

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

Université Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département des Sciences de la Nature et de la Vie

N° d'ordre.....

N° de série.....

mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de magister
en génétique des pathologies humaines

Présenté par : *M^{elle} SEMMAME OUARDA*

Thème

*Etude des marqueurs biologiques (lipides, homocystéine, CRP)
et génétiques (MTHFR)
dans l'infarctus du myocarde (IDM)*

Soutenu le

Devant le jury:

Président : C. BENLATRECHE

Rapporteur : N. ABADI

Examineurs : D. SATTA

D.NAIMI

Z. MERAIHI

Prof. C. H. U. de Constantine

Prof. C. H. U. de Constantine

Prof. Université Mentouri

Prof. Université Mentouri

Prof. Université Mentouri

Année Universitaire : 2008/2009

Abréviations :

AG :	Appareil de Golgi
CETP :	cholesteryl ester transfer protein
Chol :	Cholesterol
CO :	oxyde de carbone
CRP :	C-reactive protein
CBS :	cystathionine β synthase
FAD :	Flavin Adenin Dinucleotide
FDR :	facteur de risque
Hcy :	Homocystéine
HDL :	High Density Lipoproteins
HTA :	hypertension artérielle
HVG :	hypertrophie ventriculaire gauche
IDL :	Intermediate Density Lipoproteins
IDM :	Infarctus du myocarde
IL-1 :	Interleukine 1
IMC :	Indice de masse corporelle
LDL :	Low Density Lipoproteins
LPLase :	lipoprotéine lipase
MS :	Méthionine Synthase
MTHFR :	Méthylène tetrahydrofolate réductase
NO :	oxyde nitrique
OMS :	Organisation Mondiale de Santé
PAF :	Platelet activating factor
PAF-AH :	Platelet Activating Factor-Acetylhydrolase
PAI-1 :	plasminogène 1
RE :	reticulum endoplasmique
SAM :	S-adenosyl-L-méthionine
SNPs :	Single nucleotide pair
TG :	Triglycéride
THS :	traitement hormonal substitutif
TNF :	Tumor necrosis factor
VLDL :	Very Low Density Lipoproteins
WHI :	Women's Health Initiative
ANAES :	Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé

JNC7 : Joint National Committee
MRFIT : multiple risk factor intervention trial
CHA : Chicago Heart Association Detection Project in Industry
PG : Peoples Gas Company Study
NECP-ATP III: Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III

Liste des figures :

- Figure 1:** Infarctus du myocarde
- Figure 2:** Mécanisme de formation de l'infarctus du myocarde
- Figure 3:** Structure de la paroi artérielle
- Figure 4:** Adhésion des monocytes et leur transformation en macrophages
- Figure 5:** Strie lipidique (graisseuse) apparaissant sous l'endothélium artériel
- Figure 6:** Plaque d'athérome
- Figure 7:** Evolution de la plaque d'athérosclérose
- Figure 8:** structure biochimique du cholestérol
- Figure 9:** Structure biochimique des TG
- Figure 10:** Trois Grandes Voies de Régulation
- Figure 11:** La pénétration et la rétention des LDL contenant l'apoB100
- Figure 12:** Oxydation des LDL
- Figure 13:** Le rôle anti-athérogène des HDL
- Figure 14:** Structure et morphologie de la protéine CRP
- Figure 15:** Mécanisme angiotoxique de la CRP
- Figure 16:** Structure de l'homocystéine
- Figure 17:** Formes circulantes d'homocystéine plasmatique
- Figure 18:** métabolisme de l'homocystéine
- Figure 19:** Mécanisme hypothétique de la pathogénicité de l'homocystéine
- Figure 20:** Fonction de la protéine MTHFR
- Figure 21:** Localisation du gène MTHFR sur le chromosome 1: paire de base de 11, 769,246 jusqu'à 11, 788,568
- Figure 22 :** Structure du gène MTHFR
- Figure 23 :** Les différents transcrits du gène MTHFR
- Figure 24 :** Profil électrophorétique des fragments amplifiés (198pb) par PCR du gène MTHFR sur gel d'agarose 1.5%
- Figure 25 :** Profil électrophorétique des fragments digérés par l'enzyme HinfI sur gel d'agarose 3%
- Figure 26 :** Histogramme représentant la répartition des témoins selon l'âge et le sexe
- Figure 27 :** Répartition des sujets avec IDM selon le sexe
- Figure 28:** Répartition des sujets avec IDM selon l'âge et le sexe
- Figure 29 :** Répartition des malades diabétique selon le sexe
- Figure 30 :** Répartition des malades hypertendus selon le sexe

Figure 31 : Répartition des sujets fumeurs et non fumeurs selon le sexe

Figure 32: répartition des sujets présentant un IDM selon la consommation du tabac

Figure 33 : prévalence de l'obésité et du surpoids dans la population témoin selon le sexe

Figure 34: prévalence de l'obésité et du surpoids dans la population malades selon le sexe

Figure 35: Prévalence du génotype homozygote TT (677C>T allèle) chez les nouveaux nés selon les régions et les ethnies (166).

Figure 36 : Répartition des fréquences génotypiques de la mutation C677T du gène MTHFR dans la population saine selon le sexe

Figure 37: Répartition des fréquences génotypiques de la mutation C677T du gène MTHFR selon l'âge.

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Déroulement des cycles de la PCR dans le thermocycleur

Tableau 2 : Répartition de la population témoin selon l'âge et le sexe

Tableau 3 : Répartition des sujets présentant un IDM selon l'âge et le sexe

Tableau 4 : moyenne, écartype et distribution des percentiles du cholestérol selon l'âge et le sexe.

Tableau 5 : moyenne, écartype et distribution des percentiles des TG selon l'âge et le sexe.

Tableau 6 : moyenne, écartype et distribution des percentiles des HDL selon l'âge et le sexe.

Tableau 7 : moyenne, écartype et distribution des percentiles des LDL selon l'âge et le sexe.

Tableau 8 : moyenne, écartype et distribution des percentiles de l'Hcy selon l'âge et le sexe.

Tableau 9 : moyenne, écartype de la CRP selon l'âge et le sexe

Tableau 10 : Comparaison des moyennes du cholestérol chez les IDM et les témoins selon le sexe et l'âge

Tableau 11: Comparaison des moyennes des triglycérides chez les IDM et les témoins selon le sexe et l'âge

Tableau 12: Comparaison des moyennes des HDL chez les IDM et les témoins selon le sexe et l'âge

Tableau 13: Comparaison des moyennes des LDL chez les IDM et les témoins selon le sexe et l'âge

Tableau 14: Moyenne écartype de l'homocystéine chez les sujets présentant un IDM selon l'âge et le sexe

Tableau 15 : Moyenne écartype de le CRP chez les sujets présentant un IDM selon l'âge et le sexe

Tableau 16: Répartition des malades diabétique selon le sexe

Tableau 17: Répartition des malades hypertendus selon le sexe

Tableau 18: Répartition des fumeurs selon le sexe

Tableau 19: Répartition des fumeurs dans l'IDM selon le sexe

Tableau 20: Répartition de l'obésité et du surpoids selon le sexe dans la population témoin

Tableau 21: Répartition de l'obésité et du surpoids selon le sexe dans la population malade

Tableau 22 : Fréquences génotypiques de la mutation C677T du gène MTHFR dans la population témoin.

Tableau 23 : Répartition des fréquences génotypiques de la mutation C677T du gène MTHFR dans la population témoin selon le sexe.

Tableau 24 : Répartition des fréquences génotypiques de la mutation C677T du gène MTHFR dans la population témoin selon l'âge.

Tableau 25 : Comparaison des fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme C677T du gène MTHFR chez les IDM et les témoins

Tableau 26: Calcul des odds ratio des sujets ayant un génotypeTT,CT par rapport aux sujets ayant un génotype CC

Tableau 27 : Impact du génotype de la MTHFR sur les concentrations de l'homocystéine chez les malades

Sommaire

Introduction.....	1
-------------------	---

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

I- Infarctus du myocarde (IDM)

1- Infarctus du myocarde (IDM).....	3
2- Données épidémiologiques.....	4
3- Facteur de risque de l'IDM.....	5
3-1- Facteurs non modifiables (constitutionnels).....	5
3-1-1- Sexe.....	5
3-1-2- Age.....	5
3-1- 3- Antécédents familiaux et hérédité	5
3-2- Facteurs modifiables (environnementaux).....	6
3-2-1- Tabac	6
3-2-2- Hypertension artérielle (HTA)	6
3-2-3- Dyslipidémies	6
3-2-4- Diabète	6
3-2-5- Obésité	7
3-2-6- Sédentarité	7
3-3- Autres facteurs.....	7
3-3-1- Facteurs nutritionnels	7
3-3-2- Facteurs psychosociaux et environnementaux.....	7
3-3-3- Homocystéine	8
3-3-4- CRP.....	8
3-3-5- Facteurs thrombogéniques.....	8
4- Etiologie.....	9
4-1- Athérosclérose	9

4-2- Atteintes coronaires non athéromateuses.....	9
5-Physiopathologie de l'IDM	10
5-1-Histologie d'une artère.....	10
5-2- Genèse de la plaque d'athérome	11
5-3- Processus évolutif de la plaque	13
II- Lipides	
1- lipides.....	15
2-Rôle des lipides	15
2-1- Rôle énergétique	15
2-2- Rôle structurale.....	15
2-3- Rôle fonctionnel-métabolique	16
3- Classification des lipides	16
3-1- Cholestérol	16
3-2- Triglycéride	17
4- Les lipoprotéines	18
4-1- Les apolipoprotéines.....	19
4-2- Métabolisme des lipoprotéines	19
4-2-1 Voie exogène (entéro-hépatique) :.....	19
4-2-2- Voie endogène.....	20
4-2-3- Voie de retour.....	20
5- Mécanisme physiopathologique des lipides dans l'athérogénèse de l'IDM.....	21
5-1- Rôle proathérogène des LDL.....	21
5-1-1- Pénétration et rétention des LDL dans l'intima	22
5-1-2- Modification des LDL	22
5-1-3- Oxydation des LDL au niveau intimal	23
5-2- Rôle anti-athérogène des HDL	24
5-3- Rôle des TG.....	25
5-3-1- Mécanisme en relation avec les particules riches en TG	25

5-3-2- Mécanisme en relation avec les HDL	26
5-3-3- Mécanisme en relation avec les LDL	26
5-3-4- Théorie postprandiale.....	26
5-3-5- Mécanisme en relation avec le système de coagulation	26

III- La protéine C-réactive (CRP)

1- Caractéristiques de la CRP	28
2- Structure de la CRP	28
3- Génétique de la CRP	29
4- Cause de l'augmentation de la CRP	29
5- Rôle de la CRP dans la pathogenèse de l'athérosclérose	30

IV- Homocystéine

1- Structure de l'homocystéine	32
2- Métabolisme de l'homocystéine	33
2-1- Voie de la transsulfuration.....	34
2-2- Voie de la reméthylation.....	34
3- Classification des hyperhomocystéinémies	35
4- Causes d'hyperhomocystéinémie	36
4-1- Facteurs génétiques.....	36
4-1-1- Déficience en CBS	36
4-1-2- Déficience en MS.....	37
4-1-3- Déficience en MTHFR.....	36
4-2- Facteurs nutritionnels.....	37
4-3- Autres facteurs.....	37
5- Mécanisme physiopathologique de l'Hcy dans l'IDM	38

V- Méthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR)

1- Protéine MTHFR	41
1-1- Structure et fonction de la protéine	41
2- Gène de la MTHFR	42

2-1- Localisation et structure du gène MTHFR	42
3- Mutations du gène MTHFR	44
3-1- La mutation C677T	44
3-1-2- la mutation C677T et l'hyperhomocystéinémie	44
3-1-3- L'association de la mutation C677T et l'IDM	45
3-2- Le polymorphisme A1298C.....	45
3-3- Autres polymorphismes du gène MTHFR.....	46

PARTIE PRATIQUE

PATIENTS ET METHODES

1- Recrutement des individus	47
1-1- Population malade.....	47
1-2- Population témoin.....	47
2- Méthodologie	48
2-1-Questionnaire.....	48
2-2-Prélèvement sanguin	48
3- Méthodes de dosage des paramètres biologique	48
3-1- Dosage des paramètres lipidiques	49
3-2- Dosage de l'homocystéine.....	50
3-3- Dosage de la CRP	51
4- Etude moléculaire	52
4-1- Extraction d'ADN	52
4-2- Génotypage de la MTHFR	53
4-2-1- Amplification par PCR.....	53
4-2-2-Digestion des produits de PCR	55
4-2-3- Electrophorèse.....	55
5- Etude Statistique	57
5-1- Statistique descriptive	57
5-2-Statistique analytique	57
5-3- Calcul de l'odds ratio	59
5-4- Intervalle de confiance.....	60

5-5- Choix de la « p value ».....	60
-----------------------------------	----

RESULTATS ET DISCUSSION

1- Répartition des sujets selon le sexe et l'âge	61
1-1- Les sujets témoins	61
1-2- Les sujets malades	62
2- Etude des paramètres biologiques	64
2-1- Etude des paramètres biologiques dans la population témoin.....	64
2-1-1- Le Cholestérol	64
2-1-2- Les triglycérides	65
2-1-3- Le Cholestérol-HDL	66
2-1-4- Le cholestérol LDL	67
2-1-5- L'homocystéine	68
2-1-6- La CRP	69
2-2- Etude des paramètres biologiques dans la population malade	70
2-2-1- Le cholestérol	70
2-2-2- Les triglycérides	72
2-2-3- Le cholestérol HDL	73
2-2-4- Le cholestérol LDL	75
2-2-5- L'homocystéine	77
2-2-6- La CRP	78
3- Les facteurs de risque cardiovasculaire	80
3-1- Diabète	80
3-2- L'hypertension artérielle (HTA)	81
3-3- Tabac	82
3-3- Obésité	84
4- fréquence génotypique de la mutation C677T du gène de la MTHFR.....	87
4-1- Etude génétique dans la population témoin.....	87
4-2- La mutation C677T du gène MTHFR et le risque cardiovasculaire.....	92
4-3- Influence du polymorphisme sur les concentrations de l'Hcy.....	94
CONCLUSION.....	95
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	98

ANNEXES

Introduction :

Les maladies coronariennes, principalement l'infarctus du myocarde (IDM), comptent parmi les principales causes de mortalité, d'invalidité et de morbidité au monde, elles imposent un lourd fardeau à l'individu, à la collectivité et au système de santé. (1)

Ainsi au cours des dernières décennies, les nombreuses études d'observations expérimentales ou épidémiologiques, ont permis de montrer que l'athérosclérose, principale cause d' IDM, est une maladie multifactorielle, dont la génèse fait intervenir des déterminants génétiques et environnementaux conduisant à une agression de la paroi artérielle. Sa prévention repose actuellement sur la correction des facteurs de risque (FDR) cardiovasculaires bien identifiés tels que les hyperlipidémies, l'hypertension artérielle, le diabète et le tabac ; cependant, de nouveaux FDR sont en cours de validation (2).

Parmi les facteurs de risque classiques, l'étude de Framingham a démontré l'importance du rôle des lipides et tout spécialement de l'hypercholestérolémie dans le déclenchement des lésions (2). Depuis, l'implication d'autres paramètres lipidiques font l'objet de plusieurs recherches et les progrès réalisés dans la connaissance du métabolisme des lipoprotéines plasmatiques ont permis d'affiner ces recherches (3), ainsi Les taux de cholestérol LDL sont directement et de façon causale liée au risque de maladie cardiovasculaire, alors que le cholestérol HDL est inversement lié au risque. Des taux élevés de triglycérides sont également associés à un risque augmenté de maladies cardiovasculaires(4).

Récemment, d'autres facteurs d'appréciation du risque des maladies cardiovasculaires ont commencé à être pris en considération, en particulier ; l'homocystéine (Hcy) et la protéine C réactive (CRP). L'Hcy , un facteur de risque indépendant du risque cardiovasculaire, exerce un effet pro-athérogène et pro-thrombotique via l'atteinte directe des cellules endothéliales et du tissu conjonctif vasculaire avec prolifération des cellules musculaires vasculaires lisses et stimulation du stress oxydatif. La CRP est caractérisée par ces propriétés pro-inflammatoires sur les monocytes et les macrophages induisant un effet délétère sur la paroi vasculaire et participant directement à l'athérogénèse. La majorité des enquêtes épidémiologiques descriptives ont permis de souligner l'existence d'une relation entre ces marqueurs et

l'augmentation de l'incidence des pathologies coronariennes (4.5) ; toutefois, les mécanismes physiopathologiques de cette association ne sont pas clairement établis et Leur pertinence au niveau individuel reste controversée (6).

Les marqueurs biologiques restent cependant insuffisants pour expliquer le risque accru de la maladie coronarienne précoce, l'étude des polymorphismes et des anomalies génétiques tend à expliquer une partie de ces mécanismes, parmi lesquels l'étude du polymorphisme du gène de la méthylène-tétrahydrofolate-réductase (MTHFR), ce gène code pour l'enzyme 5,10 méthylènes-tétrahydrofolate-réductase qui est impliquée dans la voie de la reméthylation de l'homocystéine en méthionine, une activité réduite de cette enzyme résulte en une augmentation des concentrations de l'Hcy plasmatique responsable de la toxicité vasculaire (4). Plusieurs études ont révélé l'association de la mutation homozygote C677T du gène MTHFR et l'hyperhomocystéinémie et ainsi le risque accru de maladie coronarienne. (7.8).

Ces dernières années il y a eu des progrès importants dans le domaine de recherche des maladies cardiovasculaires dans le monde, toutefois ce terrain reste encore mal exploré dans notre pays. Notre étude est une étude transversale de type cas témoin qui vise à donner un profil de l'IDM en déterminant la prévalence de certains facteurs biologiques et génétiques du risque de la survenu de cette pathologie.

A cet effet nous avons assignés comme objectifs de :

- Déterminer la prévalence des facteurs de risque de l'IDM en évaluant les paramètres biologiques suivants : Les lipides (cholestérol total, triglycérides, cholestérol-LDL et cholestérol-HDL), l'homocystéine et la CRP
- Déterminer la prévalence de la mutation C677T du gène de la MTHFR chez les sujets avec IDM et chez les témoins.
- Déterminer la corrélation entre la mutation du gène MTHFR (C677T) et les taux d'homocystéine

1- Infarctus du myocarde (IDM) :

L'IDM est une nécrose systématisée d'une zone plus ou moins étendue du muscle cardiaque liée à une hypoxie prolongée (9.10), il est la conséquence d'une thrombose occlusive brutale d'une artère coronaire qui survient le plus souvent sur une plaque d'athérome devenu instable à la suite d'une érosion, d'une ulcération, d'une fissuration ou d'une rupture, ainsi les cellules cardiaques privées de sang et d'oxygène, meurent et libèrent leurs enzymes qui détruisent le territoire environnant (11.12). La gravité de l'IDM tient surtout à son étendue, plus l'artère obstruée irrigue une zone importante, plus l'infarctus est grave, allant jusqu'à l'altération du fonctionnement de toute la pompe cardiaque (13).

L'infarctus du myocarde peut entraîner la mort immédiate, ou au contraire être asymptomatique, ou encore se manifester sous sa forme la plus classique, avec dans ce cas des signes cliniques plus ou moins importants se caractérisant essentiellement par une douleur rétrosternale intense, des troubles du rythme cardiaque et une chute de la tension artérielle (10).

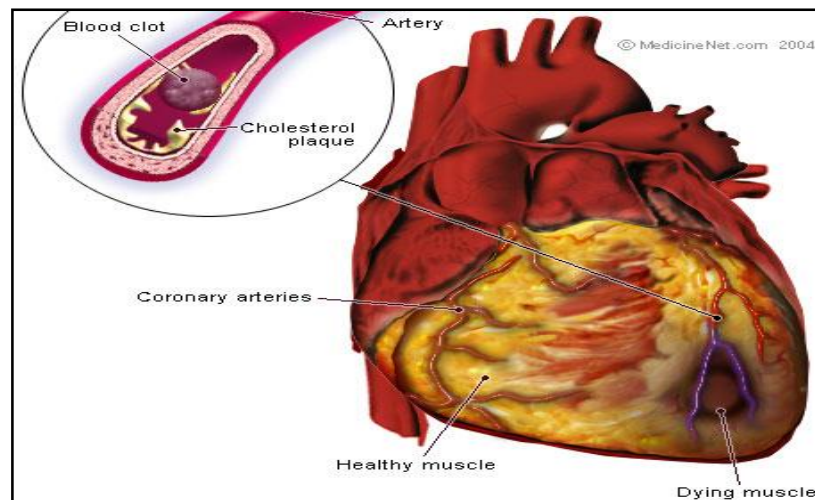


Figure 1: Infarctus du myocarde (www.medicinenet.com/heart_attack/article.htm)

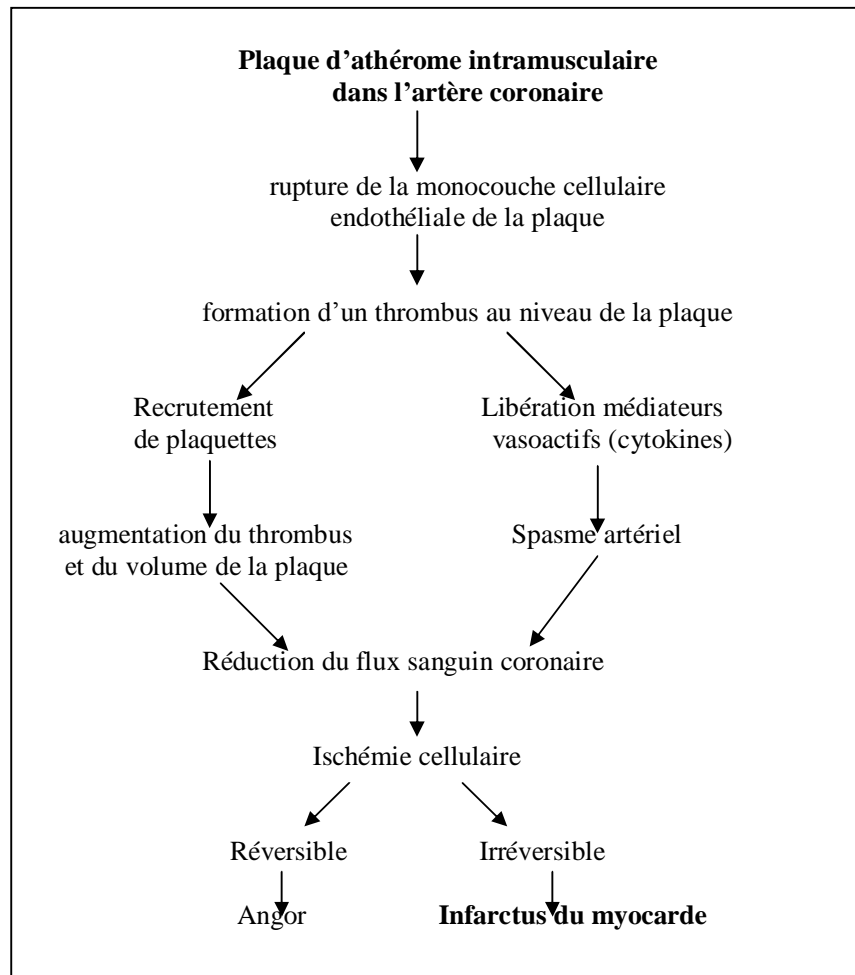


Figure 2: Mécanisme de formation de l' infarctus du myocarde (14)

2-Données épidémiologiques :

L'IDM constitue une urgence cardiologique absolue dont l'incidence reste encore élevée (9). Selon l'OMS (organisation mondiale de la santé), sur 50 millions de décès annuels dans le monde, les cardiopathies ischémiques sont la première cause dont 7.2 millions sont d'origine coronaire (10). En plus de la mortalité, ces maladies ont un impact important sur la qualité de vie des patients et sur les coûts des services médicaux (15).

L'incidence de l'IDM est variable d'un pays à un autre :

- En Europe, L'étude MONICA (multinational monitoring of trends and determinant of cardiovascular disease) a mis en évidence un gradient nord-sud dans la mortalité coronaire (16).

- En Asie, la croissance de l'occidentalisation du mode de vie conduira à l'augmentation de la maladie coronarienne dans cette partie du monde, aussi à court ou à moyen terme (4)
- En Afrique, au sud du Sahara, l'augmentation du tabac, parallèlement à l'existence d'une forte prévalence de l'hypertension peut de façon imminente entraîner une augmentation de la mortalité par IDM (4).

3- 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 non modifiables et facteurs modifiables, en plus d'autres facteurs qui sont en cours de validation :

3-1- Facteurs non modifiables (constitutionnels) :

3-1-1- Sexe :

Le risque de développer un IDM est en effet plus élevé dans le sexe masculin (17). 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 (18). Cette différence de sexe peut être expliquée par l'effet protecteur des hormones chez la femme en période d'activité génitale (19).

3-1-2- 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 (17).

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

3-1-3- 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 (4.17). En fait, la génétique ne serait responsable que du tiers du risque, le reste dépend du mode de vie du sujet (19).

3-2- Facteurs modifiables (environnementaux):

3-2-1- Tabac :

Il s'agit d'un facteur de risque majeur quelque soit le type de tabagisme, actif ou passif. 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 (4).

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 (20).

3-2-2- 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 (21).

L'hypertension artérielle systolique apparaît plus délétère que l'hypertension artérielle diastolique (22).

3-2-3- Dyslipidémies :

La relation entre les dyslipidémies et la cardiopathie ischémique est connue depuis longtemps. La morbi-mortalité coronarienne est associée à :

- une augmentation du LDL cholestérol
- une diminution du HDL cholestérol
- une augmentation des triglycérides (TG) (23)

3-2-4- 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 (17).

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 (24).
- Le diabète de type II lorsque associé avec d'autres facteurs de risque cardiovasculaire, il multiplie par 3 leur impact délétère (19.20).

3-2-5- 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 (24). 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 (4.17).

3-2-6- Sédentarité :

Un manque d'exercice augmente le risque de maladie coronarienne, indépendamment des autres facteurs de risque (4.25). 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 (17). 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 (23). 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 (17).

3-3- Autres facteurs :

3-3-1- Facteurs nutritionnels :

Le régime alimentaire est un déterminant important du risque coronarien. 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 (4.17).

3-3-2- Facteurs psychosociaux et environnementaux :

Plusieurs aspects du comportement (anxiété, dépression, stress..) sont associés au coronaropathies. Dans la plupart des pays, un statut socio-économique inférieur est associé à des taux plus élevés de mortalité totale aussi bien que coronarienne (17).

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 (17). La dépression nerveuse survenant à la suite d'un IDM est associée à un risque augmenté de récurrence d'IDM et de mortalité dans plusieurs études, indépendamment de la sévérité de la maladie (4)

Enfin une relation négative a été notée entre la température journalière moyenne et le taux d'infarctus: une baisse de 10°C est associée à une augmentation de 13% du risque d'infarctus. L'effet néfaste de la pollution atmosphérique a également été dénoncé (17)

3-3-5- Homocystéine :

L'homocystéine est associée à un développement prématuré de maladies cardiovasculaires d'une part et à des phénomènes de thrombose artérielle d'autre part (19,25). De plus l'hyperhomocystéinémie est souvent associée à des concentrations basses de vitamines du groupe B, en particulier des folates, qui pourrait par elle-même avoir des effets vasculaires délétères (17). Le traitement vitaminique baisse les taux d'homocystéine, mais il n'existe pas de preuves expérimentales que ce traitement réduise la survenue d'évènement cardiovasculaire (19). A l'heure actuelle, il n'y a pas de preuve suffisante pour recommander le dosage d'homocystéine dans la population générale (4).

3-3-6- 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 (26). 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 récurrence (17). 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.

3-3-3- 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 (4) . 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 (17).

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

4- Etiologie :

L'athérosclérose, la première cause de mortalité au niveau mondiale, est la cause la plus fréquente d'IDM (90%). Sa formation est sous la dépendance des facteurs de risque décrits précédemment. Autres étiologies non athéromateuses rares peuvent être à l'origine d'IDM (10).

4-1- Athérosclérose :

Le mot "athérosclérose" vient du grec *athéra* = bouillie et *scléros* = durcissement (18) "L'athérosclérose est 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." (Définition de l'OMS, 1954). (27).

4-2- Atteintes coronaires non athéromateuses

Toutes les autres étiologies sont des causes d'IDM très rares (constitue 10%), Il s'agit le plus souvent d'un IDM inaugural sans un passé d'angor sur une artère coronaire saine. Plusieurs mécanismes ont été proposés : spasme, disparition précoce du caillot sur une lésion pariétale minime, tabac, association pilule/tabac chez la femme, anomalie de naissance d'une artère coronaire avec une anatomie et un cheminement anormaux, polyglobulie, thrombocytemie, lésions post-radiothérapie, dyslipidémies familiales (hypercholestérolémie homozygote), traumatismes coronaires, syphilis... (9.10).

5-Physiopathologie de l'IDM :

5-1-Histologie d'une artère:

La paroi de l'artère normale est constituée de trois tuniques qui, de l'intérieur vers l'extérieur, sont : l'intima, la media et l'adventice (28) (Fig :3) :

Intima : C'est la tunique la plus interne et la plus fine ; comprenant l'endothélium et l'espace sous endothélial c'est à ce niveau que se développe l'athérosclérose.

Media : C'est la tunique moyenne ; elle est la plus épaisse formée essentiellement de cellules musculaires lisses

Adventice : C'est la tunique externe.

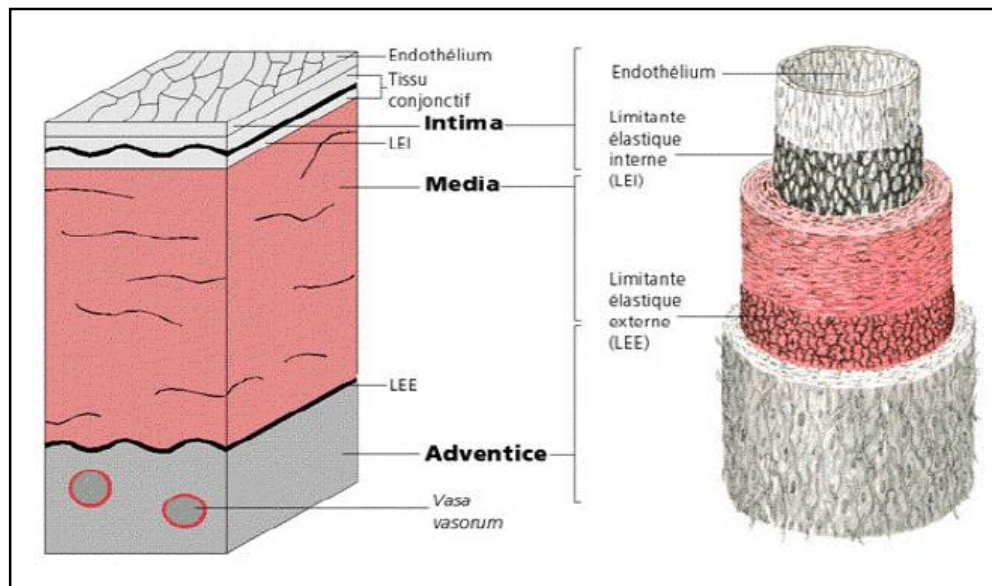


Figure 3: Structure de la paroi artérielle (29)

La physiopathologie de l'IDM dépend principalement de la description de l'athérosclérose et fait intervenir plusieurs stades évolutifs successifs. L'athérosclérose entraîne des lésions de l'artère : c'est la formation de la plaque d'athérome qui se développe très tôt et s'aggrave insidieusement au fil des années. La formation de cette plaque lipidique obstrue progressivement les artères puis en se détachant ou en se fissurant, ces plaques peuvent provoquer l'apparition d'un caillot sanguin (thrombose) qui va boucher le vaisseau. Le sang et l'oxygène, et donc l'énergie indispensables au fonctionnement du muscle cardiaque, ne sont plus apportés et c'est l'IDM.

5-2- Génèse de la plaque d'athérome :

La plaque d'athérome est un épaissement localisé au niveau de l'intima artérielle et se compose de 2 parties :

- **le corps lipidique (athérome)** au centre de la plaque. Constitué de cristaux de lipides à l'intérieur de monocyte et de macrophage spumeux.
- **une chape fibreuse (sclérose)** entourant le corps lipidique, faite de cellules musculaires lisses et d'une épaisse chape de collagène (30).

Plusieurs mécanismes s'associent pour aboutir à la formation de la plaque :

- la première étape de l'athérosclérose est la pénétration passive et l'accumulation des lipoprotéines de basse densité (LDL-Cholestérol) dans l'intima. Il s'agit d'un phénomène secondaire à un déséquilibre entre les entrées et les sorties. Cette infiltration lipidique peut se produire dès les premières années de la vie (3)

- la phase suivante est l'oxydation de ces LDL dans les structures mêmes de l'intima, sous l'action de différents mécanismes enzymatiques et non enzymatiques (31).

- le dysfonctionnement de l'endothélium, notamment secondaire à la présence des LDL oxydées favorise l'adhésion des monocytes circulants au niveau de la surface de l'endothélium. Au niveau de l'intima, des protéines spécifiques vont jouer le rôle de « molécules d'adhésion » et permettre ainsi cette adhésion des monocytes. Il s'agit des protéines VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule) et ICAM-1 (intercellular adhesion molecule) (31).

- Ces monocytes pénètrent l'espace sous endothélial où ils se transforment en macrophage sous l'influence de différents facteurs (figure : 4) (3)

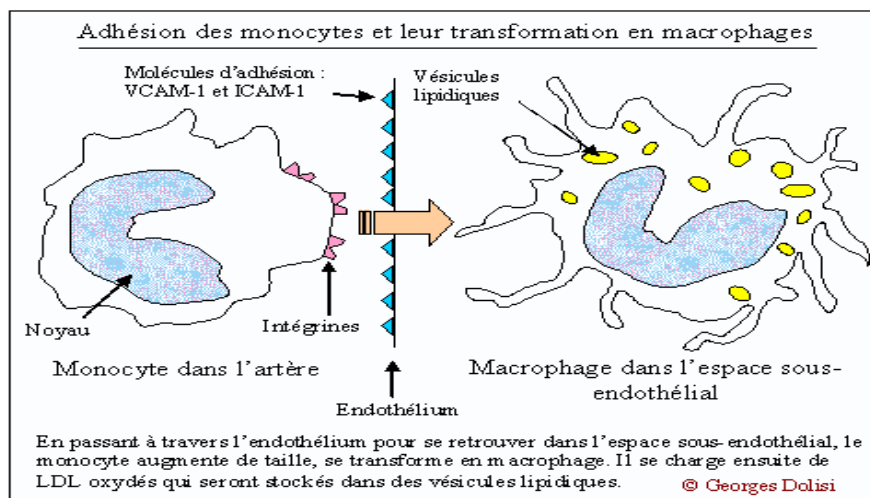


Figure 4 : Adhésion des monocytes et leur transformation en macrophages (4)

-Dès l'infiltration de la paroi artérielle par les macrophages, ceux-ci vont y entraîner une réaction inflammatoire chronique locale et produisent des cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , TNF- β , IL-1) qui augmentent l'activation endothéliale, et favorisent l'afflux de nouveaux monocytes (3). Ce phénomène est d'une importance capitale pour la croissance et la fragilisation de la plaque. Par ailleurs d'autres macrophages chargés en LDL oxydées se transforment en cellules spumeuses (32).

- A ce stade, on observe souvent des stries lipidiques qui sont des dépôts longitudinaux de couleur jaunâtre et qui ne présentent pas encore de danger (12) (figure:5).

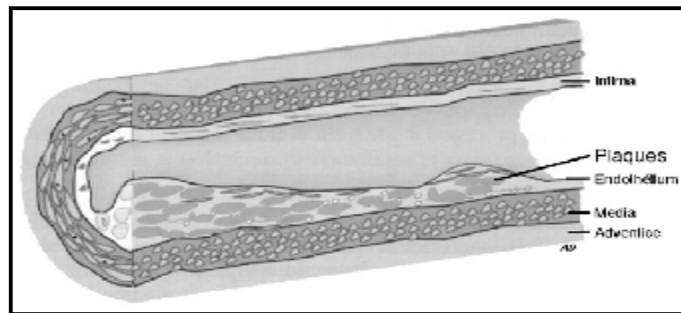


Figure 5: Strie lipidique (graisseuse) apparaissant sous l'endothélium artériel (27).

-Les cellules musculaires lisses (CMT) provenant de la média migrant à travers la limitante élastique interne vers l'intima où elles prolifèrent sous l'action du facteur mitogène PDGF sécrété par les plaquettes et l'endothélium. Au cours de ce passage, les CML acquièrent le phénotype sécrétoire et une forte activité synthétique de protéines conjonctives (collagène, élastine et protéoglycannes) à forte affinité pour les LDL oxydées

-Les lipides se regroupent pour former un amas appelé cœur lipidique ou centre athéromateux qui est le véritable point de départ de la plaque. Par la suite, ce cœur lipidique va progressivement se couvrir d'une chape fibreuse ou fibromusculaire, constituée par les cellules musculaires lisses qui proviennent de la média (31), de protéines extracellulaires, de collagène, d'élastine, et de protéoglycannes, et ainsi se forme la plaque d'athérome (figure:6) (12).

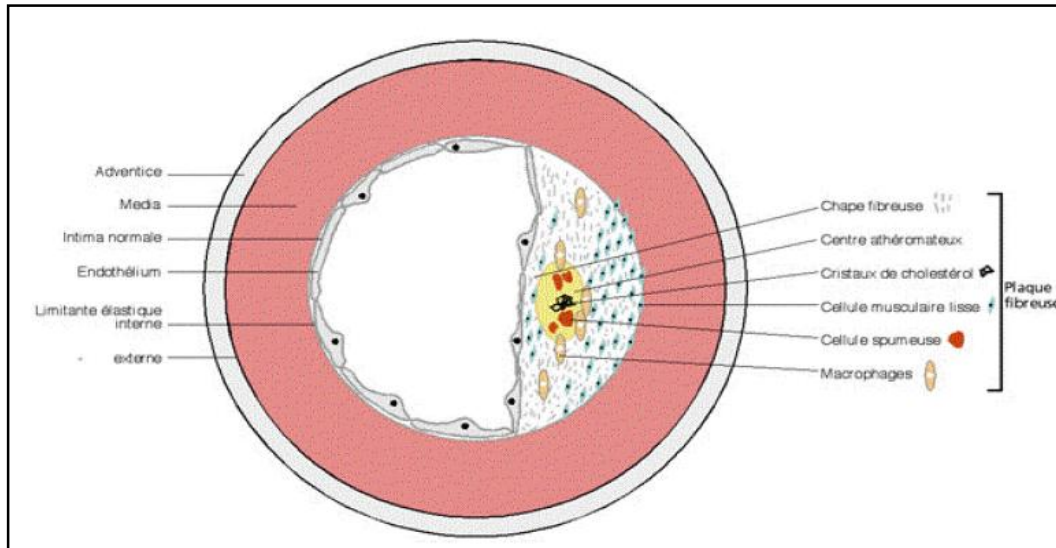


Figure 6: Plaque d'athérome (27).

5-3- Processus évolutif de la plaque :

L'évolution de la plaque d'athérosclérose se déroule sur de nombreuses années. Cette plaque d'athérome entraîne progressivement un rétrécissement de la lumière artérielle conduisant à la formation d'une sténose qui reste modeste pendant une longue durée grâce à des phénomènes compensateurs de l'artère appelés remodelage vasculaire (l'artère se dilate pour compenser la protrusion de la plaque). Ce mécanisme est ensuite dépassé et la sténose devient significative et serrée (3).

