

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID-TLEMCCEN
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE VIE TERRE ET UNIVERS**

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

Spécialité physiopathologie cellulaire

Mémoire en vue de l'obtention d'un diplôme de Master

Intitulé

**Epidémiologie des facteurs de risque de
l'infarctus du myocarde à Tlemcen**

Présenté par
M^{elle} MAHI Fadia

Devant le jury :

Présidente :	Mme MERZOUK.H	Professeur	Université Tlemcen
Examinatrice :	Mme BOUANANE.S	Maître de conférences A	Université Tlemcen
Promotrice :	Mme DALI YOUCEF. M	Maître de conférences B	Université Tlemcen
Invité :	Mr BOULOUENOARE.H	Docteur	Université Oran

Année universitaire 2013 - 2014

Dédicace

J'ai le grand plaisir de dédier ce modeste travail à :

Qui me sont très chers au monde mes parents pour leur soutiennent durant toutes mes années d'études ;

Mes grands-parents ;

Mes sœurs ;

Mes amies surtout la promotion 2014 de physiopathologie cellulaire à Tlemcen ;

A tous ceux qui par leur sourire, leur gentillesse et espoir m'ont encouragés à poursuivre mes études.

MAHI Fadia



Remerciements

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

J'exprime tout d'abord, ma profonde gratitude à Mme DALI YOCEF Madjda , Maître de Conférences à l'Université de Tlemcen, pour m'avoir dirigé avec une disponibilité permanente et pour tous les efforts qu'elle a consenti tout au long de l'élaboration de ce modeste travail. Ses encouragements, ses précieux conseils, sa gentillesse et la confiance qu'elle m'a toujours témoignée m'ont été d'une très grande utilité. Qu'elle trouve ici l'expression de mon profond respect.

J'exprime mes sincères remerciements à Mme MERZOUK Hafida , Professeur à l'Université de Tlemcen, d'avoir accepté de présider le Jury de cette mémoire.

J'exprime mes sincères remerciements à Mme BOUANANE Samira et Mr BOULENOUAR Houssam les membres de le jury, ma profonde gratitude et mon respect pour m'avoir fait l'honneur d'examiner et de juger mon travail.

Mes remerciements vont aussi à Monsieur le professeur Meziane chef service de Cardiologie qui nous a permis sans hésitation à réaliser ce travail. Ainsi qu'à l'infirmière Mme Malika, pour leur chaleureux accueil et leur gentillesse à notre égard au Laboratoire au sein du service de Cardiologie du C.H.U de Tlemcen, sans pour autant oublier toutes des techniciennes je leur adresse cordialement ma reconnaissance.

Ce travail n'aurait pu aboutir sans l'aide de nombreuses personnes. Que me pardonnent celles que j'oublie ici. J'exprime toute ma sympathie à l'ensemble des membres du laboratoire de valorisation de l'action de l'homme pour la protection de l'environnement et application en santé publique (équipe environnement et santé), Faculté des Sciences, Université de Tlemcen

Enfin, je remercie également tous mes collègues et amies, qui me sont chères. J'associe à ces remerciements tous ceux qui ont contribué à ce travail parfois sans le savoir ou du moins sans mesurer le porté de leur influence.

*A vous tous J'exprime
ma profonde sympathie
et je vous souhaite beaucoup de bien.*



Index des tableaux

<i>Tableau 1. Concentration et répartition relative des marqueurs cardiaques.....</i>	<i>05</i>
<i>Tableau 2. Données descriptives et anthropométriques de la population D'étude.....</i>	<i>41</i>
<i>Tableau 3. Répartition de la population D'étude en fonction de la tranche d'âge.....</i>	<i>42</i>
<i>Tableau 4. La répartition des catégories d'IMC en fonction du sexe ratio chez la population générale.....</i>	<i>43</i>
<i>Tableau 5. Bilan glucidique de la population échantillonnée.....</i>	<i>44</i>
<i>Tableau 6. Bilan lipidique de la population générale.....</i>	<i>44</i>
<i>Tableau 7. Exploration des données de pureté d'ADN.....</i>	<i>45</i>

LISTE DES ABREVIATIONS

ACC :	American College of Cardiology
ACE :	L'enzyme de conversion de l'angiotensine
AG :	Appareil Golgi
AHA :	American Heart Association
apo B (100)	Apoprotéine B100
CEPT :	Cholesteryl ester transfer protein
CML :	Cellule Musculaire Lisse
CRP :	C-reactive protein
EDTA:	Ethylene diamine tetra-acetic acid
eNOS :	endothelial NO Synthase
EROs :	Espèces Réactives de l'Oxygène
ESC :	European Society of Cardiology
FDR :	Facteur De Risque
HDL :	High Density Lipoproteins
HTA :	Hypertension Artérielle
ICAM-1 :	Inter Cellular Adhesion Molecule-1
IDM :	Infarctus du myocarde
IFN-γ :	Interféron- γ
IL-1 :	Interleukine 1
IMC :	Indice De Masse Corporelle
INSP :	Institut National de Santé Publique
apo (a) :	Apoprotéine a
LDL :	Low Density Lipoproteins

Lp (a) :	Lipoprotéine(a)
LPL :	Lipoprotéine lipase
MMP :	Matrix metallo protéinases
NO :	Monoxyde d'azote
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
PAF-AH :	Platelet Activating Factor-Acetylhydrolase
PAI-1 :	L'inhibiteur de l'activateur du plasminogène
PDGF :	Platelet Derived Growth Factor
RE :	Réticulum Endoplasmique
SREBP :	Sterol Regulatory Element Binding Protein
TG :	Triglycéride
TGFβ :	Transforming Growth Factor
TNF-α :	Tumor Necrosis Factor- α
TNF-β :	Tumor Necrosis Factor- β
VCAM-1 :	Vascular Cell Adhesion Molecule-1
VLDL :	Very Low Density Lipoproteins
WHF :	World Heart Federation

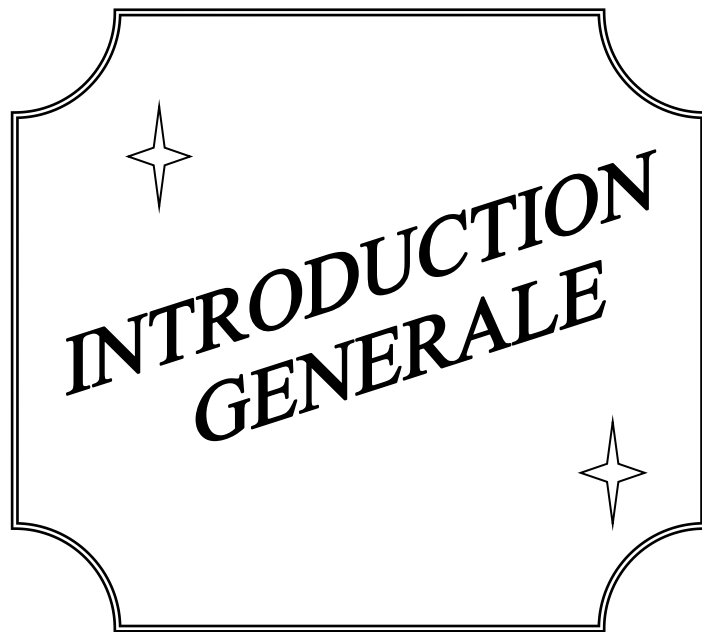
Table de matière

Dédicace	
Remerciement	
Index des tableaux	
Liste d'abréviation	
Table de matière	
Introduction Générale.....	01
Partie I : Etude bibliographique	
Chapitre I : Les maladies cardiovasculaires.....	03
I.1 Définition	03
I.2 Epidémiologies	03
I.3 Définition de l'infarctus du myocarde.....	04
I.4 Diagnostic	05
I.5 Facteur de risque de l'IDM	05
I.5.1 Facteurs non modifiables	05
I.5.1.1 Age	05
I.5.1.2 Sexe	06
I.5.1.3 Antécédents familiaux et hérédité.....	06
I.5.2 Facteurs modifiables	06
I.5.2.1 Hypertension artérielle (HTA).....	06
I.5.2.2 Diabète	07
I.5.2.3 Dyslipidémies	07
I.5.2.4 Obésité.....	07
I.5.2.5 Sédentarité	08
I.5.2.6 Tabac	08
I.5.3 Autres Facteurs	09
I.5.3.1 Facteurs nutritionnels.....	09
I.5.3.2 Facteurs psychosociaux et environnementaux.....	09
I.5.3.3 CRP.....	09
I.5.3.4 Facteurs thrombogéniques	10

Chapitre II : L'Athérosclérose	11
Introduction	11
II.1 Définition et description anatomo-pathologique	11
II.2 Physiopathologie	12
II.2.1 Rôle physiologique de l'endothélium	13
II.3 Athérogénèse	14
II.3.1 La dysfonction endothéliale	14
II.3.2 Pénétration et oxydation des LDL dans l'intima	16
II.3.3 Réaction inflammatoire	17
II.3.4 Migration et prolifération des cellules musculaires lisses	17
II.3.5 Apoptose	18
II.4 De l'Evolution de la plaque à la rupture	18
II.4.1 Evolution de la plaque d'athérome.....	18
II. 4.2 Rupture de la plaque.....	19
II.5 Le processus thrombotique	20
Chapitre III : Les lipides	21
III.1 Définition	21
III.2 Rôle biologique des lipides	21
III.2.1 Rôle énergétique	21
III.2.2 Rôle structurale	21
III.2.3 Rôle métabolique	21
III.3 Classification des lipides	22
III.3.1 Cholestérol	22
III.3.2 Triglycérides	22
III.4 Mécanisme physiopathologique des lipides dans l'athérogénèse de l'IDM	23
III.4.1 Rôle athérogène de LDL.....	23
III.4.1.1 Pénétration et rétention des LDL dans l'intima.....	23
III.4.1.2 Modification des LDL	24
III.4.1.3 Oxydation des LDL au niveau intimal	24
III.4.2 Rôle athérogène de Lp (a).....	25
III.4.3 Rôle anti-athérogène des HDL	25
III.4.4 Rôle des TG	26

III.4.4.1 Mécanisme en relation avec les particules riches en TG.....	26
III.4.4.2 Mécanisme en relation avec les HDL.....	26
III.4.4.3 Mécanisme en relation avec les LDL	27
III.4.4.4 Théorie postprandiale	27
III.4.4.5 Mécanisme en relation avec le système de coagulation.....	27
Chapitre IV : L'Enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE)	28
IV.1 Structure de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE).....	28
IV.2 Le gène de L'ACE	28
IV.3 Le polymorphisme de L'ACE	28
IV.4 Le système rénine-angiotensine (SRA).....	29
IV.5 Rôle de l'ACE dans le système rénine-angiotensine.....	29
IV.6 Mécanisme d'athérogénéicité de l'ACE	29
IV.7 L'ACE et l'infarctus du myocarde	30
Chapitre V : La Lipoprotéine Lipase (LPL)	31
Introduction	31
V.1 Le gène de la LPL.....	31
V.2 Synthèse et maturation.....	31
V.3 Polymorphisme du gène de la LPL	32
V.4 Relation de la LPL avec les maladies cardiovasculaires	32
Partie II : Partie pratique	
Chapitre I : patients et méthodes	34
I Recrutement des individus.....	34
I.1 Population malade	34
I.2 Population témoin.....	34
Chapitre II : Méthodes	35
II.1 Questionnaire	35
II.2 Prélèvement sanguin.....	35
II.3 Méthode de dosage des différents paramètres biologiques	35
II.3.1 Dosage du Cholestérol	35

II.3.1.1 Principe	35
II.3.1.2 Mode opératoire	36
II.3.1.3 Calcule	36
II.3.2 Dosage des Triglycérides :	36
II.3.2.1 Principe	36
II.3.2.2 Mode opératoire	37
II.3.2.3 Calcule	37
II.3.3 Dosage de Glycémie :	37
II.3.3.1 Principe.....	38
II.3.3.2 Mode opératoire	38
II.3.3.3 Calcule	38
II.4 Extraction de l'ADN par la technique NaCl (Salting out).....	38
II.4.1 Lyse des globules rouges.....	38
II.4.2 Lyse des globules blancs.....	39
II.4.3 Précipitation de l'ADN.....	39
II.5 Dosage de l'ADN.....	39
II.6 Méthodes statistiques.....	40
Chapitre III : Résultats	41
III.1 Données descriptives et anthropométriques de la population.....	41
III.1.1 Sexe.....	41
III.1.2 Age	41
III.1.3 Indice de masse corporelle (IMC).....	42
III.1.4 Tension artérielle	43
III.1.5 Hypertension	43
III.1.6 Diabète.....	43
III.1.7 Fumeurs	44
III.2 Exploration lipidique.....	44
III.3 Exploration des données de l'ADN.....	45
Chapitre IV : Discussions.....	46
Conclusion générale.....	49
Annexes	50



Introduction

L'épidémiologie de l'infarctus du myocarde est caractérisée par une très grande variabilité temporelle et spatiale. Cette affection, existant depuis l'Antiquité et probablement depuis les débuts de l'humanité, est restée méconnue jusqu'au début du XXe siècle. Elle explose telle une véritable « épidémie » dans les pays industrialisés à partir de 1945. Dès 1970, apparaissent des différences évolutives entre ces pays (**Cambou et al.,1996**).

La première étude internationale dirigée par Keys appelée « Étude des sept pays » (**Keys, 1980**) réunit déjà les conditions d'une comparabilité satisfaisante des résultats et permet de relier de manière indiscutable les facteurs de risque et la survenue d'une maladie coronarienne. (**Ducimetière, 2003**) La nécessité de connaissance précise des données épidémiologiques de l'infarctus du myocarde et de la maladie coronarienne en général, jusque-là quasi inexistante, s'est imposée lors de la conférence de Bethesda. (**monitoring of trends and determinants in cardiovascular disease, MONICA ,1988**).

L'Organisation mondiale de la santé (**OMS**) estimant indispensable cette analyse épidémiologique à l'échelle mondiale recommandait, dans les années 1980, la mise en place d'un programme de recherche et d'observation appelé(« *monitoring of trends and determinants of Cardiovascular disease (MONICA),1988* » ; **Richard.1998**).

L'épidémiologie est l'étude de la fréquence et des déterminants des maladies chez l'homme.Celle des maladies chroniques telles que la maladie coronarienne, est d'analyse complexe car influencée par de nombreux facteurs étiologiques (**Richard.1998 ;Ferrières,1998**).

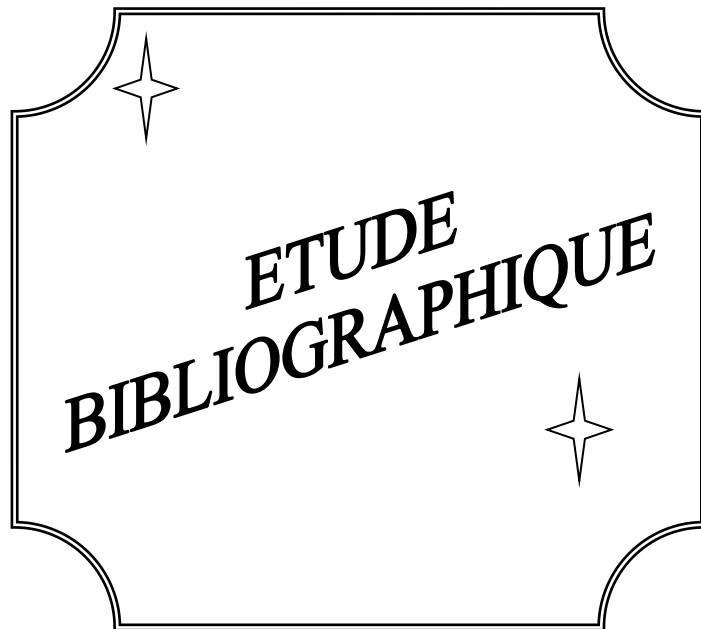
Le terme de facteur de risque apparaît pour la première fois dans la littérature en 1963 (**Doyle,1963**). L'une des premières et plus connues des études prospectives à avoir identifié les principaux facteurs de risque de l'athérosclérose est l'étude de Framingham, imaginée dès 1948. Elle établit le lien étroit entre la survenue d'un infarctus du myocarde et, par exemple, l'existence d'un taux de cholestérol élevé ou d'un diabète.

L'épidémiologie de l'infarctus du myocarde est influencée dans ses aspects géographiques et évolutifs dans le temps selon le niveau de développement et de prise en compte des politiques de prévention des différents pays. Les sources de la connaissance sont

au nombre de trois : les statistiques nationales des décès, dont on connaît les imperfections car elles sous-estiment les taux de mortalité par méconnaissance des causes réelles des morts subites extrahospitalières et du nombre important des morts de cause inconnue, (**Cambou et al.,1996**) les études de cohorte qui font le lien entre un facteur de risque et la maladie en cause, et enfin les grands essais cliniques qui achèvent de démontrer le rôle de chaque déterminant en observant la diminution de l'incidence de la maladie avec l'éradication du facteur causal (**Ferrières,1998**).

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la prévalence des facteurs de risque d'infarctus du myocarde et la construction d'une banque d'ADN pour l'étude des facteurs génétiques à long terme chez une population à Tlemcen à travers une étude transversale cas-témoins.

Partie I :



Chapitre I :



I.1 Définition

Les maladies cardio-vasculaires constituent un ensemble de troubles affectant le cœur et les vaisseaux sanguins. Elles comprennent (OMS ,2014) :

- Les cardiopathies coronariennes (touchant les vaisseaux sanguins qui alimentent le muscle cardiaque).
- Les maladies cérébro-vasculaires (touchant les vaisseaux sanguins alimentent le cerveau).
- Les artériopathies périphériques (touchant les vaisseaux sanguins qui alimentent les bras et les jambes).
- Les cardiopathies rhumatismales, affectant le muscle et les valves cardiaques et résultant d'un rhumatisme articulaire aigu, causé par une bactérie, le streptocoque.
- Les malformations cardiaques congénitales (malformations de la structure du cœur déjà présentes à la naissance).
- Les thromboses veineuses profondes et les embolies pulmonaires (obstruction des veines des jambes par un caillot sanguin, susceptible de se libérer et de migrer vers le cœur ou les poumons).

