

**RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

**Université des frères Mentouri Constantine 1
Faculté des sciences de la nature et de la vie
Département de Biologie Animale**

n° d'ordre : 12/DS/2017
n° de série : 01/BioA/2017

Thèse pour l'obtention du diplôme de docteur en sciences
Option : génétique des pathologies humaines
Par

SEMMAME — BENSAGESLI OUARDA

Thème :

**Identification des facteurs de risque biologiques
et génétiques de l'athérosclérose coronarienne
dans la population algérienne**

Soutenue le : 29/01/2017

Membre du jury :

Présidente du jury : Satta Dalila Prof. Université des frères Mentouri
Constantine 1

Directeur de thèse : Abadi Nourredine Prof. Université Constantine 3

Examineurs : Houcher Bakhouché Prof. Université Ferhat abbas Sétif
Sifi Karima Prof. Université Constantine 3
Lalaoui Korichi Prof. Université des frères Mentouri
Constantine 1

Année universitaire : 2016-2017

Remerciements

Mes sincères remerciements anticipés s'adressent :

*En préambule, A mon encadreur le professeur **Nourredine Abadi** directeur du laboratoire de Génétique et Biologie Moléculaire au CHUC, homme des sciences, exemple de simplicité, de gentillesse, de générosité et de sympathie. Merci d'avoir ouvert les portes de votre laboratoire pour me permettre la réalisation de ce travail, vous avez donné à la génétique, ses moments de gloire. Je serais bien ingrate si je ne vous disais pas ma reconnaissance et mon profond respect.*

*Je tiens également à exprimer toute ma reconnaissance à et ma profonde gratitude au Professeur **Dalila Satta**. Ce travail n'aurait pas vu le jour sans ses conseils précieux, ses encouragements et la confiance qu'elle m'a accordée. Je voudrais la remercier pour sa présence, son soutien sans faille, sa disponibilité, de m'avoir guidé et de m'avoir fourni les meilleures conditions pour la réalisation de ce travail. Et enfin d'avoir accepté de juger ce travail et m'honorer par sa présidence du jury,*

Je tiens à remercier les membres du jury qui ont accepté d'évaluer mon Travail. J'adresse mes plus sincères remerciements au professeur Houcher B. et au professeur Laalaoui K, ainsi qu'au professeur Sifi K, pour leur participation à ce jury. Très chers professeurs merci pour tout, et j'espère vous exprimer ici mon fidèle attachement et mon inaltérable gratitude.

Mes remerciements s'adressent aussi à Djalila Chellat pour son aide indispensable à la réalisation de ce travail et qui m'a apporté un soutien moral fait de suggestions et de conseils précieux montrant l'intérêt qu'elle portait à cette étude.

Au Docteur Karima Sifi au CHUC pour son suivi, et précieux conseils, lors de la PCR

Je remercie chaleureusement tous les membres du laboratoire de Biochimie du CHUC et le laboratoire de recherche « Biologie et génétique moléculaire », pour les inoubliables bons moments et l'ambiance qui a été le bon compagnon de route au cours de la réalisation de ce travail.

Dédicaces

*Je dédie ce modeste travail à la mémoire de **maman**, Symbole de
tendresse et d'amour*

*Qu'Allah la bénisse et l'accueille en son vaste paradis. Tu es et tu
resteras toujours dans mon cœur.*

*À mon grand amour, mon mari **Antar**, un énorme merci pour ta
patience, ton écoute, ta tolérance, ton aide et ta présence. Je n'aurai
jamais assez de ces quelques lignes dans ce manuscrit pour te
remercier de ton grand amour qui fait de moi la femme que je suis, je
t'aime.*

*À ma joie et ma raison de vivre, à mes adorables enfants **Lyna** et
Billel, qu'Allah les bénissent.*

*À **Papa**, la personne la plus chère à mon cœur pour son amour, sa
confiance et son soutien moral et matériel durant toutes mes années
d'étude*

*À mes chères et adorables sœurs **Wafa**, **Soussou** et la petite **Mimi**, ma
vie sans vous ne vaut rien, jamais je ne pourrais vous remercier de
tout ce que vous êtes pour moi, je vous aime*

*À mes chers frères Billel, Hichem et abdelouahab, je vous souhaite
prospérité et succès.*

*À ma belle-mère, mes petites nièces, mon neveu, mes belles sœurs, mes
beaux-frères et toute ma famille*

*À toutes mes amies : Wissem, Djalila, Zinèb et Hadia, je me
rappellerai toujours de tous les bons moments que nous avons
partagés ensemble et qui resteront gravés dans ma mémoire.*

*Ces années de thèse ont été riches en émotions et en rencontres, tant
sur le plan professionnel que personnel. Durant cette période, j'ai
rencontré des personnes formidables. Un grand Merci.*

*À tous ceux qui ont participé de près ou de loin dans la réalisation de
ce travail, et que j'aurais oublié de citer.*

À tout ceux que j'aime et qui m'aiment, je dis : ♥ Merci ♥

Table des matières

Remerciements et dédicaces

Liste des abréviations

Liste de figures

Liste des tableaux

Introduction 1

I- Revue bibliographique

1- Athérosclérose 4

1-1- Définition de l'athérosclérose 4

1-2- Description de l'athérosclérose 4

1-2-1- la plaque d'athérome 4

1-2-2- Genèse de la plaque d'athérome 5

1-2-3- Processus évolutif de la plaque 7

1-2-4- Localisations préférentielles des lésions d'athérosclérose 8

2- Infarctus du myocarde 9

2-1- Définition 9

2-2- Données épidémiologiques 9

2-3- Facteurs de risque 10

2-3-1- Facteurs constitutionnels 11

2-3-2- Facteurs environnementaux 11

2-3-3- Autres facteurs 14

3- Apolipoprotéines 17

3-1- Classification des apolipoprotéines 17

3-2- Rôle des apolipoprotéines 20

3-3- Apolipoprotéine A1 20

3-3-1- Structure et synthèse de la protéine ApoA1 20

3-3-2- Concentrations de l'Apo A1 21

3-3-3- Rôle de la protéine Apo A1 21

3-3-4- Gène de l'Apo A1 25

3-3-5- Le polymorphisme -75 G/A du gène de l'Apo A1	26
3-3-6- Apo A1 et maladies cardiovasculaires	27
3-3-7- Autres mutations du gène de l'Apo A1	27
3-3-8- Mimétiques Apo A1 et traitement des maladies cardiovasculaires	28
3-4- Apolipoprotéine A2	28
3-5- Apolipoprotéine A4	29
3-6- Apolipoprotéine A5	29
3-7- Apolipoprotéine A3	29
4- Enzyme de conversion de l'angiotensine	29
4-1-Structure de l'enzyme de conversion de l'angiotensine	29
4-2- Distribution de l'ECA	30
4-3- Fonction de la protéine ECA	31
4-3-1- Système rénine- angiotensine	31
4-3-2 -Système Kinine- Kallikréine	34
4-4-Gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine	37
4-4-1- Localisation et structure du gène de l'ECA	37
4-4-2- Le polymorphisme I/D287 du gène de l'ECA	38
4-4-3- Association phénotype- génotype	39
4-5-Mécanisme d'athérogénéicité de l'ECA	39
4-6- Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine	40

II- Patients et méthodes

1-Population d'étude	42
1-1-Population des patients	42
1-2-Population des témoins	42
2- Méthodologie	42
2-1 - Questionnaire	42
2-2- Prélèvement sanguin	43
3- Dosage des paramètres biologiques	43
3-1- Les paramètres lipidiques	43
3-2- L'homocystéine	45
4- Étude moléculaire	45

4-1- Extraction d'ADN	46
4-2- Détermination du polymorphisme -75 G/A de l'Apo A1	46
4-3- Détermination du polymorphisme de l'ECA	49
5- Étude statistique	52
5-1- Statistique descriptive	52
5-2 -Statistique analytique	52
5-3- Calcul de l'odds ratio	53
5-4- Intervalle de confiance	54
5-5- Choix de la « <i>p value</i> »	55

III- Résultats et discussion

1-Description de la population témoin selon l'âge et le sexe	56
2-Description de la population des patients selon le l'âge et le sexe	56
3-Étude des facteurs de risque cardiovasculaire	59
3-1- Tabac et MCV	62
3-2- Diabète et MCV	64
3-3- HTA et MCV	66
3-4- Obésité et MCV	67
4-Étude des paramètres biologiques	68
4-1- Paramètres lipidiques	68
4-1-1- Triglycéride	68
4-1-2- Cholestérol	71
4-1-3- HDL	73
4-1-4- LDL	76
4-2- Homocystéine	79
5- Étude moléculaire	81
5-1- Le polymorphisme -75 G/A de l'Apo A1	81
5-1-1- Chez la population témoin	81
5-1-2- Le polymorphisme -75 G/A de l'Apo A1 et les paramètres lipidiques	84
5-1-3- Le polymorphisme -75 G/A de l'Apo A1 et l'IDM	85
5-2- Le polymorphisme I/D de l'ECA	87
5-2-1- Chez la population témoin	87

5-2-2- Le polymorphisme I/D de l'ECA et l'IDM	90
5-2-3- Le polymorphisme I/D de l'ECA et les facteurs de risque cardiovasculaire	92
IV- Discussion générale	94
V- Conclusion	97
Références bibliographiques	99
Annexes	
Résumés	

Liste des abréviations

ABCA1	ATP- binding cassette-A1
ABCG1	ATP- binding cassette subfamily G member 1
ADP	Adénine diphosphate
Apo A1	Apolipoprotéine A1
Apo A2	Apolipoprotéine A2
Apo A3	Apolipoprotéine A3
Apo A4	Apolipoprotéine A4
Apo A5	Apolipoprotéine A5
ATCF	Antécédents familiaux
ATP	Adénine tri-phosphate
AVC	Accident cardiovasculaire
BET	Bromure d'éthidium
CETP	Cholesteryl ester transfer protein
CHU-C	Centre hospitalo-universitaire de Constantine
CL	Cholestérol libre
CML	Cellules musculaires lisses
CO	Carbone oxyde
CRP	C reactive Protein
CT	Cholestérol total
D1	Diabète type 1
D2	Diabète type 2
DTT	Dithiothreitol
EC	Esters de cholestérol
ECA	Enzyme de conversion de l'angiotensine
EDTA	Éthylène diamine tétra-acétique
FDR	Facteurs de risque
Hcy	Homocystéine
HDL	High Density Lipoproteins
HHS	Helinski Heart Study
HL	Hepatic lipase
HTA	Hypertension artérielle
IC	Intervalle de confiance

ICAM-1	Intercellular adhesion molecule -1
IDM	Infarctus du myocarde
IL-1	Interleukine 1
IL-6	Interleukine 6
IMC	Indice de masse corporelle
LCAT	Lecithin-cholesterol acyltransferase
LCCT	Lipid and Care Clinical Trial
LDL	Low density lipoproteins
LOX-1	LDL oxydized receptor
LPC	Lysophosphatidylcholine
LPL	Lipoprotéine lipase
MCP1	Monocyte chemotactic protein 1
M-CSF	Macrophage-Colony Stimulating Factor
MCV	Maladies cardiovasculaires
MMP-2	Métalloproteinase matricielle 2
NF- κ B	Nuclear factor-kappa B
NO	Nitric oxyde
NOS	Nitrique oxyde syhntase
OMS	Organisation mondiale de santé
OR	Odds ratio
PAD	Pression artérielle diastolique
PAI-1	Plasminogen activator inhibitor 1
PAS	Pression artérielle systolique
PCR	Polymerase chain reaction
PDGF	platelet derived growth factor
PLTP	Phospholipid transfer protein
PM	Poids moléculaire
RC	Rapport de cotes
RFLP	Restreccion fragment length polymorphism
ROS	Reactive oxygen specises
RR	Risque relatif
SDS	Sodium Dodécyle Sulfate
SKK	Système Kinine- Kallikréine
SNP	Single nucleotide polymorphism
SRA	Système rénine angiotensine

SR-BI	Scavenger receptor B1
TA	Tension artérielle
TF	Tissue factor
TG	Triglycéride
TGF- β 1	Transformer growth factor β 1
TNF- α	Tumor necrosis factor α
TNF- β	Tumor necrosis factor β
t-PA	Tissue plasminogen activator
TRC	Transport réverse du cholestérol
VCAM-1	Vascular cell adhesion molecule
VLDL	Very low density lipoprotein

Liste des figures

Figure 1 : Plaque d'athérome	5
Figure 2 : Adhésion des monocytes et leur transformation en macrophages	6
Figure 3 : Stries lipidiques apparaissant sous l'endothélium artériel	7
Figure 4 : Évolution de la plaque d'athérosclérose	8
Figure 5 : Composition des lipoprotéines	17
Figure 6 : Formation des préβHDL	22
Figure 7 : Transport réverse du cholestérol	23
Figure 8 : Efflux du cholestérol vers les HDL	24
Figure 9 : Endocytose hépatique des HDL	25
Figure 10 : Localisation du gène de l'Apo A1	26
Figure 11 : Localisation et structure du complexe multigénique Apo A1/Apo A4/ Apo C3	26
Figure 12 : Fonction de l'ECA	31
Figure 13 : Le système rénine angiotensine	32
Figure 14 : Le système Kinine - Kallikréine	36
Figure 15 : Localisation et structure du gène de l'ECA	38
Figure 16 : Profil électrophorétique des fragments amplifiés (259pb) par PCR du gène de l'ApoA-1 sur gel d'agarose à 3 %	48
Figure 17 : Profil électrophorétique des fragments digérés par l'enzyme <i>MspI</i> sur gel d'agarose Nuseive 3 % du gène de l'ApoA1	49
Figure 18 : Profil électrophorétique des fragments amplifiés par la première PCR du gène de l'ECA sur gel d'agarose à 2 %	50
Figure 19 : Profil électrophorétique des fragments amplifiés par la deuxième PCR du gène de l'ECA sur gel d'agarose à 2 %	51
Figure 20 : Répartition des sujets avec IDM selon l'âge et le sexe	57
Figure 21 : Distribution des IDM selon le sexe	58
Figure 22 : Histogramme représentatif de la répartition des facteurs de risque cardiovasculaires selon le sexe	60

Liste des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques des principales lipoprotéines plasmatiques humaines	18
Tableau 2 : Caractéristiques des autres lipoprotéines	19
Tableau 3 : Les mutations du gène de l'Apo A1	27
Tableau 4 : Conditions d'amplification du gène de l'Apo A1	47
Tableau 5 : Préparation du milieu réactionnel de la première PCR	49
Tableau 6 : Préparation du milieu réactionnel de la deuxième PCR	51
Tableau 7 : Répartition de la population témoin selon l'âge et le sexe	56
Tableau 8 : Répartition des sujets présentant un IDM selon l'âge et le sexe	57
Tableau 9 : Prévalence des facteurs de risque chez les IDM	59
Tableau 10 : Comparaison des moyennes des triglycérides chez les IDM et les témoins selon le sexe et l'âge	68
Tableau 11 : Comparaison des moyennes du cholestérol chez les IDM et les témoins selon le sexe et l'âge	71
Tableau 12 : Comparaison des moyennes des HDL chez les IDM et les témoins selon le sexe et l'âge	73
Tableau 13 : Comparaison des moyennes des LDL chez les IDM et les témoins selon le sexe et l'âge	76
Tableau 14 : Comparaison des moyennes d'homocystéine chez les IDM et les témoins selon le sexe et l'âge	79
Tableau 15 : Distribution des fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme -75 G/A de l'ApoA1 chez la population témoin	81
Tableau 16 : Comparaison des fréquences alléliques du polymorphisme -75 G/A de l'ApoA1 entre les différentes populations du monde	83
Tableau 17 : Association des paramètres lipidiques et des génotypes du polymorphisme -75 G/A de l'ApoA1	84
Tableau 18 : Comparaison des fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme -75 G/A du gène de l'ApoA1 chez les IDM et les témoins	86
Tableau 19 : Distribution des fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme I/D de l'ECA chez les témoins	87
Tableau 20 : Comparaison des fréquences alléliques de la population générale à d'autres groupes ethniques dans différentes études	89

Tableau 21 : Comparaison des fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme I/D du gène de l'ECA chez les IDM et les témoins **90**

Tableau 22 : Association des facteurs de risque et les génotypes de l'ECA **92**

Introduction

Les maladies cardiovasculaires (MCV) représentent la première cause de mortalité dans les pays industrialisés et sont en progression constante dans les pays en voie de développement (OMS, 2015). L'athérosclérose, principale cause de l'infarctus du myocarde (IDM), est une affection multifactorielle qui fait intervenir des facteurs de risque (FDR) environnementaux et génétiques. De nombreuses études de population ont été réalisées afin de déterminer les FDR des MCV. La principale conclusion de ces études de cohorte était que les dyslipidémies, l'hypertension artérielle, le diabète, l'obésité et le tabac ont été considérés comme étant des FDR importants dans le processus athéromateux et les maladies coronariennes (Croizet et al., 2015 ; Szwed., 2015 ; Mabchour et al., 2016 ; Sellam et al., 2016). Les dyslipidémies telles que des taux sériques élevés du cholestérol total (CT), des triglycérides (TG), des LDL et d'Apolipoprotéine B (Apo B) ou de faibles niveaux de HDL et d'apolipoprotéine A1 (Apo A1), ont été déterminés comme étant des FDR importants dans la pathogenèse de l'athérosclérose (Descamps et al., 2012). L'effet protecteur suggéré des niveaux élevés de HDL et d'Apo A1 est dû à leur implication dans la régulation du transport réverse du cholestérol (TRC) des tissus périphériques vers le foie.