L'accident aigu de rupture de la plaque d'athérome est pratiquement toujours un phénomène mécanique qui se situe au niveau de la chape fibreuse, cette rupture de plaque est secondaire à des causes extrinsèques tels qu'une poussée d'hypertension artérielle et/ou un stress important et des causes intrinsèques, appelées «vulnérabilité de la plaque» qui résultent grossièrement de deux types de facteurs : plaque avec un important cœur lipidique (taux élevé des LDL-Cholestérol), ou plaque avec une chape fibreuse fragilisée (9.32).

La rupture de la plaque d'athérome expose les constituants sous-endothéliaux (collagène, fibronectine, vitronectine..) aux plaquettes circulantes, ce qui met en jeu des mécanismes d'adhésion puis d'agrégation plaquettaire qui aboutissent à la formation du thrombus plaquettaire intracoronaire occlusif (3.9). Ce thrombus pourrait évoluer vers l'occlusion brutale d'une artère coronaire ce qui entraîne un déséquilibre entre les besoins tissulaires en oxygène et l'apport de sang artériel (32), il en résulte une ischémie

myocardique. Si cette dernière dépasse les 30 minutes, le processus de nécrose myocardique irréversible débute : il s'agit de l'infarctus du myocarde (9).

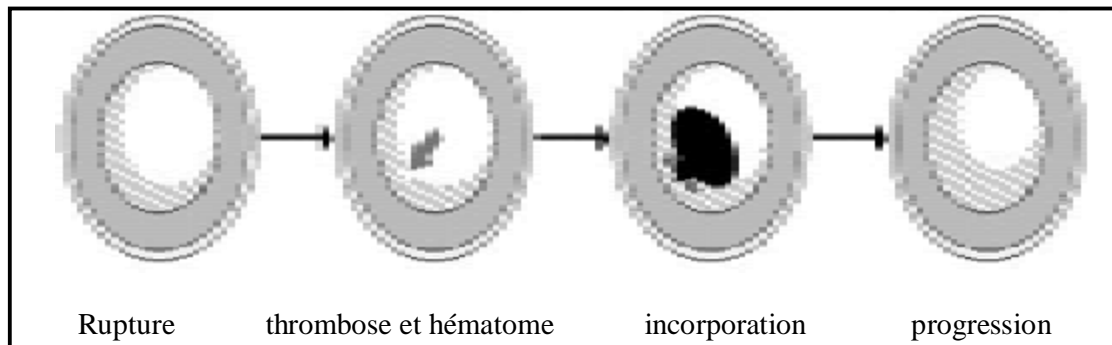


Figure 7: Evolution de la plaque d'athérosclérose

1- lipides :

Les lipides sont de petites biomolécules organiques hydrophobes, solubles dans les solvants organiques apolaires tels que : benzène, chloroforme, éther... (33.34). Ils sont principalement constitués de carbone, d'hydrogène et d'oxygène et ayant une densité inférieure à celle de l'eau. Les lipides sont caractérisés par la présence dans la molécule d'au moins un acide gras à chaîne moyennes, longue ou très longues capable de se condenser avec des alcools ou des amines (35). Les lipides proviennent en totalité ou en partie de condensation de thioesters basées sur des carbanions et/ou de condensation d'unités isoprène basées sur des carbocations (36). Cependant, il n'existe pas encore de définition unique de lipide reconnue par l'ensemble de la communauté scientifique. Ceci tient probablement au fait que lipides forment un ensemble de molécules aux structures et aux fonctions extrêmement variées dans le monde du vivant.

2-Rôle des lipides :

2-1- Rôle énergétique :

Les lipides sont indispensables au bon fonctionnement de l'organisme (35.37). 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 (38). 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 interprandiale et, à fortiori, en situation de carence énergétique prolongée (39).

2-2- Rôle structurale :

Les lipides contribuent à l'architecture des membranes cellulaires ainsi que celle de divers organites intracellulaires (RE ; AG et mitochondrie) (33). 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 (35.39). En plus les lipides fournissent des précurseurs lipidiques pour les différents médiateurs inflammatoires impliqués dans les fonctions immunitaires (40).

2-3- Rôle fonctionnel et 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 (37.41.42).

De plus ils servent de moyen de transport à certaines vitamines dites liposolubles (A.D.E.K) et facilitent leur absorption (37.38).

Les lipides permettent aussi un fonctionnement correct des systèmes circulatoires, anti-inflammatoires et immunitaires (41).

Les lipides servent comme activateurs de la transcription génique (stéroïdes, acide gras) (32), cofacteur enzymatiques et transporteurs d'électrons (39).

3- Classification des lipides :

Les lipides peuvent être divisés en deux groupes : lipide simple et complexe. La classification est faite selon la nature et l'agencement de leurs acides gras et alcools constitutifs et la structure de leur squelette carboné (atomes de carbones chaînés, cycliques, présence d'insaturations...) (35). Ainsi selon la dernière classification, 8 catégories sont définies: Les acides gras, les acylglycérols, les phosphoacyl-glycérols, les sphingolipides, les stérols, les prényls, les polykétides et les saccharolipides (36). Les principaux lipides ayant une importance médicale et faisant l'objet de notre étude sont le cholestérol et les triglycérides.

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) (35.43). Le cholestérol est présent dans toutes 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 (44).

La molécule de cholestérol comprend quatre cycles carbonés notés A,B,C et D (noyau cyclo-pentano-phénanthrénique), 8 carbones asymétriques ce qui fait 256 stéréoisomères dont un seul existe: le 3 β -ol lévogyre. Le cholestérol possède un groupe hydroxyle -OH sur le

carbone 3 (C3). Ce groupe chimique est très hydrophobe et peut être estérifiée par un acide gras qui rend la molécule totalement insoluble dans l'eau. Presque tous les cycles stéroïdes prennent la forme dite « chaise », conformation la plus stable thermodynamiquement. Les charnières entre les cycles B et C, et C et D sont toujours en configuration trans (33) (figure8).

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 vitamine D₃, les hormones stéroïdes, les acides biliaires, ...(44)

Les taux normaux du cholestérol total sont de 5 à 2.10 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 (43). Il constitue un facteur de risque très important dans les maladies cardiovasculaires, principalement l'IDM.

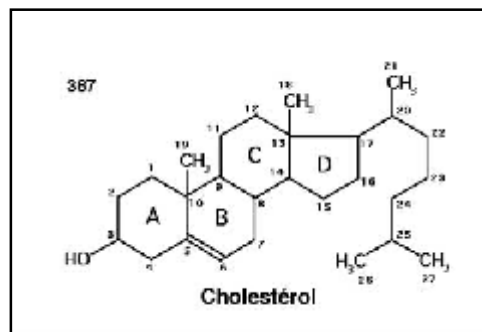


Figure 8: Structure biochimique du cholestérol (33)

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. Dans la nature, ce nombre est quasiment toujours pair (45).

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 (35). 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 (39). Les TG proviennent des lipides alimentaires ou synthétisés dans le corps à partir d'autres sources énergétiques telles que les carbohydrates (46). Le taux

normal des TG est inférieur à 1.5 g/l alors que des niveaux élevés de TG représentent un facteur de risque indépendant pour les maladies cardiovasculaires (45). L'élévation de 1mmol/l augmente ce risque de 15% chez les hommes et de 30% chez les femmes (47).

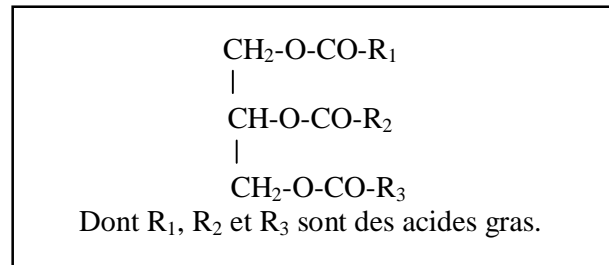


Figure 9 : Structure biochimique des TG (43)

4- Les lipoprotéines :

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. Ces protéines porteuses sont appelées lipoprotéines, ces dernières, sont des molécules sphériques de diamètres variables, leur structure est adaptée au transport des lipides et comportent :

- Un cœur lipidique hydrophobe formé de TG provenant de l'absorption intestinale et des esters de cholestérol ;
- Une enveloppe hydrophile formée de lipides polaires associée à des fractions protéiques appelées apolipoprotéines (48).

La cohésion de ces édifices dont les masses moléculaires peuvent atteindre plusieurs millions, est assurée par des forces électrostatiques de Van Der Waal et par des liaisons ioniques. La classification des lipoprotéines est fondée sur trois types principaux de critères physico-chimiques:

- leur fraction protéique
- leur mobilité électrophorétique
- leur comportement moléculaire à l'ultracentrifugation de flottation (49).

Dans un gradient de concentration saline les lipoprotéines se répartissent en trois principales zones de densité (Annexe1) (34.35):

1. les VLDL (*Very Low Density Lipoproteins*) : constituent moins de 15 % des lipoprotéines du plasma à jeun.

2. les LDL (*Low Density Lipoproteins*) : constituent 55 % des lipoprotéines du plasma à jeun. Ils prennent le cholestérol du foie et l'amènent dans l'organisme, ils ont tendance à déposer le cholestérol sur les parois des artères et à les obstruer : c'est le « mauvais » cholestérol.

3. les HDL (*High Density Lipoproteins*) : subdivisées en trois sous unités : les HDL1, les HDL2, et les HDL3 constituent 30 % des lipoprotéines du plasma à jeun. Elles récupèrent le cholestérol déposé dans les vaisseaux et les organes qui sont en surcharge, et le ramènent au foie où il est éliminé : c'est le « bon » cholestérol.

- Une zone de faible amplitude appelée IDL (*Intermediate Density Lipoproteins*) représente une sous-fraction de densité intermédiaire entre celle des LDL et des VLDL et est quantitativement mineure à jeun (43.44).
- Les chylomicrons s'isolent à une densité inférieure à celle des VLDL. Ils existent chez le sujet normal pendant les périodes post-prandiales expliquant la lactescence du sérum (34).

4-1-Les apolipoprotéines :

Les apolipoprotéines sont des glycoprotéines (Annexe2) de masse moléculaire qui varie de 6500 daltons jusqu'à 550000 daltons. Elles sont réparties dans les lipoprotéines comme suit :

- Les apoA-I se trouvent au niveau des HDL où elles représentent 65% des apolipoprotéines, leur taux sérique est de 0,3 jusqu'à 1.4 g/L.
- Les apoB100 se trouvent principalement dans les LDL et une fraction de 30% se trouve dans les VLDL, leur concentration dans le sérum est de 0,3 à 1g/L
- Les apoC (C-I, C-II, C-III) et les apoE, se répartissent entre les VLDL, IDL et les HDL.
- Les apo AI, AII, C, E d'origine hépatique et les apo B48 et apo A-IV d'origine intestinale se répartissent dans les chylomicrons (34.35.48).

4-2- Métabolisme des lipoprotéines :

Le métabolisme lipidique est très complexe. Trois voies essentielles sont décrites (figure10) :

4-2-1- Voie exogène (entéro-hépatique) :

L'intestin absorbe les graisses ingérées, qui rejoignent la circulation sous forme de chylomicrons, riches en TG et couverts par l'apoprotéine B-48 (49). Ces chylomicrons sont métabolisés par une enzyme endothéliale : la lipoprotéine lipase (LPLase), puis les TG sont principalement acheminés vers les tissus musculaires et graisseux (50). Les résidus de ces

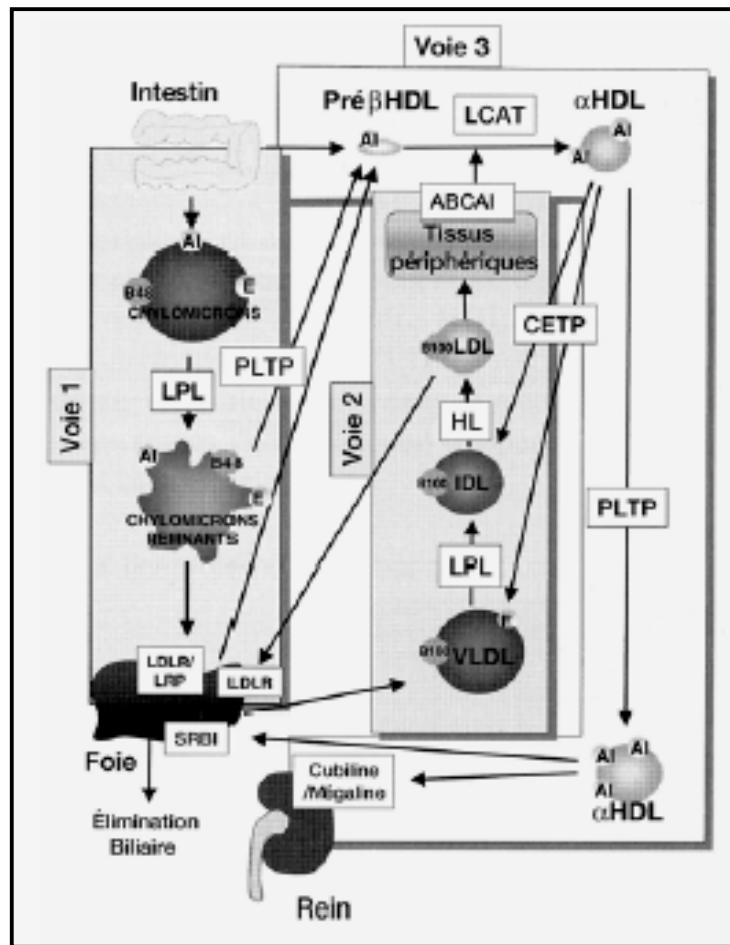
chylomicrons appelés remnants sont internalisés dans plusieurs tissus périphériques avant d'être captés finalement par le foie où ils subissent une lipolyse et une protéolyse. Le cholestérol issu de ce catabolisme sera intégré dans de nouvelles particules qui sont les VLDL ou excrété dans les canalicules biliaires (51).

4-2-2- Voie endogène :

Le foie sécrète les lipides synthétisés sous forme de VLDL, recouvert par une apoprotéine B-100 (50). Les VLDL circulantes sont métabolisées par LPLase endothéliale qui assure une lipolyse avec libération des TG captés par les muscles et les adipocytes. Cette lipolyse appauvrit progressivement les VLDL en TG et entraîne une augmentation de leur contenu relatif en cholestérol (51). Les IDL et LDL issues de la cascade des VLDL sont captées par les différents récepteurs cellulaires spécifiques localisés sur le foie et les autres tissus périphériques (35).

4-2-3- Voie de retour (transport reverse) :

Les HDL contenant l'apoprotéine A jouent un rôle protecteur essentiel contre l'athérosclérose. Les HDL échangent avec les VLDL, des esters de cholestérol contre des TG grâce à la protéine CETP (cholesteryl ester transfer protein). Les VLDL et les IDL transportent ce cholestérol échangé et assurent une voie de retour du cholestérol au foie (35). Dans l'étape finale limitante de la voie de retour, le cholestérol des différentes lipoprotéines est capté au niveau hépatique par l'intermédiaire de récepteurs cellulaires spécifiques SRB1 où il est soit éliminé par voie biliaire, soit stocké dans les VLDL nouvellement synthétisées et remis potentiellement en circulation (50.51).



Voie 1 : Voie entéro-hépatique. Voie 2 : Voie endogène d'apport aux tissus périphériques. Voie 3 : Voie de retour (reverse transport).

Figure 10 : Trois Grandes Voies de Régulation (53)

Ainsi la circulation du cholestérol entre le foie et les tissus périphériques est à double sens : les LDL renvoient le cholestérol estérifié du foie aux tissus périphériques, ce sont les mauvaises lipoprotéines, puisqu'elles peuvent déposer le cholestérol sur la paroi des artères tandis que les HDL le renvoient des tissus périphériques aux foie, ce sont les bonnes lipoprotéines, puisqu'elles rapportent le cholestérol aux foie où il sera éliminé.

5- Mécanisme physiopathologique des lipides dans l'athérogénèse de l'IDM:

5-1- Rôle proathérogène des LDL :

Les LDL font partie des lipoprotéines athérogènes dont les taux sont étroitement associés au risque cardiovasculaire et à une athérosclérose précoce (52.53).

5-1-1- Pénétration et rétention des LDL dans l'intima :

Les LDL contiennent l'apoB100, et du cholestérol, en proportions différentes, favorisant le processus athéroscléreuse au cours de toutes ses étapes clés : initiation, progression et rupture (54.55). 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 (56)

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 (figure 11) (57).

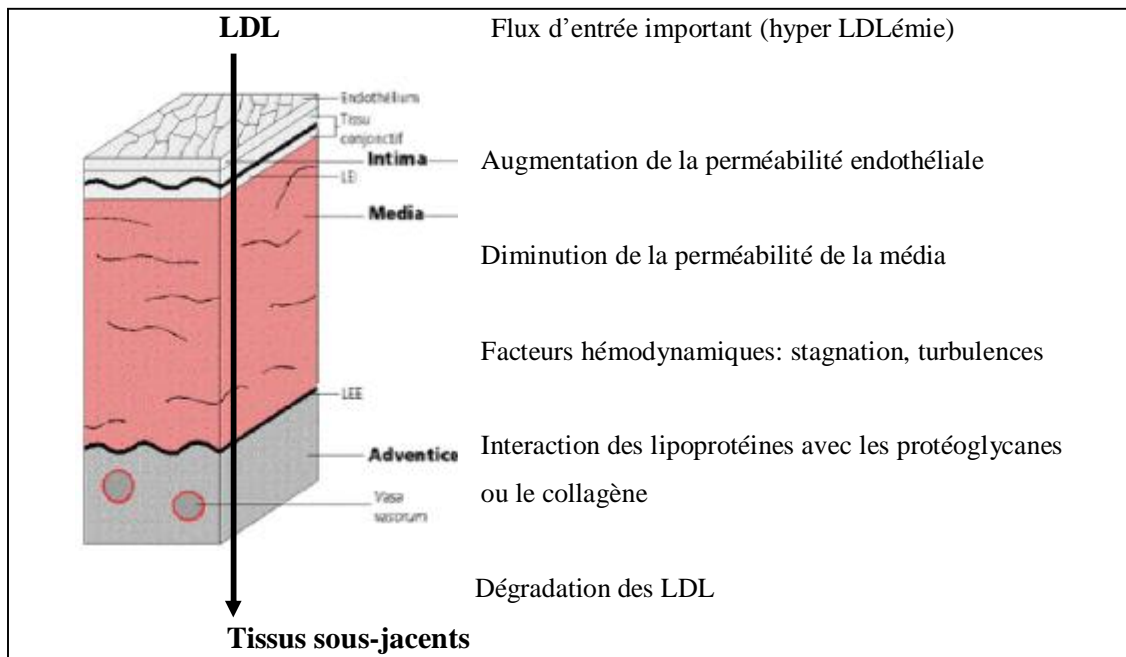


Figure 11 : La pénétration et la rétention des LDL contenant l'apoB100 (57)

5-1-2- 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 (58).

Différentes modifications des LDL ont été mises en évidence chez le lapin Watanabé, ainsi que dans les lésions athérosclérotiques humaines; il s'agit de la carboxylation, la conjugaison avec des aldéhydes, la glycation et plus essentiellement l'oxydation (59).

5-1-3- Oxydation des LDL au niveau intimal :

L'oxydation des composantes lipidiques et protéiques des LDL est une étape essentielle du processus athérosclérotique qui se produit majoritairement in situ, dans la paroi artérielle (60) au contact des cellules endothéliales, des cellules musculaires lisses ou des macrophages (61.62). Schématiquement l'oxydation lipidique des LDL se déroule en quatre phases (figure12):

- 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 (63).
- 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 (64).
- 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.
- 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* (65.66)

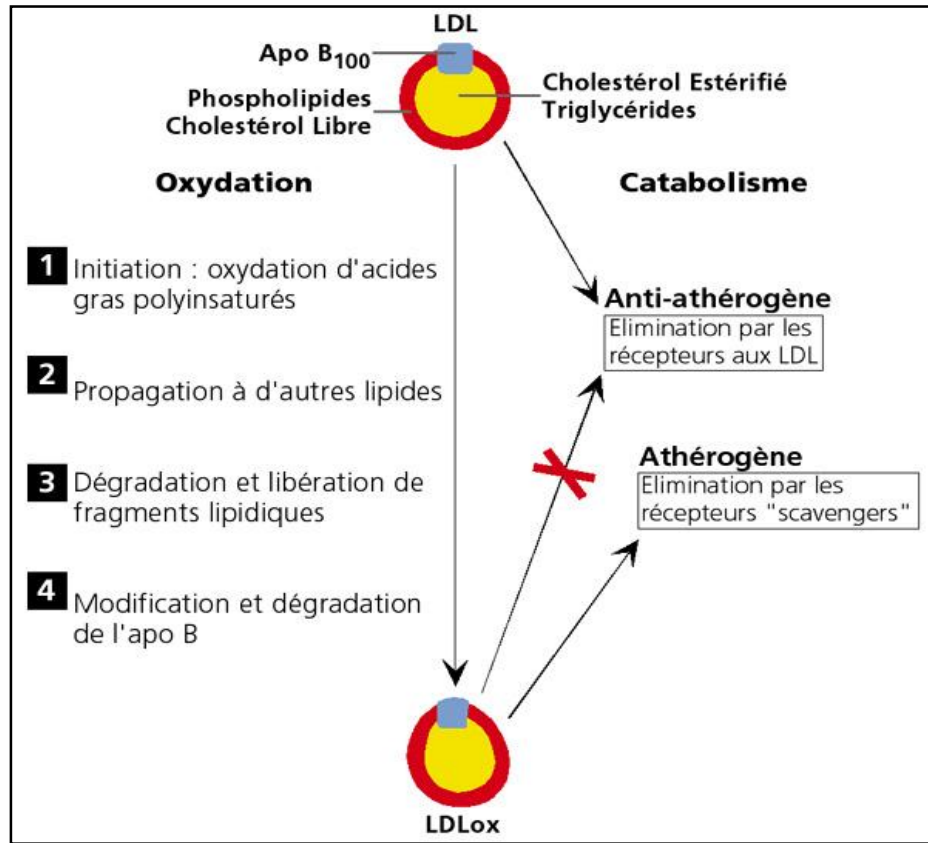


Figure 12 : Oxydation des LDL (27)

5-2- Rôle anti-athérogène des HDL :

Les lipoprotéines de haute densité exercent un effet protecteur, dans le développement de l'athérosclérose (figure :13). 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 (67), 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(68).

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

- Les hydroperoxydes formés sont transférés depuis les LDL oxydés jusqu'aux HDL natives (68).
- Une enzyme associée aux HDL, la paraoxonase, joue un rôle important dans la détoxification des phospholipides oxydés issus de la peroxydation lipidique (69).

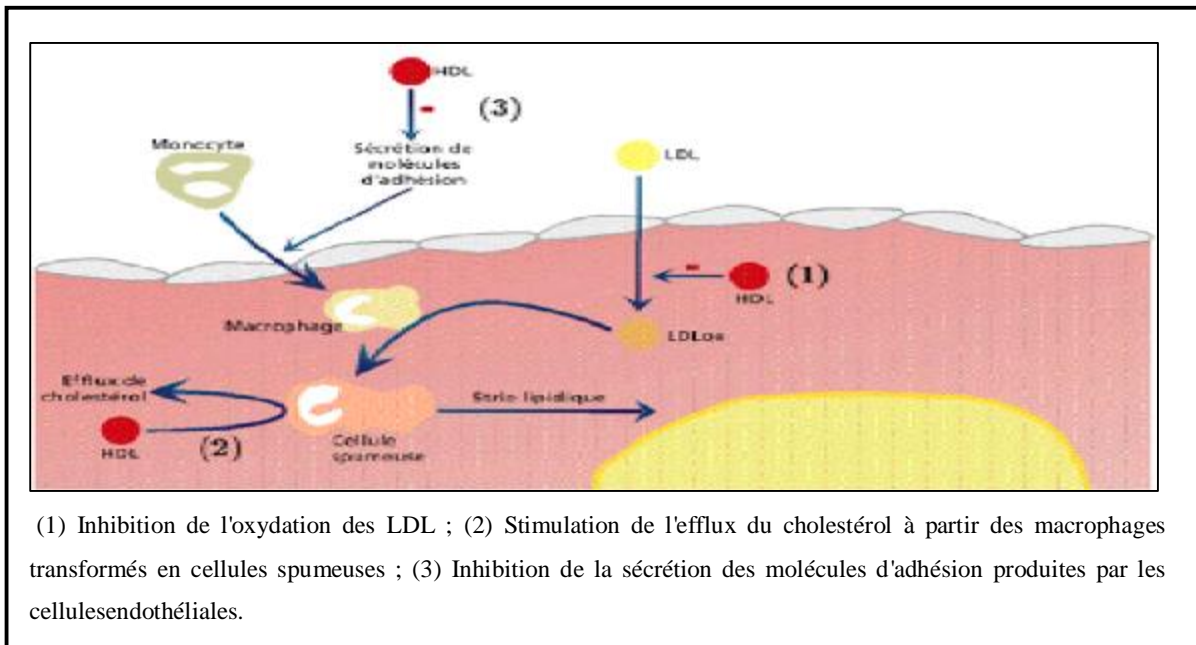


Figure 13 : Le rôle anti-athérogène des HDL (67)

5-3- 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 athérosclérotique 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 pathogenèse 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 (70)

5-3-1-Mécanisme en relation avec les particules riches en TG :

Les TG sont transportés dans le sang par les VLDL, les chylomicrons et leurs remnants. Moreton et zilvermist (71) propose que ces particules riches en TG sont capable, malgré leurs taille, de pénétrer l'espace de l'intima où ils seront digérées par les macrophages qui se transforment en cellules spumeuses athérogènes (72).

L'augmentation des TG s'accompagne d'une augmentation des VLDL, ce qui induit à un profil lipidique anormale contribuant aux processus d'athérosclérose (73). 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 (74).

5-3-2- 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 (75). Ces HDL ne sont pas capable de participer au transport reverse du cholestérol, donc une hypertriglycéridémie entraîne une diminution du cholestérol HDL (76)

5-3-3- Mécanisme en relation avec les LDL :

L'augmentation des TG circulantes entraîne une diminution de la taille des LDL (77), cela concerne les LDL petites et denses. 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 (78)

5-3-4- Théorie postprandiale :

Patsch et al. (79) démontre que les valeurs postprandiales élevées des TG sont prédictives du risque coronarien. Ces valeurs sont associées au dysfonctionnement endothélial (80) et aux altérations thrombogéniques du système de la coagulation (81). 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 (71)

5-3-5- 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 (82).

L'augmentation des triglycérides est associée avec celle de plusieurs facteurs de la coagulation. Bruckert et coll. (83) retrouvent 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 (82).

1- Caractéristiques de la CRP :

La protéine C-réactive (CRP) est une protéine découverte et isolée par Tillet et France en 1930, lors de la phase aiguë d'une infection à pneumocoque car elle réagissait avec le polysaccharide C du pneumocoque d'où son nom « C-reactive protein » (84).

Il s'agit d'un marqueur précoce, sensible et spécifique de la réaction inflammatoire, sécrétée par les cellules du foie en réponse à un antigène (85.86). Sa valeur usuelle physiologique est inférieure à 6mg/l (87), mais elle peut augmenter d'un facteur de 100 en 24 heures en cas d'infection. La CRP apparaît dès les six heures de l'inflammation aiguë et son taux augmente et devient maximal après deux jours, mais sa brève demi vie (18-19 heures) assure un retour rapide à un taux de base dès que la source de l'inflammation est éradiquée (de 7 à 14 jours) (86-88).

Le taux de la CRP s'élève fortement en cas d'infection bactérienne et modérément en cas d'infection virale, parasitaire ou myobactérienne (86).

Le dosage de la CRP sert à apprécier l'efficacité du traitement des infections bactériennes par des antibiotiques, à détecter à un stade précoce les complications postopératoires, à différencier une inflammation d'origine maternelle d'une inflammation propre au bébé et à faire la distinction entre infection et réaction de rejet après une transplantation de la moelle osseuse (86-89).

2- Structure de la CRP :

La CRP est un membre de la famille des pentraxines caractérisée par une structure homopentamérique (figure:14) (90). Son poids moléculaire est de 120000Da et est constituée de 5 chaînes polypeptidiques identiques non glycosylées formant un anneau symétrique de 5 éléments. Chaque sous unité de la CRP contient 206 acide aminé et est composé de 2 couches de feuillet β . Les sites de liaison au ligand sont formés de 2 ions de calcium liés au bout des chaînes peptidiques. L'autre face est formée d'une seule hélice de type α (89.91).

Il existe de nombreuses variations entre les CRPs des différentes espèces dues à l'assemblage des protomères, à la présence et la nature de la glycosylation, à la capacité de se précipiter et de s'agréger au ligand et la capacité d'activer des compléments autologues. Ces différences limitent l'exploration de la CRP dans les modèles animaux (92).

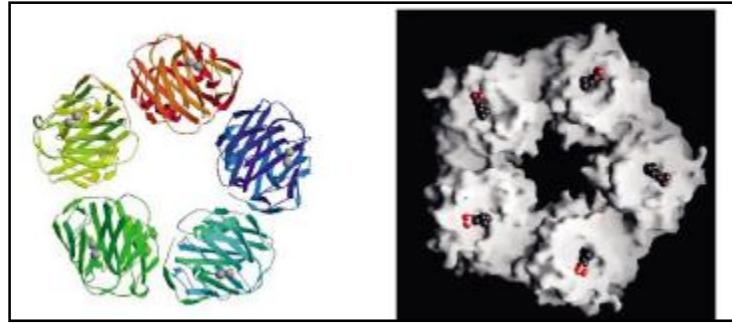


Figure 14 : Structure et morphologie de la protéine CRP (87).

3- Génétique de la CRP :

Le gène codant pour la protéine CRP est localisé sur le chromosome 1 (1q21-q23). Les études des jumeaux ont montré une association significative entre l'hérédité et les concentrations de base de la CRP indépendamment de l'âge et de l'IMC. Un polymorphisme GT répété dans l'intron du gène de la CRP a été associé avec les variations des concentrations de base de la CRP chez les individus normaux (93).

4- Causes de l'augmentation de la CRP :

La CRP est augmentée suite à certaines pathologies inflammatoires tel que :

- Les maladies inflammatoires (rhumatisme articulaire aigu, polyarthrite rhumatoïde, maladie de Horton, maladie de Crohn) .
- Les infections bactériennes (pneumonies, abcès profond, méningite, infection urinaire)
- Les nécroses tissulaires (pancréatite, IDM)
- Certains cancers (carcinomes, sarcomes, lymphome)
- Et la plupart des traumatismes importants (brûlures, fractures, intervention chirurgicale) (85-87).

La CRP peut aussi être augmentée suite à des situations non pathologiques durant toute la grossesse, en cas de prise d'oestrogène, d'inhalation de fumée de cigarette et en postopératoire à la suite d'une intervention chirurgicale (86).

5- Rôle de la CRP dans la pathogenèse de l'athérosclérose :

La protéine CRP est un marqueur important du risque cardiovasculaire, dont le mécanisme angiotoxique n'est pas bien établi. Toutefois la CRP est caractérisée par ses effets pro-athérogènes : action sur les cellules de l'endothélium vasculaire, activation de l'adhésion et promotion de l'agrégation des LDL qui couplées aux propriétés pro-inflammatoires sur les monocytes et les macrophages induisent un effet délétère sur la paroi vasculaire et participent directement à l'athérogénèse (94).

In vitro, il a été démontré que la CRP se lie spécifiquement aux LDL oxydées (95.96) et particulièrement aux LDL dégradées à l'intérieur des plaques athéromateuse (97). En plus l'addition de la CRP aux LDL dans les cellules en culture a montré que cela stimule la formation des cellules spumeuses, qui constituent une caractéristique typique des plaques athérosclérotiques (98).

La CRP favorise et accélère le développement de l'athérosclérose en activant la voie classique du complément et en opsonisant les ligands, en vue de leur phagocytose (99). De même la CRP favorise l'expression de molécules d'adhésion et de protéines attractives de monocytes (MCP1, ET1) qui permettent l'adhérence des monocytes et des lymphocytes à la surface de l'endothélium et ainsi favorisent leur migration à l'intérieur de l'artère et par conséquent stimulent le déclenchement et la progression de l'athérosclérose et de l'instabilité de la plaque (87.100). De plus la CRP favorise l'activation des macrophages en induisant la production de NO et la sécrétion de TNF et d'IL-1. La CRP se lie spécifiquement aux résidus phosphocholine présents dans les PAF (platelet activating factor) et les polynucléaires, et atténue la voie de la coagulation (effet pro-coagulant) et l'activation des cellules inflammatoires (101).

Il est bien établi que la réaction inflammatoire détermine l'évolutivité et surtout l'instabilité de la maladie, donc la mesure de la CRP représente un paramètre biologique important dans la mise en évidence de l'athérosclérose, en particulier chez les patients présentant un angor instable.

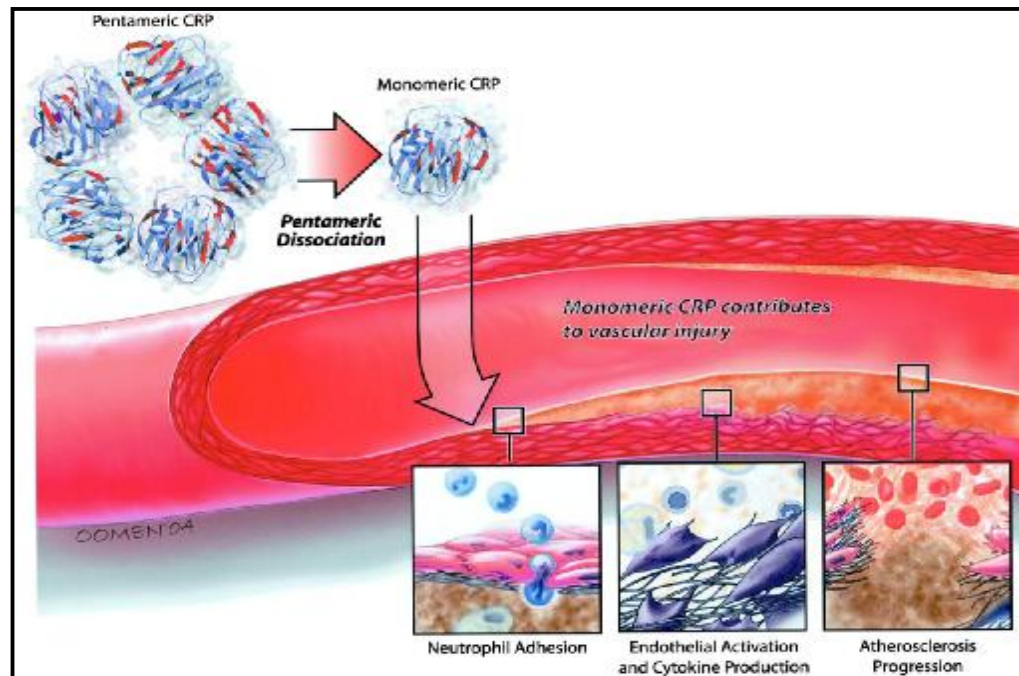


Figure 15 : Mécanisme angiotoxique de la CRP (95).

1- Structure de l'homocystéine

L'homocystéine est un acide aminé synthétisé par toutes les cellules de l'organisme, durant le cycle métabolique de la méthionine qui est un acide aminé essentiel apporté par l'alimentation (102.103).

- Nom systématique: acide (2S)-2-amino-4-sulfanyl-butanoïque
- Abréviation: Hcy
- Formule chimique: $C_4H_9NO_2S$
- Masse molaire: 135.186 g / mol (104).

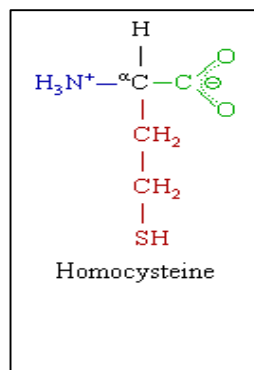
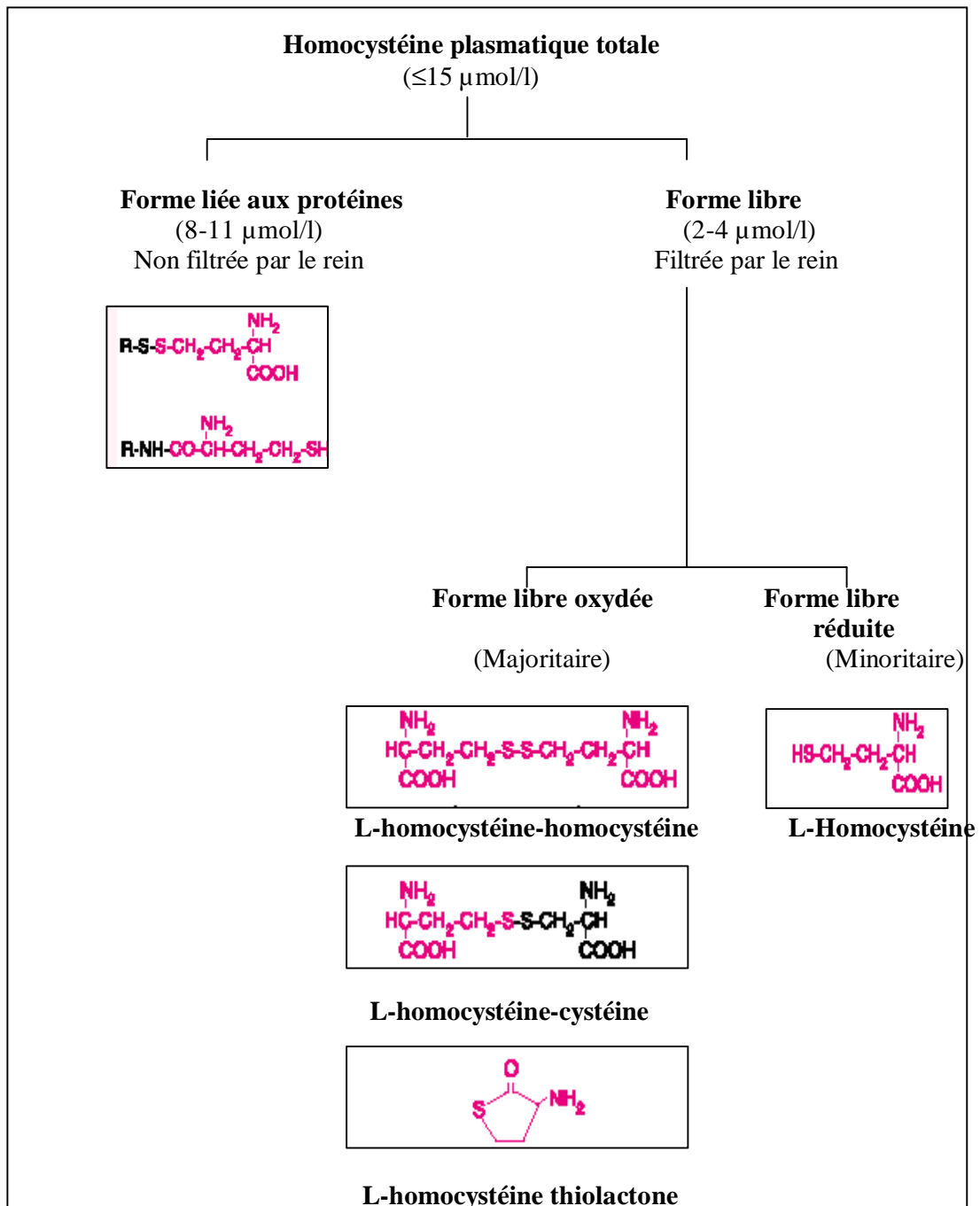


Figure 16 : Structure de l'homocystéine (104)

L'Hcy circule dans le plasma sous deux formes, une forme libre et une forme liée (figure:17) (102). L'Hcy libre (25-30 %) existe sous deux formes, une forme libre oxydée majoritaire, et une forme libre réduite (1%) qui correspond à l'Hcy proprement dite. La forme libre oxydée est principalement représentée par le disulfide mixte homocystéine-cystéine, par le disulfide Hcy-Hcy qui est appelé homocystine et par l'Hcy thiolactone (105.106). La forme liée aux protéines, principalement l'albumine, par l'intermédiaire de ponts disulfures réversibles ou de ponts peptidiques représente 75 à 80 % de l'Hcy totale (105).