Les infarctus et les accidents vasculaires cérébraux sont généralement des événements aigus et sont principalement dus au blocage d'une artère empêchant le sang de parvenir au cœur ou au cerveau. Leur cause la plus courante est la constitution d'un dépôt gras sur les parois internes des vaisseaux sanguins alimentant ces organes. Les accidents vasculaires cérébraux peuvent aussi résulter du saignement d'un vaisseau sanguin cérébral ou de caillots.

I.2 Epidémiologies

On estime à 17,1 millions le nombre de décès imputables aux maladies cardio-vasculaires, soit 29% de la mortalité mondiale totale. Parmi ces décès, on estime que 7,2 millions sont dus à une cardiopathie coronarienne et 5,7 millions à un accident vasculaire cérébral (dernières statistiques 2004).

Plus de 82% des décès interviennent dans des pays à revenu moyen ou faible et touchent presque également hommes et femmes.

D'ici 2030 , près de 23,6 millions de personnes mourront d'une maladie cardiovasculaire (cardiopathie ou accident vasculaire cérébral principalement).

D'après les projections, ces maladies devraient rester les premières causes de décès, le taux de progression le plus important devrait toucher la région de la méditerranée orientale. L'Asie du Sud-est devrait compter le plus grand nombre de décès.

Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité en Algérie, avec de 20 000 à 25 000 décès chaque année. En 2002, 26,1% des décès ont été causés par ces maladies.

En 2010 plus de 1 million de personnes présentent des affections cardiovasculaires dans notre pays (**Ministère de la Santé et de la Population ,2003**).

I.3 Définition de l'infarctus du myocarde

La définition des dommages myocardiques a évolué au cours du temps notamment depuis l'apparition des marqueurs biologiques cardiospécifiques tels que les troponines.

En 2007, un groupe de travail international, regroupant l'European Society of Cardiology (**ESC**), l'American College of Cardiology (**ACC**), l'American Heart Association (**AHA**) et la World Heart Federation (**WHF**), a standardisé une définition de l'infarctus du myocarde.

L'infarctus aigu est alors défini par une augmentation ou une baisse de biomarqueurs cardiaques, de préférence la troponine, avec au moins une valeur supérieure au 99ème percentile, associée à des signes d'ischémie myocardique, avec au moins un des éléments suivants :une symptomatologie d'ischémie, une modification électrique significative indiquant une nouvelle ischémie, une onde Q nouvellement apparue ou une preuve par imagerie, preuve d'une nouvelle perte de myocarde viable ou d'une anomalie de la contractilité régionale de la paroi myocardique vue à l'examen d'imagerie.

Ce rapport propose une classification clinique des différents types d'infarctus du myocarde, reconnaissant 5 catégories distinctes de dommage myocardique sur la base de la physiopathologie :

- Type I : spontanément lié à une ischémie par évènement coronarien due à une érosion et/ou à une rupture, une fissuration ou une dissection de plaque
- Type II : secondaire à une ischémie liée soit à une augmentation de la demande en oxygène, soit à une diminution de l'apport en oxygène

- Type III : mort subite
- Type IV : (a) sur angioplastie, (b) sur thrombose de stent
- Type V : après pontage coronarien chirurgical

I.4 Diagnostic

Le diagnostic des syndromes coronaires aigus, parmi eux IDM repose sur les critères cliniques et électriques (électrocardiogramme) et biologiques. Le tableau 1 résume les principaux marqueurs de nécrose cardiaque.

Tableau 1 : Concentration et répartition relative des marqueurs cardiaques. (Guillaume et Lapercheb, 2009)

	Cytoplasme	Appareil contractile	Concentration intracardiaque
Troponine Ic	3-4 %	96-97 %	5 mg/g
Troponine Tc	6-8 %	92-94 %	11 mg/g
CKMD	100 %	0%	1 mg/g
Myoglobine	100 %	0 %	24 mg /g

I.5 Facteur de risque de l'IDM

Les maladies cardiovasculaires ne préviennent pas toujours, mais elles ne frappent pas non plus au hasard.

Le risque de développer un IDM étant plus rapide lorsqu'il y a plus de facteurs aggravants associés.

Certains facteurs de risques sont aujourd'hui bien connus et peuvent être classés en facteurs modifiables et facteurs non modifiables, en plus d'autres facteurs qui sont en cours de validation

I.5.1 Facteurs non modifiables

I.5.1.1 Age

Le risque cardiovasculaire augmente avec l'âge, même si des cas d'athérosclérose sont observés chez des sujets jeunes, la prévalence de cette pathologie reste fortement corrélée à l'âge (Akoudad et Benamer, 2004 ; Baudin et Cohen,2009 ; Pessinaba et al. ,2013).

L'impact de tous les facteurs de risque est substantiellement plus grand chez les personnes d'âge moyen ou âgées que chez les jeunes adultes (**Akoudad et Benamer, 2004 ; Joussein et al.,2006 ; Baudin et Cohen,2009**).

I.5.1.2 Sexe

Le risque de développer un IDM est en effet plus élevé dans le sexe masculin (**Joussein et al.,2006 ; Baudin et Cohen,2009**).

La maladie coronarienne est rare chez la femme en pré-ménopause, en l'absence de diabète ou d'hyperlipidémie génétique sévère telle que l'hypercholestérolémie familiale.

Après la ménopause, le niveau de risque chez cette dernière rejoint très progressivement celui de l'homme (**Blacher et Bureau.,2012 ;Dessapt et Groudy,2012**).

Cette différence de sexe peut être expliquée par l'effet protecteur des hormones chez la femme en période d'activité génitale (**Akoudad et Benamer, 2004 ; Baudin et Cohen, 2009**).

I.5.1.3 Antécédents familiaux et hérédité

Des antécédents familiaux de maladie coronarienne sont hautement instructifs en ce qui concerne le degré du risque.

Seuls les accidents cardiovasculaires précoces sont à prendre en compte, c'est à dire avant 55 ans chez un homme et avant 65 ans chez une femme ; et ne seront considérés comme significatifs que les accidents survenus chez le père, la mère ou un parent du premier degré. En fait, la génétique ne serait responsable que du tiers du risque, le reste dépend du mode de vie du sujet (**Joussein et al.,2006; Baudin et Cohen,2009 ; Pessinaba et al.,2013**).

I.5.2 Facteurs modifiables

I.5.2.1 Hypertension artérielle (HTA)

L'hypertension artérielle (HTA) est un FDR cardiovasculaire indiscutable. Le lien entre niveau tensionnel et risque d'IDM est continu, ce qui signifie qu'il n'y a

pas de seuil individualisé en dessous duquel le risque peut être considéré comme nul (**Baudin et Cohen, 2009;Blacher et al., 2010**).

I.5.2.2 Diabète

Le diabète majore fortement le risque de maladie coronarienne. Ce risque est globalement multiplié par un facteur 3 chez la femme et 2 chez l'homme (**Bouraoui et al.,2005**).

Les diabètes de type I et II sont associés à une augmentation du risque d'IDM:

- Dans le diabète de type I, le risque apparaît surtout après 15 à 20 ans d'évolution, et particulièrement lorsqu'il existe une atteinte rénale avec protéinurie (**Bouraoui et al.,2005**).
- Le diabète de type II lorsqu'il est associé à d'autres facteurs de risque cardiovasculaire, il multiplie par 3 leur impact délétère (**Baudin et Cohen,2009**).

I.5.2.3 Dyslipidémies

La relation entre les dyslipidémies et la cardiopathie ischémique est connue depuis Longtemps (**Brian . 2008 ; Baudin et Cohen ,2009**).

La morbidité-mortalité coronarienne est associée à :

- une augmentation du LDL cholestérol
- une diminution du HDL cholestérol
- une augmentation des triglycérides (TG)
- une augmentation de la Lp (a)

I.5.2.4 Obésité

L'obésité est évaluée par l'indice de masse corporelle (IMC) (poids/taille²). Il y a surpoids lorsque l'IMC est supérieur à 25 et obésité au-delà de 30 (**Baudin et Cohen.,2009**).

Au-delà de la corpulence totale, la répartition de l'adiposité a un impact important sur le risque cardiovasculaire. En effet l'obésité abdominale (répartition de type centrale) majore le risque de façon plus significative (**Basdevant ,2002 ;Brian ,2008 ;**

Pessinaba et al.,2013) . L'obésité serait un FDR indirect des maladies cardiovasculaires passant par le développement d'une insulino-resistance et d'une HTA. Ces trois FDR s'additionnent et expliquent la forte augmentation du risque de syndrome métabolique. (**Tison,2005**).

I.5.2.5 Sédentarité

Un manque d'exercice augmente le risque de maladie coronarienne, indépendamment des autres facteurs de risque (**Baudin et Cohen.,2009 : Pessinaba et al 2013**).

Une méta-analyse a montré, à partir de plusieurs études de cohorte, que la sédentarité multipliait par 1.9 le risque de décès d'origine coronarienne, par rapport à une population active (**Collart et al.,2013**)..Alors que l'activité physique régulière permet de réduire le poids, de réguler les taux de cholestérol et de lipides sanguins, la tension artérielle et le diabète, et d'atténuer ainsi le risque cardiovasculaire global (**André et al., 2013**). Il a été démontré qu'à la suite d'un infarctus du myocarde ; l'absence d'activité physique chez ces patients est associée à une plus forte mortalité, par rapport à ceux qui bénéficient d'une réadaptation cardiovasculaire (**André et al. , 2013**).

I.5.2.6 Tabac

Il s'agit d'un facteur de risque majeur quel que soit le type de tabagisme, actif ou passif (**Akoudad et Benamer, 2004 ; Joussein et al.,2006 ; Baudin et Cohen,2009 ; Pessinaba et al. ,2013**).

Le tabac peut même être un facteur de risque plus important dans les régions avec une incidence de maladie cardiovasculaire en augmentation telles que l'Asie et l'Europe de l'Est et Centrale, par rapport à l'Europe de l'Ouest et à l'Amérique du Nord (**Assmann et al.,1998**).

In vitro L'oxydation des LDL, première condition de l'athérosclérose, peut être provoquée chimiquement par incubation de LDL natives en présence d'extraits de fumée de cigarette (**Akoudad et Benamer, 2004**).

I.5.3 Autres Facteurs

I.5.3.1 Facteurs nutritionnels

Le régime alimentaire est un déterminant important du risque coronarien (Geville ,2013).

Une étude menée sur 16 populations issues de 7 pays, suivies pendant 15 ans, rapporte une étroite corrélation entre les taux de mortalité coronarienne et la consommation de graisses saturées (Assmann et al.,1998).

I.5.3.2 Facteurs psychosociaux et environnementaux

Plusieurs aspects du comportement (anxiété, dépression, stress. .) sont associés au coronaropathies (Ohira ,2010).

Dans la plupart des pays, un statut socio-économique inférieur est associé à des taux plus élevés de mortalité totale aussi bien que coronarienne (Eloi et al., 2012).

Les associations entre plusieurs facteurs psycho-sociaux et l'incidence augmentée de la maladie coronarienne ont été établies ; ainsi, une forte activité professionnelle et un sentiment de frustration multiplient le risque coronarien par 3,4; de même, le surmenage professionnel a un retentissement significatif lorsqu'il est associé à un manque de latitude dans les décisions (Gaudemaris et al.,2002 ; Eloi et al ., 2012)

L'effet néfaste de la pollution atmosphérique a également été dénoncé. (Massamba ,2014).

I.5.3.3 CRP

La relation entre les concentrations de la protéine C réactive qui est un marqueur et un activateur de l'inflammation et de l'IDM ; est décrite dans de nombreuses études épidémiologiques (Pasquie et al.,2008 ; Collart et al.,2013).

Un taux de CRP > 1.5 mg/l chez l'homme sain (et > 3.8 mg/l chez la femme ménopausée) majorerait le risque cardio-vasculaire.

De même, un taux de CRP > 3 mg/l chez un patient coronarien majore le risque de récidence (Baudin et Cohen,2009).

Toutefois, les mécanismes physiopathologiques de cette association ne sont pas clairement établis, ce marqueur de risque commence à prendre une importance croissante dans le nouveau domaine de recherche des FDR.

I.5.3.4 Facteurs thrombogéniques

Un grand nombre de facteurs prothrombotiques ont été individualisés au cours de ces dernières années : en particulier le fibrinogène et le facteur VII qui ont été désignés comme des facteurs de risque d'infarctus du myocarde, indépendants du cholestérol et du tabac; la viscosité sanguine, le taux de globules blancs et la concentration en facteur de Willebrand sont également associés à un risque coronarien accru, de même que l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1 (PAI-1), qui a donc un effet antifibrinolytique (**Bouaziz et al.,2007**).

Dans de nombreuses études, les traitements antiplaquettaires se sont montrés capables de réduire la survenue de récurrence d'infarctus du myocarde et la mortalité cardiaque chez les patients ayant une maladie coronarienne préexistante (**Jarry et Gallo ,2013**).

En résumé, les FDR peuvent être associés, les risques sont alors multipliés et non additionnés.

Chapitre II :



Introduction

L'athérosclérose est une maladie chronique de la paroi artérielle, d'évolution lente, à l'origine d'évènements ischémiques aigus tels que l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral ou l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

A l'origine d'une très forte morbi-mortalité et d'un coût socio-économique particulièrement lourd, l'athérosclérose et ses conséquences font l'objet d'une attention soutenue de la part de la communauté scientifique.

L'athérosclérose, la première cause de mortalité au niveau mondiale, est la cause la plus fréquente d'IDM (95%) (**Akoudad et Benamer, 2004**).

II.1 Définition et description anatomo-pathologique

L'athérosclérose est définie selon l'Organisation Mondiale de la Santé comme « une association variable de remaniements de l'intima des artères de gros et moyen calibre, consistant en une accumulation locale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissu fibreux et de dépôt calcaires ; le tout s'accompagnant de modifications de la media ».

En fait, l'athérosclérose aboutit à la formation de plaques au niveau de la paroi des artères.

Ces plaques sont composées de dépôts lipidiques riches en cholestérol (athérome) enveloppés dans une gangue fibreuse (sclérose) (**Bauduceau et al.,2004 ; Akoudad et Benamer, 2004 ; Paul et Baudin ,2009**).

La description anatomo-pathologique simplifiée l'évolution de la plaque d'athérome et peut être scindée en différents stades.

Une classification évolutive des lésions d'athérosclérose à partir de l'étude histologique d'artères coronaires humaines a été proposée par (**Stary et al.,1995**).

- Stade 1 : il se traduit par la présence dans l'intima de cellules spumeuses isolées, c'est -à -dire « gorgées » de lipides. La présence de ces cellules provient d'un déséquilibre entre les entrées et les sorties des lipoprotéines.
- Stade 2 : il y a présence de stries lipidiques constituées d'un plus grand nombre de cellules spumeuses, mais présence également de cellules musculaires lisses, contenant des lipides en quantité abondante.

Il n'y a pour l'instant pas de lipides extra cellulaires. Ces deux premiers stades peuvent apparaître avant l'âge de 10 ans et sont asymptomatiques. Les stries lipidiques peuvent régresser ou évoluer vers les stades suivants.

- Stade 3 : il est autrement appelé « pré-athérome ». Il correspond à la présence de lipides extracellulaires en faible quantité due à la mort de cellules spumeuses.
- Stade 4 : Il consiste en le regroupement des lipides extra et intra cellulaires en amas lipidiques constituant l'athérome simple.
- Stade 5 : L'athérome est pris dans une trame fibreuse qui l'isole de la lumière artérielle. Les fibres sont produites par les cellules musculaires lisses et contiennent du collagène, de la fibrine, de l'élastine et des mucopolysaccharides. C'est à cet ensemble que correspond la définition de l'OMS. L'évolution vers le stade 6 survient après 40 ans et reste longtemps asymptomatique.

- Stade 6 : Il existe 3 types de stade 6 :
 - rupture de la chape fibreuse
 - hémorragie intra-plaque
 - thrombose

L'avancée vers ces stades contribue à l'évolution de la plaque par l'incorporation de matériel hématique.

- Stade 7 : les plaques sont très calcifiées, survenant à un âge plus avancé.
- Stade 8 : les plaques sont quasi exclusivement sclérosées

II.2 Physiopathologie

Il y a une trentaine d'années, la théorie de l'athérogenèse était dominée par le rôle des lipides étant données les fortes corrélations qui existaient entre l'hypercholestérolémie et l'apparition des plaques d'athérosclérose (**Bonnet , 2001**).

L'implication des facteurs de croissance et la prolifération des cellules musculaires lisses à l'origine de la sténose ont ensuite pris le relais dans l'intérêt porté aux mécanismes de l'athérogenèse (**Bauduceau et al.,2004 ; Bruckert , 2005**).

A la fin des années 80, la plaque était donc visualisée comme un amas de débris lipidiques enrobés dans une capsule de cellules musculaires lisses en prolifération.

La meilleure connaissance des cellules immunitaires depuis ces 20 dernières années a laissé, petit à petit, la place à une théorie inflammatoire de l'athérogenèse (**Bonnet , 2001**).

Le système immunitaire participerait activement à la formation de la plaque et également à sa progression (**Bonnet , 2005**).

Les études expérimentales les plus récentes, associées aux observations anatomopathologiques de plaques humaines, permettent d'affirmer aujourd'hui que l'athérosclérose est une maladie inflammatoire chronique des grosses et moyennes artères, à localisation intimale (**Bauduceau et al.,2004 ; Bonnet,2005**).

