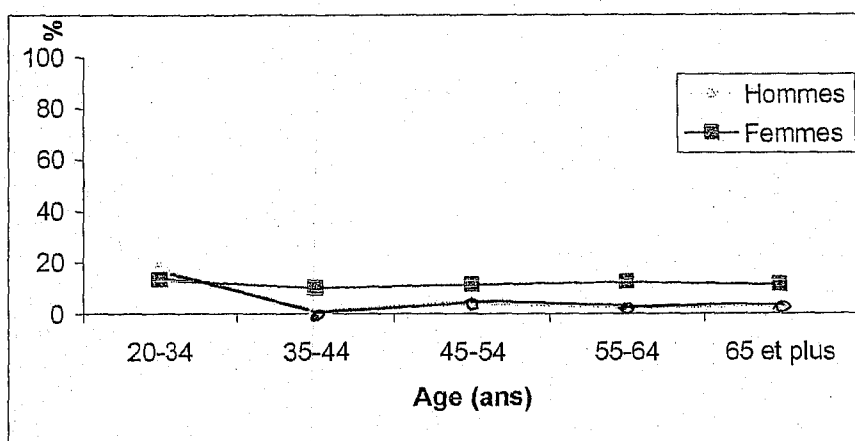


Figure34 – Evolution des taux de l'hypertriglycéridémie (2.28mmoles/L) selon l'âge et le sexe.

4.3. La glycémie : Le taux de glycémie, bien que nettement supérieur au taux masculin, augmente considérablement avec l'âge jusqu'à l'atteinte d'un maximum à 65 ans et plus chez les femmes et les hommes (figure 35)

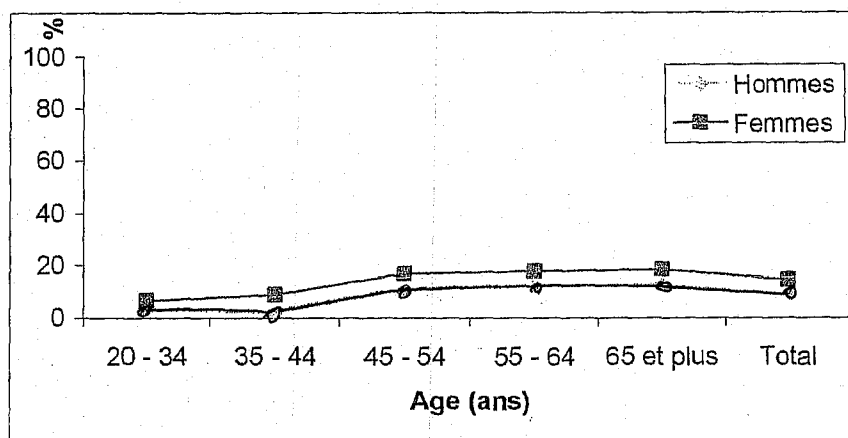


Figure 35- Evolution des taux de l'hyperglycémie (>7.8mmoles/L) selon l'âge et le sexe.

4.4. Le diabète : Chez les hommes, cette prévalence va de 5.7% pour les jeunes (de 20 à 34ans) jusqu'à 16.8% pour les plus âgés de 55 à 64 ans ; chez les femmes ces proportions sont de 12.1% et 21.5% respectivement (figure 36).

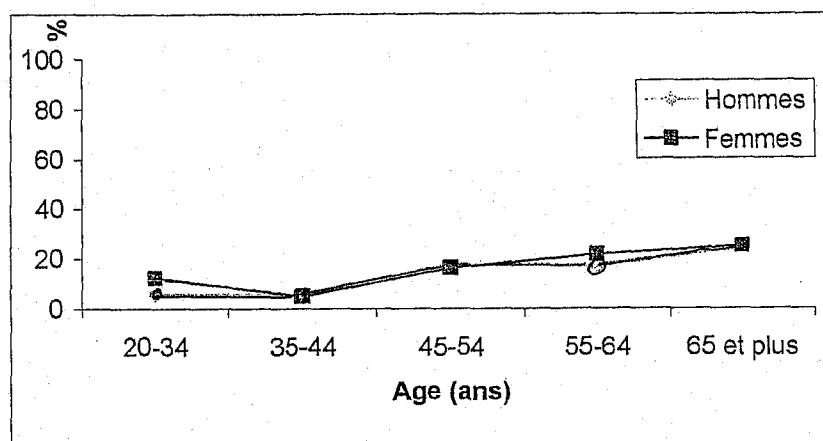


Figure36 - Evolution des taux du diabète selon l'âge et le sexe.

4.5. L'hypertension artérielle : L'hypertension augmente régulièrement chez les hommes à partir de 34 ans ; chez les femmes, l'augmentation de la prévalence est régulière jusqu'à 65 ans. En outre, après 20 ans, la prévalence de l'hypertension est plus grande chez les femmes que chez les hommes (figure 37).

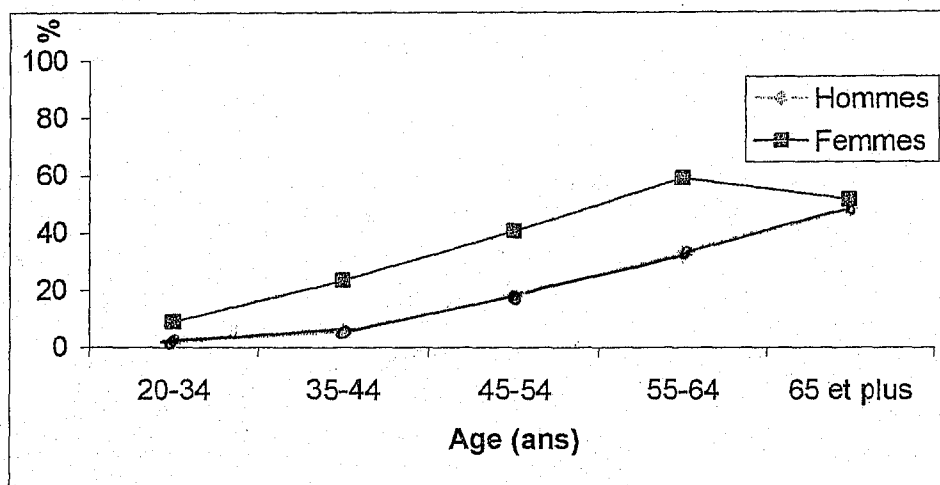


Figure37 - Evolution des taux de l'HTA selon l'âge et le sexe.

4.6. L'obésité : L'obésité féminine tend à augmenter plus rapidement que l'obésité masculine. Cette augmentation est importante dans les tranches d'âge comprises entre 35-44 ans, elle est plus forte dans la tranche d'âge 45-54 ans chez les femmes (10.4 % chez l'homme et 35.5% chez la femme) (figure 38).

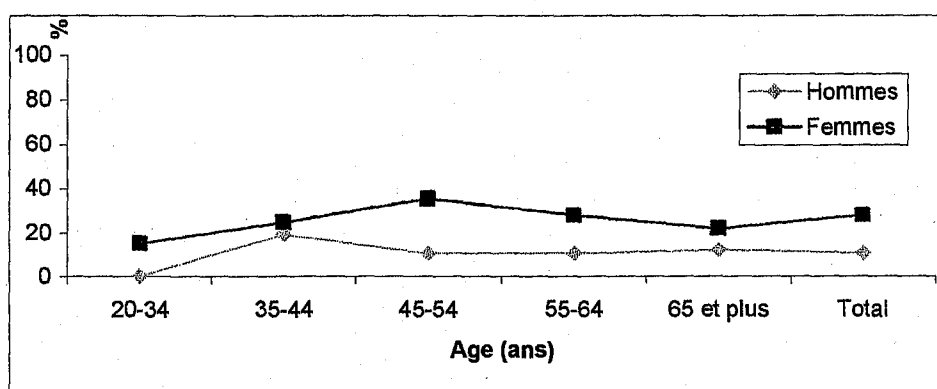


Figure 38 - Evolution des taux de l'obésité selon l'âge et le sexe.

4.7. Antécédent familial de maladie cardiovasculaire : La prévalence de l'hérédité de maladies cardiovasculaires est la plus élevée, chez les 45-54 ans, de 3.8% chez les hommes et de 4.4% chez les femmes (figure 39).

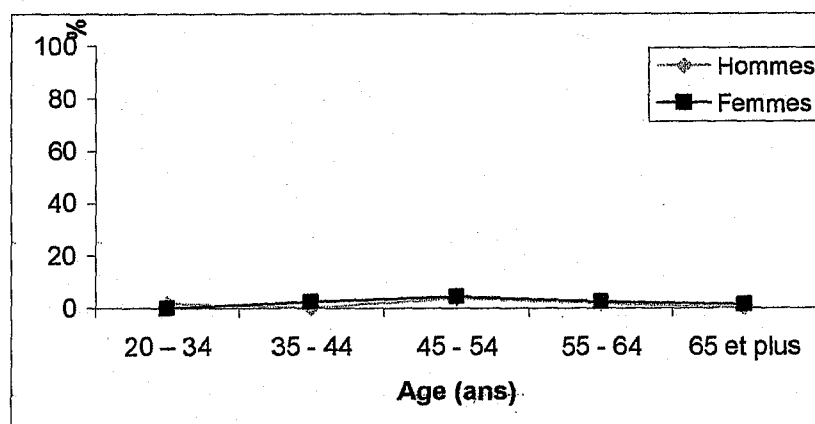


Figure 39- Evolution des taux de l'antécédent familial selon l'âge et le sexe.

4.8. Le tabagisme : Selon l'étude, la prévalence du tabagisme chez les hommes est élevée dans la tranche d'âge 20-34 ans. De plus, le groupe des 35-44ans présente le plus haut taux de tabagisme (59.6%). Ce taux diminue régulièrement après cet âge (figure 40).

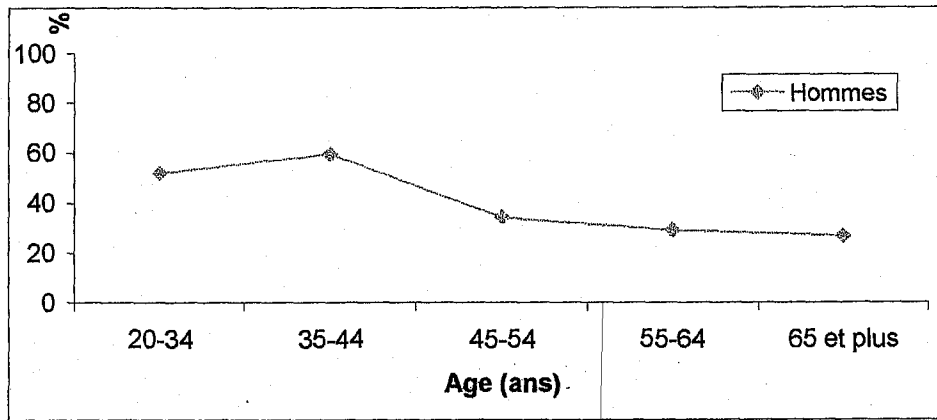


Figure 40 - Evolution des taux du tabagisme selon l'âge chez les hommes.

5. Etude des associations entre facteurs de risque

Nous avons étudié l'association des facteurs de risque (HTA, diabète, tabac, obésité, hypercholestérolémie, antécédent familial et l'abaissement du HDL- cholestérol) dans la population urbaine de Tlemcen, hommes et femmes, présentant deux facteurs de risque des maladies cardiovasculaires. Les pourcentages de deux facteurs de risque sont calculés pour chaque sexe avec le logiciel Epi-info sur l'ensemble de la population et sont représentés dans les figures 41 et 42.

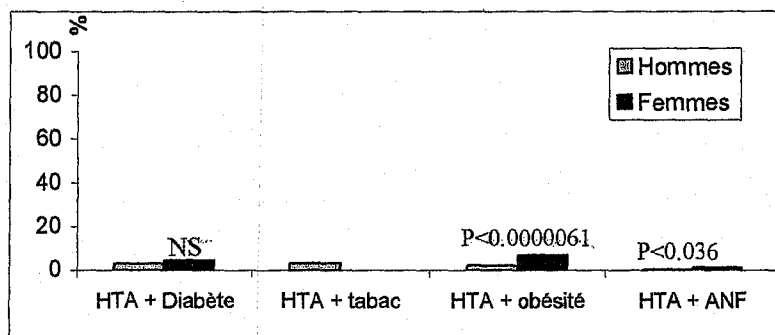


Figure 41 - Association de deux facteurs de risque (HTA, diabète, tabac, obésité et antécédent familial) chez les hommes et chez les femmes. Les pourcentages sont calculés par sexe sur l'ensemble de la population. Les taux sont comparés selon le sexe par un test de χ^2 .

Les différences sont significatives entre sexe chez les hypertendus obèses $\chi^2 = 20.45$ et chez les hypertendus avec antécédent familial $\chi^2 = 4.39$.

7. Etude des sujets à hauts risques

Les résultats de cette étude indiquent que 64.7% (33.16% hommes et 31.5%femmes) de l'échantillon (805) âgées de plus de 20 ans présentent des facteurs de risque (tableau 42 en annexe 3).

D'après les courbes observés dans les figures (31 à 40), on peut considérer que les sujets à tranches d'âge 45-54ans et 55 -64 ans sont à risques.

D'autre part, l'analyse des prévalences des facteurs de risque selon les tranches d'âge 45-54ans et 55-64 ans permet de vérifier l'accroissement des figures précédentes (tableaux 27A et 27 B). La différence entre les courbes chez les hommes et les femmes souligne davantage l'importance de ces facteurs de risque. Les taux (HTA, obésité, tabagisme, glycémie, hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie et LDL cholestérol) estimés pour les femmes sont nettement supérieurs à ceux des hommes (tableaux 27A et 27B) .

Tableau 27 : A. Prévalence des facteurs de risque en fonction des tranches d'âge 45-54ans et 55-64ans et du sexe

HTA				
Tranches d'âge	Hommes n=212	Femmes n=228	Total (%)	IC95%
45-54 ans	19 8.9%	55 24.1%	74 30.8%	[0.33 -0.75]
55-64 ans	35 16.5%	55 24.1%	90 45%	[0.44-0.80]
total	54 25.4%	110 48.2%	164 37.2%	[0.45-0.73]
$p < 810^{-6}$				
IC95%	[0.44-0.95]	[0.59-0.92]		
Diabète				
Tranches d'âge	Hommes n=212	Femmes n=228	Total (%)	IC95%
45-54 ans	19 8.9%	22 9.6%	41 17.1%	[0.74 -1.55]
55-64 ans	18 8.5%	20 8.8%	38 19%	[0.60 -1.24]
total	37 17.4%	42 18.4%	79 17.9%	[0.75-1.25]
NS				
IC95%	[0.74 -1.48]	[0.63 -1.18]		
Obésité				
Tranches d'âge	Hommes n=212	Femmes n=228	Total (%)	IC95%
45-54 ans	11 5.2%	48 21%	59 24.6%	[0.21 -0.62]
55-64ans	11 5.2%	26 11.4%	37 18.5%	[0.30 -0.84]
total	22 10.3%	74 32.4%	96 21.8%	[0.28-0.61]
$p < 10^{-8}$				
IC95%	[0.65 -1.57]	[0.92 -1.43]		
Antécédent familial				
Tranches d'âge	Hommes n=212	Femmes n=228	Total (%)	IC95%
45-54 ans	4 1.9%	6 2.6%	10 4.1%	[0.42-1.97]
55-64 ans	2 0.9%	5 2.2%	7 3.5%	[0.16 -1.71]
total	6 2.8%	11 4.8%	17 3.9%	[0.38-1.39]
NS				
IC95%	[0.76 -2.44]	[0.53 -1.59]		
Tabagisme				
Tranches d'âge	Hommes n=212	Femmes N=228	Total (%)	IC95%
45-54 ans	36 17%	0	36 17%	[2.44-3.58]
55-64 ans	31 14.6%	0	31 14.6%	[1.88-2.63]
total	67	0	67 31.6%	[2.27-2.92]
$p < 10^{-7}$				
IC95%	[0.85 1.49]	-		

Tableau 27. B. Prévalence des facteurs de risque en fonction des tranches d'âge 45-54 ans et 55-64 ans et du sexe