Par convention, l'homocystéine totale représente la somme de toutes ces fractions libres ou liées d'Hcy.



groupement méthyle dans l'organisme, cède ce groupement pour donner naissance à la S-adénosyl-L-homocystéine qui est hydrolysée par la S-adénosyl-L-homocystéine-hydrolase en adénosine et en homocystéine (102).

L'homocystéine formée est catabolisée par deux voies métaboliques, qui sont essentiellement hépatique (figure:18). Elle peut soit subir une reméthylation en méthionine soit être catabolisée dans la voie de la transulfuration en cystathionine puis en cystéine (106).

En cas d'apport protéique excessif ou lorsqu'il existe un besoin accru en cystéine, la voie de la transulfuration est favorisée. A l'inverse en cas de déficit protéique, la voie de la reméthylation est favorisée et l'Hcy est recyclée afin de maintenir un pool cellulaire suffisant en méthionine (107).

2-1- Voie de la transulfuration:

L'Hcy formée durant le cycle de la méthionine emprunte la voie de la transulfuration et transfère son thiol en deux temps, en se condensant avec une molécule de sérine pour donner la cystathionine puis la cystéine. Les carbones restants de l'Hcy rejoignent le cycle de Krebs (106).

La condensation homocystéine-sérine est catalysée par une enzyme, la cystathionine β synthase (C β S) qui est vitamine B₆ dépendante, et donnera la cystathionine, elle-même clivée et désaminée en cystéine et en α -céto-butyrates grâce à une enzyme à coenzyme vitamine B₆ qui est la cystathionase (108). Enfin la cystéine formée à partir de l'Hcy donne soit du glutathion qui est un acide aminé soufré antioxydant majeur, soit elle est converti en sulfates qui sont excrétés dans les urines (102.109).

2-2- Voie de la reméthylation:

Cette voie assure la reméthylation de l'Hcy en méthionine selon deux réactions enzymatiques distinctes:

La principale réaction est catalysée par la méthionine synthase (MS) et nécessite des apports suffisants en acide folique principalement ainsi qu'en vitamine B₁₂ comme cofacteurs. Dans cette voie, le groupement méthyle est apporté par le 5-méthyle-tetrahydrofolate, dérivé du 5,10-méthylène-tetrahydrofolate sous l'effet de la 5,10-méthylène-tetrahydrofolate-réductase (MTHFR). Le précurseur au départ du cycle est le tétrahydrofolate (102.103.107).

L'autre réaction de reméthylation s'effectue via le cycle du folate et se fait à partir de la bétaine via la bétaine-homocystéine-méthyltransférase (107).

L'importance relative de ces deux voies de reméthylation varie en fonction du tissu considéré. Par exemple la bêtaïne-homocystéine-méthyltransférase est très exprimée par les cellules hépatiques et par les cellules rénales; elle l'est beaucoup moins au niveau de la paroi vasculaire où la 5-10-méthylène-tétrahydrofolate-réductase prédomine (110).

Un désordre du métabolisme de l'hcy engendre une élévation des concentrations plasmatiques, il s'agit de l'hyperhomocystéinémie

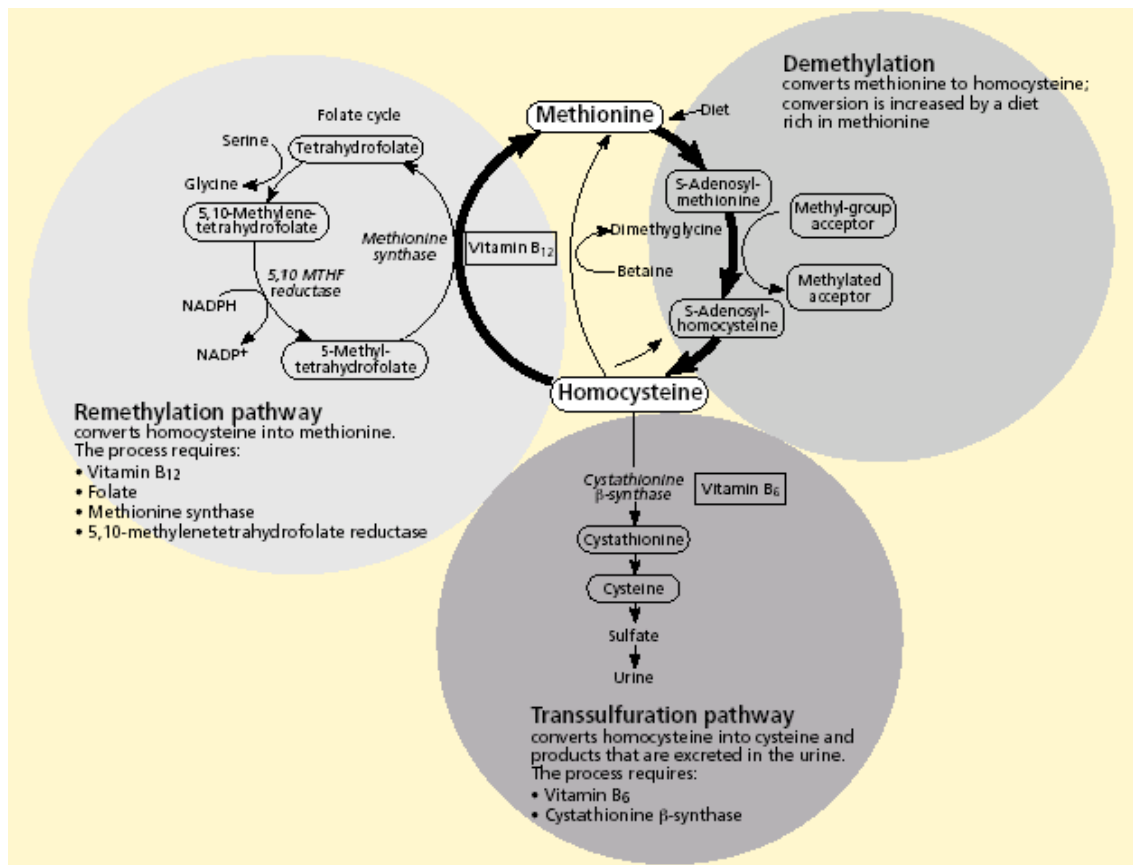


Figure 18: métabolisme de l'homocystéine (111)

3-Classification des hyperhomocystéinémies:

Une hyperhomocystéinémie est caractérisée par une concentration d'Hcy à jeun supérieure à 15 $\mu\text{mol/l}$, elle est habituellement considérée comme pathologique (112). La classification de Kang et coll a défini trois niveaux d'hyperhomocystéinémie selon les valeurs

de l'Hcy plasmatique totale dosée à jeun. Une hyperhomocystéinémie modérée a été définie pour des concentrations de 15 à 30 $\mu\text{mol/l}$, une hyperhomocystéinémie intermédiaire pour des concentrations de 30 à 100 $\mu\text{mol/l}$ et une hyperhomocystéinémie sévère pour des concentrations supérieures à 100 $\mu\text{mol/l}$ (107).

4- Causes d'hyperhomocystéinémie:

Plusieurs facteurs peuvent entraîner une augmentation, à un degré variable, de l'Hcy plasmatique, il s'agit essentiellement de facteurs génétiques impliquant les principales enzymes de son métabolisme et /ou des carences nutritionnelles principalement en vitamines B₆, B₁₂ et les folates. D'autres causes de l'hyperhomocystéinémie sont représentées par certaines affections pathologiques, certains cancers ainsi que certains médicaments.

4-1- Facteurs génétiques:

Un déficit génétique des trois principales enzymes impliquées dans l'une ou l'autre des deux voies métaboliques est à l'origine d'une hyperhomocystéinémie d'importance variable. Ces enzymes sont la cystationine-béta-synthase (C β S), la méthylènetétrahydrofolate-reductase (MTHFR) et la méthionine synthase (MS) (113).

4-1-1- Déficience en C β S:

Une déficience en C β S aboutie à un blocage de la transsulfuration et entraîne une hyperhomocystéinémie et une homocystinurie (107.113).

La forme homozygote est responsable d'une maladie récessive rare qui est l'homocystinurie congénitale. Les patients homocystinuriques représentent une très faible proportion de la population (environ un cas sur 200000 dans le monde) et sont atteints d'une hyperhomocystéinémie très sévère avec des taux d'homocystéinémie généralement supérieurs à 400 $\mu\text{mol/l}$. Ces patients sont caractérisés par un retard mental, des déformations squelettiques, et des anomalies oculaires (106.108). Il est estimé que 50% des patients ayant une homocystinurie non traitée développent des phénomènes thromboemboliques avant l'âge de 30 ans et que 20% de ces patients décèdent de complications vasculaires (107).

La forme hétérozygote est plus fréquente (0.5 à 1.5%) de la population, les patients ont des taux d'homocystéine qui varient entre 20 et 40 $\mu\text{mol/l}$ et sont également prédisposés à développer une atteinte vasculaire (105.108).

4-1-2- Déficience en MS:

La MS nécessite la vitamine B₁₂ pour convertir l'homocystéine en méthionine. Une déficience fonctionnelle en MS est responsable d'une hyperhomocystéinémie intermédiaire associée à une hypométhionémie (113).

4-1-3-Déficience en MTHFR:

La mutation du gène 5-10-MTHFR conduit à la formation d'un variant enzymatique à activité réduite qui limite partiellement la voie de la reméthylation avec comme conséquence une hyperhomocystéinémie (105.111).

4-2- Facteurs nutritionnels:

En l'absence d'un déficit enzymatique, l'homocystéine plasmatique est augmentée dans les carences en vitamine B₆, B₁₂ et folates qui sont des éléments indispensables à un fonctionnement harmonieux du cycle métabolique de l'homocystéine (103). Il a été démontré que la supplémentation en vitamine du groupe B réduit les valeurs élevées d'homocystéine.

Par ailleurs, il est reconnu qu'un excès alimentaire en protéine animale riche en méthionine conduit à une élévation de l'homocystéine circulante. Le fait qu'elle soit masquée par l'altération du métabolisme des folates et de la vitamine B₁₂ a vraisemblablement conduit à sous estimer son importance (105)

4-3- Autres facteurs:

Certaines affections pathologiques sont responsables d'une augmentation de l'homocystéine : l'insuffisance rénale est une étiologie fréquente qui peut multiplier jusqu'à 3 ou 4 fois les valeurs normales de l'Hcy. Une élévation plus au moins marquée de l'homocystéine a été d'écrite lors de l'hypothyroïdie, de psoriasis sévère, d'insuffisance hépatique ainsi que dans différents types de cancers tel que la leucémie lymphoblastique, le cancer du sein, du pancréas, et de l'ovaire (105.107.111).

Plusieurs médicaments sont aussi incriminés dans la genèse d'hyperhomocystéinémie en particulier ceux qui interfèrent avec le métabolisme des vitamines B (contraceptif oraux, méthotrexate, oxyde nitrique, phénytoïne, sulfasalazine, hydralazine, carbamazépine, isoniazide, théophylline et cyclosporine) (108).

La consommation régulière du tabac ainsi que la consommation chronique d'alcool et/ou de café conduisent à une élévation de l'homocystéine probablement en altérant le métabolisme des folates mais peut être également en diminuant les réserves en vitamine B₆ (110).

Enfin le mode de vie, l'absence d'activité physique, l'obésité et même le stress sont aussi associés à des élévations des taux d'homocystéine.

5- Mécanisme physiopathologique de l'Hcy dans l'IDM :

L'athérogénécité induite par l'hyperhomocystéinémie est expliquée d'une part par l'effet de l'Hcy sur l'altération du métabolisme des LDL et des lipides ce qui entraîne secondairement une atteinte de la paroi vasculaire et d'autre part par l'effet pro-athérogène et pro-thrombotique de l'excès d'Hcy via l'atteinte directe des cellules endothéliales et du tissu conjonctif vasculaire avec activation plaquettaire et formation du thrombus (figure : 19).

- L'Hcy et les lipides :

L'homocystéine subie dans le plasma une auto oxydation pour former le disulfide mixte, l'homocystine et l'homocystéine-thiolactone avec libération de radicaux libres cytotoxiques, tels que le peroxyde d'hydrogène, le radical hydroxyle et le superoxyde. Ces radicaux libres occasionnent un dommage oxydatif et induisent une peroxydation lipidique au niveau des cellules endothéliales (114) et une oxydation des lipoprotéines de basse densité (LDL) induisant à la fragmentation de leur apolipoprotéine ApoB100 qui est à l'origine d'une augmentation de leur capture par les récepteurs des macrophages et ainsi sera en partie responsable de leur athérogénécité et contribuera à l'athérombose. In vitro, plusieurs approches expérimentales ont confirmé la capacité de l'Hcy à modifier les propriétés physico-chimiques et biologiques des LDL (102.114).

Par ailleurs le métabolite thiolactone de l'Hcy se combine aux LDL et les agrégats formés sont captés par les macrophages de l'intima artérielle et s'incorporent dans les cellules spumeuses de la plaque d'athérome. La thiolation des LDL par l'homocystéine leur confère certaines propriétés pro-athérogènes semblables à celle des LDL oxydées (115).

- L'Hcy et l'endothélium vasculaire :

L'action délétère de l'Hcy sur la fonctionnalité des cellules endothéliales est liée d'une part au stress oxydatif avec la production de radicaux libres oxygénés lors de son auto oxydation et d'autre part à son action lésionnelle directe sur les cellules endothéliales.

Des études in vitro ont montrées que la formation du radical libre, le peroxyde d'hydrogène lors de l'oxydation de l'Hcy réduite, à un effet cytotoxique sur les cellules endothéliales (116). D'autre part, il a été démontré que des concentrations non cytotoxiques

(inférieur à 1mmol/l) d'Hcy altèrent également la production et/ou la biodisponibilité des médiateurs endothéliaux vasodilatateurs et vasoconstricteurs (117). Ces résultats expérimentaux sont confirmés par des études cliniques montrant que l'hyperhomocystéinémie s'accompagne de variation de la concentration plasmatique et de l'activité de certains médiateurs qui dérivent de l'endothélium (102).

- L'Hcy et l'hémostase :

l'hyperhomocystéinémie a des effets pro-coagulants sur les cellules endothéliales vasculaires comprenant l'activation du facteur V, l'augmentation de l'activation du facteurs Xa, l'inhibition de la protéine C, l'inhibition de l'expression de la thrombomoduline et la propriété heparan sulfate de l'endothélium et l'inhibition de plus de 75% de l'antithrombine III (118.119). L'Hcy altère le métabolisme de l'acide arachidonique des plaquettes normales avec augmentation de la production de thromboxane A₂ de substances proagrégantes qui peuvent expliquer les thromboses (108).

L'Hcy réagit avec l'oxyde nitrique (NO) produit par les cellules endothéliales pour former le S-nitroso-Hcy qui est un agent anticoagulant. Un déséquilibre entre la production de l'oxyde nitrique due au dysfonctionnement endothéliale et la concentration d'Hcy altère la formation du S-nitroso-Hcy et ainsi favorise un environnement prothrombotique (115).

- L'Hcy et les cellules musculaires lisses :

L'hyperhomocystéinémie est également lésionnelle par effet mitogène qui entraîne la prolifération des cellules musculaires vasculaires lisses (120). Cela est révélé par l'analyse histologique d'artères de patients homocystinuriques, et confirmé expérimentalement chez l'animal (102) et in vitro (114). L'action mitogène est aussi induite indirectement par des lésions endothéliales évoquées précédemment, ainsi que des processus thrombotiques associés (102.115)

L'agression du tissu conjonctif vasculaire par l'homocystéine est également le résultat de multiples mécanismes, ceux-ci incluant la stimulation de la synthèse de collagène par les cellules musculaires lisses, l'inhibition de la formation de liaisons intercaténares entre les molécules primitives de collagène et d'élastine, l'accélération de la dégradation des fibres d'élastine et l'induction de la sécrétion cellulaire de protéoglycanes (104).

En conclusion, il est clair que la physiopathologie de l'interaction Hcy-paroi vasculaire semble être complexe et multifactorielle (103).

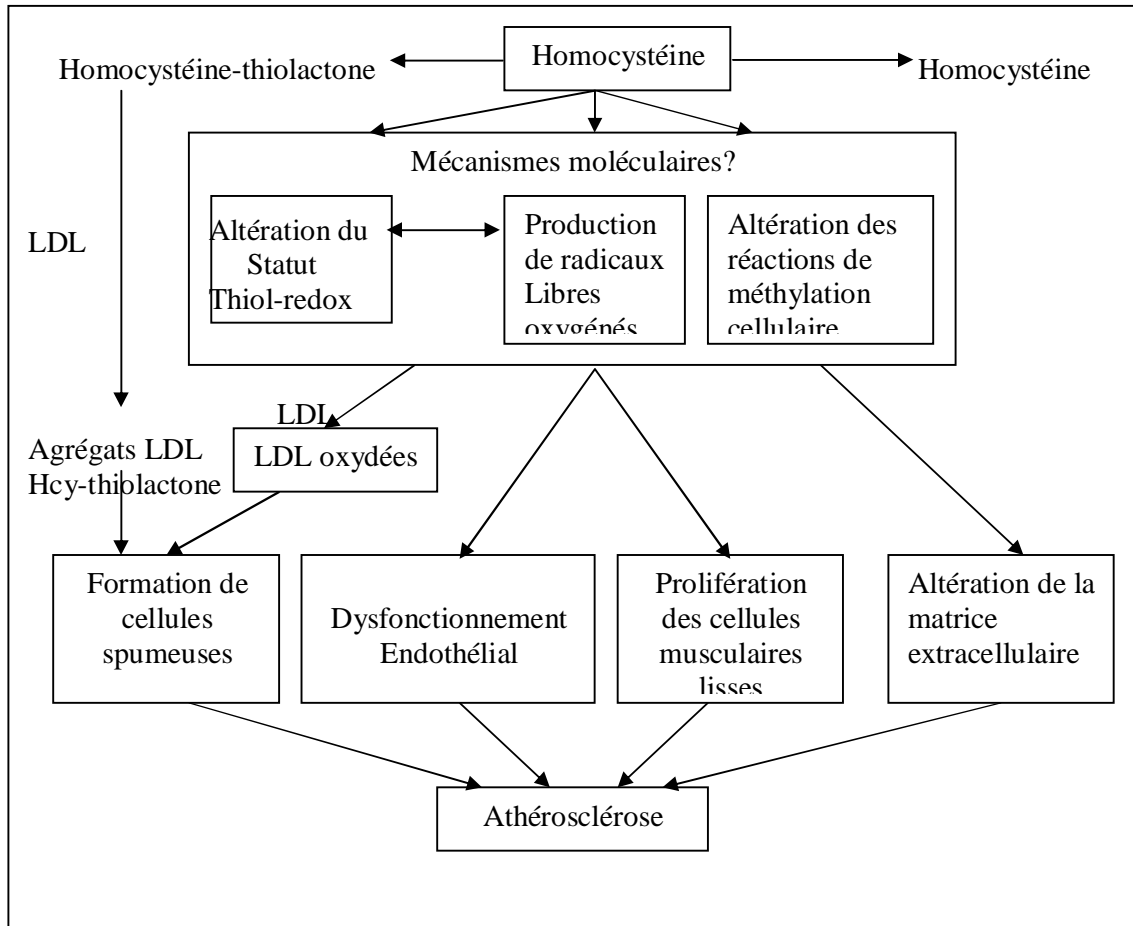


Figure 19 : Mécanisme hypothétique de la pathogénicité de l'homocystéine (102)

1- La protéine MTHFR :

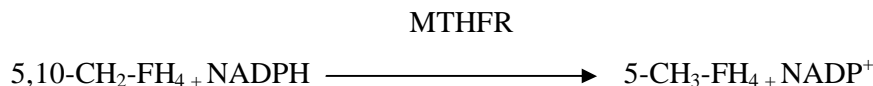
1-1- Structure et fonction de la protéine :

Chez l'homme, le produit du gène MTHFR est une protéine catalytique active de 77 KDa, c'est la 5,10 méthylènetétrahydrofolate-réductase (5,10-MTHFR) qui est un homodimère présent dans le cytoplasme. La protéine est composée de 656 acides aminés, possédant un domaine catalytique présentant un site de liaison pour le coenzyme, le FAD (Flavin adenine dinucleotide) et un domaine régulateur où se lie l'inhibiteur allostérique, la SAM. La protéine s'exprime fortement dans les testicules, modérément dans le cerveau et les reins et faiblement dans les autres tissus. Une isoforme plus petite de cette protéine, approximativement de 70 KDa, a été trouvée dans certains tissus (121.122).

La 5,10-MTHFR catalyse la conversion du 5, 10-méthylènetétrahydrofolate (5,10-CH₂-FH₄) en 5-méthyltétrahydrofolate (5-CH₃-FH₄), qui est la forme biologique majeure des folates et la principale source du carbone nécessaire pour la conversion de l'homocystéine en méthionine (figure : 20) (121). Cette conversion est très importante pour la biosynthèse des nucléosides, la méthylation de l'ADN, et ainsi le métabolisme de l'homocystéine. Le processus métabolique de la 5,10-MTHFR dépend de plusieurs activateurs et inhibiteurs dont la S-adenosyl méthionine (SAM) est un inhibiteur allostérique et le FAD un coenzyme (122).

Une activité normale de la protéine MTHFR maintient un pool adéquat en folates circulants et prévient l'augmentation des concentrations de l'homocystéine. Contrairement une activité diminuée de la protéine induit une diminution des niveaux des folates, une diminution de la biodisponibilité de méthionine ainsi qu'une augmentation des concentrations de l'homocystéine.

Réaction catalytique :



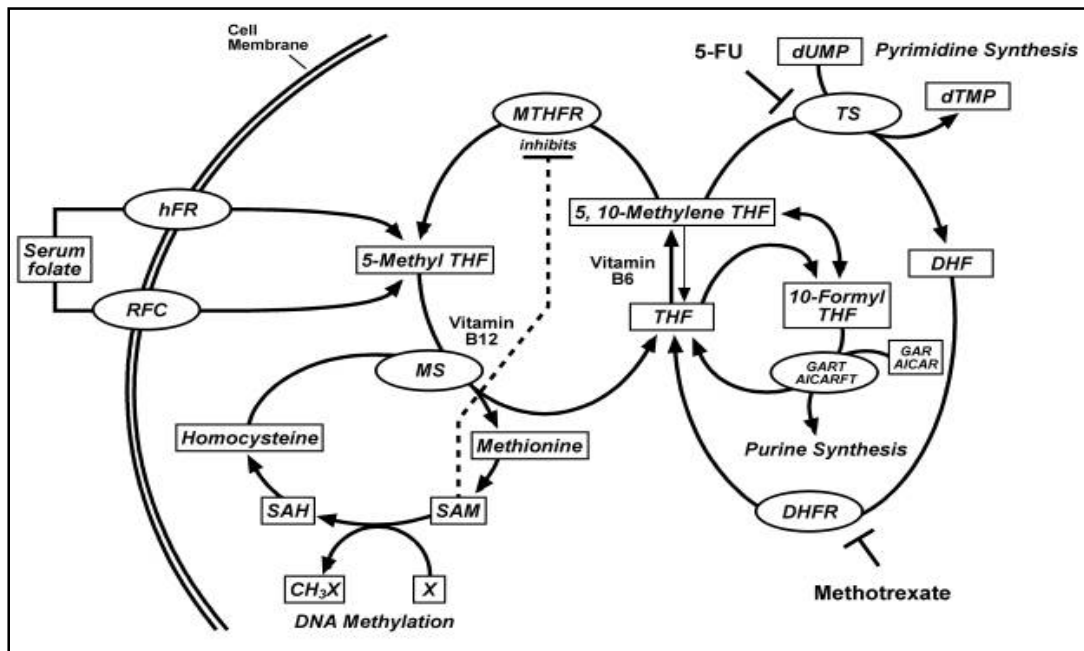


Figure 20 : Fonction de la protéine MTHFR (121.122).

2- Gène de la MTHFR :

2-1- Localisation et structure du gène MTHFR :

Le gène de la MTHFR est localisé sur le bras court (p) du chromosome 1 en position 36.3 (figure : 21). Plus précisément le gène est localisé dans la région des paires de bases 11.769.246 jusqu'à 11.788.568 du chromosome 1 (121). Le cDNA de ce gène fait approximativement 2.2 kilo base de longueur et est constitué de 13 exons rangés selon leur taille de 103 paires de bases jusqu'à 432 paires de bases (122.123). Les tailles des introns sont rangées de 250 paires de bases jusqu'à 1.5 kilo base avec une exception d'un intron de 4.2 kilo base (123). Le promoteur du gène ne contient pas de TATA box, mais contient des îlots CpG, une région CAAT et des sites de liaison pour les différents facteurs de transcription tels que le multiple potentiel SP1, AP1 et AP2 (124) (figure 22).

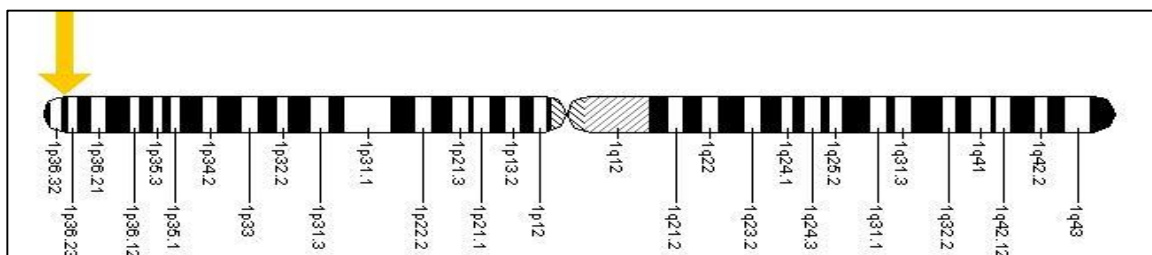


Figure 21 : Localisation du gène MTHFR sur le chromosome 1: paire de base de 11, 769,246 jusqu'à 11, 788,568 (121)

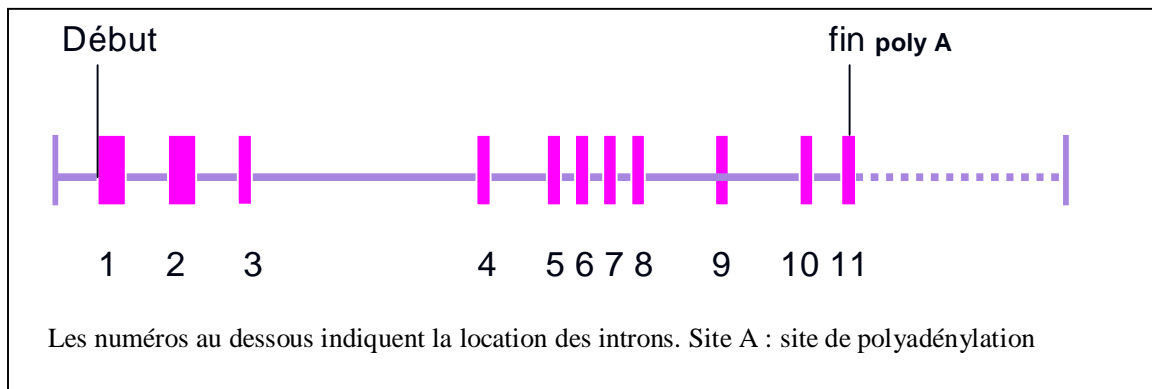


Figure 22 : Structure du gène MTHFR

http://fs6.depauw.edu/%7Ecforari/DISGEN/Webpage/exon_s2.gif

La transcription du gène MTHFR produit 4 variants du transcrite du gène MTHFR : MTHFR1 (deux formes), MTHFR 2 et MTHFR 3 qui diffèrent par leur région 5'. La diversité de ces transcrits (mRNA) du gène est due à l'épissage alternatif au moment de la transcription primaire ou au courant d'épissage (splicing) des 3 premiers exons (figure 23). Trois polypeptides de 657, 698 et 680 acides aminés sont traduits à partir de ces trois variants (124)

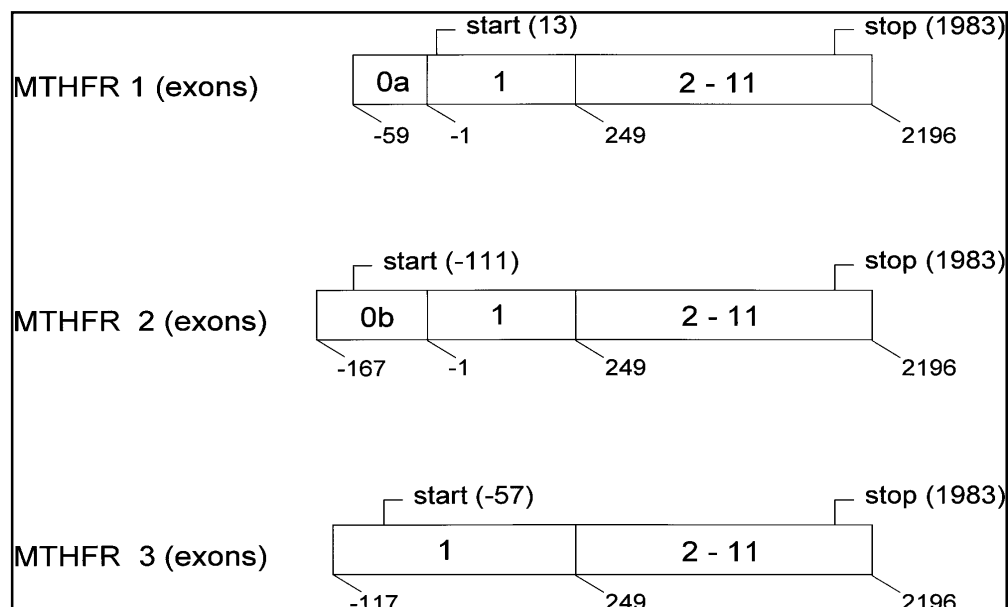


Figure 23 : Les différents transcrits du gène MTHFR (124)

3-Mutations du gène MTHFR :

Il existe deux polymorphismes courants et bien décrits du gène MTHFR, il s'agit du Polymorphisme C677T et C1298A responsables de la synthèse d'une forme thermolabile de la protéine MTHFR. Le variant génétique C677T est associé à des maladies cardiovasculaires, à des anomalies de la coagulation et à des malformations congénitales (123-126).

Plusieurs autres mutations rares ont été associées à une déficience sévère de l'enzyme MTHFR (127-134) (annexe11). Ces derniers polymorphismes sont moins courants que les deux premiers et leur rôle n'est pas encore bien élucidé (123.125)

3-1- La mutation C677T :

En 1988 Kang et al ont identifié un variant thermolabile du gène MTHFR corrélé avec des concentrations modérément élevées de l'homocystéine (135). En 1995 Frosst et al ont démontré que ce variant est dû à la mutation C677T du gène MTHFR (136) qui correspond à une conversion d'une cytosine en une thymine au niveau de l'exon 4 du gène MTHFR, transmise de façon autosomique récessive (122.125.126.135). Cette mutation se traduit par une substitution d'une alanine en une valine en position 222 de la protéine MTHFR et se situe dans le domaine catalytique de l'enzyme au niveau du site de liaison avec le cofacteur Flavine Adénine Dinucléotide (FAD) (126). La protéine résultante de ce polymorphisme présente une activité enzymatique réduite à 37°C et plus, pour cela la protéine est souvent appelée thermolabile. In vitro il a été démontré que la mutation C677T réduit l'activité enzymatique de la protéine MTHFR jusqu'à 70% chez les individus homozygotes (TT) et 40% chez les individus hétérozygotes (CT) (126).

3-1-1- La mutation C677T et l'hyperhomocystéinémie :

Il est décrit que le polymorphisme C677T du gène de la MTHFR est associé à des concentrations élevées d'Hcy (105) dans la voie de la reméthylation de l'Hcy, le groupement méthyl est apporté par le 5, méthylène tétrahydrofolate qui est sous la dépendance de la 5,10MTHFR. La mutation C677T du gène MTHFR engendre une diminution de l'activité enzymatique et une augmentation de la thermolabilité de la protéine MTHFR et ainsi perturbe l'apport du groupement méthyl ; nécessaire pour la reméthylation de l'Hcy en méthionine et donc sera responsable d'une augmentation des taux d'Hcy (137). La forme hétérozygote s'observe chez 43 % de la population et s'accompagne d'une hyperhomocystéinémie modérée

ou de degré intermédiaire. La forme homozygote (677TT) s'observe chez 10% de la population et entraîne une hyperhomocystéinémie sévère et des complications vasculaires redoutables (138.139).

3-1-2- L'association de la mutation C677T et l'IDM :

Beaucoup d'études ont déjà examiné les relations entre divers polymorphismes génétiques et l'insuffisance coronarienne ou l'infarctus du myocarde. Les conclusions sont souvent contradictoires en raison de la limitation de la taille des échantillons et de l'intervention des facteurs environnementaux et des différences ethnies.

Pour surmonter ces difficultés, une méta analyse concernant les études de tous les gènes candidats associés à la survenue d'IDM a été entreprise à grande échelle (140). Les auteurs ne retiennent ainsi que 15 polymorphismes génétiques. Statistiquement une corrélation entre la mutation C677T et l'IDM a été mise en évidence en même temps que l'influence d'autres polymorphismes génétiques tels que : celui du facteur V de Leiden (Arg 506 Gln), de la prothrombine (G2021A) et de l'enzyme de conversion d'angiotensine

Le polymorphisme C677T du gène MTHFR n'est pas seulement associé aux maladies cardiovasculaires (IDM, thrombose, maladies occlusives) mais il est aussi impliqué dans plusieurs autres maladies multifactorielles telles que : les déficiences du tube neural, les cancers (du colon et des poumons), les dépressions, le syndrome de Down et les anomalies neurologiques (121.122.125. 141)

En raison de l'augmentation de l'intérêt porté aux maladies cardiovasculaires et à l'hyperhomocystéinémie, ces dernières années plusieurs études ont été menées essayant d'éclaircir l'implication de la mutation C677T dans le risque de l'insuffisance coronarienne (142.143).

3-2-Le polymorphisme A1298C :

Il s'agit d'une mutation dans l'exon 7 résultant en un glutamate au lieu d'une alanine, au niveau du codon 429 (E429A) de la protéine MTHFR et se produisant dans le domaine régulateur de l'enzyme pour la S-adénylméthionine. Fonctionnellement, la protéine résultante est caractérisée par une diminution modérée de son activité enzymatique (60%). Contrairement aux individus avec la mutation C677T, les homozygotes et les hétérozygotes pour A1298C ne présentent pas des concentrations élevées en homocystéine, ni des concentrations basses en folates. L'association des deux variants génétiques C677T et A1298C chez les mêmes sujets présente un profil similaire à celui présent chez les

homozygotes C677T avec élévation des concentrations d'homocystéine et une diminution des concentrations en folates. (122.126)

La présence simultanée des deux variants génétiques, le C677T et C1298A, est associée à des maladies cardiovasculaires, à des anomalies de la coagulation et à des malformations congénitales (123.125).

La fréquence de l'allèle C est de (0.17 à 0.19) dans les populations asiatiques, de (0.27 à 0.36) dans l'Europe de l'ouest et 0.44 pour la population indienne (144). Des études menées au Canada et à la Nouvelle Zélande ont trouvés que la fréquence des homozygotes A1298C est approximativement égale à 9% (145.146)

La prévalence de la coexistence des deux polymorphismes C677T et A1298C est de 15% au Canada et est approximativement 20% en Hollande et 17% aux USA (122).

3-3- Autres polymorphismes du gène MTHFR :

Un défaut d'activité de la protéine 5,10 MTHFR avec une activité résiduelle est dû à plusieurs autres polymorphismes, la majorité d'entre eux sont découverts chez seulement une ou deux familles, il s'agit des polymorphismes T1317C, G1793A, T1081C, A983G, G1027T, T1084C et T1711C. Certains de ces polymorphismes ont été décrits en association avec le polymorphisme C677T et ceci diminue l'activité enzymatique de la protéine MTHFR de façon remarquable, alors que d'autres n'altèrent pas la séquence des acides aminés et leur rôle n'est pas bien décrit (126.127.130.147) (annexe 11)

1- Recrutement des individus

Notre étude est une étude transversale de type cas témoin. Le recrutement a concerné 270 individus répartis en deux groupes, une population de malade présentant un IDM (n=110) et une population de cas témoin (n=160).

1-1- Population malade :

L'étude que nous avons entreprise regroupe 110 sujets algériens présentant un infarctus du myocarde (IDM) sélectionnés parmi les patients admis au sein du service de cardiologie au niveau du Centre Hospitalier Universitaire de Constantine (CHUC).

✚ Critère d'inclusion :

- 110 malades ayant un infarctus du myocarde diagnostiqué par des médecins spécialisés.
- Tout age confondu
- Visant les deux sexes

✚ Critère d'exclusion :

- Sujets refusant de faire le prélèvement

1-2- Population témoin :

Les sujets témoins sont en nombre de 160, recruter au niveau du service de médecine du travail lors de la visite systématique des travailleurs

✚ Critère d'inclusion :

- 160 sujets sains des deux sexes
- Sujets âgés de 20 à 80 ans

✚ Critère d'exclusion :

Les sujets qui sont excluent 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 inflammatoire, maladies hématologiques...)

- Sujets fumeurs
- Sujets sous traitement médical
- Femmes enceintes

2- Méthodologie:

2-1-Questionnaire:

Un questionnaire (annexe 3) 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 patient réalisé par nous même.

2-2- 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
- Nous prélevons les sujets en position semi- assise
- Les prélèvements sont réalisés dans deux tubes : EDTA (6 à 10ml) et sec (3ml)
- Le tube EDTA est conservé dans la glace entre le prélèvement et la centrifugation

Le tube EDTA est centrifugé à 4000 tr/mn pendant 15 mn le jour même du prélèvement, le sérum est divisé en deux tubes secs étiquetés pour le dosage des paramètres lipidiques et le dosage de l'homocystéine au sein du laboratoire de biochimie CHU-C. Le reste du tube EDTA est préservé pour l'extraction d'ADN en vue de l'étude moléculaire.

Le deuxième tube sec est centrifugé dans les mêmes conditions, le jour même du prélèvement. Le plasma est envoyé au laboratoire de Biochimie CHU-C pour le dosage de la CRP.