Les LDL modifiées, notamment par oxydation, sont des agents d'agression majeurs à l'origine de la réaction inflammatoire (**Bruckert , 2005 ; Rhian ,2008**).

II.2.1 Rôle physiologique de l'endothélium

L'endothélium vasculaire est constitué d'une monocouche de cellules endothéliales qui recouvrent la surface interne des vaisseaux sanguins.

Pendant de nombreuses années, l'endothélium n'a été considéré que comme une simple barrière physique séparant le flux sanguin des tissus sous-jacents.

Il est désormais considéré comme une véritable glande endocrine capable de sécréter des molécules impliquées dans la régulation du tonus vasculaire, dans la réponse inflammatoire et dans la coagulation sanguine.

L'endothélium joue un véritable rôle dans le maintien de l'homéostasie vasculaire, en modulant des réponses physiologiques résultant de l'écoulement sanguin (forces de cisaillement) et de la synthèse de médiateurs endocrines.

Il existe un équilibre entre la synthèse de facteurs relaxants et contractants, procoagulants et anticoagulants, inflammatoires et anti-inflammatoires, fibrinolytiques et antifibrinolytiques, oxydants et anti-oxydants (**Arnal et al., 2003 ; Puissanta et al.,2014**).

L'endothélium sécrète de nombreuses substances vasoactives dont la principale est l'oxyde nitrique (NO).

Le NO est synthétisé de façon constitutive par la NO synthase endothéliale (eNOS) dont l'activité est stimulée par les forces de cisaillement résultant de l'écoulement sanguin sur la paroi endothéliale (**Raij, 2006**).

Le NO est un facteur relaxant clé, synthétisé par l'endothélium, qui joue un rôle pivot dans le maintien du tonus vasculaire et sa réactivité (**Beaudeau et al.,2006**).

Le NO induit différents effets :

- il exerce un fort pouvoir vasodilatateur
- il permet le maintien d'une surface anti-thrombotique en inhibant l'adhésion plaquettaire
- il inhibe l'expression de molécules d'adhésion ou de chémokines
- il favorise la prolifération des cellules endothéliales permettant ainsi la réparation de l'endothélium.
- il exerce un fort pouvoir anti-oxydant en éliminant les espèces réactives de l'oxygène dont l'anion superoxyde qui endommage fortement l'endothélium.
- il a une action sur les cellules musculaires lisses de la media d'une part en inhibant leur prolifération, et d'autre part en ayant un effet relaxant sur ces cellules.

L'effet vasodilatateur du NO est équilibré par la sécrétion de peptides vasoconstricteurs, tels que l'endothéline et l'angiotensine II.

La balance des effets de ces substances dicte le tonus du vaisseau qui lui-même conditionne l'écoulement du flux sanguin.

II.3 Athérogénèse

II.3.1 La dysfonction endothéliale

Lors de son passage, le flux sanguin applique des forces de frottement contre la paroi vasculaire.

Ces forces de frottement imposées directement sur l'endothélium, modulent sa structure et ses fonctions par des mécanismes de mécano-transduction

Lorsque ces forces de frottement sont constantes, cela confère à l'endothélium un statut anti-inflammatoire, antioxydant et anti-thrombotique (**Bonnet , 2001**).

Certaines zones de l'arbre circulatoire telles que les bifurcations ou les courbures artérielles, imposent une contrainte physique à l'écoulement sanguin, rendant les forces de frottement faibles voire négatives.

Cet événement perturbe l'homéostasie de l'endothélium vasculaire et est à l'origine de la dysfonction endothéliale (**Akoudad et Benamer, 2004 ; Bonnet,2005 ; Puissant et al.,2014**).

Ceci explique le développement préférentiel des plaques d'athérome au niveau des bifurcations artérielles.

Ce dysfonctionnement en partie causé par une diminution de la biodisponibilité du NO, est aggravé par la présence des facteurs de risques qui sont : hypercholestérolémie, diabète, hypertension, tabagisme, ainsi que certains agents infectieux ou toxines (**Beaudeau et al.,2006 ; Paul et Baudin ,2009**).

Lorsque cette dysfonction endothéliale existe on observe :

- une vasoconstriction
- une augmentation de la perméabilité endothéliale facilitant la pénétration des lipoprotéines athérogènes présentes en plus ou moins grande quantité
- une expression d'intégrines ou de protéines d'adhésion telles que VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule) ou ICAM-1 (Inter Cellular Adhesion Molecule) à la surface de l'endothélium, participant à la réaction inflammatoire en favorisant l'adhésion puis la pénétration dans l'espace sous-intimal de cellules inflammatoires comme les monocytes.
- une activation plaquettaire et une coagulation imparfaite favorisant les thromboses l'induction d'un stress oxydatif qui altère de nombreuses fonctions de l'endothélium dont le tonus vasomoteur. Ce phénomène biologique complexe est également induit les effets de divers facteurs de risque (hypertension, hypercholestérolémie, diabète et tabac).

La dysfonction endothéliale contribue à la phase d'initiation de l'athérosclérose, mais il est maintenant clairement établi qu'elle participe également à la progression et l'évolution des plaques conduisant aux complications de la maladie.

La présence d'une dysfonction endothéliale mesurable par différentes techniques d'imagerie serait un marqueur prédictif du risque de complications de l'athérosclérose (**Roquer et al., 2009 ; Puissant et al.,2014**).

II.3.2 Pénétration et oxydation des LDL dans l'intima

L'importance du cholestérol et plus particulièrement des LDL dans l'athérogénèse n'est plus contestée, depuis que les essais cliniques de prévention primaire et secondaire chez les sujets hypercholestérolémiques ont démontré qu'il était possible de réduire le risque cardiovasculaire en diminuant le cholestérol-LDL à l'aide de statines

Les forces de cisaillement conditionnent la morphologie et la perméabilité des cellules endothéliales (**Martine et Limon ,2007**).

Dans les zones artérielles où le flux laminaire est perturbé, la diminution des forces de cisaillement augmente la perméabilité de l'endothélium et facilite l'infiltration des LDL dans l'espace sous-endothélial (**Chatzizisis et al., 2007**).

De plus, la diminution des forces de cisaillement entraîne une activation endothéliale des SREBP (Sterol Regulatory Element Binding Protein) qui vont réguler positivement l'expression des gènes codant pour le récepteur des LDL et la cholestérol synthase (**Bonnet,2005**).

Dans un contexte d'hyperlipidémie, ceci contribue à une augmentation de la captation et de la synthèse des LDL par les cellules endothéliales à l'origine d'une accumulation sous-endothéliale de LDL .(**Bonnet,2001**).

Le passage des LDL à travers l'endothélium est facilité par une concentration circulante élevée et par la petite taille des LDL : plus elles sont petites, plus elles sont athérogènes (**Carmena et al., 2004**).

Une fois l'endothélium traversé, ces LDL se retrouvent dans l'espace sous-endothélial où elles restent piégées en raison d'interactions qui s'établissent entre des constituants de l'apoprotéine B100 (apoB100) et les protéoglycanes de la matrice (**Paul et Baudin ,2009**).

La survenue préalable d'une dysfonction endothéliale conduit à une production d'espèces réactives de l'oxygène , qui vont attaquer la partie lipidique et protéique des LDL emprisonnées dans l'intima (**Huet et Duranteau ,2008**).

Ce processus aboutit à l'oxydation des LDL et à la formation de produits dérivés (Les LDL oxydées) qui induisent l'expression de molécules d'adhésion par les cellules endothéliales permettant le recrutement des leucocytes sur le site de la lésion (**Paul et Baudin ,2009**).

II.3.3 Réaction inflammatoire

Dès l'infiltration de la paroi artérielle par les macrophages, une réaction inflammatoire chronique se produit et serait à l'origine d'un véritable phénomène d'auto amplification et de croissance de la plaque (**Akoudad et Benamer, 2004 ; Bonnet,2005**).

Les macrophages produisent de nombreuses cytokines proinflammatoires (TNF- α ,TNF- β , IL-1...) qui augmentent l'activation endothéliale, et favorisent l'afflux de nouveaux monocytes , ils peuvent aussi induire l'expression par les cellules de la plaque, de MMP (matrix metallo protéinases),des collagénases, élastases et gélatinases qui possèdent toutes une activité de dégradation de la matrice extracellulaire (**Martine et Limon ,2007 ; Paul et Baudin ,2009**).

II.3.4 Migration et prolifération des cellules musculaires lisses

Sous l'influence de divers stimuli athérogènes, les cellules musculaires lisses vont migrer de la média vers l'intima où elles vont proliférer.

On observe un changement de phénotype des cellules musculaires lisses qui passent d'un phénotype contractile à un phénotype sécrétoire (**Doran et al., 2008**).

Les cellules musculaires lisses retrouvées dans la média expriment majoritairement des molécules impliquées dans les fonctions contractiles comme la chaîne légère de la myosine, ou de l' α -actine.

A l'inverse, les cellules musculaires lisses retrouvées dans l'intima expriment peu ces protéines contractiles, ont un indice prolifératif plus élevé et une plus grande capacité à synthétiser des molécules de la matrice extracellulaire, des protéases et des cytokines (**Akoudad et Benamer, 2004**).

Ces événements se produisent en réponse à :

- la levée d'inhibition de prolifération des cellules endothéliales sur les cellules musculaires lisses (**Owens et al., 2004**).
- la sécrétion du CD40 ligand par les lymphocytes T qui participe à la migration des cellules musculaires lisses (**Bonnet,2001**).
- la production d'EROs et de cytokines (TNF- α) par les cellules de la paroi vasculaire (**Coatrieux et al., 2007**).
- aux LDL oxydées, qui à faible concentration stimulent la migration, la prolifération des cellules musculaires lisses en culture et la synthèse de

collagène à la fois directement et indirectement par l'intermédiaire de l'expression de facteurs de croissance et de cytokines (**Bonnet,2005**).

La production de facteurs de croissance, dont le PDGF (Platelet Derived Growth Factor) et le TGF β (Transforming Growth Factor) libérés par les macrophages, les cellules musculaires lisses et les cellules endothéliales (**Bonnet,2005**).

La migration, la prolifération, et la synthèse de matrice extracellulaire par les cellules musculaires lisses permettent la formation d'une chape fibreuse qui va recouvrir le cœur lipidique de la plaque (**Paul et Baudin,2009**).

II.3.5 Apoptose

L'apoptose des cellules vasculaires (cellules endothéliales, cellules musculaires lisses, macrophages) augmente la vulnérabilité et la thrombogénicité des plaques.

L'apoptose des cellules endothéliales contribue à l'érosion de l'endothélium, et est à l'origine de la formation de micro-thrombi en raison des propriétés pro-adhésives et pro-coagulantes des cellules endothéliales en apoptose (**Akoudad,Benamer, 2004**).

L'apoptose des cellules musculaires lisses fragilise la chape fibreuse en diminuant sa cellularité et la synthèse de matrice extracellulaire (**Bonnet,2001**).

De plus, la plaque d'athérome est riche en facteur tissulaire, dont l'activation est dépendante de la présence de micro-particules libérées par les cellules en apoptose (principalement les macrophages) responsables de la thrombogénicité de la plaque (**Virmani et al., 2000**).

II.4 De l'Evolution de la plaque à la rupture

II.4.1 Evolution de la plaque d'athérome

L'évolution de la pré-plaque vers la plaque d'athérome mature se fait par l'intermédiaire d'espèces chimiques exerçant un chimiotactisme, ainsi que de divers facteurs de croissance (**Bauduceau et al., 2004**).

Cela conduit à la migration des cellules musculaires lisses de la média et à leur prolifération.

Elles vont entourer petit à petit un noyau lipidique, formé de lipides, de cellules en apoptose et de cellules nécrosées.

Le phénotype des CML change de contractile à sécrétoire, ce qui aboutit à la formation de la chape fibreuse (collagène I, III, glycoprotéines, glycoaminoglycanes...).

La plaque va ensuite grossir progressivement. Ce processus va être compensé par un élargissement artériel jusqu'à ce que la plaque occupe 40% de la paroi artérielle, seuil à partir duquel l'élargissement ne suffit plus à compenser, et où la lumière artérielle rétrécit progressivement (**Bonnet,2001**).

Les dangers liés au développement découlent avant tout des complications possibles, tels que les événements thromboemboliques provenant de la rupture de la plaque, plutôt que de la présence de cette plaque et de la gêne qu'elle procure pour l'écoulement sanguin (**Paul et Baudin ,2009**).

Le risque de survenue de complications implique la solidité de la plaque. Ainsi, certaines plaques sont plus fragiles que d'autres, en particulier celles composées d'un gros centre lipidique et d'une couche fine de CML et de collagène.

Un des facteurs impliqué dans la fragilisation de la plaque est la proportion de cholestérol non estérifié dans le noyau lipidique, de par sa capacité à induire l'apoptose des macrophages, ce qui conduit à l'augmentation des dépôts lipidiques acellulaires.

La présence de cellules productrices de cytokines pro-inflammatoires (macrophages, lymphocytes T activés, cellules dendritiques, mastocytes) est également un élément déterminant dans la fragilisation de la plaque.

Ainsi, ces cytokines augmentent la production de MMP et de protéases lysant les protéines de chape fibreuse. En outre, la production d'IFN- γ par les lymphocytes T activés inhibe la production de collagène.

Enfin des facteurs extrinsèques tels que des poussées hypertensives ou un effort important peuvent conditionner la rupture de la plaque par l'intermédiaire des contraintes supplémentaires exercées sur l'appareil vasculaire à ces occasions (**Bonnet ,2005 ; Paul et Baudin ,2009**).

II. 4.2 Rupture de la plaque

Le déchirement de la plaque fibreuse aboutit au déclenchement de la cascade de coagulation. C'est le facteur tissulaire présent en abondance dans le noyau lipidique, libéré lors de l'apoptose des macrophages qui est directement à l'origine du phénomène.

Le thrombus formé peut soit se détacher de l'endothélium et aboutir à une embolie plus en aval, soit rester et boucher partiellement ou complètement la lumière artérielle, aboutissant dans ce cas à une ischémie aiguë du territoire d'aval.

Il est fréquent que des épisodes aigus de thrombose de petite ampleur suivent une évolution spontanément résolutive.

Une érosion progressive de l'endothélium peut également subvenir (dans 20 à 40 % des cas) pour aboutir au dénudement du noyau lipidique.

Ce processus semble être accéléré par l'apoptose des cellules endothéliales et la présence des cellules pro-inflammatoires (**Martine et Limon,2007**).

Au final, la très forte implication du processus inflammatoire dans l'histoire naturelle de l'athérosclérose conduit à définir le processus comme maladie inflammatoire chronique (**Micheal et al.,2014**). Les facteurs pouvant influencer sur l'évolution de l'athérosclérose sont nombreux et mettent en jeu de nombreux chemins métaboliques.

II.5 Le processus thrombotique

A la suite de la rupture ou de l'érosion de la plaque, point de départ du processus thrombotique, deux réactions hémostatiques auront lieu simultanément : (**Akoudad et Benamer, 2004**).

- ❖ L'hémostase primaire qui aboutit à la formation du thrombus plaquettaire. On y distinguera trois étape : l'adhésion, l'activation et l'agrégation plaquettaire. L'hémostase primaire prend place dans les secondes qui suivent la lésion vasculaire.
- ❖ L'hémostase secondaire ou coagulation réagit en cascade depuis l'activation du complexe facteur tissulaire-facteur VII jusqu'à la formation de la fibrine. La fibrine viendra renforcer le thrombus plaquettaire produit lors de l'hémostase primaire. Bien que ces deux évènements soient présentés comme des évènements distincts, ils sont étroitement liés. Par exemple, l'activation plaquettaire accélère la coagulation plasmatique et les produits de la cascade de coagulation, telle que la thrombine, stimulent l'agrégation plaquettaire.

Chapitre III:



III.1 Définition

Les lipides constituent une famille de molécules très particulières, c'est la quatrième grande classe de molécule des êtres vivants. Elle n'est pas définie par une structure particulière mais par des propriétés physico-chimiques.

III.2 Rôle biologique des lipides

III.2.1 Rôle énergétique

Les lipides sont indispensables au bon fonctionnement de l'organisme (Moussard, 2004).

Leur valeur énergétique est très élevée, on estime qu'un gramme de lipide fournit 9 Kcal, soit deux fois plus que les glucides et les protéines (Medina et al., 1995).

En fait l'excès des lipides est stocké sous forme de graisses constituant un compartiment de réserve énergétique, essentiellement constitué par les TG du tissu adipeux blanc.

Ces réserves énergétiques sont sollicitées en périodes interprandiales et, a fortiori, en situation de carence énergétique prolongée (Riccardi et al., 2006).

III.2.2 Rôle structurale

Les lipides contribuent à l'architecture des membranes cellulaires ainsi que celle de divers organites intracellulaires (RE ; AG et mitochondrie) (Moussard, 2004).

Ils se présentent sous forme de bicouche lipidique essentiellement constituée de phospholipides et de cholestérol.

Cette constitution membranaire permet les interactions avec les protéines membranaires à activité biologique telles que les enzymes, les transporteurs membranaires, les canaux ioniques et les récepteurs hormonaux (Moussard, 2004).

En plus les lipides fournissent des précurseurs lipidiques pour les différents médiateurs inflammatoires impliqués dans les fonctions immunitaires (Calder et Field, 2002).

III.2.3 Rôle métabolique

Les lipides contribuent à la synthèse des hormones notamment les hormones sexuelles, entrent dans la composition des neurones, facilitent la transmission des influx nerveux, donnent de la saveur aux aliments et procurent une satiété sans oublier

qu'ils représentent un matériau isolant thermique dans les tissus sous cutanés (**Martin,2002**).