En dehors des facteurs classiques, un intérêt particulier a été accordé à l'hyperhomocystéinémie, comme étant un facteur de risque cardiovasculaire «non classique» fortement incriminé dans la prédisposition et les complications des maladies coronariennes (Cacciapuoti et al., 2011). L'homocystéine (Hcy) est un marqueur indépendant du risque cardiovasculaire qui exerce un effet pro-athérogène et pro-thrombotique par l'atteinte directe des cellules endothéliales et du tissu conjonctif vasculaire avec prolifération des cellules musculaires vasculaires lisses (CML) et stimulation du stress oxydatif. Indiscutablement, le dosage de l'Hcy plasmatique aide à l'évaluation du risque cardiovasculaire, sa causalité directe est cependant controversée (Lelonga et al., 2012 ; Veerana et al., 2012).

Ces dernières années, l'étude des polymorphismes et des anomalies génétiques a eu un grand intérêt dans l'intention d'expliquer le risque accru des maladies coronariennes précoces chez les patients à haut risque. Parmi ces anomalies génétiques, l'étude du polymorphisme -75 G/A du gène de l'Apo A1 et le polymorphisme I/D du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA).

L'Apo A1 est la composante majeure des HDL, elle joue un rôle crucial dans la formation des particules des HDL, dans leur maturation et leur catabolisme. Les niveaux d'Apo A1 sont inversement proportionnels au risque des maladies coronariennes. Le polymorphisme -75 G/A du gène de l'Apo A1 implique une substitution d'une guanine par une adénine en position -75 pb en amont du site de transcription abolissant un site de restriction pour l'enzyme *MspI*, et affectant les taux de l'ApoA1 et en l'occurrence ceux des HDL (Uehara et al., 2014). Des études ont démontré l'association entre ce polymorphisme et l'augmentation de l'expression du gène et par conséquent l'augmentation des concentrations de la protéine Apo A1 ainsi que des taux du cholestérol HDL (Henakhaus et al., 2011 ; Biswas et al., 2013). L'allèle muté A de ce polymorphisme était associé à des variations des taux des lipides dans plusieurs populations (Dwar et al., 2010 ; Al-Bustan et al., 2013). À ce jour, le polymorphisme n'a pas été étudié chez la population algérienne.

L'ECA est une exopeptidase qui fait partie du système rénine angiotensine en catalysant la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II. Elle est également impliquée dans l'inactivation de la bradykinine. La formation de ces deux peptides provoque une vasoconstriction chronique ou potentialise la réponse aux stimuli vasoconstricteurs et inhibe la production de molécules vasodilatatrices (Borah et al., 2011). Ces phénomènes expliquent l'intérêt porté au gène de l'ECA et à son polymorphisme I/D comme acteur indirect dans les maladies cardiovasculaires tels que l'athérosclérose coronaire et l'hypertension. Le polymorphisme I/D est une insertion (allèle I) ou une délétion (allèle D) d'une séquence génomique de 287 paires de bases au niveau de l'intron 16 du gène de l'ECA (Dhar et al., 2012). L'association du génotype homozygote DD de ce polymorphisme au risque élevé d'IDM a été confirmée par plusieurs études (Metta et al., 2015 ; Zhou et al., 2015). En Algérie, à notre connaissance il n'y a aucune étude rapportant cette relation.

La connaissance des FDR de l'IDM en Algérie et la corrélation des polymorphismes génétiques avec la maladie seraient un élément à prendre en considération pour le suivi de patients à haut risque et par ailleurs pour une meilleure connaissance des variations interindividuelles dans l'initiation et la progression de l'athérosclérose et enfin pour adopter une meilleure stratégie thérapeutique et diététique. C'est dans ce contexte que nous nous sommes assigné les objectifs suivants :

- Déterminer la prévalence des FDR conventionnels de l'IDM et la prévalence des deux polymorphismes, -75 G/A de l'Apo A1 et I/D de l'ECA, dans notre population d'étude ;
- Évaluer les taux des fractions lipidiques et de l'homocystéine ;
- Établir les éventuelles liaisons entre les différents génotypes des deux polymorphismes et le risque d'IDM ;
- Estimer la relation entre le polymorphisme -75 G/A du gène de l'Apo A1 et les taux des fractions lipidiques (CT, TG, HDL et LDL).

Revue
Bibliographique

1-Athérosclérose

1-1-Définition

L'athérosclérose est définie par l'OMS (1958) comme une « association variable de remaniements de l'intima des artères de gros et moyen calibre consistant en une accumulation locale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissu fibreux et de dépôt calcaires ; le tout s'accompagnant de modifications de la media », formant la plaque athéromateuse.

Elle représente une des causes les plus fréquentes des MCV. Il s'agit d'un processus pathologique dynamique qui se développe sur de nombreuses années. La plaque d'athérosclérose provoque un rétrécissement des artères, ce qui réduit ou gêne le passage du sang. Elle peut également se rompre, entraînant la formation de caillots de sang dans l'artère. Ces caillots peuvent obstruer complètement et soudainement la circulation sanguine dans l'artère ou encore se fragmenter et migrer vers une autre artère pour la bloquer en empruntant la circulation sanguine (Léoni, 2001).

1-2-Description de l'athérosclérose

1-2-1- Plaque d'athérome

La plaque d'athérome (figure 1) mesure de 1 à 3 cm de diamètre, de 2 à 4 mm d'épaisseur. Elle est opaque, de consistance dure. Elle fait saillie à l'intérieur de la lumière vasculaire et elle se compose de 2 parties (Wyplosz, 2000) :

- **un 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.

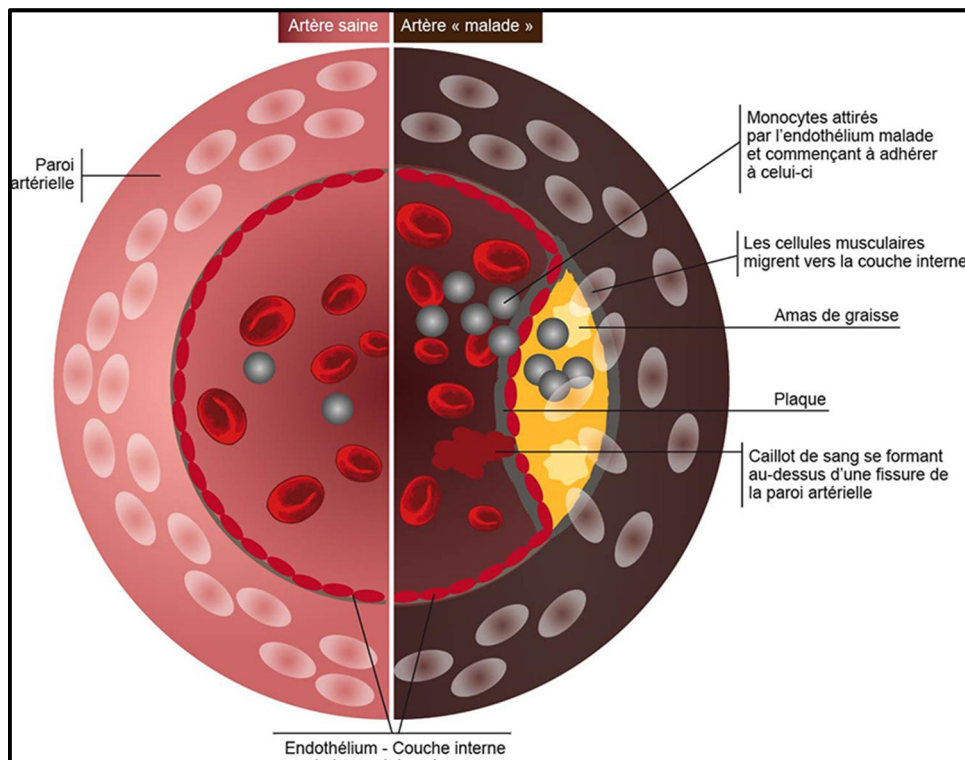


Figure 1 : Plaque d'athérome (Léoni, 2001).

1-2-2- Genèse de la plaque d'athérome

La description de l'athérosclérose comporte plusieurs stades évolutifs successifs : la strie lipidique, la lésion fibro-lipidique et la plaque compliquée. Différents acteurs jouent un rôle prépondérant dans la genèse de la plaque, les lipoprotéines et 4 types cellulaires : les macrophages, les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses et les lymphocytes. Plusieurs mécanismes s'associent pour aboutir à la formation de la plaque (Bauters, 2009) :

➤ Pénétration et accumulation des lipoprotéines dans l'intima artérielle

La première étape de l'athérosclérose est la pénétration passive et l'accumulation des lipoprotéines dans l'intima, principalement les LDL et dans une moindre partie, les résidus chylomicrons et VLDL suivi par l'oxydation de ces LDL, sous l'action de différents mécanismes enzymatiques et non enzymatiques (Stocker et al., 2004). 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 (Bauters, 2009).

➤ Recrutement et transformation des monocytes circulants

Le dysfonctionnement de l'endothélium, notamment secondaire à la présence des LDL oxydés favorise l'adhésion des monocytes circulants au niveau de la surface de l'endothélium. Des protéines spécifiques vont jouer le rôle de « molécules d'adhésion » : les protéines VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule) et ICAM-1 (intercellular adhesion molecule) (Stocker et al., 2004). Ces monocytes pénètrent l'espace sous endothélial où ils se transforment en macrophage sous l'influence de différents facteurs (figure 2), en conséquence de cette infiltration par les macrophages, une réaction inflammatoire chronique locale se met en place et produit des cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , TNF- β , IL-1) qui augmentent l'activation endothéliale, et favorisent l'afflux de nouveaux monocytes. Ce phénomène est d'une importance capitale pour la croissance et la fragilisation de la plaque (Bauters, 2009).

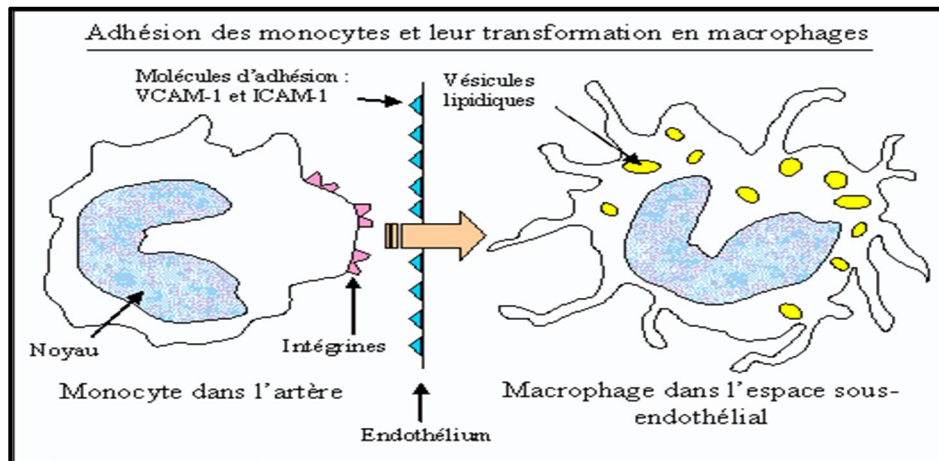


Figure 2 : Adhésion des monocytes et leur transformation en macrophages
(Assmann et al., 2005)

Par ailleurs d'autres macrophages chargés en LDL oxydés et en lipoprotéines se transforment en cellules spumeuses contribuant à l'élaboration des stries lipidiques qui sont des dépôts longitudinaux de couleur jaunâtre et qui correspondent à une assise de la plaque athéromateuse (figure 3). Le développement des stries se poursuit suite à l'infiltration constante de lipoprotéines et de monocytes aggravant les dommages causés à l'endothélium (Lassant, 2005).

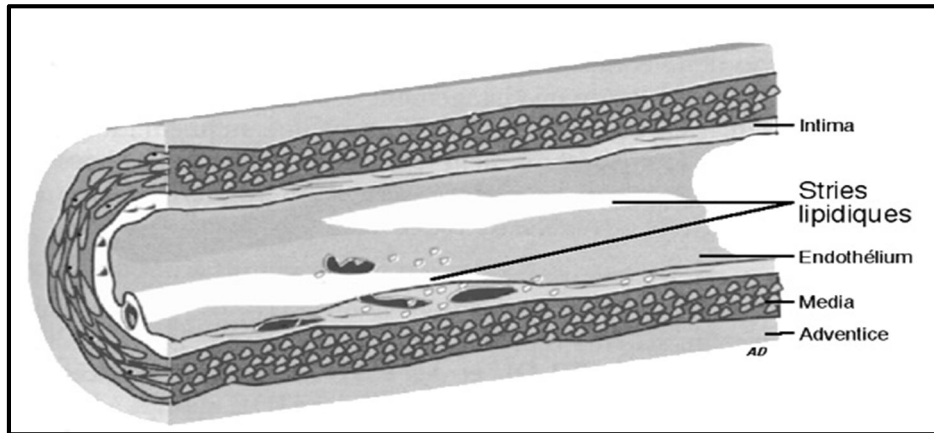


Figure 3 : Stries lipidiques apparaissant sous l'endothélium artériel (Léoni, 2001).

➤ **Formation du centre athéromateux et de la chape fibreuse**

Les dommages causés à l'endothélium mènent à l'activation, à la prolifération et à la migration des CML provenant de la média à travers la limitante élastique interne vers l'intima où elles prolifèrent sous l'action du facteur mitogène PDGF (platelet derived growth factor) sécrété par les plaquettes et l'endothélium. Les CML acquièrent alors le phénotype sécrétoire et une forte activité synthétique de protéines conjonctives, collagène, élastine et protéoglycanes, à forte affinité pour les LDL oxydés (Assmann et al., 2005).

Les lipides se regroupent pour former un amas appelé cœur lipidique ou centre athéromateux, le véritable point de départ de la plaque. Par la suite, ce cœur lipidique va progressivement se couvrir d'une chape fibreuse ou fibro-musculaire, constituée par les CML provenant de la média, de protéines extracellulaires, de collagène, d'élastine, et de protéoglycanes, et ainsi se forme la plaque d'athérome (Lassant, 2005).

1-2-3- Processus évolutif de la plaque

La 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 (Lassant, 2005).

L'accident aigu de rupture de la plaque d'athérome est un phénomène mécanique se situe au niveau de la chape fibreuse, cette rupture est secondaire à des causes extrinsèques telles 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), ou plaque avec une chape fibreuse fragilisée (Descamps et al., 2012).

La rupture de la plaque met en jeu des mécanismes d'adhésion puis d'agrégation plaquettaire qui aboutissent à la formation du thrombus plaquettaire intra-coronaire occlusif. Ce thrombus, dépendamment de son importance, peut entraîner un syndrome clinique aigu. L'occlusion brutale d'une artère coronaire entraîne un déséquilibre entre les besoins tissulaires en oxygène et l'apport de sang artériel (Descamps et al., 2012), 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 (Bauters, 2009).

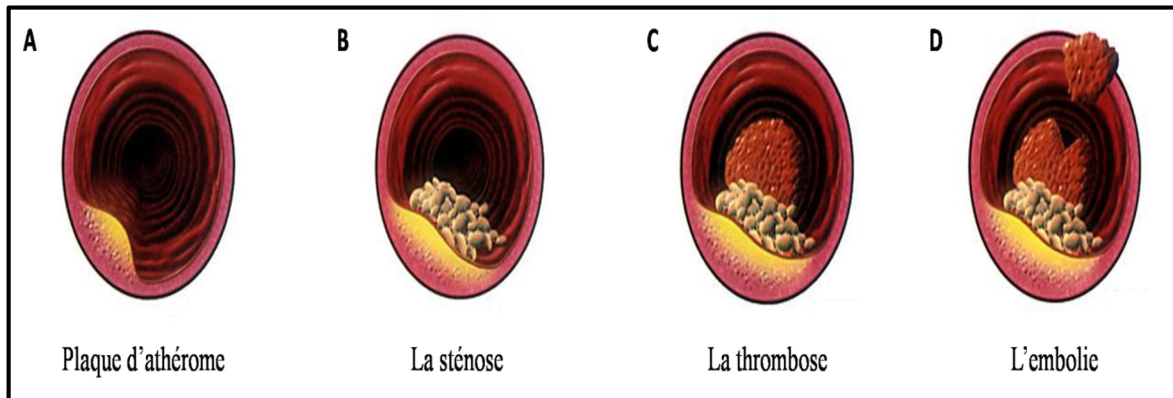


Figure 4 : Évolution de la plaque d'athérosclérose (Lassant, 2005).

1-2-4- Localisations préférentielles des lésions d'athérosclérose

L'athérosclérose se développe particulièrement au niveau des zones de contrainte mécanique, c'est-à-dire les branches de division, les bifurcations et les courbures artérielles. Elle se développe également particulièrement au niveau des artères soumises à contrainte mécanique externe, comme les artères coronaires péricardiques soumises aux mouvements de la systole ventriculaire.

L'athérosclérose peut toucher les grosses et les moyennes artères du cerveau, du cœur, des reins et des jambes. Par ordre de fréquence décroissante, l'athérome se développe plus souvent au niveau (Yvette et al., 2010):

- de l'aorte abdominale, à l'origine de la survenue d'anévrismes de l'aorte abdominale ;
- des artères coronaires, responsable des cardiopathies ischémiques, dont l'IDM ;
- des artères des membres inférieurs, à l'origine des thromboses veineuses ;

- des artères cervicales à destinée encéphalique, carotide, sous-clavière et vertébrale, à l'origine des accidents vasculaires cérébraux (AVC) ;
- des artères rénales, responsable d'HTA et d'insuffisance rénale.