Cholestérol total				
Tranches d'âge	Hommes n=202	Femmes n=222	Total (%)	IC95%
45-54 ans	6 2.9%	16 7.2%	22 9.3%	[0.30 -1.20]
55-64 ans	5 2.7%	6 2.7%	11 5.8%	[0.44 -1.67]
total	11 6.4%	22 9.9%	33 7.7%	[0.42-1.12]
$p < 0.08$				
IC95%	[0.62-1.88]	[0.95 -1.66]		
Triglycérides				
Tranches d'âge	Hommes n=202	Femmes n=222	Total (%)	IC95%
45-54 ans	4 2%	15 6.7%	19 9.4%	[0.19-1.11]
55-64 ans	2 1%	11 4.9%	13 5.8%	[0.08-1.01]
total	6 2.9%	26 11.7%	32 7.5%	[0.18 -0.78]
$p < 0.00066$				
IC95%	[0.74-2.36]	[0.68 -1.37]		
Glycémie				
Tranches d'âge	Hommes n=204	Femmes n=222	Total (%)	IC95%
45-54 ans	11 5.4%	22 9.9%	33 14%	[0.44 -1.21]
55-64 ans	12 5.9%	16 7.2%	28 14.6%	[0.50 -1.23]
total	23 11.2%	38 17.1%	61 14.3%	[0.54-1.07]
$p < 0.08$				
IC95%	[0.60 -1.48]	[0.72-1.30]		
HDL cholestérol				
Tranches d'âge	Hommes n=200	Femmes n=219	Total (%)	IC95%
45-54 ans	25 12.5%	36 16.4%	61 26.8%	[0.44-1.21]
55-64 ans	21 10.5%	25 11.4%	46 24.7%	[0.50 -1.23]
total	46 23%	61 27.8%	107 25%	[0.68-1.11]
NS				
IC95%	[0.79 -1.46]	[0.78 -1.27]		
LDL cholestérol				
Tranches d'âge	Hommes n=200	Femmes n=219	Total (%)	IC95%
45-54 ans	8 4%	19 8.7%	27 11.5%	[0.35 -1.17]
55-64 ans	5 2.5%	14 6.4%	19 10.2%	[0.22 - 1.03]
total	13 6.5%	33 15%	46 15%	[0.35 -0.90]
$p < 0.005$				
IC95%	[0.77 - 1.90]	[0.70 -1.32]		

8. Etude de la prévalence des maladies cardiovasculaires

Le taux de la population urbaine de Tlemcen atteint des maladies cardiovasculaires hommes et femmes chez les sujets au dessus de 40 ans est de 6.7 % (Fig.45).

Ce taux est de 4.2 % pour les sujets de 45 à 64 ans (tableau 28).

Tableau 28 : Répartition des sujets atteints de maladie cardiovasculaire selon l'âge et le sexe. Les résultats sont exprimés en pourcentage pour chaque tranche d'âge et sexe.

	n = 805					
	n %	n %	n %	n %	n %	n %
Age (ans)	20 - 34	35 - 44	45 - 54	55 - 64	Plus de 65	Total
Hommes	0 0	0 0	8 0.9	9 1.12	12 1.5	29 3.6
Femmes	0 0	1 0.12	7 0.86	10 1.24	7 0.87	25 3.1
Total	0 0	1 0.12	15 1.9	19 2.36	19 2.37	54 6.7

La répartition de ces maladies est : Insuffisance cardiaque (2.5 %), Infarctus du myocarde (2.1%), Angine de poitrine (1.4%), Souffle (0.25 %), Accident vasculaire cérébral (0.12 %), Pontage (0.12%) et Rétrécissement mitral (0.12%) (figure 46).

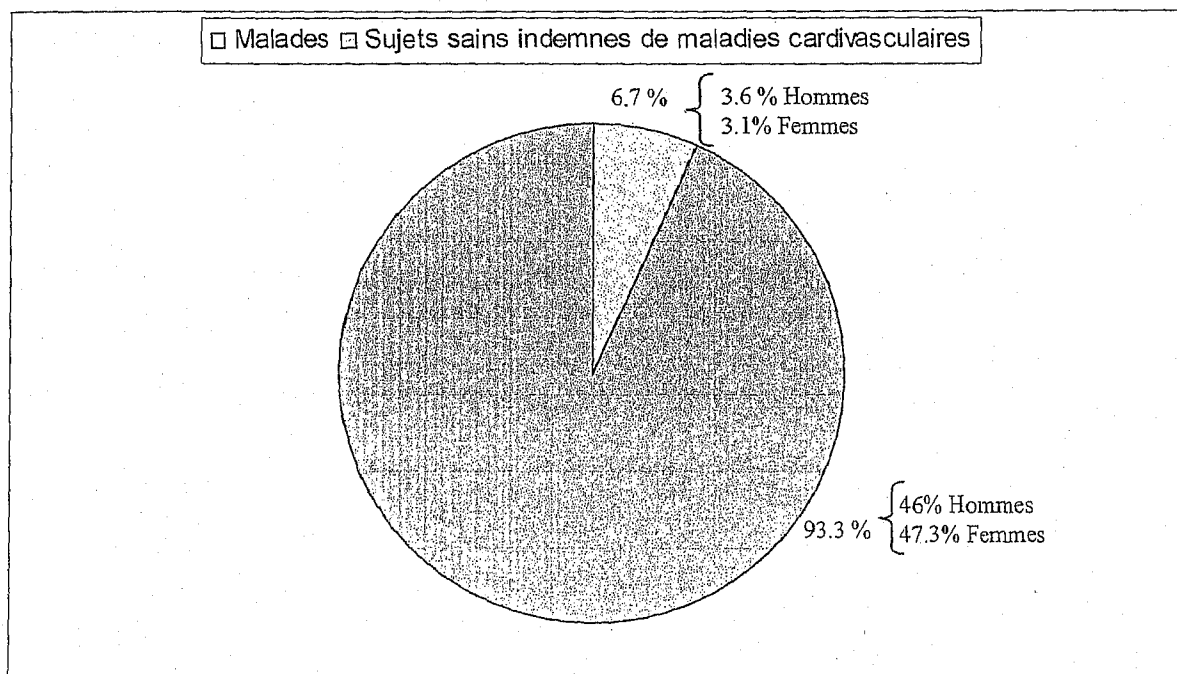


Figure 45 – Répartition de la population urbaine de Tlemcen étudiée.

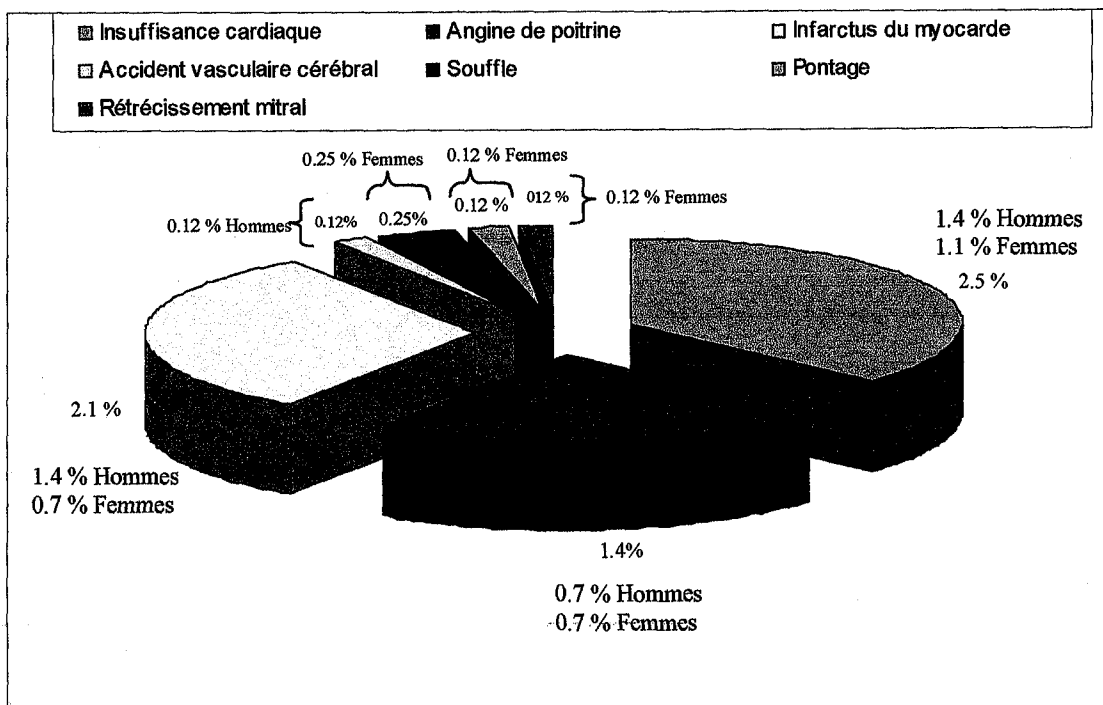


Figure 46 – Répartition des sujets atteints des maladies cardio-vasculaires selon le sexe.

DISCUSSION

La base de la prévention des maladies non transmissibles est l'identification, la prévention et le contrôle des facteurs de risque majeurs les plus fréquents (LABARTHE, 1999).

Par exemple, une alimentation inappropriée et une inactivité physique, qui causent une masse corporelle élevée, une pression sanguine augmentée, et une dyslipidémie, ajoutées au tabagisme, expliquent au moins 75 % des maladies cardio-vasculaires (MAGNUS & BEAGLEHOLE, 2001).

Les résultats de cette étude montrent qu'avec une cholestérolémie de 4,31 mmol/L, la population urbaine de Tlemcen se situe au-dessous de la moyenne rapportée dans la littérature (SALOMAA et al., 1990 ; MARQUES-VIDAL et al., 2004). Concernant la variation de la cholestérolémie selon le sexe, son augmentation chez les femmes a été notée aussi en Tunisie (BENALAYA et al., 2002). La prévalence de l'hypercholestérolémie n'a pas atteint les niveaux observés dans les pays industrialisés (SALOMAA et al., 1990 ; MARQUES-VIDAL et al., 2004). Cependant, les taux de cholestérol peuvent être influencés par le niveau socio-économique (FRANK et al., 1992 ; MURDOCH & WILT, 1997).

Pour les triglycérides, la valeur moyenne est de $1,31 \pm 0,69$ mmol/L, similaire dans les résultats obtenus dans l'enquête STEPS (BONITA et al., 2001). Une méta-analyse récente ainsi que des études épidémiologiques prospectives ont montré que l'hypertriglycéridémie est aussi un facteur de risque des cardiopathies ischémiques indépendamment de l'élévation du cholestérol (AUSTIN, 1997 ; MILLER, 1998).

On constate dans la population urbaine de Tlemcen, des différences dans les taux généraux de cholestérol total, des triglycérides et du LDL-cholestérol selon le sexe. Les femmes ont des taux significativement plus élevés que les hommes.

Les travaux de BERROUIGUET(2008) montrent une fréquence de dyslipidémies significativement plus élevée chez les hommes dans les tranches d'âge 25 - 44 ans et de 55 à 64 ans, alors qu'elle est plus importante chez les femmes dans la tranche 65 ans et plus

Nos résultats montrent la prévalence élevée du HDL-cholestérol (22,8 %). Un taux faible de HDL-cholestérol constitue un facteur de risque majeur de la maladie coronaire (NCEP, 2001 ; LAATIKAINEN et al., 2002).

La prévalence de l'athérosclérose ou des maladies cardiovasculaires n'est pas connue en Algérie, Cependant en 2001, l'Organisation Mondiale de la Santé (MURRAY,1997) évaluait la mortalité mondiale par maladies cardio-vasculaires à 29%; Dans la même période, au Maghreb, la Tunisie (HAJJEM & ACHOUR , 2001) en enregistrait un taux de 28.2%.

Par ailleurs, le facteur de risque le plus fréquent et le plus impliqué dans la genèse des accidents vasculaires cérébraux, de l'insuffisance cardiaque, des lésions rénales et oculaires, de l'athérosclérose et des autres artériopathies, est sans conteste l'HTA, dont la prévalence dans notre pays, se situe autour de 29% dans l'enquête STEP Wise OMS(2004), SAHA 35% (BENKHADDA et al.,2005) et TAHINA(INSP,2007) (24%). Aussi, compte tenu de ces données, la prévalence de 29% a été retenue en Algérie.

Pour l'hypertension artérielle, la prévalence augmente de façon régulière à partir de 45 ans chez les hommes. En outre, quel que soit l'âge, elle est plus grande chez les femmes que chez les hommes. Les résultats des études algériennes (BONITA et al., 2001) et tunisiennes (BENALAYA et al., 2002) ont montré que la prévalence de l'HTA est une des plus élevées des pays en développement, notamment chez les femmes, et qu'elle se situe au niveau des prévalences des pays industrialisés qu'elle dépasse parfois. Nos résultats concordent avec ceux de la littérature (KLUNGEL al., 1998 ; MARQUES-VIDAL et al., 2004). Par ailleurs, la prise en charge de l'hypertension a fait l'objet de plusieurs études réalisées dans les pays occidentaux (BURT et al., 1995 ; GASSE et al., 1999 ; MARQUES-VIDAL et al., 2004).

Pour le diabète, sa prévalence est de 16,4 %. Bien que le taux de la glycémie soit plus élevé chez les femmes que chez les hommes, on constate peu de différences dans les prévalences de diabète selon le sexe. En revanche, en France, les hommes ont des taux plus élevés (MARQUES-VIDAL et al., 2004). Des études épidémiologiques portant sur une large

cohorte de diabétiques ont montré que le niveau de glycémie est associé au risque coronarien quel que soit le type de diabète (I et II) (TURNER et al., 1998).

Selon l'étude de ZAOUÏ et al., (2007), la population de Tlemcen compte 15,3 % de diabétiques de type 1 (insulinodépendant) et de type 2 (non insulinodépendant) en milieu urbain dans la région de Tlemcen.

Une autre enquête nationale de santé (projet TAHINA 2005), selon un sondage mené dans 126 districts, avec un échantillon de 4 818 sujets âgés de 35 à 70 ans, a montré une prévalence du diabète 2 de 12,29 % [IC 95 % : 0,73 %-13,73 %](INSP,2005), dont 13,81 % en zone urbaine et 9,62 % en zone rurale. Ainsi, Le diabète sucré pose de sérieux problèmes de santé publique en Algérie (MALEK , 2008).

Le taux de tabagisme chez les hommes (36,8 %) dans la population urbaine de Tlemcen, se rapproche de celui observé dans l'enquête Steps où 38.7% d'hommes sont fumeurs dans la zone urbaine (BONITA et al., 2001) et 34.4% à Tlemcen selon BERROUIGUET(2008). Ce taux est plus faible que celui de la Tunisie (55,6 %) (FAKHFAKH et al., 2002) et varie entre 20 et 63 % dans les pays méditerranéens et dans d'autres pays du Moyen-Orient (TESSIER et al., 1999). Au cours de ces dernières années, la prévalence du tabagisme a diminué dans de nombreux pays industrialisés (UITENBROEK & MCQUEEN, 1993 ; HOFFMEISTER et al., 1994 ; HEINEMANN et al., 1998 ; MARQUES-VIDAL et al., 2004).

Dans les pays en développement, en revanche, le nombre de jeunes adultes commençant à fumer s'est multiplié et la consommation de tabac par habitant a augmenté (MACKAY & CROFTON, 1996).

Le tabagisme passif est associé à une augmentation de 25 à 30 % du risque de maladies coronariennes (angor et infarctus du myocarde) (WHINCUP et al., 2004).

La prévalence de l'obésité globale est de 19,2 %. Les femmes sont plus touchées que les hommes (27,9 % contre 10,5 %). Les prévalences de l'obésité et leur distribution par sexe révèlent une différence significative entre les femmes et les hommes. Cette différence a été retrouvée dans l'enquête STEPS (BONITA et al., 2001), dans l'enquête de ZAOUÏ et al.,(2007) où 56,7 % des hommes et plus de la moitié des femmes souffrent d'obésité en milieu urbain dans la région de Tlemcen et dans plusieurs enquêtes tunisiennes (BENALAYA et al., 2002 ; BELTAIFA et al., 2002).