De plus ils servent de moyen de transport à certaines vitamines dites liposolubles (A.D.E.K) et facilitent leur absorption (**Martin,2002**).

Les lipides permettent aussi un fonctionnement correct des systèmes circulatoires, antiinflammatoires et immunitaires (**Fleurence et Ifremer,2002**).

Les lipides servent comme activateurs de la transcription génique (stéroïdes, acide gras), cofacteur enzymatiques et transporteurs d'électrons (**Moussard,2004**).

III.3 Classification des lipides

III.3.1 Cholestérol

Le cholestérol est la substance lipidique la plus abondante du monde animal et la plus importante du point de vue métabolique et d'intérêt médical. Le cholestérol est un stérol qui a deux origines : une origine exogène (30% de l'alimentation) et une origine endogène (70% synthétisé principalement dans le foie) (**Moussard ;2004 ;Weinman et Methul,2004**).

Le cholestérol est présent dans toute les cellules et peut se présenter sous deux formes : la forme libre non associée et la forme estérifiée liée à un acide gras pour former les stérides (**Koohman et Rohm ,2003**).

C'est un composant majeur des membranes cellulaires qui contribue à leur stabilité et au maintien de leurs structures en s'intercalant entre les phospholipides. Il est également un précurseur de nombreuses molécules tel que la vitamineD3, les hormones stéroïdes, les acides biliaires, ... (**Koohman et Rohm ,2003**).

Les taux normaux du cholestérol total sont de 1.6 à 2.3 g/l, ils augmentent avec l'âge jusqu'à 2,5g/l.

Cependant l'excès de cholestérol dans le sang conduit à la formation de plaque athéromateuse sur la paroi des artères (**Weinman et Methul, 2004**). Il constitue un facteur de risque très important dans les maladies cardiovasculaires, principalement l'IDM.

III.3.2 Triglycérides

Ce sont des glycérides composés d'une molécule de glycérol dont les trois fonctions alcool sont estérifiées par trois acides gras semblables ou différents.

Les acides gras qui entrent dans la composition des TG sont caractérisés par leur longueur de chaînes qui peut comporter de 4 à 14 atomes de carbones (**Moussard, 2004**).

Les TG sont des graisses neutres de molécules volumineuses très légères et les moins mouillables, essentiellement portés par les VLDL et dépendent en grande partie du métabolisme des sucres (**Moussard, 2004**).

Les TG ont un rôle de stockage et constituent une réserve d'énergie très importante, cette réserve est stockée dans les cellules du tissu adipeux qui comporte 75% des TG. Les TG proviennent des lipides alimentaires ou synthétisés dans le corps à partir d'autres sources énergétiques telles que les carbohydrates (**Roover, 2007**).

Le taux normal des TG est inférieur à 1.4 g/l alors que des niveaux élevés de TG représentent un de risque indépendant pour les maladies cardiovasculaires (**Saïl et Taki.,2007**).

L'élévation de 1mmol/l augmente ce risque de 15% chez les hommes et de 30% chez les femmes (**Terry et al., 2007**).

Dans le sang, les lipides circulants, dont le cholestérol, ne sont pas solubles dans l'eau, ils sont portés par des protéines qui sont solubles (les lipoprotéines) et assurés leurs transports par les trois voies suivantes (**Andreelli et Jacquier ,2006**).

- La voie entéro-hépatique : permettant le transport des lipides exogènes de l'intestin vers le foie.
- La voie d'apport : ou transport centrifuge des lipides du foie vers les tissus périphériques.
- La voie de retour : ou transport centripète du cholestérol des tissus périphériques vers le foie, permettant son excrétion biliaire.

III.4 Mécanisme physiopathologique des lipides dans l'athérogénèse de l'IDM

III.4.1 Rôle athérogène de LDL

III.4.1.1 Pénétration et rétention des LDL dans l'intima

Les LDL contiennent l'apoB100, et du cholestérol, en proportions différentes, favorisant le processus athéroscléreux au cours de toutes ses étapes clés : initiation, progression et rupture (**Born et al., 2000 ; Libby,2002**).

La traversée de l'endothélium vasculaire par les LDL et sa rétention initient le processus d'athérogénèse.

Suite à leur pénétration et leur rétention préférentielle, ces lipoprotéines athérogènes s'accumulent dans l'espace sous-endothélial, déclenchant le recrutement et l'infiltration de monocytes circulants dans l'intima et conduisant à la constitution de stries lipidiques (**Bonnet, 2005**).

L'accumulation des LDL au niveau intimal reflète un déséquilibre entre leurs flux d'entrée et de sortie.

Ce flux résulte d'une augmentation de la perméabilité endothéliale, d'une diminution de celle du média, de la présence de protéoglycanes ou de collagène qui fixe les LDL, de la dégradation irréversible des LDL ou d'une combinaison de tous ces processus (**Bauduceau et al., 2004 ; Paul et Baudin, 2009**).

III.4.1.2 Modification des LDL

Les LDL subissent des modifications qui entraînent un changement de conformation de l'apoB, la perte de reconnaissance par leurs récepteurs normaux et leur captation par d'autres récepteurs, dits éboueurs (scavenger) qui, ne sont pas sous le contrôle négatif du contenu intracellulaire en cholestérol (**Bruckert, 2005**).

III.4.1.3 Oxydation des LDL au niveau intimal

L'oxydation des LDL est une étape essentielle du processus athéroscléreuse qui se produit majoritairement in situ, dans la paroi artérielle (**Beaudeau et al., 2006**) au contact des cellules endothéliales, des cellules musculaires lisses ou des macrophages.

- Phase d'initiation : les radicaux libres s'attaquent aux lipides, surtout aux acides gras polyinsaturés qui sont particulièrement vulnérables du fait de leurs doubles liaisons.

La source de ces radicaux libres est intracellulaire (**Beaudeau et al., 2006**).

- Deuxième phase : il y a propagation de ces modifications chimiques aux autres lipides selon une réaction en chaîne avec attaque des acides gras dans un ordre aléatoire. La propagation du phénomène dépend en partie de l'enzyme PAF-AH (Platelet Activating Factor-Acetylhydrolase) ou de la lipoprotein-associated phospholipase A2 qui est une enzyme principalement associée aux LDL (**Paul et Baudin, 2009**).

- Troisième phase : la dégradation et la libération de fragments lipidiques entraîne la formation de peroxydes lipidiques dont l'accumulation peut être directement cytotoxique, mais ce sont surtout leurs produits de dégradation, en particulier les aldéhydes, qui le sont (**Gimbrone et al.,2000**).
- Quatrième phase : Les aldéhydes formés se lient aux résidus lysine de l'apoB100 qui est le ligand clé du récepteur cellulaire des LDL et modifient dans un premier temps son activité physiologique puis sa dégradation, entraînant ainsi une perte de la reconnaissance par le récepteur des LDL natives et lui conférant la capacité de se lier au récepteur scavenger (**Paul et Baudin ,2009**).

III.4.2 Rôle athérogène de Lp (a)

La Lp(a) ne différant des LDL que par la présence de l'apo (a), son effet pathogène peut s'exercer par des mécanismes similaires à ceux décrits pour les LDL.

L'un des mécanismes les plus importants au cours des premières étapes de l'athérogènes est l'infiltration des lipoprotéines plasmatiques à travers l'endothélium et surtout leur rétention au sein de la paroi artérielle (**Spence,2010**).

Leur influx dépend de leur concentration et de leur taille. La Lp(a), comme les LDL, est détectable dans la paroi artérielle, principalement associée aux lésions athérosclérotiques (**Spence,2010**). Ont extrait une quantité de Lp(a) deux fois plus importante, à partir du tissu aortique, avec des lésions que d'aortes saines.

III.4.3 Rôle anti-athérogène des HDL

Les lipoprotéines de haute densité exercent un effet protecteur, dans le développement De l'athérosclérose .

Elles permettent le retour du cholestérol des tissus périphériques vers le foie, et peuvent également prévenir l'oxydation des LDL et le processus inflammatoire qui l'accompagne (**Vanlenten et al .,2001 ; Ferrières,2011**), avec comme conséquences biologiques :

- une diminution de leur capture par les macrophages, retardant ainsi la transformation de ces derniers en cellules spumeuses
- une cytotoxicité moindre vis-à-vis des cellules de la paroi artérielle

- une libération moins importante de certains facteurs d'activation qui interviennent dans l'adhésion, la migration des monocytes et leur transformation en macrophages
Plusieurs mécanismes ont été proposés pour rendre compte de ce pouvoir protecteur :
- Les phospholipides des HDL entrent en compétition avec ceux des LDL lors des Phénomènes d'oxydation.

III.4.4 Rôle des TG

Les différentes études épidémiologiques ont établi le rôle indépendant des TG dans la pathogenèse des maladies cardiovasculaires, cependant le mécanisme des TG dans le processus athéroscléreux requiert une explication parce que les TG eux même n'entrent pas dans la composition de la plaque athérosclérotique mais ils ont un rôle indirect dans la pathogénèse de l'athérosclérose, ceci en relation avec les autres fractions lipidiques (HDL,LDL, particules riches en TG) et en relation avec le système de la coagulation (Miller, 1998 ; Terry et al.,2007).

III.4.4.1 Mécanisme en relation avec les particules riches en TG

Les TG sont transportés dans le sang par les VLDL, les chylomicrons et leurs remnants. (ces particules riches en TG sont capable, malgré leurs taille, de pénétrer dans l'espace de l'intima où ils seront digérées par les macrophages qui se transforment en cellules spumeuses athérogènes (Riccardi et al.,2006).

L'augmentation des TG s'accompagne d'une augmentation des VLDL, ce qui induit à un profile lipidique anormale contribuant aux processus d'athérosclérose.

En plus la taille des VLDL et des chylomicrons est progressivement réduite par la lipoprotéine lipase, facilitant leur infiltration dans la paroi artérielle et enrichissant leur contenu en ester de cholestérol qui amène plus de cholestérol dans la paroi artérielle (Saïl et Taki.,2007).

III.4.4.2 Mécanisme en relation avec les HDL

Grâce à la CEPT, les HDL échangent des ester de cholestérol contre les TG des VLDL, ceci s'accompagne d'une lipolyse des HDL riche en TG et induit la formation des HDL petites et denses avec une diminution des concentrations du cholestérol HDL (Riccardi et al.,2006).

Ces HDL ne sont pas capable de participer au transport reverse du cholestérol, donc une hypertriglycéridémie entraîne une diminution du cholestérol HDL (**Das 2003., Saïl et Taki.,2007**).

III.4.4.3 Mécanisme en relation avec les LDL

L'augmentation des TG circulantes entraîne une diminution de la taille des LDL, cela concerne les LDL petites et denses (**Das 2003 ;Riccardi et al.,2006**).

Les VLDL riches en TG se transforment en LDL avec échange de TG. Le catabolisme de ces LDL riches en TG est ralenti en raison d'une affinité moindre pour le récepteur et ainsi elles sont plus susceptible de s'oxyder et d'attribuer au processus athérogène (**Saïl et Taki.,2007**).

III.4.4.4 Théorie postprandiale

(**Patsch et al.,1992**) démontre que les valeurs postprandiales élevées des TG sont prédictives du risque coronarien. Ces valeurs sont associées au dysfonctionnement endothélial (**Andreson ; 2001**) et aux altérations thrombogéniques du système de la coagulation (**Golay, 2000**).

Encore il a été démontré que les valeurs postprandiales des particules riches en TG restent élevées, cela est du au ralentissement de leur catabolisme et ainsi leur relation à l'athérosclérose (**Nitenberg et al.,2006**).


III.4.4.5 Mécanisme en relation avec le système de coagulation

De récentes données établissent une relation entre les taux de triglycérides et les altérations du système de coagulation, ainsi que des données cliniques sont en faveur d'un rôle pathogène des triglycérides dans les troubles de l'hémostase tant au niveau veineux qu'au niveau artériel (**Bruchert ,2000**).

L'augmentation des triglycérides est associée avec celle de plusieurs facteurs de la coagulation (**Gris,2001**) retrouve une corrélation constante entre la triglycéridémie et le facteur VII dans une population dyslipidémique, accompagné d'une activation des complexes phospholipidiques de ce même facteur .

Il existe aussi une augmentation du facteur VIII et de l'activité coagulante du facteur X (**Bruchert ,2000**).

Chapitre IV :



L'ENZYME DE
CONVERSION DE
L'ANGIOTENSINE (ACE)

IV.1 Structure de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE)

L'ACE est une enzyme ubiquitaire de distribution très large. L'ACE est une métallo-enzyme à zinc elle appartient à la famille des carboxypeptidases (**Chalghoum et al.,2010**), et c'est la présence de l'atome de zinc et du chlore qui, modifiant la conformation allostérique du site actif, lui donne sa spécificité pour les substrats dipeptidiques.

On lui connaît de nombreux substrats : angiotensine I, bradykinine, enképhaline.

Des inhibiteurs spécifiques de l'ACE ont été développés et l'administration à long terme de ces inhibiteurs réduit significativement l'hypertrophie de la média et ralentit le développement de l'athérosclérose.

La séquence complète en acides aminés de l'ACE a été déterminée. Elle existe sous trois formes: une forme membranaire, pourvue de peptide d'ancrage, de poids moléculaire 160 Kda; une forme circulante soluble légèrement plus petite, de PM 140 Kda, et une forme testiculaire de PM 90 Kda .

L'ACE est une protéine hautement glycosylée (les sucres représentent selon les formes 20 à 30% du poids moléculaire de l'enzyme).

L'ACE est synthétisée sous forme d'un précurseur avec un peptide signal qui est clivé pour donner la molécule mature.

IV.2 Le gène de L'ACE

La localisation du gène de l'ACE est sur le chromosome 17 en position 17q23 (**Cambien et sourbier, 1995**).

Son clonage et son séquençage ont permis l'étude de sa structure. Le gène mesure 21kb, comporte 26 exons et 25 introns.

La longueur des exons varie de 88 pb (exon 16) à 481 pb (exon 26). La taille des introns varie de 150 pb (introns 17 et 25) à 2000 pb (intron 20). Son transcrit mature, ayant une taille de 4.3 Kb, est traduit en un peptide de 1340 acides aminés (**Cambien et al.,1992**).

IV.3 Le polymorphisme de L'ACE

Le clonage de l'ADNc de l'ACE a permis d'identifier un polymorphisme d'Insertion (I)/Délétion (D) d'un fragment intronique de 287 pb, riche en séquence Alu, au sein de l'intron 16. L'insertion correspond à une séquence Alu répétitive de 287 pb (**Sourbier,1988**).

IV. 4 Le système rénine-angiotensine (SRA)

Le système rénine-angiotensine (SRA) est physiologiquement important par son effet régulateur de l'état de constriction des vaisseaux et du volume plasmatique. Il fait intervenir plusieurs protéines dans la plasma et concourt à la formation d'angiotensine II circulante qui va directement agir ensuite sur de nombreux tissus cibles (**Démolis,1998 ; Michel,2004**).

Parallèlement à cette formation d'angiotensine II circulante, un certain nombre de faits expérimentaux suggèrent que celle-ci pourrait être générée aussi dans les tissus eux-mêmes. Cette notion conduit ainsi au concept de SRA tissulaire en plus du SRA circulant.

IV.5 Rôle de l'ACE dans le système rénine-angiotensine

L'ACE est un composant important de SRA, impliquée dans le maintien de la pression artérielle et l'équilibre hydrominéral par différents mécanismes tels la vasoconstriction, la libération de l'aldostérone suite à une rétention du sodium et de l'eau, la régulation de l'équilibre sanguin intra-rénal, la stimulation de la soif et la libération de la vasopressine et des catécholamines (**Damy et al.,2007**).

En plus, l'ACE, présente en forte concentration sur les surfaces épithéliales avec d'autres composants du SRA, est impliquée en partie dans l'équilibre hydrominéral au niveau de ces surfaces: fluide/membrane.

IV. 6 Mécanisme d'athérogénéicité de l'ACE

Un taux élevé d'ACE dans le plasma ainsi que dans les parois des vaisseaux favoriserait la formation d'angiotensine II et la dégradation de la bradykinine.

Cette situation provoque une vasoconstriction chronique ou potentialise la réponse aux stimuli vasoconstricteurs et inhibe la production de molécules vasodilatatrices.

Les molécules d'angiotensine II générées ont aussi des effets sur la croissance cellulaire, par l'intermédiaire de nombreux médiateurs comme certains facteurs de croissance des cytokines.

Ainsi, les molécules d'angiotensine II sont capables de favoriser la prolifération des cellules musculaires lisses et indirectement le remodelage de la matrice extracellulaire des vaisseaux.

Ces phénomènes expliquent l'intérêt potentiel du gène de l'ACE et de son polymorphisme ID comme acteur indirect dans les maladies cardiovasculaires tel que l'athérosclérose coronaire (**Mehri et al.,2005 ; Ribichini et al.,2006**).

IV.7 L'ACE et l'infarctus du myocarde

Les syndromes coronariens aigus (SCA) constituent un vrai problème de santé publique. Ils sont classés parmi les causes majeures de mortalité dans les pays industrialisés.

L'athérosclérose coronaire constitue la principale étiologie de ces pathologies polygéniques et multifactorielles (**Bennouar et al.,2004 ; Flavio et al.,2006 ; Chalhoun et al.,2010**) parmi eux L'IDM.

En plus des facteurs de risque cardiovasculaires classiques (âge, sexe, ménopause, diabète, hypertension artérielle , tabac...), l'élévation sous contrôle génétique de l'activité de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ECAI) constitue un élément supplémentaire du risque cardiovasculaire (**Chalhoun et al., 2011 ; Chen et al.,2012**).

En 1992, (**Cambien et al .,1992**) dans une étude ECTIM avaient identifié le génotype DD du gène de l'ECA comme étant prédisposant à l'IDM.