2- Infarctus du myocarde

2-1-Définition

L'IDM est une nécrose systématisée d'une zone plus ou moins étendue du muscle cardiaque liée à une hypoxie prolongée, 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 (Riesen, 2008). 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 (Yvette et al., 2010).

2-2-Données épidémiologiques

Selon l'OMS, les maladies cardiovasculaires sont la première cause de décès au monde, spécifiquement dans le monde occidental. L'OMS a estimé que 17,1 millions de personnes sont décédées de maladies cardiovasculaires en 2012, ce qui représente 31 % du nombre total de décès. Parmi ces décès, 7,4 millions sont dus aux cardiopathies coronariennes et 6,7 millions à un AVC (OMS, 2015).

Dans le monde, les taux de mortalité cardiovasculaire sont plus élevés dans les pays du nord et de l'est de l'Europe, intermédiaire en Amérique du nord, plus faibles en Europe du sud, en Chine et au Japon, transition épidémiologique en cours dans les pays en voie de développement, avec augmentation de la prévalence et de l'incidence des maladies athéromateuses. Ces variations sont plus liées à la diversité des facteurs environnementaux et des habitudes alimentaires qu'à des différences génétiques (Lloyd-Jones et al., 2010). À noter qu'aux États-Unis et en Europe de l'ouest, les complications de l'athérosclérose ont diminué de 30 % ces trente dernières années à la fois grâce aux progrès de la prévention des facteurs de risque et aux progrès des thérapeutiques à la fois médicamenteuses et interventionnelles (Mozaffarian et al., 2015).

En 2011, aux États-Unis, le taux global de décès imputables aux maladies cardiovasculaires était de 229,6 pour 100 000 américains correspondant à 275,7 pour les hommes et 192,3 pour les femmes. Plus de 2150 américains meurent de maladies cardiovasculaires chaque jour, une moyenne de 1 décès toutes les 40 secondes (Mozaffarian et al., 2015).

En France, les MCV constituent la deuxième cause de mortalité avec environ 147 000 décès chaque année, après les 154 000 décès par cancer. L'incidence de la maladie est plus élevée dans le nord de la France que dans le sud (Gabet et al., 2014).

Au Canada, l'athérosclérose est la principale cause de maladies cardiovasculaires et de mortalité. Quelle que soit la forme de l'athérosclérose, elle serait la cause d'un décès sur cinq au Canada. La moitié de ces décès, 10 % de tous les décès au Canada, sont imputables aux crises cardiaques et 7 % aux AVC (INSPQ, 2012).

En Algérie, environ 26,1 % des décès sont liés aux pathologies du cœur, se positionnant ainsi comme première cause de mortalité (Bulletin d'information n° 4 de la délégation de l'UE en Algérie, 2014). Selon une enquête réalisée par l'OMS en 2008, les maladies non transmissibles représentent 32,8 % des causes de mortalité en Algérie, les pathologies cardiovasculaires viennent en tête dans cette catégorie, additionnée à l'hypertension artérielle, elles représentent 38 % des cas de mortalité. Elles sont suivies par les cancers (16 %), les maladies respiratoires chroniques (7,6 %), les autres maladies non transmissibles (12 %) et le diabète sucré (7,4 %) (OMS, 2011).

2-3-Facteurs de risque

Les principales études n'ont pu mettre en évidence une cause univoque ni de la formation de la plaque d'athérosclérose ni du mécanisme de survenue de ces complications. Elles ont par contre permis d'individualiser un certain nombre de variables prédictives, variables qu'il est convenu d'appeler facteurs de risque de l'athérosclérose. Parmi les facteurs de risque identifiés pour l'athérosclérose, certains sont aujourd'hui bien connus et peuvent être classés en facteurs non modifiables (constitutionnels) et facteurs modifiables (environnementaux), cependant de nouveaux FDR sont en cours de validation (Riesen, 2008).

2-3-1- Facteurs constitutionnels

➤ **Sexe**

Le risque de développer des maladies cardiovasculaires est plus élevé chez les hommes que chez les femmes, ayant conduit à l'hypothèse selon laquelle l'œstrogène a un effet protecteur chez les femmes (Barrett-Connor, 2009), bien que cette hypothèse soit controversée par le fait que le traitement avec l'œstrogène chez des femmes en préménopause n'a pas réduit le risque des maladies cardiovasculaires chez ces dernières (O'Donnell et al., 2010). La diminution du risque chez les femmes pourrait être la conséquence des concentrations plasmatiques de HDL plus élevées par rapport aux hommes du même âge (Yvette et al., 2010). Après la ménopause, le niveau de risque chez cette dernière rejoint très progressivement celui de l'homme (Boustani, 2012).

➤ **Âge**

Le risque des maladies cardiovasculaires augmente avec l'âge. Ce risque devient significatif à partir de 50 ans chez l'homme et 60 ans chez la femme (Herpin et al., 2003). En plus, 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 (O'Donnell et al., 2010).

➤ **Antécédents familiaux et hérédité**

Des antécédents familiaux (ATCF) 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 (Herpin et al., 2003).

2-3-2- Facteurs environnementaux

➤ **Tabac**

Il s'agit d'un facteur de risque bien établi, quel que 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 en Amérique du nord. Le risque relatif de maladie coronaire augmente de 3,6 (homme) et 4,7 (femme) par le seul tabagisme (Verdugo et al., 2013).

➤ **Dyslipidémies**

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

– **L’hypercholestérolémie** qui est le principal facteur de risque de l’athérome. Il existe une relation curvilinéaire entre le taux de cholestérol plasmatique et la morbi-mortalité cardiovasculaire. Le risque relatif est multiplié par 2 lorsque le cholestérol passe de 2 à 2,5 g/l et multiplié par 3 entre 2,5 et 3 g/l. Une réduction de 10 % du taux de cholestérol total entraîne une réduction de 25 % du risque de maladie cardiovasculaire à 5 ans (Boustani, 2012).

– **L’hyperLDLémie** : il existe une relation linéaire entre le risque cardiovasculaire et le taux de LDL cholestérol ; plus le taux de LDL est élevé, plus le risque est élevé. Une réduction de 1 mmol/l (40 mg/dl) de LDL entraîne une réduction de 20 % des événements cardiovasculaires (Descamps et al., 2012 ; Kazlauskienė et al., 2015).

– **L’hypoHDLémie** : le HDL permet le transport reverse du cholestérol et son élimination. Une augmentation du HDL de 0,01 g/l entraîne une diminution de 2 % du risque coronarien ; à l’inverse un HDL < à 0,35 g/l doit être considéré comme un facteur de risque (Kazlauskienė et al. 2015 ; Descamps et al., 2012).

– **L’hypertriglycéridémie** : la relation entre triglycérides et risque coronarien existe, mais est largement dépendante de l’effet des autres facteurs de risque souvent associés (obésité, diabète, hypercholestérolémie, hypertension artérielle) (Descamps et al., 2012).

➤ **Hypertension artérielle**

L’hypertension artérielle est un FDR cardiovasculaire indiscutable. L’augmentation des chiffres de pression systolique comme diastolique est à considérer. Il existe une relation linéaire très étroite entre les chiffres de pression artérielle, qu’ils soient systoliques ou diastoliques, et le risque d’évènement cardiovasculaire, en particulier l’infarctus. Plus la pression est élevée, plus le risque est élevé. Inversement, il a été montré au cours de nombreux essais thérapeutiques que toute diminution de la pression artérielle s’accompagnait d’une diminution du risque cardiovasculaire (Navar-Boggan et al., 2014 ; Sonou, 2015).

➤ 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 (Puel et al., 2004 ; Darmon, 2010). 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.
- Le diabète de type II multiplie par 2 à 3 le risque d'insuffisance coronaire, d'ischémie myocardique silencieuse, d'accidents vasculaires cérébraux chez les hommes. Chez les femmes, l'existence d'un diabète multiplie ces risques par un facteur 3 à 5 (Szwed, 2015).

➤ 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. Le risque de surmortalité est parallèle à l'importance de la surcharge pondérale (Menu, 2002). L'obésité est également souvent associée à d'autres facteurs de risque comme l'HTA, diabète ou dyslipidémie. 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 (Boustani, 2012).

➤ Sédentarité

Un manque d'exercice augmente le risque de maladie coronarienne, indépendamment des autres facteurs de risque (Ruiz, 2002). 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 (Herpin et al., 2003). 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. 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 (Yvette et al., 2010)

2-3-3- Autres facteurs

➤ Facteurs nutritionnels

Le régime alimentaire est un déterminant important du risque coronarien. En 2014, dans une cohorte de 7 216 participants à risque cardiovasculaire élevé, un profil alimentaire caractérisé par une consommation plus élevée de légumes, fruits, noix, céréales, légumineuses, huile d'olive et pomme de terre, était associé avec un plus faible taux de mortalité toutes causes confondues (0,59 ; 95 % IC : 0,40-0,88) (Gonzalez et al., 2014). Une étroite corrélation entre les taux de mortalité coronarienne et la consommation de graisses saturées était aussi rapportée (Williams et al., 2013).

➤ Homocystéine

L'Hcy est un acide aminé soufré issu du catabolisme de la méthionine ou de la cystathionine. L'hyperhomocystéinémie est décrite comme facteur de risque et de sévérité de maladies thromboemboliques veineuses et des maladies artérielles athéroscléreuse telles que les maladies coronariennes ou les accidents vasculaires cérébraux ischémiques (Cacciapuoti et al., 2011). Les valeurs limites recommandées pour l'homocystéine varient de 10 à 16 mmol/l (Ruiz et al., 2002). Les concentrations d'Hcy peuvent augmenter de manière secondaire à des facteurs physiologiques, environnementaux ou pathologiques divers tels que l'insuffisance rénale (Perna et al., 2012), on définit aussi les étiologies d'hyperhomocystéinémies métaboliques reposant sur des facteurs nutritionnels (déséquilibre du statut en folates, vitamines B12, B2 et B6), ou génétiques par mutations des gènes codant pour les enzymes du métabolisme de l'Hcy (Veyrat-Durebex et al., 2013).

Le traitement vitaminique baisse les taux d'homocystéine, mais il n'existe pas de preuves expérimentales que ce traitement réduit la survenue d'évènement cardiovasculaire (Zhou et al., 2012).

➤ Facteurs thrombogéniques

Un grand nombre de facteurs pro-thrombotiques 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. Le taux de globules blancs et la concentration du 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 anti-fibrinolytique. Les traitements antiplaquettaires se sont montrés capables de réduire la survenue de récurrence d'IDM et la mortalité cardiaque chez les patients ayant une maladie coronarienne préexistante (Thibodeau-Jarry et al., 2013).

➤ **Enzyme de conversion de l'angiotensine**

L'implication de l'enzyme de conversion de l'angiotensine dans la formation d'angiotensine II et la dégradation de la bradykinine, a permis de la placer parmi les facteurs d'intérêt clinique des maladies cardiovasculaires et de l'hypertension. Un taux élevé de l'ECA provoque une vasoconstriction chronique ou potentialise la réponse aux stimuli vasoconstricteurs et inhibe la production de molécules vasodilatatrices. Ainsi, l'utilisation des inhibiteurs de l'ECA en clinique est devenue courante (Metta et al., 2015).

➤ **Molécules de l'inflammation**

Un grand nombre d'évidences soutient l'idée que l'inflammation chronique à travers une variété de mécanismes joue un rôle important dans l'initiation, la progression et l'aggravation de l'IDM (Gaceb et al., 2014).

La relation entre les concentrations de la protéine C réactive (CRP) qui est un marqueur et un activateur de l'inflammation et de l'IDM ; est décrite dans de nombreuses études épidémiologiques. Un taux de CRP > 1,5 mg/l chez l'homme sain et > 3,8 mg/l chez la femme ménopausée majorerait le risque cardiovasculaire. De même, un taux de CRP > 3 mg/l chez un patient coronarien majore le risque de récurrence (Ridker et al., 2002).

Plusieurs études cliniques portées sur les marqueurs précoces de la réponse inflammatoire ont montré que les patients présentant une production accrue de l'interleukine-6 (IL-6) immédiatement après le stenting coronaire ont un risque plus élevé de resténose (Xia et al., 2012).

De même, la reperfusion myocardique post ischémique peut induire une réponse inflammatoire caractérisée par une augmentation de la production du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α) responsable d'une mort cellulaire, et une hyperperméabilité micro vasculaire (Kin et al., 2008).

➤ **Facteurs psychosociaux**

Plusieurs aspects du comportement (anxiété, dépression, stress) sont associés aux coronaropathies. Dans la plupart des pays, un statut socio-économique bas est associé à des taux plus élevés de mortalité totale aussi bien que coronarienne (Boustani, 2012).

Chez la femme, le facteur de risque du stress psychosocial a un impact aussi important que le diabète, l'hypertension, l'hypercholestérolémie ou le tabagisme. Les associations entre plusieurs facteurs psychosociaux et l'incidence augmentée de la maladie coronarienne ont été établies ; ainsi, un surmenage professionnel et un sentiment de frustration multiplient le risque coronarien par 3,4. La dépression nerveuse survenant à la suite d'un IDM est associée à un risque augmenté de récurrence d'IDM et de mortalité, indépendamment de la sévérité de la maladie (Yvette et al., 2010).

➤ **Facteur génétique**

L'athérosclérose est une maladie multifactorielle dont environ 40 % sont attribués à des facteurs génétiques et 60 % à des facteurs environnementaux. De nombreux projets portant sur l'importance des SNP (single nucleotide polymorphism) sont en cours. Plus de 150 marqueurs génétiques, localisés sur plus de 80 gènes au moins et montrant une association avec la maladie coronarienne ont été publiés (Cullen et al., 2007).

Dans le cadre du consortium européen cardiogénique, les chercheurs ont identifié une nouvelle région du génome humain situé sur le chromosome 6 au sein de laquelle plusieurs variations génétiques augmenteraient le risque d'IDM. Précisément deux des gènes identifiés codent pour des lipoprotéines, connus pour être impliqués dans le métabolisme du cholestérol, mais dont leur rôle dans l'IDM n'est pas clairement défini (Tregouet et al., 2009). Ces résultats pourraient orienter vers de nouvelles pistes de recherche sur les mécanismes reliant le cholestérol au risque d'infarctus.

L'un des challenges consiste à identifier les polymorphismes génétiques fréquents qui indépendamment peuvent ne conférer qu'un risque modeste, mais qui, collectivement, peuvent donner un profil à haut risque. Cet aspect multifactoriel rend difficile l'étude interindividuelle de la susceptibilité à ces pathologies.

3- Les apolipoprotéines

Les lipides constituent une famille hétérogène de molécules insolubles dans les milieux biologiques aqueux. Ils sont véhiculés à travers les divers compartiments extracellulaires de l'organisme (plasma, lymphe et liquide interstitiel) liés à des protéines, formant ainsi les lipoprotéines. La partie protéique est appelée apolipoprotéine ou, plus simplement apoprotéine ou, Apo (figure 5) (Lagrost et al., 2005).

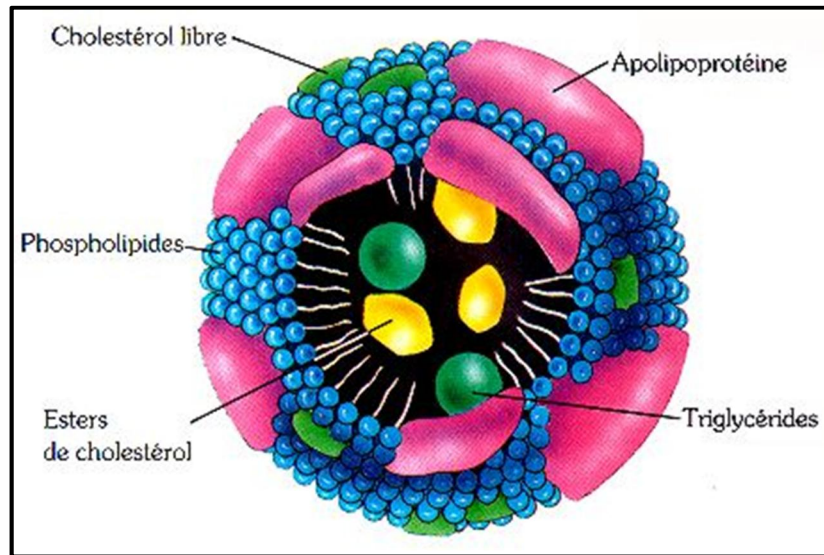


Figure 5 : Composition des lipoprotéines (Lagrost et al., 2005)

3-1- Classification des apolipoprotéines

Les apolipoprotéines sont une grande famille protéique présentant des similarités de fonctions, de structures et de séquences. Elles ont des origines communes et ont évolué différemment au cours du temps. Les apoprotéines ont été divisées en quatre principales classes (A, B, C, E) (tableau 1) selon la nomenclature proposée par Alaupovic (1972) qui les classifie selon le degré d'homologie de leur séquence en acides aminés. Il existe d'autres apoprotéines humaines comme les Apos H, D, F, G, J, L, M ou SAA (Tableau 2) (Bolanos-Garcia et al., 2003).

De plus, les Apos peuvent être différenciées en deux classes, les échangeables et les non échangeables, suivant leur caractère de solubilité ou d'insolubilité dans le milieu. Les ApoB sont des molécules insolubles en milieu aqueux, donc non échangeables, qui restent liées à la lipoprotéine pendant tout le métabolisme de cette dernière. Les Apos A, C, E sont solubles en milieu aqueux, et peuvent s'échanger entre les différentes classes de lipoprotéines (Lagrost et al., 2005).