Certaines régions du monde, comme les îles du pacifique (Samoa, 76,8 %) et le Moyen-Orient ont des prévalences qui peuvent dépasser celles des pays industrialisés (WHO, 1998). En général, ce sont les femmes qui sont les premières touchées (MARTORELL et al., 2000). On assiste aujourd'hui à une augmentation de la prévalence de l'obésité non seulement dans les pays industrialisés (HOFFMEISTER et al., 1994 ; WILHELMSSEN et al., 1997 ; HEINEMANN et al., 1998 ; RASMUSSEN et al., 1999 ; GERDES et al., 2000 ; MARQUES-VIDAL et al., 2004) mais également dans les pays en développement où les maladies de carence restent cependant prédominantes (DELPEUCH & MAIRE, 1997). Ainsi, dans un nombre croissant de pays, l'obésité devient un problème de santé publique majeur (WHO, 1998 ; MUSAIGER & AL-MANNAI, 2001 ; BENALAYA et al., 2002).

Concernant les facteurs âge et sexe, l'homme a un risque plus élevé que la femme vis à vis de l'athérosclérose car la femme est protégée jusqu'à la ménopause par les estrogènes naturellement sécrétés par son organisme. Les estrogènes ont en effet un rôle bénéfique sur le profil lipidique, sur la sensibilité à l'insuline et sur la pression artérielle (DRAPIER-FAURE, 1999)

L'athérosclérose évolue dès la naissance et augmente en général chez l'homme vers 50 ans et chez la femme vers 60 ans, d'où l'augmentation inéluctable du risque cardiovasculaire avec l'âge (TUNSTALL-PEDOE et al., 1999) nécessitant de faire le point sur le plan cardiovasculaire même en l'absence de symptôme à l'approche de ces âges.

En effet, notre étude montre que les prévalences des facteurs de risque augmentent significativement avec l'âge, mais de façon plus marquée chez les femmes que chez les hommes dans les tranches d'âge 45-54 ans et 55-64 ans .

Les mêmes constatations ont pu être faites à Tlemcen par BERROUIGUET (2008) chez les deux sexes de 45 à 64 ans. L'athérosclérose était associée à des taux plus élevés de l'hypertension, diabète, obésité et dyslipidémie.

Par ailleurs, 35% de la population étudiée dans notre enquête ne présente aucun facteur de risque chez les deux sexes.

L'étude INTERHEART a montré que, un seul facteur de risque peut suffire à provoquer une maladie cardiovasculaire, mais l'association de plusieurs facteurs de risque chez une même personne multiplie ce risque (YUSUF et al., 2004).

Nos résultats concernant l'association des facteurs de risque, ont montré que les femmes étaient significativement plus exposées que les hommes à au moins un facteur de risque cardiovasculaire. Ceci est en grande partie expliquée par la fréquence élevée du surpoids ($p < 0.0000061$). Par contre chez les hommes, c'est le tabagisme qui peut être responsable de ce cumul de facteurs de risque.

Les facteurs de risque peuvent s'associer, les risques sont alors multipliés et non additionnés. L'âge et le sexe sont indépendants de nous, mais les plus importants, l'hypertension, le tabac, l'excès de cholestérol, le mode d'alimentation, le stress et la sédentarité dépendent de nous et de notre mode de vie.

L'association de plusieurs de ces facteurs de risque a un effet multiplicateur sur le développement de la plaque d'athérome et l'apparition des maladies cardiovasculaires (PYÖRÄLÄ. et al, 1995).

Un de ces facteurs modifiables (HTA, diabète de type 2, obésité, tabac et anomalies lipidiques), ou l'association de 2 ou plusieurs de ces facteurs, peut concourir à la formation de plaques d'athérome (plaques graisseuses) dans les vaisseaux coronaires (qui irriguent le cœur) et peut précipiter leur évolution vers la formation de caillots (thrombose) et l'obstruction, favorisant ainsi la survenue des maladies cardiovasculaires.

Nos résultats apportent aussi des informations concernant les maladies cardiovasculaires dans la population urbaine de Tlemcen. Le pourcentage de cas des pathologies cardiovasculaires est de 6,7 % chez les sujets au dessus de 40 ans. La répartition de ces cas pathologiques est : Insuffisance cardiaque (2.5%), Infarctus du myocarde (2.1%), Angine de poitrine (1.4%), Souffle (0.25%), Accident vasculaire cérébral (0.12%), Pontage (0.12%) et Rétrécissement mitral (0.12%).

Les antécédents personnels (angor et infarctus) ont été notés dans l'étude de BERROUIGUET(2008) grâce à l'enquête récente réalisée à Tlemcen sur l'athérosclérose.

Les maladies cardiovasculaires étant des maladies multifactorielles, il est donc important de lutter contre le maximum de facteurs de risque environnementaux pour prévenir les maladies cardiovasculaires.

CONCLUSION

Nous avons souligné en introduction que l'athérosclérose est une maladie chronique et multifactorielle qui progresse lentement durant plusieurs dizaines d'années chez l'homme. Son développement est assuré au niveau des populations par l'existence ou l'apparition d'un environnement « pathogène » (nourriture, tabac, inactivité physique...)

Les maladies cardiovasculaires sont la conséquence de lésions d'athérosclérose qui apparaissent et se développent au sein de la paroi des artères de calibre important.

La prévalence des facteurs de risque des maladies cardio-vasculaires dans la communauté urbaine de Tlemcen semble intermédiaire entre les pays en développement et les pays développés. L'hypertension artérielle (32,7 %) constitue dans notre étude le facteur le plus prévalent, suivie d'une baisse de HDL-cholestérol (22,8 %), de l'obésité (19,2 %) et du tabagisme (17,1 %). L'hypertension et l'obésité constituent les facteurs les plus prévalents chez les femmes. Certains facteurs environnementaux tels que la sédentarité et certaines habitudes alimentaires pourraient expliquer ces différences.

L'étude a montré que la prévalence de l'hypercholestérolémie n'a pas atteint les niveaux observés dans les pays industrialisés. Ceci peut, en partie, être dû au fait que l'alimentation de type méditerranéen demeure moins riche en matières grasses et en calories.

Concernant l'association des facteurs de risque, les femmes étaient significativement plus exposées que les hommes à au moins un facteur de risque cardiovasculaire. Ceci est en grande partie expliquée par la fréquence élevée du surpoids ($p < 0.0000061$). Par contre chez les hommes, c'est le tabagisme qui peut être responsable de ce cumul de facteurs de risque.

Le taux (HTA, obésité, glycémie, hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie et LDL cholestérol) estimé pour les femmes est nettement supérieur à celui des hommes dans les tranches d'âge 45-54ans et 55-64 ans.

Comme l'hypertension artérielle et le diabète 2, la baisse du HDL-cholestérol constitue bien un facteur de risque de maladies cardiovasculaires sur lequel il est possible d'agir, en adoptant un mode de vie sain, basé sur une alimentation équilibrée réduite en sel, pauvre en graisses saturées et accompagnée de la pratique régulière d'une activité physique.

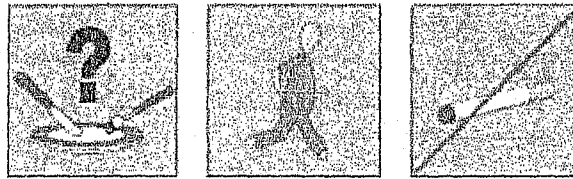
L'hypertension artérielle et le diabète de type 2, sont en réalité le reflet de notre style de vie.

La prévention des maladies cardiovasculaires repose avant tout sur le respect de règles hygiéno-diététiques, c'est à dire un ensemble de mesures qui sont en fait tout simplement de bonnes habitudes alimentaires et d'hygiène de vie. Adopter ces habitudes permet d'aboutir à un bon équilibre nutritionnel et à une amélioration du fonctionnement de l'organisme.

Ces règles concernent aussi l'amélioration de l'alimentation, la perte de poids, l'arrêt du tabagisme et l'exercice physique.

Pratiquer régulièrement un exercice physique, facilite la diminution de la masse grasse (quantité de graisse stockée par l'organisme, notamment au niveau de l'abdomen), du cholestérol, des triglycérides, de la tension artérielle... Ces nombreux bénéfices diminuent ainsi activement le risque global de survenue d'accidents cardiovasculaires (Groupe de Réflexion International pour la prévention des Maladies Coronariennes, 1999).

Les facteurs de risque modifiables sont liés au mode de vie. Modifier notre mode de vie constitue sans doute l'espoir le plus grand pour lutter contre les facteurs de risque, et devrait être l'une des grandes priorités de la santé de notre temps.



Enfin, la prévention primaire basée sur des programmes globaux orientés vers la population, est la meilleure approche pour parvenir à ralentir cette épidémie émergente.

De plus, des résultats énoncés se dégagent plusieurs axes d'investigation qui mériteraient d'être approfondis :

- La détermination du risque cardiovasculaire global grâce aux techniques d'analyses multivariées qui permettent de considérer l'impact simultané de plusieurs facteurs de risque.

L'important est de diminuer le risque global, en réduisant tous les facteurs de risque, même dans le cas où, pris individuellement, ils ne sont pas très élevés : une hypertension, un excès de cholestérol, un tabagisme, par exemple, même s'ils sont

modérés, peuvent, lorsqu'ils sont associés, générer un risque cardiovasculaire important (ANAES, 2004).

- La détermination des niveaux de risque cardiovasculaire grâce aux équations de risque cardiovasculaire. Ces équations permettent d'estimer la probabilité individuelle de survenue d'un événement cardiovasculaire, généralement à 10 ans, à partir d'une combinaison donnée de facteurs de risque.

Plusieurs équations de risque sont actuellement disponibles. L'équation américaine de FRAMINGHAM et l'équation européenne de SCORE sont les mieux validées.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ADNOT S. Tabac: Facteur athérogène, thrombogène ou spasmogène? Arch Mal Cœur 1998 ; (V) :53-8.

AFSSAPS. Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique. Argumentaire. 2005.

AIKAWA M ET AL. Human smooth muscle myosin heavy chain isoforms as molecular markers for vascular development and atherosclerosis. Circ Res 1993 ;73:1000-12.

AIKAWA M ET AL. Lipid lowering by diet reduces matrix metalloproteinase activity and increases collagen content of rabbit atheroma: a potential mechanism of lesion stabilization. Circulation 1998; 97:2433-44.

AIKAWA M, RABKIN E ET AL. Lipid lowering promotes accumulation of mature smooth muscle cells expressing smooth muscle myosin heavy chain isoforms in rabbit atheroma. Circ Res 1998; 83: 1015-1026.

ALFEDIAM paramedical / ADLF. Alimentation du diabétique de type 2. Recommandations de bonnes pratiques. 2003.

AMOUYEL P. Facteurs de risque de l'athérombose. Athérombose 2001 ; 1 : 29-53.

ANAES. Service Évaluation en Santé Publique. Méthodes d'évaluation du risque cardiovasculaire global. Juin 2004.

ARDISSINO D, MERLINI PA ET AL. Tissue-factor antigen and activity in human coronary atherosclerotic plaques. Lancet 1997; 349:769-71.

ARTAUD-WILD SM, CONNOR SL, SEXTON G, CONNOR E. Differences in coronary mortality can be explained by differences in cholesterol and saturated fat intakes in 40 countries but not in France and Finland. Circulation 1993 ;88 :2771-9.

ASCHERIO A. Epidmiologic studies on dietary fats and coronary heart disease. Am. J .Med 2002 ; 113 (Suppl 9B) : 9S-12S.

ASTORG P ET AL. Niveau d'apport et sources alimentaires des principaux acides gras polyinsaturés N-6 et N-3 dans la population adulte en France. Cah. Nutr. Diét 2005 ; 40(5) : 260-269.

AUSTIN MA. Triacylglycerol and coronary heart disease. *Proc Nutr Soc* 1997 ; 56: 667-70.

BANKA CL. High density lipoprotein and lipoprotein oxidation. *Curr Opin Lipidol* 1996 ; 7:139-42.

BAUTERS C. Physiopathologie de l'athérombose. *Athérombose* 2001;1:1-27.

BELMIN J, TEDGUI A. Le vieillissement de la paroi artérielle. *Med Sci* 1993;9(10):1068-78.

BELTAIFA L, BEN ALAYA N, GAIGI S, DELPEUCH F. Le modèle causal Obésité en Tunisie. *Options Méditerranéennes, Série B* 2002 ; 41 : 71-93.

BENALAYA N, BENROMDHANE H, DELPEUCH F. Modèle causal des cardiopathies ischémiques en Tunisie. *Options Méditerranéennes, Série B*, 2002 ;41 : 95-118.

BENKHEDDA S, CHIBANE A ET AL. Prevalence of cardiovascular risk factors associated to hypertension in the Algerian population. Repport SAHA. *Journal of Hypertension* 2005 ;23, Supplement 2.

BERROUIGUET A. Prévalence des facteurs de risque de l'athérosclérose à Tlemcen . Thèse docteur en sciences médicales 2008.

BLAIR SN, KAMPERT JB ET AL. Influences of cardiorespiratory fitness and other precursors on cardiovascular disease and all-cause mortality in men and women. *JAMA* 1996; 276:205-10.

BODZIOCH M, ORSO E ET AL. The gene encoding ATP-binding cassette transporter 1 is mutated in Tangier disease. *Nature Genet* 1999; 22: 347-51.

BONITA R, DE COURTEN M, DWYER T, JAMROZIK K, WINKELMANN R. Surveillance of risk factors for non communicable diseases: The WHO STEPwise approach. Summary. Geneva, World Health Organization, 2001.

BOUSHEY CJ ET AL. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic intakes. *JAMA* 1995; 274: 1049-57.

BOUVENOT G ET AL. Pathologie médicale, volume 3. Collection Abrégés. Masson Edt, Paris, 1995.

BROOKS-WILSON A, MARCIL M, CLEE SM ET AL. Mutations in ABC1 in Tangier disease and familial high-density lipoprotein deficiency. *Nature Genet* 1999;22:336-45.

BRUCKDORFER Kr. Non enzymatic oxidation of lipids and lipoproteins: the role of metals and nitric oxide. *Curr Opin Lipidol* 1993; 4: 238-43.

BURT VL, CUTLER JA, HINGGNS M ET AL. Trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the adult US population. *Hypertension* 1995 ; 26 : 60-9.

CAMILLERI JP. Hypertension et vieillissement artériel. Paris : Laboratoires Servier, 1987.

CAPRON L, WYPLOSZ B. Théorie infectieuse de l'athérosclérose. *Arch Mal Cœur* 1998 ; 91(V) : 21-6.

CHASSIGNOLE JF. En finir avec l'infarctus. Paris : Ed. Stock, 1999.

CHIBA H, AKITA H ET AL. Quantitative and compositional changes in high density lipoprotein subclasses in patients with various genotypes of cholesteryl ester transfer protein deficiency. *J Lipid Res* 1997;38:1204-16.

CHIU DS, ORAM JF, LEBOEUF RC, ALPERS CE, O'BRIEN KD. High-density lipoprotein binding protein(HBP) vigilin is expressed in human atherosclerotic lesions and colocalizes with apolipoprotein E. *Arterioscl Thromb Vasc Biol*1997; 17:2350-8.

CHRISTINSON JK, RYE KA, STOCKER R. Exchange of oxidized cholesteryl linoleate between LDL and HDL mediated by cholesteryl ester transfer protein . *J Lipid Res* 1995;36:2017-26.

CLARKE R, FROST C ET AL. Dietary lipids and blood cholesterol :quantitative meta-analysis of metabolic ward studies. *Br Med J* 1997; 314:112-7.

CLINICAL SYNTHESIS PANEL ON HRT. Hormone replacement therapy. *Lancet* 1999 ; 354:152-5.

COCKERILL GW, RYE K, GAMBLE MA, VADAS MA, BARTER PJ. High-density lipoproteins inhibit cytokine-induced expression of endothelial cell adhesion molecules. *Arterioscl Thromb Vasc Biol*1995;15:1987-94.

COHEN A. Cardiologie et pathologie vasculaire. Paris : ESTEM, 1997.

CONNOR WE, CONNOR SL. Dietary fatty acids and cholesterol effects on the plasma lipids and lipoproteins. *Atherosclerosis X* by Woodford FP, Davignon J, Snjerman A. Elsevier Science B.V., Amsterdam 1995 : 275-83.