3- Méthode de dosage des différents paramètres biologiques:

L'étude comporte le dosage des différents paramètres biologiques faisant l'objet de notre étude : lipide, homocystéine et CRP

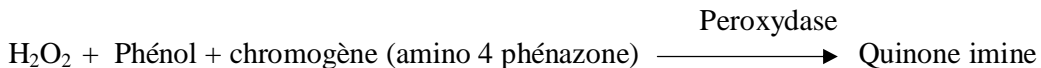
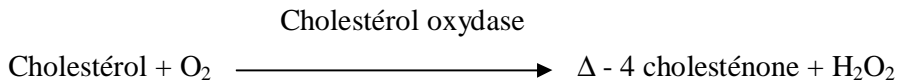
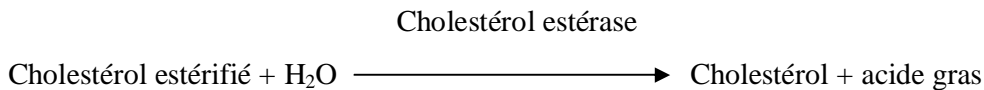
3-1- Le dosage des paramètres lipidiques :

Un bilan lipidique comprenant le dosage du cholestérol, triglycéride, Cholestérol HDL et Cholestérol LDL a été réalisé de la manière suivante :

✚ Dosage du cholestérol total :

Le dosage du cholestérol est effectué par un auto analyseur de type Technicon RA 1000 (Opera system N° de référence T01-2801-56) suivant une méthode colorimétrique enzymatique (Réaction de Trinder) en utilisant des coffrets Boehringer Mannheim.

Principe :



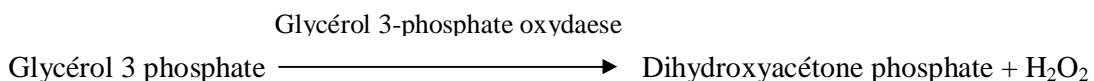
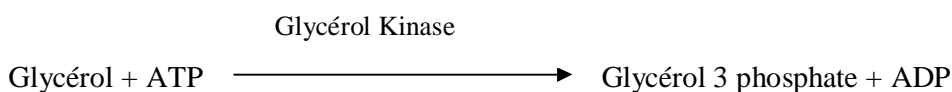
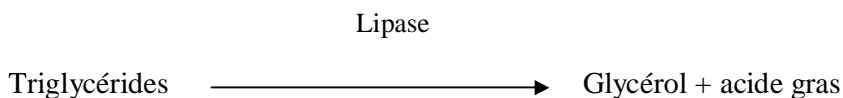
L'intensité de la coloration de la quinone imine mesuré à 500 nm, est directement proportionnelle à la quantité de cholestérol présente dans l'échantillon du sérum.

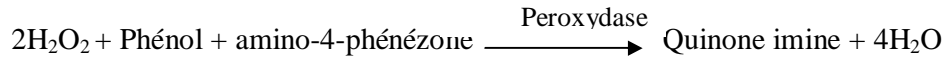
✚ Dosage des triglycérides :

Le dosage des triglycérides est effectué par le même auto analyseur de type Technicon RA 1000 (Opera system N° de référence T01-2801-56) suivant une méthode colorimétrique enzymatique des triglycérides en utilisant des coffrets Boehringer Mannheim.

Principe :

Repose sur le dosage enzymatique du glycérol libéré après action de la lipase





L'intensité de la coloration de la quinone imine mesuré à 500 nm est directement proportionnelle à la quantité de triglycérides contenue dans l'échantillon du sérum.

✚ Dosage du cholestérol HDL :

Le dosage du cholestérol HDL est effectué grâce au réactif phosphotungstique associé au chlorure de magnésium selon la méthode SFBC en suivant le protocole opératoire du fabricant Technicon RA et Opera N° de ref. T01-2801-56 (6 × 5 ml) qui consiste à précipiter les LDL et les VLDL. Le HDL cholestérol est alors dosé dans le surnageant résultant de la centrifugation du précipité par la même technique enzymatique que le cholestérol total.

✚ Dosage du cholestérol LDL :

Le dosage se fait selon une méthode de calcul directe par la formule de Friedwald à condition que les valeurs des TG sont inférieurs à 3.5 g/l.

La formule de Friedewald: $\text{LDL-C} = \text{CT} - [(\text{TG}/5) + \text{HDL-C}]$

3-2- Dosage de l'homocystéine:

La détermination de l'homocystéine totale peut être effectuée sur du sérum ou du plasma prélevé à jeun sur héparine ou EDTA. La centrifugation doit être effectuée le plus rapidement possible après le prélèvement et le plasma ou le sérum congelé à -20°C.

Plusieurs types de techniques permettent le dosage de l'homocystéine plasmatique : les techniques de chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse, chromatographie liquide haute performance, chromatographie d'échange d'ions, et enfin récemment, des techniques de dosage reposant sur l'enzymologie pure ainsi que des techniques de dosage immunologiques (immunoenzymologiques et immunofluorescentes). La première méthode immunologique automatisée apparue fut la trousse homocystéine de la société Abbott proposée sur automate IMx (148). Récemment, une nouvelle méthode immunologique automatisée a été proposée pour les automates Immulite et Immulite 2000 (société DPC).

Dans notre travail, le dosage de l'homocystéine total a été fait selon la technique immunochimiluminescente effectué par l'analyseur IMMULITE 2000 Ref : L2KH02. Le principe du test est immunodosage par compétition. Le test inclut une étape préliminaire

manuelle de prétraitement des échantillons. L'homocystéine des échantillons est séparée des protéines de liaison et convertie en S adénosyl homocystéine (SAH) après une incubation de 30 mn à 37°C en dehors du système et en présence de S adénosyl-L-Hcy Hydrolase et de dithiothreitol (DTT). L'échantillon prétraité et l'anticorps anti SAH marqué à la phosphatase alcaline sont introduits simultanément dans l'unité test qui contient une bille de polystyrène recouverte de SAH. Pendant une incubation de 30 mn, le SAH provenant de l'échantillon prétraité entre en compétition avec le SAH fixé pour se lier à l'anticorps anti-SAH marqué à la phosphatase alcaline. Le conjugué non lié est éliminé par lavage et séparé par centrifugation. Le substrat est ajouté et la procédure continue comme décrite pour les immunodosages classiques.

3-3- Dosage de la CRP :

La protéine C réactives (CRP) a été récemment identifiée comme marqueur des affections cardiaques. Contrairement aux tests classiques qui mesurent les CRP pour vérifier des réactions inflammatoires aiguës, les tests CRP pour une évaluation cardiologique exigent une sensibilité 10 à 15 fois plus élevée. Un immuno-essai très sensible et automatique pour la quantification de protéines C réactives dans le sérum humain, utilisé sur le système Beckman Coulter Image avec une turbidimétrie proche de l'infrarouge à été décrit récemment (149). Pour le test, on utilise un réactif liquide prêt à l'emploi et un calibrateur liquide à un point, traçable via la norme IFCC CRM-470. Les modifications de la turbidimétrie observées à 940 nm sont le résultat de l'agrégation de particules revêtues d'anti-corps et de CRP dans l'échantillon. Elles sont utilisées pour calculer la concentration en CRP sur base de paramètres prédéfinis

Dans notre étude le dosage de la CRP s'est effectué selon le test immuno-chimique révélé sur néphélemètre. Ce test mesure de très faibles concentrations de CRP dans des échantillons de sérum ou de plasma et ce jusqu'à 0,02 mg/dl. La gamme analytique est très large de 0,02 à 144 mg/dl sur le néphélemètre. Il n'est pas nécessaire de préparer les échantillons avant d'effectuer le test. Le dosage CRPH est disponible sur le néphélemètre IMMAGE® et sur l'analyseur chimique SYNCHRON LX®20 PRO.

4- Etude moléculaire :

Notre étude moléculaire s'est effectuée selon deux étapes : l'étape d'extraction d'ADN suivit d'un génotypage de la MTHFR

4-1- Extraction d'ADN :

- **Principe :**

L'ADN de chaque patient est extrait à partir de leucocytes du sang périphérique recueillis sur tube EDTA, suivant la technique au NaCl. Ainsi les leucocytes sont séparés du sang total par lyse hypotonique et traités ensuite par un détergent (SDS) et une protéinase K. L'ADN nucléaire est libéré dans le milieu et les protéines qui lui sont associés sont digérées et éliminées par précipitation au NaCl. La pelote est formée dans le surnageant par précipitation avec l'éthanol. L'ADN est solubilisé en phase aqueuse par Tris EDTA 10 :1 (annexe 5).

- **Détermination de la pureté et de la concentration d'ADN :**

Ø Détermination de la pureté :

260 nm et 280 nm sont respectivement les longueurs d'onde d'absorption des acides nucléiques et des protéines. Le rapport de la DO à 260 nm sur la DO à 280 nm est utilisé pour s'assurer de la pureté d'ADN de tout contaminant d'ADN soit protéine ou ARN.

- Ce rapport (DO_{260}/DO_{280}) doit être compris entre 1.6 et 2 pour que l'ADN soit suffisamment pur

- Si ce rapport est supérieur à 2 ($DO_{260}/DO_{280} > 2$) cela veut dire que l'ADN est contaminé par les ARN

- Si ce rapport est inférieur à 1.6 ($DO_{260}/DO_{280} < 1.6$), cela veut dire que l'ADN est contaminé par les protéines.

Si l'ADN est contaminé il faut procéder à la réextraction d'ADN pour un bon usage et un bon résultat dans l'étape suivante de la PCR. Enfin L'ADN pur est conservé à +4°C jusqu'à utilisation.

Ø Détermination de la concentration :

A 206 nm une unité de densité optique correspond à :

- 50 µg / ml pour une solution d'ADN double brin

- 250 µg / ml pour une solution d'ADN simple brin

On mesure donc à 260 nm et 280 nm la DO d'une dilution au 1/100^{ème} de la solution à doser (10 µl de l'ADN dilué dans 990 µl d'eau stérile), et on déduit la concentration d'ADN grâce au calcul suivant :

$$[C] (\mu\text{g} / \text{ml}) = \text{facteur de dilution} \times \text{DO}_{260} \times 50 \mu\text{g} / \text{ml}$$

$$[C] (\mu\text{g} / \text{ml}) = \text{DO} / \Sigma L \times \text{Vol total} / \text{vol d'ADN}$$

Donc le facteur de dilution est égal à : Vol total / vol d'ADN, considérant que l'ADN est dilué au 1/100^{ème} donc le facteur de dilution est égal à 100 (1000 du volume total /10 volume d'ADN).

4-2- Génotypage de la MTHFR :

Trois étapes successives sont effectuées pour la détermination du génotype de la MTHFR :

- Amplification par PCR (Polymérase Chaîne Réaction).
- Digestion du produit de « PCR » par l'enzyme de restriction *HinfI*
- Une migration électrophorétique sur gel d'agarose pour la séparation des produits de digestion

4-2-1- Amplification par PCR (Polymérase Chaîne Réaction) :

La PCR est une méthode de biologie moléculaire permettant d'amplifier des séquences d'ADN cibles et définies (l'Amplicon) en plusieurs millions d'exemplaires. La PCR est une réaction en chaîne qui consiste à effectuer n cycles successifs d'amplification, au cours desquels deux amorces dirigent l'amplification du fragment d'ADN double brin qu'elles encadrent. Un cycle d'amplification est composé de trois étapes : dénaturation, hybridation et élongation.

Avant de procéder à notre PCR, nous avons préparés un mix de PCR (ou milieu réactionnel) comprenant des désoxyribonucléotides triphosphates (dNtp 2.5mM), une enzyme d'amplification in vitro (Taq polymérase), un environnement réactionnel (tampons, MgCl₂, H₂O) et deux amorces oligonucléotidiques (Annexe 6).

Les amorces utilisées sont: (5'-TGA AGG AGA AGG TGT CTG CGG GA-3')

(5'-AGG ACG GTG CGG TGA GAG TG-3')

Après avoir préparé le mix de la PCR, nous avons pris 49µl de ce mélange avec 2 µl d'ADN pour chaque tube. Ensuite le déroulement des cycles de la PCR a été assuré par le thermocycleur (techne Genius) et les conditions d'amplification étaient comme suit : une

dénaturation initiale à 94 °C pendant 5 minutes, suivie de 30 cycles de PCR, comprenant chacun une dénaturation à 94 °C, une hybridation à 65 °C et une élongation à 72 °C et enfin une élongation finale à 72°C pendant 10 minutes (tableau1).

Tableau 1 : Déroulement des cycles de la PCR dans le thermocycleur

Nombre de cycles	Étape	Température (°C)	Durée
X 1	Dénaturation	94	5 min
X 30	Dénaturation	94	30s
	Hybridation	65	30s
	Elongation	72	40s
		72	10 min
		4	5min-24 h

Le contrôle de la PCR s'effectue par une électrophorèse sur un gel d'agarose 1.5 % (1.5g d'agarose et 100 ml du TBE 1X) additionné de 10 µl du BET (Bromure d'éthidium) (Annexe 7). Le gel est déposé sur une plaque d'une cuve horizontale.

Dans chaque puit du gel, nous déposons 10 µl d'amplificat en présence de 3 µl du colorant Bleu de Bromophénol (BBP) qui permet de suivre le front de migration. Parallèlement un échantillon sans ADN (blanc), est inclus dans la série à amplifier et sert de control négatif. Le dépôt se fait du coté cathode et le système est soumis à une migration sous un courant de 60 à 120 volts pendant 45 mn.

Après la migration, le gel est soumis au rayon UV. Les molécules de bromure d'éthidium fixées aux ADN émettent une lumière visible et photographiable et permettent de visualiser les fragments amplifiés sous forme de bandes fluorescents de même taille (figure : 24). Ce control permet aussi de vérifier si une éventuelle contamination de l'ADN est survenue au cours de la PCR grâce au puit contenant le blanc.

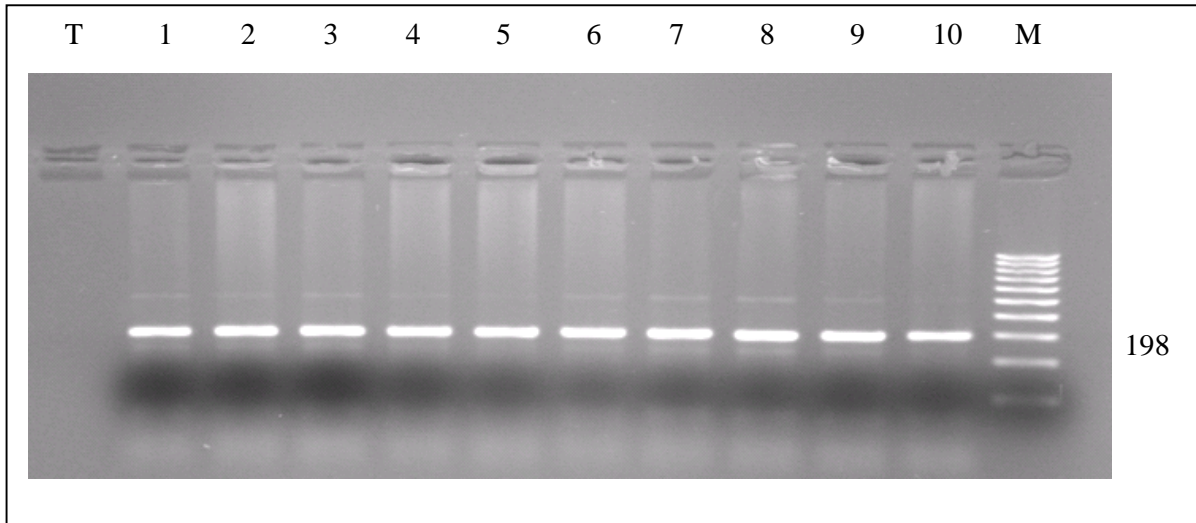


Figure 24 : Profil électrophorétique des fragments amplifiés (198pb) par PCR du gène MTHFR sur gel d'agarose 1.5%

4-2-2-Digestion des produits de PCR

Les produits de la PCR sont soumis à une digestion enzymatique par l'enzyme de restriction *HinfI*. Pour cela nous préparons une quantité d'un mix pour digestion selon le nombre des amplifiants à être digérés + 1. Ce mix contient un tampon, H₂O, l'enzyme de restriction *HinfI* et la BSA (Bovine serum albumine) (Annexe 8). Nous prenons 10 µl du mix pour digestion et 30 µl du produit de PCR. Le tout est incubé pendant une nuit dans un bain marie à 37°C.

Après incubation nous concentrons les ADN digérés au speed -vac (System ISS 40-SAranta) pendant quelques minutes.

4-2-3- Electrophorèse :

Les fragments d'ADN digérés par l'enzyme de restriction sont séparés par électrophorèse sur gel d'agarose 3% (3g d'agarose + 100ml du TBE1X) (annexe 9). Le gel est visualisé grâce à l'addition du Bromure d'Ethidium BET (10µl), réactif intercalant qui se fixe entre les bases nucléiques à l'intérieur de la double hélice et qui rendra les ADN fluorescents par exposition aux UV, en plus du colorant bleu (3µl) qui sert à marquer le front de migration.

Nous déposons dans chaque puits du gel qui est déposé sur une cuve horizontale, le produit digéré après speed vac (12-14 µl) et 3 µl du bleu de Bromophénol. La migration se fait en parallèle avec des fragments d'ADN appelés marqueurs de taille (leurs tailles est connues).

Les acides nucléiques chargés négativement, sont déposés du côté de la cathode et migrent vers l'anode dans le champ électrique. La migration des fragments d'ADN dépend de leurs tailles ; plus le fragment a une taille élevée, moins la migration électrophoretique par rapport au puit d'inclusion est importante. A l'inverse les fragments de petites tailles ont une distance de migration plus élevée.

Lorsqu'on obtient une séparation nette des différents fragments du marqueur (après 2 h 30 mn de migration), le gel est photographié après transillumination aux UV (figure 25).

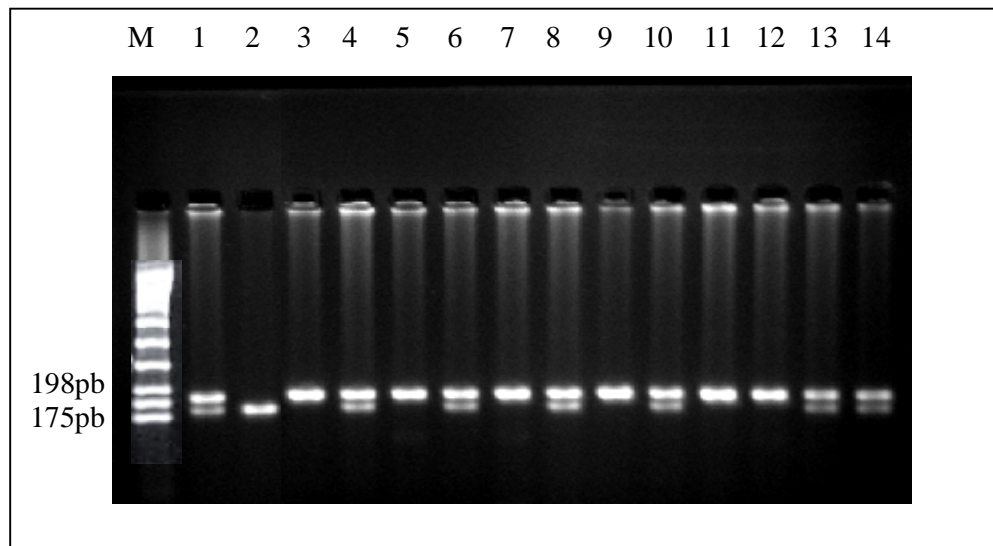


Figure 25 : Profil électrophorétique des fragments digérés par l'enzyme HinfI sur gel d'agarose 3%

✚ Profils RFLP obtenus

L'enzyme de restriction *Hinf I* (de *Haemophilus influenzae Rf*) reconnaît et clive la séquence 5'-G↓A N T C-3', alors que la séquence mutée n'est pas reconnue par l'enzyme ni coupée à ce niveau. Les génotypes du polymorphisme C677T du gène MTHFR sont déterminés selon les bandes obtenues. Le génotype homozygote normal (CC677) est représenté par une seule bande de 198 bp, le génotype homozygote muté caractérisé par la transition C→T sur les deux allèles, est représenté par deux bandes de 175 et 23 pb et le génotype hétérozygote CT est caractérisé par deux bandes de 198 et de 175 pb. La bande de 23 pb pour le génotype homozygote muté n'est pas visible sur le gel d'agarose à cause de sa petite taille et ainsi on ne visionne qu'une seule bande de 175 pb.

5- Etude Statistique :

Notre enquête transversale de type cas-témoins consiste à comparer la fréquence d'exposition antérieure à un (ou plusieurs) facteur(s) de risque dans un groupe de « cas » atteints de la maladie étudiée, et dans un groupe de « témoins » indemnes de celle-ci. La mesure du facteur de risque est effectuée rétrospectivement. Toutes les données de notre étude ont été traitées par le logiciel Epi info version 6.0.

5-1- Statistique descriptive :

Le dernier niveau de description statistique est le résumé numérique d'une distribution statistique par des indicateurs numériques ou paramètres caractéristiques tels que la moyenne arithmétique \bar{X} , l'écart type S (la racine carrée de la variance observée) et les percentiles (25^{ème}, 50^{ème}, 75^{ème}, et 95^{ème})

$$\bar{X} = \sum x_i / n$$

$$S^2 = \sum (x_i - \bar{X})^2 / n - 1$$

5-2-Statistique analytique :

Les statistiques développent des techniques et des méthodes qui permettent d'analyser les données issues de l'observation, afin de cerner les caractéristiques de la population concernée et d'identifier un modèle capable d'engendrer ces données.

Des comparaisons de moyenne sont effectuées par le **test de Student** qui est utilisé pour comparer deux échantillons indépendants et/ou appariés, il concerne des données quantitatives, mesurées sur une échelle d'intervalle ou de rapport (152).

Avant d'appliquer le test on doit :

- S'assurer que la distribution de l'échantillon est compatible avec l'hypothèse de **distribution gaussienne** de la variable (test de normalité). Sinon on peut essayer de rendre cette distribution compatible avec une distribution gaussienne en réalisant une transformation, par exemple logarithmique.

-Vérifier l'homogénéité des variances de tous les échantillons en utilisant une **ANOVA** adaptée.

- Le plus souvent, la situation se résume en une alternative constituée de deux hypothèses H_0 et H_1 , qui s'excluent mutuellement et qui sont appelées respectivement l'**hypothèse nulle**, et l'**hypothèse alternative**.

* L'hypothèse nulle H_0 : Il n'y a pas de différence entre les moyennes à comparer et la différence observée est liée aux fluctuations d'échantillonnage.

*L'hypothèse alternative H_1 : La différence observée est réelle

Puis on doit calculer l'écart réduit (ε) comme suit :

$$e = \frac{(\mathbf{X}_a - \mathbf{X}_b)}{\sqrt{\frac{\mathbf{S}^2}{n_a} + \frac{\mathbf{S}^2}{n_b}}}$$

Où \mathbf{X}_a et \mathbf{X}_b sont les moyennes des 2 échantillons; n_a et n_b sont les tailles respectives des échantillons 1 et 2, \mathbf{S} est l'estimation de la variance commune calculé comme suit :

$$S^2 = \frac{(n_a - 1) s_a^2 + (n_b - 1) s_b^2}{n_a + n_b - 2}$$

Ensuite, la valeur ε calculée est comparée à la valeur lue dans la table de student en tenant compte de alpha et de H_1 . La valeur de t de Student nécessite aussi la détermination d'un certain nombre de degrés de liberté.

Si $\varepsilon < 1.96$, la différence n'est pas significative au seuil de 5% et on ne peut rejeter l'hypothèse nulle d'absence de différence entre X_a et X_b .

Si $\varepsilon \geq 1.96$ la différence est significative au risque $\alpha = 0.05$, on peut conclure que X_1 est statistiquement différent de X_2 .

5-3- Calcul de l'odds ratio

L'odds ratio (OR) est utilisé dans les enquêtes de cohorte et dans les enquêtes de type cas/témoins marquées par impossibilité de mesurer les risques de la maladie chez les sujets exposés et les non-exposés ; dans ces situations, l'OR est une bonne approximation du risque relatif (<5%, soit la majorité des cas en épidémiologie) (150).

Pour calculer l'OR nous avons établi le tableau de contingence suivant :

	Cas (M+)	Témoin (M-)
Exposé (E+)	A	C
Non exposé (E-)	B	D
Total	A+B	C+D

* Calculez l'odds de l'exposition : L'Odd (ou cote) d'un patient (dans un groupe donné) est le nombre de patients qui présentent l'évènement par rapport au nombre de patients qui ne le présente pas. Cela représente la proportion de malades par rapport aux sains.

$$\text{Odds} = \frac{\text{Probabilité d'être exposé (malade)}}{\text{Probabilité de ne pas être exposé (pas malade)}}$$

Soit l'Odd pour le groupe expérimental = a/b et l'Odd pour le groupe témoin est c/d

L'Odd Ratio, ou Rapport de cotes (RC), est le rapport entre les deux. Il représente la variation de la proportion de gens malades par rapport aux sains, entre groupe expérimental et témoin (152).

« Probabilité d'expo des cas »: (E+ cas/ E- cas)

« Probabilité d'expo des témoins »: (E+ témoins / E- témoins)

Soit : $\text{OR} = a/b / c/d = (A*D / B*C)$

Nous avons utilisé **le test de X^2** (Khi carré) pour vérifier s'il existe une relation entre le risque d'exposition et la maladie. Un risque d'erreur α est fixé dans les conditions habituelles (151).

- Si $\alpha > 3.84$: Liaison statistiquement significative entre la maladie et le risque d'exposition et il y a moins de 5% que la distribution résulte de hasard, c'est-à-dire alpha est égale ou inférieur à 0,05 pour un nombre de degrés de liberté (ddl) égale à 1.

Le test de **Fisher** est calculé pour le tableau où une case des effectifs théorique est inférieure à 5.

5-4- Intervalle de confiance

L'intervalle de confiance, ou IC, indique le degré de certitude des résultats de la recherche. L'intervalle de confiance identifie une fourchette de valeurs, situées de part et d'autre de l'estimation, et où l'on peut être sûr à 95% de trouver la valeur réelle (151). Les deux valeurs qui définissent l'intervalle s'appellent les limites de confiance. L'utilisation d'un pourcentage fixé à 95% est une convention arbitraire. Certains auteurs utilisent des IC à 90 ou 99%.

La notion d'IC repose sur l'idée suivante: si la même étude était réalisée sur un échantillon différent de patients, les résultats ne seraient pas identiques, mais seraient eux aussi proches du résultat véritable, qui reste inconnu. L'IC évalue donc une variation due à l'échantillon, il fournit la fourchette de valeurs à l'intérieur de laquelle nous sommes certains à 95% de trouver la valeur étudiée pour la population considérée (150).

5-5- Choix de la « p value » :

Le seuil critique a priori est de 0.05 (risque α) .Si la valeur de p calculée est inférieure à ce seuil, la différence entre les paramètres est déclarée statistiquement significative pour apparemment arbitraire est nécessaire pour l'homogénéité de la présentation des résultats. L'usage a retenu de manière consensuelle l'ensemble des seuils (0.05, 0.01, 0.001) qui représentent des risques raisonnables pour prendre une décision.

1- Répartition des sujets selon le sexe et l'âge :

1-1-Les sujets témoins :

Notre population témoin est composée de 160 sujets répartis entre 93 personnes de sexe masculin soit 58.12 % et 67 sujets de sexe féminin soit 41.88 %

Tableau2 : Répartition de la population témoin selon l'âge et le sexe

Age	Hommes		Femmes		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
20-29	8	8.60	26	38.81	34	21.25
30-39	32	34.41	11	16.42	43	26.88
40-49	26	27.96	10	14.93	36	22.50
50-59	12	12.90	11	16.42	23	14.38
≥60	15	16.13	9	13.43	24	15.00
Total	93	100	67	100	160	100

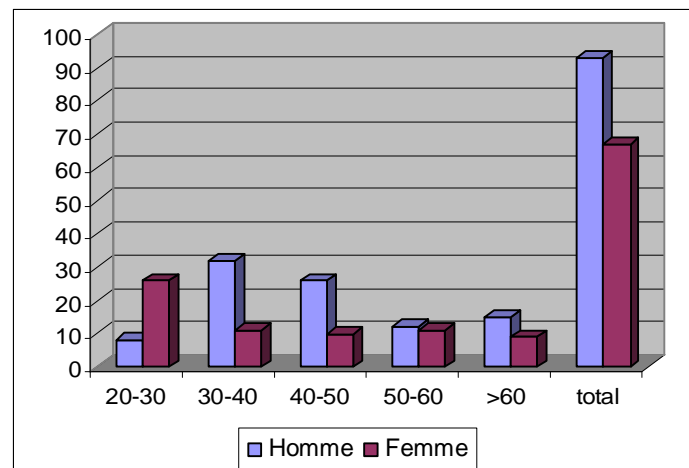


Figure 26 : Histogramme représentant la répartition des témoins selon l'âge et le sexe

1-2- Les sujets malades :**• Répartition selon le sexe :**

Notre population malade regroupe 110 patients répartis comme suit : 70% de sexe masculin et 30% de sexe féminin

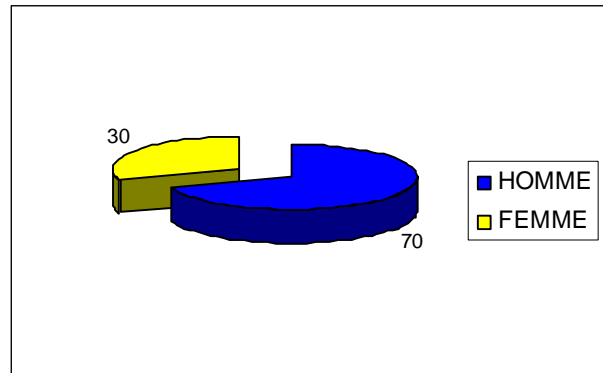


Figure27 : Répartition des sujets avec IDM selon le sexe

La répartition des sujets malades selon le sexe montre que les hommes sont plus atteints que les femmes avec 70% pour le sexe masculin et seulement 30% pour le sexe féminin.

L'homme a un risque d'athérosclérose beaucoup plus élevé que la femme. Cette différence est rattachée à l'influence bénéfique des oestrogènes naturels sur le profil lipidique, la sensibilité à l'insuline et sur la pression artérielle. Cette protection disparaît 10 à 15 ans après la ménopause (19).

• Répartition des sujets selon l'âge :

Notre échantillon s'étale sur une étendu de 68 ans avec un age minimal de 20 ans et un âge maximal de 88 ans. La moyenne d'âge de notre échantillon est de 56 ± 13 ans. La moyenne d'âge des sujets de sexe masculin est de 55.37 ± 14.5 ans, elle est à 58.03 ± 9.65 ans pour les sujets se sexe féminin. L'âge minimal des sujets de sexe masculin est 20 ans, alors qu'il est de 42 pour les sujets de sexe féminin. L'âge maximal des hommes est 88 ans, cependant il est de 77 ans pour les femmes.

L'incidence de la maladie coronarienne augmente de façon continue avec l'âge. l'ANAES 2000 considère l'âge comme un facteur de risque à partir de 45 ans chez l'homme et de 55 ans chez la femme. Les études ESH 2003 et JNC 7 placent le seuil plus haut : 55 ans

chez l'homme et 65 ans chez la femme (16). La moyenne d'âge de notre population est élevée et elle s'approche de celle proposée par l'ESH et JNC pour les hommes.

Tableau 3 : Répartition des sujets présentant un IDM selon l'âge et le sexe

Age	Hommes		Femmes		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
20-29	4	5.19	0	0	4	3.64
30-39	6	7.79	0	0	6	5.45
40-49	17	22.08	7	21.21	24	21.82
50-59	17	22.08	13	39.39	30	27.27
≥60	33	42.86	13	39.39	46	41.82
Total	77	100	33	100	110	100

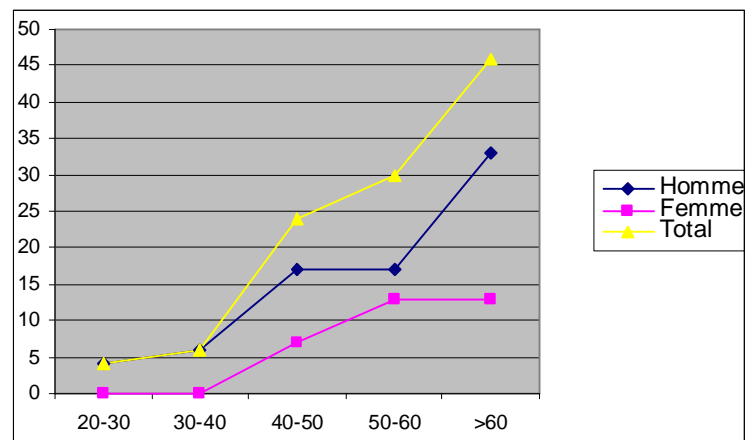


Figure 28: Répartition des sujets avec IDM selon l'âge et le sexe

La figure 28 montre une augmentation de l'atteinte avec l'âge pour les deux sexes avec une corrélation plus forte pour le sexe masculin (L'âge moyen des hommes atteints est plus élevé par rapport à celui des femmes). En plus nous remarquons que dans notre étude nous n'avons pas trouvé des femmes dans les deux premières tranches d'âges qui sont de 20 à 29 ans et de 30 à 39 ans (tableau3).

L'étude MONICA confirme que dans la tranche d'âge 35-64 ans, les taux de mortalité chez la femme par maladie coronaire aigüe sont nettement inférieurs aux taux de mortalité chez l'homme (9).

2- Etude des paramètres biologiques :

Nous avons classé nos sujets en tranches d'âge de 10 ans sauf pour les individus âgés de 20 à 39 ans qui sont classés en une seule tranche, parce que nous avons trouvé seulement 10 hommes et pas de femme dans cette tranche d'âge, ainsi nous avons groupé les sujets de plus de 60 en une seule classe.

Les valeurs seuil du cholestérol (2.10 g/l), des TG (1.50g/l), du chol-HDL (0.38 g/l) et du chol-LDL (1.30 g/l) sont celles retenus par ABADI et al. (153) Dans l'étude des lipides dans la population de référence de la ville de Constantine. Alors que les valeurs seuil de l'homocystéine (15 μ mol/l) et de la CRP (10 mg/l) sont celles retenus par les conférences de consensus

2-1- Etude des paramètres biologiques dans la population témoin :

2-1-1- Le Cholestérol :

Il y a une élévation modérée de la cholestérolémie selon l'âge pour le sexe féminin (Tableau 4).

Tableau 4: moyenne, écartype et distribution des percentiles du cholestérol selon l'âge et le sexe.

<i>CHOL</i>	Hommes					Femmes				
	Moy.± S	25	50	75	95	Moy.± S	25	50	75	95
âge										
20-39	1.64 ± 0.24	1.49	1.58	1.77	2.09	1.71 ± 0.28	1.58	1.67	1.76	2.28
40-49	1.84 ± 0.37	1.57	1.855	2.02	2.37	1.70 ± 0.26	1.49	1.62	1.94	2.10
50-59	1.75 ± 0.43	1.57	1.64	1.92	2.43	2.06 ± 0.49	1.83	1.85	2.22	2.91
≥60	1.71 ± 0.33	1.50	1.78	1.94	2.16	1.84 ± 0.44	1.77	1.98	2.19	2.37
Total	1.72 ± 0.33	1.51	1.65	1.88	2.33	1.81 ± 0.35	1.59	1.71	2.02	2.37

Moy. : moyenne, S :écartype

La moyenne du cholestérol est de 1.76 ± 0.34 g/l, elle augmente du 25^{ième} au 95^{ième} percentile respectivement de 1.57 à 2.36 g/l. En plus nous remarquons que la moyenne de la cholestérolémie est plus élevée chez les femmes par rapport aux hommes avec 1.81 contre 1.72 respectivement.

La moyenne de notre population est proche de celle trouvée par ABADI et al. (153) à Constantine (1.78 ± 0.31) ainsi que celle trouvée par GHARBI et al. en Tunisie dans une population du Cap-Bon (1.74 g/l) (154).

Dans notre population les taux du cholestérol total selon le sexe sont plus bas que ceux trouvés par Pasini GF pour une population du nord d'Italie (2.19g/l chez les hommes et 2.14g/l chez les femmes) (155).

Nous remarquons qu'à partir de 50 ans la cholestérolémie augmente nettement chez les sujets de sexe féminin (Tableau 4). Ceci concorde avec les résultats trouvés par ABADI (153) pour la population constantinoise et par Rahman Al-Nuaim pour la population saoudienne (156).

La prévalence de l'hypercholestérolémie (Chol>2,10 g/l) dans la population témoin est de 14.38%, elle est inférieure à celle trouvée en Maroc (29.0%) et en Iran (19.3%). Les femmes ont une prévalence plus élevée par rapport aux hommes (19.40% contre 10.75% respectivement), ceci concorde avec les résultats trouvés en Colombie (19.7 versus 15.7%) et en Turquie (20.1% vs13.8%) d'autre part nos résultats sont différents de ceux observés en Inde où la prévalence est plus élevée chez les sujets de sexe masculin (37.4% pour les hommes vs 4.1% pour les femmes).

2-1-2- Les triglycérides :

La répartition des moyennes des triglycérides selon l'âge et le sexe est représentée dans le tableau 5

Tableau 5 : moyenne, écartype et distribution des percentiles des TG selon l'âge et le sexe.

TG	Hommes					Femmes				
	Moy.± S	25	50	75	95	Moy.± S	25	50	75	95
âge										
20-39	1.19 ± 0.62	0.78	1.03	1.46	2.11	0.87 ± 0.40	0.63	0.74	0.92	1.80
40-49	1.20 ± 0.58	0.70	0.99	1.61	1.91	0.91 ± 0.29	0.68	0.83	1.14	1.35
50-59	1.20 ± 0.44	0.80	1.29	1.53	1.72	1.36 ± 0.68	0.76	1.47	1.88	3.23
≥60	1.15 ± 0.41	0.77	1.20	1.42	1.84	1.12 ± 0.37	0.86	1.03	1.19	1.73
Total	1.19 ± 0.53	0.78	1.11	1.51	1.97	0.98 ± 0.46	0.68	0.84	1.21	2.13

Moy. : moyenne, S :écartype

La moyenne des TG est de 1.12 ± 0.55 g/l. Il y a une augmentation du 25^{ième} au 95^{ième} percentile respectivement de 0.72 à 2.08 g/l. la moyenne des TGs du sexe masculin est plus élevée de celle du sexe féminin avec 1.19 ± 0.53 vs 0.98 ± 0.46 g/l et cela pour les différentes tranches d'âge. Nous remarquons aussi qu'il existe une augmentation importante de la

concentration entre le 75^{ième} au 95^{ième} percentile chez les femmes âgées de 50 à 59 ans (Tableau : 5).

Cette augmentation du 95^{ième} percentile est retrouvée aussi dans l'étude Framingham avec un taux de 3.5g/l pour la tranche d'âge 50-59 ans et 2.81 g/l pour la tranche d'âge 60-69 ans, ainsi qu'à Honolulu où le taux au 95^{ième} percentile pour la tranche 50-59 ans atteint 4.5g/l (157).

La prévalence de l'hypertriglycéridémie (TG>1,50g/l) est de 20,63%, elle est plus élevée chez les hommes par rapport aux femmes (25,81% vs 13,43% respectivement), cette différence de sexe est aussi observé dans les résultats trouvés en Inde (32.3% pour les hommes et 28.6% pour les femmes).

2-1-3- Le Cholestérol-HDL :

La comparaison des moyennes du Chol-HDL pour la population témoin selon l'âge et le sexe est résumée dans le tableau 6.

Tableau 6 : moyenne, écartype et distribution des percentiles des HDL selon l'âge et le sexe.