**Tableau 1 : Caractéristiques des principales lipoprotéines plasmatiques humaines
(Lagrost et al. 2005, Duran et al., 2011)**

(chylo : chylomicrons, + : active, - : inhibe, TRC : Transport reverse du cholestérol, TG : triglycérides)

Nom Apo	Locus génique	Nombre d'AA	PM (kDa)	Principaux tissus d'expression	Distribution lipoprotéique	fonctions
A1	11q23	243	28	Foie, intestin	HDL, chylo	+LCAT,+CETP,+PLTP TRC, structure
A2	1q21-q23	77	17	Foie, intestin	HDL, chylo	-LCAT,+HL,+CETP, TRC, structure
A4	11q23	376	46	Foie, intestin	HDL, chylo	+LCAT, +CETP, TRC, Métabolisme des lipoprotéines riches en TG
A5	11q23	368	39	Foie	HDL, chylo, VLDL	Métabolisme des lipoprotéines riches en TG
(a)	6q26-27	880- 4000	280-800	Foie	Lp (a)	Anti-Fibrinolytique
B48	2p23-p24	2152	260	Intestin	Chylo, remnant	Structure, sécrétion Chylo, ligand B48R
B100	2p23-p24	4536	550	Foie	VLDL, LDL, IDL	Structure, sécrétion VLDL, ligand LDLR
C1	19q12-q13	56	7,6	Foie, intestin	HDL, chylo, VLDL	+LCAT, -CETP, -HP
C2	19q12-q13	79	8,9	Foie, intestin	HDL, chylo, VLDL	+LPL
C3	11q23	79	8,7	Foie, intestin	HDL, chylo, VLDL	-LPL, +LCAT
C4	19q12-q13	97	11	Foie	VLDL	-LPL
E	19q12-q13	299	34	Foie, cerveau, macrophage	HDL, VLDL, IDL, chylo, remnant	Ligand LDLR et LRP

Tableau 2 : Caractéristiques des autres lipoprotéines (Bolanos-Garcia et al. 2003 ; Duran et al., 2011

(chylo : chylomicrons, + : active, - : inhibe, TRC : Transport Reverse du Cholestérol, TG : triglycérides)

Nom Apo	Locus génétique	Nombre d'AA	PM (kDA)	Principaux tissus d'expression	Distribution lipoprotéique	Fonctions
F	12q13.3	162	29	Foie	HDL, VLDL, LDL	-CETP
D (A3)	3q26.2	169	29	Foie, rate, intestin, rein, pancréas, cerveau	HDL, VLDL, LDL	TRC
G		800	72		HDL	inconnue
H	17q23-24	326	54,2	Foie, placenta	HDL, VLDL	Cible des auto-anticorps du syndrome anti-phospholipides
J	8p21	499	80	Foie, cerveau	HDL	Anti-inflammatoire
L	22q13.1	371	42	Foie, pancréas	HDL	Facteur lytique du trypanosome
M	6p21.33	188	21	Foie, rein	HDL, VLDL, LDL, chylo,	TRC
N	Chez le porc, bovin, Pseudogène humain 12q13.3	254	12	Foie, ovaire, testicule	HDL, LDL	Stéroïdogénèse, immunorégulation
R	Chez le porc		23	Foie, rate	HDL, VLDL	Synthèse lipoprotéines
SAA	11p15.1	122	12	Foie	HDL, chylo	-LCAT, TCR, inflammation
T	/	/	/	/	HDL	Post traumatique

3-2- Rôle des apolipoprotéines

Les apolipoprotéines exercent plusieurs fonctions (Duran et al., 2011):

- permettent la formation et la stabilisation des particules lipoprotéiniques ;
- jouent un rôle fondamental dans le transport sanguin des lipides ;
- solubilisent les lipides dans le milieu aqueux du plasma ;
- servent de cofacteurs d'enzymes impliquées dans le métabolisme des lipoprotéines,
- servent de ligands pour les récepteurs cellulaires.

3-3- Apolipoprotéine A1

Les Apo A regroupent 5 sous-unités différentes numérotées de 1 à 5. L'Apo A1, sur laquelle nous avons focalisé notre étude, étant largement majoritaire.

3-3-1- Structure et synthèse de la protéine Apo A1

La protéine Apo A1 est produite principalement par le foie et l'intestin. L'Apo A1 se présente sous forme d'une simple chaîne polypeptidique de 28 kDa (Nagao et al., 2014). La séquence primaire de l'Apo A1 présente 243 acides aminés contenant dix répétitions en tandem conservées dans la famille des apolipoprotéines. Certaines de ces répétitions sont impliquées dans la formation d'hélice α de 11 ou 22 résidus séparés par une proline, ces structures sont très présentes dans les apolipoprotéines (Sean et al., 2007, Philips et al., 2013).

En 2006, Ajees et al. ont déterminé la séquence complète de l'Apo A1, la structure tertiaire de l'Apo A1 présente un domaine N-terminal (de 1 à 98 acides aminés) dont les 43 premiers acides aminés sont essentiels pour la stabilisation de la structure de la protéine, un domaine central (de 100 à 186 acides aminés) impliqué dans l'activation de la lécithine cholestérol acyl-transférase (LCAT) et enfin un domaine C-terminal (de 187 à 243 acides aminés) qui joue un rôle important dans la liaison aux lipides et ainsi à la formation des HDL (Nagao et al., 2014 ; Mei, 2015)

Environ 5 à 10 % de l'Apo A1 plasmatique humaine se trouve sous la forme libre, non-associés aux lipoprotéines. Il s'agit de la fraction synthétisée directement par le foie et l'intestin ou issue de la dissociation des HDL riches en lipoprotéines (Sean et al., 2007 ; Mei, 2015).

3-3-2- Concentrations de l'Apo A1

Les Apo A1 sont mesurées par immunoturbidimétrie, cependant, en cas d'hypertriglycéridémie (sérum lactescent), il est préférable d'utiliser la technique d'immunodiffusion radiale. Le seuil des taux de l'Apo A1 est > 1.20 g/l et est plus élevé chez la femme, jusqu'à la ménopause (Abadi et al., 2004).

L'Apo A1 diminue au cours des hypertriglycéridémies et surtout d'affections hépatiques graves par défaut de synthèse secondaire à l'insuffisance hépatique. En revanche, elle augmente dans les hyper- α - lipoprotéïnémie familiales, au cours de la prise modérée d'alcool, ainsi que de contraceptifs oraux.

3-3-3- Rôle de la protéine Apo A1

L'Apo A1 a un rôle structural majeur, elle constitue la fraction protéique majoritaire des HDL (70 %). Elle entre pour une part bien moindre dans la composition des chylomicrons. Elle est également activatrice de plusieurs enzymes intervenants dans l'estérification du cholestérol associé au HDL, dans l'efflux cellulaire du cholestérol et dans le TRC qui ramène en circuit et au foie le cholestérol non utilisé par les cellules des tissus, exerçant un effet protecteur contre l'athérosclérose. L'Apo A1 également interagit avec différents récepteurs pour effectuer des échanges lipidiques entre lipoprotéines et tissus.

➤ Apo A1 et estérification du cholestérol

Les HDL natives, ou HDL discoïdales, ou pré β HDL sont les accepteurs initiaux du cholestérol cellulaire. Ce sont des lipoprotéines rudimentaires constituées de phospholipides, du cholestérol, de l'Apo A (principalement l'Apo A1), de l'Apo E et de l'Apo C (Apo C2 en particulier) (Gautier et al., 2011). Des pré β HDL sont synthétisées dans le foie et à moindre degré dans l'intestin. Elles résultent également du catabolisme des chylomicrons par la lipoprotéine lipase (LPL). Les pré β HDL s'enrichissent en molécules de cholestérol qu'elles soustraient aux cellules périphériques et aux lipoprotéines chylomicrons et VLDL (figure 6). Les HDL discoïdales se transforment en particules sphériques (HDL3) via l'action de la LCAT stimulée par son cofacteur naturel, l'Apo A1. La LCAT estérifie le cholestérol à la surface de la HDL discoïdale, ces esters de cholestérol (EC) migrent alors au centre de la HDL pour la rendre de plus en plus sphérique donnant la HDL3 (Duran et al., 2011).

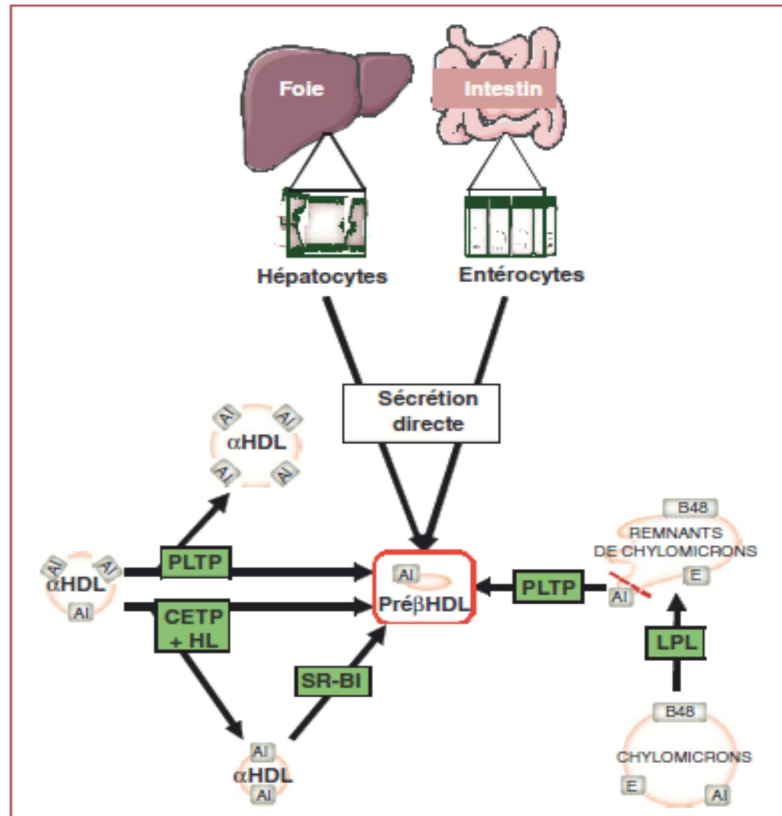


Figure 6 : Formation des préβHDL (Gautier et al., 2011).

➤ Apo A1 et le transport reverse du cholestérol

Les HDL3 à leur tour sont capables de capter des molécules de cholestérol membranaire. Les HDL3, sous l'influence de la protéine plasmatique de transfert des phospholipides (PLTP : Phospholipid transfer protein) activé par l'Apo A1, se transforment en HDL de plus en plus riche en EC, c'est les HDL2 de densité plus légère et de diamètre plus grand que les HDL 3 (Rader, 2004).

Les EC sont transférés des HDL2 aux lipoprotéines plus légères (principalement VLDL/IDL et LDL) en échange de triglycérides à travers une réaction catalysée par la protéine de transfert des esters de cholestérol (CETP : cholesteryl ester transfer protein) qui est à son tour activée par l'Apo A1. Les EC ainsi transférés aux LDL et aux VLDL court-circuitent le TRC et retournent alors au foie via le R-LDL (Gautier et al., 2011).

Par ailleurs, certaines des HDL2 enrichies en TG, suite à l'action des CETP, sont reconverties en HDL3 ou en préβHDL, alors que d'autres sont captées par le foie ou un tissu stéroïdogénique, par l'intermédiaire de récepteurs qui reconnaissent l'Apo A1 présente dans la structure des HDL. Le cholestérol ainsi retourné au foie sera soit éliminé

dans la bile ou dégradé en acides biliaires, alors que dans les tissus stéroïdogéniques, le cholestérol sera transformé en hormone stéroïdienne (figure 7). Ainsi les HDL se retrouvent à nouveau en circulation et redeviennent disponibles pour recevoir des EC (Philips et al., 2013)

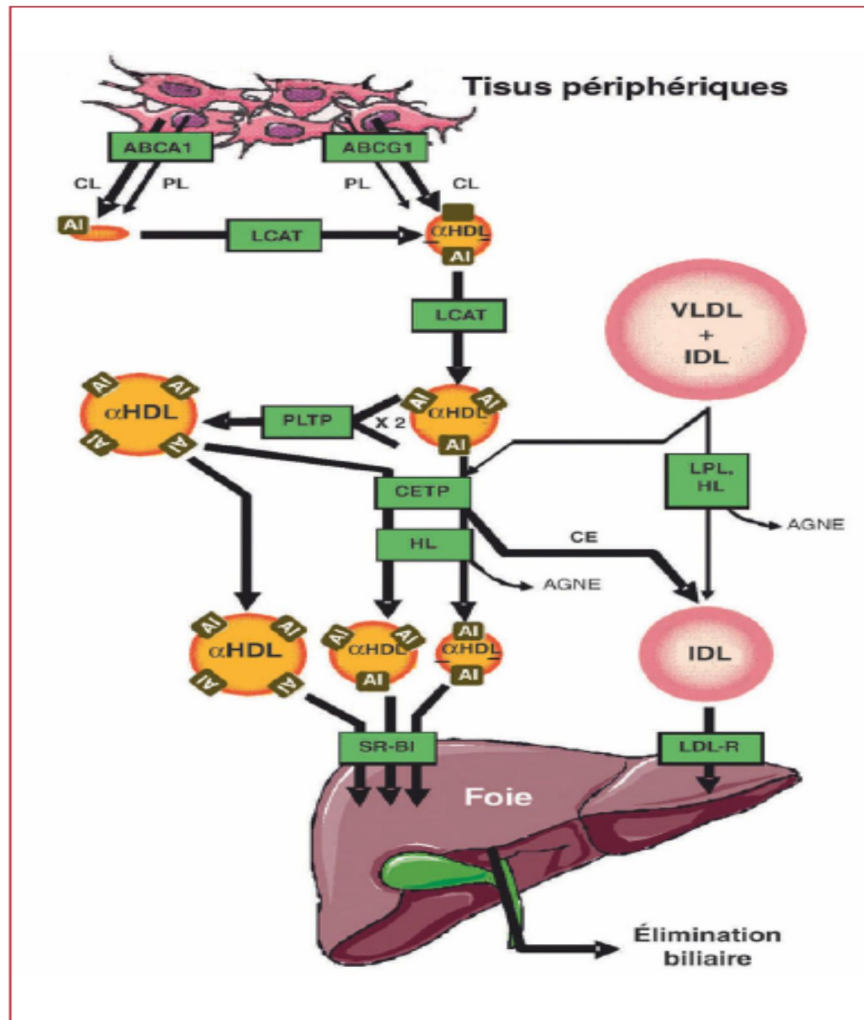


Figure 7 : Transport réverse du cholestérol (Gautier et al., 2011).

➤ Apo A1 et l'efflux du cholestérol

La HDL en déficit du cholestérol libre (CL) à sa surface, suite à l'action de la LCAT, acquière la capacité de retirer le cholestérol en excès des cellules périphériques via l'interaction de l'Apo A1 avec les récepteurs impliqués dans l'efflux du cholestérol cellulaire (figure 8) :

- Le récepteur membranaire ABCA1 (ATP-binding cassette-A1) qui en interagissant avec l'Apo A1 joue un rôle primordial et exclusif dans la phase initiale d'efflux de cholestérol vers les préβHDL.

- Le transporteur ABCG1, contrairement à ABCA1, ne lie pas directement les lipoprotéines acceptrices et possède une spécificité pour les HDL2 matures de grande taille. Le transporteur ABCG1 n'interviendrait donc pas au niveau des phases précoces de l'efflux mais contribuerait à la poursuite de l'enrichissement des HDL en cholestérol d'origine périphérique.
- Le récepteur SR-B1 (scavenger receptor B1) en reconnaissant l'Apo A1 présente dans les HDL matures, peut contribuer à l'efflux du cholestérol cellulaire en favorisant l'ancrage des HDL à la membrane plasmique des hépatocytes ou des cellules des tissus stéroïdogéniques (Duran et al., 2011; Gautier et al., 2011)

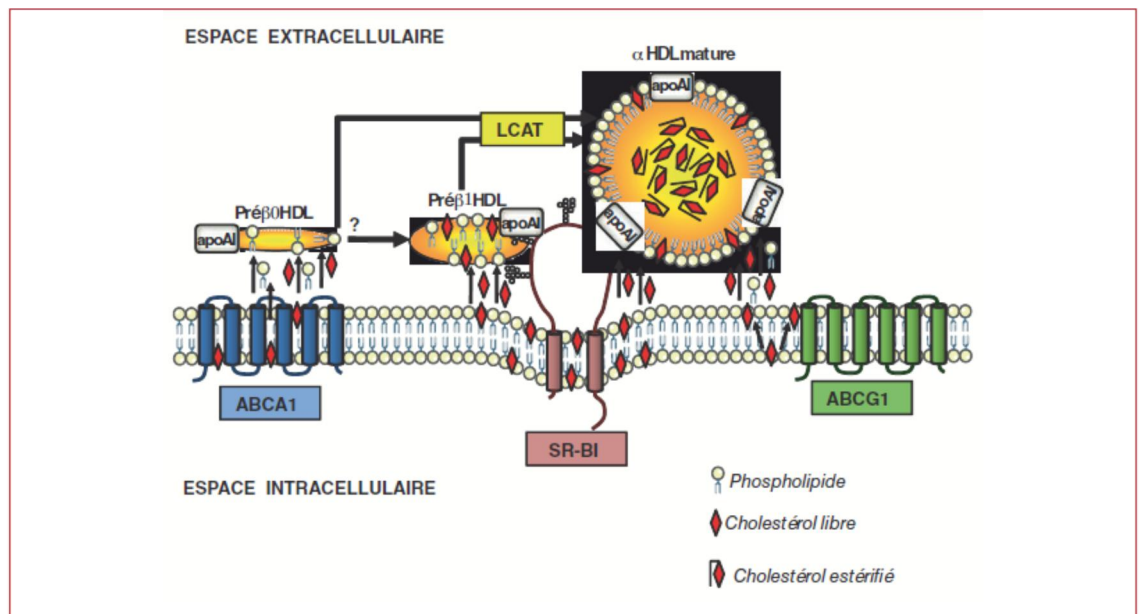


Figure 8 : Efflux du cholestérol vers les HDL (Gautier et al., 2011).