COUFFINHAL T ET AL. La différenciation de la cellule musculaire lisse dans la pathologie vasculaire. *mt cardiologie* 2003 ;1 :21-28.

CURCI JA, LIAO S ET AL. Expression and localization of macrophage elastase (matrix metalloproteinase-12) in abdominal aortic aneurysms. *J Clin Invest* 1998 ; 02 :1900-10.

CZERNICHOW S ET AL. Consommation d'huiles et matières grasses en France : relations avec le niveau d'étude et la région de résidence dans la cohorte SU.VI.MAX. *Cah. Nutr. Diét.* 2005 ; 40(5) : 254-259.

DALLONGEVILLE J. Apolipoprotéine E: propriétés physiologiques, polymorphisme et athérosclérose. *Sang Thrombose Vaisseau* 1993 ; 5 :707-17.

DANESH J ET AL. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet* 1997; 350: 430-6.

DANET S, RICHARD F, MONTAYE M ET AL. Unhealthy effects of atmospheric temperature and pressure on the occurrence of myocardial infarction and coronary deaths- a 10 year survey- the Lille WHO- MONICA project. *Circulation* 1999; 100:E1-E7.

DAUCHET L ET AL. Consommation de fruits et légumes et risque d'accident vasculaire cérébral et cardiaque : Méta-Analyse des études épidémiologiques prospectives. *Cah. Nutr. Diét.* 2005 ; 40(1) : 31-40.

DAVIES MJ, BLAND JM ET AL. Factors influencing the presence or absence of acute coronary artery thrombi in sudden ischaemic death. *Eur Heart J* 1989; 10:203-208.

DAVIES MJ, ET AL. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques : role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br Heart J* 1993; 69:377-81.

DAVIES MJ. Stability and instability : two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White lecture 1995. *Circulation* 1996; 94: 3013-20.

DELPEUCH F, MAIRE B. Obesity and developing countries of the south. *Med Trop* 1997 ; 57 : 380-8.

DRAPIER-FAURE E. La ménopause. Edition Masson 1999 : 100.

DROUET L, MAZOYER E ET AL. Participation des mécanismes de la thrombose et de l'hémostase aux étapes initiales de l'athérosclérose. *Arch Mal Cœur* 1998 ; (V) : 41-51.

DUCIMETIERE P ET AL. Les cardiopathies ischémiques. Incidence et facteurs de risque. L'étude prospective parisienne. Edition INSERM, Paris, 1981.

DUFOURCQ P, LOUIS H ET AL. Vitronectin expression and interaction with receptors in smooth muscle cells from human atheromatous plaque. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:168-76.

DWYER JH. Exposure to environmental tobacco smoke and coronary risk. *Circulation* 1997; 96:1367-9.

EMMERICH J. Anomalies lipidiques: Facteur favorisant ou agent étiologique de l'athérosclérose. *Arch Mal Cœur* 1998 ; 91(V) :13-9.

EMMERICH J., BRUNEVAL P. L'athérosclérose. John Libbey Eurotext, Paris, 2000.

ESPOSITO C, GERLACH H, BRETT J, STERN D, VLASSARA H Endothelial receptor-mediated binding of glucose-modified albumin is associated with increased monolayer permeability and modulation of cell surface coagulant properties. *J Exp Med* 1989 ; 170(4) : 1387-407.

EUROASPIRE STEERING GROUP. Principal results of a European survey of coronary risk factor management in patients with established coronary heart disease. *Eur Heart J* 1997; 18: 1569-82.

FAKHFAKH R, HSAIRI M ET AL. Tabagisme en Tunisie : comportements et connaissances. *Bull World Health Organ* 2002 ; 80 : 350-6.

FIDGE NH. High density lipoprotein receptors, binding proteins, and ligands. *J Lipid Res* 1999; 40:187-201.

FIELDING CJ, FIELDING PE. Molecular physiology of reverse cholesterol transport. *J Lipid Res* 1995; 36:211-6

FISHBEIN MC, SIEGET RJ. How big are coronary atherosclerotic plaques that rupture? *Circulation* 1996; 94: 2662-6.

FORD ES, AJANI UA, CROFT JB ET AL. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980–2000. *New Eng J Med* 2007 ; 356:2388-2398.

FRANK E, WINKLEBY MA ET AL. Improved cholesterol-related knowledge and behaviour and plasma cholesterol levels in adults during the 1980s. *JAMA* 1992 ;268:1566-72.

FRIEDEWALD WT, LEVY RI, FREDRICKSON DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972 ; 18 : 499-502.

GALIS ZS, SUKHOVA GK, LARK MW, LIBBY P. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1994; 94: 2493-503.

GARANDEAU P. Le diabète de type II chez l'enfant et l'adolescent : est-ce une épidémie? *Revue internationale de pédiatrie - Tome XXXIII - 2002 ; 318 :30-5.*

GARROS B, CANTRELLE P, HATTON F. La mortalité cardio-vasculaire dans les pays industrialisés et dans les pays en développement. *Rev Epidemiol et santé publique* 1990 ; 28 :69-79.

GASSE C, STIEBER J ET AL. Population trends in antihypertensive drug use : results from the MONICA Augsburg project 1984 to 1995. *J Clin Epidemiol* 1999 ; 52 : 695-703.

GERDES LU, BRONNUM-HANSEN H ET AL. Trends in selected biological risk factors for cardiovascular diseases in the Danish MONICA population, 1982–1992. *J Clin Epidemiol* 2000 ; 53 : 427-34.

GERTZ SD, ROBERTS WC. Hemodynamic shear force in rupture of coronary arterial atherosclerotic plaques. *Am J Cardiol* 1990 ; 66 : 1368–72.

GIRAL P. Quel coronarien pourrait se passer d'hypolipémiant? *Mt Cardiologie* 2003;1:43-45.

GIRERD X ET AL. Suivi des patients hypertendus diabétiques de type 2 en médecine générale : résultats préliminaires de l'étude. *Convergences sur 10888 patients. Diabetes Metab* 2003 ; 29 : 1S36-1S89.

GLAGOV S, WEISENBERG E, ZARINS CK ET AL. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Eng J Med* 1987;316: 1371-5.

GOLDSTEIN J, BROWN M. Familial hypercholesterolemia. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, eds. The metabolic basis of inherited diseases, 6th ed. New York : McGraw-Hill, 1989:1215-50.

GRAINGER DJ ET AL. Transforming growth factor-beta dynamically regulates vascular smooth muscle differentiation in vivo. *J Cell Sci* 1998;111:2977-88.

GREAVES DR, GOUGH PJ, GORDON S. Recent progress in defining the role of scavenger receptors in lipid transport, atherosclerosis and host defense. *Curr Opin Lipidol* 1998 ; 9 : 425-32.

GROUPE DE REFLEXION INTERNATIONALE POUR LA PREVENTION DES MALADIES CORONARIENNES. International Task Force. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1999;8:205-271.

GU L, OKADA Y, CLINTON SK, GERARD C ET AL. Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient mice. *Mol Cell* 1998 ; 2 :275-81.

GURETZKI HJ, GERHITZ KD, OLGEMOLLER B, SCHLEICHER E. Atherogenic levels of low density lipoprotein after the permeability and composition of the endothelial barrier. *Atherosclerosis* 1994; 107: 15-24.

HAJJAR DP, POMERANTZ KB. Signal transduction in atherosclerosis ; integration of cytokines and the eicosanoid network. *FASEB J* 1992; 6 : 2933-41.

HAJJEM S, ACHOUR N. Statistique nationale sur les causes médicales de décès (Tunisie 2001). Publication de l'INSP 2002.

HAMMAD SM, STEFANSSON S, TWAL WO, DRAKE CJ, FLEMING P ET AL. Cubilin, the endocytic receptor for intrinsic factor-vitamin B12 complex, mediates high-density lipoprotein holoparticle endocytosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:10158-63.

HARIRI RJ, ALONSO DR, HAJJAR DP, COLETTI D, WEKSLER ME. Aging and arteriosclerosis. Development of myointimal hyperplasia after endothelial injury. *J Exp Med* 1986 ; 164(4) : 1171-8.

HAS. Service des recommandations professionnelles. Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle. Argumentaire. Actualisation 2005.

HAVERKATE F ET AL. PC-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities. Angina Pectoris study Group. *Lancet* 1997; 349:462-6.

HEINEMANN LA, GARBE E, CLASSEN E, WILlich SN, BARTH W, THIEL C. Trends im kardio-vaskulären risikofaktorenprofil in Ostdeutschland. Drei unabhängige Bevölkerungsuntersuchungen im Rahmen des Projekts MONICA Ostdeutschland. *MONitoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Disease Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1998 ; 123 : 889-95.

HOFFMEISTER H, MENSIK G, STOLZENBERG H. National trends in risk factors for cardiovascular disease in Germany. *Prev Med* 1994 ; 23 : 197-205.

HOKANSON JE, AUSTIN MA. Plasma triglycerides is a risk factor for cardio-vascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol. A meta-analysis of population based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996;3 :2143-2219.

HU FB, RIMM EB, STAMPFER MJ ET AL. Prospective study of major dietary patterns and risk of coronary heart disease in men. *Am J Clin Nutr* 2000 ;72 :912-21.

INPES L'assurance maladie. La santé vient en mangeant. Le guide alimentaire pour tous. 2002.

INSP. Mortalité générale. Projet TAHINA. Institut national de santé publique Alger . Algérie 2002 :1-20.

INSP. Institut National de Santé Publique. Projet TAHINA (Transition épidémiologique et impact sur la santé en Afrique du Nord), enquête nationale de santé 2005 (Contrat N° ICA3-CT-2002-10011).

INSP. Institut National de Santé Publique. Projet TAHINA (Transition épidémiologique et impact sur la santé en Afrique du Nord), enquête nationale de santé. Novembre 2007 (Contrat N° ICA3-CT-2002-10011).

ISNARD H ET AL. Données épidémiologiques sur le diabète de type 2. BEH 2002 ; 20-21 : 85-91.

JAN F. Pathologie cardio-vasculaire. Collection abrégés. Masson Edt, Paris 2000.

JONASSON L ET AL. Regional accumulation of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. *Arteriosclerosis* 1986; 6: 131-8

JUONALA M., JARVISALO MJ., MAKI-TORKKO N ET AL. Risk factors identified in childhood and decreased carotid artery elasticity in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Circulation* 2005 ; 112(10):1486-93.

KAHLE W, LEONHARDT H, PLATZER W . Anatomie. Tome 2, viscères. 2 éd. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1990.

KANNEL WB. The natural history of cardiovascular risk. In E Braunwald, NK Hollenberg, eds. *Atlas of Heart Disease*, Vol. 1. Philadelphia : Current medicine 1995.

KEYS A. Seven Countries : a multivariate analysis of death and coronary heart disease. Cambridge, MA : Harvard University Press, 1980.

KLUNGEL OH, DE BOER A ET AL. Sex differences in antihypertensive drug use : determinants of the choice of medication for hypertension. *J Hypertens* 1998 ; 16 : 1545-53.

KORNITZER M, DENOLIN H. Epidémiologie. Etiologie. In JP Cachera et M. Bourassa : *La Maladie Coronaire* (1 vol). Flammarion Paris 1985, p 19.

KOZYRAKI R, FYFE J, KRISTIANSEN M, GERDES C, JACOBSEN C, CUI S ET AL. The intrinsic factor-vitamin B₁₂ receptor, cubilin is a high-affinity apolipoprotein A-I receptor facilitating endocytosis of high-density lipoprotein. *Nat Med* 1999;5:656-61.

KRAGEL AH, REDDY SG ET AL. Morphometric analysis of the composition of atherosclerotic plaques in the four major epicardial coronary arteries in acute myocardial infarction and in sudden coronary death. *Circulation* 1989 ; 80: 1747-56.

KUHN H, BELKNER J ET AL. Oxidative modification of human lipoproteins by lipoxygenases of different positional specificities. *J Lipid Res* 1994; 35; 1749-59.

KUULASMAA K, TUNSTALL- PEDOE H, DOBSON A ET AL. Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Projects populations. *Lancet* 2000; 355:675-687.

LAATIKAINEN T, DELONG L, POKUSAJEVA S ET AL. Changes in cardiovascular risk factors and health behaviours from 1992 to 1997 in the Republic of Karelia, Russia. *Eur J Public Health* 2002 ; 12 : 37-43.

LABARTHE DR. Prevention of cardiovascular risk factors in the first place. *Prev Med* 1999 ; 29 : S72-S78.

LAMON-FAVA S D, JIMENEZ J C, CHRISTIAN RR ET AL . The NHLBI Twin Study: heritability of apolipoprotein A-I, B, and low density lipoprotein subclasses and concordance for lipoprotein(a). *Atherosclerosis*. 1991; 91: 97-106.

LANG T, DUCIMETIERE P, ARVEILER D ET AL. Incidence, case fatality, risk factors of acute coronary heart disease and occupational categories in men aged 30-59 in France *Int J Epidemiol* 1997; 26:47-57.

LARSSON B. Obesity and body fat distribution as predictors of coronary heart disease. In: Marmot M, Elliot P, eds. *Coronary heart disease epidemiology. From aetiology to public health*. Oxford University Press, 1992:233-41.

LIAO E ET AL. Genetic evidence for a common pathway mediating oxidative stress, inflammatory gene induction, and aortic fatty streak formation in mice. *J Clin Invest*, 1994 ; 94:877-884.

LIBBY P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 2844-50.

LIBBY P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 365-72.

LIBBY P, RIDKER PM, MASERY A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002 ; 105 : 1135-43.

LIU S ET AL. Whole-grain consumption and risk of coronary heart disease : results from the Nurses' Health Study. *Am.J.Clin.Nutr.* 1999;70(3):412-9.

LONNROTH P. Potential role of adipose tissue for the development of insulin resistance in obesity. *Acta Med.Scand. Suppl* 1988; 723:91-94.

LUC G, LECERF JM, BARD JM ET AL. Cholestérol et athérosclérose. Paris : Masson, 1991.

LUDMER PL ET AL. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl Med* 1986; 315:1046-51.

LUM H; MALIK AB. Regulation of vascular endothelial barrier function. *Am J Physiol* 1994; 267:L223-41.

MACKAY J, CROFTON J. Tobacco and the developing world. *Br Med Bull* 1996 ; 52 : 206-21.

MAGNUS P, BEAGLEHOLE R. The real contribution of the major risk factors to the coronary epidemics : time to end the "only 50%" myth. *Arch Intern Med* 2001 ; 161:2657-60.

MALEK R. Épidémiologie du diabète en Algérie : revue des données, analyse et perspectives. *Médecine des maladies Métaboliques* 2008 ; 2 (3) :1-5.

MALLAT Z, TEDGUI A. Current perspective on the role of apoptosis in atherothrombotic disease. *Circ Res* 2001; 88 : 998-1003.

MARMOT MG, MUSTARD JF. Les maladies coronariennes et la santé des populations. In: *Etre ou ne pas être en bonne santé*, ed. RG. Evans, ML. Barer, T. Marmor, Paris: John Libbey Eurotext, 1996 :195-219.

MARQUES-VIDAL P, RUIDAVETS JB, AMOUYEL P ET AL. Change in cardiovascular

risk factors in France, 1985-1997. *Eur J Epidemiol* 2004 ; 19 : 25-32.

MARTORELL R, KHAN LK, HUGHES ML, GRUMMER-STRAWN LM. Obesity in women from developing countries. *Eur J Clin Nutr* 2000 ; 54 : 247-52.

MAYER EJ ET AL. Genetic and environmental influences on insulin levels and the insulin resistance syndrome : an analysis of women twins. *Am.J.Epidemiol.* 1996 ; 143 : 323-32.

MCCAFFREY TA, NICHOLSON AC, SZABO PE, WEKSLER ME, WEKSLER BB. Aging and arteriosclerosis. The increased proliferation of arterial smooth muscle cells isolated from old rats is associated with increased platelet-derived growth factor-like activity. *J Exp Med* 1988 ; 167 (1) : 163-74.

MCKNIGHT GL, REASONER J GILBERT T , DUNDQUIST KO ET AL. Cloning and expression of a cellular high density lipoprotein-binding protein that is up-regulated by cholesterol loading cells. *J Biol Chem* 1992; 267:12131-41.