De plus, certains auteurs ont montré l'existence d'une relation entre le génotype DD et un IDM précoce chez les individus de sexe masculin(**Cambien et al., 1994; Petrovic et al., 2004**).

Des études d'associations ayant été entreprises dans différentes ethnies avaient montré une prédominance du génotype DD chez les patients atteints d'IDM (**Bautista et al., 2004; Matabalaguer et al, 2004**).

Ainsi que, une fréquence élevée de l'allèle D entraînant une augmentation du risque de développer un IDM (**Hooper et al., 2002; Fukazawa et al., 2004; Karaali et al., 2004**).

Par ailleurs, il a été démontré que l'expression du gène de l'ECA serait corrélée à l'activité de l'ECA, et par conséquent à la concentration plasmatique de l'angiotensine II.

Ainsi, le génotype DD est associé à une augmentation de la concentration plasmatique d'ECA (**Chalhoun et al., 2011 ; Chen et al.,2012**).

Chapitre V :



Introduction

La lipoprotéine lipase (LPL) est une glycoprotéine synthétisée par de nombreux tissus parenchymateux, incluant les tissus adipeux, musculaires et cardiaques .

Son activité biologique réside toutefois à la surface luminale des capillaires sanguins où elle s'accroche à l'héparansulfate des protéoglycans de l'endothélium et catalyse l'hydrolyse des triglycérides transportés par les chylomicrons et les lipoprotéines de très basse densité (VLDL) (**Bergeron et al.,1991 ; Andreelli et Jacquier ,2006**)

Cette activité lipolytique constitue l'étape limitante du catabolisme intravasculaire des triglycérides et du transfert de ces acides gras vers les tissus périphériques, et est également essentielle à la maturation de l'ensemble des lipoprotéines plasmatiques.

V.1 Le gène de la LPL

Le gène de la LPL humaine est présent en une seule copie, localisée dans la région p22 du chromosome 8 (**Bergeron et al.,1991**).

D'une longueur approximative de 30 (kb), il contient 10 exons (**Wion et al.,1987 ; Bergeron et al.,1991**) . Outre une partie non codante (extrémité 5'), l'exon 1 fournit la séquence responsable d'un peptide signal de 27 acides aminés et des deux premiers acides aminés de la protéine .

Les exons 2 à 9 codent pour le reste de la protéine mûre, longue de 448 acides aminés.

L'exon 10 correspond à la partie terminale de l'ARN m (extrémité 3', non codante). En amont du gène, on retrouve des séquences comparables aux éléments promoteurs TATA et CAAT, et quatre sites pouvant correspondre à des signaux d'initiation de la transcription ont été rapportés.

Des éléments qui pourraient avoir un effet régulateur sur son expression en présence de calcium, de TNF et de glucocorticoïdes, ou qui pourraient contrôler son expression dans les adipocytes, semblent également présents .

V.2 Synthèse et maturation

La LPL est composée de 448 acides aminés (**Murthy et al., 1996**). La traduction à partir de l'ARNm de la LPL s'effectue dans le RE.

La première modification post-transcriptionnelle de l'enzyme est sa glycosylation qui débute avec l'addition d'un oligosaccharide dans le RE.

La protéine est ensuite transportée dans l'appareil de Golgi où elle sera modifiée jusqu'à sa maturation complète, sous forme homodimérique.

La nature du compartiment dans lequel la LPL se dimérise pour acquérir sa forme active, à savoir le RE ou le Golgi, fait toujours l'objet d'un débat.

À sa sortie de l'appareil Golgi, la LPL est dirigée vers les vésicules sécrétoires. Elle sera ensuite soit transportée vers les lysosomes pour dégradation intracellulaire soit elle sera sécrétée.

La LPL sécrétée sera alors transloquée à des sites HSPG fonctionnels à la surface luminale des cellules endothéliales des capillaires où elle jouera son rôle physiologique d'hydrolyse des TG des lipoprotéines circulantes.

Pour être active, elle nécessite aussi un cofacteur, l'apoCII. La LPL mature contient environ 12% d'hydrates de carbone. Certaines études suggèrent aussi que la LPL puisse être une glycoprotéine sulfatée.

Cette sulfation, qui s'inscrit dans la régulation post-traductionnelle de l'enzyme, pourrait jouer un rôle dans l'ancrage de l'enzyme à la membrane plasmique.

V.3 Polymorphisme du gène de la LPL

A ce jour, plus d'une centaine de variations génomiques du gène LPL ont été décrites ces variations sont l'un des facteurs impliqués dans l'hypertriglycémie, les maladies coronariennes et de la pancréatite

D'après des études épidémiologiques du génome humain, (de MEDLINE et EMBASE) utilisant les termes de recherche spécifiques dans les polymorphismes du gène de la LPL et risque de développer une maladie cardiovasculaire. Les chercheurs ont évalué les associations entre 7 polymorphismes de LPL et fractions lipidiques et risque de maladie coronarienne (Malygina et al., 2001 ;Sagoo et al., 2008 ; Tanguturi,2013).

V.4 Relation de la LPL avec les maladies cardiovasculaires

Lipoprotéine lipase (LPL) est une enzyme clé dans le métabolisme et leur gène c'est un candidat majeur pour maladies coronaire.

Des études ont évalué l'association entre les MCV et les taux circulants de lipides et trois variations du gène LPL. La première est une transition A>G dans l'exon 6, ce qui engendre la substitution de l'asparagine 291 par une sérine (p.Asn291Ser). La deuxième est aussi une substitution A > G au niveau du codon 9 de l'exon 2, provoquant la substitution de

l'acide aspartique par l'asparagine (p.Asp9Asn). Ces deux variations ont été associées à des taux de triglycérides élevés et des taux réduits de HDL-cholestérol (**Sahoo et al.,2008**). Beaucoup d'études mais pas toutes ont rapporté une association significative entre ces deux variations du gène LPL et le risque de MCV (**Wittrup et al.,2006**) . La troisième variation, p.Ser447X, consiste en une substitution de la sérine en position 447 par un codon stop, ce qui tronque la protéine des deux derniers acides aminés de la partie carboxy-terminale .Elle a été associée à une diminution du taux de triglycérides, une augmentation du taux de HDL-cholestérol, et une diminution du risque de maladies cardiovasculaires (**Sahoo et al.,2008**).

L'étude des génotypes de LPL confirme l'existence d'interrelation étroite entre la forte densité des lipoprotéines de cholestérol et de triglycérides (**Sahoo et al.,2008 ; Jelassi et al.,2012 ; Tanguturi,2013**).

Partie II :



Chapitre I :



I. Recrutement des individus

Notre étude est une étude transversale de type cas témoin. Le recrutement a concerné 58 individus répartis en deux groupes, une population de malade présentant un IDM (n=29) et une population de référence(témoins,n=29).

I.1 Population malade

L'étude que nous avons entreprise regroupe 29 sujets de l'extrême West algérien présentant un infarctus du myocarde (IDM) sélectionnés parmi les patients admis au sein du service de cardiologie au niveau du Hôpital Universitaire de Tlemcen.

✓ Critère d'inclusion :

- 29 malades ayant un infarctus du myocarde diagnostiqué par des médecins cardiologues
- Sujets âgés de 40-86 ans
- Visant les deux sexes

✓ Critère d'exclusion :

- Sujets non consentant

I.2 Population témoin

Les sujets témoins sont en nombre de 29, recruter au niveau de notre laboratoire de recherche

✓ Critère d'inclusion:

- 29 sujets sains des deux sexes
- Sujets âgés de 25 à 75 ans

✓ Critère d'exclusion :

- Les sujets qui sont exclus de l'étude sont :
- Sujets présentant des antécédents personnels ou familiaux de maladies cardiovasculaires (IDM, AVC)
- Sujets présentant des pathologies entraînant une augmentation des taux des paramètres d'étude (Diabète, HTA, maladies inflammatoires, dyslipidémies ...)
- Sujets fumeurs
- Sujets sous traitement médical
- Femmes enceintes

Chapitre II :



II.1 Questionnaire

Un questionnaire clinique comprenant toutes les données nécessaires est établi pour la population d'étude. Tous les renseignements nécessaires sont enregistrés dans ce questionnaire après une consultation du dossier médicale du malade et un interrogatoire du cas témoins réalisé par nous-même (Annexe).

II.2 Prélèvement sanguin

Le prélèvement sanguin s'effectue selon certains critères :

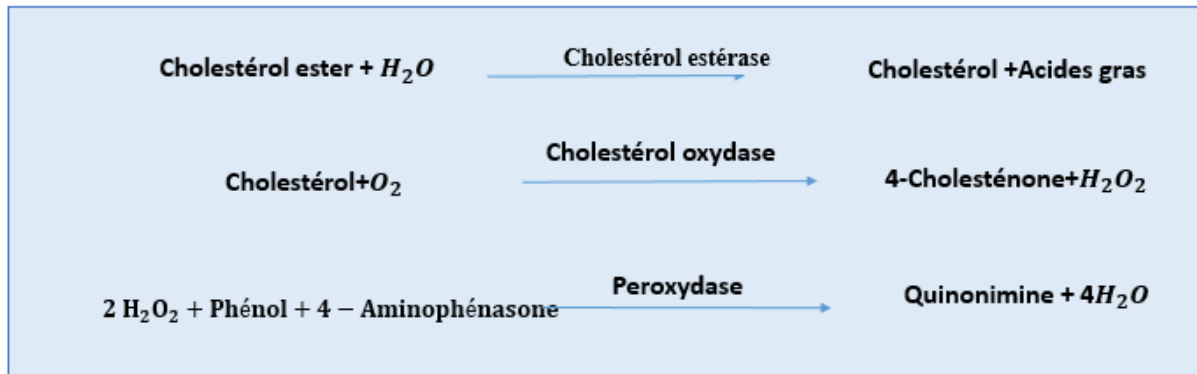
- Le prélèvement se fait systématiquement à chaque hospitalisation d'un patient IDM
- Les sujets doivent être à jeun (jeun de 12 heures)
- Tous les prélèvements s'effectuent avec pose de garrot
- Les prélèvements sont réalisés dans deux tubes : EDTA et Hépariné
- Le tube hépariné est centrifugé à 4000 tr/mn pendant 10 mn le jour même du prélèvement, le sérum est divisé en trois tubes secs étiquetés pour le dosage des paramètres lipidiques et le dosage de glycémie au sein de notre laboratoire de recherche
- Le tube EDTA est conservé dans le congélateur pour l'extraction de L'ADN pour l'étude moléculaire

II.3 Méthode de dosage des différents paramètres biologiques

L'étude comporte le dosage des différents paramètres biologiques faisant l'objet de notre étude : cholestérol , Triglycérides , glycémie.

II.3.1 Dosage du Cholestérol : Selon la fiche technique spinreact**II.3.1.1 Principe**

Le cholestérol présent dans l'échantillon donne lieu à un composé coloré, suivant la réaction suivante :



L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de cholestérol présent dans l'échantillon testé

Echantillon : Plasma

II.3.1.2 Mode opératoire

	Blanc	Modèle	Echantillon
RT (mL)	1.0	1.0	1.0
Modèle (μL)	–	10	–
Echantillon (μL)	–	–	10

- Mélanger et incuber pendant 10 minutes à température ambiante.
- Lire l'absorbation (A) à 505 nm du étalon et l'échantillon, en comparaison avec le blanc du réactif.

II.3.1.3 Calcule

La concentration du cholestérol plasmatique est calculée par la formule suivante :

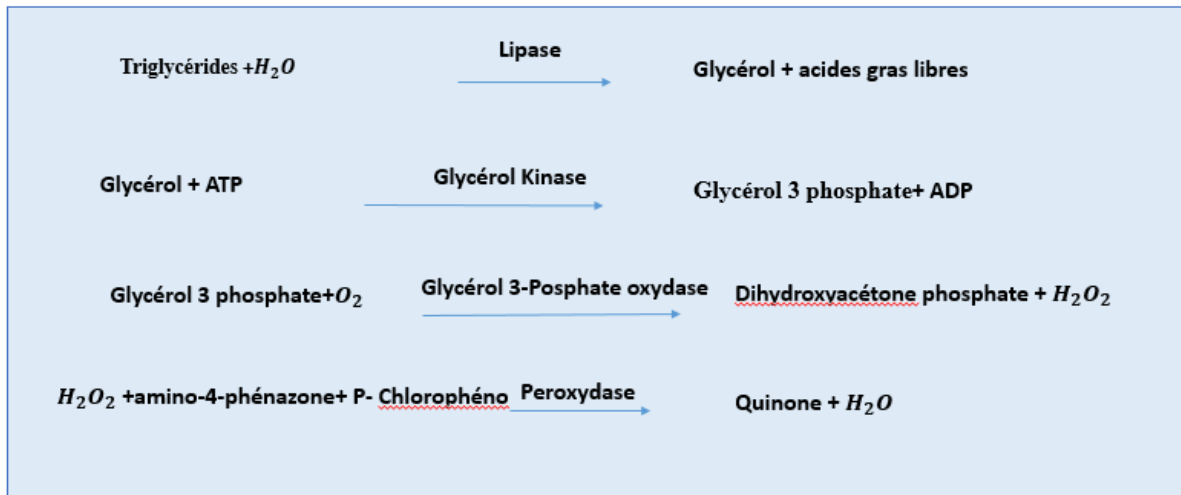
$$[\text{cholestérol}] = \frac{(A) \text{ échantillon}}{(A) \text{ (étalon)}} \times 200 [\text{étalon}] = [\text{mg/dl}]$$

Facteur de conversion: mg/dL x 0,0258 = mmol/L.

II.3.2 Dosage des Triglycérides : Selon la fiche technique spinreact

II.3.2.1 Principe

Les triglycérides sont déterminés après une hydrolyse enzymatique par les lipases. L'indicateur est une quinone formée d'après les quatre réactions suivantes :



Echantillon : Plasma

II.3.2.2 Mode opératoire

	Blanc	Etalon	Echantillon
RT (ml)	1.0	1.0	1.0
Etalon (μL)	–	10	–
Echantillon (μL)	–	–	10

- mélanger et incuber les tubes pendant 10 min à température ambiante.
- Lire l'absorbance (A) de l'échantillon et de l'étalon contre le blanc à 505 nm dans les 30 minutes.

II.3.2.3 Calcule

La concentration des triglycérides plasmatique est calculée par la formule suivante :

$$[\text{triglycérides}] = \frac{(A) \text{ échantillon}}{(A) \text{ (étalon)} \times 200} [\text{étalon}] = [\text{mg/dl}]$$

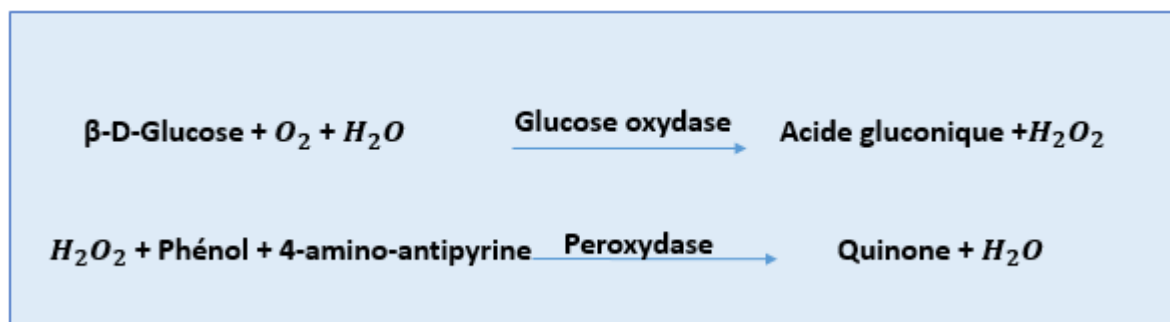
Facteur de conversion: mg/dL x 0,0113 = mmol/L.

II.3.3 Dosage de Glycémie : selon la fiche technique chronolab

II.3.3.1 Principe

Le glucose plasmatique est déterminé par la méthode enzymatique et colorimétrique en présence du glucose oxydase (GOD). Le glucose est oxydé en acide gluconique et peroxyde d'hydrogène. Ce dernier, en présence de peroxydase et de phénol, oxyde un chromogène (le 4- amino-antipyrine) incolore en couleur rouge à structure

quinoneimine. La coloration obtenue est proportionnelle à la concentration en glucose présente dans l'échantillon. La lecture se fait à une longueur d'onde de 505 nm (Kit Chronolab).



II.3.3.1 Mode opératoire

	Blanc	Etalon	Echantillon
RT (ml)	1.0	1.0	1.0
Etalon (μL)	–	–	–
Echantillon (μL)	–	–	10

II.3.3.2 Calcule

La concentration de la glycémie est calculée par la formule suivante :

$$[\text{Glucose}] = ((A) \text{ échantillon}) / ((A) (\text{étalon}) \times 5.5 \text{ mmol/l } [\text{étalon}]) = [\text{mmol/l}]$$

Facteur de conversion : concentration en mmol/l divisé par 0.555 donne la concentration en mg/dl.

Le dosage des paramètres biologiques étaient réalisés au niveau de laboratoire Physiologie, physiopathologie et biochimie de la nutrition « PPABIONUT » Tlemcen.

II.4 Extraction de l'ADN par la technique NaCl (Salting out)

La technique d'extraction d'ADN par le NaCl (Miller et al. 1989) a été choisie en raison de sa rapidité, sa facilité ainsi que l'absence du risque d'intoxication par des produits dangereux tels que le phénol. Cette technique comporte les étapes suivantes :

II.4.1 Lyse des globules rouges

Après décongélation au bain marie à 37°C, la lyse des globules rouges est réalisée en complétant le volume de sang avec une solution hypotonique TE 10/10 (Tris/HCl 10mM et EDTA 10mM ; pH = 8.0). Après lavage, les tubes sont mis dans la glace pendant 30 minutes

(l'action conjuguée du Tris et du froid provoque un choc hypotonique conduisant à l'éclatement des globules rouges ayant une membrane fragile.) puis centrifugés à 2500 tours/min pendant 15min. la centrifugation quand à elle permet de séparer le surnageant qui contient les débris de globules rouges des globules blancs qui sont précipités au fond du tube formant un culot.