➤ Apo A1 et endocytose hépatique des HDL

Les EC des HDL2 pouvant pénétrer à l'intérieur des hépatocytes sans endocytose et dégradation de la particule lipoprotéique, cependant il a été trouvé que les HDL circulantes peuvent être retirées par le foie de la circulation par endocytose médiée par un récepteur spécifique. Il s'agit de la sous-unité β de l'ATP synthase mitochondriale exprimée de manière ectopique à la surface des hépatocytes identifiée comme un récepteur de haute affinité pour l'Apo A1. La liaison de l'Apo A1 à la sous unité β stimule l'activité ATPase et donc la formation d'ADP qui favorise l'endocytose de particules HDL entières. Ainsi, les EC sont hydrolysés ; le cholestérol libre peut être recyclé dans d'autres lipoprotéines utilisées pour la formation des hormones ou éliminé sous forme de sels biliaires (figure 9) (Philips et al., 2013).

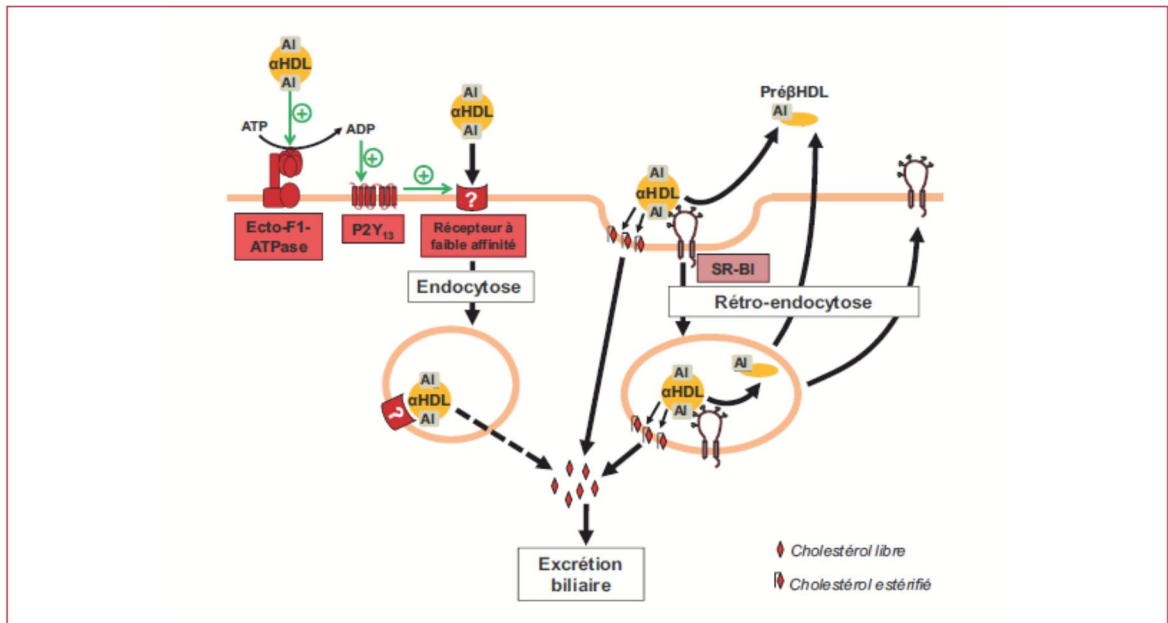


Figure 9 : Endocytose hépatique des HDL (Gautier et al., 2011).

3-3-4- Gène de l'Apo A1

Le gène de l'Apo A1 est localisé sur le bras long du chromosome 11 entre les positions 23 et 24 (11q23-q24) (figure 10) (Bhatia et al., 2006). La séquence complète de l'ADNc de l'Apo A1 contient 965 nucléotides qui englobe la séquence complète de la préproapolipoprotéine A1, en plus des 87 nucléotides du côté 5' de la région non codante et 75 nucléotides du côté 3' de la région non codante (Seilhamar et al., 2009).

La région codante du gène de l'Apo A1 est interrompue par 3 introns de 197, 187, et 588 pb respectivement. L'exon 2 code pour la majeure partie du propeptide, alors que l'exon 3 est responsable de la transcription d'une partie du propeptide et de certains acides aminés de la partie terminale et enfin l'exon 4 code pour les derniers 200 acides aminés de la partie C-terminale. Ce dernier exon contient 6 séquences de 66 pb répétées en tandem (Mooradian et al., 2004).

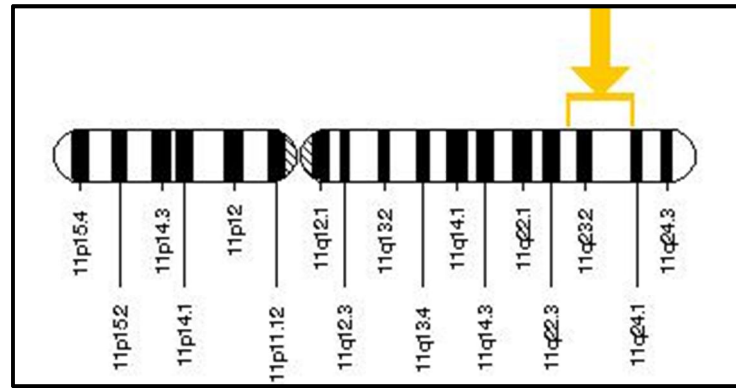


Figure 10 : Localisation du gène de l'Apo A1 (Bhatia et al., 2006).

Le gène de l'Apo A1 appartient à une superfamille de gène regroupant les gènes codants pour des apolipoprotéines interchangeables au sein des lipoprotéines. Cette propriété est issue de l'évolution (duplication, mutation) d'un même gène ancestral. Le locus du gène de l'Apo A1 se trouve à proximité du gène de l'Apo C3 et de l'Apo A4 (figure 11). Le complexe multigénique *Apo A1*, *Apo A4* et *Apo C3* est soumis à un polymorphisme qui a été associé à des altérations du métabolisme lipidique (Sediri et al., 2011 ; Ding et al., 2012)

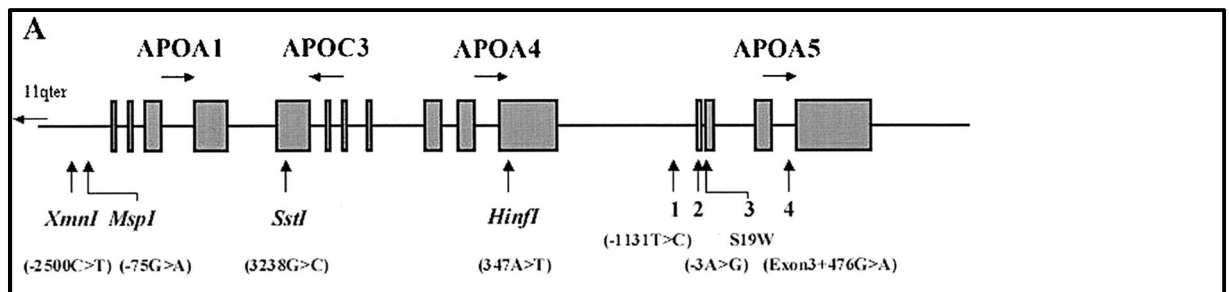


Figure 11 : Localisation et structure du complexe multigénique *Apo A1/Apo A4/ Apo C3* (Sediri et al., 2011)

3-3-5- Le polymorphisme -75 G/A du gène de l'Apo A1

Différentes variantes du gène de l'Apo A1 peuvent modifier l'expression du gène et ainsi affecter les concentrations de la protéine Apo A1 et en l'occurrence les taux du cholestérol HDL. Parmi ces mutations, le polymorphisme de restriction -75 G/A dans le promoteur du gène de l'Apo A1 qui a été identifié. Il s'agit d'une substitution d'une guanine par une adénine (G/A) en position -75 pb du point d'initiation de la transcription. Cette transition abolit un site de restriction pour l'enzyme *MspI* (Pulkinine, 2000).

3-3-6- Apo A1 et maladies cardiovasculaires

Un des principaux intérêts de l'Apo A1 en biologie clinique reste l'estimation du risque cardiovasculaire. En effet, l'Apo A1 est représentative quantitativement des HDL, ainsi il lui est attribué un effet protecteur à des taux élevés d'Apo A1 circulante. Le rapport Apo B/Apo A1 est le meilleur discriminateur pour délimiter le niveau de risque. Son augmentation, tout comme le quotient LDL/HDL est corrélé de façon positive aux maladies coronariennes, mais l'Apo A1 semble être un bon élément d'évaluation globale du risque cardiovasculaire : sa diminution signe un risque supplémentaire (Bhatia et al., 2006 ; Uehara et al., 2014).

3-3-7- Autres mutations du gène de l'Apo A1

Plusieurs mutations et délétions du gène de l'Apo A1 (tableau 3) sont la cause d'une diminution de la production de l'Apo A1, d'un dysfonctionnement de la protéine ou d'une augmentation du catabolisme de cette dernière. Les mutations sévères (non-sens, réarrangement génomique, change de cadre de lecture) résultent en des maladies cardiovasculaires prématurées. Les mutations mis-sens sont associées à des concentrations détectables de l'Apo A1 et une faible concentration des HDL, résultant en des symptômes cardiovasculaires modérés ou associés à des patients sains sans signes d'athérosclérose (Alexander et al., 2013)

Tableau 3 : Les mutations du gène de l'Apo A1

Variant:	Mutation	Variant	Mutation
Milano	Arg173Cys	Norway	Glu136Lys
Marburg	Lys107Ø		Pro165Arg
Munster2B	Ala158Glu		Pro3His
Giessen	Pro143Arg		Arg10Leu
Munster3A	Asp103Asn		Gly26Arg
Munster3B	Pro4Arg		Asp89Glu
Munster3C	Pro3Arg		Lys107Met
Munster3D	Asp213Gly		Glu139Gly
Munster4	Glu198Lys		Glu147Val
Yame	Asp13Tyr		Ala158Glu
	Asp213Gly		Glu169Gln
			Arg177His

3-3-8- Mimétiques Apo A1 et traitement des maladies cardiovasculaires

Selon les études épidémiologiques, les niveaux plasmatiques élevés de HDL et de l'Apo A1 diminuent le risque de développer des maladies cardiovasculaires (Bhatia et al., 2006). Une nouvelle approche étudiée en cours du développement est l'utilisation d'un peptide qui mime la structure de l'Apo A1 tout en étant protégé des peptidases. Cette approche pourrait permettre l'administration d'un traitement oral (Tardif, 2013).

3-4- Apolipoprotéine A2

L'Apo A2 est la deuxième apolipoprotéine abondante des HDL (20 % de la masse protéique), mais elle peut aussi être associée au chylomicrons et aux VLDL (Alaupovic et al., 1972). L'Apo A2 est présente sous forme d'un homodimère (17kDa) composé de 2 chaînes, de 77 acides aminés chacune, reliées par un pont disulfure ou d'hétérodimère formé avec l'Apo E, D, ou H (Alborn et al., 2006).

L'Apo A2 présente une structure similaire à celle de l'Apo A1 notamment dans l'arrangement et la longueur de ses hélices α . Elle est synthétisée principalement par le foie et sa concentration plasmatique est d'environ 0,5-0,7 g/l (Pearson et al., 2004).

Le gène de l'Apo A2 est situé sur le chromosome 1. Les fonctions physiologiques de l'Apo A2 demeurent encore mal connues. L'Apo A2 entre en compétition avec l'Apo A1 à la surface des HDL, contrebalançant ainsi les effets de l'Apo A1 contre l'athérosclérose en limitant le transport reverse du cholestérol. L'Apo A2 active la LCAT et la CEPT et module l'activité de lipase, notamment en inhibant la HL. L'Apo A2 est capable de réguler le niveau de TG en jouant sur la production de VLDL. Enfin l'Apo A2 ne semble avoir que peu d'intérêt dans les affections cardiovasculaires (Escola-Gil et al., 2000).

3-5- Apolipoprotéine A4

L'Apo A4 est une protéine de 376 acides aminés, d'un poids de 46 kDa. Sa concentration plasmatique est de 1,3-1,6 g/l. L'Apo A4 présente des similarités structurales avec l'Apo A1, notamment au travers des hélices α . L'Apo A4 est synthétisée par le foie et les intestins associées aux chylomicrons (Pearson et al., 2004). Après la lipolyse des chylomicrons, l'Apo A4 se retrouve associée au HDL. Son gène est localisé sur le chromosome 11. L'Apo A4 est impliquée dans divers mécanismes *in vivo* comme la régulation de la prise alimentaire, la protection contre l'oxydation des lipides et

l'athérosclérose, elle peut activer la LCAT et la CETP ainsi que l'efflux de cholestérol et son transport reverse (Remaley et al., 2001).

3-6- Apolipoprotéine A5

L'Apo A5 est une protéine de 368 acides aminés produite par le foie, présentant 48 % de similarité avec l'Apo A4 et possédant plusieurs domaines amphipatiques en hélice. L'Apo A5 de 39 kDa est présente dans les chylomicrons, les VLDL et les HDL (Alborn et al., 2006). L'Apo A5 a un rôle dans le métabolisme des VLDL et des TG et dans la régénération hépatique (Van der Vliet et al., 2001). Une diminution de l'Apo A5 entraîne une augmentation drastique des taux de TG, ce qui la probablement considéré comme un facteur de risque des maladies cardiovasculaires chez quelques populations (Oliveira et al., 2008).

3-7- Apolipoprotéine A3

L'Apo A3 correspond à l'Apo D qui est une protéine retrouvée à la surface des HDL, comme les autres apolipoprotéines, l'Apo D participe au transport de molécules hydrophobes. Elle ne fait pas partie des Apo A car sa structure est néanmoins différente des autres apolipoprotéines : elle ressemble plutôt à celle des lipocalines, une famille de protéine ayant un rôle dans le transport de petites molécules hydrophobes. L'Apo D peut ainsi lier plusieurs molécules, appelées alors ligands, tels que le cholestérol, la progestérone, la prégnénolone, la bilirubine et l'acide arachidonique (Rassart et al., 2000).

4- Enzyme de conversion de l'angiotensine

4-1- Structure de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA ou dipeptidyl dipeptidase A ou Kininase II) est une métalloprotéase à zinc fabriquée dans le foie. Son activité enzymatique est dépendante de la présence d'anions. L'ECA appartient à la famille des carboxypeptidases, et c'est la présence de l'atome de zinc et du chlore qui, modifiant la conformation allostérique du site actif, lui donne sa spécificité pour les substrats dipeptidiques. On lui connaît de nombreux substrats : angiotensine I, bradykinine et enképhaline (Corvol, 2006).

L'ECA existe sous trois formes : une forme membranaire, pourvue de peptide d'ancrage, de PM de 160 kDa ; une forme circulante soluble légèrement plus petite, de PM 140 kDa, et une forme testiculaire de PM 90 kDa (Borah et al., 2011).

La forme somatique de l'ECA contient 1306 acides aminés, parmi lesquels 14 résidus de cystéines et 17 sites de N-glycosylation. La séquence primaire de l'ECA montre deux régions hydrophobes : une séquence de 29 acides aminés se situant à la région N-terminale qui est absente dans la forme mature de l'enzyme et une deuxième séquence hydrophobe de 17 acides aminés localisée pré de la région C-terminal de l'enzyme (Nigel, 1996). Il est suggéré que la forme circulante provient de la forme liée à la membrane des cellules épithéliales.

L'étude de la séquence de l'ECA membranaire met en évidence une structure protéique comportant quatre domaines distincts, un court domaine intracellulaire carboxy-terminal de 24 acides aminés ; un domaine transmembranaire hydrophobe de 20 acides aminés servant d'ancrage de la protéine dans la membrane cellulaire ; deux domaines extracellulaires montés en séries, ayant entre eux une forte homologie (60 %) et possédant chacun un site actif pouvant lier le zinc (Nigel, 1996).

La structure de la forme germinale de l'ECA, exprimée dans les testicules montre un seul domaine des deux domaines extracellulaires de la forme somatique (Borah et al., 2011).

4-2- Distribution de l'ECA

L'ECA est une enzyme ubiquitaire de distribution très large. Elle est présente au niveau de l'endothélium vasculaire, plus particulièrement celui des vaisseaux pulmonaires, de l'endocarde et du cerveau. L'enzyme est aussi exprimée au niveau de l'épithélium des intestins et du tube contourné proximal des reins. Elle est aussi retrouvée dans les cellules mononucléaires, tels que les monocytes, les lymphocytes T et les fibroblastes (Nigel, 1996).

Une forme soluble de l'enzyme a été détectée dans plusieurs liquides biologiques tels que le sérum, le liquide séminal, le liquide amniotique et le liquide cébrospinal.