MICHELSON AD, FURMAN MI ET AL. Platelet GP III a PI(A) polymorphisms display different sensitivities to agonists. *Circulation* 2000; 101:1013-8.

MILLER M. Is hypertriglyceridaemia an independent risk factor for coronary heart disease? The epidemiological evidence. *Eur Heart J* 1998 ; 19(Suppl H) : H18-H22.

MOISEEVA EP. Adhesion receptors of vascular smooth muscle cells and their functions. *Cardiovasc Res* 2001 ; 52 : 372-86.

MORENO PR FALK E ET AL. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. *Circulation* 1994 ; 90 : 775-8.

MUNSCH B, LIZARD G, GUELDRY S, GAMBERT P. Les inducteurs de mort des cellules de la paroi vasculaire. *Ann Biol Clin* 1995 ; 53 : 473-80.

MURDOCH M, WILT TJ. Cholesterol awareness and case-finding : do patients really know their cholesterol numbers? *Am J Prev* 1997 ; 13 : 284-9.

MURRAY JL, LOPEZ AD. Mortality by cause for eight regions of the world : global burden of disease study. *Lancet* 1997 ; 349 : 1269-76.

MUSAIGER AO, AL-MANNAI MA. Weight, height, body mass index and prevalence of obesity among the adult population in Bahrain. *Ann Hum Biol* 2001 ; 28 : 346-50.

NAPOLI C, D'ARMIENTO FP, MANINI FP ET AL. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerosis lesions. *J Clin Invest* 1997; 100:2680-90.

NCEP. Executive Summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001 ; 285 : 2486 – 97.

NESS AR, POWLES JW. Fruit and vegetables, and cardiovascular disease: a review. *Int J Epidemiol* 1997; 26:1-13.

OBEPI 2003 : 3ème enquête épidémiologique nationale sur l'obésité et le surpoids en France. Dossier de presse 2003.

OMS. Rapport sur la santé dans le monde : façonner l'avenir. Organisation Mondiale de la Santé, Genève 2003.

- OPPERT JM. Rôle de la sédentarité et des apports alimentaires dans le gain de poids chez l'adulte. *Cah Nutr Diet* 2000 ; 35 (5) : 317-26.
- OWENS GK. Regulation of differentiation of vascular smooth muscle cells . *Physiol Rev* 1995; 75:487-517.
- OWENS GK, WISE G. Regulation of differentiation / maturation in vascular smooth muscle cells by hormones and growth factors. *Agents Actions Suppl* 1997 ; 48 : 3-24.
- PARTHASARATHY S, SANTANAM N, RAMACHANDRAN S, MEILHAE O. Oxidants and antioxidants in atherogenesis. *J Lipid Res* 1999;40:2143-57.
- PASTERKAMP G ET AL. Atherosclerotic arterial remodeling and the localization of macrophages and matrix metalloproteases 1, 2 and 9 in the human coronary artery. *Atherosclerosis* 2000; 150 : 245-53.
- PEREZ-JIMENEZ F ET AL. Protective effect of dietary monounsaturated fat on arteriosclerosis : beyond cholesterol. *Atherosclerosis* 2002 ; 163(2) : 385-98.
- PRAILLET C, GRIMAUD JA, LORTAT-JACOB H. Les protéoglycannes. I, Molécules aux multiples fonctions : futures molécules thérapeutiques ? *Med Sci* 1998 ; 14 : 412-20.
- PRITCHARD KA, SCWARZ MS ET AL. Effect of low-density lipoprotein on endothelial cell membrane fluidity and mononuclear cell attachment *Am J Physiol* 1991 ; 260 :C43-9
- PYÖRÄLÄ K ET AL. Prévention de la maladie coronaire en pratique clinique. Recommandations du groupe de travail des sociétés européennes de cardiologie, d'athérosclérose et d'hypertension. *Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux* 1995 ; 88 (10 suppl) : 1493-1542.
- RAINES EW. The extracellular matrix can regulate vascular cell migration, proliferation, and survival : relationships to vascular disease. *Int J Exp Pathol* 2000;81:173-82.
- RASMUSSEN F, JOHANSSON M, HANSEN HO. Trends in overweight and obesity among 18-year-old males in Sweden between 1971 and 1995. *Acta Paediatr* 1999 ; 88 : 431-7.
- REPIN VS ET AL. Heterogeneity of endothelium in human aorta. A quantitative analysis by scanning electron micro-copy. *Atherosclerosis* 1984 ; 50(1) : 35-52.
- RIMM EB, KLATSKY A ET AL. Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart effect due to beer, wine , or spirits. *Br Med J* 1996; 312:731-6.
- ROHDE LE , LEE RT. Pathophysiology of atherosclerotic plaque development and rupture. *Semin Vasc Med.* 2003 ; 3(4):347-54.
- ROSS R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 115-26.
- SABATÉ J. Nut consumption, vegetarian diets, ischemic heart disease risk, and all-cause mortality : evidence from epidemiologic studies. *Am. J.Clin.Nutr.* 1999;70(3 Suppl):500S-3S.
- SALOMAA V, KORHONEN HJ, TUOMILHETO J ET AL. Serum cholesterol distribution, measurement frequency and cholesterol awareness in three geographical areas of Finland. *Eur Heart J* 1990 ; 11 : 294-301.
- SARTORE S ET AL. Myosin isoform expression in smooth muscle cells during physiological and pathological vascular remodeling. *J Vasc Res* 1994;31:61-81.
- SCHUH J, FAIRCLOUGH GF, HASCHEMEYER RH. Oxygen-mediated heterogeneity of apo-low-density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978;75:3173-7.

SCHWARTZ SM ET AL. Replication of smooth muscle cells in vascular disease. *Circ Res* 1986 ; 58:427-44.

SCHWARTZ SM ET AL. Developmental mechanisms underlying pathology of arteries. *Physiol. Rev.* 1990 ; 70 : 1177-209.

SHIH PT, BRENNAN ML, VORA DK ET AL. Blocking very late antigen-4 integrin decreases leukocyte entry and fatty streak formation in mice fed an atherogenic diet. *Circ Res* 1999; 84 : 345-51.

SIMES RJ, TOPOL EJ ET AL. Link between the angiographic substudy and mortality outcomes in a large randomized trial of myocardial reperfusion. Importance of early and complete infarct artery reperfusion. GUSTO-I Investigators. *Circulation* 1995; 91(7):1923-28.

SMITH JD, TROGAN E, GINSBERG M, GRIGAUX C, TIAN J, MIYATA M. Decreased atherosclerosis in mice deficient in both macrophage colony-stimulating factor (op) and apolipoprotein E. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 8264-8.

SPARROW CP, OLSZEWSKI J. Cellular oxidation of low density lipoproteins is caused by thiol production in media containing transition metal ions. *J Lipid Res* 1993; 34:1219-28.

SRIVATSA SS, EDWARDS WD ET AL. Histologic correlates of angiographic chronic total coronary artery occlusions: influence of occlusion duration on neovascular channel patterns and intimal plaque composition. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:955-63.

STAMLER J ET AL. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986 ; 256(20):2823-8.

STARY HC, CHANDLER AB, GLAGOV S, GUYTON JR ET AL. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb* 1994; 14:840-856.

STARY HC, CHANDLER AB, DINSMORE RE, FUSTER V, GLAGOV S ET AL. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995 ; 92:1355-74.

STEINBERG D. Role of superoxide in endothelial-cell modification of low-density lipoproteins. *Biochim Biophys. Acta* 1988; 959:20-30.

STEINBRECHER UP, PARTHASARATHY S ET AL. Modification of low density lipoprotein by endothelial cells involves lipid peroxydation and degradation of low density lipoprotein phospholipids. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81:3883-7.

STEPS "WISE" OMS : Mesure des facteurs de risque des maladies non transmissibles dans deux zones pilotes risque. Rapport de l'approche Step Wise -OMS, MSPRH, Algérie 2004.

STEVENS A, LOWE J. *Histologie humaine*. Paris : DeBoeck Université, 1997.

SUZUKI H, KURIHARA Y ET AL. A role for macrophage scavenger receptors in atherosclerosis and susceptibility to infection. *Nature* 1997; 386: 292-6.

TAILLEUX A, FRUCHART JC. HDL heterogeneity and atherosclerosis. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1996;33:163-201.

TEDGUI A, MALLAT Z. Atherosclerotic plaque formation. *Rev Prat* 1999 ; 49 : 2081-6.

TESSIER JF, NEJJARIC, BENNANI-OTHMANI M. Smoking in Mediterranean countries : Europe, North Africa and the Middle East : results from a co-operative study. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999 ; 3 : 927-37.

THOMAS D. Cardiologie. Paris : Ellipses, 1996.

THURBERG BL, COLLINS T. The nuclear factor - κ B/inhibitor of kappa B autoregulatory system and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1998 ; 9 : 387-96.

THYBERG J HUTGARDHNILSSON A. Fibronectin and the basement membrane components laminin and collagen type IV influence the phenotypic properties of subcultured rat aortic smooth muscle cells differently. *Cell and Tissue Res* 1994;2:263-71.

TOTONOZ P, NAGY L. Regulation of macrophage gene expression by peroxysome-proliferator-activated receptor : implications for cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 1999; 10 : 485-90.

TOUNIAN P. Obésité infantile et risque vasculaire. *Sang, Thrombose, Vaisseaux* 2003 ; 15, 5 : 267-70.

TRICOT O, MALLAT Z ET AL. Relation between endothelial cell apoptosis and blood flow direction in human atherosclerotic plaques. *Circulation* 2000; 101: 2450-2453.

TRIGATTI B, RAYBURN H, VINALS M ET AL. Influence of the high density lipoprotein receptor SR-BI on reproductive and cardiovascular pathophysiology. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 9322-7.

TUNSTALL-PEDOE H, KUULASMAA K, MAHONON M ET AL. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality : 10-years results from 37 WHO MONICA Project populations. *Lancet*, 1999 ;353 :1547-57.

TURNER RC, MILLNS H, NEIL H. For the United Kingdom Prospective Diabetes Study Group Risk factors for coronary artery disease in non- insuline dependent diabetes mellitus : United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS :23). *BMJ* 1998 ; 316 : 823-8.

UITENBROEK DG, MCQUEEN DV. Trends in Scottish cigarette smoking by gender, age and occupational status, 1984-1991. *Scott Med J* 1993 ; 38 : 12-5.

VAN LENTEN BJ, HAMA SY, DE BEER FC, STAFFORINI DM, MC INTYRE TM ET AL. Anti-inflammatory HDL becomes pro-inflammatory during the acute phase response. Loss of protective effect of HDL against LDL oxidation in aortic wall cultures. *J Clin Invest* 1995; 96 : 2758-67.

WALTER DH ET AL. Platelet glycoprotein IIIa polymorphisms and risk of coronary stent thrombosis. *Lancet* 1997;350:1217-9.

WATSON AD, BERLINER JA, HAMA SY, LA DU BN, FAULL KF, FOGELMAN AM. Protective effect of high density lipoprotein associated paraoxonase. Inhibition of the biological activity of minimally oxidized low density lipoprotein. *J Clin Invest* 1995 ; 96 : 2882-91.

WEBER S. ET AL. Maladie coronaire du Coeur. *Encyclopédie pratique du Coeur*, 2000(1) : 101-108.

WEISS EJ, BRAY PF ET AL. A polymorphism of a platelet glycoprotein receptor as an inherited risk factor for coronary thrombosis. *N Eng J Med* 1996; 334:1090-4.

WEISSBERG PL ET AL. Is vascular smooth muscle cell proliferation beneficial? *Lancet* 1996; 347: 305-7.

WHINCUP PH ET AL. Passive smoking and risk of coronary heart disease and stroke: prospective study with cotinine measurement. *BMJ* 2004 ; 329 (7459):200-5.

WILHELMSSEN L, SVARDSUDD K ET AL. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984; 311:501-5.

WILHELMSSEN L, JOHANSSON S ET AL. Risk factors for cardiovascular disease during the period 1985-1995 in Goteborg. Sweden. The GOT-MONICA Project. *J Intern Med* 1997 ; 242 : 199-211.

WILLIAMS DL, CONNELLY MA, TEMEL RE ET AL. Scavenger receptor BI and cholesterol trafficking. *Curr Opin Lipidol* 1999; 10:329-39.

WOOD D, DE BACKER G, FAERGEMAN O, GRAHAM I, MANCIA G, PYÖRÄLÄ K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other societies on Coronary Prevention. European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society, European Society of Hypertension, International Society of Behavioural Medicine, European Society of General Practice/family Medicine, European Heart Network. *Eur Heart J* 1998; 19:1434-503.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Obesity : Preventing and managing the global epidemic*. Report of WHO consultation on obesity. Rep. WHO/NUT/NCD/98.1. Geneva : WHO, 1998.

YADI B, ZERHOUNI D, GERARD S, RICAN S, SUSS C. Déterminants spatiaux, médicaux, épidémiologiques, socioculturels et prise en charge des problèmes de santé dans trois villes du Maghreb. Rapport de convention Avicenne 1998 ; Algérie 141p

YOUNG SG, PARTASARATHY S. Why are low-density lipoproteins atherogenic? *West J Med* 1994 ; 160 : 153-164.

YUSUF S ET AL. Effet de facteurs de risque potentiellement modifiables associés à l'infarctus du myocarde dans 52 pays (Etude INTERHEART) : étude cas - témoins. *The Lancet* 2004 ; ; 364 (9438) : 937-52.

ZAOUI S, BIEMONT C, MEGUENNI K. Approche épidémiologique du diabète en milieu urbain et rural dans la région de Tlemcen (Ouest algérien). *Cahier Santé* 2007 ; 17(1) : 15-21.

ZHONG S, SHARP DS ET AL. Increased coronary heart disease in Japanese-American men with mutation in the cholesteryl ester transfer protein gene despite increased HDL levels. *J Clin Invest* 1996; 97:2917-23.

ZIEGLER O, GUERCI B, DROUIN P. Le deuxième phénotype athérogène ou le rôle de l'insulinorésistance dans le risque vasculaire. *Arch Mal Cœur* 1998 ; (V) :33-9.

ANNEXES

ANNEXE 1

Dernier recensement RGPH de la commune de Tlemcen (Juin 1998) :

Sexe	Nombre
Hommes	67140
Femmes	65200
Total	132340

Nombre d'habitants dans la commune de Tlemcen par zones: sur une surface de 40,11 km² il y a 6 zones:

Zones	Nombre d'habitants
1: Boudghen + sidi chaker +kelaa (coté droit)	25633
2 +3: sidi boumedien + sid Tahar +riat el hamar - birouana + kelaa (coté gauche) + Agadir + sid daoudi + sidi outman +bab sidi boumedien + sidi lahcen	19858
4: centre ville	28030
5: sidi saïd + feddan sebaa + kiffane +sidi el haloui	31608
6: Abou techfine + oudjlida +	14625
Zone éparsse +	1265
Agglomérations secondaires (Koudia)	9427

Population algérienne: 29.296.787 habitants dont: 14.510.396 Femmes

14.766.381 Hommes.

ANNEXE 2

QUESTIONNAIRE MEDICAL

Identification

Nom
Prénom
Age
Sexe
Poids taille.....
Profession
Type de maladie cardiovasculaire

Facteurs de risque :

HTA	Oui <input type="checkbox"/>	Depuis
	Non <input type="checkbox"/>	
Diabète	Oui <input type="checkbox"/>	DID <input type="checkbox"/>
	Non <input type="checkbox"/>	DNID <input type="checkbox"/>
Tabac	Oui <input type="checkbox"/>	Depuis
	Non <input type="checkbox"/>	
Obésité	Oui <input type="checkbox"/>	
	Non <input type="checkbox"/>	
Dyslipidémie	Oui <input type="checkbox"/>	
	Non <input type="checkbox"/>	
Stress	Oui <input type="checkbox"/>	
	Non <input type="checkbox"/>	
Antécédents familiaux	Oui <input type="checkbox"/>	
	Non <input type="checkbox"/>	
Antécédents personnels	Oui <input type="checkbox"/>	
	Non <input type="checkbox"/>	
Sédentarité	Oui <input type="checkbox"/>	
	Non <input type="checkbox"/>	

Dosage de la glycémie

Bilan lipidique :

Dosage de Chol - T
Dosage de TG
Dosage du HDL - chol

ANNEXE 3

Prévalence des facteurs de risque selon l'âge et le sexe:

Tableau 29: Prévalence de l'HTA selon l'âge et le sexe. Les résultats sont exprimés en pourcentages pour chaque tranche d'âge et sexe.