<i>HDL</i>	<i>Moy.± S</i>	Hommes				Femmes				
		25	50	75	95	25	50	75	95	
âge	<i>Moy.± S</i>					<i>Moy.± S</i>				
20-39	0.40 ± 0.08	0.36	0.39	0.46	0.56	0.47 ± 0.18	0.39	0.42	0.47	0.66
40-49	0.40 ± 0.09	0.34	0.40	0.46	0.52	0.42 ± 0.08	0.37	0.75	0.48	0.56
50-59	0.43 ± 0.09	0.37	0.42	0.48	0.58	0.46 ± 0.10	0.40	0.40	0.58	1.01
≥60	0.40 ± 0.06	0.35	0.40	0.42	0.49	0.43 ± 0.04	0.40	0.49	0.46	0.48
Total	0.41 ± 0.08	0.35	0.40	0.46	0.56	0.44 ± 0.08	0.38	0.42	0.50	0.60

Moy. : moyenne, S :écartype

Pour l'ensemble de la population témoin, la moyenne du chol-HDL est de 0.44±0.19 mg/l, elle augmente du 25^{ième} au 95^{ième} percentile respectivement de 0.38 à 0.6 g/l. Le tableau 6 montre que les moyennes de la population féminine sont légèrement plus élevées par rapport aux moyennes des hommes pour tous les âges ; en plus nous remarquons une diminution modérée des concentrations du C-HDL selon l'âge chez les femmes, alors que chez les hommes les concentrations sont presque constantes.

La comparaison avec les résultats de l'étude américaines LRC (Lipids Research Clinics) (158), montre une grande différence entre les moyennes des femmes des deux

populations, américaines et algérienne soit une différence totale de 10.7%. Tandis que chez les hommes la différence est moindre, elle est de 6.6%.

La prévalence du chol-HDL (<0.38 g/l) est de 25%, elle est plus élevée chez les hommes avec 30.11% contre 17.91% pour les femmes. La prévalence en Colombie chez les hommes est de 37.6%, elle est à 22.2% chez les femmes, alors qu'en Turquie la prévalence est inversé avec 48.4% chez les femmes contre 40.6% chez les hommes

La concentration de HDL est abaissée par le tabagisme, l'hypertriglycéridémie, et à l'inverse, la consommation d'alcool et d'oestrogènes augmentent la concentration de HDL (159)

2-1-4- Le cholestérol LDL :

La comparaison des moyennes du Chol-LDL pour la population témoin selon l'âge et le sexe est présentée dans le tableau 7.

Tableau 7 : moyenne, écartype et distribution des percentiles des LDL selon l'âge et le sexe.

<i>LDL</i>	<i>Moy.± S</i>	Hommes				Femmes				
		25	50	75	95	<i>Moy.± S</i>	25	50	75	95
âge										
20-39	0,96 ± 0,20	0,86	1,00	1,09	1,23	1,01 ± 0,16	0,94	1,05	1,12	1,20
40-49	0,95 ± 0,24	0,97	1,10	1,22	1,33	1,01 ± 0,11	0,96	0,99	1,04	1,19
50-59	0,96 ± 0,22	0,85	1,00	1,14	1,21	0,97 ± 0,49	0,86	1,14	1,30	1,33
≥60	1,05 ± 0,23	0,91	1,09	1,22	1,37	1,23 ± 0,10	1,17	1,24	1,32	1,35
Total	0,99 ± 0,22	0,90	1,01	1,18	1,33	1,03 ± 0,24	0,94	1,05	1,15	1,32

Moy. : moyenne, S :écartype

Dans la population témoin la moyenne du Chol-LDL est de 1.01 ± 0.22 g/l, elle augmente du 25^{ième} au 95^{ième} percentile respectivement de 0.91 à 1.32 g/l et est plus élevée pour la population féminine avec 1.03 contre 0.99 g/l pour les hommes (tableau7). Ceci concorde avec les résultats de l'étude ARIC qui montre que les concentrations du Chol-LDL augmentent avec l'âge en particulier chez les femmes (17.1% contre 3.7%) (159).

Le tableau 7 montre aussi que les taux du Chol-LDL sont nettement plus élevés pour la dernière tranche d'âge (≥ 60) surtout pour le sexe féminin.

La comparaison des moyennes des LDL avec les valeurs américaines de la LRC montre que le taux de LDL est nettement plus bas (158).

La prévalence du LDL (>1,30 g/l) est de 21.25%. La prévalence selon le sexe est plus augmentée dans le sexe féminin avec 25.37% contre 18.28% pour le sexe masculin. Ces valeurs sont inférieures aux résultats trouvés en Inde avec 37.0% chez les hommes et 45.8% chez les femmes.

Pekkanen et coll (160) trouve que le LDL cholestérol est associé avec l'augmentation de la mortalité coronarienne dans les deux sexes.

2-1-5- L'homocystéine :

La répartition des moyennes de l'homocystéine selon l'âge et le sexe est représentée dans le tableau 8

Tableau 8: moyenne, écartype et distribution des percentiles de l'Hcy selon l'âge et le sexe.

<i>Hcy</i>	Hommes					Femmes				
	Moy.± S	25	50	75	95	Moy.± S	25	50	75	95
âge										
20-39	17.9 ± 10.4	11.47	15.6	19.35	44.78	13.7 ± 6.7	9.43	11.63	16.44	25.05
40-49	16.16 ± 8.55	10.80	15.05	17.05	24.68	13.60 ± 7.29	8.55	12.00	16.81	25.12
50-59	20.81 ± 8.19	13.54	21.80	25.68	32.84	14.12 ± 2.77	12.45	14.96	15.18	17.90
≥60	25.72 ± 12.63	17.80	22.81	32.50	50.00	19.66 ± 5.35	15.92	17.59	22.31	28.26
Total	19.17 ± 10.45	11.85	16.47	22.81	47.39	14.60 ± 6.32	9.91	13.30	17.35	27.61

Moy. : moyenne, S :écartype

Pour la population témoin, la moyenne de l'Hcy est de $17.29 \pm 9.24 \mu\text{mol/l}$, elle augmente du 25^{ième} au 95^{ième} percentile respectivement de 11 jusqu'à $35.58 \mu\text{mol/l}$.

En comparant les moyennes de l'Hcy selon le sexe, nous remarquons qu'il y a une différence significative ($p < 0.05$) entre les hommes et les femmes et cela pour toutes les tranches d'âge. Nous remarquons aussi qu'il existe une augmentation très importante de la concentration dans les deux dernières tranches d'âge pour le sexe masculin et dans la dernière tranche d'âge pour le sexe féminin (tableau 8)

Physiologiquement ces valeurs changent durant la vie de l'individu et selon le sexe. Avant la puberté les deux sexes ont des valeurs similaires et basses de l'ordre de $6 \mu\text{mol/l}$. Les taux plasmatiques normaux de l'Hcy augmentent après la puberté et sont plus élevés chez les individus de sexe masculin. Pour le sexe féminin les valeurs rejoignent celles de l'homme après la ménopause (161) ce qui concorde avec nos résultats. La différence des valeurs entre

les deux sexes pourrait être expliquée par l'état hormonal de la femme, la masse musculaire de l'homme et les différences liées au style de vie des deux sexes (106.107).

La prévalence de l'Hcy (>15 $\mu\text{mol/l}$) dans la population de référence est de 48.13%, elle est plus élevée chez les hommes avec 54.84% contre 38.81% chez les femmes.

Nygaard et al ont montré une corrélation entre les taux d'Hcy et la mortalité globale. Ils ont démontrés que le taux de survis à 5 ans est de 92% lorsque l'Hcy est inférieur à 9 $\mu\text{mol/l}$ et de 65 % lorsque elle est supérieur à 20 $\mu\text{mol/l}$ (162).

L'article de Wald et coll. (163) apporte des arguments complémentaires en montrant que le risque de décès est multiplié par 2.9 chez les sujets dont le taux est modérément élevé (supérieur à 15.17 $\mu\text{mol/l}$).

Il est démontré que les concentrations de l'Hcy sont plus élevées en Inde et en Asie par rapport aux valeurs du nord d'Amérique et de l'Europe (261.262).

2-1-6- La CRP :

La répartition des moyennes de la CRP selon l'âge et le sexe est représentée dans le tableau 9

Tableau 9 : moyenne, écartype de la CRP selon l'âge et le sexe.

<i>CRP</i>	Homme	Femme
âge	Moy.± S	Moy.± S
20-39	2.82 ± 2.41	1.91 ± 1.47
40-49	3,68 ± 2,16	5,88 ± 3,22
50-59	9,76 ± 1,19	9,98 ± 6,19
≥60	13,93 ± 11,95	9,39 ± 7,23
Total	6,15 ± 8,18	5,81 ± 5,91

Moy. : moyenne, S : écartype

Il n'y a pas de différence significative de l'évolution des moyennes de la CRP entre les deux sexes. La concentration de la CRP s'élève avec l'âge en particulier chez les hommes.

La prévalence de la CRP (>10 mg/l) dans la population témoin est de 45.61%, elle est plus élevée chez les hommes avec 42.86% contre 37.93% chez les femmes.

Plusieurs études (202.203) aux états unis et en Europe conduites ces dernières années notent qu'un nouveau facteur pourrait se révéler un meilleur indicateur du risque cardiaque, il s'agit de la protéine C réactive. Ainsi, démontrent que des taux élevés de la CRP chez des

sujets, hommes et femmes apparemment en bonne santé, constituent des marqueurs prédictifs de la survenue ultérieurs d'événements cardiovasculaires et de mortalité (204).

Dans la littérature la valeur usuelle physiologique de la CRP est inférieure à 10mg/l, mais elle peut augmentée d'un facteur de 100 en 24 heures en cas d'infection. Un taux > 10 mg/l traduit un processus inflammatoire actif, nécessitant de renouveler le dosage 2 à 3 semaines plus tard (87.88).

2-2 Etude des paramètres biologiques dans la population malade :

2-2-1- Le cholestérol :

Le tableau (10) résume les différences des moyennes du cholestérol entre les sujets malades et témoins au niveau des différentes tranches d'âge et cela dans les deux sexes séparément.

Tableau 10: Comparaison des moyennes du cholestérol chez les IDM et les témoins selon le sexe et l'âge

<i>CHOL</i>	Hommes		Femmes	
	Témoins	IDM	Témoins	IDM
20-39	1.64 ± 0.24	1.70 ± 0.56	1.71 ± 0.28	/
40-49	1.84 ± 0.37	1.82 ± 0.41	1.70 ± 0.26	1.76 ± 0.33
50-59	1.75 ± 0.43	1.86 ± 0.50	2.06 ± 0.49	2.02 ± 0.57
≥60	1.71 ± 0.33	1.71 ± 0.32	1.84 ± 0.44	2.01 ± 0.26
Total	1.72 ± 0.33	1.77 ± 0.41	1.81 ± 0.35	1.89 ± 0.48*
H+F	1.76 ± 0.34	1.82 ± 0.44		

* p<0.05. H : homme, F : femme

On constate qu'il existe une différence entre les deux populations pour les deux sexes, avec une cholestérolémie plus élevée chez la population malade (1.82 ± 0.44) par rapport à la population témoin (1.76 ± 0.34). Ceci concorde avec toutes les études épidémiologiques effectuées (164.165),

Dans notre population la prévalence de l'hypercholestérolémie (>2.10 g/l) est de 24.55%, elle est plus importante chez la femme que chez l'homme avec 33.33% contre 20.78% respectivement.

L'étude menée à Constantine a trouvée que les hommes de plus de 40 ans présentent une différence plus significative et plus élevée que chez les femmes de même âge ainsi que chez les hommes de moins de 40 ans (153).

Une autre étude menée en Algérie a démontré que des concentrations élevées du cholestérol sont associées à un risque élevé d'IDM. Cette même étude a trouvé que les valeurs des lipides en Algérie sont plus basses que celles trouvées dans deux autres études similaires, l'une menée en France et l'autre en Irlande. (166).

Une relation positive et continue entre cholestérolémie totale et mortalité par maladie coronaire est bien établie dans de nombreuses études (164.165). Ainsi pour des valeurs de cholestérol de 2.10 g/l, le risque de mortalité coronarienne est de 4 à 5% au Japon et au sud de l'Europe et est à 15% au nord de l'Europe (167). En plus selon l'étude prospective des 3 cohortes (CHA) (PG) (MRFIT), menées chez des hommes de moins de 39 ans, le risque coronarien est multiplié par 2.15 à 3.63 et le risque de mortalité est multiplié par 1.31 à 1.49 lorsque le cholestérol totale passe de 2 à 2.40 g/l (168).

Cette relation entre la cholestérolémie et la mortalité coronaire n'est pas une relation à seuil, avec un risque augmenté confiné aux deux quartiles les plus hauts, mais plutôt une relation progressive continue qui affecte puissamment la grande majorité des hommes d'âge moyen (169).

Encore, depuis la parution de l'essai LRC-CPPT (Lipid research clinics-coronary primary prevention trial) il est démontré que la diminution de 1% de la cholestérolémie totale réduit de 2 à 3% l'incidence des événements coronaires (170.171).

2-2-2- Les triglycérides :

La comparaison des moyennes des TGs entre les malades et les témoins est représentée dans le tableau 11.

Tableau 11 : Comparaison des moyennes des triglycérides chez les IDM et les témoins selon le sexe et l'âge

TG	Hommes		Femmes	
	Témoins	IDM	Témoins	IDM
Age				
20-39	1.19 ± 0.62	1.39 ± 0.55 **	0.87 ± 0.40	/
40-49	1.20 ± 0.58	1.81 ± 0.49 ***	0.91 ± 0.29	1.54 ± 0.90 *
50-59	1.20 ± 0.44	1.50 ± 0.49 **	1.36 ± 0.68	1.48 ± 0.46
≥60	1.15 ± 0.41	1.52 ± 0.60 **	1.12 ± 0.37	1.57 ± 0.75 *
Total	1.19 ± 0.53	1.56 ± 0.56 **	0.98 ± 0.46	1.50 ± 0.67 ***
H+F	1.12 ± 0.55	1.55 ± 0.59**		

*p< 0.05, ** p<0.01, *** p<0.001. H : homme, F : femme

On constate qu'il y a une différence significative (p<0.01) entre les deux populations témoin et malade, avec des valeurs significativement plus élevées pour les sujets avec IDM (1.55 ± 0.59) par rapport aux sujets sains (1.12 ± 0.55) et cela pour les différentes tranches d'âge et concernant les deux sexes. Cependant l'étude effectuée à Constantine (153) montre une différence moins importante chez les sujets masculins âgés de plus de 60 ans tandis que chez les femmes cette différence est toujours maintenue.

Les différentes études épidémiologiques associent l'hypertriglycéridémie à l'augmentation du risque coronarien (172.173). Notre étude concorde avec ces différentes études et l'hypertriglycéridémie constitue un facteur de risque avec une prévalence élevée de 41.82%. La prévalence de l'hypertriglycéridémie chez les femmes est de 42.42% versus 41.56% pour les hommes.

Dans les études prospectives, les analyses univariées ont établies l'association directe entre taux de TG et incidence de la maladie coronarienne, mais l'association est moins forte dans les analyses multivariées, et peut disparaître dans les études qui prennent aussi en compte la cholestérolémie des HDL (174.175). L'étude réalisée à Constantine a montré en analyse univariée une liaison significative à partir du 50^{ième} percentile pour les cardiopathies ischémiques et que ce risque persiste après appariement sur les autres facteurs de risque (en analyse multivariée) uniquement au 95^{ième} percentile (153). Encore l'étude PROCAM à

démontré qu'une hypertriglycéridémie >2 g/l est un FDR chez les patients ayant un HDL bas ou un taux de LDL élevé (176). Cependant, d'autres analyses multivariées tel que la méta analyse des 17 études prospectives, montrent que l'hypertriglycéridémie est un FDR même après ajustement sur la cholestérolémie des HDLs (177).

La relation entre TG et risque coronarien est largement dépendante de l'effet d'autres FDR qui s'accompagnent souvent d'une élévation de la triglycéridémie tel que l'obésité, le diabète, l'hypercholestérolémie, la baisse du HDL et l'HTA (178).

2-2-3- Le cholestérol HDL :

On remarque une diminution globale des concentrations des HDL-C surtout pour le sexe féminin et cela selon l'âge (tableau 12).

Tableau 12 : Comparaison des moyennes des HDL chez les IDM et les témoins selon le sexe et l'âge

<i>HDL</i>	Hommes		Femmes		
	Âge	Témoins	IDM	Témoins	IDM
20-39		0.40 ± 0.08	0.31 ± 0.11 **	0.47 ± 0.18	/
40-49		0.40 ± 0.09	0.37 ± 0.06 *	0.42 ± 0.08	0.41 ± 0.04
50-59		0.43 ± 0.09	0.35 ± 0.08 **	0.46 ± 0.10	0.40 ± 0.15 *
≥60		0.40 ± 0.06	0.39 ± 0.05	0.43 ± 0.04	0.37 ± 0.09 *
Total		0.41 ± 0.08	0.35 ± 0.11 **	0.44 ± 0.08	0.39 ± 0.10 *
H+F		0.44 ± 0.19	0.40 ± 0.13*		

*p< 0.05, ** p<0.01. H : homme, F : femme

Le tableau 12 montre des différences significatives (p<0.05) des moyennes du HDL des deux populations et cela pour les différentes tranches d'âges. Cette différence est d'autant plus significative (p<0.01) pour le sexe masculin par rapport au sexe féminin (p<0.05).

Cependant ABADI et al. (153) retrouvent une différence significative plus importante chez la femme et ce à toutes les tranches d'âge. Alors que chez l'homme cette différence augmente avec l'âge, de non significative à la première tranche, jusqu'à très significative à partir de 50 ans

La moyenne total du chol-HDL pour la population malade est plus basse que celle de la population témoin (0.40 ± 0.13, 0.44 ± 0.19 respectivement). Différentes études confirment qu'une telle diminution des valeurs du chol-HDL est un facteur de risque indépendant des

maladies coronariennes pour les sujets d'âge moyen et cela pour les deux sexes (179-181), alors que L'association inverse des taux de HDL et le risque des maladies coronariennes chez les sujets âgés n'est pas retrouvée dans certaines études (182).

Cependant plusieurs autres études ont prouvé cette association concernant les sujets âgés (183.184), ce qui concorde avec nos résultats. Encore les résultats de la Honolulu Heart program indiquent que le HDL est un important facteur de risque des maladies coronariennes chez les sujets âgés (> 70ans), et que le risque relatif de maladies coronariennes pour les sujets avec des valeurs de HDL supérieure à 0.60g/l comparé aux sujets avec des valeurs inférieure à 0.40 g/l est de 0.6 (185). La framingham heart study à trouvé que les sujets âgés de 50 ans jusqu'à 79 ans avec des valeurs de HDL se situant dans le percentile le plus bas (<0.35g/l) avaient 60% à 70% plus de risque d'IDM comparé a ceux avec des valeurs se situant dans le percentile le plus élevé (>0.54 g/l) (186).

Une concentration de HDL inférieur à 0.40 g/l chez l'homme et 0.48 g/l chez la femme (ESH2003) ou respectivement 0.40 et 0.50 g/l (NECP-ATP III) est considérée comme un facteur de risque supplémentaire d'IDM (16), cela concorde avec nos résultats où la prévalence du HDL (HDL<0.38 g/l) est de 38.18% (40.26% pour les hommes et 33.33% pour les femmes).

Les résultats de 4 grandes études d'observation indiquent qu'une augmentation de 0.01g/l de HDL s'accompagne d'une diminution du risque coronarien de 2% chez l'homme et de 3% chez la femme (187).

La framingham Heart study à particulièrement populariser que le ratio cholestérol total/cholestérol HDL supérieur ou égal à 4.5 est un meilleur prédicteur du risque coronarien. Pour la NH ANES II, le ratio Chol -T/ Chol-HDL est plus élevé chez les hommes comparé aux femmes et est plus élevé chez les blanc par rapport aux noirs (188).

✚ Effets délétères des HDL :

Normalement, Les HDL ont un effet anti-athérogène dans le développement de l'athérosclérose, puisqu'elles rapportent le cholestérol au foie où il sera éliminé via le transport reverse du cholestérol.

In vitro, il est démontré que les HDL s'oxydent et subissent les mêmes modifications chimiques que les LDL sous l'action d'un stress oxydatif ; mais, il n'existe aucune preuve de l'existence *in vivo* des HDL oxydées (67). Toutefois, dans le cadre de la théorie oxydative de l'athérosclérose, et au regard des propriétés des HDL observées in vitro, certains auteurs (21) ont émis l'hypothèse que l'oxydation probable des HDL in vivo pourrait favoriser le processus athéromateux. En effet, après oxydation, les HDL perdent, en partie, leur capacité d'efflux du cholestérol cellulaire ; et se révèlent capables de provoquer une accumulation intracellulaire de cholestérol dans les macrophages (67).

2-2-4- Le cholestérol LDL :

La comparaison des moyennes des LDL entre malades et témoins est représentée dans le tableau 13

Tableau 13 : Comparaison des moyennes des LDL chez les IDM et les témoins selon le sexe et l'âge

LDL	Hommes		Femmes	
	Témoins	IDM	Témoins	IDM
Age				
20-39	0,96 ± 0,20	1,1 ± 0.51*	1,01 ± 0,16	/
40-49	0,95 ± 0,24	1.06 ± 0.40*	1,01 ± 0,11	1.00 ± 0.38
50-59	0,96 ± 0,22	1.20 ± 0.43**	0,97 ± 0,49	1.41 ± 0.52**
≥60	1,05 ± 0,23	1.01 ± 0.30	1,23 ± 0,10	1.15 ± 0.33
Total	0,99 ± 0,22	1.08 ± 0.38*	1,03 ± 0,24	1.22 ± 0.45*
H+F	1.01 ± 0.22	1.12 ± 0.40*		

*p< 0.05, ** p<0.01. H : homme, F : femme

Il existe une différence significative (p< 0.05) entre les malades et les témoins avec une moyenne plus élevée chez la population malade (1.12 ± 0.40) par rapport à la population témoin (1.01 ± 0.22) et cela pour les deux sexes et pour les différentes tranches d'âge.

Cependant il n'existe pas de différence significative entre les moyennes du LDL des deux populations dans la dernière tranche d'âge (≥ 60).

L'étude de Constantine (153), a trouvé des différences plus significatives à partir de l'âge de 40 ans chez les hommes.

Dans notre étude la prévalence du LDL pour les sujets présentant un IDM est de 26.36%, elle est plus élevée chez les femmes par rapport aux hommes avec 33.33% contre 26.36% respectivement.

Les taux de LDL-Chol sont préférables au Chol-T pour la conduite du traitement car ils sont plus fortement liés au risque. En effet, les différentes études épidémiologiques mettent en évidence une corrélation entre le taux des LDL et la fréquence de cardiopathies ischémiques (189).

La NCEP a désigné les LDL comme étant la lipoprotéine majeure responsable du risque et la première qui doit être diminuée lors d'un traitement (194)

The Bronx Aging Study démontre que l'augmentation des valeurs du cholestérol LDL (≥ 1.71 g/l) est associée au risque d'IDM ($p = 0.032$) (190).

En effet, les LDL sont constituées de plusieurs sous populations distinctes qui varient dans leur taille et leur densité hydratée (191). Des études cliniques ont montré que les individus présentant un taux élevé de LDL petites et denses ont une prévalence accrue de maladies cardiovasculaires, augmente 3 fois le risque d'IDM (192). La présence des LDL petites et denses est corrélée à des valeurs élevées de TG, de chol-T et d'Apo B, alors que leur présence est liée à une diminution des valeurs du HDL (193).

De grands essais thérapeutiques, visant à déterminer le taux du LDL aussi bien en prévention primaire qu'en prévention secondaire, ont démontré que la baisse du LDL réduit le risque relatif d'événement coronarien et même de mortalité totale (194.195). Ainsi selon l'étude HPS, l'abaissement de 1 mmol/l de LDL est bénéfique quelque soit le niveau initial de LDL (17)

2-2-5-L'homocystéine :

Le tableau 14 montre une différence des moyennes de l'homocystéine chez les sujets présentant un IDM selon le sexe.

Tableau 14 : Comparaison des moyennes d'homocystéine chez les IDM et les témoins selon le sexe et l'âge

<i>Hcy</i>	Hommes		Femmes	
	Témoins	IDM	Témoins	IDM
Age				
20-39	17.9 ± 10.4	22.7 ± 19.2 *	13.7 ± 6.7	/
40-49	16.16 ± 8.55	25.09 ± 14.48 *	13.60 ± 7.29	9.79 ± 2.95
50-59	20.81 ± 8.19	24.72 ± 10.74 *	14.12 ± 2.77	15.31 ± 8.8
≥60	25.72 ± 12.63	21.3 ± 10.11	19.66 ± 5.35	19.41 ± 7.26
Total	19.17 ± 10.45	21.70 ± 12.50 *	14.60 ± 6.32	15.15 ± 9.36
H+F	17.29 ± 9.24	19.73 ± 11.99		

* p< 0.05, ** p<0.01, *** p<0.001. H : homme, F : femme

Il existe une différence entre les moyennes de l'Hcy des 2 populations malade (19.73 ± 11.99 μmol/l) et témoin (17.29 ± 9.24 μmol/l), avec une élévation des valeurs de la population malade par rapport à la population témoin surtout pour le sexe masculin. Encore il y a une augmentation des valeurs de l'Hcy selon l'âge chez les femmes malades, alors que cela n'apparaît pas chez les hommes.

L'Hcy constitue un facteur de risque dans notre population avec une prévalence très élevée de 56.36%. Les hommes présentent un risque plus élevé avec une prévalence de 67.53% contre 30.30% chez les femmes.

C'est en 1969 que Mc Cully (89.91) observa, à l'autopsie des enfants atteints d'homocystinurie héréditaire, des thromboses artérielles et fut le premier à évoquer l'hypothèse d'une relation entre l'augmentation de l'Hcy plasmatique et des pathologies vasculaires. Depuis lors de nombreuses études ont essayé de révéler cette association.

Une méta analyse de 20 études prospectives (196) a montré une association significative entre les taux d'Hcy et la maladie ischémique avec une grande évidence que cette association est de type causal.

L'homocystéine représente un facteur de risque indépendant des maladies coronariennes, au même titre que le tabagisme et l'hypercholestérolémie (197).

Taylor et al. (198), rapporte que, pour chaque élévation de 1.0 μ mol/l d'Hcy, le risque de décès d'origine cardiovasculaire augmente de près de 6%.

Les résultats de la Rotterdam study (199) ont révélé que chaque augmentation de 1 μ mol/l d'Hcy augmente le risque d'infarctus, chez les sujets âgés, de 6 à 7% et que l'association est plus significative chez les sujets hypertendus.

Dans une meta-analyse de 27 études, Boushey et al (200) ont estimé que 10% du risque d'affection coronaire est attribué à l'Hcy et ont rapporté qu'une augmentation de 5 μ mol/l d'Hcy augmente le risque coronarien de 60% chez l'homme et de 80% chez la femme ; ceci est équivalent à une association de 20mg/dl de cholestérol total.

Dans la physician health study (201), 14916 médecins males sans affections athéromateuses ayant une valeur d'Hcy plasmatique supérieur de 12% à la valeur normale, ont eu un risque d'infarctus 3 fois plus élevé que les normaux, même après correction des autres facteurs de risques. Les auteurs estiment d'ailleurs que 7% des infarctus peuvent être attribués à une hyperhomocystéinémie.

2-2-6- La CRP :

La comparaison entre malades et témoins est représentée sur le tableau 15 qui montre après appariement avec l'age et le sexe qu'il existe des différences très significatives ($p < 0.001$) entre les malades et les témoins et cela dans toutes les tranches d'âge et dans les deux sexes.

Tableau 15 : Comparaison des moyennes de la CRP chez les IDM et les témoins selon le sexe et l'âge

<i>CRP</i>	Hommes		Femmes	
	Témoins	IDM	Témoins	IDM
20-39	2.82 \pm 2.41	31.18 \pm 35.3 ***	1.91 \pm 1.47	/
40-49	3.68 \pm 2.16	52.32 \pm 49.79 ***	5.88 \pm 3.22	51.83 \pm 40.74 ***
50-59	9.76 \pm 1.19	42.64 \pm 44.61 ***	9.98 \pm 6.19	35.36 \pm 38.89 ***
≥ 60	13.93 \pm 11.95	38.72 \pm 44.38 ***	9.39 \pm 7.23	33.83 \pm 46.33 ***
Total	6.15 \pm 8.18	41.43 \pm 46.49 ***	5.81 \pm 5.91	39.44 \pm 40.16 ***
H+F	6 \pm 7.24	40.93 \pm 44.79***		

*** $p < 0.001$. H : homme, F : femme

Nos résultats montrent que les IDM ont des valeurs de la CRP significativement ($p < 0.001$) augmentées par rapport à la population témoin (40.93 vs 6 mg/l respectivement), et

cela pour tous les âges et dans les deux sexes. Ce qui concorde avec plusieurs études épidémiologiques.

Dans notre population la CRP augmente significativement avec une prévalence très élevée 79.22%. Ce risque est légèrement plus augmenté chez les femmes 76.70% que chez les hommes 69.23%

Dans une cohorte (206) de 22000 hommes d'âges moyens indemnes de manifestation cliniques de cardiopathie ischémique, ceux dont les taux de base de CRP se situaient dans le quartile le plus élevé voyait leur risque d'IDM multiplié par 3 et cet effet était indépendant de tous les autres facteurs de risque.

Les résultats du dosages des différents marqueurs de l'inflammation (TNF, IL6) incluant la protéine C réactive, chez des femmes participant à la Nurse Health study (207) et chez des hommes participant à la Health professionals follow up study ont montrés une association des marqueurs d'inflammation avec un risque élevé des maladies coronariennes mais d'une façon moindre que celle de la CRP qui contribue particulièrement et significativement dans la prédiction des maladies coronariennes (208).

Encore les résultats de la Physician health study (206) ont montrées que la valeur prédictive de la CRP est significativement plus forte que celle associé aux marqueurs de risque traditionnels (cholestérol, HDL, LDL) ou aux marqueurs plus récents (Hcy, lipoprotéine A).

L'équipe du docteur Ridker (209) a découvert que les deux marqueurs LDL et cholestérol sont tous deux étroitement corrélés avec le risque cardiovasculaire. Mais c'est la CRP qui fournit la meilleure prédiction. De même l'analyse d'un sous groupe de femme de la women health study ont trouvée des résultats similaires (206).

Cependant le dosage de la CRP pour évaluer le risque ischémique reste controversé et plusieurs questions reliées à cela restent sans réponse. Donald et collaborateurs (210) estiment qu'il n'existe pas une évidence définitive qui explique le rôle de la CRP dans la prédiction du risque cardiovasculaire car il ne faut pas se baser sur l'association liée aux calculs du risque relatif mais il faut comprendre les caractéristiques de ce test. De plus les résultats de la Rotterdam study (211) sont similaires.

D'autre part, une étude prospective récente limite le rôle de la CRP comme indicateur du risque ischémique et explique que ce dosage n'est utilisé qu'en prévention primaire et seulement dans des situations spécifiques à court terme chez les moins de 55 ans (212).

L'équipe de Peter Bogaty (207), rapporte que la CRP fluctue considérablement, sans raison apparentes, lorsqu'elle est mesurée à répétition chez un même patient. Plusieurs autres études concluent que l'élévation de la CRP est rare en absence d'autres facteurs traditionnels (213) et jugent que les cliniciens doivent s'intéresser plus aux facteurs traditionnels et ne devraient pas prendre des décisions cliniques qui reposent sur la CRP (214).

3-Les facteurs de risque cardiovasculaire :

Nous nous sommes intéressés aux facteurs de risque cardiovasculaires les plus fréquents et les plus quantifiables : Diabète, HTA, Tabac et obésité.

3-1- Diabète :

Parmi les 110 malades présentant un IDM, 30 sont des diabétiques soit 27.27% répartis entre 16 hommes diabétiques soit 20.78% de la population du sexe masculin et 14 femmes diabétiques soit 42.42% de la population féminine (tableau 16).

Tableau 16: Répartition des malades diabétique selon le sexe

	DNID		Normal	
	N	%	N	%
Hommes	16	20.78	61	79.22
Femmes	14	42.42	19	57.58
Total	30	27.27	80	72.73

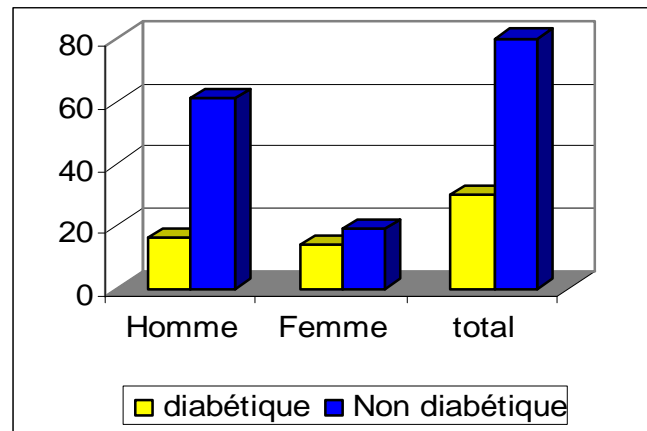


Figure 29 : Répartition des malades diabétique selon le sexe

Le diabète est un facteur de risque coronarien. Nous le retrouvons dans notre étude avec un risque plus élevé chez les femmes, 42.42% contre 20.78% pour les hommes.

Plusieurs études ont démontré la liaison entre les cardiopathies ischémiques et le diabète (215.216). En présence d'un diabète sucré, le risque relatif de maladie coronarienne est 2 à 4 fois plus élevé que dans la population générale indépendamment des autres facteurs de risque classiques (217). En plus il a été montré que la mortalité coronarienne est plus élevée chez un sujet avec diabète type 2 et n'ayant pas fait d'infarctus, que chez un non diabétique ayant déjà fait un infarctus (20% versus 19%) (218). Le diabète pèse donc aussi lourd qu'un antécédent d'infarctus

3-2- L'hypertension artérielle (HTA) :

Parmi les 110 malades, nous avons trouvé 28 sujets hypertendus soit 25.45 % répartis entre 16 hommes représentant 57.14% de la population masculine malade et 12 femmes représentant 42.86 % de l'ensemble des IDM de sexe féminin (tableau 17).

Tableau 17: Répartition des malades hypertendus selon le sexe

	HTA		Normal	
	N	%	N	%
Hommes	16	57.14	61	74.39
Femmes	12	42.86	21	25.61
Total	28	25.45	82	74.55

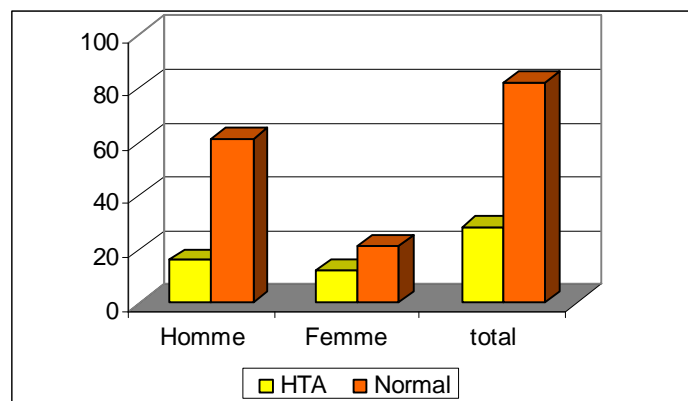


Figure 30 : Répartition des malades hypertendus selon le sexe

Dans notre étude l'HTA est un facteur de risque, cependant ce risque est d'autant plus élevé pour le sexe masculin que pour le sexe féminin avec 57.14% contre 42.86 %.

L'HTA est un facteur de risque indépendant de la maladie coronarienne qui peut doubler ou tripler le risque. Les résultats de neuf études d'observation prospectives démontrent que le risque relatif de myocardiopathie chez des patients présentant une TA diastolique supérieure à 105 mm Hg est deux fois plus élevé que dans le cas d'une pression diastolique de 90 mm Hg, et près de quatre fois plus important par rapport à une pression diastolique de 80 mm Hg (219.220).

3-3-Tabagisme :

Les malades fumeurs sont en nombre de 38 soit 49.35%. On note que les malades fumeurs sont exclusivement de sexe masculin (tableau 18).

Tableau 18: Répartition des fumeurs selon le sexe

	Fumeurs		Non fumeurs	
	N	%	N	%
Femmes	0	0	33	100
Hommes	38	49.35	39	50.65
Total	38	34.55	72	65.45

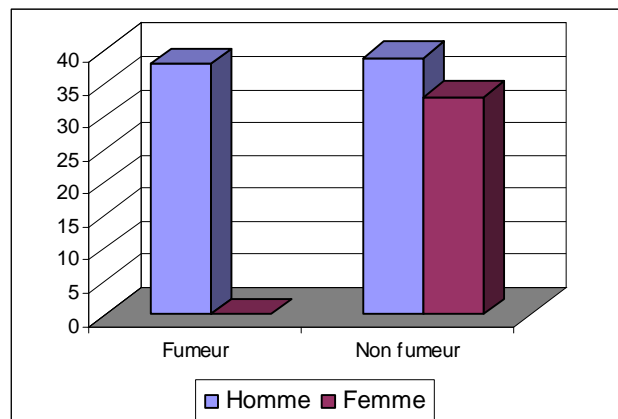
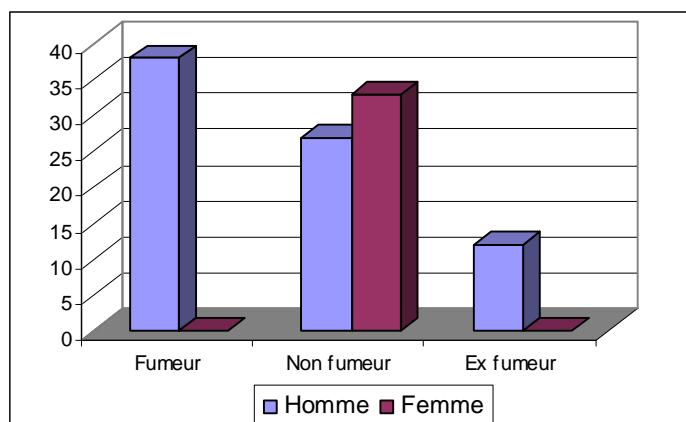


Figure 31 : Répartition des sujets fumeurs et non fumeurs selon le sexe

En prenant en considération les sujets ex fumeurs (arrêté depuis plus de 3 ans), nous avons notés 12 sujets malades arrêtant de fumer soit 10.91%, en plus des 38 sujets malades fumeurs représentant 34.55% et 60 non fumeurs soit 54.55% de la population malade.

Tableau 19 : Répartition des fumeurs dans l'IDM selon le sexe

	Fumeurs		Non fumeurs		Ex-fumeurs	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Hommes	38	49.35	27	35.06	12	15.58
Femmes	0	0	33	100	0	0
Total	38	35.55	60	54.55	12	10.91

**Figure 32: répartition des sujets présentant un IDM selon la consommation du tabac**

Dans notre étude la prévalence des fumeurs est de 49.35%. Elle s'approche de celle trouvée dans l'étude de Constantine (153) concernant le tabagisme chez les hommes qui trouve une prévalence de 52.1% de fumeurs. Le tabagisme représente un facteur de risque très important pour les patients de sexe masculin.

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 (221). Dans L'étude Inter Heart, la part du tabagisme pour le risque d'infarctus est de 36.5% et il occupe une deuxième position après les dyslipidémies (222).

Les effets délétères du tabac sont liés à la quantité quotidienne de tabac consommée par jour, à l'âge de début de consommation et à la durée de l'exposition (19).