La forme germinale de l'ECA est exprimée spécifiquement dans les spermatides (Borah et al., 2011)

4-3- Fonctions de la protéine ECA

L'ECA fait partie du système rénine-angiotensine (SRA) en catalysant, dans les poumons, la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II. D'autre part, l'ECA intervient également dans le système Kallikréine-Kinine (SKK) en inactivant la bradykinine (figure 12) (Stankovic et al., 2010)

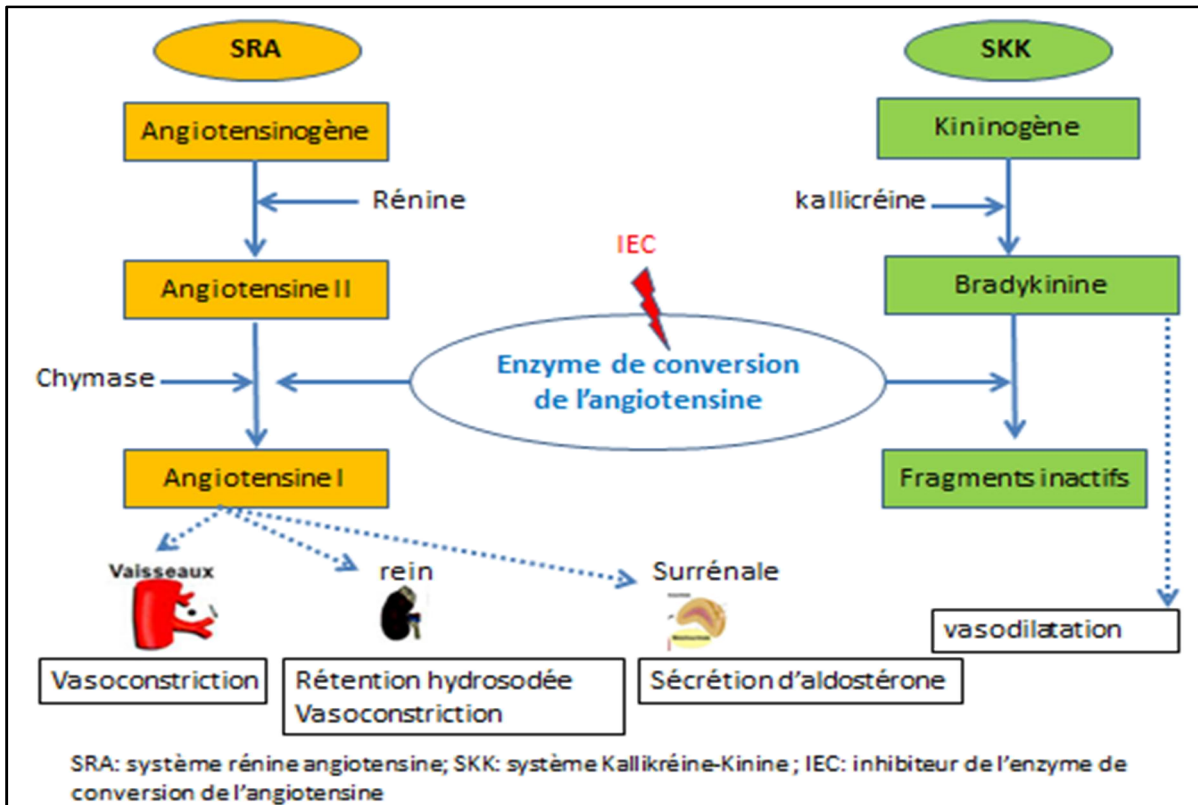


Figure 12 : Fonctions de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

4-3-1- Système rénine-angiotensine

Le SRA consiste en une cascade d'interactions biochimiques aboutissant à la production de l'angiotensine II, octapeptide vasoconstricteur très puissant et l'angiotensine III, heptapeptide qui favorise la sécrétion de l'aldostérone (figure 13) (Stankovic et al., 2010).

L'ECA est un composant important du SRA qui est impliqué dans le maintien de la pression artérielle et l'équilibre hydrominéral par différents mécanismes telles la vasoconstriction, la libération de l'aldostérone suite à une rétention du sodium et de l'eau, la régulation de l'équilibre sanguin intrarénal, la stimulation de la soif et la libération de la vasopressine et des catécholamines (Beth et al., 2008).

Le système rénine-angiotensine existe sous deux formes : une forme circulante dans le sang et tissulaire dans l'espace pérircellulaire de l'interstitium. Le système circulant agit sur les cellules musculaires lisses vasculaires et les fibroblastes, tandis que le système plasmatique a pour cible les cellules endothéliales et les leucocytes circulants (Michel, 2004). Tous les composants nécessaires du SRA (substrats, enzymes et récepteurs) sont présents au niveau de tous les tissus. En outre, la production plasmatique des angiotensines ne présente que 20 % de la production totale des angiotensines, 80 % étant produits dans l'interstitium (Ennezat et al., 2006).

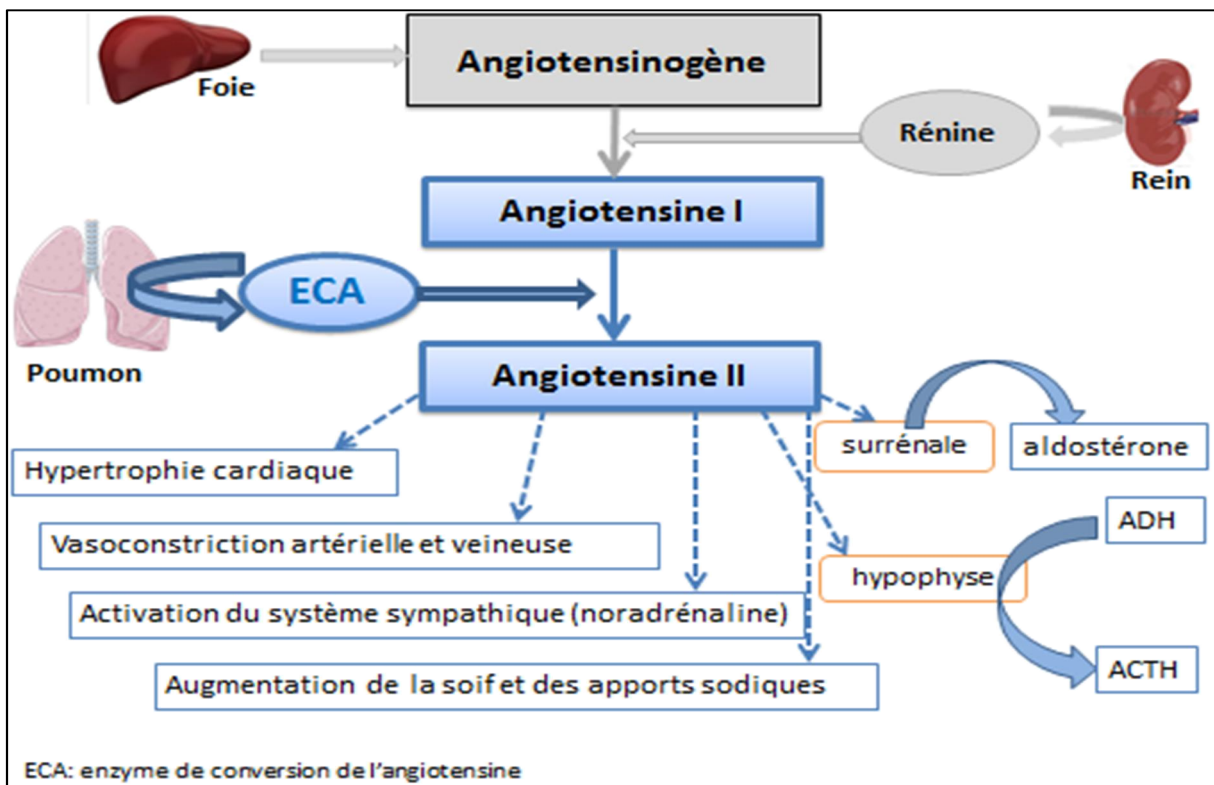


Figure 13 : Le système rénine angiotensine
(<http://www.memobio.fr/images/bioc/sraa.jpg>)

➤ Métabolisme des angiotensines dans le SRA

La biosynthèse de l'angiotensine se fait selon deux voies : la voie classique connue depuis longtemps, mettant en jeu la rénine et l'enzyme de conversion de l'angiotensine, et une voie de connaissance plus récente, mettant en jeu d'autres enzymes, une chymase jouant le même rôle que l'enzyme de conversion de l'angiotensine et d'autres enzymes permettant la transformation directe de l'angiotensinogène en angiotensine II (Allain, 2008).

➤ **La première voie**

L'angiotensinogène, une glycoprotéine inactive, de poids moléculaire de 50 à 100 kDa, est le seul précurseur des angiotensines I, II, III et IV (Beth et al., 2008). L'angiotensinogène circulant provient essentiellement des hépatocytes, mais cette prohormone est aussi synthétisée dans le cerveau, le cœur, les vaisseaux, les reins et les adipocytes. Sa synthèse est augmentée par la prise de glucocorticoïdes, d'œstrogènes, des hormones thyroïdiennes et notamment l'angiotensine II (Grote et al., 2004).

La rénine est l'enzyme qui assure la production d'angiotensine I à partir de l'angiotensinogène. L'angiotensine I est ensuite transformée en angiotensine II par l'ECA. L'angiotensine II agit en se fixant sur ses récepteurs transmembranaires (AT1- AT2) et favorise ainsi l'élévation de la pression artérielle (Husain et al., 2015).

L'aminopeptidase de type A agit sur son substrat, l'angiotensine II produisant, en détachant l'acide aspartique, l'angiotensine III. Celle-ci se fixe sur les récepteurs de l'angiotensine II avec la même affinité que cette dernière et donne les mêmes effets (Beth et al., 2008).

L'angiotensine IV, fragment de la protéolyse de l'angiotensine II a longtemps été considérée comme un produit de dégradation inactif des angiotensines II et III. Cependant, la découverte d'un site spécifique, le récepteur AT4, exprimé dans de nombreux tissus tels que le cerveau, les reins, le cœur et les vaisseaux ainsi que la preuve d'effet physiologique in vivo, a amené à considérer actuellement l'angiotensine IV comme un effecteur du SRA (Grote et al., 2004).

➤ **Deuxième voie**

D'autres enzymes produites dans certains organes (foi, cœur) constituent des voies parallèles de synthèse de l'angiotensine II indépendamment de l'ECA. La chymase présente dans divers tissus, dont le cœur, catalyse la transformation de l'angiotensine I en angiotensine II. Son action est spécifique, c'est-à-dire qu'elle n'agit pas sur d'autres substrats tels que la bradykinine et son activité n'est pas modifiée par les inhibiteurs de l'ECA (Beth et al., 2008). D'autres enzymes, comme la cathépsine et la tonine, peuvent catalyser directement la formation d'angiotensine II à partir de l'angiotensinogène (Allain, 2008).

➤ **Régulation du SRA**

La régulation du système rénine-angiotensine est assurée pour l'essentiel par la rénine, sa sécrétion est augmentée par plusieurs stimuli : diminution de la pression artérielle dans l'artériole, diminution de la réabsorption du sodium et du chlore par les co-transporteurs NaKCl₂, augmentation des catécholamines qui agissent par effet β et divers médicaments (anesthésiques généraux, diurétiques) (Michel, 2004).

Inversement, sa sécrétion est diminuée par l'augmentation de la pression artérielle au niveau de l'appareil juxtaglomérulaire du rein, de même que l'angiotensine II elle-même et par certains médicaments (β -bloquants et les anti-inflammatoires non stéroïdiens) (Bhavani et al., 2005).

La deuxième voie du métabolisme des angiotensines semble jouer un rôle dans la synthèse d'angiotensine II, mais on n'a guère de données concernant la régulation de son fonctionnement. Elle reste fonctionnelle quand la voie rénine/ECA est inhibée (Allain, 2008).

4-3-2 -Système Kinine- Kallikréine

Le SKK est un système peptidique vasoactif ayant une puissante action vasodilatatrice. Il est composé d'enzymes activatrices, appelées kininogénase, de leurs substrats, les kininogènes et de peptides vasoactifs, appelés kinines. Le SKK joue un rôle physiologique important, car il est situé à la croisée de nombreux systèmes peptidiques et voies de signalisation tels la cascade de la coagulation, les voies de la fibrinolyse, du complément et du SRA (figure 14).

➤ **Métabolisme des Kinines**

L'activité du SKK entraîne la fabrication des kinines dont la principale est la bradykinine. Le kininogène, précurseur des kinines, est une macromolécule de plusieurs centaines d'acides aminés, synthétisée par les hépatocytes (Griffon, 2005). Sa formation peut être stimulée par les cytokines. Dans le sang, le kininogène est présent sous deux formes, de haut (626 AA) et de bas (409 AA) poids moléculaire, qui sont produites à partir d'un gène unique par épissage alternatif. Indépendamment de son rôle de précurseur des kinines, le kininogène possède d'autres propriétés régulatrices (Golias et al., 2007).

La libération des kinines à partir du kininogène est liée à l'action de kininogénases. Il s'agit d'une famille de plusieurs enzymes comprenant la kallibréine tissulaire (synthétisée dans les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses des vaisseaux, les polynucléaires neutrophiles et le rein), la kallibréine plasmatique (structurellement différente de la forme tissulaire), mais également la calpaïne et la cathepsine (Gabra et al., 2003).

Le clivage du kininogène de haut et de bas poids moléculaires par ces différentes kininogénases aboutit à la libération de plusieurs polypeptides appelés les kinines dont la principale est la bradykinine, sa demi-vie dans le plasma est inférieure à une minute. Deux autres polypeptides actifs sont également synthétisés : la kallidine (Lys-bradykinine) et les hydroxykinines. Leur demi-vie est courte, entre 10 à 30 secondes, ce qui explique que leur action soit essentiellement locale (Rhaleb et al., 2011).

Les kinines subissent une dégradation métabolique rapide par plusieurs enzymes regroupées sous le terme de kininases, trouvées dans le sang, les tissus, et les liquides biologiques (Bodin, 2007). Les Kininases comportent les carboxypeptidases N et M (kininase de type I scindant l'arginine en position C-terminale), l'ECA et l'endopeptidase neutre (kininase de type II scindant les deux derniers acides aminés en position C-terminale), ainsi que des aminopeptidases (qui coupent la bradykinine à son extrémité aminoterminal) (Golias et al., 2007). La dégradation des kinines aboutit à la production de plusieurs métabolites actifs et inactifs, dont la des-Arg9-bradykinine et la des-arg10-kallidine (Rhaleb et al., 2011).

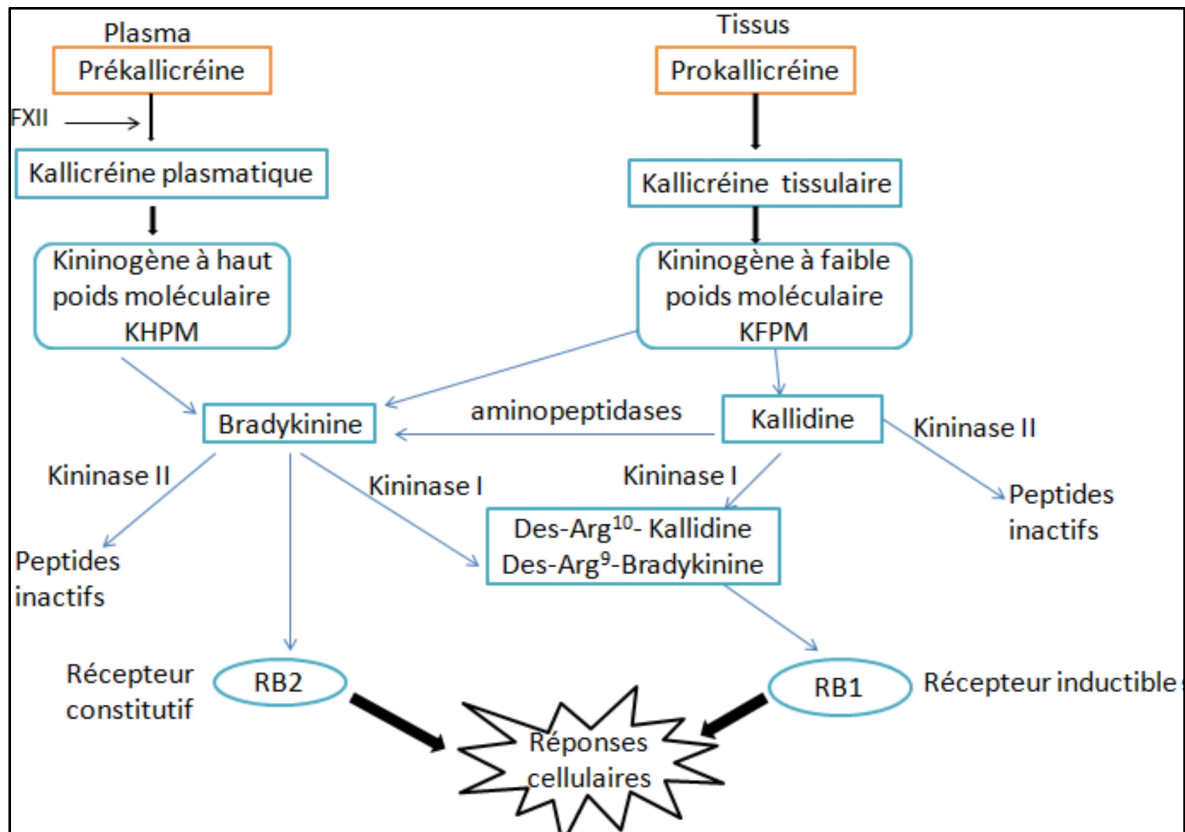


Figure 14 : Le système Kinine- Kallikréine (Schéma adapté de Pathak et al., 2013)

➤ Mécanismes d'action des Kinines

Les kinines sont des peptides autocoïdes (hormones locales) et des neuromédiateurs centraux qui causent leurs effets biologiques, incluant la vasodilatation, l'augmentation de la perméabilité vasculaire, la stimulation de terminaisons nerveuses sensorielles et sympathiques et la contraction de muscles lisses par l'activation de deux types de récepteurs, B₁ et B₂ impliqués dans le contrôle cardiovasculaire, l'inflammation et la douleur.