Age (ans)	20 - 34		35 - 44		45 - 54		55 - 64		65 et plus		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Hommes	1	1.9	3	5.7	19	18.09	35	32.7	40	48.1	98	24.5
Femmes	3	9	19	23.4	55	40.7	55	59.1	33	51.5	165	40.6
Total	4	4.7	22	16.5	74	30.8	90	45	73	49.6	263	32.7
IC 95%	[0.07-2.19]		[0.11-0.90]		[0.33-0.75]		[0.44-0.80]		[0.71-1.25]		[0.56-0.80]	

Tableau 30 : Prévalence du diabète selon l'âge et le sexe. Les résultats sont exprimés en pourcentages pour chaque tranche d'âge et sexe.

Age (ans)	20 - 34		35 - 44		45 - 54		55 - 64		65 et plus		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Hommes	3	5.7	3	5.7	19	18	18	16.8	20	24	63	15.7
Femmes	4	12.1	5	4.9	22	16.2	20	21.5	16	25	67	16.5
Total	7	8.2	8	6	41	17.1	38	19	36	24.5	130	16.15
IC 95%	[0.29-1.63]		[0.38-2.40]		[0.74-1.55]		[0.60-1.24]		[0.70-1.37]		[0.80-1.18]	

Tableau 31: Prévalence du tabagisme selon l'âge. Les résultats sont exprimés en pourcentages pour chaque tranche d'âge chez les hommes.

Age (ans)	20 - 34		35 - 44		45 - 54		55 - 64		65 et plus		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Hommes	27	51.9	31	59.6	36	34.28	31	28.9	22	26.5	147	36.8
IC 95%	[1.73-3.12]		[3.32-7.11]		[2.44-3.58]		[1.88-2.63]		[1.71-2.45]		[2.37-2.88]	

Tableau 32 : Prévalence de l'obésité selon l'âge et le sexe. Les résultats sont exprimés en pourcentages pour chaque tranche d'âge et sexe. Les valeurs sont comparées selon le sexe par un test de χ^2 ; $\chi^2 = 38,77$.

Age (ans)	20 - 34		35 - 44		45 - 54		55 - 64		65 et plus		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Hommes	0	0	10	19.23	11	10.4	11	10.2	10	12	42	10.5
Femmes	5	15.1	20	24.6	48	35.5	26	27.9	14	21.8	113	27.8
Total	5	5.9	30	22.5	59	22.5	37	18.5	24	16.3	155	19.2
IC 95%	-		[0.47-1.43]		[0.21-0.62]		0.30-0.84]		[0.43-1.15]		[0.38-0.64]	

Tableau33 : Prévalence de l'antécédent familial selon l'âge et le sexe. Les résultats sont exprimés en pourcentages pour chaque tranche d'âge et sexe.

Age (ans)	20 – 34		35 – 44		45 – 54		55 – 64		65 et plus		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Hommes	1	1,9	0	0	4	3.8	2	1.8	0	0	7	1,70
Femmes	0	0	2	2.4	6	4.4	5	2.5	1	1.5	14	3,44
Total	1	1,2	2	1.5	10	4.2	7	3.5	1	0.7	21	2.6
IC 95%	[1.39-1.96]		-		[0.42-1.97]		[0.16-1.71]		-		[0.36-1.23]	

Tableau 34: Prévalence de l'hypercholestérolémie selon l'âge et le sexe. Les résultats sont exprimés en pourcentages pour chaque tranche d'âge et sexe.

Age (ans)	20 – 34		35 – 44		45 – 54		55 – 64		65 et plus		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Hommes	2	6,06	3	6,2	6	5,8	5	5,05	3	4,2	19	4.7
Femmes	4	13.3	1	1,2	16	12,1	6	6,6	5	8,06	32	7.9
Total	6	7.9	4	3.1	22	9.3	11	5.8	8	6.1	51	6.3
IC 95%	[0.20-1.98]		[1.12-3.81]		[0.30-1.20]		[0.44-1.63]		[0.28-1.71]		[0.51-1.06]	

Tableau35 : Prévalence de l'hyperglycémie selon l'âge et le sexe. Les résultats sont exprimés en pourcentages pour chaque tranche d'âge et sexe. Les valeurs sont comparées selon le sexe par un test de χ^2 , $\chi^2 = 6,61$.

Age (ans)	20 – 34		35 – 44		45 – 54		55 – 64		65 et plus		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Hommes	1	3.03	1	2.08	11	10.6	12	11.8	9	12.6	34	8.52
Femmes	2	6.6	7	8.7	12	16.6	16	17.7	11	18,3	58	14.28
Total	3	10	8	6.2	33	14	28	14.6	20	15.2	92	11.4
IC 95%	[0.12-3.15]		[0.05-2.02]		[0.44-1.21]		[0.50-1.23]		[0.22-1.85]		[0.56-0.92]	

Tableau 36 : Prévalence de l'hypertriglycéridémie selon l'âge et le sexe. Les résultats sont exprimés en pourcentages pour chaque tranche d'âge et sexe. Les valeurs sont comparées selon le sexe par un test de χ^2 , $\chi^2 = 17$.

Age (ans)	20 – 34		35 – 44		45 – 54		55 – 64		65 et plus		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Hommes	6	18,18	0	0	4	3.8	2	2,02	2	2,8	14	3.5
Femmes	4	13.3	8	10	15	11.3	11	12,2	7	11,2	45	11
Total	10	15.8	8	5.5	19	8.1	13	6.8	9	6.8	59	7.3
IC 95%	[0.67-2.08]		-		[0.19-1.11]		[0.08-1.01]		[0.12-1.38]		[0.29-0.73]	

Tableau 37 : Prévalence du HDL-cholestérol (< 1 mmol/l) selon l'âge et le sexe. Les résultats sont exprimés en pourcentages pour chaque tranche d'âge et sexe.

Age (ans)	20 – 34		35 – 44		45 – 54		55 – 64		65 et plus		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Hommes	7	21.2	9	18.7	25	24.2	21	21.6	22	31.8	84	21.1
Femmes	4	13.3	15	19.4	36	27.7	25	28	20	35.7	100	24.6
Total	11	17.4	24	19.2	61	26.1	46	24.7	42	33.6	184	22.8
IC 95%	[0.75-2.15]		[0.55-1.72]		[0.64-1.27]		[0.59-1.19]		[0.66-1.31]		[0.75-1.07]	

Tableau 38 : Prévalence du LDL-cholestérol (> 4,1 mmol/l) selon l'âge et le sexe. Les résultats sont exprimés en pourcentages pour chaque tranche d'âge et sexe. Les valeurs sont comparées selon le sexe par un test de χ^2 , $\chi^2 = 9,82$.

Age (ans)	20 – 34		35 – 44		45 – 54		55 – 64		65 et plus		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Hommes	2	6.06	5	10.4	8	7.7	5	5.1	3	4.3	23	5.7
Femmes	2	6.6	1	1,2	19	14.6	14	15.7	13	23.2	49	12.09
Total	4	6.3	6	4.8	27	11.5	19	10.2	16	12.8	72	8.9
IC 95%	[0.35-2.66]		[1.50-3.55]		[0.35-1.17]		[0.22-1.03]		[0.11-0.87]		[0.44-0.88]	

Etude des associations entre facteurs de risque

Tableau 39 : Association de deux facteurs de risque (HTA, diabète, tabac, obésité et antécédent familial) chez les hommes et chez les femmes. Les pourcentages sont calculés par sexe sur l'ensemble de la population. Les taux sont comparés selon le sexe par un test de χ^2 .

	Hommes : n=399 Femmes : n=406		Hommes : n=399 Femmes : n=406		Hommes : n=399 Femmes : n=406		Hommes : n=399 Femmes : n=406	
	HTA + diabète		HTA + tabac		HTA + obésité		HTA + antécédent familial	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Hommes	24	3	25	3.1	17	2.1	2	0.2
Femmes	36	4.4	0	0	54	6.7	9	1.1
Total	60	7,4	25	3.1	71	8,8	11	1,3
IC 95%	[0.58-1.09]		[1.94-2.24]		[0.30-0.70]		[0.10-1.28]	
P	0,12		0.0000003		0,0000061		0,036	

Tableau 40: Association de deux facteurs de risque (HTA, Cholestérol total et HDL-cholestérol) chez les hommes et chez les femmes. Les pourcentages sont calculés par sexe sur l'ensemble de la population. Les taux sont comparés selon le sexe par un test de χ^2 .

	Hommes : n=399 Femmes : n=406		Hommes : n=399 Femmes : n=406	
	HTA + HCT n	%	HTA + HDL-cholestérol <1mm/L n	%
Hommes	7	0.9	41	5.1
Femmes	15	1.8	55	6.8
Total	22	2,7	96	11,9
IC 95%	[0.34-1.18]		[0.66-1.08]	
p	0,091		0,15	

Tableau 41 : Association de trois facteurs de risque (HTA, diabète, obésité, Cholestérol total et HDL-cholestérol) chez les hommes et chez les femmes. Les pourcentages sont calculés par sexe sur l'ensemble de la population. Les taux sont comparés selon le sexe par un test de χ^2 .

	Hommes : n=399 Femmes : n=406		Hommes : n=399 Femmes : n=406		Hommes : n=399 Femmes : n=406	
	HTA + diabète + obésité		HTA + diabète + HCT		HTA + diabète + HDL-cholestérol <1mmol/L	
	n	%	n	%	n	%
Hommes	6	0.7	1	0.12	8	0.9
Femmes	14	1.8	4	0.5	11	1.4
Total	20	2,5	5	0,6	19	2,3
IC 95%	[0.31-1.17]		[0.07-2.32]		[0.50-1.44]	
P	0,076		0,18		0,51	

Tableau 42: Les pourcentages sont calculés par sexe chez les sujets ne présentant aucun facteur de risque hypertension artérielle, diabète, consommation de tabac, obésité, antécédent familial, hyperglycémie, hypercholestérolémie, hypertriglycériémie, baisse du HDL cholestérol et élévation du LDL-cholestérol dans la population urbaine de Tlemcen.

	Hommes : n=399 Femmes : n=406		Hommes : n=399 Femmes : n=406	
	Aucun facteur de risque n		Avec facteur de risque n	
	%	%	%	%
Hommes	132	16.4	267	33.16
Femmes	152	18.9	254	31.5
Total	284	35,3	521	64,7
IC 95%	[0.78-1.05]		[0.95 -1.28]	
p	0,19		0,19	

Proportion des sujets atteints de maladies cardiovasculaires et des sujets non malades

Tableau 43 : Répartition de la population urbaine de Tlemcen étudiée selon le sexe.

	n = 805			
	Sujets sains indemnes de maladie cardiovasculaire		Malades	
	n	%	n	%
Hommes	370	46	29	3,6
Femmes	381	47,3	25	3,1
Total	751	93,2	54	6,7

Tableau 44 : Résultats de la répartition des maladies cardiovasculaires en %, âge de 40 ans et plus chez les hommes et les femmes.

	n=805													
	Angine de poitrine		insuffisance cardiaque		Infarctus		AVC		Souffle		Pontage		Rétrécissement mitral	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Hommes	6	0,7	11	1,4	11	1,4	1	0,1						
Femmes	6	0,7	9	1,1	6	0,7			2	0,29	1	0,12	1	0,12
Total	12	1,4	20	2,5	17	2,1	1	0,1	2	0,29	1	0,12	1	0,12

ARTICLE

Facteurs de risque cardio-vasculaire dans la communauté urbaine de Tlemcen (Algérie)

**Cahiers / santé John Libbey
Eurotext 2007 ; 17(3) : 153-157.**

Facteurs de risque cardio-vasculaire dans la communauté urbaine de Tlemcen (Algérie)

Boukli Hacène Latifa¹
Meguenni Kaouel²

¹ Département de biologie,
Faculté des sciences,
Université de Tlemcen,
BP 119,
Tlemcen,
Algérie
<la_boukli@yahoo.fr>

² Service d'épidémiologie
et de médecine préventive,
CHU,
Tlemcen,
Algérie

Résumé

Les facteurs de risque cardio-vasculaire ont été décrits dans un échantillon représentatif de la communauté urbaine de Tlemcen. Les données de l'enquête épidémiologique ont été recueillies auprès d'un échantillon aléatoire de 805 personnes âgées de 20 ans et plus (taux de participation de 72 %). Cette étude a montré une prévalence de l'hypertension artérielle de 32,7 %, du diabète de 16,1 %, du tabagisme de 17,1 % (36,8 % chez les hommes), de l'hypercholestérolémie > 6,2 mmol/L (6,3 %) et de l'obésité de 19,2 % (significativement plus fréquente chez les femmes : 27,9 %). Ces résultats montrent que la prévalence de l'hypertension est une des plus élevées chez les femmes et qu'elle se situe au niveau des prévalences des pays industrialisés.

Mots clés : Algérie, diabète, hypertension, obésité, risque cardio-vasculaire, tabagisme

Abstract

Cardiovascular risk factors in Tlemcen (Algeria)

Cardiovascular risk factors were studied in a random representative sample of the urban community of Tlemcen, aged 20 years or older. The study included 805 subjects (participation rate: 72%). This study showed a high prevalence of hypertension (32.7%), diabetes (16.1%), cigarette smoking (17.1%, but 36.8% among men), blood cholesterol levels > 6.2 mmol/L (6.3%) and obesity (19.2% and significantly higher in women than in men: 27.9% vs 10.5%). These results show that the prevalence of hypertension is very high among women, reaching levels observed in industrialized countries.

Key words: Algeria, cardiovascular risk, diabetes, hypertension, obesity, smoking

Les maladies cardio-vasculaires sont aujourd'hui en forte progression dans certains pays en voie de développement, où elles deviennent la principale cause de mortalité alors que paradoxalement elles régressent maintenant dans les pays industrialisés qui ont été les premiers concernés. Ce recul observé est fortement lié aux démarches de prévention primaire [1-3].

À l'instar de plusieurs pays en développement, l'Algérie est en phase de transition épidémiologique révélée par les statistiques sanitaires du pays. Le fardeau croissant des maladies non transmissibles menace de submerger les services de santé publique.

Très peu de travaux ont étudié l'extension des facteurs de risque des maladies cardio-

vasculaires au Maghreb [4], notamment en Algérie [5], qui sont de plus en plus touchés par cette épidémie émergente. L'objectif de ce travail est de décrire les facteurs de risque cardio-vasculaire les plus fréquents dans un échantillon représentatif de la population urbaine de Tlemcen.

Matériel et méthode

Une enquête épidémiologique a été réalisée de 2004 à 2005, auprès d'un échantillon représentatif de la commune de Tlemcen, située dans le Nord-Ouest algérien.

Tirés à part : Boukli Hacène L.

À partir du dernier recensement général de la population et de l'habitat (RGPH) de 1998, la commune de Tlemcen (132 341 habitants) a été divisée en six zones selon la carte topographique de la ville. À l'intérieur de chaque zone, nous avons procédé à un échantillonnage en grappes à un degré auprès de 60 ménages tirés au sort.

Si l'on considère en moyenne qu'un ménage comporte trois personnes de 20 ans et plus, cet effectif correspond à environ 360 ménages. Le nombre total de l'échantillon étudié est de 805 sujets. La collecte des données par un questionnaire, par un examen physique et par un prélèvement sanguin à jeun a été réalisée dans les secteurs sanitaires d'Agadir, d'Abou Tachfine et dans le centre médical de santé de Bab Wahran.

Le sérum prélevé est conservé dans une solution de NaN_3 à 0,2 % et Na_2EDTA à 10 %, à raison de 10 $\mu\text{L}/\text{mL}$ de sérum, puis congelé. Les dosages lipidiques ont été réalisés au laboratoire du département de biologie.