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 : dans le cas de la maladie coronarienne le risque de décès ou la nécessité d'une réintervention sont multipliés par un facteur 1,5 à 2,5. (223)

§ Mécanismes de la toxicité artérielle du tabac

De nombreux composants du tabac jouent un rôle délétère favorisant les complications de l'athérosclérose :

- Les produits carcinogènes accélèrent le développement des lésions athéromateuses
- L'oxyde de Carbone (CO) favorise l'athérogénèse par hypoxie de l'intima des artères et accumulation du LDL-C dans l'intima
- La fumée de tabac a un effet toxique direct sur l'endothélium artériel entraînant des anomalies de la vasomotricité de l'endothélium avec augmentation des radicaux libres de l'oxygène par inactivation du NO et oxydation des LDL.
- Le tabac est un puissant facteur thrombogène favorisant l'activation plaquettaire, l'élévation du fibrinogène et la diminution du plasminogène.
- La nicotine favorise la libération des catécholamines ce qui majore la fréquence cardiaque, la pression artérielle et ainsi les besoins myocardiques en oxygène. Le seuil de fibrillation ventriculaire est également diminué sous l'effet du tabac.
- Enfin le tabagisme est associé à une baisse du HDL-Cholestérol (16.19).

3-4 L'obésité :

- **Pour les sujets témoins :**

Dans la population témoin la prévalence de l'obésité est de 12.74%, elle est plus élevée chez la femme avec 20.90% contre 6.67% pour l'homme. La prévalence du surpoids représente 33.76 % pour l'ensemble des deux sexes. Elle est aussi plus élevée chez les femmes avec 38.81% contre 30% pour les hommes (Tableau 20, figure33).

Tableau 20: Répartition de l'obésité et du surpoids selon le sexe dans la population témoin

	<25		25-29.9		≥30	
	N	%	N	%	N	%
Hommes	57	63.33	27	30.00	6	6.67
Femmes	27	40.30	26	38.81	14	20.90
Total	84	53.50	53	33.76	20	12.74

IMC<25 : poids normal, 25<IMC<29.9 surpoids, IMC ≥30 obésité

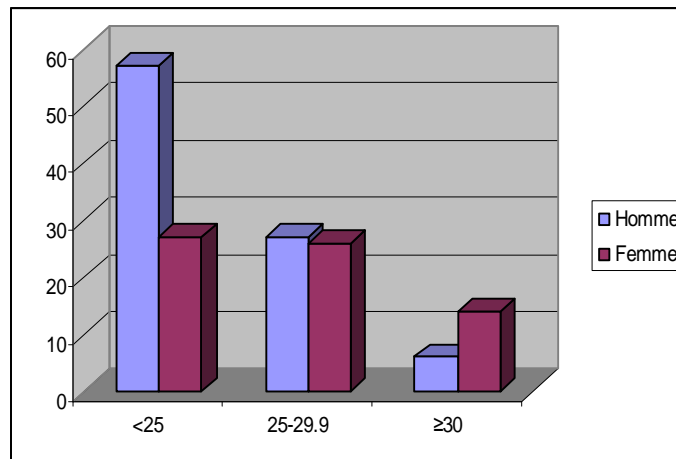


Figure 33 : prévalence de l'obésité et du surpoids dans la population témoin selon le sexe

Dans notre étude La prévalence de l'obésité est 12.74%. Elle a presque doublée durant 10 ans au sein de la population constantinoise (7.55 %) (153). Cependant elle est inférieure à celle trouvée en Europe (de 25.7 à 26.3%) (225) et à celle de l'USA (33%) (224).

La prévalence de l'obésité chez les femmes (20.90%) est supérieure à celle trouvée en Angleterre (10%), alors que celle des hommes est inférieure avec 6.67% contre 18%.(226)

La moyenne de l'IMC dans notre étude est de 25.24, elle est intermédiaire entre celle trouvée en Asie d'une part et d'autre part en Europe, en Amérique du Sud, et en Afrique.

L'IMC était le plus faible en Asie du Sud-Est (24.9), en Chine (24.4) ; intermédiaire en Europe centrale et de l'Est (26.7), en Amérique du Sud (26.7), en Afrique (26.7) et en Europe occidentale (26.5). L'IMC le plus élevé était noté en Amérique du Nord (27.7), au Moyen-Orient (27.4), en Australie et en Nouvelle-Zélande (27.0). On notait de plus une répartition différente d'un pays à l'autre en fonction de l'IMC, entre les patients obèses (IMC > 30 kg/m²) et ceux en surpoids (IMC > 25 kg/m²). L'obésité était pratiquement absente en Asie du Sud-Est et en Chine, et très fréquente en Amérique du Nord, en Australie, en Nouvelle- Zélande, en Afrique, au Moyen-Orient, en Europe centrale, en Europe de l'Ouest et en Amérique du Sud (227).

- **Pour les sujets malades**

Le pourcentage des sujets IDM obèses est de 16.66% avec une prévalence plus élevé chez les femmes que chez les hommes, 33.33% pour les sujets se sexe féminin contre 10.66 % pour les sujets de sexe masculin. La prévalence du surpoids dans l'IDM est de 38.23%. Elle est à 48.14% pour les femmes contre 34.66% pour les hommes (tableau 21. figure34).

Tableau 21: Répartition de l'obésité et du surpoids selon le sexe dans la population malade

	<25		25-29.9		≥30	
	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%
Hommes	41	54.66	26	34.66	8	10.66
Femmes	5	18.51	13	48.14	9	33.33
Total	46	45.09	39	38.23	17	16.66

IMC<25 : poids normal, 25<IMC<29.9 surpoids, IMC ≥30 obésité

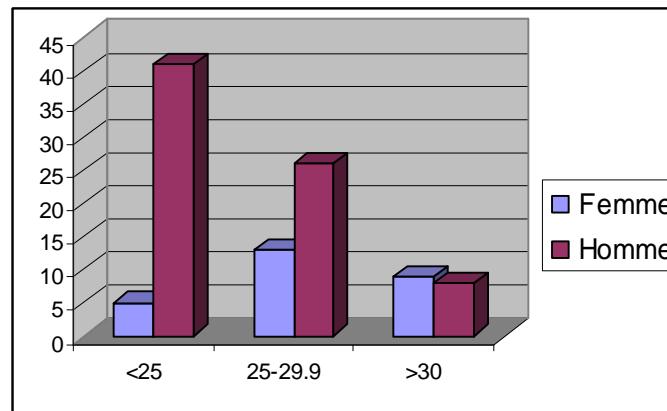


Figure 34: prévalence de l'obésité et du surpoids dans la population malades selon le sexe

L'obésité est associée à une augmentation du risque de cardiopathie ischémique (228). L'étude Inter Heart explique cette relation par le fait que l'obésité est associée à différents facteurs de risque cardiovasculaire, en particulier le diabète, l'hypertension artérielle et certaines dyslipidémies (227). En plus le risque relatif de récurrence est significativement augmenté pour les patients obèses (229).

Dans l'étude Interheart, le rapport taille/hanche et le tour de taille seul (et non l'IMC) sont les indices de l'obésité qui prédisaient le mieux le risque d'IDM quelle que soit l'origine ethnique (227).

4- fréquence génotypique de la mutation C677T du gène de la MTHFR

L'étude génétique de la mutation C677T du gène MTHFR a concerné 146 témoins et 106 malades.

4-1- Etude génétique dans la population témoin :

Dans ce travail, nous avons étudié le polymorphisme C677T dans une population de 146 individus apparemment sains sélectionnés de façon aléatoire. Cette étude nous a permis d'estimer la fréquence de l'homozygotie TT à 10.96 %.

Tableau 22 : Fréquences génotypiques de la mutation C677T du gène MTHFR dans la population témoin.

	N	(%)
CC	59	39.04
CT	71	44.52
TT	16	10.96
Total	146	100

Le tableau 22 montre que 16 individus (10.96 %) sont homozygotes T/T, 71 (44.52 %) sont hétérozygotes C/T et les 59 restants (39.04 %) sont des homozygotes normaux C/C.

Les résultats obtenus par notre étude sont similaires à ceux trouvés au Liban (11%), en Tunisie (9.1%) (242) et aux pays de l'Europe du sud (Espagne, France) (230) ce qui indique que ce polymorphisme peut être dû à un haplotype à effet fondateur.

La distribution mondiale du polymorphisme C677T est très hétérogène et correspond géographiquement à une répartition croissante Nord-Sud, notamment en Europe et en Amérique du Nord. La fréquence est très élevée en Italie (44%), chez les hispaniques de la Californie (42%) et relativement basse chez les personnes de la Sahara africain (7%) ainsi que pour les sujets d'origine africaine résidant hors l'Afrique (230), (14% pour les noirs des USA) (231).

La fréquence du génotype homozygote 677TT suit une diversité similaire :

- C'est ainsi qu'en Europe, la fréquence du génotype TT est faible au nord (4 à 6 % en Finlande et en Russie), intermédiaire au centre (8 à 10 % en France, 12 à 15 % en Espagne et au nord de l'Italie) et élevée au sud (20 à 26 % en Sicile) (230).
- Un gradient similaire a été trouvé en Amérique du Nord, où la fréquence du génotype TT est faible au Canada (Alberta 6%), intermédiaire à Atlanta (11%), et atteint son pic au Mexique (32%) (230).
- En Australie la fréquence du génotype TT est de 7.5% chez les blancs (230)
- Par ailleurs, la fréquence de l'allèle T est de 7 % chez les Noirs africains avec 0 % de génotype TT et cela pourrait être attribuée à une carence en folates (230).

Les raisons de l'augmentation de la prévalence de la mutation C677T dans le monde ne sont pas encore claires et la diversité de cette fréquence peut être liée aux interactions gène environnement

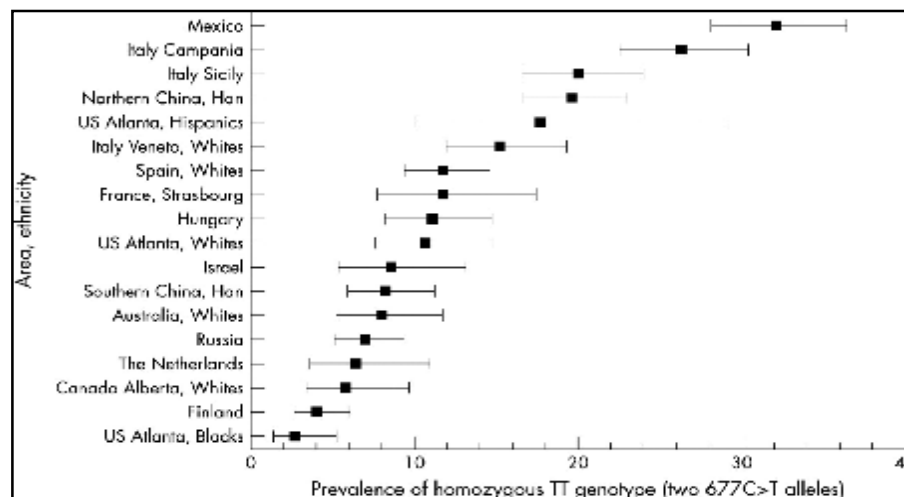


Figure 35: Prévalence du génotype homozygote TT (677C>T allèle) chez les nouveaux nés selon les régions et les ethnies (166).

▼ Distribution selon les ethnies :

- Chez les blancs :

La prévalence du polymorphisme C677T en Europe varie de 22% en Norvège jusqu'à 44% en Italie et de 32% jusqu'à 37% en Irlande et en Angleterre (166). Similaire sont les résultats des blancs non européens de 34 à 37, spécifiquement chez les individus d'Australie, de Canada, de Brésil et d'Amérique (232). La fréquence de l'allèle 677TT est 0.35 chez les nouveaux nés blanc (233).

- Chez les noirs :

Dans une étude dans la Sahara africain, la fréquence du polymorphisme C677T est de 7% (234). De même pour les noirs résidant hors l'Afrique, elle est à 5% chez les brésiliens d'origine africaine (235) et 24% chez un groupe d'afro-américain (236). Cela est relativement bas par rapport aux résultats des autres ethnies (237). La fréquence du polymorphisme C677T est 11 chez les nouveaux nés noirs (233).

- Chez les asiatiques :

La majorité des informations de la population asiatique sont celles faites sur la population Japonaise. Selon 9 études, 34% des japonais porte la mutation C677T (238). La fréquence de l'allèle muté est de 0.38 et la fréquence des trois variants génotypiques est la suivante : pour le génotype TT (11%), pour CT (54%), et pour le génotype CC elle est à 35% (239).

- Chez les amérindiens :

La prévalence du polymorphisme C677T était très élevée chez certains groupes mais pas chez d'autres. Par exemple, elle est très élevée chez les indiens de Cayapa (240) et chez un groupe d'amérindiens du Brésil (43 et 45% respectivement) (234) par contre elle est à 11% chez les tribus de Tupi Parakana (241).

- Chez les Arabes:

Une étude de quatre pays arabes a montré une incidence élevée du génotype TT au Liban (11%) et en Tunisie (9.1%) par rapport aux fréquences trouvées en Arabie Saoudite (4%) et en Bahrayn (2.1%) (242)

v Distribution selon le sexe :

Les fréquences génotypiques de la mutation C677T du gène MTHFR dans la population supposée saine selon le sexe sont montrées dans le tableau 23.

Tableau 23 : Répartition des fréquences génotypiques de la mutation C677T du gène MTHFR dans la population témoin selon le sexe.

	Hommes		Femmes	
	N	(%)	N	(%)
CC	36	43.37	23	36.51
CT	37	44.58	34	53.97
TT	10	12.05	6	9.52
Total	83	100	63	100

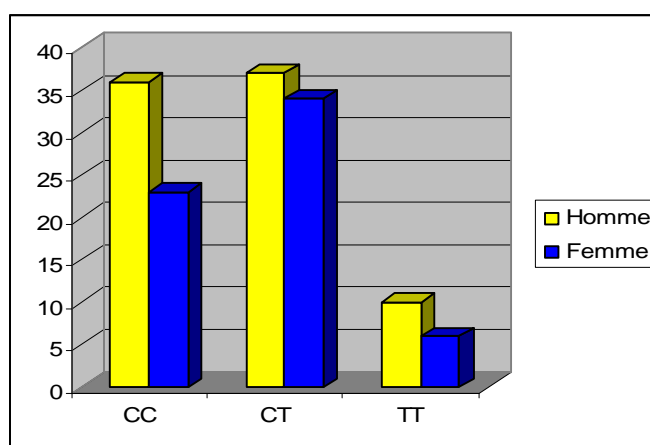


Figure 36 : Répartition des fréquences génotypiques de la mutation C677T du gène MTHFR dans la population témoin selon le sexe

Nous n'avons pas observé de différence significative ($p > 0.05$) de l'homozygotie selon le sexe (12.05% chez l'homme versus 9.52% chez la femme), ce qui est en accord avec une étude récente menée en Tunisie (243).

La majorité des études publiées ne spécifie pas la composition des échantillons selon le sexe et ne donne pas d'information suffisante sur les différences des fréquences de génotype selon le sexe. Henjmans et al. concluent que la mutation C677T du gène MTHFR augmente le risque de mortalité chez les hommes âgés mais pas chez les femmes (244). Par ailleurs une autre étude trouve que le génotype 677TT est significativement lié au sexe féminin mais non au sexe masculin (245)

v Distribution selon l'âge :

La répartition des fréquences génotypiques de la mutation C677T du gène MTHFR dans la population saine montre une différence selon l'âge (tableau 24, figure 37).

Tableau 24 : Répartition des fréquences génotypiques de la mutation C677T du gène MTHFR dans la population saine selon l'âge.

TT	N	(%)
20-39	6	37,5
40-59	7	43,75
≥60	3	18,75
Total	16	100

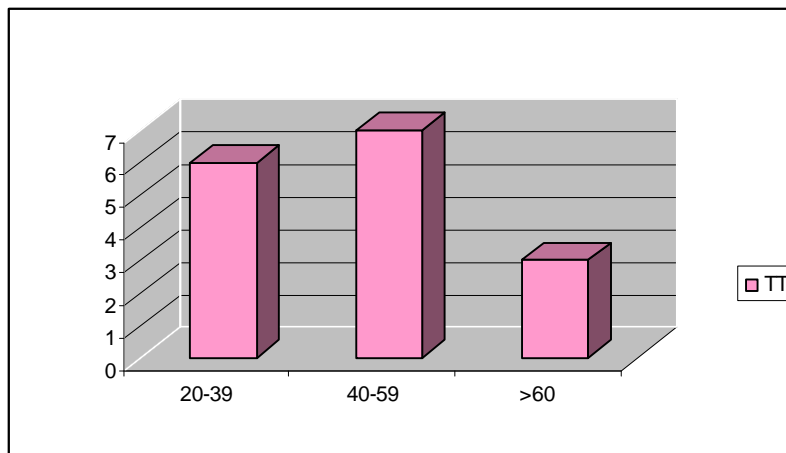


Figure 37: Répartition des fréquences génotypiques de la mutation C677T du gène MTHFR selon l'âge.

D'après le tableau 24 nous avons constaté une différence de distribution du polymorphisme C677T en fonction de l'âge, puisque la fréquence est de 37.5 % et 18.75 % respectivement chez les sujets de 20 à 39ans et ceux de plus de 60 ans. Ceci est en accord avec d'autres études qui montrent que la fréquence de cette mutation est significativement plus basse chez les personnes âgées que chez les sujets plus jeunes (243.244.246).

4-2-La mutation C677T du gène MTHFR et le risque cardiovasculaire :

Due à l'augmentation de l'intérêt des maladies cardiovasculaires et d'hyperhomocystéinémie, Plusieurs études épidémiologiques ont été menées essayant d'éclaircir l'implication de la mutation C677T dans le risque de l'insuffisance coronarienne dans différentes régions du monde, notamment en Amérique, en Europe et en Asie. Cependant, les études menées dans les populations africaines sont rares, absentes jusqu'à nos jours en Algérie.

Le tableau 25 montre la comparaison des fréquences génotypiques et allélique entre les témoins et les malades atteints d'infarctus du myocarde.

Tableau 25 : Comparaison des fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme C677T du gène MTHFR chez les IDM et les témoins.

<i>Génotype</i>	Témoins		IDM	
	N	%	N	%
CC	59	39.04	55	51.89
CT	71	44.52	40	37.73
TT	16	10.96	11	10.38
C	188	64.7	95	65,07
T	103	35.3	51	34,93

La prévalence de la mutation C677T du gène MTHFR dans la population malade est de 10.38%, la fréquence des hétérozygotes chez les sujets avec IDM est de 37.74% et celle du génotype normale est de 51.89%. Nous constatons que la fréquence du génotype TT n'est pas élevée chez les sujets avec IDM par rapport aux sujets témoins. Dans notre étude, il n'y a pas de différence significative ($p > 0.05$) des fréquence d'homozygotie entre les sujets témoins et les sujets avec IDM (respectivement 10.96% et 10.38%). Encore les fréquences des allèles C et T sont respectivement 64.7% et 35.3% chez les sujets témoins alors que les fréquences alléliques chez les sujets avec IDM sont respectivement 65.07% et 34.93% (P=NS).

Tableau 26 : Calcul des odds ratio des sujets ayant un génotype TT,CT par rapport aux sujets ayant un génotype CC

	Odds ratio	χ^2
TT vs CC ± CT	0.74 (0.29 < OR < 1.86*)	NS
CT vs CC	0.60 (0.75 < OR < 1.02*)	NS

*Intervalle de confiance 95%

Le tableau 26 indique qu'il n'y a pas d'association entre la mutation C677T et la maladie cardiovasculaire dans notre population. Les résultats de notre étude concordent avec certaines études alors qu'ils discordent avec d'autres.

Il est démontré qu'il n'y a pas d'association évidente entre le polymorphisme C677T et la maladie coronarienne en Europe, en Amérique du nord et en Australie (253) et que la variabilité des fréquences selon les régions géographiques est due à la différence de l'apport en folate.

Encore plus, il est démontré que le polymorphisme C677T, qui est associé aux sujets avec des hyperhomocystéinémie et des concentrations en folate inférieur à la moyenne, n'est pas significativement associé avec le risque d'infarctus du myocarde (10.5% pour les sujets témoins Vs 10.6% pour les sujets malades) (251.252).

Des résultats similaires chez des sujets avec IDM, confirment que le génotype TT677 est relié à des concentration élevé en homocystéine et à des concentrations basse en folate ; alors q'il n'est pas un facteur de risque d'IDM dans cette population d'étude (254.255).

Cependant le rôle du polymorphisme MTHFR C6777T dans la survenu de la maladie coronarienne reste controversé.

Une étude japonaise (247), montre une fréquence significativement élevée de la mutation C677T : 16% chez un groupe d'homme présentant un IDM confirmé vs 10% pour la population témoin. Ce qui concorde avec plusieurs autres études (248.249). En plus, il a été démontré que le génotype TT est corrélé à la sévérité de la maladie coronarienne (247).

Klujtmans et al (143) concluent que la mutation homozygote du gène MTHFR augmente 3 fois le risque des maladies cardiovasculaires prématurés.

Klerck et al (250) trouvent des résultats similaires, particulièrement pour les personnes avec des niveaux bas en folate. Ces résultats supportent l'hypothèse que les problèmes du

métabolisme des folates résultent en une élévation de l'Hcy et ainsi cause l'augmentation du risque coronarien.

4-3- Influence du polymorphisme sur les concentrations de l'Hcy :

Le tableau 27 montre une différence des moyennes de l'homocystéine chez les malades selon les trois génotypes.

Tableau 27 : Impact du génotype de la MTHFR sur les concentrations de l'homocystéine chez les malade

Génotype	Moy.± S	25	50	75	95
CC	17,90 ± 9,82	11,12	15,7	20,9	40,03
CT	21,09 ± 13,20	10,28	18,55	24,88	50
TT	26,56 ± 16,01	13,85	23,9	38,75	50

La moyenne de l'homocystéine est significativement plus élevée chez les sujets avec le génotype homozygote muté TT (26,56 ± 16,01) par rapport aux sujets avec les génotype hétérozygote CT et homozygote normal CC (respectivement 21,09 ± 13,20 et 17,90 ± 9,82). Il y a une augmentation du 25^{ième} au 95^{ième} percentile respectivement de 13.85 jusqu'à 50 chez les sujets avec le génotype TT. Donc la présence de la mutation C677T du gène MTHFR est corrélée à une augmentation des moyennes de l'Hcy, ceci concorde avec la majorité des études qui démontrent que la mutation C677T du gène de la MTHFR est associée à des concentrations élevées d'Hcy (251.252.256.257).

Dans la plupart des études, les homozygotes TT677 ont des concentrations d'Hcy significativement plus élevé que les individus hétérozygotes CT677 (258.254), ce qui concorde avec nos résultats. L'impact de la mutation sur les taux d'Hcy varie selon l'apport en folate, pour cela la supplémentation en folate est plus nécessaire pour les individus homozygotes (259.260).

Cette mutation transmise de caractère autosomique récessive engendre chez les individus homozygotes ou hétérozygotes une diminution de l'activité enzymatique, une augmentation de la thermolabilité de la protéine MTHFR et ainsi une augmentation de 20-50 % des taux d'Hcy (113).

Conclusion :

L'étude que nous avons entreprise est une étude transversale de type cas témoin concernant 270 individus répartis en deux groupes, une population de malade présentant un infarctus du myocarde (n=110) sélectionnés parmi les patients admis au sein du service de cardiologie au niveau du Centre Hospitalier Universitaire de Constantine (CHUC) et une population de cas témoin (n=160) recrutés au niveau du service de médecine du travail lors de la visite systématique des travailleurs.

Les lipides constituent un facteur de risque majeur des maladies coronariennes, notre étude présente un profil lipidique montrant une augmentation du cholestérol total (1.82 ± 0.44), une augmentation des triglycérides (1.55 ± 0.59), une diminution du HDL (0.40 ± 0.13) et une élévation des LDL (1.12 ± 0.40) chez les sujets présentant un IDM par rapport aux témoins. Cependant les moyennes des lipides dans notre population sont plus basses que celles trouvées dans les pays industrialisés.

Dans notre population l'hypercholestérolémie (>2.10 g/l) apparaît comme un facteur de risque important dans la maladie coronarienne où 24.55% de nos patients contre 14.38% des témoins présentent un taux supérieur au seuil. Ce facteur est d'autant plus important chez la femme que chez l'homme avec une prévalence de 33.33% contre 20.78% respectivement. D'autre part la prévalence de l'hypertriglyceridémie ($TG > 1,50$ g/l) chez les deux populations malade et témoin est de 41.82% et 20.63% respectivement. La diminution des taux du HDL ($HDL < 0.38$ g/l) est un facteur de risque dans notre population avec une prévalence de 38.18% pour les IDM vs 25% pour les témoins. Dans notre étude la prévalence du LDL ($>1,30$ g/l) pour les sujets présentant un IDM est de 26.36%, elle est plus élevée chez les femmes par rapport aux hommes avec 33.33% contre 26.36% respectivement.

De nombreuses études conduites ces dernières années notent qu'un nouveau facteur pourrait se révéler un meilleur indicateur du risque cardiaque, il s'agit de la protéine C réactive. Nos résultats montrent que la CRP est significativement plus augmentée chez les sujets avec IDM par rapport aux témoins avec une prévalence de 79.22% contre 45.61% respectivement.

La relation entre l'hyperhomocystéinémie (>15 $\mu\text{mol/l}$) et l'IDM ; est décrite dans de nombreuses études, nous la retrouvons dans notre population avec une prévalence très élevée de 56.36% pour les sujets avec IDM contre 48.13% pour les témoins. Les hommes présentent un risque plus élevé avec une prévalence de 67.53% contre 30.30% chez les femmes.

Parmi les 110 malades présentant un IDM, 30 sont des diabétiques soit 27.27%, 28 sujets hypertendus soit 25.45 %, 50 hommes sont des fumeurs soit une prévalence de 49.35% et 17 personnes obèses soit 16.66%.

D'autre part, dans le présent travail, nous nous sommes proposés de déterminer les fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR. Les résultats ont permis d'estimer la fréquence de l'homozygotie TT à 10.96 % dans la population témoin. Ces valeurs sont intermédiaires entre celles observées en Afrique et celles observées dans les pays occidentaux. Nous n'avons pas observé de différence significative entre les fréquences de la mutation selon le sexe (12.05% chez l'homme versus 9.52% chez la femme), alors que nous avons constaté une différence significative de distribution du polymorphisme C677T en fonction de l'âge, puisque la fréquence est de 37.5% et 18.75 % respectivement chez les sujets de 20 à 39ans et ceux de plus de 60 ans.

La prévalence de la mutation C677T du gène MTHFR dans la population malade est de 10.38%, la fréquence des hétérozygotes (CT) chez les sujets avec IDM est de 37.74% et celle du génotype normale (CC) est de 51.89%. Dans notre étude, il n'y a pas de différence significative ($p=NS$) des fréquence d'homozygotie entre les sujets témoins et les sujets avec IDM (respectivement 10.96% et 10.38%). Encore les fréquences des allèles C et T sont respectivement 60.10% et 39.90% chez les sujets témoins alors que les fréquences alléliques chez les sujets avec IDM sont respectivement 65.07% et 34.93% ($P=NS$). Ceci indique qu'il n'y a pas d'association entre la mutation C677T et la maladie cardiovasculaire dans notre population.

Toutefois si le polymorphisme C677T n'est pas significativement associé avec le risque d'infarctus du myocarde, il est sûrement associé à l'hyperhomocystéinémie. Dans notre étude la moyenne de l'homocystéine est significativement plus élevée chez les sujets avec le génotype homozygote muté TT ($26,56 \pm 16,01$) par rapport aux sujets avec les génotype hétérozygote CT et homozygote normal CC (respectivement $21,09 \pm 13,20$ et $17,90 \pm 9,82$).

En résumé nos résultats montrent que la présence de la mutation C677T du gène MTHFR est corrélée à une augmentation des moyennes de l'Hcy.

Cependant, une relation de cause à effet de ces facteurs de risque ne peut pas être déduit seulement de cette association épidémiologique vu que certains patients ayant la maladie ne présentent aucun de ces facteurs de risque. Néanmoins l'étude de nouveaux marqueurs biologique dont l'homocystéine et la CRP, ouvre des perspectives en matière de détection, de prévention et de traitement des pathologies cardiovasculaires. Actuellement, la recherche systématique d'une hyperhomocystéinémie ou le dosage de la CRP n'est pas conseillée lors du bilan standard de dépistage des sujets à risque cardio-vasculaire. En revanche, la prévention primaire et secondaire pour les sujets à haut risque CV, ou chez des patients présentant des manifestations cliniques non expliquées par les facteurs de risques classiques ; pourrait être optimisée par une prise en charge mieux adaptée au profil individuel. Encor, le développement des techniques de biologie moléculaire est donc à poursuivre pour proposer de nouvelles approches médicamenteuses contre l'athérosclérose. Les travaux qui en découlent devraient contribuer à diminuer l'impact négatif des maladies cardiovasculaires sur la longévité, non seulement dans les pays industrialisés, mais également dans le reste du monde, car ces maladies n'ont pas de limites socio-économiques ou géographiques.

Références bibliographiques

- 1- **WIELGOSZ A., ARANGO M., CAREW M., FERGUSON A., JOHANSEN H.** Le nouveau visage des maladies cardiovasculaires et des accidents vasculaires cérébraux au Canada 2000. Fondation des maladies du coeur du Canada (1999).
- 2- **GUIMONT M.C.** La lipoprotéine Lp (a) : son intérêt dans l'interprétation du bilan lipidique (1998). Thèse pour l'obtention du diplôme docteur d'état en pharmacie.
- 3- **BAUTERS C.** physiopathologie de l'athérosclérose. Hôpital Cardiologique, Lille (2000).
- 4- **ASSMANN G., CARMENA R., VALENCIA P. C., MÜNSTER J.-C. FRUCHART, LEWIS B., MANCINI M., OLSSON A., LINKÖPING R. PAOLETTI, MILAN M. T., HELSINKI.** Maladie coronarienne : réduire le risque. Nouvelle Société Française d'Athérosclérose (1998).
- 5- **COLE D., GENEST J., LEE N., SPENCE D., LAWRENCE.** L'homocystéine et les maladies cardiovasculaires. Fondation des maladies du coeur du Canada (2000).
- 6- **DECELLE L., FRANCART J., HAMMER F., WALLEMACQ P., ROBERT A., BOLAND B.L.** Athérosclérose et marqueurs inflammatoires sériques étude chez 297 patients de la consultation de prévention de l'athérosclérose (2002) **121**: 415-424
- 7- **KLUIJTMANS L.** Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase in coronary artery. Circulation (1997) **96**:2573-7.
- 8- **BRATTSTROM L.E.** Common methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation leads to hyperhomocysteinemia but not to vascular disease. Pub Med (1998) **98**:2520-6.
- 9- **KATY PERLEMUTER, GILLES MONTALESCOT, JEAN PIERRE BASSAND.** Infarctus du myocarde (2005).
- 10- **DAGHER.** L'angor et l'infarctus du myocarde. Soins Infirmiers aux personnes atteintes d'affections cardio-vasculaires (2005).
- 11- **DOLISI G.** Quelques données sur la physiopathologie de l'athérosclérose. (1999).
- 12- **SCHWEIZ B.** Infarctus du myocarde Brochure d'information à l'intention du patient. Fondation Suisse de Cardiologie (2000).
- 13- **MACHECOURT J.** Angine de poitrine instable et syndromes coronariens aigus. (2002)
- 14- **MENU P.** Physiopathologie cardiaque. Faculté de pharmacie .université paris Sud XI (2002).
- 15- **ZAZA S., RAPP F., ULRICH S.** Maladie coronarienne : avantage et désavantage des différents tests fonctionnels. Schweiz Med Forum (2004) **4** :1237 -1243.
- 16- **CAMBOU J. P.** La maladie coronaire en France : données des registres MONICA (1985-1991). Rev epidém santé Publique (1996) **44** : S46-S52.
- 17- **HERPIN D., PAILLARD F.** facteurs de risque cardio-vasculaire et prévention. (2003). Thème N° 129. <http://www.hbroussais.fr/Scientific/fram.html>
- 18- **IASSANT.** Les principales pathologies : l'athérosclérose. Newsletter (2005).
- 19- **BADIMON L., CHESEBRO L. H.** Statistiques et documentation - Le taux des maladies cardiovasculaires. Fondation des maladies du coeur (2002).
- 20- **FARMER J.A., GOTTO A.M.** Dyslipidemia and other risk factors for coronary artery disease in Braunwald E. Heart Disease. Philadelphia. WB Sanders Company (1997) **14**: 112-60
- 21- **PFIZER I.** facteurs de risque majeurs et facteurs predisposants. NSFA (2006).

- 22- **PARADIS G., THIVIERGE C.** Les maladies cardiovasculaires et les facteurs de risque. Institut de Cardiologie de Montréal (2005).
- 23- **PFIZER U.E.** Santé cardiovasculaire : L'athérosclérose. Fondation des maladies du cœur (2004).
- 24- **MENU P.** physiopathologie cardiaque. Faculté de pharmacie. Université paris sud XI (2002).
- 25- **RUIZ J., KELLER U., BULLIARD C.** Les facteurs de risque des maladies cardio-vasculaires. Agence de santé publique du Canada (ASPC) (2002).
- 26- **RIDKER P.M., RIFAI N, ROSE L., BURING J.E., COOK N.R.** Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* (2002) 347:1557-1565
- 27- **JEROME LÉONI.** Physiopathologie de l'athérosclérose - Mécanismes et prévention de l'athéromatose. Thèse pour l'obtention du diplôme docteur d'état en pharmacie (2001). 123 bionet biologie et recherche.
- 28- **GRIGNON G.** Cours d'histologie: Chap appareil circulatoire. (Ed) Elipses. Paris (1996) p :167
- 29- **ROUSSEAU J.** Biochimie métabolique : notions de pathologie lipidique. 1^{er} Cycles des études médicales. PCEM2 Cours version 1 (2003).
- 30- **WYPLOSZ B.** infection and atherosclerosis. *Circulation* (2000) **99**: 1540-1547.
- 31- **STEINBERG D., LEWIS A.** Conner memorial lecture. Oxidative modification of LDL and atherogenesis. *Circulation* (1997) **95** (4): 1062-71
- 32- **QUILICI J., GALLO R.** Physiologie des syndromes coronariens aigus. *Ann. Cardio. Angio* (1999) **48** : 611-23.
- 33- **TOUITOU Y.** Biochimie : structure des glucides et lipides. CHU-PS. Université PARIS-VI Pierre et Marie Curie. Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière (2007).
- 34- **RAISONNIER A.** Lipides et lipoprotéines. CHU-PS. Université PARIS-VI Pierre et Marie Curie. Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière (2003).
- 35- **MOUSSARD C.** Biochimie structurale et métabolique médecine, pharmacie, sciences. 2eme édition. De Boeck et Larcier (2004) p : 145-149,193-195.
- 36- **FAHY E., SUBRAMANIAM S., BROWN H.A., GLASS C.K., MERRILL A.H. JR., MURPHY R.C., RAETZ C.R., RUSSELL D.W., SEYAMA Y., SHAW W., SHIMIZU T., SPENER F., VAN MEER G., VANNIEUWENHZE M.S., WHITE S.H., WITZTUM J.L., DENNIS E.A.** A comprehensive classification system for lipids, *J Lipid Res.*(2005) **46** (5):839-861.
- 37- **MARTIN.** Apports nutritionnels conseillés pour la population française, 3^{ème} édition, coordonnateur Ambroise. Editions TEC & DOC (2000).
- 38- **MEDINA I., SACCHI R., AUBOURG S.P.** Documents de Biologie Cellulaire: structure des lipides. *Journal of the Science of Food and Agriculture* (1995) n° 69, p.445-450.
- 39- **COUET C., SCHMITZ J., BRESSON J.L.** Les lipides. ; Lavoisier-Tec & Doc Ed, Paris (1991) p 281.
- 40- **CALDER P.C., FIELD C. J.** Fatty acid. Inflammation and immunity. In nutrition and immune function by CALDER PC, FIELD CJ, CABI publishing. (2002) 57-92.
- 41- **FLEURENCE J., IFREMER.** Lipides, terpènes et stéroïdes. INIST-CNRS (2002).
- 42- **THOMAS D.** Lipides, glucides, protéines : Le rôle des aliments (1997)
- 43- **WEINMAN S., METHUL P.** Toute la biochimie. Dunod, Paris (2004) p : 82-86.

- 44- KOOHMAN J., ROHM KH.** Atlas de poche de biochimie. Médecine. Science Flammarion 3^{ème} édition (2003) p 46-49.
- 45- ALAIS C., LINDEN G.** abrégé de biochimie alimentaire. Masson, Paris 4^{eme} édition (1997) p : 63,69-72.
- 46- ROOVER. R.** Triglycerides. Ame. Heart. Asso. (2007)
- 47- TURPIN H.** Alimentation et nutrition humaine. ESF Edition (1992) 151-152.
- 48- HAMES B.D., HOOPER N.M., HOUGHTON J.D.** L'essentiel en biochimie. Port royal livres, Paris (2000) p : 324-328.
- 49- LAGROST L., MASSON D., CHAPMAN J.** : L'athérosclérose- physiopathologie : lipoprotéines et métabolisme lipidique . La Société française d'athérosclérose. Masson. Paris (2005).
- 50- BOLANDI B., CHENUI P., DESCAMPS O., HERMANS M., SELVAIS, PRÉVOST C., JEANJEAN M., BROHET CH.** les dyslipidémies en médecine générale détection, attitude et traitement. LOUVAIN MED. (2000) **119**: 79-90.
- 51- DONALD VOET, JUDITH G.** Biochimie. De Boeck 2eme edition américaine (1998) p : 278-281.
- 52- TEDGUI A., CHAPMAN J.** L'athérosclérose- physiopathologie : Pathogenèse de l'athérosclérose : théories et mécanismes. La Société française d'athérosclérose (NSFA). (2004).
- 53- YOUNG S.G., PARTHASARATHY S.** Why are low-density lipoproteins atherogenic ? West J Med (1994) **160**: 153-164.
- 54- LIBBY R.** Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. Circulation (2001) **104**: 365-372.
- 55- WILLIAMS K.J., TABAS I.** The response-to-retention hypothesis of early atherogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol (1995) **15** :551-561.
- 56- BOREN J., GUSTAFSSON M., SKALEN K., FLOOD C., INNERANITY T.L.** Role of extracellular retention of low density lipoproteins in atherosclerosis. Curr Opin Lipidol (2000) **11**:451-456.
- 57- GIMBRONE MA. JR.** Endothelial dysfunction, hemodynamic forces, and atherosclerosis. Thromb Haemost (1999) **82** : 722-726.
- 58- WINTHER M.P., VAN DIJK KW., HAVEKES L.M., HOFKER M.H.** Macrophage scavenger receptor class A : A multifunctional receptor in atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol (2000) **20** :290-297.
- 59- HERTUALA Y.S., PALINSKI W. ROSENFELD M.E, PARTHASARAT Y.** Evidence for the presence of oxidatively modified LDL in human atherosclerosis lesions arteriosclerosis. (1989) **5,5** : 698.
- 60- STEINBERG D.** Oxidative modification of LDL and atherogenesis. Circulation (1997) **95** :1062-1071.
- 61- CHISOLM GM. , HAZEN S.L., FOX P.L., CATHCART M.K.** The oxidation of lipoproteins by monocytes-macrophages. Biochemical and biological mechanisms. J Biol Chem (1999) **274** : 25959-25962.
- 62- WITZTUM J.L., STEINBERG D.** Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. J Clin Invest (1991) **88**:1785-1792.
- 63- WITZTUM J.L., STRINBERG D.** The oxidative modification hypothesis of atherosclerosis : does it hold for humans ? Trends Cardiovasc Med (2001) **11**:93-102.
- 64- NAVAB M., BERLINER JA., WATSON AD.** The Yin and Yang of oxidation in the development of the fatty streak. Arterioscler Thromb Vasc Biol (1996) **16**: 831-842.