Cette opération de lavage est répétée plusieurs fois jusqu'à l'obtention d'un culot blanchâtre qui correspond aux globules blancs.

II.4.2 Lyse des globules blancs

Le culot de leucocytes est traité par 5ml de solution de lyse des globules blancs (Tris/HCl 10mM ; EDTA 0.1M et SDS 0.5% ; pH = 8.0). 100µl de protéinase K à 20 mg/ml sont additionnés pour digérer les protéines associées à l'ADN nucléaire. Après homogénéisation, le mélange est incubé au bain-marie à 37°C pendant une nuit. L'EDTA est un chélateur d'ions bivalents inhibant l'activité des DNases et le SDS est un puissant détergent lysant les membranes cellulaires et dissociant les complexes d'acides nucléiques.

II.4.3 Précipitation de l'ADN

Deux millilitres de NaCl 5M sont ajoutés dans chaque tube. Après une centrifugation de 10min à 4000 tours/min, le surnageant contenant l'ADN est transféré dans un autre tube et est précipité avec deux volumes d'éthanol absolu froid. L'ADN est visible à l'œil sous forme de filaments formant une méduse. Cette dernière est récupérée et ensuite lavée avec une solution d'éthanol à 70% pour se débarrasser des traces éventuelles de sels, puis séchée et dissoute dans des tubes eppendorf en présence de 100 à 600µl de TE10/1 (Tris/HCl 10mM et EDTA 1mM ; pH = 8.0) selon la taille de la méduse. L'ADN est dissout totalement dans ce tampon sous agitation douce à +4°C pendant plusieurs jours.

II.5 Dosage de l'ADN

Le dosage de l'ADN est effectué par la mesure de la densité optique par spectrophotométrie d'un aliquote dilué au 1/100 (20µl d'ADN + 1980µl d'eau distillée stérile). Une première lecture à une longueur d'onde de 260nm nous permet d'estimer la

densité optique des acides nucléiques. Une seconde lecture est effectuée à une longueur d'onde de 280nm afin de déterminer une éventuelle contamination par les protéines.

Pour avoir un critère de pureté indicatif, le rapport de DO_{260nm}/280nm est établi. Il doit être compris entre 1.5 et 2. Une valeur inférieure à 1.5 témoigne d'une contamination par les protéines, et une valeur supérieure à 2 d'une contamination par les sels. Une unité de DO à 260 nm correspond à une concentration d'ADN double brin à 50µg/ml d'ADN.

L'extraction et le dosage de l'ADN étaient réalisés au niveau de laboratoire de Valorisation des actions de l'homme pour la protection de l'environnement et application en santé publique Tlemcen.

II.6 Méthodes statistiques

Toutes les analyses ont été réalisées grâce au MINITAB/version 16 et Excel 2013.

Les résultats sont présentés en valeur absolues et en pourcentage pour les variables qualitatives et par moyennes +/- écart types pour les variables quantitatives. Les comparaisons entre les variables qualitatives ont été réalisées à l'aide du chi-deux et les comparaisons entre les variables quantitatives ont été réalisées à l'aide du test de Student. Le seuil de significativité étant fixé à P= 0.05.

Chapitre III :



III.1 Données descriptives et anthropométriques de la population

Notre étude est transversale de type cas- témoins .Le tableau 2 résume les données descriptives et anthropométriques de la population échantillonnée.

Tableau 2 : Données descriptives et anthropométriques de la population D'étude

Données descriptives	Témoins	Cas	P
Âge (m±ET ; ans)	43.66 ± 10.41	63.59 ± 11.26	0.000
Sexe			0.01
Homme (%)	48.28%	79.31%	
Femme (%)	51.72%	20.69%	
IMC (m±ET ; Kg/m2)	23.34 ± 1.95	24.88 ± 2.54	0.02
Homme	23.25 ± 2.23	24.92 ± 2.30	
Femme	23.42 ± 1.72	24.75 ± 3.59	
Tension artérielle (m±ET ; mmHg)			
TAS	118.62 ± 7.43	142.76 ± 15.33	0.000
TAD	77.93 ± 6.75	83.79 ± 6.22	0.02
Hypertendues (%)	0%	68.96%	0.000
Homme (%)	0%	69.56%	
Femme (%)	0%	66.66%	
Fumeurs (%)	0%	51.72%	0,000
Diabétiques (%)	0%	65.52%	0.000

(m ± ET) moyenne ± écart type

III.1.1 Sexe :

Il y a une dominance du sexe masculin dans la population malade, 23 hommes (79,31%) et 6 femmes (20.69%), pour les témoins la répartition selon le sexe est de 15 femmes (51.72%) et 14 hommes (48.28%).

III.1.2 Age :

La moyenne d'âge de la population malade était de 63.59 ± 11.26 extrêmes entre (45-86 ans), celle des témoins était de 43.66 ± 10.41 extrêmes entre (28-73ans).

Le tableau trois rapporte la répartition de la population par tranches d'âges.

La tranche d'âge la plus concernée par l'IDM est celle des 46 – 55 ans avec une fréquence masculine égale à 27.58%, cette fréquence reste sensiblement la même dans la tranche des 56 – 65 ans (24.13%).

Pour le sexe féminin la fréquence la plus élevée se situe dans la tranche des 70 ans et plus et est de (10.34%).

Tableau 3 : Répartition de la population D'étude en fonction de la tranche d'âge

Tranches d'âge	Témoins		Cas	
	H	F	H	F
25 – 35	6.90%	17.25%	0%	0%
36 – 45	10.35%	20.68%	3.45%	0%
46 – 55	20.68%	13.79%	27.58%	0%
56 – 65	6.90%	0%	24.13%	6.90%
66 – 75	3.45%	0%	17.25%	3.45%
Plus de 75	0%	0%	6.90%	10.34%

III.1.3 Indice de masse corporelle (IMC)

La moyenne de l'IMC globale des cas était de 24.88 ± 2.54 est légèrement supérieure à celle des témoins, d'une moyenne de 23.34 ± 1.95 .

Pour les hommes la moyenne de l'IMC des cas était de $24,92 \pm 2,30$ supérieure à celle des témoins, d'une moyenne de 23.25 ± 2.23 et pour les femmes la moyenne de l'IMC des cas était de 24.75 ± 3.59 supérieure à celle des témoins d'une moyenne de 23.42 ± 1.72 (tableau 2).

La répartition de l'IMC montre 41.38% des malades ont un IMC normal inférieur à 25 34.48% des hommes vs 6.90% des femmes et 58.62% ont un surpoids avec dominance masculine de 44.83% vs 13.79% pour les femmes.

Les témoins 75.86% ont une IMC normale et un ratio de 24.14% de surpoids, on remarque une légère augmentation du ratio entre les hommes et les femmes avec (13.79%) vs (10.35%) successivement et absence de l'obésité pour les deux (tableau 4). On note une différence significative entre les cas et les témoins ($P=0.02$).

Tableau 4 : La répartition des catégories d'IMC en fonction du sexe ratio chez la population générale

IMC	Témoins		Cas	
	H	F	H	F
IMC < 25	34.48%	41.38%	34.48%	6.90%
25 - 30	13.79%	10.35%	44.83%	13.79%
IMC > 30	0%	0%	0%	0%

III.1.4 Tension artérielle :

La moyenne de la tension artérielle systolique des cas était de 142.76 ± 15.33 supérieure à celle des témoins avec une moyenne de 118.62 ± 7.43 . on note une différence significative ($p < 0.000$).

La moyenne de la tension artérielle diastolique des cas était de 83.79 ± 6.22 est supérieure à celle des témoins avec une moyenne de 77.93 ± 6.75 . on note une différence significative ($p = 0.02$).

III.1.5 Hypertension :

Le nombre globale des hypertendues est de 20 (68.96%) contre 9 (31.04%) malades normo-tendues. Le nombre des hommes hypertendues est de 16 (80%) par contre celle des femmes est de 4 (20%). On note une différence significative chez les patients hypertendus et non hypertendus ($p < 0.000$).

III.1.6 Diabète :

Parmi les 29 patients présentant un IDM, 19 sont des diabétiques (65.52%), la moyenne de la glycémie des cas était de 1.92 ± 0.71 supérieure à celle des témoins qui était de moyenne de 0.91 ± 0.07 . On note une différence significative entre les cas et les témoins.

La moyenne de la glycémie des cas non diabétiques était de 1.27 ± 0.4 , plus élevée que celle des témoins non diabétiques qui était de $0,91 \pm 0,07$ mais cette augmentation n'est pas significative ($P = 0.1$). (tableau 5).

Tableau 5 : bilan glucidique de la population générale

	Témoins m±Et	Cas m± Et	P
Glycémie (g/l)	0.91 ± 0.07	1.92 ± 0.71	0.000
	Témoins	Cas non diabétique	
Glycémie (g/l)	0.91 ± 0.07	1.27 ± 0.4	0.1

(m ± ET) moyenne ± écart type

III.1.7 Fumeurs :

Les patient fumeurs sont au nombre de 15 soit 51.72 %. On note une différence significative entre les cas et les témoins (p<0.000).

III.2 Exploration lipidique :

On constate chez les cas par rapport aux témoins une augmentation significative des taux du cholestérol et triglycérides sauf pour le taux de cholestérol total des femmes la différence n'est pas significative (P=0.1). (tableau 6).

Tableau 6 : Bilan lipidique de la population générale

Paramètres	Témoins m±ET	Cas m±Et	P
Cholestérol total (g/l)	1.44 ± 0.22	2.13 ± 0.60	0.000
Homme	1.37 ± 0.21	2.09 ± 0.60	0.003
Femme	1.50 ± 0.22	2.39 ± 0.65	0.1
Triglycérides (g/l)	0.81 ± 0.21	1.68 ± 0.74	0.000
Homme	0.80 ± 0.22	1.67 ± 0.79	0.001
Femme	0.83 ± 0.21	1.77 ± 0.24	0.03

(m ± ET) moyenne ± écart type

III.3 Exploration des données de l'ADN :

Dans la plupart des études de routine en médecine, les leucocytes sanguins représentent la source majeure d'ADN, nous choisissons la méthode « salting out » pour extraction de l'ADN leucocytaire en raison de sa facilité et sa rapidité, ainsi que l'absence du risque d'intoxication par des produits tératogènes comme la méthode au phénol-chloroforme.

Le but de l'extraction est la construction d'une banque d'ADN pour l'étude moléculaire des gènes candidats pour l'infarctus du myocarde sachant que la concentration est déterminée comme suit : $DO\ 260 \times \text{facteur de dilution} \times 50$ (ng/ul).

Pour calculer la pureté on utilise le rapport $DO\ 260\text{nm}/280\text{nm}$, si le rapport est inférieur à 1.5 il y a une contamination par les protéines, et une valeur supérieure à 2 contamination par les sels.

On a obtenu un ratio de 68.96% d'ADN pur et un ratio de 29.31% contaminé par les protéines et 1.72% contaminé par les sels (NaCl) (tableau 7) pour réaliser une PCR concernant le polymorphisme du gène de l'enzyme de conversion I et le gène de la lipoprotéine lipase.

Tableau 7 : Exploration des données de pureté d'ADN

% d'extrait pur obtenu	N= 40	(68,96%
% d'extrait contaminé par le NaCl	n= 1	(1.72%)
% d'extrait contaminé par les protéines	n = 17	(29.31%)
Moyenne de la concentration ADN (ng/μl)	418.7	

Absorbance et concentration des extraits d'ADN obtenus à partir des échantillons sanguins (Tableau 8 , Annexe).

Chapitre IV :



Discussion :

Les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de mortalité dans le monde. L'estimation du risque cardiovasculaire constitue la première étape pour la prévention primaire des maladies cardiovasculaires. En Algérie, peu de données existent sur l'estimation du risque cardiovasculaire en population générale et chez des sous populations spécifiques comme la population de Tlemcen.

Les résultats que nous avons obtenus peuvent être considérés comme le point de départ d'une enquête épidémiologique prospective cardiovasculaire sur l'infarctus du myocarde dans cette population.

L'influence de l'âge et du sexe sur les maladies cardiovasculaires en général et sur l'IDM a été démontré dans la présente étude.

Plus des deux tiers sont du sexe masculin, l'homme à un risque plus élevée que la femme (**Akoudad et Benamer, 2004; Joussein et al.,2006**).Le pourcentage des hommes est plus élevée par rapport aux femmes entre 46-75 ans mais, le pourcentage des femmes est par contre élevée par rapport aux hommes dans la tranche d'âge de plus de 75ans en absence de protection hormonale (**Hajat et Harrison , 2010**). Dans notre étude, le risque cardiovasculaire augmenterait avec l'âge.

De même, le risque cardiovasculaire était associé au sexe et était plus élevé chez les hommes. Ceci a été rapporté par d'autres études, qui ont montré que parmi les personnes d'âge moyen, les maladies cardiovasculaires sont de 2 à 5 fois plus fréquentes chez les hommes que chez les femmes.

Selon IMC notre population caractérisée par le surpoids chez les hommes de 44.83%, plus élevé que chez les femmes 13.79% et absence de l'obésité.

Ce résultat diffère de celui trouvé dans la même population en 2011 avec une prévalence de (51%) selon **INSP et OMS**.

Inférieur à celle d'une population mexicaine de l'étude de FRIMEX avec 71% de la population caractérisée par le surpoids (**Meaneya et al.,2006**).

L'hypertension artérielle occupe le premier rang avec 68.96% est elle augmente de façon significative les risques de la maladie, elle a montré un impact très significatif sur le risque de la maladie coronarienne ($p < 0,000$), le risque HTA est élevé pour le sexe masculin que pour le sexe féminin avec 80% contre 20%.

L'HTA est un facteur de risque indépendant de la maladie coronarienne qui peut doubler ou tripler le risque.

Toutes les études d'estimation du risque cardiovasculaire montrent l'importance de cette dernière. L'HTA prend le premier rang des facteurs de risque dans plusieurs pays comme le Japon, la Chine, l'Europe, au Canada et aux Etats unis d'Amérique. (Dujardin et Cambou, 2005). Notre résultat concorde avec celui de Charleroi concernant la dominance de l'HTA chez les hommes par rapport aux femmes (**Collart et al.,2013**).

Le diabète est associé au risque de IDM cela peut s'expliquer par l'effectif des personnes diabétiques ou il occupe le deuxième rang 65.52 %.

Le risque d'IDM est nettement augmenté chez les diabétiques par rapport aux non-diabétiques et explique environ 30 % de décès dans une population. (**Sabry et al.,2006**). Nos résultats concordent avec les travaux de l'étude Prime (**Gaille et al.,2000**) et de l'étude InterHeart (**Yusuf et al.,2004**).

Le tabac occupe une place importante avec (51.72%). Le tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans prédispose tout particulièrement au risque de maladie coronarienne. Au-delà de 10 cigarettes/jour, l'intoxication tabagique multiplie par 3 le risque d'infarctus du myocarde.

A partir de 20 cigarettes/jour, le risque d'infarctus du myocarde est multiplié par 5 chez les grands fumeurs inhalant la fumée et celui de mort subite est multiplié par 6 (**Teo et al.,2000**). Les effets délétères du tabac sont liés à la quantité quotidienne de tabac consommée à l'âge du début de consommation et à la durée de l'exposition.

Il a été démontré que la suppression du tabac permet de diminuer de 50 % la mortalité d'origine vasculaire; alors que la poursuite du tabagisme après l'apparition de la maladie aggrave fortement le pronostic.

Nos résultats concordent avec ceux trouvés dans le Sahel Tunisien (**Lihoui et al.,2007**) et inférieur à celle de Charleroi (67%) (**Collart et al.,2013**).

L'étude InterHeart, la part du tabagisme pour le risque d'infarctus est de 36.5% et il occupe une deuxième position après les dyslipidémies (**Yusuf et al.,2004**).

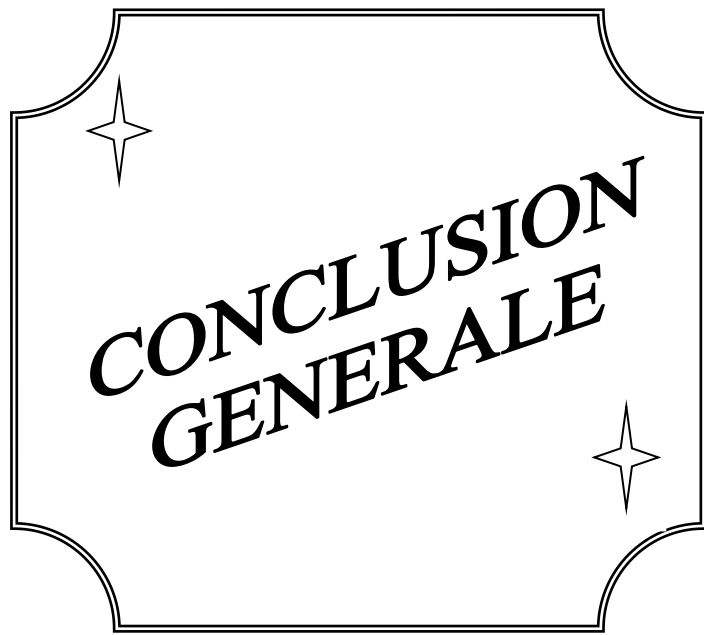
La relation des dyslipidémies avec les maladies cardiovasculaire est connue depuis longtemps, la moyenne du cholestérol est de $2,12 \pm 0,59$ g/l de la population générale avec une moyenne de $2,39 \pm 0,65$ pour les femmes vs $2,09 \pm 0,60$ pour les hommes avec une différence significative ($p=0.003$) et la moyenne de triglycérides est de $0,80 \pm 0,22$ pour les femmes vs 1.67 ± 0.79 pour les hommes.