Au niveau vasculaire, elles exercent essentiellement une action vasodilatatrice puissante, dépendante de l'endothélium (Rhaleb et al., 2011).

Par ailleurs, leurs propriétés antithrombotique et profibrinolytique influencent l'hémostase. Le kininogène inhibe l'activation des plaquettes induite par la thrombine. Cet effet est lié à différents mécanismes : le kininogène bloque la fonction de la thrombine sur les plaquettes et il empêche l'externalisation de la calpaine au niveau de la membrane des plaquettes, ce qui est une étape importante lors de leur agrégation. La bradykinine induit

également l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine par le biais d'une action sur le récepteur plaquettaire de la thrombine (Golias et al., 2007). Par ailleurs, elle joue un rôle essentiel dans la régulation de la fibrinolyse. La bradykinine est un puissant inducteur de la libération de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) (Regoli et al., 2012).

L'effet protecteur des Kinines vis-à-vis des lésions athéromateuses s'explique par plusieurs mécanismes : le Kininogène, ainsi que les kinines, inhibent la prolifération des cellules musculaires lisses en culture. Cette propriété des kinines est liée à la production des prostaglandines et de NO qui conduit à la synthèse de GMPc. Le NO peut inhiber l'expression de MCP-1, P-sélectine, VCAM-1, ce qui réduit l'adhérence des leucocytes et des plaquettes à l'endothélium. De même les kinines s'opposent aux effets délétères des LDL-oxydés. Cet effet bénéfique est également observé avec les inhibiteurs de l'ECA (IEC) (Regoli et al., 2015).

4-4-Gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

4-4-1- Localisation et structure du gène de l'ECA

Le gène de l'ECA humain est localisé sur le chromosome 17 en position 17q23 (Cambier et al., 1995). Le gène mesure 21 Kb, comporte 26 exons et 25 introns. La longueur des exons varie de 88 pb (exon 16) à 481 pb (exon 26). La taille des introns varie de 150 pb (introns 17 et 25) à 2000 pb (intron 20) (figure 15). Son transcrite mature, ayant une taille de 4,3 Kb, et est transcrit du premier au 26^e exon, cependant l'exon 13 est enlevé de l'ARNm par excision. L'ARNm de l'isoenzyme germinale est transcrit seulement du 13^e au 26^e exon (Dhar et al., 2012).

Le gène présente deux promoteurs fonctionnels, le premier codant pour la forme somatique de l'ECA est localisé du côté 5' du premier exon, alors que le deuxième promoteur du gène codant pour la forme germinale de l'ECA se situe au niveau de l'intron 12 du côté 5' de l'exon 13. Le promoteur somatique de l'ECA est actif dans plusieurs cellules alors que le promoteur germinale n'est seulement activé que dans les cellules germinales mâles (Nigel, 1996).

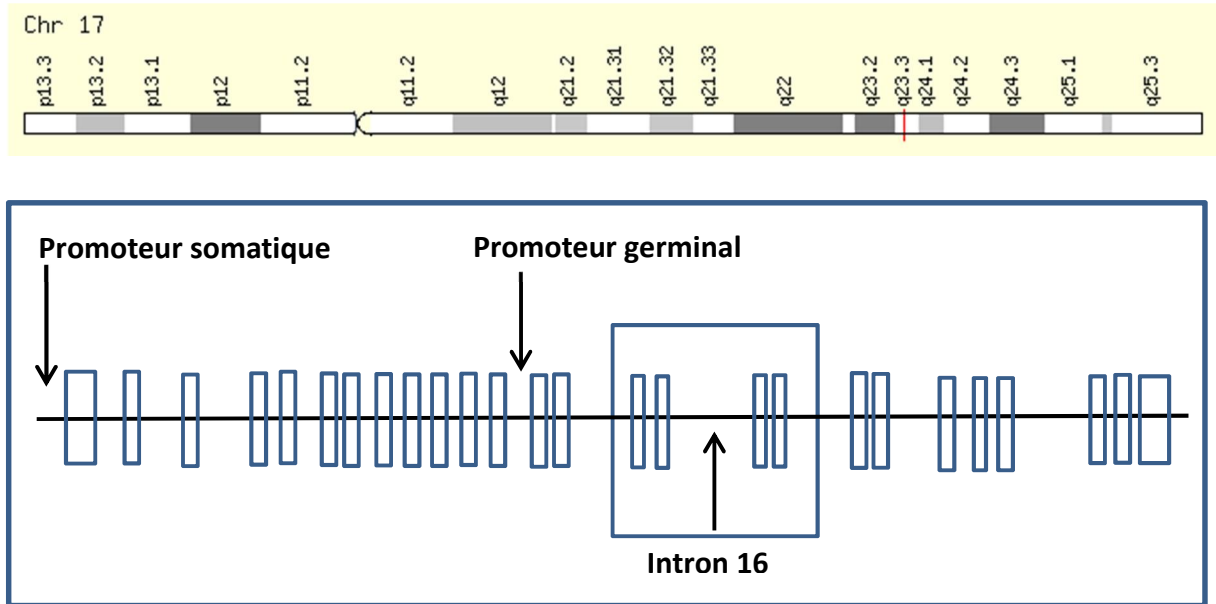


Figure 15 : Localisation et structure du gène de l'ECA (Mehri et al., 2005)

4-4-2- Le polymorphisme I/D du gène de l'ECA

Le clonage du gène de l'ECA a permis d'identifier un polymorphisme d'insertion (I) ou de délétion (D) (I/D), consistant en la présence ou l'absence d'un segment de 287 paires de bases au niveau de l'intron 16 de ce gène (Rigat et al., 1992).

L'insertion correspond à une séquence Alu répétitive, cette séquence appartient à une famille d'ADN modérément répétitive possédant en général un site de restriction pour l'enzyme *AluI*. La fonction de ces séquences Alu est actuellement inconnue et un rôle éventuel dans la réplication n'est pas encore prouvé (Dhar et al., 2012).

Trois génotypes sont possibles, deux homozygotes (II et DD) et un hétérozygote (ID) : le génotype homozygote inséré II est représenté par une seule bande de 490 pb, le génotype homozygote délété DD est caractérisé par une bande de 190 pb et le génotype hétérozygote, ID est représenté par deux bandes de 190 et 490 pb. (Shafiee et al., 2010 ; Dhar et al., 2012).

Cependant, d'autres polymorphismes ont été mis en évidence sur le gène de l'ECA situés sur des régions variables de ce dernier : T-5491C, T-93C, A-240T, T237C, 4656 CT2/3. Ces polymorphismes ne sont pas encore identifiés comme fonctionnels et leur relation à une éventuelle pathologie est en cours d'étude (Zhu et al., 2001).

4-4-3- Association phénotype- génotype

Le polymorphisme I/D a été associé à la variation du taux plasmatique de l'ECA expliquant près de 40 % de la variance de ce taux et par conséquent à la concentration plasmatique de l'angiotensine II (Shafiee et al., 2010). Les sujets porteurs de l'allèle D présentent un taux plasmatique de l'enzyme de conversion augmenté par rapport aux porteurs de l'allèle I. Comme le polymorphisme est présent au niveau d'un intron du gène de l'ECA, le mécanisme d'association du génotype homozygote DD et l'élévation des taux de l'enzyme de conversion peuvent être expliqués par un déséquilibre de liaison affectant la transcription ou la traduction de ce gène (Shafiee et al., 2010).

4-5- Mécanisme d'athérogénéicité de l'ECA

Un taux élevé de l'ECA, dans le plasma ainsi que dans les parois des vaisseaux, favoriserait la formation d'angiotensine II et la dégradation de la bradykinine. Cette situation provoque une vasoconstriction chronique ou potentialise la réponse aux stimuli vasoconstricteurs et inhibe la production de molécules vasodilatatrices. Les molécules d'angiotensine II générées favorisent l'athérosclérose en activant plusieurs voies de signalisations intracellulaires telles que la formation des espèces réactives d'oxygène (ROS), l'inflammation, l'oxydation des LDL, le dysfonctionnement de l'endothélial, la dégradation de la matrice extracellulaire et la thrombose (Husain et al., 2015).

L'angiotensine II provoque un stress oxydatif dans les systèmes cardiovasculaires en induisant la production de ROS par l'induction de NADPH oxydase (Hirata et al., 2011). Ces espèces oxydantes augmentent le stress oxydatif à l'intérieur de la paroi vasculaire conduisant ainsi à la production de cytokines inflammatoires (TNF- α) par activation du facteur nucléaire-kappa B (NF- κ B). L'activation de NF- κ B par l'angiotensine II conduit également à une expression accrue de molécules d'adhérence telles que la molécule d'adhésion ICAM-1, VCAM-1 et la sélectine E, et des protéines chimioattractives telles que la protéine chimioattractrice de monocytes MCP-1, impliqué dans l'adhésion et le recrutement tissulaire des cellules inflammatoires (Partigulova et al., 2010). L'angiotensine II conduit à la production de facteurs de croissance autocrines tels que le facteur de croissance transformant (TGF- β 1) et le facteur PDGF, stimulant l'hypertrophie cellulaire et la prolifération des CML (Husain et al., 2015).

L'angiotensine II a des effets modulateurs importants sur le métabolisme des lipides vasculaires en augmentant l'oxydation des LDL, impliquant la stimulation de la

lipoxigénase et de la NADPH oxydase dans les macrophages (Sata et al., 2010). Un autre effet de l'angiotensine II est l'augmentation de l'expression du récepteur LDL oxydé de type lectine (LOX-1) sur les cellules endothéliales et les macrophages, un effet qui peut encore renforcer l'infiltration de LDL oxydés dans la paroi vasculaire (Husain et al., 2015).

Un dysfonctionnement endothélial se produit en partie par une déficience de la sécrétion de NO induite par l'angiotensine II. D'autre part des niveaux élevés de l'angiotensine II associés à une contrainte de cisaillement accrue, produite par une augmentation de la charge vasculaire, provoquent le remodelage de la paroi vasculaire, entraînant l'initiation, le maintien et la déstabilisation des lésions athéroscléreuses (Partigulova et al., 2010).

L'angiotensine II amplifie l'expression et l'activité des métalloprotéinases matricielles 2 (MMP-2), enzymes impliquées dans la dégradation et la réorganisation de l'échafaudage de la matrice extracellulaire de la paroi vasculaire des cellules musculaires lisses, favorisant ainsi la rupture de la plaque (Sata et al., 2010).

Enfin, l'angiotensine II inhibe le système fibrinolytique et améliore la thrombose en augmentant la production de PAI-1, le facteur tissulaire (TF) et l'activation et l'agrégation des plaquettes (Hirata et al., 2011).

Ensemble, ces diverses voies de signalisation intracellulaire activées par l'angiotensine II, largement en chevauchement, favorisent l'athérogénèse à chaque étape de son processus physiopathologique. Ces phénomènes expliquent l'intérêt potentiel du gène de l'ECA et de son polymorphisme ID comme acteur indirect dans les maladies cardiovasculaires telles que l'athérosclérose coronaire (Shafiee et al., 2010 ; Dhar et al., 2012).

4-6- Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

Pour réduire les effets de l'angiotensine II, il y a plusieurs possibilités (Patarroyo Aponte et al., 2012) :

- Diminuer la synthèse et la libération d'angiotensinogène. Pour le moment, il n'y a pas de médicament agissant spécifiquement par ce mécanisme.
- Diminuer la sécrétion de la rénine par administration de bêtabloqueurs ou inhiber son action par des antagonistes spécifiques comme l'aliskiren.

- Inhiber l'enzyme de conversion de l'angiotensine par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion qui sont nombreux et très utilisés en thérapeutique. Il n'y a pas actuellement d'inhibiteur de la chymase.

Les IEC augmentent la disponibilité de NO en inhibant la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II et en prévoyant la dégradation de la bradykinine, libératrice de NO et de prostacycline qui provoquent un effet vasodilatateur, antiprolifératif et préservent les stocks énergétiques (phosphates et glycogène) myocardiques ce qui permet de restaurer la fonction endothéliale (Shahin et al., 2011).

Les IEC améliorent également l'équilibre fibrinolytique en diminuant la formation de PAI-1 par l'action de l'angiotensine IV et la diminution de l'expression des récepteurs AT4 pour l'angiotensine II. Enfin, les IEC retardent le développement de l'athérosclérose et augmentent la stabilité de la plaque, tout comme la diminution de la pression artérielle (Patarroyo Aponte et al., 2012).

Les bénéfices cliniques des IEC sont bien documentés dans le traitement de l'hypertension (Silance. 2003), dans l'insuffisance cardiaque, la dysfonction ventriculaire gauche (Zankl et al., 2010), les événements cardiovasculaires et l'évolution vers le diabète (Toyama et al., 2011).

Patients

et

Méthodes

1-Population d'étude

Notre étude est transversale de type cas témoin réalisée au niveau du laboratoire de recherche de Biologie et Génétique Moléculaire ainsi que dans différents services du centre hospitalo-universitaire de Constantine (CHU-C). La population d'étude regroupe 319 sujets de l'est algérien répartie en deux groupes, le groupe des patients (n=159) et le groupe des témoins (n=160).

1-1 -Population des patients

La population des patients est constituée de 159 sujets présentant un infarctus du myocarde, diagnostiqués par des médecins spécialisés, comprenant les deux sexes et touchant toutes les tranches d'âge, sélectionnés parmi les patients admis au sein du service de cardiologie au niveau du CHU-C. Il a été exclu de l'étude tout sujet refusant le prélèvement sanguin.

1-2-Population des témoins

La population témoin est composée de 160 sujets apparemment sains, ont été exclu de l'étude les sujets présentant des antécédents personnels ou familiaux de maladies cardiovasculaires, les sujets présentant des pathologies entraînant une augmentation des taux des paramètres biologiques (diabète, HTA, maladies inflammatoires, maladies hématologiques...), les sujets fumeurs, les sujets sous traitement médical et les femmes enceintes. Les témoins ont été recrutés selon un sondage en quotas au niveau des centres de prélèvement et de santé à Constantine.

2- Méthodologie

2-1- Questionnaire

Un recueil de données a été effectué au niveau du service d'hospitalisation concerné consistant en une consultation du dossier médical du patient et en un interrogatoire auprès du patient réalisé par nous-mêmes. Tous ces renseignements sont enregistrés dans un questionnaire clinique (annexe 2) comprenant toutes les données nécessaires établi pour la population d'étude, ainsi qu'une fiche de consentement signée par chaque patient et par le médecin traitant spécialiste (annexe 3).

2-2- Prélèvement sanguin

Un prélèvement sanguin se fait systématiquement à chaque hospitalisation d'un patient pour cause d'IDM. Les prélèvements sont réalisés dans deux tubes EDTA sous vide (6 à 10 ml). Les sujets doivent être à jeun : un jeûne de 12 heures est nécessaire pour obtenir des données de triglycéridémie et de LDL de façon standardisée. Avant le prélèvement, il est demandé au sujet de se placer en position semi- assise pendant quelques minutes, de façon à limiter les effets hémodynamiques sur les taux des lipides. La position debout augmente les valeurs de la cholestérolémie. Tous les prélèvements s'effectuent avec pose de garrot.

Tous les prélèvements sont étiquetés soigneusement, portant le nom et prénom associé à la numérotation 1, 2, 3, 4...et acheminés au laboratoire dans les plus brefs délais. Les tubes EDTA sont centrifugés à 4000 tr/min pendant 15 min le jour même du prélèvement, le sérum est divisé en deux tubes secs utilisés pour le dosage des paramètres lipidiques et de l'homocystéine au sein du laboratoire de biochimie CHU-C. Le reste du tube EDTA est préservé pour l'extraction de l'ADN en vue de l'étude moléculaire.

3- Dosage des paramètres biologiques

Le dosage concerne les paramètres biologiques, faisant l'objet de notre étude qui sont les lipides et l'homocystéine.

3-1- Les paramètres lipidiques

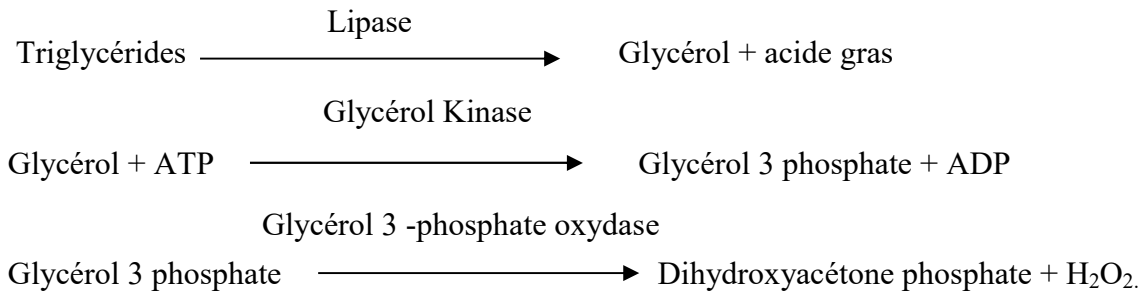
Un bilan lipidique comprenant le dosage des TG, CT, HDL et LDL est réalisé. Les valeurs normales de ces paramètres sont celles déterminées par Abadi et al. (2003) pour la population de Constantine (annexe 4).