La tension artérielle a été mesurée sur le sujet enquêté au repos et assis depuis 5 minutes, avec trois mesures successives, la moyenne tensionnelle des deux dernières lectures définissant l'hypertension. Pour ce qui est du critère de jugement de la présence ou de l'absence de l'hypertension artérielle (HTA), tout sujet déjà connu et traité, et tout sujet ayant une moyenne diastolique supérieure ou égale à 95 mmHg et/ou systolique supérieure ou égale à 160 mmHg (critère de l'Organisation mondiale de la santé - OMS), a été considéré comme hypertendu.

Le tabagisme a été évalué par une série de questions sur la consommation antérieure et actuelle de tabac. Nous avons considéré comme fumeurs ceux qui ont fumé régulièrement pendant au moins une année et qui étaient fumeurs au moment de l'enquête.

Un questionnaire portant sur les habitudes alimentaires, les antécédents person-

nels et familiaux et les données de l'examen clinique, a été utilisé. Il est complété par les données biochimiques (glucose, triglycérides, cholestérol total et sa fraction HDL).

Le diagnostic du diabète a été posé à partir de deux sources de renseignements : l'interrogatoire et la glycémie à jeun. On considère comme diabétique tout sujet dont la glycémie mesurée par la méthode du glucose oxydase était égale ou supérieure à 1,40 g/L de plasma (critère de l'OMS = 7,8 mmol/L) et tout sujet déjà connu et traité pour diabète.

L'indice de masse corporelle (IMC) était utilisé : il s'agit du rapport entre le poids (en kilogrammes) et le carré de la taille (en mètres). Nous avons considéré comme obèse tout sujet dont la valeur de l'IMC était supérieure ou égale à 30.

L'hypercholestérolémie a été définie comme toute valeur du cholestérol total, dosé par la méthode enzymatique au cholestérol oxydase, dépassant 6,2 mmol/L. La fraction HDL-cholestérol a été déterminée par précipitation à l'acide phosphotungstique et MgCl_2 . La concentration de LDL-cholestérol a été calculée selon la formule de Friedewald *et al.* [6].

L'hypertriglycéridémie a été définie comme toute valeur des triglycérides (dosage par une méthode enzymatique supérieure à 2,28 mmol/L).

Parmi les 360 ménages échantillonnés, nous avons répertorié 1 106 personnes âgées de 20 ans et plus ; parmi celles-ci 805 personnes ont été étudiées. Le taux de réponse augmentait avec l'âge (72 % de l'échantillon initial) dont 50,4 % de femmes et 49,5 % d'hommes (tableau 1). Les données de laboratoire ont été obtenues auprès de 753 personnes (93 %).

L'analyse statistique a été réalisée sur Epi-info version 4. Les variables qualitatives ont été comparées à l'aide d'un test de χ^2 et les variables quantitatives par une analyse de variance.

Résultats

* Concernant les lipides sériques, la cholestérolémie moyenne est de 4,31 mmol/L avec un écart-type de 1,55 mmol/L (tableau 2). La prévalence de l'hypercholestérolémie (> 6,2 mmol/L) est plus élevée chez les femmes (7,8 %) que chez les hommes (4,7 %) ($p = 0,07$), (figure 1). Pour les LDL, la moyenne est de 2,55 mmol/L avec un écart-type de 1,26 mmol/L (tableau 2). La proportion est deux fois plus élevée chez les femmes ($p = 0,002$).

Les HDL ont une moyenne de 1,03 mmol/L avec un écart-type de 0,38 mmol/L. Au total, 22,8 % des sujets avaient un faible taux de HDL (< 1 mmol/L). Cette proportion est la même pour les deux sexes (21 % chez les hommes et 24,6 % chez les femmes).

Concernant les triglycérides, les moyennes sont de 1,19 mmol/L avec un écart-type de 0,67 mmol/L chez les hommes et de 1,20 mmol/L avec un écart-type de 0,69 mmol/L (tableau 2). Il y a une différence selon le sexe ($p < 0,001$). Sur l'ensemble, 7,3 % des sujets avaient une hypertriglycéridémie (3,5 % chez les hommes et 11 % chez les femmes) ($p < 0,00003$) (figure 2).

La glycémie moyenne était de 5,50 mmol/L avec un écart-type de 2,75 mmol/L (tableau 2). Il y a une différence selon le sexe ($p < 0,001$). La proportion des sujets ayant une hyperglycémie était de 11,4 % (14,2 % chez les femmes et 8,5 % chez les hommes) ($p = 0,01$).

Le diabète est retrouvé chez 16,1 % de la population. Il n'y a pas de différence des prévalences selon le sexe (15,7 % pour les hommes contre 16,5 % pour les femmes) (figure 3).

Sur l'ensemble des diabétiques de type II, 12,1 % sont connus et dépistés au cours de l'enquête.

* Pour ce qui est de l'hypertension artérielle, la prévalence totale d'hypertension

Tableau 1. Répartition selon l'âge et le sexe.

Table 1. Distribution according to age and sex.

Âge (ans)	20-34		35-44		45-54		55-64		65 et plus		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Hommes	52	13,03	52	13,03	105	26,35	107	26,85	83	20,80	399	49,56
Femmes	33	8,12	81	19,95	135	33	93	22,9	64	15,76	406	50,43
Total	85	10,55	133	16,52	240	29,81	200	24,84	147	18,26	805	

connue, traitée et/ou dépistée était de 32,7%. La prévalence augmente avec l'âge dans les deux sexes. Elle est statistiquement significative entre les femmes (40,6%) et les hommes (24,5%) ($p < 0,000001$) (figure 4).

L'obésité définie par un indice de masse corporelle $IMC \geq 30$ a été retrouvée dans 19,2% des cas. Elle est significativement plus fréquente chez les femmes (27,8%) que chez les hommes (10,5%) ($p < 0,00000001$) (figure 5).

* Antécédents familiaux : l'antécédent familial de maladies cardio-vasculaires a été défini comme la survenue d'un problème cardiaque majeur chez les apparentés du premier degré. Ici, 1,7% d'hommes et 3,4% de femmes présentent des antécédents familiaux de maladie cardio-vasculaire.

* Tabagisme : la proportion de fumeurs chez les hommes, nulle chez les femmes, est de 36,8%. Le groupe 20-44 ans présente le plus haut taux de tabagisme (figure 6).

Discussion

La base de la prévention des maladies non transmissibles est l'identification, la prévention et le contrôle des facteurs de risque majeurs les plus fréquents [7].

Par exemple, une alimentation inappropriée et une inactivité physique, qui causent une masse corporelle élevée, une pression sanguine augmentée, et une dyslipidémie, ajoutées au tabagisme, expliquent au moins 75% des maladies cardio-vasculaires [8].

Les résultats de cette étude montrent qu'avec une cholestérolémie de 4,31 mmoles/L, la population urbaine de Tlemcen se situe au-dessous de la moyenne rapportée dans la littérature [9-11]. Concernant la variation de la cholestérolémie selon le sexe, son augmentation chez les femmes a été notée aussi en Tunisie [4]. La prévalence de l'hypercholestérolémie n'a pas atteint les niveaux observés dans les pays industrialisés [9-11]. Cependant, les taux de cholestérol peuvent être influencés par le niveau socio-économique [12, 13].

Pour les triglycérides, la valeur moyenne est de $1,31 \pm 0,69$ mmoles/L, similaire dans les résultats obtenus dans l'enquête STEPS [5]. Une méta-analyse récente ainsi que des études épidémiologiques prospectives ont montré que l'hypertriglycéri-

Tableau 2. Comparaison des variables lipidiques selon le sexe. Moyenne (écart-type) en mmoles/L.

Table 2. Comparison of lipid variables between men and women. Mean (standard deviation) in mmol/L.

Variabiles (mmoles/L)	Hommes	Femmes	p
Glycémie	5,038 (2,66)	5,96 (2,77)	< 0,001
Cholestérol Total	3,98 (1,70)	4,69 (1,30)	NS
Triglycérides	1,19 (0,67)	1,20 (0,69)	< 0,001
HDL-cholestérol	0,98 (0,42)	1,08 (0,36)	NS
LDL-cholestérol	2,37 (1,24)	2,73 (1,25)	NS

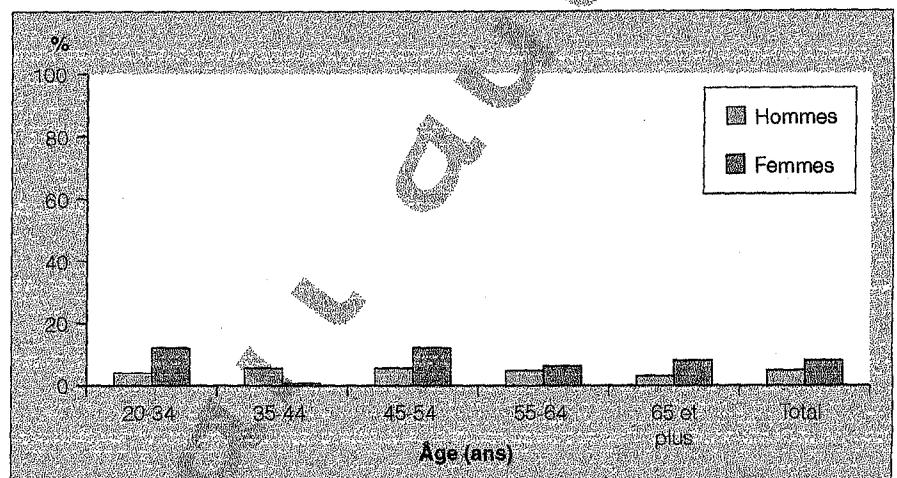


Figure 1. Prévalence (%) de l'hypercholestérolémie selon l'âge et le sexe.

Figure 1. Prevalence of hypercholesterolemia by age and sex.

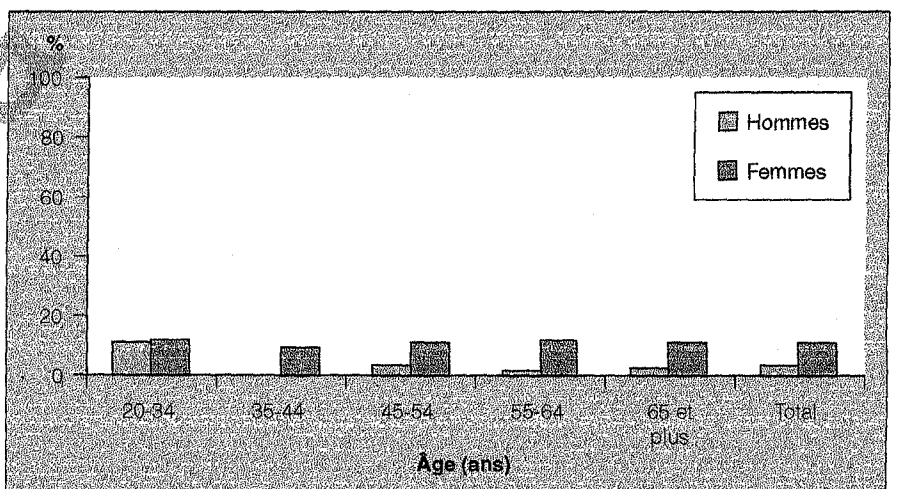


Figure 2. Prévalence (%) de l'hypertriglycéridémie selon l'âge et le sexe.

Figure 2. Prevalence of hypertriglyceridemia by age and sex.

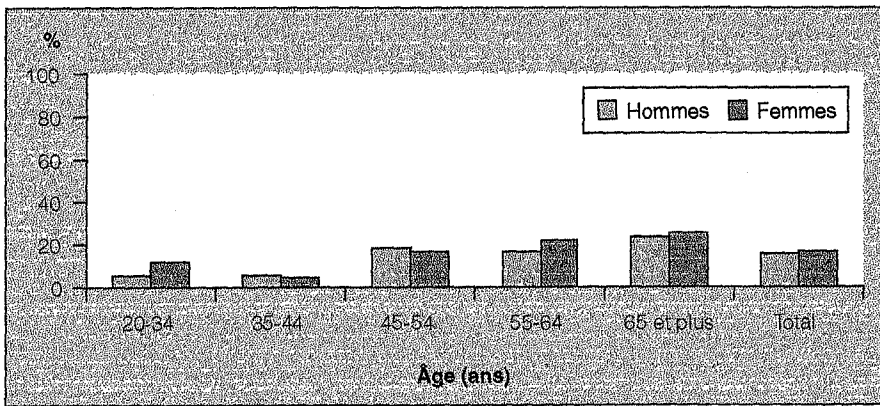


Figure 3. Prévalence (%) du diabète selon l'âge et le sexe.

Figure 3. Prevalence of diabetes by age and sex.

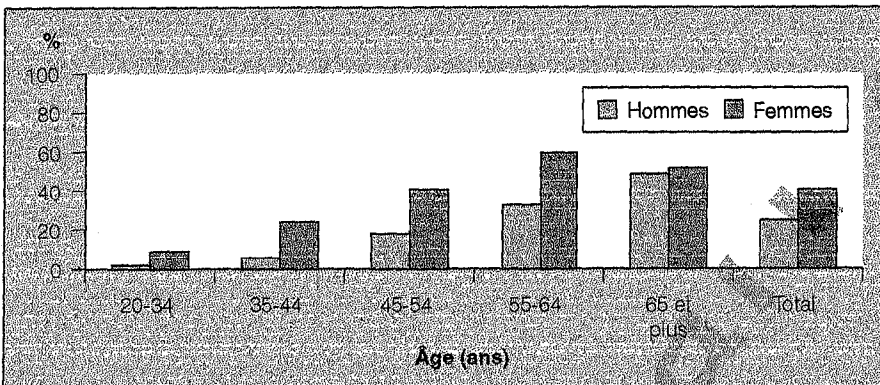


Figure 4. Prévalence (%) de l'HTA selon l'âge et le sexe.

Figure 4. Prevalence of hypertension by age and sex.

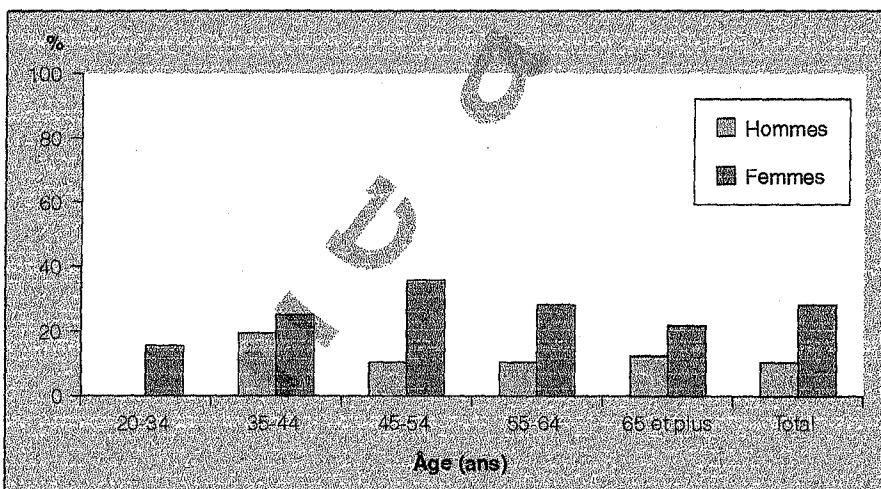


Figure 5. Prévalence (%) de l'obésité selon l'âge et le sexe.

Figure 5. Prevalence of obesity by age and sex.

démie est aussi un facteur de risque des cardiopathies ischémiques indépendamment de l'élévation du cholestérol [14-17]. Nos résultats montrent la prévalence élevée du HDL-cholestérol (22,8 %). Un taux faible de HDL-cholestérol constitue un facteur de risque majeur de la maladie coronaire [18-24].

Pour l'hypertension artérielle, la prévalence augmente de façon régulière à partir de 45 ans chez les hommes. En outre, quel que soit l'âge, elle est plus grande chez les femmes que chez les hommes. Les résultats des études algériennes [5] et tunisiennes [4] ont montré que la prévalence de l'HTA est une des plus élevées des pays en développement, notamment chez les femmes, et qu'elle se situe au niveau des prévalences des pays industrialisés qu'elle dépasse parfois. Nos résultats concordent avec ceux de la littérature [11, 25]. Par ailleurs, la prise en charge de l'hypertension a fait l'objet de plusieurs études réalisées dans les pays occidentaux [11, 26, 27].