Le pourcentage de la dyslipidémie est supérieure à 40% ce qui concorde avec une étude d'une population française (**Gottwalles et al.,2004**) mais est inférieur à celui de Charleroi (65%) (**Collart et al.,2013**).

L'analyse génétique moléculaires des leucocytes par la méthode salting out un procédé qui permet la sélection d'un matériau de départ ADN. Notre étude vise une technique pré-PCR concernant l'amplification d'ADN provenant des leucocytes. Notre banque d'ADN à une moyenne de 418.7 ng/µl avec des extrêmes entre 21.12-910.8 ng/µl. la plus part des concentrations situé entre 100-300 ng/µl suivi par 300-500 ng/µl et de 500-900 ng/µl ou on a des concentrations importantes.

Nos résultats dans l'intervalle de norme pour réaliser une PCR à partir de 50 à 1000 ng/µl. en conclusion notre banque d'ADN permet à nous de réaliser PCR pour étudier le polymorphisme de deux gènes candidats des maladies cardiovasculaires qui sont « la lipoprotéine lipase & l'enzyme de conversion de l'angiotensine I » à long terme.

En conclusion cette étude a montré un impact significatif de l'âge, sexe, hypertension artérielle, diabète augmentation du cholestérol et triglycérides et consommation de tabac, sont fortement associés au risque de la maladie coronaire en générale et spécialement à l'IDM à Tlemcen.



Conclusion

Les maladies cardio-vasculaires représentent la première cause de mortalité dans le monde: il meurt chaque année plus de personnes en raison de maladies cardio-vasculaires que de toute autre cause.

En Algérie, les maladies de l'appareil circulatoire représentent également la première cause de mortalité. Ceci s'explique par la transition épidémiologique que connaît l'Algérie. Cette dernière est caractérisée par la régression de la part de mortalité liée aux maladies transmissibles et l'accroissement de celle de maladies non transmissibles (notamment les maladies cardiovasculaires).

L'augmentation des maladies cardiovasculaires s'explique par l'augmentation de l'espérance de vie et l'émergence de comportements à risques liés aux habitudes de vie comme le tabagisme, la sédentarité, l'obésité, les modes d'alimentation malsains... Tous ces facteurs concourent à l'installation d'une situation de risque cardiovasculaire.

A la lumière de ce travail, certes modeste en raison du faible effectif, nous avons montré un impact significatif de l'âge (63.59 ± 11.26), dominance du sexe masculin (79.31%), l'hypertension artérielle (68.96%), du diabète (65.52%) et l'Hypercholestérolémie (2.13 ± 0.60) et l'hypertriglycéridémie (1.68 ± 0.74) dyslipidémie supérieur à (40%), surpoids (58.62%), tabac (51.72 %). Les distributions de ces facteurs de risque modifiables et non modifiable constituent des facteurs de risque majeurs, hautement prédictifs de la maladie coronaire en générale et un infarctus du myocarde.

Il est possible de prévenir la récurrence de la pathologie par certaines recommandations comme :

- amélioration du régime alimentaire en diminuant la matière grasse et remplacer les acides gras saturés par les acides gras polyinsaturés, réduire le sel, consommer les fruits et légumes au moins 400 g par jour.
- pratiquer une activité physique modérée régulière (marche rapide, par exemple) au moins 30 minutes par jour.
- perdre du poids en combinant une restriction calorique et une augmentation de l'activité physique.
- arrêt du tabac.



Questionnaire :

Nom : Prénom : Sexe :

Adresse :

Âge :

Hypertension : Oui / Non

Tension artérielle : Systolique : Diastolique :

Diabétique : Oui / Non Glycémie :

Bilan lipidique :

o Cholestérol total :

o Triglycérides :

Antécédents Familiaux :

.....

Fumeur : Oui / Non

Remarques :

.....

.....

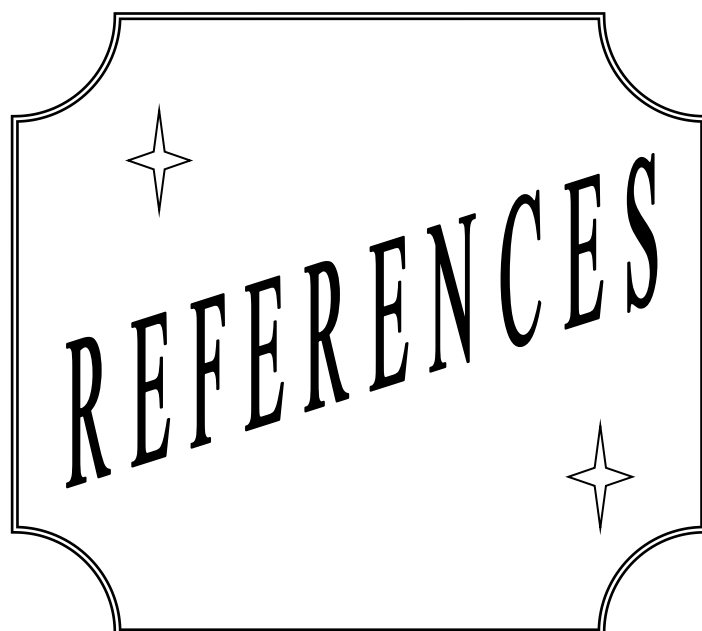
.....

.....

Tableau 8 : Absorbance et concentration des extraits d'ADN obtenus à partir des échantillons sanguins

Échantillon	Absorbance à 260 nm	Absorbance à 280 nm	Ratio	Concentration (ng/μl)
1	0.0746	0.0415	1.8	246.18
2	0.0559	0.0345	1.62	184.47
3	0.1471	0.094	1.56	485.43
4	0.2283	0.1598	1.43	753.39
5	0.1897	0.1169	1.62	626.01
6	0.1282	0.0727	1.76	423.06
7	0.276	0.2005	1.38	910.8
8	0.1475	0.0911	1.62	486.75
9	0.0954	0.0801	1.19	314.82
10	0.0953	0.0503	1.89	314.49
11	0.1071	0.0718	1.49	353.43
12	0.1706	0.118	1.45	562.98
13	0.2347	0.1834	1.28	774.51
14	0.0064	0.0027	2.37	21.12
15	0.0231	0.0185	1.25	76.23
16	0.1213	0.0941	1.29	400.29
17	0.083	0.052	1.6	273.9
18	0.063	0.0556	1.13	207.9
19	0.0163	0.0095	1.72	53.79
20	0.0219	0.017	1.29	72.27
21	0.0708	0.0524	1.35	233.64
22	0.0614	0.0557	1.1	202.62
23	0.0065	0.0047	1.38	21.45
24	0.0568	0.053	1.07	187.44
25	0.0181	0.0162	1.12	59.73
26	0.0857	0.0535	1.6	282.81
27	0.1326	0.0842	1.57	437.58
28	0.0782	0.0463	1.69	258.06
29	0.0407	0.0251	1.62	134.31
30	0.0837	0.0505	1.66	276.21
31	0.0773	0.0411	1.88	255.09
32	0.0297	0.0188	1.58	98.01
33	0.0425	0.0226	1.88	140.25
34	0.0639	0.0348	1.84	210.87
35	0.1724	0.1123	1.54	568.92
36	0.0387	0.0221	1.75	127.71
37	0.0534	0.0296	1.8	176.22
38	0.0526	0.0291	1.81	173.58
39	0.0431	0.0279	1.54	142.23
40	0.0588	0.0317	1.85	194.04

41	0.0774	0.0444	1.74	255.42
42	0.0991	0.0548	1.81	327.03
43	0.0124	0.0085	1.46	40.92
44	0.1881	0.1021	1.84	620.73
45	0.0198	0.0117	1.69	65.34
46	0.078	0.0472	1.65	257.4
47	0.082	0.0476	1.72	270.6
48	0.0944	0.0577	1.64	3115.2
49	0.0217	0.0165	1.32	716.1
50	0.0357	0.0194	1.84	1178.1
51	0.0443	0.0289	1.53	1461.9
52	0.175	0.1165	1.5	577.5
53	0.0972	0.0493	1.97	320.76
54	0.0908	0.0568	1.6	299.64
55	0.0576	0.0331	1.74	190.08
56	0.022	0.0138	1.59	72.6
57	0.0693	0.0411	1.69	228.69
58	0.0398	0.0254	1.57	131.34



REFERENCES

A

Anderson .R.A., Evans .M.L., Ellis .G.R., Graham .J., Morris . K., Jackson .S.K. 2001. The relationships between post-prandial lipaemia, endothelial function and oxidative stress in healthy individuals and patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis* ;154: 475-483.

Akoudad .H., Benamer. H. 2004 . Physiopathology of myocardial infarction. *EMC-Cardiologie Angéiologie*;1 : 49-67.

Alais . C., Linden. G. 1997. abrégé de biochimie alimentaire. Masson, Paris 4 eme édition ; 63 : 69-72.

André .P., Six .M. , Grison .C. , Metron. D. 2013 Interest of a physical activity adapted for the correction of the factors of cardiovascular risk at the coronary subject. *KinesitherRev* ;13: 23-28.

Andreelli .F., Jacquier .D. 2006 Place du foie dans le métabolisme des lipoprotéines. *Hépatogastro* ; 13 :185-195.

Arnal. J. F., Gourdy. P., Garmy-Susini. B., Bouchet. L., and Bayard, Rôles. F. 2003. physiologiques de l'endothélium. Implications physiopathologiques. *L'athérosclérose* :

Physiopathologie, diagnostics, thérapeutiques ; 25: 13 - 32.

Assmann. G., Carmena. R., Valencia .P. C., Munster .J.-C., Fruchart, Lewis.B., Mancini. M., Olsson. A., Linkoping .R., Paoletti, Milan .M. T. 1998. Helsinki .Maladie coronarienne : réduire le risque. *Nouvelle Société Française d'Athérosclérose*

B

Basdevant. A. 2002. Deleterious role of adipose tissue on cardiovascular disease. *Annales de cardiologie et d'angéiologie*;51 : 346-350.

Baudin.B., Cohen. A. 2009. Données épidémiologiques des maladies cardiovasculaires et prise en charge des accidents cardiovasculaires. *Revue Francophone Des Laboratoires* ; 409 :27-39.

Bauduceau. B. , Dupuy. O., Mayaudon. H., Bordier. L., Margery. J., J.-P. 2004 *Atherosclerosis: fatty arteries?*.*EMC-Médecine* 1: 27-36.

Bautista. L., Ardila. E., Gamarra. M. E., Vargas. G., Arenas. C., I., .I. A. 2004. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism and risk of myocardial infarction in Colombia. *Med. Sci. Monit*;10: 473-9.

Beaudeau .J.-L., Delattre. J., Therond. P., Bonnefont-Rousselot. D., Legrand. A., Peynet. J. 2006. Oxidative stress in the atherosclerotic process. *Immuno-analyse & Biologie spécialisée* ;21 : 144-150.

Bennouar. N., Allami. A., Laraqui .A., Azeddoug. H., El kadiri .N., Benkouka .F., Bendriss .A., Ghannam .R., Benomar, Fellat. S., Benomar. M., 2004. Implication du polymorphisme génétique de l'apolipoprotéine E et de l'enzyme de conversion de l'angiotensine dans l'athérosclérose coronarienne. *Ann Biol Clin* ;62: 295-304.

- Bergeron J., Julien P., Ven M., Murthy R. 1991. médecine/sciences, 7 : 1061-1069.
- Blacher J., Lieber A., Peroz J., Mairesse S., Yannoutsos A., M.-E. 2010. Safar. Residual cardiovascular risk in treated hypertension. Médecine des Maladies Métaboliques ;4: 371-376.
- Blacher J., Plu-Bureau G. 2012. Cardiovascular risk of women after menopause: To evaluate in order to prevent. Médecine des Maladies Métaboliques; 6: 14-18.
- Bonnet J. 2001. L'Athérosclérose. médecine/sciences ; 17 : 559-67.
- Bonnet J. 2005. Atherosclerosis. EMC-Cardiologie Angéiologie ; 2 : 436-458
- Boren J., Gustafsson M., Skalen K., Flood C., Innerarity T.L. 2000. Role of extracellular retention of low density lipoproteins in atherosclerosis. Curr Opin Lipidol; 11:451-456.
- Bouaziz L., Ben Haj Slama A., Mahjoub T. 2007. Thrombophilie et infarctus du myocarde. Immuno-analyse et biologie spécialisée ; 22 : 307-312.
- Bouraoui H., Trimeche B., Ernez-Hajri S., Mahdhaoui A., Zaaraoui J., Gasmi A., Jeridi G., Ammar H. 2005. Impact of diabetes on mortality after myocardial infarction. Annales de Cardiologie et d'Angéiologie ;54 : 55-59.
- Brian M., Wong MD FRCPC1, Yelian Garcia MD1, Aiala Barr MS MSc PhD1, Richard H. Glazier MD MPH CCFP2, Beth L. Abramson MD MS MSc FRCPC FACC1 . 2008. Cardiovascular risk factor awareness in a disadvantaged inner-city population – implications for preventive strategies. Can J Cardiol;24 : 85- 94.
- Bruchert E. 2000. Le renouveau des triglycérides. Sang Thrombose Vaisseaux ;10 : 603-610.
- Bruckert E., Baccara-Dinet M., McCoy F., Chapman J. 2005. High prevalence of low HDL-cholesterol in a pan-European survey of 8545 dyslipidaemic patients. Curr Med Res Opin ;21:1927-34.

C

- Calder P.C., Field C., Fatty acid J. 2002. Inflammation and immunity. In nutrition and immune function by CALDER PC, FIELD CJ, CABI publishing ; 39: 57-92.
- Cambien F., Poirier O., Lecerf L., Evans A., Cambou J. P., Arveiler D., Luc G., Bard J. M., Bara L., Ricard S. 1992. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. Nature;4: 359:641.
- Cambien F. 1994. The angiotensin-converting enzyme (ACE) genetic polymorphism: its relationship with plasma ACE level and myocardial infarction. Clin. Genet ; 46 :94-101.
- Cambien F., Soubrier F. 1995. The angiotensin-converting enzyme: molecular biology and implication of the gene polymorphism in cardiovascular diseases. Hypertension: Pathophysiology, Dignosis, and Management, Second Edition;3 :250-258.
- Cambou JP., Ferrières J., Ruidavets JB., Ducimetière P. 1996. Épidémiologie à l'échelle européenne et française de l'infarctus du myocarde. Données du projet MONICA. Arch Mal Cœur ; 89:13-8.

Carmena .R., Duriez. P., Fruchart .J.C.2004. Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis. *Circulation*; 23 : 15-109

Chalghouma. Y., Noichria. Z., Jaidanea. I., Gammoudia. H., Chaheda. A., Dandanaa. S., Khelil . L., Chkiouaa. Y. ,Chaabounia. G., Jeridi .B.,Ferchichia. S., Mileda. A. 2010. Activity of angiotensin I converting enzyme and hyperhomocysteinemia in Tunisian patients with coronary disease. *Immuno-analyse & Biologie spécialisée* ; 25:185–190.

Chalghouma .A.,Noichri. Y. ,Chkioua. L. ,Gammoudia. I., Dandana. A. ,Chahed. H. ,Khelil. , Jeridi. G., Baudin. B. ,Ferchichi. S., Miled. A. 2011.Étude du polymorphisme intronique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I chez des coronariens tunisiens. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* ; 60 :135-140

Chatzizisis. Y. S., Coskun. A. U., Jonas. M., Edelman. E. R., Feldman. C. L., and Stone, P. H. 2007.Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior. *J Am CollCardiol* ; 49 : 2379-2393.

Chen .Y-H., Liu. J-M., Hsu. R-J., Hu. S-C., Harn. H-J., Chen. S-P., Jeng .J-R., Wu. C-L., Ho. J-Y., Yu. C-P. 2012. Angiotensin converting enzyme DD genotype is associated with acute coronary syndrome severity and sudden cardiac death in Taiwan: a case-control emergency room study. *Chen et al. BMC CardiovascularDisorders*; 11 : 12-6

Coatrieux. C., Sanson.M., Negre-Salvayre. A., Parini. A., Hannun.Y., Itohara.S.,Salvayre. R., and Auge. N. 2007. MAO-A-induced mitogenic signaling is mediated by reactive oxygen species, MMP-2, and the sphingolipid pathway. *Free Radic Bio Med* ;43: 80-89.

Cother.H.,Harrison.O. 2010. The Abu Dhabi Cardiovascular Program: The Continuation of Framingham. *Progress in Cardiovascular Diseases* ; 53: 28-38.

Collart. P. ,Coppieters. Y. ,Dramaix. M. ,Levêque. A. 2013.Acute myocardial infarction in Charleroi: Evolution of risk factors and therapeutic practices. *Annales de cardiologie et d'angéiologie* ; 62 : 233-240.

D

Dallongeville. J. 2013 . Acides gras alimentaires et risque cardiovasculaire. *Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux – Pratique* ; 31 : 30-35.

Das .D.K. 2003. Cardioprotection with HDL. *Circulation Res*;92:258-260.

Démolis. P .1998.Pharmacologie des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. *Médecinethérapeutique . Revue Inhibiteurs de l'enzyme de conversion*; 4 : 767-74.

Dessapt. A.-L., Gourdy. P. 2012.Ménopause et risque cardiovasculaire, Menopause and cardiovascularrisk. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* ; 41 : 13-19.

Doran.A. C., Meller. N., and McNamara. C. A.2008. Role of smooth muscle cells in the initiation and early progression of atherosclerosis. *ArteriosclerThrombVascBiol*, 28:812-819.