- 65- PALINSKI W., ROSENFELD ME., YLA-HERTTUALA S.** Low density lipoprotein undergoes oxidative modification in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* (1989) **86** : 1372-1376.
- 66- CHISOLM GM., STEINBERG D.** The oxidative modification hypothesis of atherogenesis : an overview. *Free Radic Biol Med* (2000) **28**:1815-1826
- 67- VAN LENTEN B.J., NAVAB M., SHIH D., FOGELMAN A.M., LUSIS A., J.** The role of high-density lipoproteins in oxidation and inflammation. *Trends Cardiovasc Med* (2001) **11**:155-161.
- 68- BONNEFONT-ROUSSELOT D., GARDES-ALBERT M., JORE D., DELATTRE J.** Lipoprotéines de haute densité et théorie oxydative de l'athérosclérose. *Sang Thrombose Vaisseaux*. (1998) **10**, N° 3 :166-74.
- 69- BONNEFONT R.D.** oxydation des lipoprotéines et mécanisme d'action des antioxydants; apport de la radiolyse. *Gamma. Ann.Bio.Clin.* (1999) **4**:109-16.
- 70- MILLER M.** Is hypertriglyceridaemia an independent risk factor for coronary heart disease: The epidemiological evidence. *Eur Heart J* (1998) **19**: H18-H22
- 71- ZILVERSMIT DB.** Atherogenesis: a postprandial phenomenon. *Circulation*. (1979) **60**:473-485.
- 72- SHEPHERD J., MBChB.** Plasma Triglyceride and the Risk for Vascular Disease :Landmark Statin Trials Expert Column. *Medscape Cardiology* (2005)
- 73- Gotto M.** Triglyceride, the forgotten risk factor. *Circulation* (1998) **97**: 1027-1028
- 74- GLUECK MD., JAMES E., LANG MD., MARZIEH SALEHI MD., PAWEL SZCZYKUTOWICZ MD.** triglycerides, low hdl cholesterol, coronary heart disease, stroke, and pancreatitis: diagnosis and therapy. Cholesterol Center, Jewish Hospital (2005) web: <http://www.jewishhospitalcincinnati.com/glueck/cholesterol.html>.
- 75- BARTER P., RYE KA.** High density lipoproteins and coronary heart disease. *Atherosclerosis*. (1996) **121**:1-12.
- 76- DAS DK.** Cardioprotection with HDL. *Circulation Res* (2003) **92**:258-260.
- 77- AUSTIN MA., KING MC., VRANIZAN KM., KRAUSS RM.** Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation*. (1990) **82**:495-506.
- 78- GRIFFIN BA., FREEMAN DJ., TAIT GW., et al.** Role of plasma triglyceride in the regulation of plasma low density lipoprotein (LDL) subfractions: relative contribution of small, dense LDL to coronary heart disease risk. *Atherosclerosis*. (1994) **106**:241-253.
- 79- PATSCH JR., MIESENBOCK G., HOPFERWIESER T., MUHLBERGER V., KNAPP E., DUNN JK., et al.** Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease. Studies in the postprandial state. *Arterioscler Thromb* (1992) **12**: 1336-1345.
- 80- ANDERSON RA., EVANS ML., ELLIS GR., GRAHAM J., MORRIS K., JACKSON SK., et al.** The relationships between post-prandial lipaemia, endothelial function and oxidative stress in healthy individuals and patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis* (2001) **154**: 475-483
- 81- GOLAY A.** Are postprandial triglyceride and insulin abnormalities neglected cardiovascular risk factors in type 2 diabetes? *Eur J Clin Invest* (2000) **30**: 12-18
- 82- ABERG H., LITHELL H., SELINUS I., HEDSTRAND H.** Serum triglyceride are a risk factor for myocardial infarction but not for angina pectoris : Result from a 10 year Follow-up of Uppsala Primary Preventive Study *Atherosclerosis* (1985) **54** :89-97.
- 83- BRUCKERT E.** Stratégie thérapeutique devant une hypertriglycéridémie. *Médecine thérapeutique* (1995) **3** :287-295

- 84- TILLET W., FRANCIS J.** Serological reactions in pneumonia with a nonprotein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med* (1930) **52** : 561-585.
- 85- FRIGERIO CH., SPERTINI F .** L'intérêt clinique des protéines de la phase aiguë. *Médecine et Hygiène* (1994) **52** : 1706-13.
- 86- MAURIS A. , MORANDI P., BORGHINI T., DEOM A.** L'intérêt clinique des protéine de la phase aiguë. *Jun* (2005).
- 87- MARK B., PEPYSP P., GIDEON M., HIRSCHFIELD.** C-reactive protein: a critical update. *J. Clin. Invest* (2003) **111**:1805–1812.
- 88- DAYER E., BAYARD J., CONSILIA A., SION.** Marqueurs d'inflammation. *Mai* (2006) Volume **8**- Numéro 5.
- 89- YOUNG B., GLEESON M., CRIPPS A.** C-reactive protein: A critical review. *Pathology* (1991) **23**:118–124.
- 90- DUPUY A., TERRIER N., SENEAL L., MORENA M., LERAY H., CANAUD B., CRISTOL J.** La CRP est-elle plus qu'un marqueur de l'inflammation?(A C-reactive protein is-it a marker of inflammation?). *NIST-CNRS n° 7* (2003) **24** : 5: 337-341.
- 91- THOMPSON D., PEPYS M., WOOD S.** The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure* (1999) **7**:169–177.
- 92- OLIVEIRA E., GOTCHLICH E., LIU T.** Comparative studies on the binding properties of human and rabbit C-reactive proteins. *J. Immunol* (1998) **124**:1396–1402.
- 93- SZALAI A., MCCRORY M., COOPER G., WU J., KIMBERLY, R.** Association between baseline levels of C-reactive protein (CRP) and a dinucleotide repeat polymorphism in the intron of the CRP gene. *Genes Immun* (2002) **3**:14–19.
- 94- SANDHU R. , PETRONI D. , GEORGE W.** Ambient particulate matter, C-reactive Protein and coronary artery disease. *Inhal Toxicol* (2005) **17**: 409-13.
- 95- ZHANG Y., CLIFF W., SCHOEFL G., HIGGINS G.** Coronary C-reactive protein distribution: its relation to development of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. (1999) **145**:375–379.
- 96- CHANG M., BINDER C., TORZEWSKI M., WITZTUM J.** C-reactive protein binds to both oxidized LDL and apoptotic cells through recognition of a common ligand: phosphorylcholine of oxidized phospholipids. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* (2002) **99**:13043–13048.
- 97- BHAKDI S., TORZEWSKI M., KLOUCHE M., HEMMES M.** Complement and atherogenesis. Binding of CRP to degraded, nonoxidized LDL enhances complement activation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* (1999) **19**:2348–2354.
- 98- TORZEWSKI J.,** C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol* (1998) **18**:1386–1392.
- 99- LEGRAND V.** Atherosclerose et inflammation. *chu de liege belgique* (2005).
- 100- ZHANG W.** The Role of Lipoic Acid in Inflammation and Atherosclerosis. *May* (2003) *Micronutrient Research for Optimum Health*.
- 101 - CERMAK J.** C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood* (1993) **82**:513–520.
- 102- DEMUTH K., DRUNAT S., PAUL J., MOATTI N.** Hyperhomocystéinémie et athérosclérose. *MS* (2000) **16** : 1081-90.

- 103- ELIZABETH A., VARGA., AMY C., STURM., CARON P., MOLL S.** Homocysteine and MTHFR Mutations: Relation to Thrombosis and Coronary Artery Disease. *Circulation* (2005) **111**:289-293
- 104- ZOUNGAS S., MCGRATH B.P., BRANLEY P., KERR P.G., MUSKE C., WOLFE R., ATKINS R.C.** Homocystéine. *Wikipedia* (2006) **47** (6): 1108-16.
- 105- BLACHER J.** homocystéine, vitamines du groupe B et pathologies cardiovasculaires. *AIM* N° 48 (1998) 41-45
- 106- CHADEFaux-VEKEMANS B.** Homocystéine. *Clin. Chem* (1993) **39** : 1764-1779
- 107- BUYSSCHAERT M., HERMANS M.** Comment je traite et prends en charge une hyperhomocystéinémie. *Flammarion médecine-science* (2003) **9**:229-237.
- 108- LEAUTAUD P.** Homocystéine. *Medipublishing SA* (2000).
- 109- AFSSAPS.** L'homocystéine une révolution dans le traitement et la prévention des maladies cardiovasculaires. *Gestion santé* (2001) **7** : 1042-1049.
- 110- BOLANDER-GOUIALLE C.** Homocysteine. *Touch cardiology*,2005.
- 111- STEVEN R., LENTZ M.** Homocysteine : is it a clinically important cardiovascular risk factor ? *Cleveland clinic journal of medicine* (2004) **9**: 729-733.
- 112- ELIZABETH A., VARGA M., AMY C., STURM M., CARON P., MISITA, PHARF D., STEPHAN M.** Homocysteine and MTHFR mutations Relation to thrombosis and coronary artery disease. *Circulation* (2005) **111**: e289-e293.
- 113- CARLE C.** Hyperhomocysteinemia. *Hematology resource* (2004)
- 114- GEORGE N., WELCH, M.D., JOSEPH L OSCALZO M.D.** homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* (1998) **338** N° 15 :3873-3881.
- 115- KRAUSS R.M.** Homocysteine, folic acid and cardiovascular disease. *AHA recondation*.2006
- 116- MIGUEL AÂ., MEDINA, JOSEÂ L., URDIALES MARÓAA I., AMORES-SAA NCHEZ.** Roles of homocysteine in cell metabolism Old and new functions. *Eur. J. Biochem* (2001) **268** : 3871-3882 .
- 117- STEPHEN BARRETT M.** L'homocystéine: Un facteur de risque cardio-vasculaire à considérer. (1997)
- 118- CONRI C.** Homocystéine un nouveau facteur de risque cardiovasculaire. *GAWEL* N°18 (1999).
- 119- RAYBAUD H.** Homocystéine facteur de risque cardiovasculaire (2005).
- 120- LONN D.** Homocysteine lowering folic acid and B vitamins in Vascular disease. *Nejm* N° 15. (2006) **354**: 1567-1577.
- 121- SAFFROY R., LEMOINE A., DEBUIRE B.** MTHFR (5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase). *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol* (2005).
- 122- LORENZO D., BOTTO D., YANG Q.** 5, 10-Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) Gene Variants and Congenital Anomalies. *Epidemiol* (2000) May; 1;151(9):862-877.
- 123- GOYETTE P., PAI A., MILOS R., FROSST P., TRAN P., CHEN Z., CHAN M., ROZEN R.** Gene structure of human and mouse methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). *Springer New York* (2004).
- 124- HOMBERGER A., LINNEBANK M., WINTER C., WILLENBRING H. et al.** Genomic structure and transcript variants of the human methylenetetrahydrofolate reductase gene. *European Journal of Human Genetics* (2000) **8**: 725-729

- 125- **CASSANDRA L. , KNIFFIN A.** 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase; mthfr. *omin* (2002).
- 126- **ROBIEN K. , CORNELIA M. , ULRICH C.** 5, 10-Methylenetetrahydrofolate Reductase Polymorphisms and Leukemia Risk. *Epidemiol* (2003) **157 (7)** :571-82.
- 127- **GOYETTE P., SUMNER J., MILOS R., DUNCAN A., ROSENBLATT D., MATTHEWS R., ROZEN R.** Human methylenetetrahydrofolate reductase: isolation of cDNA, mapping and mutation identification. *Nature Genet* (1994) **7**: 195-200.
- 128- **GOYETTE P., FROSST P., ROSENBLATT D., ROZEN R.** Seven novel mutations in the methylenetetrahydrofolate reductase gene and genotype/phenotype correlations in severe methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *Am. J. Hum. Genet* (1995) **56**: 1052-1059.
- 129- **ROZEN R.** Molecular genetics of methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *J. Inherit. Metab. Dis* (1996) **19**: 589-594.
- 130- **KLUIJTMANS L., WENDEL U., STEVENS E., VAN DEN HEUVEL L., TRIJBELS F., BLOM H.** Identification of four novel mutations in severe methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *Europ. J. Hum. Genet* (1998) **6**: 257-265.
- 131- **SIBANI S., CHRISTENSEN B., O'FERRALL E., SAADI I., HIOU-TIM F., ROSENBLATT D., ROZEN R.** Characterization of six novel mutations in the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene in patients with homocystinuria. *Hum. Mutat* (2000) **15**: 280-287.
- 132- **TONETTI C., AMIEL J., MUNNICH A., ZITTOUN J.** Impact of new mutations in the methylenetetrahydrofolate reductase gene assessed on biochemical phenotypes: a familial study. *J. Inherit. Metab Dis* (2001). **24**: 833-842.
- 133- **SIBANI S., LECLERC D., WEISBERG I. S., O'FERRALL E., WATKINS D., ARTIGAS C., ROSENBLATT D. S., ROZEN R.** Characterization of mutations in severe methylenetetrahydrofolate reductase deficiency reveals an FAD-responsive mutation. *Hum. Mutat* (2003) **21**: 509-520.
- 134- **MARTIN Y., SALAVAGGIONE O., ECKLOFF B., WIEBEN E., SCHAID D., WEINSHILBOUM R.** Human methylenetetrahydrofolate reductase pharmacogenomics: gene resequencing and functional genomics. *Pharmacogenet. Genomics* (2006) **16**:265-277.
- 135- **CORTESE C., MOTTI C.** MTHFR gene polymorphism, homocysteine and cardiovascular disease. *Public Health Nutrition* (2001) Volume **4**: Issue 2(B): Copyright Nutrition Society.
- 136- **FROSST P., BLOM, H., MILOS R., GOYETTE P., SHEPPARD C., MATTHEWS R., BOERS G., DEN HEIJER M., KLUIJTMANS L., VAN DEN HEUVEL L., ROZEN R.** A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nature Genet* (1995) **10**: 111-113.
- 137- **FROSST P., ZHANG Z.X., PAI A., ROZEN R.** The methylenetetrahydrofolate reductase (Mthfr) gene maps to distal mouse chromosome 4. *Mammalian Genome* (1996) **7**: 864-869
- 138- **FÖDINGER M., WÖLFL G. , FISCHER G. , RASOUL ROCKENSCHAUB S. , SCHMID R. , HÖRL W. H. , SUNDER-PLASSMANN G.** Effect of MTHFR 677C>T on plasma total homocysteine levels in renal graft recipients. *INIST-CNRS* (2006).
- 139- **JACQUES, P. F., BOSTOM A. G., WILLIAMS R. R., ELLISON R. C., ECKFELDT J. H., ROSENBERG I. H., SELHUB J., ROZEN R.** Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. *Circulation* (1996) **93**:7-9.
- 140- **CASAS J., HINGORANI A., BAUTISTA L., SHARMA P.** Meta-analysis of genetic studies in ischemic stroke: thirty-two genes involving approximately 18000 cases and 58000 controls. *Arch. Neurol* (2004) **61**: 1652-1662.

- 141- FRED D. , LEDLEY A., ROZEN R., ROWENA G., MATTHEWS S.** MTHFR Gene Linked to Atherosclerosis. gene for diagnostic and therapeutic purposes. Variagenics, Inc Applied Genetics News (1999).
- 142- JACQUES P., BOSTOM A., WILLIAMS R., ELLISON R., ECKFELDT J., ROSENBERG I., SELHUB J., ROZEN R.** Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. *Circulation* (1996) **93**:7-9.
- 143- KLUIJTMANS L., VAN DEN HEUVEL L., BOERS G., FROSST P., STEVENS E., VAN OOST B., DEN HEIJER M., TRIJBELS F., ROZEN R., BLOM H.** Molecular genetic analysis in mild hyperhomocysteinemia: a common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for cardiovascular disease. *Am. J. Hum Genet* (2004) **58**: 35-41.
- 144- KUMAR J., DAS S., SHARMA P., KARTHIKEYAN G., RAMAKRISHNAN L., SENGUPTA S.** Homocysteine levels are associated with MTHFR A1298C polymorphism in Indian population. *Am J Hum Genet* (2002) Mar **70** (3):758-62.
- 145- WEISBERG I., TRAN P., CHRISTENSEN B., SIBANI S., ROZEN R.** A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity. *Mol Genet Metab* (1998) **64**:169-72.
- 146- VAN DER PUT N., GABREELS F., STEVENS E.** A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: an additional risk factor for neural-tube defects? *Am J Hum Genet* (1998) **62**:1044-51.
- 147- TONETTI C., BURTSCHER A., BORIES D., TULLIEZ M., ZITTOUN J.** Methylenetetrahydrofolate reductase deficiency in four siblings: a clinical, biochemical, and molecular study of the family. *Am. J. Med. Genet* (2000) **91**: 363-367
- 148- QUILLARD M., BERTHE M.C., SAUGER F., LAVOINNE A.** Dosage plasmatique de l'homocystéine sur l'Immunité 2000 DPC : comparaison avec le dosage sur l'IMX Abbott. *Annales de biologie Clinique* (2003) **61** :699-704.
- 149- JOSHI H., GUINTO M., BARR J., YAN C., TAMASHIRO W., BECKER J., SEYMOUR D., CHENG A., LUM S., KIM J., HARRI M. D.** Test de dosage de la CRP ultrasensible (CRPH) sur le néphélomètre Beckman Coulter Immage®. *BECKMAN COULTER – IMMUNOCHIMIE* (2002).
- 150- JAUZEIN F.** Différentes façons d'exprimer un résultat d'étude épidémiologique. *INRP* (2005)
- 151- BERNABOTTO J.M.** Cours de statistiques d'IUT. (2000)
- 152- RAMOUSSE R., LE BERRE M., LE GUELTE L.** introduction aux statistiques (1996)
- 153- ABADI N.** Contribution à l'étude des lipides dans la population de référence de la ville de Constantine et les maladies cardio-vasculaires thèse (1998).
- 154- GHARBI M., BELHANI A., AOUIDET A., BEN RAYANA C. Et al.** Niveau des facteurs de risque cardio-vasculaire dans la population urbaine et rurale du Cap-Bon :Tunisie *Rév. Epidém. et Santé Publ.* (1996) **44** :125-132.
- 155- PASINI GF, DONATO F, BUIZZA MA, FANTONI C, GELATTI U, TANI M, GRASSI VG.** Prevalence of risk factors for coronary heart disease in a mountain community in northern Italy. *Ital Cardiol.*(1999) **29**(8):891-7.
- 156- RAHMAN AL-NUAIM A.**High prevalence of metabolic risk factors for cardiovascular diseases among Saudi population, aged 30-64 years. *Int J Cardiol.* (1997) **62**(3):227-35.
- 157- GORDON C., CASTELLI WP, HJORTLAND MC, KANNET WB, DAWBER TR.** High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease : The Framingham Study. *Am.J.Med.* (1977) **62** :707-714

- 158- HEISS G, TAMIR I, CLARENCE E, et al** Lipoprotein-Cholestérol distributions in selected North American populations : The Lipide Research Clinics Program Prevalence Study Circulation (1980) **2** :302-315
- 159- ZIMETBAUM P., WILLIAM H. FRISHMAN, WEE LOCK OOI, MELANIE P. DERMAN, MIRIAM ARONSON, LEWIS I. GIDEZ, HOWARD A.** Plasma Lipids and Lipoproteins and the Incidence of Cardiovascular Disease in the Very Elderly. The Bronx Aging Study. Arteriosclerosis and Thrombosis (1992)**12**:416-423
- 160- PEKKANEN J., NISSINEN A., PUSKA P et al.** Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. New Engl.J.Med. (1990) **24**:1700-1707
- 161- UELAND, P.M., REFSUM H.** Plasma homocysteine, a risk factor for vascular (1989).
- 162- NYGARD O., NORDREHAUG JE., REFSUM H., UELAND PM. Et al.** Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronaryartery disease .N Engl J Med (1997) **337**: 230-6.
- 163- WALD D., LAW M., et al.** Homocysteine: a new cardiovascular risk factor. disease: plasma levels in health, disease, and drug therapy. EBM J (2000) **114**:473-501
- 164- TUNSTALL-PEDOE H., SMITH W.C.S.** Cholesterol as a risk factor for coronary heart disease. Br.Med.Bulletin (1990) **46/4** : 1075-1087
- 165- PEKKANEN J., NISSINEN A., PUSKA P et al.** Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. New Engl.J.Med. (1990) **322,24** :1700-1707.
- 166- MEDIENE-BENCHEKOR S., BROUSSEAU T., RICHARD F., BENHAMAMOUCHE S. and the ECTIM study group.** Blood lipid concentrations and risk of myocardial infarction. The Lancet (2001) **358**: 1064-1065.
- 167- VERSCHUREN M., JACOBS D., BLOEMBERG B.et al.** serum total cholesterol and long term coronary heart disease mortality in different cultures. 25 year follow-up of the seven countries study. JAMA (1995) **274**: 131-136.
- 168- STAMLER J., MARTHA L., DAVIGLUS,, DANIEL B., GARSIDE, ALAN R., DYER P., JAMES D. NEATON.** Relationship of Baseline Serum Cholesterol Levels in 3 Large Cohorts of Younger Men to Long-term Coronary, Cardiovascular, and All-Cause Mortality and to Longevity.JAMA.(2000)**284**:311-318.
- 169- STAMLER J., WENTWORTH D., NEATON JD.** Is the relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? JAMA (1986) **256**: 2323-2328.
- 170- MOROZOVA S., SUC-ROYER I., AUWERX J.** Modulateurs du métabolisme du cholestérol et avenir du traitement de l'athérosclérose. Pub Med (2004) **20** N°6-7 p 685-690.
- 171- FARNIER M., DALLONGEVILLE J.** lipids et lipoproteins. Pub Med (2004) **371** : 30-36.
- 172- TANNE D., KOREN-MORAG , GRAFF E., GOLDBOURT U.** Blood Lipids and First-Ever Ischemic Stroke/Transient Ischemic Attack in the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Registry. High Triglycerides Constitute an Independent Risk Factor. Circulation. (2001)**104**:2892-2897
- 173- MICHAEL GAZIANO J., CHARLES H., HENNEKEN S., CHRISTOPHER J., JAN L., JULIE E., BURIN G.** Fasting Triglycerides, High-Density Lipoprotein, and Risk of Myocardial Infarction. Circulation. (1997) **96**:2520-2525.
- 174- GOTTO AM JR.** Triglyceride: the forgotten risk factor. Circulation (1998) **97**:1027-8.

- 175- SALONEN J.T., PUSKA P.** Relation of serum cholesterol and triglycerides to the risk of acute myocardial infarction, cerebral stroke and death in eastern Finnish male population. *Int J Epidemiol* (1983)**12**:26-31.
- 176- ASSMANN G., SCHULTE H.** Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). *Am J Cardiol*. (1992)**70**:733-737.
- 177- HOKANSON JE., AUSTIN MA.** Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* (1996) **3**:213-229.
- 178- SAILE R. et al.** Dyslipidemies et athérosclérose : aspects clinique et physiopathologique. (2006).
- 179- YOSHIYUKI S., KATSUYUKI M., YUKO M., MUNeko N., YUMIKO N., YUCHI NARUSE, SADANOBU K., AND HIDEAKI N.** High-Density Lipoprotein Cholesterol and Risk of Stroke in Japanese Men and Women. The Oyabe Study. *Stroke* (2003) **34** : 920-0293
- 180- BALLANTYNE ET AL.** Raising high-density lipoprotein cholesterol: where are we now? *European Heart C.M.Journal Supplements*. (1996) **5** : D17-D25.
- 181- STAMPFER MJ., SACKS FM., SALVINI S., ET AL.** A prospective study of cholesterol, apolipoproteins, and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* (1991) **325**:373-81
- 182- CORTI M. C., GURALNIK J. M., SALIVE M. E., HARRIS T., FIELD T. S., WALLACE R. B., BERKMAN L. F., SEEMAN T. E., GLYNN R. J., AND HENNEKENS C. H.** HDL cholesterol predicts coronary heart disease mortality in older persons. *JAMA*. (1995) **274**: 539-544.
- 183- j. D. CURB , R. D. ABBOTT, B. L. RODRIGUEZ , K. MASAKI , R. CHEN, D. S. SHARP AND A. R. TALL.** A prospective study of HDL-C and cholesteryl ester transfer protein gene mutations and the risk of coronary heart disease in the elderly. *Journal of Lipid Research*(2004) **45**: 948-953,
- 184- Ralph L. Richard T. Douglas E.et al.** High-Density Lipoprotein Cholesterol and Ischemic Stroke in the Elderly The Northern Manhattan Stroke Study. *JAMA* (2001)**285**:21
- 185- CURB JD., ROBERT D., ABBOTT, BEATRIZ L., RODRIGUEZ, ET AL.** High Density Lipoprotein Cholesterol and the Risk of Stroke in Elderly Men. The Honolulu Heart Program. *Am J Epidemiol* (2004) **160**:150-157.
- 186- ROBERT D. ABBOTT, PETER W. F. WILSON, WILLIAM B. KANNEL, AND WILLIAM P. CASTELLI.** High Density Lipoprotein Cholesterol, Total Cholesterol Screening, and Myocardial infarction The Framingham Study. *Arteriosclerosis* (1988)**8**:207-211
- 187- GORDON DJ., PROBSTFIELD JL., GARRISON RJ., et al.** High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American studies. *Circulation*. (1989)**79**:8-15.
- 188- S LINN, R FULWOOD, M CARROLL, J G BROOK, C JOHNSON, W D KALSBECK AND B M RIFKIND.** Serum total cholesterol: HDL cholesterol ratios in US white and black adults by selected demographic and socioeconomic variables (NHANES II). *American Journal of Public Health*, (1991) **181**: 1038-1043.
- 189- ATGER V.** Biochimie des dyslipoprotéinémies : Nouvelles perspectives au-delà des marqueurs classiques *La revue du cardiologue praticien* (1995) **2** :78-83
- 190- ZIMETBAUM, P., W. H. FRISHMAN, W. L. OOI, M. P. DERMAN, M. ARONSON, L. I. GIDEZ, AND H. A. EDER.** Plasma lipids and lipoproteins and the incidence of cardiovascular disease in the very elderly. The Bronx Aging Study. *Arterioscler. Thromb.* (1992)**12**: 416-423.

- 191- CHAPMAN M.J., LAPLAUD P.M., LUC G.** Further resolution of the low density lipoprotein spectrum in normal human plasma : physicochemical characteristics of discrete subspecies separated by density gradient ultracentrifugation. *J Lipid Res.* (1988) **29**:442-458.
- 192- KRAUSS R.M.** Heterogeneity of plasma low-density lipoproteins and atherosclerosis risk. *Curr Opin Lipidol* (1994) **5**:339-149.
- 193- McNAMARA J., ORDOVAS JM.,PETERSON J.** Effect of gender, age, and lipid status on low density lipoprotein subfraction distribution. Results from the Framingham Offspring Study. *American Heart Association* (1987) **7**: 483-490.
- 194- FARNIER M., DALLONGEVILLE J.** lipids et lipoproteins. *Pub Med* (2006) **391** : 32-38.
- 195- DELAHAYE F., GEVIGNEY G.** Les lipids, facteurs de risque cardiovasculaire. *Néphrologie* (2000) **21** : 319-321
- 196- WALD D., LAW M., MORRIS JK.** Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta analysis (2002).
- 197- GRAHAM IM., DALY LE., REFSUM HM, et al.** Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: the european concerted action project. *JAMA* (1997) **277**: 1775-81
- 198- TAYLOR LM., MONETA GL, SEXTON GJ., et al.** Prospective blinded study of the relationship between plasma homocysteine and progression of symptomatic peripheral arterial disease. *J Vascular Surg* (1999) **29**: 8-21.
- 199- BOTS ML. , LAUNER LJ., LINDEMANS J., et al.** Homocysteine and short term risk of myocardial infarction and stroke in the elderly: the rotterdam study. *Arch Intern Med* (1999) **119**(1):38-44.
- 200- BOUSHEY L., BERESFORD S., OMENN G., et al.** A quantitative assesment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* (1995) **274**: 1049-1057.
- 201- STAMPFER MJ., MALINOW MR., WILLET T., et al.** A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* (1992) **268**: 877-881.
- 202- BACKES A.** Rôle of C réactive protein (CRP) in cardiovascular disease. *The Annals of Pharmacotherapy* (2004) **38**:110-118.
- 203- HAMANN J.** Le marqueur CRP connaît d'étonnantes fluctuations chez les personnes atteintes des maladies cardiovasculaires. (2005).
- 204- BOEKHOLDT S., HACK C., SANDHU M., LUBEN R., BINGHAM S., WAREHAM N., PETERS R., JUKEMA J., DAY N., KASTELEIN J., KHAW K.**C-reactive protein levels and coronary artery disease incidence and mortality in apparently healthy men and women: The EPIC-Norfolk prospective population study 1993-2003. *Atherosclerosis* (2006) **187**(2):415-22.
- 205- ROST N., WOLF P., et al.** Plasma concentration of C reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the framingham study. *Stroke* (2001) **32**:2575-9.
- 206- SANDHU R. , PETRONI D. , GEORGE W.** Ambient particulate matter, C-reactive Protein and coronary artery disease. *Inhal Toxicol* (2005) **17**: 409-13.
- 207- JENNIFER K. , TOBIAS PISCHON. , JING M., JOANN E., MANSON M., SUSAN E., HANKINSON S., KAUMUDI J., GARY C., CURHAN M., NADER R., CAROLYN C.** Inflammatory Markers and the Risk of Coronary Heart Disease in Men and Women. *Nejm* December (2004) **351**:2599-2610

- 208- DANESH J.**, Risk factors for coronary heart disease and acute phase proteins. A population-based study. *Eur. Heart J.* (1999) **20**:954-959
- 209- PAUL M. RIDKER M., NADER R., ROSE L., JULIE E., BURING S. NANCY R. COOK D.** Comparison of C-Reactive Protein and Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in the Prediction of First Cardiovascular Events. *Nejm* (2002) **347**:1557-1565,
- 210- DONALD M., LLOYD-JONES M., LIU K., LU TIAN., GREENLAND P.**, Narrative Review: Assessment of C-Reactive Protein in Risk Prediction for Cardiovascular Disease. *Annals* July (2006) **145**: 35-42.
- 211- MICHEL J., MAARTEN A., SCHIPPER, PETER J., KOUDSTAAL, JACQUELINE C., WITTEMAN, HOFMAN A.** High Serum C-Reactive Protein Level Is Not an Independent Predictor for Stroke, The Rotterdam Study. *Circulation* (2006) **114**:1591-1598.
- 212- PIRRO R.** La CRP : un marqueur indépendant du risque de cardiopathie ischémique chez les sujets d'âge moyen. *Arch Intern Med* (2001) **161**:2474-80.
- 213- MILLER M.** High attributable risk of elevated C-reactive protein level to conventional coronary heart disease risk factors: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* (2005) **165**:2063-8.
- 214- JOANNE M., FOODY D.** Do Traditional CHD Risk Factors Explain CRP Elevations? *Journal Watch Cardiology* (2005).
- 215- STEVENS R, KOTHARI V, ADLER AI, STRATTON IM, HOLMAN RR.** The UKPDS Risk Engine: a model for the risk of coronary heart disease in type 2 diabetes. *Clin Sci* (2001) **101**: 671-79.
- 216- BENER A., KAMRAN S., ELOUZI E., HAMAD A., HELLER R.** Association between stroke and acute myocardial infarction and its related risk factors: hypertension and diabetes. *Anadolu Kardiyol Derg* (2006) **5**: 24-7
- 217- STAMLER J, VACCARO O, NEATON JD, WENTWORTH D.** Diabetes, other risk factors and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* (1993) **16**:434-44
- 218- HAFFNER SM, LEHTO S, RÖNNEMAA T, PYORALA K, LAAKSO M.** Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* (1998) **339**: 229-34.
- 219- MACMAHON S, PETO R, CUTLER J ET al.** Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 1 : Prolonged differences in blood pressure : prospective observational studies corrected for regression dilution bias. *Lancet* (1990) **335** : 765-774.
- 220- KANNEL WB, DAWBER TR, MCGEE DL.** Perspectives on systolic hypertension : The Framingham study. *Circulation* (1998) **61** : 1179-1189.
- 221- TEO K.K., OUNPUU S., HAWKEN S., PANDEY M.R., VALENTIN V., HUNT D., DIAZ R., RASHED W., FREEMAN R., JIANG L., ZHANG X., YUSUF S.** INTERHEART Study Investigators. "Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study". *Lancet*, (2000) **368**(9536) : 647-58.
- 222- YUSUF S, HAWKEN S, OUNPUU S, ET AL.** on behalf of the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): casecontrol study. *Lancet* (2004) **364**:937-52.
- 223- HASDAI D., GARRATT KN., GRILL DE., et al.** Effect of smoking status on the long-term outcome after successful percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* (1997) **336**:755-61.
- 224- ERICA RESEARCH GROUP.** The CHD risk-MAP of Europe : the 1st report of the who-Erica project .*European Heart J.* (1988) **9** :1-36

- 225- WINISZEWSKI P., PINGET M.** Obésité : épidémiologie, étiologie, diagnostic, évolution et pronostic, traitement. *La revue du praticien* (1991) **41/7** :651-656
- 227- YUSUF S et al.** Obesity and the risk of myocardial infarction in 27 000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* (2005) **366** : 1640-49.
- 228- MANSON JE., COLDITZ GA., STAMPFER MJ., et al.** A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* (1990) **322** : 882-9.
- 229- JEAN-MICHEL OPPERT.** L'obésité augmente le risque de récurrence d'événements coronariens. *Sang Thrombose Vaisseaux*. (2002) Volume 14 Numéro 1.
- 230- B WILCKEN F., BAMFORTH Z., ZHU H., RITVANEN A., REDLUND M., STOLL C., ALEMBIK Y.** Geographical and ethnic variation of the 677C>T allele of 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): findings from over 7000 newborns from 16 areas world wide. *Journal of Medical Genetics* (2003) **40**:619-625.
- 231- DILLE A., AUSTIN H., CRAIG HOOPER W., LALLY C., RIBEIRO J. A., KASS WENGER N., RAWLINS P., EVATT B.** An African-American Population (2000) PubMed.
- 232- WILCKEN D., WANG X., SIM A., MCCREDIE R.** Distribution in healthy and coronary populations of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T mutation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* (1996) **16**:878-82.
- 233- STEVENSON R., SCHWARTZ C., DU Y., ADAMS M.** Differences in methylenetetrahydrofolate reductase genotype frequencies, between Whites and Blacks. *Am J Hum Genet* (1997) **60** (1): 229–230.
- 234- SCHNEIDER J., REES D., LIU Y., CLEGG J.** Worldwide distribution of a common methylenetetrahydrofolate reductase mutation. *Am J Hum Genet* (1998) **62**:1258-60.
- 235- ARRUDA V., SIQUEIRA L., GONCALVES M.** Prevalence of the mutation C677-->T in the methylene tetrahydrofolate reductase gene among distinct ethnic groups in Brazil. *Am J Med Genet* (1998) **78**:332-5.
- 236- DILLEY A., AUSTIN H., HOOPER W.** Relation of three genetic traits to venous thrombosis in an African-American population. *Am J Epidemiol* (1998) **147**:30-5.
- 237- FRANCO R., ARAUJO A., GUERREIRO J., ELION J, ZAGO M.** Analysis of the 677 C-->T mutation of the methylenetetrahydrofolate reductase gene in different ethnic groups. *Thromb Haemost* (1998) **79**:119-21.
- 238- MORITA H., KURIHARA H., TSUBAKI S.** Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and ischemic stroke in Japanese. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* (1998) **18**:1465-9.
- 239- NISHIO H., LEE M., FUJII M., KARIO K., KAYABA K., SHIMADA K., MATSUO M., SUMINO K.** A common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase gene among the Japanese population (2003).
- 240- PEPE G., CAMACHO VANEGAS O., GIUSTI B.** Heterogeneity in world distribution of the thermolabile C677T mutation in 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase [letter]. *Am J Hum Genet* (1998) **63**:917-20.
- 241- ARRUDA V., VON ZUBEN P., CHIAPARINI L., ANNICHINO-BIZZACCHI J., COSTA F.** The mutation Ala677-->Val in the methylene tetrahydrofolate reductase gene: a risk factor for arterial disease and venous thrombosis. *Thromb Haemost* (1997) **77**:818-21.

- 242- AMEEN G., IRANI-HAKIME N., FAWAZ NA, MAHJOUB T., ALMAWI WY.** An Arab selective gradient in the distribution of factor V G1691A (Leiden), prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T. *J Thromb Haemost* (2005) **3**: 2126–7.
- 243- Z. JERBI. M. ABDENNEBI. H. DOUIK. H. BEN ROMDHANE. L. HARZALLAH. F. GUÉMIRA. A. GHANEM.** Étude du polymorphisme C677T du gène de la méthylène tétrahydrofolate réductase dans la population tunisienne. *Ann Biol Clin* (2005) **63** (5) : 487-91
- 244- HEIJMANS B., GUSSEKLOO J., KLUFT C., DROOG S., LAGAAY A., KNOOK D., WESTENDORP R., SLAGBOOM E.** Mortality risk in men is associated with a common mutation in the methylene-tetrahydrofolate reductase gene (MTHFR). *Am J Hum Genet* (1999).
- 245- YUAN WU, MIYO TOMON, and KIMIYAKI SUMINO.** Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene Polymorphism and Ischemic Stroke:Sex Difference in Japanese. *Kobe J. Med. Sci.* (2001) **47**: 255-262
- 246- MATSUSHITA S., MURAMATSU T., ARAI H., MATSUI T., HIGUCHI S.** The frequency of the methylenetetrahydrofolate reductase-gene mutation varies with age in the normal population [letter]. *Am J Hum Genet* (1997) **61**:1459-60.
- 247- MORITA H., TAGUCHI J., KURIHARA H., KITAOKA M., KANEDA H., KURIHARA Y., MAEMURA K., SHINDO T., MINAMINO T., OHNO M., YAMAOKI K., OGASAWARA K., AIZAWA T., SUZUKI S., YAZAKI Y.** Genetic polymorphism of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) as a risk factor for coronary artery disease. *Circulation* (1997) **95**: 2032-2036.
- 248- SIMON CRONIN; KAREN L. FURIE, , PETER J. KELLY,.**Dose-Related Association of MTHFR 677T Allele With Risk of Ischemic Stroke.Evidence From a Cumulative Meta-Analysis. *Stroke.* (2005) **36**:1581
- 249-FAUSI RASSOUL, VOLKER RICHTER, THOMAS KUNTZE, FRIEDRICH-WILHELM MOHR, GEISEL AND WOLFGANG HERRMANN.** Genetic polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and coronary artery disease. *International Journal of Angiology* (2000) **9**: 205-207
- 250- MARISKA KLERK,; PETRA VERHOEF,; ROBERT CLARKE, ; HENK J. BLOM,; FRANS J. KOK,; EVERT G. SCHOUTEN,** MTHFR 677C→T Polymorphism and Risk of Coronary Heart Disease. *JAMA.* (2002) **288**:2023-2031.
- 251- VAN BOCKXMEER F., MAMOTTE C., VASIKARAN S., TAYLOR R.** Methylenetetrahydrofolate reductase gene and coronary artery disease. *Circulation* (1997) **95**:21-23.
- 252- SCHWARTZ S., SISCOVICK D., MALINOW M., ROSENDAAL F., BEVERLY R., HESS D., PSATY B., LONGSTRETH W., KOEPEL T., RAGHUNATHAN T., REITSMA P.** Myocardial infarction in young women in relation to plasma total homocysteine, folate, and a common variant in the methylenetetrahydrofolate reductase gene. *Circulation* (1997) **96**:412-417.
- 253- LEWIS S., SHAH E., GEORGE DAVEY S.** Meta-analysis of MTHFR 677C→T polymorphism and coronary heart disease: does totality of evidence support causal role for homocysteine and preventive potential of folate? *BMJ* (2005).**38611**:658947-55.