Pour le diabète, sa prévalence est de 16,4%. Bien que le taux de la glycémie soit plus élevé chez les femmes que chez les hommes, on constate peu de différences dans les prévalences de diabète selon le sexe. En revanche, en France, les hommes ont des taux plus élevés [11]. Des études épidémiologiques portant sur une large cohorte de diabétiques ont montré que le niveau de glycémie est associé au risque coronarien quel que soit le type de diabète (I et II) [28].

Le taux de tabagisme chez les hommes (36,8 %) dans la communauté urbaine de Tlemcen, est plus faible que celui de la Tunisie (55,6 %) [29] et varie entre 20 et 63 % dans les pays méditerranéens et dans d'autres pays du Moyen-Orient [30]. Au cours de ces dernières années, la prévalence du tabagisme a diminué dans de nombreux pays industrialisés [11, 21, 31, 32].

Dans les pays en développement, en revanche, le nombre de jeunes adultes commençant à fumer s'est multiplié et la consommation de tabac par habitant a augmenté [33].

La prévalence de l'obésité globale est de 19,2 %. Les femmes sont plus touchées que les hommes (27,9 % contre 10,5 %). Les prévalences de l'obésité et leur distribution par sexe révèlent une différence significative entre les femmes et les hommes. Cette différence a été retrouvée dans l'enquête STEPS [5], et dans plusieurs enquêtes tunisiennes [4, 34]. Certaines régions du monde, comme les îles du

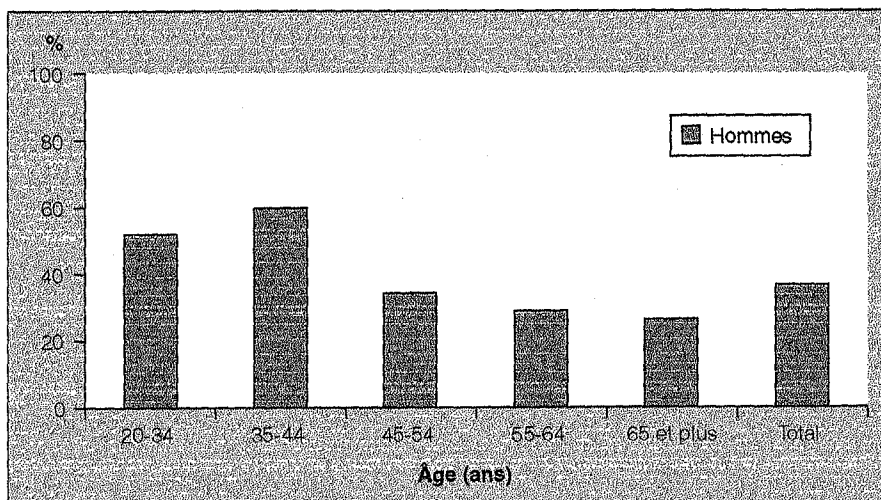


Figure 6. Prévalence (%) du tabagisme selon l'âge.

Figure 6. Prevalence of smoking by age.

pacifique (Samoa, 76,8%) et le Moyen-Orient ont des prévalences qui peuvent dépasser celles des pays industrialisés [35]. En général, ce sont les femmes qui sont les premières touchées [36]. On assiste aujourd'hui à une augmentation de la prévalence de l'obésité non seulement dans les pays industrialisés [11, 20, 21, 32, 37-39] mais également dans les pays en développement où les maladies de carence restent cependant prédominantes [40]. Ainsi, dans un nombre croissant de pays, l'obésité devient un problème de santé publique majeur [4, 35, 41].

La prévalence des facteurs de risque des maladies cardio-vasculaires dans la communauté urbaine de Tlemcen semble intermédiaire entre les pays en développement et les pays développés. L'hypertension (32,7%) constitue le facteur le plus prévalent, suivie de l'obésité (19,2%) et du tabagisme (17,1%). L'hypertension et l'obésité constituent les facteurs les plus prévalents chez les femmes. Certains facteurs environnementaux tels que la sédentarité et certaines habitudes alimentaires pourraient expliquer ces différences.

La prévalence de l'hypercholestérolémie n'a pas atteint les niveaux observés dans les pays industrialisés. Ceci peut, en partie, être dû au fait que l'alimentation de type méditerranéen demeure moins riche en matières grasses et en calories ■

Références

1. Organisation mondiale de la santé (OMS). *Rapport sur la santé dans le monde. Façonner l'avenir*. Genève : OMS, 2003.
2. Keil U, Liese AD, Hense HW, et al. Classical risk factors and their impact on incident non-fatal and fatal myocardial infarction and all-cause mortality in southern Germany. Results from the MONICA Augsburg cohort study 1984-1992. Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease. *Eur Heart J* 1998 ; 19 : 1197-207.
3. Kuulasmaa K, Tunstall-Pedoe H, Dobson A, et al. Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Projects populations. *Lancet* 2000 ; 355 : 675-87.
4. BenAlaya N, BenRomdhane H, Delpeuch F. Modèle causal des cardiopathies ischémiques en Tunisie. *Options Méditerranéennes, Sér B* 2002 ; 41 : 95-118.
5. Bonita R, de Courten M, Dwyer T, Jamrozik K, Winkelmann R. *Surveillance of risk factors for noncommunicable diseases: The WHO STEPwise approach. Summary*. Geneva : World Health Organization (WHO), 2001.
6. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972 ; 18 : 499-502.
7. Labarthe DR. Prevention of cardiovascular risk factors in the first place. *Prev Med* 1999 ; 29 : S72-S78.
8. Magnus P, Beaglehole R. The real contribution of the major risk factors to the coronary epidemics : time to end the "only 50%" myth. *Arch Intern Med* 2001 ; 161 : 2657-60.
9. Salomaa V, Korhonen HJ, Tuomilhto J, et al. Serum cholesterol distribution, measurement frequency and cholesterol awareness in three geographical areas of Finland. *Eur Heart J* 1990 ; 11 : 294-301.
10. Houterman S, Verschuren WM, et al. Trends in total and high density lipoprotein cholesterol and their determinants in The Netherlands between 1993 and 1997. *Int J Epidemiol* 2001 ; 30 : 1063-70.
11. Marques-Vidal P, Ruidavets JB, Amouyel P, et al. Change in cardiovascular risk factors in France, 1985-1997. *Eur J Epidemiol* 2004 ; 19 : 25-32.
12. Frank E, Winkleby MA, et al. Improved cholesterol-related knowledge and behaviour and plasma cholesterol levels in adults during the 1980s. *JAMA* 1992 ; 268 : 1566-72.
13. Murdoch M, Willett T. Cholesterol awareness and case-finding : do patients really know their cholesterol numbers? *Am J Prev Med* 1997 ; 13 : 284-9.
14. Austin MA. Triacylglycerol and coronary heart disease. *Proc Nutr Soc* 1997 ; 56 : 667-70.
15. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Triglyceride concentration and ischemic heart disease : an eight-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Circulation* 1998 ; 97 : 1029-36.
16. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level : a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996 ; 3 : 213-9.
17. Miller M. Is hypertriglyceridaemia an independent risk factor for coronary heart disease? The epidemiological evidence. *Eur Heart J* 1998 ; 19(Suppl H) : H18-H22.
18. Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults, executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adult (adults treatment panel III). *JAMA* 2001 ; 285 : 2486-97.
19. Goldbourt U, Yaari S, Medalie JH. Isolated low HDL cholesterol as a risk factor for coronary heart disease mortality. A 21-year follow-up of 8000 men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997 ; 17 : 107-13.
20. Gerdes LU, Bronnum-Hansen H, et al. Trends in selected biological risk factors for cardiovascular diseases in the Danish MONICA population, 1982-1992. *J Clin Epidemiol* 2000 ; 53 : 427-34.
21. Heinemann LA, Garbe E, Classen E, Willich SN, Barth W, Thiel C. Trends im kardiovaskulären risk of aktorenprofil in Ostdeutschland. Drei unabhängige Bevölkerungsuntersuchungen im Rahmen des Projekts MONICA Ostdeutschland. *MONITORING of Trends and Determinants of Cardiovascular Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1998 ; 123 : 889-95.
22. Skodova Z, Pisa Z, Vojtisek P, et al. Zmeny v kardiovaskulárním rizikovém profilu obyvatelstva České republiky - MONICA 1992. *Cas Lek Cesk* 1994 ; 133 : 624-6.
23. Vartiainen E, Jousilahti P, et al. Cardiovascular risk factor changes in Finland, 1972-1997. *Int J Epidemiol* 2000 ; 29 : 49-56.
24. Laatikainen T, DeLong L, Pokusajeva S, et al. Changes in cardiovascular risk factors and health behaviours from 1992 to 1997 in the Republic of Karelia, Russia. *Eur J Public Health* 2002 ; 12 : 37-43.
25. Klungel OH, de Boer A, et al. Sex differences in antihypertensive drug use : determinants of the choice of medication for hypertension. *J Hypertens* 1998 ; 16 : 1545-53.

26. Burt VL, Cutler JA, Hinggnis M, *et al.* Trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the adult US population. *Hypertension* 1995 ; 26 : 60-9.
27. Gasse C, Stieber J, *et al.* Population trends in antihypertensive drug use : results from the MONICA Augsburg project 1984 to 1995. *J Clin Epidemiol* 1999 ; 52 : 695-703.
28. Turner RC, Millns H, Neil H. For the United Kingdom Prospective Diabetes Study Group Risk factors for coronary artery disease in non-insuline dependent diabetes mellitus : United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS :23). *BMJ* 1998 ; 316 : 823-8.
29. Fakhfakh R, Hsairi M, *et al.* Tabagisme en Tunisie : comportements et connaissances. *Bull World Health Organ* 2002 ; 80 : 350-6.
30. Tessier JF, Nejjari C, Bennani-Othmani M. Smoking in Mediterranean countries : Europe, North Africa and the Middle East : results from a co-operative study. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999 ; 3 : 927-37.
31. Uitenbroek DG, McQueen DV. Trends in Scottish cigarette smoking by gender, age and occupational status, 1984-1991. *Scott Med J* 1993 ; 38 : 12-5.
32. Hoffmeister H, Mensik G, Stolzenberg H. National trends in risk factors for cardiovascular disease in Germany. *Prev Med* 1994 ; 23 : 197-205.
33. Mackay J, Crofton J. Tobacco and the developing world. *Br Med Bull* 1996 ; 52 : 206-21.
34. Beltaifa L, Ben Alaya N, Gaigi S, Delpuech F. Le modèle causal Obésité en Tunisie. *Options Méditerranéennes, Sér B* 2002 ; 41 : 71-93.
35. World Health Organization (WHO). *Obesity : Preventing and managing the global epidemic*. Report of WHO consultation on obesity. Rep. WHO/NUT/NCD/98.1. Geneva : WHO, 1998.
36. Martorell R, Khan LK, Hughes ML, Grummer-Strawn LM. Obesity in women from developing countries. *Eur J Clin Nutr* 2000 ; 54 : 247-52.
37. Rasmussen F, Johansson M, Hansen HO. Trends in overweight and obesity among 18-year-old males in Sweden between 1971 and 1995. *Acta Paediatr* 1999 ; 88 : 431-7.
38. Bartley M, Fitzpatrick R, Firth D, Marmot M. Social distribution of cardiovascular disease risk factors : change among men in England 1984-1993. *J Epidemiol Commun Health* 2000 ; 54 : 806-14.
39. Wilhelmsen L, Johansson S, *et al.* Risk factors for cardiovascular disease during the period 1985-1995 in Goteborg, Sweden. The GOT-MONICA Project. *J Intern Med* 1997 ; 242 : 199-211.
40. Delpuech F, Maire B. Obesity and developing countries of the south. *Med Trop* 1997 ; 57 : 380-8.
41. Musaiger AO, Al-Mannai MA. Weight, height, body mass index and prevalence of obesity among the adult population in Bahrain. *Ann Hum Biol* 2001 ; 28 : 346-50.

RESUME

Facteurs de risque cardio-vasculaire dans la communauté urbaine de Tlemcen (Algérie)

Les facteurs de risque cardio-vasculaire ont été décrits dans un échantillon représentatif de la communauté urbaine de Tlemcen. Les données de l'enquête épidémiologique ont été recueillies auprès d'un échantillon aléatoire de 805 personnes âgées de 20 ans et plus (taux de participation de 72 %). Cette étude a montré une prévalence de l'hypertension artérielle de 32,7 %, du diabète de 16,1 %, du tabagisme de 17,1 % (36,8 % chez les hommes), de l'hypercholestérolémie $> 6,2$ mmol/L (6,3 %) et de l'obésité de 19,2 % (significativement plus fréquente chez les femmes : 27,9 %).

L'hyperglycémie ($> 7,8$ mmol/L) et l'hypertriglycéridémie ($> 2,28$ mmol/L) sont significativement plus élevées chez les femmes (14,28 % et 11 % respectivement) que chez les hommes (8,5 % et 3,5 % respectivement). La proportion de LDL-cholestérol ($> 4,1$ mmol/L) est de 9 % (5,8 % chez les hommes et 12 % chez les femmes). Les taux de HDL-cholestérol (< 1 mmol/L) est de 22,8 %.

Ces résultats montrent que la prévalence de l'hypertension est une des plus élevées chez les femmes et qu'elle se situe au niveau des prévalences des pays industrialisés.

Mots clés : Algérie, diabète, hypertension, obésité, risque cardio-vasculaire, tabagisme.

ABSTRACT

Cardiovascular risk factors in Tlemcen (Algeria)

Cardiovascular risk factors were studied in a random representative sample of the urban community of Tlemcen, aged 20 years or older. The study included 805 subjects (participation rate: 72%). This study showed a high prevalence of hypertension (32.7%), diabetes (16.1%), cigarette smoking (17.1%, but 36.8% among men), blood cholesterol levels > 6.2 mmol/L (6.3%) and obesity (19.2% and significantly higher in women than in men: 27.9% vs 10.5%).

The prevalence of triglyceride concentration $> 2,28$ mmol/L and glycemia concentration $> 7,8$ mmol/L was 14,28 % - 11 % for women and 8,5 % and 3,5 % for men. The prevalence of LDL cholesterol concentration $> 4,1$ mmol/L was 9% (5,8% in men and 12% in women). The prevalence of HDL cholesterol concentration < 1 mmol/L was 22,8%.

These results show that the prevalence of hypertension is very high among women, reaching levels observed in industrialized countries.

Key words: Algeria, cardiovascular risk, diabetes, hypertension, obesity, smoking.

المخلص

عوامل خطر القلب في تلمسان (الجزائر)

القلب وعوامل الخطر في ما تم درس عشوائي عينه تمثيلية للمجتمع الحضري من تلمسان ، والذين تتراوح أعمارهم بين 20 عاما أو أكثر. وشملت الدراسة 805 مواضيع (نسبة المشاركة : 72 %). وبينت هذه الدراسة التي يشند فيها انتشار ارتفاع ضغط الدم (32,7 %) ، والسكري (16,1 %) ، وتدخين السجائر (17,1 % ، 36,8 % ولكن عند الرجال) ، ومستويات الكوليسترول في الدم $< 6,2$ ميلي مول / لتر (6,3 %) والسمنة (19,2 % و أعلى بكثير في النساء منه في الرجال : 27,9 % مقابل 10,5 %).

انتشار ثلاثي القليسيرد تركيز $< 2,28$ ميلي مول / لتر و نسبة السكر في الدم $< 7,8$ ميلي مول / لتر كانت 14,28 % - 11 % للنساء و 8,5 % و 3,5 % للرجال، انتشار LDL تركيز الكوليسترول $< 4,1$ ميلي مول / لتر كان 9 % (5,8 % في الرجال و 12 % في النساء)، شيوع HDL تركيز الكوليسترول > 1 ميلي مول / لتر هو 22,8 %.

وتبين هذه النتائج أن انتشار ارتفاع ضغط الدم مرتفع جدا في أوساط النساء ، وتصل إلى مستويات احظ في البلدان الصناعية.

الكلمات الدالة : الجزائر ، خطر أمراض القلب و الأوعية الدموية ، والسكري ، وارتفاع ضغط الدم ، والسمنة والتدخين.