Doyle JT.1963. Risk factors in coronary heart disease. *N Y State J Med*; 63:1317-20.

Ducimetière P.2003 .La fréquence de la maladie coronaire en France et le « paradoxe français ». *Med Sci (Paris)* 10:1040-4.

Dujardin. J.-J., Cambou. J.-P. 2005, Epidemiology of myocardial infarction. *EMC-CardiologieAngéiologie*; 2: 375-387.

Eloi .D., Fouquet .A., Esquirol.Y. 2013. Cardiovascular diseases and psychosocial factors at work.*Archives of cardiovascular Disease*; 105: 33-39.

F

Ferrières J.1998. Épidémiologie et athérosclérose. *Sang ThrombVaiss*;10 :339-42.

Fukazawa. R., Sonobe.T.,Hamamoto. K., Hamaoka. K., Sakata. K., Asano .T., Imai.T.,Kamisago. M., Ohkubo.T., Uchikoba. Y., Ikegami. E., Watanabe. M., Ogawa. S. 2004. Possible Synergic Effect of Angiotensin-I Converting Enzyme Gene Insertion/Deletion Polymorphism and Angiotensin-II Type-1 Receptor 1166A/C Gene Polymorphism on Ischemic Heart Disease in Patients with Kawasaki Disease. *Pediatr. Res*; 56: 597-601.

G

Gaudemaris. R., Lang. T., Hamici. L., Dienne. E., Chatellier. G. 2002.Social and professional factors, occupational environmental strain and cardiovascular diseases. *Annales de cardiologie et d'angéiologie* ; 51 : 367-372.

Gimbrone. M. A., Jr., Topper. J. N., Nagel. T., Anderson, K. R., and Garcia-Cardena. G. 2000. Endothelial dysfunction, hemodynamic forces, and atherogenesis. *AcadSci*; 56: 239-240.

Golay. A. 2000.Are postprandial triglyceride and insulin abnormalities neglected cardiovascular risk factors in type 2 diabetes? *Eur J Clin Invest* ;30: 12–18.

Gottwalles .Y. , Dangelser .G. , De Poli .F. , Mathien. C. , Levai . L., Boulen .J.-M. , Monassier .J.P. , Jacquemin .L. , El Belghiti .R.,Couppie. P. , Hanssen. M. 2004. Acute STEMI in old and very old patients. The real life. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*; ,53 : 305-313.

Gris .J. 2000.Relations entre trouble des lipides et troubles de l'hémostase. *Laboratoires d'Hématologie U.F.R. des sciences pharmaceutiques et biologiques* ; 2 : 5-12.

Guillaume .L.,Laperche. T. 2009 Marqueurs biochimiques du syndrome coronarien aigu (SCA). *Revue Francophone Des Laboratoires* ; 409 :51-57.

H

Hooper. W. C., Dowling.N. F., Wenger. N. K., Dilley. A., Ellingsen. D., Evatt. B. L., 2002. Relationship of venous thromboembolism and myocardial infarction with the reninangiotensin system in African-Americans. *Am. J. Hematol*; 1: 1-8.

Huet .O.,Duranteau. J. 2008. Endothelial dysfunction: Involvement of reactive oxygen species,*Réanimation*; 17 : 387-392.

I

Izar. M.C., Helfenstein. T., Ihara. S.S., Relvas .W.G., Santos. A.O., Fischer .S.C. 2009.Association of lipoprotein lipase D9 N polymorphism with myocardial infarction in type 2 diabetes: the genetics, outcomes, and lipids in type 2 diabetes (GOLD) study. *Atherosclerosis*; 204; 165-70.

Institut national de Santé publique et l'Organisation mondiale de la santé.2011. Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité en Algérie, congrès annuel de la SAC. 17/11/2011.

J

Jelassi. A. ,Jguirim. I. ,Slimani. A., Najah. M. ,Hamda. K.B. ,Addad. F. ,Hassine . Maatouk. M., Varret. M., Slimane. M.N. 2012. Association between variants of lipoprotein lipase and coronary heart disease in a Tunisian population. *Pathologie Biologie* ; 30:180-184

Joussein-Remacle .S. , Delarche .N., Bader .H., Lasserre. R., Estrade. G. 2006 .Risk factors in a young population with acute myocardial infarction: one year prospective study. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* ; 55 : 204-209.

K

Karaali. Z. E., Agachan. B., Yilmaz. H., Isbir. T. 2004 Angiotensin-converting enzyme I/D gene polymorphisms and effects of left ventricular hypertrophy in Turkish myocardial infarction patients. *Acta. Cardiol*; 59: 493-7.

Keys A.1980. Seven Countries. A multivariate analysis of death and coronary heart disease. Cambridge: Harvard University Press.

Koohman .J., Rohm .K.H. 2003. Atlas de poche de biochimie. Médecine. Science Flammarion 3eme édition ; 47 : 46-49.

L

Libby .P.,Ridker. P.M., Maseri .A. 2002, Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 105 :1135-1143.

Lihoui.M., Boughzala.E., Benferhat.E., Ammar.H., Chaouche.A., Jemaa.R., Kebachi.N.2007.Distribution des facteurs de risques cardiovasculaires chez les patients coronariens du Sahel tunisien. *La Revue de Méditerranée Orientale* ; 13:536-542.

M

- Martine G.,Limon. I. 2007. L'Athérosclérose, une maladie inflammatoire. Revue Francophone des Laboratoires;389:43-48.
- Massamba .V.K., Coppieters .Y. , Mercier. G., Collart .P. , Levêque .A. 2014. Effets de la pollution particulaire sur le risque de maladies cardiovasculaires. Annales de Cardiologie et d'Angéiologie; 63 : 40-47.
- Meaneya. E. , Lara-Esquadab. A., Ceballos-Reyesc. G.M., Asbunc. J., Velaa. A., Marti´nez-Marroqui´nb. Y., Lo´peza. V., Meaneya. A., Cabada-Tamezb. E., Vela´zquez-Monroyb, R. Tapia-Conyerd. O´.2007. Cardiovascular risk factors in the urban Mexican population: The FRIMEX study. Public Health;121: 378-384.
- Medina .I.,SacchiA .R., Aubourg. S.P. 1995. Documents de BiologieCellulaire: structure des lipides.Journal of the Science of Food and Agriculture; 69:445-450.
- Mehri .S., Boussaada1 .R., Mahjoub .S., Guemira .F., Vuillaumier- Barrot. S., Mechmeche .R., Durand .G., Ben Arab. S. 2005, Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and risk of myocardial infarction in Tunisia. Antropo; 10:75-81.
- Michael. A., Seidman. M.D., PhD1, Richard .N.,Mitchell.M.D., PhD1, James .R., Stone. M.D., PhD2. 2014. Pathophysiology of Atherosclerosis. Cellular and Molecular Pathobiology of Cardiovascular Disease; 221-237.
- Michel. J-B. 2004. Système rénine-angiotensine et remodelage vasculaire. M/S :médecine sciences ; 20 : 409-413.
- Miller .SA., Dykes DD., Polesky HF. 1988. A simple salting-out for extracting DNA from human nucleated cells. NucleicAcidsRes; 16: 12-15.
- Miller . M., 1998. Is hypertriglyceridaemia an independent risk factor for coronary heart disease: The epidemiological evidence.EurHeartJ; 19: 18-22.
- Ministère de la Santé et de la Population. Mai, 2003 « Développement du système national de santé : Stratégie et perspectives ».
- Moussard .C. 2004, Biochimie structurale et métabolique medecine, pharmacie, sciences. 2eme édition. DeBoeck et Larcier ; 145-149,193-195.
- Murthy .V., Julien .P., Gagné. C. 1996, Molecular pathobiology of the human lipoprotein lipasegène. PharmacolTher; 70 : 101-135.

N

- Nitenberg. A., Cosson. E., Pham. I. 2006. Postprandial endothelial dysfunction: role of glucose, lipids and insulin. Diabetes Metab; 32 :27-32.

O

- Ohira.T. 2010.Psychological Distress and Cardiovascular Disease:The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). J Epidemiol; 20:185-191.

OMS.maladies cardiovasculaires. Aide mémoire Février 2014. disponible en ligne à l'adresse : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/fr/index.html>

Owens. G. K., Kumar. M. S., and Wamhoff.B. R. 2004. Molecular regulation of vascular smooth muscle cell differentiation in development and disease.PhysiolRev;84: 767-801.

P

Pasquie . J.-L., Macia. J.-C. , Piot. C. , Leclercq. F. 2008, Intérêt de la C-reactiveprotein (CRP) dans l'évaluation pronostique de l'infarctus du myocarde revascularisé. La Revue de médecine interne; 29 : 868-874.

Patsch .J.R.,Miesenbock .G., Hopferwieser . T., Muhlberger .V., Knapp .E. 1992.Dunnjk. Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease. Studies in the postprandial state. ArteriosclerThromb; 12: 1336-1345.

Paul. J-L., Baudin. B. 2009 Physiopathologie de l'athérosclérose et marqueurs précoces. Revue Francophone Des Laboratoires;409 : 41-50

Pessinaba .S.,Mbayea. A., Yabéta. G.A.D., Harouna. H.,Sib .A.E., Kaneb. A.D., Bodian . M., Ndiay. M.B., Mbaye-Ndour. M., Niang .K., Diagne-Sowa. D., Diack .B., Kane. M., Diao.M. ? Mathieu. J.-B.S. , Kane. A. 2013. Prevalence survey of cardiovascular risk factors in the general population in St. Louis (Senegal). Annales de cardiologie et d'angéiologie; 62 : 253-258.

Petrovic.D., Bregar.D., Guzic-Salobir. B., Skof. E., Span. M., Terzic. R., Petrovic. M. G.,Keber. I., Letonja. M., Peterlain. B. 2004. Sex difference in the effect of ACE-DD genotype on the risk of premature myocardial infarction. Angiology; 55: 155- 8.

Puissanta. C., Abraham. P., Durand. S., Humeau-Heurtier. A., Faure. S., Rousseau. P., Mahé. G. 2014. Endothelialfunction:Role, assessment and limits. Journal des Maladies Vasculaires; 39:47-56.

R

Raij. L. 2006. Nitric oxide in the pathogenesis of cardiac disease. J ClinHypertensGreenwich;8 :30-39.

Ribichini. F .M.D., Pugno.F. M.D., Ferrero.V.M.D.,Bussolati. G.M.D., FRCPAT.H.,Feola. M.M.D., Russo. P.M.D., Carlo Di Mario. M.D Colombo.A. M.D.,_Vassanelli.C.M.D. 2006. Cellular Immunostaining of Angiotensin-Converting Enzyme in Human Coronary Atherosclerotic Plaques. Journal of the American College of Cardiology; 47: 6 -12.

Riccardi .G.,Bozzetto .L., and Annuzzi .G. 2006. Postprandial lipid metabolism. Scandinavian Journal of Food and Nutrition;50:99 -106.

Richard JL.1998. Le projet MONICA. Un programme OMS de recherche cardiovasculaire. Rev Epidemiol Santé Publique;36:325-34.

Roover . 2007. RoleTriglycerides. Americain. Heart. Association.

Roquer. J., Segura. T., Serena. J., and Castillo. J. 2009 Endothelial dysfunction, vascular disease and stroke: the Artico study. *Cerebrovasc Dis*; 1: 25-37.

S

Sabry. M., Benyass.A.,Lakhal .Z., Raissouni .M., Kendoussi .M., Moustaghfir .A., Zbir.M., Hda .A., Boukili. A., Hamani .A. 2006. Infarctus du myocarde chez le diabétique Présentation d'une série de 85 patients diabétiques comparée à 106 patients non diabétiques. *Presse Med* ; 35: 207-11.

Sagoo .G.S.,Tatt. I., Salanti. G. 2008.et al. Seven lipoprotein lipase gene polymorphisms, lipid fractions, and coronary disease: a HuGE association review and meta analysis. *Am J Epidemiol* ; 168:1233-46.

Saïle. R.,etTaki .H. 2007 Cholestérol, lipoprotéines et athérosclérose : de la biochimie à la physiopathologie. *Les Technologies De Laboratoire* ; 2 : 4-11.

Sourbier.F., Alhenc-Gelas. F., Hubert. C. 1988. Two putative active centers in humans angiotensin I-converting enzyme revealed by molecular cloning. *Proc. Natl. Acad. Sci.USA*; 85:9386-90.

Spence. J.D. 2010. The role of lipoprotein (a) in the formation of arterial plaques, stenoses and occlusions. *Can J Cardiol*; 26:37-40.

Stary. H.C., Chandler .A.B., Dinsmore .R.E., Fuster .V.,Glagov .S., Insull .W. Jr. 1995.at 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*; 92:1355-74.

Sultane.A. 2013. Risque coronarien associé au surpoids et à l'obésité : pas besoin de syndrome métabolique. *Le coin de la Biblio SFD* – décembre.

T

Tanguturi .P.R., Pullareddy .B., Rama Krishna .B.S., Murthy .D.K. 2013. Lipoprotein lipase gene HindIII polymorphism and risk of myocardial infarction in South Indian population. *Indian Heart J* Nov-Dec; 65:653-7.

Teo . K.K., Ounpuu .S.,Hawken . S., Pandey. M.R., Valente . V., Hunt. D., Diaz .R.,Rashed .W., Freeman . R., Jiang. L., Zhang .X., Yusuf . S. 2000. INTERHEART Study Investigators. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *Lancet*; 368: 647-58.

Terry. A., Jacobson, Michael Miller, Ernst .J. 2007. Schaefer, Hypertriglyceridemia and Cardiovascular Risk Reduction. *Clinical Therapeutics*; 29:5-12.

The World Health Organisation MONICA projet (monitoring of trends and determinants in cardiovascular disease) 1988. a major international collaboration. *J Clin Epidemiol* ; 41:105-14.

Thibodeau-Jarry. N., et Gallo. R. 2013. Le coeur du traitement de l'infarctus du myocarde en 2013 définition, thrombolyse et nouveaux antiplaquettaires. *Le Médecin du Québec*; 48: 9-15.

Thygesen .K., Alpert .J.S., White .H.D. 2007joint European Society of Cardiology (ESC)/ American College of Cardiology Foundation (ACCF)/ American Heart Association(AHA)/ World Heart Federation (WHF) task force for the redefinition of myocardial infarction. Universal definition of myocardial infarction. Expert consensus document. *Circulation*; 50: 2173-2195.

Tison. E. 2005 .Metabolic syndrome: diagnosis, cardiac and vascular consequences.EMC-CardiologieAngéiologie; 2: 423-430.

V

Vanlenten .B.J., Navab. M., Shih. D., Fogelman. A.M., Lusis. A.J. 2001.The role of highdensity lipoproteins in oxidation and inflammation. *Trends Cardiovasc Med*; 11:155-161.

W

Weinman .S. ,Methul .P. 2004 .Toute la biochimie. Dunod, Paris; 82-86.

Wion .K.L., Kirchgessner .T.G., Lusis .A.J., Schotz .M.C., Lawn .R.M .1987. Human lipoproteinlipase complementary DNA sequence. *Science*; 27:1638-41.

Wittrup. H.H., Andersen .R.V., Tybjaerg-Hansen. A., Jensen. G.B., Nordestgaard .B.G. 2006.Combined analysis of six lipoprotein lipase genetic variants on triglycerides,high-density lipoprotein, and ischemic heart disease: cross-sectional, prospective,and case-control studies from the Copenhagen City Heart Study. *J ClinEndocrinolMetab*; 91:1438-45.

Y

Yusuf. S., Hawken. S., Ounpuu .S. 2004. pour le groupe des investigateurs INTERHEART. Effect of potentially modifiable riskfactorsassociatedwithmyocardialinfarctionin 52 countries (the INTERHEART study) : case-control study, Étude cas-témoin de l'impact des facteurs de risque modifiables sur l'infarctus du myocarde dans 52 pays (INTERHEART). *Lancet* ; 364:937-52.

Résumé

L'étude a porté sur un échantillon de 58 personnes les deux sexes âgés de 25 à 86 ans 29 patients infarctus du myocarde et 29 témoins dans la région de Tlemcen .Les variables associées à la maladie sont l'âge ($P<0.001$), le sexe masculin ($P=0.01$), l'hypertension artérielle ($P<0.001$), le diabète ($P<0.001$), le surpoids ($P=0.02$), hypercholestérolémie et hypertriglycémie ($P<0.001$), la consommation du tabac ($P<0.001$).

En résumé l'association de ces facteurs augment la probabilité de la survenue d'un infarctus du myocarde.

Mots clés : infarctus du myocarde, variables, Tlemcen.

Abstract

The study focused on a sample of 58 people both sexes aged 25 to 86 years 29 myocardial infarction patients and 29 controls in Tlemcen. The variables associated with the disease are age ($P<0.001$), male gender ($P=0.01$), hypertension ($P<0.001$), diabetes ($P<0.001$), overweight ($P<0.02$), hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia ($P<0.001$), tobacco ($P<0.001$).

In short the combination of these factors augments the probability of occurrence of the myocardial infarction.

Keywords: myocardial infarction, variables, Tlemcen.

الملخص

ركزت الدراسة على عينة من 58 شخصا من الجنسين الذين تتراوح أعمارهم بين 25-86 عاما ، 29 مريضا باحتشاء عضلة القلب و 29 الضوابط في تلمسان . المتغيرات المرتبطة بهذا المرض هي العمر ($P<0.001$) والجنس الذكري ($P=0.01$) وارتفاع ضغط الدم ($P<0.001$)، والسكري ($P<0.001$)، والسمنة ، وارتفاع الكوليسترول وثلاثي غليسيريدي في الدم ($P<0.001$) و التبغ ($P<0.001$). باختصار مزيج من هذه العوامل تزيد من احتمال حدوث احتشاء عضلة القلب.

الكلمات المفتاحية : احتشاء عضلة القلب , المتغيرات , تلمسان.