- 254- JING MA, MD, MEIR J. STAMPFER, ; CHARLES H. HENNEKENS, ; PHYLLIS FROSST,; JACOB SELHUB,; JONATHAN HORSFORD, ; M. RENE MALINOW,; WALTER C. WILLETT, ; RIMA ROZEN,.** Methylenetetrahydrofolate Reductase Polymorphism, Plasma Folate, Homocysteine, and Risk of Myocardial Infarction in US Physicians. *Circulation.* (1996)**94**:2410-2416.
- 255- DAVID E.L. WILCKEN; XING L. WANG; AH SIEW SIM; R. MICHAEL MCCREDIE.** Distribution in Healthy and Coronary Populations of the Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) C₆₇₇T Mutation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* (1996)**16**:878-882
- 256- NAKAI, KENJI; ITOH, CHUICHI; NAKAI, KEIKO; HABANO, WATARU; GURWITZ, DAVID.**Correlation Between C677T MTHFR Gene Polymorphism, Plasma Homocysteine Levels and the Incidence of CAD. *American Journal of Cardiovascular Drugs.*(2001)**1(5)**:353-361.
- 257- HIRAOKA M., KATO K., SAITO Y., YASUDA K., KAGAWA Y.** Gene nutrient and gene-gene interactions of controlled folate intake by Japanese women. *Biochemical and biophysical Research Communications* (2004) **316**: 1210-1216.
- 258- DE FRANCHIS, R., MANCINI, F.P., D'ANGELO, A., SEBASTIO, G., FERMO, I., DE STEFANO, V., MARGAGLIONE, M., MAZZOLA, G., DI MINNO, G, AND ANDRIA, G.** Elevated total plasma homocysteine and 677C-T mutation of the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene in thrombotic vascular disease. *Am. J. Hum. Genet* (1996) **59**: 262-264.
- 259- MERKEL M.** Homocysteine as a risk factor of cardiovascular disease. *International Congress Series* (2004) **1262**: 376– 379.
- 260- MALINOW, M.R., NIETO, F.J., KRUGER, W.D., DUELL, P.B., HESS, D.L., GLUCKMAN, R.A., BLOCK, P.C., HOLZGANG, C.R., ANDERSON, P.H., AND SELTZER, D.** The effects of folic acid supplementation on plasma total homocysteine are modulated by multivitamin use and methylenetetrahydrofolate reductase genotypes. *Arterioscler .Thromb. Vasc. Biol.* (1997) **17**: 1157-1162.
- 261- CHAMBERS, J.C, OBEID, O.A., REFSUM, H., UELAND ,P., HACKETT, D., HOOPER, J., TURNER, R.M., THOMSON, S.G AND KOONER, J.S.** Plasma homocysteine concentrations and risk of coronary heart disease in U.K. Indian Asian and European men. *Lancet.* (2000) **355**:523-527.
- 262- ANAND,S.S., YUSUF,S.,VUKSAN,V.,DEVANESAN,S.TEO, K.K., et al.** Difference in risk factors, atherosclerosis and cardiovascular disease between ethnic groups in Canada ; the study if health assessment and risk in ethnic groups(SHARE).*Lancet.* (2000) **356**:279-284.

Annexe1**Tableau : caractéristiques des lipoprotéines plasmatiques humaines (46.48.68.69)**

Lipoprotéine	Densité (nm)	Poids (10 ⁶ Da)	Diamètre (taille) (nm)	% protéine	% lipide	Principaux lipides	Principales apolipoprotéines
Chylomicrons	<0.99	100	75-1200	2	98	TG	B48,C-II,C-III A-I, A-IV
VLDL	0.99- 1.006	6	30-80	10	90	TG	B100 C-II,E
IDL	1.006- 1.019	4	27-35	20	80	TG	B100, E
LDL	1.019- 1.063	1.8	18-27	25	75	Chol	B100, Lp(a)
HDL ₂	1.063- 1.125	0.4	9-12	50	50	PL	A-I, A-II
HDL ₃	1.125- 1.210	0.2	7-9	50	50	PL	A-I, A-II

Annexe 2 :

Tableau : principales apolipoprotéines humaines.(46)

NOM	Poids moléculaire en Da	Concentrations plasmatique	Chromosome	Distribution	Fonction
Apo AI	28300	1.10 à 2g/l	11	chylomicrons, HDL	Structurelle; activateur physiologique de la LCAT; efflux de cholestérol
Apo AII	17000	0.4g/l	1	HDL	Structurelle ; activateur/inhibiteur de la HL; efflux de cholestérol
Apo AIV	46000	0.15 g/l	11	chylo, HDL	Transport reverse du cholestérol ; activateur de la LCAT ; métabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides
Apo AV					Métabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides
Apo B ₁₀₀	550000	0.6 à 1.40g/l	2	VLDL, IDL, LDL	Structurelle : synthèse et sécrétion des VLDL ; ligand du récepteur LDLR
Apo B ₄₈	264000	0.03 à 0.05 g/l	2	chylomicrons	Structurelle ; synthèse et sécrétion des chylomicrons ; ligand du récepteur B48R
Apo C _I	6300	0.04 à 0.06g/l	19	chylomicrons, VLDL, HDL	Inhibiteur physiologique de la CETP : activateur de la LCAT ; inhibiteur de

					la liaison aux LDLR, LRP et VLDLR
apo C _{II}	8800	0.03 à 0.05g/l	19	chylomicrons, VLDL, HDL	Activateur physiologique (cofacteur) de la LPL
Apo C _{III}	8700	0.12 à 0.14g/l	11	Chylomicrons, VLDL, HDL	Inhibiteur physiologique de la LPL ; inhibiteur de la captation hépatique des lipoprotéines riches en TG
Apo D (apo A _{III})	33000	0.06 à 0.07g/l	3	HDL, LDL, VLDL	Transport reverse du cholestérol ?
Apo E3	34200	0.03 à 0.05g/l	19	chylomicrons, VLDL, IDL, HDL	Ligand des récepteurs LDLR et LRP

Annexe 3 : Le questionnaire

***FICHE DE PATIENTS ATTEINTS DE MALADIES
CARDIOVASCULAIRES
DE TYPE IDM***

I) Données relatives au patient :

N° Dossier:.....

Sex : F M

Nom & prénom :

Service :

.....

Date de naissance ou Age :

Adresse / Tel :

.....

Origine (Région) :

II) Données sur le mode de vie :

1)- Tabagisme :

Non oui Nbre cigarettes / jour :

.....

2)- Présence de pathologies associées :

Maladies rénales :

Non oui IRC Dialyse

Diabète :

Non oui

Hyperlipidémies :

Non oui

HTA :

Non oui

3)- Prise actuelle de thérapeutiques :

Antiépileptiques :

Non oui :

Antilipémiants : Non oui :.....

Chimiothérapie : Non oui :.....

Antidiabétiques oraux : Non oui :.....

Traitement vitaminique : Non oui :.....

Autres(Preciser):.....

.....

III) Terrain pathologique :

I) Les IDM :

IDM inaugural Non oui

Récidive Non oui : Nombre de récurrences :

Antécédents familiaux Non oui : Nombre de sujets atteints :

IV) Bilan Biologique :

Glycémie = Urée = Créatinine Cholestérol total =
 =

Cholestérol HDL = Cholestérol LDL = Triglycérides =

V) Traitement :

- Médicament (s) utilisés :

.....

- Durée du traitement :

.....

- Evolution de la maladie sous traitement : Bonne Mauvaise Récidive (s)

Annexe4 :

*** Les valeurs normales du bilan lipidique**

Cholestérol	1.50-2.10 g/l
Triglycérides	0.70-1.50 g/
C-HDL	> 0.38 g/l
C-LDL	< 1.30 g/

*** Les valeurs normales de l'Homocystéine:** 5-15 $\mu\text{mol/l}$

*** Les valeurs normale de la CRP :** < 10 mg/l

Annexe5 :

Technique d'extraction d'ADN :

1- Préparation des leucocytes :

- Dans un tube falcon de 50 ml, mettre le sang et compléter à 25 ml avec du TE 20 :5
laisser 10 mn dans la glace
- Centrifuger 10 mn à 3900 rpm
- Aspirer le surnageant avec la trompe à vide
- Ajouter quelques ml de TE 20 :5 au culot et le remettre en suspension avec une pastette stérile
- Compléter à 25 ml avec du TE 20 :5 et laisser 10 mn dans la glace
- Centrifuger dans les mêmes conditions que la première fois
- Aspirer le surnageant avec la trompe à vide : obtention d'un culot leucocytaire

2- Extraction de l'ADN :

- Transvaser le culot des leucocytes dans un tube falcon de 15 ml
- Ajouter 3 ml de tompon de lyse en dilacérant le culot avec une pastette stérile
- Ajouter 200 μl de SDS à 10%
- Ajouter 100 μl de protéinase K à 10 mg/ml
- Agiter le tube sur une roue à 27 °C une nuit
- Le lendemain, refroidir dans la glace

- Ajouter 1 ml de NaCl 4 M et agiter vigoureusement à la main
- remettre 5 mn dans la glace (précipitation des protéines)
- Centrifuger 15 mn à 2500 rpm
- Transvaser le surnageant dans un tube falcon de 50ml, ajouter deux fois son volume d'éthanol absolu préalablement refroidi (environ 8 ml) et agiter en retournant le tube plusieurs fois : la pelote d'ADN se forme
- Laisser éventuellement 30 mn à -20°C si la pelote ne se forme pas
- Récupérer la pelote d'ADN avec une pipette pasteur et la rincer deux fois dans l'éthanol à 70 %
- Mettre la pelote dans un tube nunc

3- Solubilisation :

- Ajouter entre 300 et 1000 µl de TE 10 :1 selon la grosseur de la pelote et la concentration souhaitée
- Laisser une nuit sur agitateur rotateur à 37°C, puis à température ambiante jusqu'à dissolution complète (1 à 2 jour).

Annexe 6:

Tableau : Préparation du milieu réactionnel de la PCR

Mix de PCR	Quantité en ml
Tampon 10X	5
Mix de dNTP 2.5 mM	5
H2O	35.2
Mg Cl2 (25mM)	3
Oligo F solution fille	0.2
Oligo R solution fille	0.2
Taq polymerase	0.4
Total du volume	49
AND	2

▼ Les oligonucléotides :

Primers (5'-TGA AGG AGA AGG TGT CTG CGG GA-3')

(5'-AGG ACG GTG CGG TGA GAG TG-3')

Annexe 7 :

Préparation du gel d'agarose 1.5% pour le control de la PCR :

Composition du gel d'agarose 1.5%	Quantité
Agarose	1.5 g
TBE (1X)	100ml
BET (Bromure d'éthidium).	10 µl

Dépôts des échantillons :

- 10 µl du produit de la PCR
- 3 µl du bleu de Bromophénol (BBP)

Annexe 8 :

Tableau : préparation du milieu de digestion par l'enzyme HinfI

Milieu de digestion	Quantité en ml
Tampon	4
HinfI	1
H2O	5
BSA	0.2
Volume total	10
Produit de PCR	30

Annexe 9 :

Préparation du gel d'agarose 3% pour la migration des fragments digérés par HinfI :

Composition du gel d'agarose 3%	Quantité
Agarose	3 g
TBE (1X)	100 ml
BET (Bromure d'éthidium).	10 µl

Dépôts des échantillons :

- 12-14 µl des fragments digérés par l'enzyme HinfI
- 3 µl du bleu de Bromophénol

Annexe 10:

Réactif :

- TE 20 :5 : (Tris 20 mM, EDTA 5 mM, pH 7.5) auto clavé
 - Tris : 2.422 g/l
 - EDTA : 1.86 g/l
 - Ajuster le pH avec HCL 1 N
- TE 10 :1 : (Tris 10 mM, EDTA 1mM, pH 7.4) autoclavé
 - Tris : 0.606 g
 - EDTA : 0.1869 g pour 500 ml
 - Ajuster le pH avec de l'HCL 1 N
- Tompon de lyse : NaCl 400mM
 - EDTA 2mM
 - Tris 10mM
 - pH 8.2
- SDS 10%
- Protéinase K : Protéinase K : 10 mg/ml H₂O
 - Conservation aliquote de 1 ml à -20°C, tube entamés à +4°C
- NaCl 4M
- Ethanol absolu
- Ethanol 70%
- Bleu de Bromophénol (BBP) : BBP 20mg
 - Tris 0.5M : 2ml
 - Glycerol : 5ml
 - PH 7.5

Qsp 10 ml H₂O

TBE 10X: Tris 108g

Acide borique 55g

Ajuster le PH à 8.3 avec l'acide acétique glacial

EDTA 9.3g

QSP 1L H₂O

Dilutions des solutions mères utilisées pour la PCR :

- dNTP solution mère (25 mM)

dNTP solution fille 2.5 mM : 10 µl de dNTP solution mère + 90 µl H₂O
(dilution au 1/10^{ième})

- MgCl₂ solution mère 50mM

MgCl₂ solution fille 25mM : 1 volume MgCl₂ + 1 volume H₂O (dilution 1/2).

Annexe 11 :

Les mutations du gène MTHFR

- **Le polymorphisme T1317C :**

Le polymorphisme identifié au niveau de la paire de base 1317 est une substitution d'une thymine en cytosine, cette substitution n'altère pas la séquence des acides aminés.

Dans un groupe de 38 femmes canadiennes, la fréquence du variant allélique T1317C est de 0.05 et elle est de 0.39 chez 9 femmes d'origine afro-américain (110).

- **Le polymorphisme G1793A :**

Récemment Rody et al ont démontrés une substitution d'une guanine en adénine au niveau de la paire de base 1793, résultant en une substitution d'une arginine en glutamine sur le codon 594.

Il a été trouvé que la fréquence de l'allèle A est de 0.01 chez des Juifs Ashkenazi (n=155), de 0.03 chez les afro-américain (n=97), 0.07 chez les caucasiens (n=159) et 0.06 chez les hispaniques (n=95) (110).

- **Le polymorphisme T1081C :**

Chez une famille de parents consanguin avec 4 enfants présentant une hyperhomocystéinémie, une hypométhionémie et spécifiquement une protéine MTHFR non détectable au niveau des globules rouges, Tonetti et al. (131) ont détecté la mutation T1081C au niveau de l'exon 6. Il s'agit d'une conversion d'arginine en une cystéine.

- **Le polymorphisme A983G :**

Chez une femme d'origine grecque, Kluijtmans et al. (114) ont identifiés une mutation homozygote au niveau du nucléotide 983 du gène MTHFR avec une sérine au lieu d'une asparagine en position 324 (N324S) de la protéine MTHFR. Sibani et al. (117) ont montré que cette mutation diminue l'activité enzymatique de la protéine MTHFR de 36% et que l'association de cette mutation avec le polymorphisme C677T diminue l'activité de la protéine de 50%.

- **Le polymorphisme G1027T :**

Chez un enfant d'origine Turque, Kluitjmans et al. (114) ont identifiés une transition homozygote de G en T en position 1027 sur le gène MTHFR. Cette mutation converti un tryptophane non conservé en une glycine (W339G). Ce patient présentait aussi la mutation homozygote C677T (111).

- **Le polymorphisme T1084C :**

Une transition homozygote en position 1084 de C en T a été identifiée au niveau du nucléotide 1084 sur le cDNA du gène MTHFR. Cette mutation résulte en CGA (Arg) convertis en TGA (codon stop) (114).

- **Le polymorphisme T1711C :**

Une mutation homozygote est détectée en position 1711 du gène MTHFR résultant en un codon stop (TGA) au lieu d'arginine (CGA) chez une patiente de parents consanguins et d'origine turque (114).

Annexe12 :
Séquence de la protéine 5-10-MTHFR : 256AA

10 20 30 40 50 60
 MVNEARGNSS LNPCLEGSAS SGSESSKDSS RCSTPGLDPE RHERLREKMR RRLES GDKWF

70 80 90 100 110 120
 SLEFFPPRTA EGAVNLISRF DRMAAGGPLY IDVTWHPAGD PGSDKETSSM MIASTAVNYC

130 140 150 160 170 180
 GLETILHMTCCRQRLEEITGHLHKAKQLGLKNIMALRGDP IGDQWEEEEEG GFNYAVDLVK

190 200 210 220 230 240
 HIRSEFGDYFDICVAGYPKG HPEAGSFEAD LKHLKEKVSAGADFIITQLFFEADTFFRFV

250 260 270 280 290 300
 KACTDMGITCPIVPGIFPIQGYHSLRQLVKLSKLEVPQEIKDVIEPIKDNDAAIRNYGIE

310 320 330 340 350 360
 LAVSLCQELLASGLVPGLHFYTLNREMATTEVLKRLGMWTEPRRPLPWALSHPKRREED

370 380 390 400 410 420
 VRPIFWASRPKSYIYRTQEWDFPNRNGRWNSSSPAFGELKDY YLFYLSKSPKEELLKM

430 440 450 460 470 480
 WGEELTSEESVFEVFLYLSGEPNRNGHKVTCLPWNDPEPLAAETSLLKEELLR VNRQGIL

490 500 510 520 530 540
 TINSQPNINGKPSSDPIVGWGPSGGYVFQKAYLEFFTSRETAEALLQVLKKYELRVNYHL

550 560 570 580 590 600
 VNVKGENITNAPELQNAVTVGIFPGREIIQPTVVDPVSF MFWKDEAFALWIERWGKLYE

610 620 630 640 650
 EESPSRTIIQYIHDNYFLVNLVDNDFPLDNCLWQVVEDTLELLNRPTQNA RETEAP

"MVNEARGNSSLNPCLEGSASSGSESSKDSSRCSTPGLDPERHERLREKMRRRLES
 GDKWFSLEFFPPRTAEGAVNLISRFDRMAAGGPLYIDVTWHPAGD PGSDKETSSM
 MIASTAVNYC GLETILHMTCCRQRLEEITGHLHKAKQLGLKNIMALRGDP IGDQW
 EEEEEGGFN YAVDLVKHIRSEFGDYFDICVAGYPKG HPEAGSFEAD LKHLKEK V
 SAGADFIITQLFFEADTFFRFVKACTDMGITCPIVPGIFPIQGYHSLRQLVKLSKLEV
 PQEIKDVIEPIKDNDAAIRNYGIELAVSLCQELLASGLVPGLHFYTLNREMATTEVL
 KRLGMWTEPRRPLPWALSHPKRREEDVRPIFWASRPKSYIYRTQEWDFPNR
 WGNSSSPAFGELKDY YLFYLSKSPKEELLKM WGEELTSEESVFEVFLYLSGEPN
 RNGHKVTCLPWNDPEPLAAETSLLKEELLR VNRQGILTINSQPNINGKPSSDPIVGW
 GPSGGYVFQKAYLEFFTSRETAEALLQVLKKYELRVNYHLVNVKGENITNAPELQ
 PNAVTVGIFPGREIIQPTVVDPVSF MFWKDEAFALWIERWGKLYE EESPSRTIIQYI
 HDNYFLVNLVDNDFPLDNCLWQVVEDTLELLNRPTQNA RETEAP"

Annexe13 :

Séquence du gène MTHFR :

1 atgttggggg cggggcttcc ggtcaccgc gccgggtggt tccgcctgt
aggcccgcct
61 ctccagcaac ctgacacctg cgccgcgcc cttcactgcg tccccgccc
ctgcagcggc
121 cacagtggg cggccggcgg ccgagcgttc tgagtcaccc gggactggag
gtaggaacct
181 agccatggg aacgaagcca gaggaacag cagcctcaac ccctgcttgg
agggcagtgc
241 cagcagtggc agtgagagct ccaaagatag ttcgagatgt tccacccgg
gcctggacct
301 cgagcggcat gagagactcc gggagaagat gaggcggcga ttggaatctg
gtgacaagtg
361 gttctccctg gaattcttcc ctctcgaac tgctgagga gctgtcaatc
tcatctcaag
421 gtttgaccg atggcagcag gtggcccct ctacatagac gtgacctggc
accagcagg
481 tgacctggc tcagacaagg agacctctc catgatgatc gccagcaccg
ccgtgaacta
541 ctgtggcctg gagacctcc tgcacatgac ctgctgccgt cagcgcctgg
aggagatcac
601 gggccatctg cacaagcta agcagctggg cctgaagaac atcatggcgc
tgcggggaga
661 cccaataggt gaccagtggg aagaggagga gggaggcttc aactacgcag
tggacctggg
721 gaagcacatc cgaagtgagt ttggtgacta ctttgacatc tgtgtggcag
gttaccctca
781 aggccacccc gaagcagga gctttgaggc tgacctgaag cacttgaagg
agaagtgct
841 tgcgggagcc gatttcatca tcacgcagct tttctttgag gctgacacat
tcttccgctt
901 tgtgaaggca tgcaccgaca tgggcatcac ttgccccatc gtccccggga
tctttccat
961 ccagggtac cactcccttc ggcagcttgt gaagctgtcc aagctggagg
tgccacagga
1021 gatcaaggac gtgattgagc caatcaaaga caacgatgct gccatccgca
actatggcat
1081 cgagctggcc gtgagcctgt gccaggagct tctggccagt ggcttggcgc
caggcctcca
1141 cttctacacc ctcaaccgcg agatggctac cacagagggt ctgaagcgcc
tggggatgtg
1201 gactgaggac cccaggcgtc ccctaccctg ggctctcagc gccacccca
agcgcgaga
1261 ggaagatgta cgtccatct tctgggcctc cagaccaaag agttacatct
accgtaccca
1321 ggagtgggac gagttcccta acggccgctg gggcaattcc tcttccctg
ccttgggga
1381 gctgaaggac tactacctct tctacctgaa gagcaagtcc cccaaggagg
agctgctgaa
1441 gatgtggggg gaggagctga ccagtgaaga aagtgtcttt gaagtcttcg
ttctttacct
1501 ctcgggagaa ccaaaccgga atggtcacia agtgacttgc ctgcctgga
acgatgagcc
1561 cctggcggct gagaccagcc tgctgaagga ggagctgctg cgggtgaacc
gccagggcat
1621 cctcaccatc aactcacagc ccaacatcaa cgggaagccg tctccgacc
ccatcgtggg

1681 ctggggcccc agcgggggct atgtcttcca gaaggcctac ttagagtttt
tcacttcccc
1741 cgagacagcg gaagcacttc tgcaagtgct gaagaagtac gagctccggg
ttaattacca
1801 ccttgtcaat gtgaagggtg aaaacatcac caatgccct gaactgcagc
cgaatgctgt
1861 cacttggggc atcttcctg ggcgagagat catccagccc accgtagtgg
atcccgtcag
1921 cttcatgttc tggaaggacg aggcctttgc cctgtggatt gagcggtggg
gaaagctgta
1981 tgaggaggag tcccgtccc gcaccatcat ccagtacatc cacgacaact
acttctggt
2041 caacctggtg gacaatgact tcccactgga caactgcctc tggcaggtgg
tggaagacac
2101 attggagctt ctcaacagggc ccaccagaa tgcgagagaa acggaggctc
catgaccctg
2161 cgtcctgacg cctgcggtg gagccactcc tgtcccgcct tctcctcca
cagtgtctgt
2221 tctcttggga actccactct ccttcgtgtc tctcccacc cggcctccac
tccccacct
2281 gacaatggca gctagactgg agtgaggctt ccaggctctt cctggacctg
agtcggcccc
2341 acatgggaac ctagtaactct ctgctctagc caggagtctg tgctcttttg
gtggggagca
2401 cttgcgtcct gcagaggacc acagtgggtg gcacctcctg agaaggcgag
gagagtggtt
2461 gttgccaact aagccctcga accaaggcag cctccagagc cagcctggga
ctcccagtga
2521 acttacactt ggagcccgtg cagtacaggc aaaacacgca agggcatcag
gcactggtgg
2581 catcgtagaa gagatgtggc aaagtgtgt acccttccac ctctagagg
tgggcagctg
2641 ggccccacct acttgtgact gaaggggac accactgccc tgctgcca
cttagccgtc
2701 catggcacca gccccctgga tgggcattgg gctgacacct accatgtgtc
ttttggcac
2761 agttgtctat tctgagcctt gagagaaaaa gtgcccctta agggttgaag
gcagtctgaa
2821 cccttgtgct tgggtggggct cgtggccttc cccttttgcc tggctgtgga
ggcctgatgc
2881 tgccccgttc cctgtcagag gctaagatga gatttgccag cacagggggc
ccagatctgc
2941 ctgggcctgt gcagcagccc agcttctggt tgtatttttc aggtaggccc
ttgtcctgcc
3001 agctgccttc ctcatccct cgtcctgtcc cagaggttat ctgcctggcc
tggctcccca
3061 cgagtcacct gcaagcccca gggcctgggg gcagtgactg gcagggtcag
atgggctggt
3121 tcgtgtagtg gaagagcagc ctgatggcca agggggtgga cgcaattgtg
ggatgtcctc
3181 tttactccct tctggcctc actggctggg gcagaggggc agccgctagg
agagactgaa
3241 agcagcagct aggactgagg agtgggtttt attgtccttc agagctcttc
aagctgtccc
3301 ctctgtcatc actccctgga tgtgtggggc atggttcctt ccctgggaag
gctaagttca
3361 gttctgtttt ttattctatg agaacaagtc acagctgcag ctgggcccc
tgctctgccc
3421 caagccccc accccgggt gctctggcgg cttcctgtcc actctgggg
cccttggggc

3481 ctggcttgct ccagggtcctt gggctactgg cagctcctct ccttgggctc
ctggctgcca
3541 ggcgttgggtg ccacttctta aaggcctgga accagggagg agaggaaatg
ctattgttgt
3601 gggctttctc cgggggtctgt gctgtgcctg ctagagcaac ccctgtaccc
agctcctttt
3661 gtccccaggg cccctccctc tgccccaagc agccagccag tcttgcttag
gccaaatgca
3721 caagctcaga atagatctga tggtagctg ggaagctgta ctcagagcag
agcaaatgag
3781 ggagggggcg ctcaggacc caggccctca tgggctagtg tgagtggcag
ccatgcctca
3841 tgccacacct tcttcgcaaa ctgatggacc ggggtggcct gcctgagct
ggggccacaa
3901 atcaaagcaa gggctccagc atccagcctg tgtgttctgt aatggaactg
acccctccc
3961 ctgaaaacga aggggccccg gggctggcaa gcagggaaag ctccacgggtg
cgtggctgtg
4021 gcacagactt ctggaaggct ggctgagtgg aatgcagggg agagggcagt
acctgggaaa
4081 ggaccaccc atcttctgc tgctgtaact gctgagccac tcgcagtcgc
aggatccgct
4141 gccaccacgt ctgccaggcc catctcaggt gccactccct gagctttggg
gacagttggc
4201 agagaaggcc tcttggtgctc acgctcccc gcagtccca gcccttctgc
ctttctccc
4261 cgacactgct gcaccagagt gaaagggcta tggcaagggg gtgtcatctg
aggagtatta
4321 agaatgcaga ttcttgggccc tgtccccaa ggttttgag tcagtaggtc
caaggccat
4381 acttttgaga ggggtttggg ttaagtatga ggtgaaatgg gagatggcca
gtgtggagag
4441 ggggtgaccc actcaccagg gtccgcacca gctgctctgc cccttgggca
tccaccagt
4501 gctgccatgc cactgccagg cacctggcct gctgggaacc cgcagccccg
tgaagcagtg
4561 cctcgaggca ccggcgctgc aggtacttcc tctgatggc caagagcatc
gtgaccctc
4621 agggccagaa ggagggcaga gccatgggccc tgggctgct tttccaggat
cctgcaggaa
4681 cgagcactgg ccagagaggg cccagctgta gccatggctc aggcaagccc
ctcagccctt
4741 gccccatcc ctccgaccca ccaaactgca cacacagctc ctcttaccgt
agctccggt
4801 tatgggcctt gctttgggct ttgcaggctc tgggctcagg gctggagtgc
gctcttggc
4861 cctggtcctt cgtccacagg ggcaggcctg ggaccagct actctgtcca
ggccactgtg
4921 gccagagctg gaaggcaggg cagagggaaat gttccctgca ccctggaaag
gggagttgag
4981 tcacaagagg ttaaggtggg tccaggaagg cagctgctct tagtgcccgc
ctaggagttg
5041 agtacagtga ggaggggtgga ggaagtgct gagcttagcc ttgtgccctg
ccccatctc
5101 cccaggctc cagcctctcc cggctgcctg ccgccccaaag agaaatcaca
ggggcggggc
5161 aggaatgcaa agtgtttct cagaacagct gaaacattcc gaagagggaa
tggatgggga
5221 gaatgggcaa tacacataag accgtgtccc aaggagctga tttccaggcc
cctgaggact

5281 ggagaccgct tcaccocctgc acttcagaca ccgtttgtcc cccggggcaa
ggtctcctta
5341 ctctgagccc aggcocgttcc ccttggttc ctccgtccac ccaggctgca
ctgcagtgat
5401 ggcgcgggag gcaccagctc tgtggcctgt gtccagcagc tgcgggtctg
aaggaatagc
5461 cagagaggag cacctgaacc ccatgggctt ggacttctctg gggccccgct
gggatttctt
5521 cgctgctcta gctggcagga cacatcccgg cctcttccac ccattcccc
atgtggctga
5581 agacattcca acaatgggggt gggcccataa tagttagccc tcagtcagtt
cccggagcac
5641 agccctggga gggggctatt tctctcccca ctgaaaacat ttcaaagctg
agttacttgt
5701 ctgaggcctc atccctcggga agccgtctga ctccagagtc tgagcccccg
gctagtacc
5761 tatagagagg gggctctcca aaggggctgc tggggcatgt gtgcctgtgg
cagaaaagag
5821 gagaccctgg aattcagcac cctgggtgcc attcccagcg tttagtttct
agaggcctca
5881 gtttctccat cagcttatgg gatcctgtc tttactgaca agaatggaat
agaaatgtaa
5941 aagtactctg aaaagcaatt gcctgtaac ttatctagaa agaaaagacc
ctgagactcc
6001 agaatctgct gttgccatag ccccatatgt gtgaattctg caactagcca
aggctagtcc
6061 ctttcaattc catttaaaaa acaaaaacca gcaggtgtgg tggctcatgg
cgtaatgggc
6121 ctgccaatg ctttgggagg ccaaggcagg tagatcgctt gagcccagga
gtttgagaca
6181 agccctggca acatagttag atcccatttc tacaaaaaaa aaaaaaaaaa
aattagccgg
6241 gtgtgggtggc acacgcctgt agtctcagct actcaggtgg ctgaggtggg
aggatcgttt
6301 gagccctgga ggttgaggct gcagtgagct gtgatcgcac cactgcactc
tggcctgggc
6361 gacagagtga gacactgtct gagaacaaaa aacgactgaa aaaaaaatc
accttagctt
6421 tttctcttag aatcttctct aaaacgtatt ctttgtggca ttctgaaata
ggattcatga
6481 tgatgcctgt tgatcttagg gacactacct cacctgccag tatctttggg
gctgtgtcct
6541 tcaaggacat gtccccagac tgctgtgcag tgtcattttt tgtgtttggt
ttggtggtgg
6601 cttcttcccc cttgctaggg tatcaacctc ttatcaccac ttgttggtgt
cagaactaac
6661 tgcttctggt ctggagaggg actgaccgat gcctttgggt agagagaatt
atgaaagaaa
6721 ttttgggtatt tttctacttt atattttctg aggtttctgt aataagcata
tttactttt
6781 ccaataagaa aaaaaaaaaac ttggcctggc gcgggtggctc acacctgtaa
tcccagcact
6841 ttgggaagtc gaggtgggag gatcacttga gttcaggagt tcgagaccag
cttgggcaat
6901 atggtgaaac cccgtctcta ctaaaaatac aaaaattagc caggcgtggt
ggcgtgcact
6961 tgtagtccca gctactcagg aagctgaggc gggagaatca cttgaacctg
ggaggcagag
7021 gttgcagtga gctgagatca ctctctgct tcagcctggg caattgagcc
agactctgtc
7081 tcaaaaataa acaaaaaaac ttgac

Summary :

Many biological and genetic risk factors are associated with the myocardial infarction (MI), among which the dyslipidemia constitutes a major risk. Homocysteine and C reactive protein are considered as a new domain of research in the coronary heart disease. The objectives of our study are to assess the frequency of these different factors in the case of MI in one hand and to determine the association between the MTHFR gene mutation (C677T), homocysteine levels and the risk of MI on the other hand.

In our study, the prevalences of hypercholesterolaemia, triglyceride, high-density lipoprotein-cholesterol (HDL) and low-density lipoprotein-cholesterol (LDL) are respectively 24.55%, 41.82%, 38.18% and 26.36% in patient's group. Women had higher prevalence of high total cholesterol, and high low-density lipoprotein-cholesterol, but lower prevalence of high-density lipoprotein (HDL)-cholesterol.

The protein CRP constitutes a very important risk factor in MI where 79.22% of our patients present rates higher than the threshold (CRP > 10 mg/l). Moreover the prevalence of hyperhomocysteinemia (>15 μ mol/l) in patients and controls are respectively 56.36% and 48.13%.

The results of our study indicate no significant difference between the frequencies of the C677T MTHFR mutation in patient and control groups (10.38%, 10.96% respectively). However, our molecular study demonstrates an association between hyperhomocysteinemia and the C677T polymorphism with a higher homocysteine means in patient's subjects with TT genotype (26,56 \pm 16,01) than in subjects with the CT and CC genotype (respectively 21,09 \pm 13,20 and 17,90 \pm 9,82).

Even if the association of these risk factors has not proved a causal relation, the MI is highly influenced by the presence of all these different factors.

Key words: lipid, Homocysteine, CRP, methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR), C677T polymorphism, Atherosclerosis, MI

ملخص:

يعتبر مرض إحتشاء القلب محصلة للعديد من العوامل البيولوجية و الوراثةية . و من بين هذه العوامل تمثل الليبيدات (الدهون) ضابط أساسي لحدوث هذا المرض كما يشكل حمض الهوموسيستئين و بروتين الـCRP عنصران جديان في ميدان البحث في عوامل خطر حدوث الأمراض الوعائية القلبية.

الهدف من هذه الدراسة هو تحديد نسب مختلف هذه العوامل البيولوجية التي سبق ذكرها بالنسبة لفئة مرضى إحتشاء القلب هذا من جهة و من جهة أخرى تحديد العلاقة بين الطفرة الوراثةية (C677T) للمورثة MTHFR و ارتفاع حمض الهوموسيستئين و العلاقة بين هذه الأخيرة و حدوث مرض إحتشاء القلب .

في مجتمع دراستنا تقدر نسبة إرتفاع الكلسترول بـ 24.55 % أما عن نسبة إرتفاع ثلاثي الجليسريد فتقدر بـ 41.81 % في حين تقدر نسبة الكلسترول HDL و الكلسترول LDL على التوالي بـ 38.18 % و 26.36 % لدى مرضى إحتشاء القلب و للإشارة فإن نسب الكلسترول العادي ، الكلسترول HDL و الكلسترول LDL تشكل إرتفاعا محسوسا لدى فئة النساء مقارنة بفئة الرجال .

يشكل بروتين الـCRP عامل أساسي من عوامل خطر الإصابة بمرض إحتشاء القلب حيث يعرف 79.22 % من المرضى معدلات تفوق الحد الأدنى هذا من جهة و من جهة أخرى تقدر نسبة إرتفاع حمض الهوموسيستئين عند فئة المرضى و فئة الأشخاص العاديين على التوالي بـ 56.36 % و 48.13 % .

نتائج دراستنا لم تظهر أي إختلاف ذو دلالة بين فئة المرضى و فئة الأشخاص العاديين فيما يخص نسب الطفرة الوراثةية C677T للمورثة MTHFR (10.38 % و 10.96 % على التوالي) . في حين أوضحت الدراسة الجزيئية أن هناك علاقة بين الزيادة في كمية حمض الهوموسيستئين بالنسبة للأشخاص ذو النمط الوراثةي TT (26.56 ± 16.1) مقارنة بالأشخاص حاملين للنمطين الوراثةيين CT و CC على التوالي (21.09 ± 13.20 و 17.90 ± 9.82)

و خلاصة القول فإن لم تستطع هذه الدراسة من تأكيد العلاقة السببية لهذه المؤشرات واحتمال ظهور مرض إحتشاء القلب فإنه قطعاً لهذه العوامل تأثير قوي على حدوث هذا المرض .

Nom : SEMMAME Prénom : OUARDA	Date de soutenance
TITRE : Etude des marqueurs biologiques (lipides, homocystéine, CRP) et génétiques (MTHFR) dans l'infarctus du myocarde (IDM)	
NATURE DU DIPLOME : Magister en génétique des pathologies humaines	
RESUME : <p>Plusieurs facteurs de risque biologiques et génétiques sont associés à l'infarctus du myocarde. Parmi les facteurs de risque primaires, les dyslipidémies constituent un facteur de risque majeur. Cependant l'homocystéine et la CRP sont des marqueurs qui constituent un nouveau terrain de recherche pour la maladie coronaire. L'objectif de notre travail est de Déterminer la prévalence de ces différents facteurs de risque dans le cas d'IDM d'une part et de Déterminer la corrélation entre la mutation C677T du gène MTHFR, les taux d'homocystéine et la survenu d'IDM d'autre part.</p> <p>Dans le présent travail, la prévalence de l'hypercholestérolémie (Chol>2,10 g/l) est de 24.55%, celle de l'hypertriglycémie (TG>1,50g/l) est de 41.82%, alors que les prévalences du chol-HDL (<0.38g/l) et du chol-LDL (>1,30g/l) sont respectivement 38.18% et 26.36% chez les sujets présentant un IDM.</p> <p>La CRP apparaît comme un facteur de risque très important dans l'IDM où 79.22% de nos patients présentent un taux supérieur au seuil (CRP >10 mg/l). D'autre part la prévalence de l'hyperhomocystéinémie (>15 µmol/l) chez les malades et les témoins est de 56.36% et 48.13% respectivement.</p> <p>Les résultats de notre étude ne montrent aucune différence significative des fréquences génotypiques de la mutation C677T du gène de la MTHFR entre les deux populations, malade et témoin (10.38%, 10.96% respectivement). Toutefois l'étude moléculaire a démontrée une association entre l'hyperhomocystéinémie et le polymorphisme C677T avec des moyennes de l'homocystéine significativement plus élevée chez les sujets avec le génotype homozygote muté TT (26,56 ± 16,01) par rapport aux sujets avec les génotype hétérozygote CT et homozygote normal CC (respectivement 21,09 ± 13,20 et 17,90 ± 9,82).</p> <p>En résumé, même si cette association n'établit pas un certain lien de causalité, en terme de probabilité la survenue d'un IDM, est fortement influencée par la présence de ces différents facteurs de risque.</p>	
Mots clés : IDM, Athérosclérose, lipide, homocystéine, CRP, méthylènetétrahydrofolate réductase, MTHFR	
Laboratoire de recherche : laboratoire de biologie et génétique moléculaire.	