➤ Dosage des triglycérides

Le dosage des triglycérides est effectué par un 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

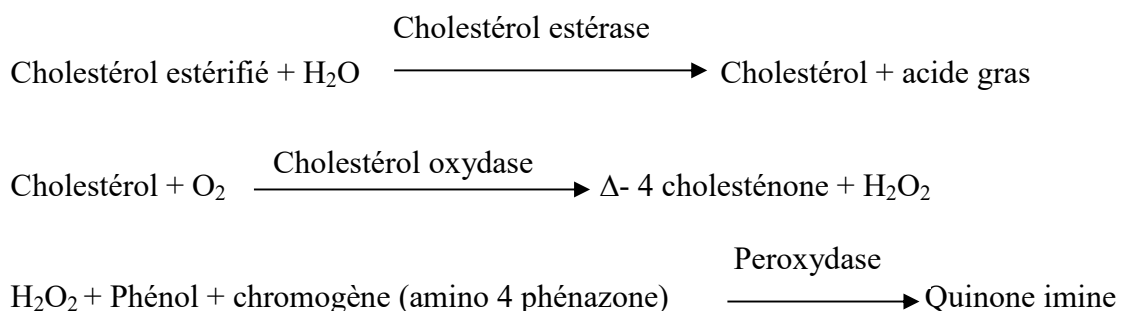


L'intensité de la coloration de la quinone imine mesurée à 500 nm est directement proportionnelle à la quantité de triglycérides contenue dans l'échantillon du sérum.

➤ Dosage du cholestérol total

Le cholestérol peut être dosé par de très nombreuses méthodes, dont les plus anciennes sont colorimétriques alors que celles pratiquées actuellement sont enzymatiques. Le dosage du cholestérol est effectué par le même auto analyseur de type Technicon RA 1000 (Opera system no 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 mesurée à 500 nm, est directement proportionnelle à la quantité de cholestérol présente dans l'échantillon du sérum.

➤ Dosage des 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 réf. 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 des LDL**

Le taux de LDL est déduit par une méthode de calcul directe selon la formule de Friedwald (1972) à condition que les valeurs des TG soient inférieures à 3,5 g/l. La formule de Friedewald est la suivante : **LDL= CT – [(TG/5) + HDL] en g/l.**

3-2- 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.

Dans notre travail, le dosage de l'homocystéine total est selon la technique immunochimiluminescente effectuée 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 min 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 min, 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.

4- Étude moléculaire

L'étude moléculaire est réalisée au niveau du laboratoire de Biologie et Génétique Moléculaire. Elle est effectuée selon deux étapes : une étape d'extraction d'ADN suivie d'un génotypage pour les deux polymorphismes étudiés.

4-1- Extraction d'ADN

De très nombreux procédés d'extraction des acides nucléiques ont été décrits, et des kits sont actuellement proposés par un certain nombre d'industriels, cependant la méthode d'extraction d'ADN utilisée dans notre étude est celle utilisant des solvants non organiques. L'ADN de chaque patient est extrait à partir de leucocytes du sang périphérique recueillis sur tube EDTA suivant la technique au NaCl (annexe 5).

Principe

- une lyse cellulaire est réalisée en présence de solution de lyse, de protéinase K et de détergent SDS (Sodium Dodécyle Sulfate). Les éléments figurés du sang, dont les leucocytes sont lysés.

- l'ADN nucléaire est libéré dans le lysat et les protéines qui lui sont associées sont digérées par la protéinase K et éliminées par précipitation au NaCl.

- la pelote d'ADN est formée dans le surnageant par précipitation en présence d'éthanol pur. L'ADN est ensuite solubilisé en phase aqueuse (eau stérile bidistillée).

- la mesure de la densité optique de chaque échantillon à 260 nm et à 280 nm est établie. Le rapport DO₂₆₀/DO_{280nm} doit être compris entre 1,8 et 2, afin de pouvoir considérer que l'ADN est pur.

- l'ADN ainsi dilué est stocké dans une boîte à 96 tubes à -20 °C jusqu'à utilisation.

- la concentration d'ADN est déterminée grâce au calcul suivant :

$[C] \mu\text{g/ml} = \text{facteur de dilution} * \text{DO}_{260} * 50$, dont le facteur de dilution est égal au : 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- Détermination du polymorphisme -75 G/A de l'Apo A1

Le polymorphisme -75 G/A du promoteur du gène de l'Apo A1 est déterminé par la méthode PCR/RFLP (polymorphisme de longueur des fragments de restriction). L'ADN cible amplifié est analysé par RFLP qui reflète une différence au niveau d'un site particulier de reconnaissance d'une enzyme de restriction donnée. Après digestion enzymatique, les fragments de restrictions sont soumis à une électrophorèse sur gel qui permet leur séparation en fonction de leur taille. La variabilité d'un site de restriction se manifeste par la présence ou l'absence de celui-ci, ce qui se traduit par un polymorphisme des longueurs des fragments de restriction.

Dans le cas de l'enzyme *MspI* (de *Moraxella* species), qui reconnaît et clive la séquence 5' C CG G 3', il existe deux sites de restrictions dans la région amplifiée du gène de l'Apo A1 localisé à -75 pb et +37 pb ce qui engendre trois fragments de restrictions. La substitution de G en A en position -75 pb du gène de l'Apo A1 résulte en une abolition du site de restriction pour l'enzyme *MspI*, ce qui engendre deux fragments de restrictions au lieu de trois.

🚩 Déroulement de la PCR

Dans un volume final de 25 µl, sont mélangés 10X du buffer, 0,08 µM des dNTP, 25mM de Mg Cl₂, 1 U de taq polymérase (biomatiq) et 0,83 µM de chaque amorce :

Apo A sens 5' CAC CCG GGA GAC CTG CAA GC 3'

Apo A anti sens 5' TCT AAG CAG CCA GCT CTT GCA 3'

La quantité de chaque composant est multipliée par le nombre de tubes voulu plus un, il s'agit du témoin négatif dans lequel ne se trouve que le mix sans ADN. Pour les autres tubes, 1 µl d'ADN est mélangé à 24 µl du mix. Tous les tubes sont placés dans un thermocycler (Techne) pour amplification selon les conditions présentées dans le tableau ci-dessous:

Tableau 4 : Conditions d'amplification du gène de l'Apo A1

Nombre de cycles	Étapes	Températures (°C)	Durée
X1	Dénaturation initiale	95	5 min
X 30	Dénaturation	94	1 min
	Hybridation	67	1 min
	Elongation	72	1 min
	Élongation finale	72	10 min
		4	5-24 heures

Le contrôle de la taille des fragments amplifiés s'effectue par une électrophorèse sur un gel d'agarose 3 % (annexe 6) additionné de 10 µl de bromure d'éthidium (BET), 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 rayons UV. Dans chaque puits du gel, il est déposé 10 µl de l'amplicon + 2 µl du tampon de charge. 10 µl de marqueur de taille

(100pb LADDER) sont déposés dans le dernier puit. Les dépôts se font du côté cathode (-). Le système est soumis à une migration sous un courant de 80 à 100 volts pendant 30 minutes. Cette analyse permet aussi d'observer si une éventuelle contamination de l'ADN est survenue au cours de la PCR. Les amplicons sont révélés par la présence d'une bande de 259pb photographiable sous UV (figure 16).

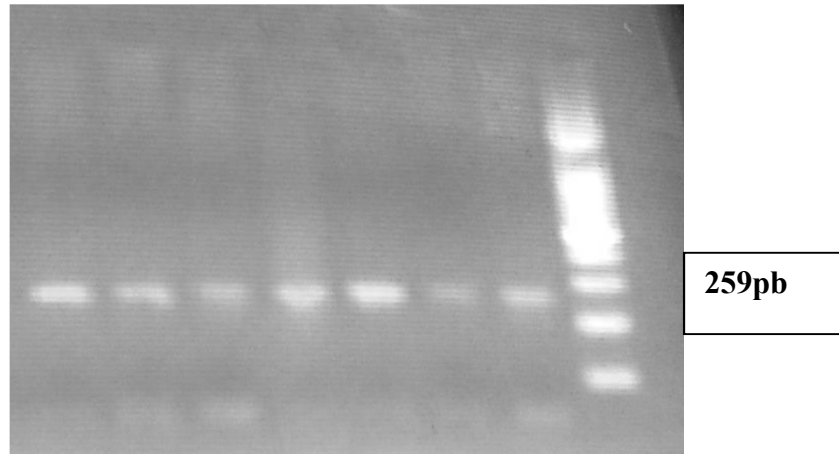


Figure 16 : Profil électrophorétique des fragments amplifiés (259pb) par PCR du gène de l'ApoA-1 sur gel d'agarose à 3 %

✚ Digestion des produits de PCR

Le produit de PCR est soumis à une digestion par 1 μ l de l'enzyme de restriction *MspI* pendant toute une nuit à 37 °C. Les fragments digérés sont révélés par une électrophorèse sur gel d'agarose « Nusieve » (3 : 1) à 4 % additionné de 10 μ l de BET.

La séquence mutée G/A abolit un site de restriction et ainsi n'est plus reconnue par l'enzyme ni coupée à ce niveau. Les génotypes du polymorphisme -75 G/A du gène de l'Apo A1 sont déterminés selon les bandes obtenues. Le génotype homozygote normal GG est représenté par trois bandes de 176, 78 et 5bp, le génotype homozygote muté AA caractérisé par l'abolition du site de restriction sur les deux allèles est représenté par deux bandes de 254 et 5 pb et le génotype hétérozygote GA est caractérisé par la présence de quatre bandes de 254, 176, 78 et de 5 pb. La bande de 5 pb n'est pas visible sur le gel à cause de sa petite taille (figure 17).

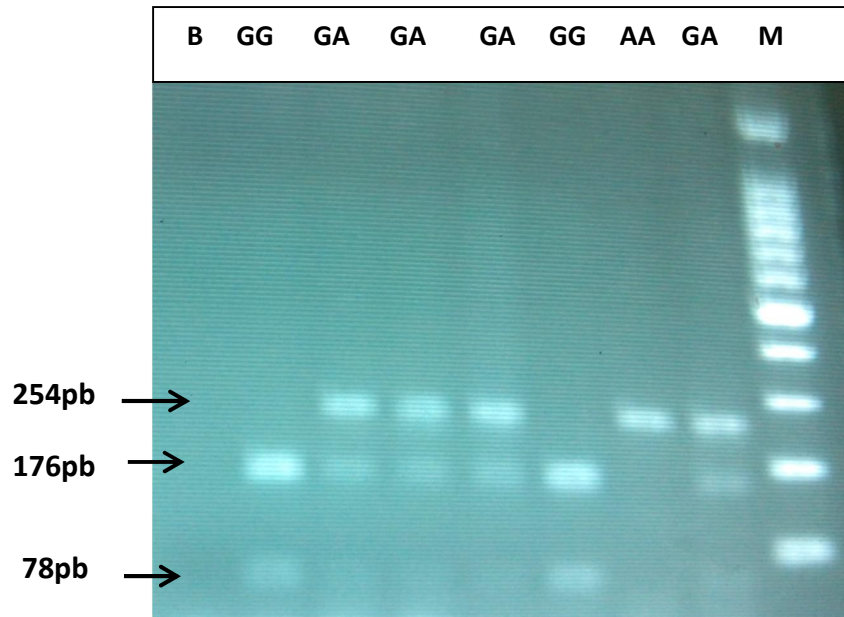


Figure 17 : Profil électrophorétique des fragments digérés par l'enzyme *MspI* sur gel d'agarose Nuseive 4 % du gène de l'Apo A1

4-3- Détermination du polymorphisme de l'ECA

Les génotypes du polymorphisme I/D de l'ECA sont déterminés par une première PCR directe suivie d'une deuxième PCR de confirmation de la délétion.

✚ Déroulement de la première PCR

Un mix de PCR est préparé (tableau 5).

Tableau 5 : Préparation du milieu réactionnel de la première PCR

Mix de PCR	Quantité en μ l
Tampon 10X	2,5
2 mM de dNTP	2
1.5 mM de Mg Cl ₂	2
20 pmol ECA F 1: 5' -CTG GAG ACC ACT CCC ATC CTT TCT-3'	0,5
20 pmol ECA R 1: 5' - GAT GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGA T-3'	0,5
1 U de Taq polymerase (biomatik)	0,4
H ₂ O	16,1
ADN	1
Volume total	25

Le déroulement des cycles de la PCR est assuré par un thermocycleur (Eppendorf) selon les conditions d'amplification suivantes : une dénaturation initiale à 94 °C pendant 1 minute suivie de 30 cycles comprenant chacun une dénaturation à 94 °C pendant 30 secondes, une hybridation à 65,8 °C pendant 30 secondes et une élongation à 72 °C pendant une minute et enfin une élongation finale à 72 °C pendant 8 minutes.

Le contrôle de la taille des fragments amplifiés s'effectue par une électrophorèse sur un gel d'agarose à 2 % additionné de 10 µl de BET. Nous déposons dans chaque puit du gel le produit amplifié mélangé avec 2 µl du tampon de charge. La migration se fait en parallèle avec un marqueur de taille (100 pb LADDER) à 100 V pendant 30 à 45 minutes. La visualisation des fragments amplifiés correspondant aux différents génotypes sous forme de bandes fluorescentes (figure 18) : le génotype homozygote inséré II est représenté par une seule bande de 490pb, le génotype homozygote déleté DD est caractérisé par une bande de 190 pb et le génotype hétérozygote, ID est représenté par deux bandes de 190 et 490 pb. Chez les hétérozygotes, une troisième bande apparait et elle représente un produit hétéroduplexe de l'ADN.

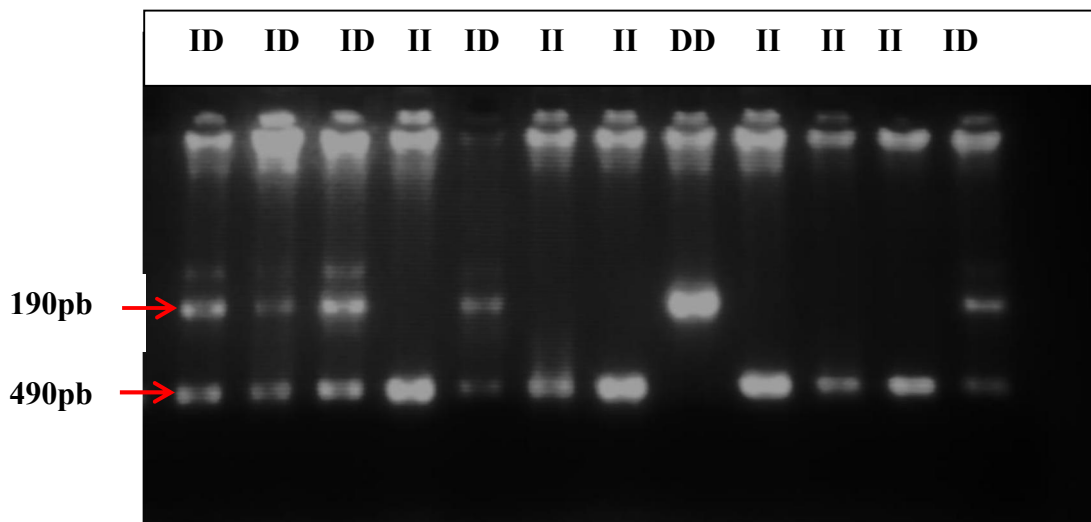


Figure 18 : Profil électrophorétique des fragments amplifiés par la première PCR du gène de l'ECA sur gel d'agarose à 2 %

✚ Déroulement de la deuxième PCR

L'apparition de l'allèle (D) chez les hétérozygotes est souvent préférentielle à l'allèle (I) donc il peut y avoir une confusion entre le génotype DD et le génotype ID. Tous

les sujets avec le génotype DD sont soumis à une deuxième PCR de confirmation de la délétion avec les mêmes conditions du déroulement de la première PCR (tableau 6) sauf pour la température d'hybridation qui est de 64,5 °C et de nouvelles amorces qui encadrent le fragment délété :

ACE (2) sens 5'-TCG GAC CAC AGC GCC CGC CAC TAC-3' et

ACE (2) anti sens 5'-TCG CCA GCC CTC CCA TGC CCA TAA-3'.

Dans l'étude actuelle, 1,38 % des génotypes I/D ont été pris pour des génotypes D/D

Tableau 6 : Préparation du milieu réactionnel de la deuxième PCR

Mix de la PCR	Quantité en µl
Tampon 10X	2,5
Mix de dNTP (2 mm)	2
Mg Cl ₂ (25mM)	2
ECA 2 R (20 pmol)	0.5
ECA 2 F (20 pmol)	0,5
Taq polymerase (biomatik)	0,4
H ₂ O	16,1
ADN	1
Volume total	25

Les fragments d'ADN amplifiés par la deuxième PCR sont séparés par électrophorèse sur gel d'agarose à 2 % selon le même protocole que celui de la première PCR.

Le profil électrophorétique (figure 19) de la deuxième PCR montre une bande de 335 pb qui indique que le fragment délété est présent, ceci n'est révélé que dans le cas où le génotype soit hétérozygote DI. L'absence de toute bande sur le profil électrophorétique confirme la délétion et le génotype est homozygote délété DD.

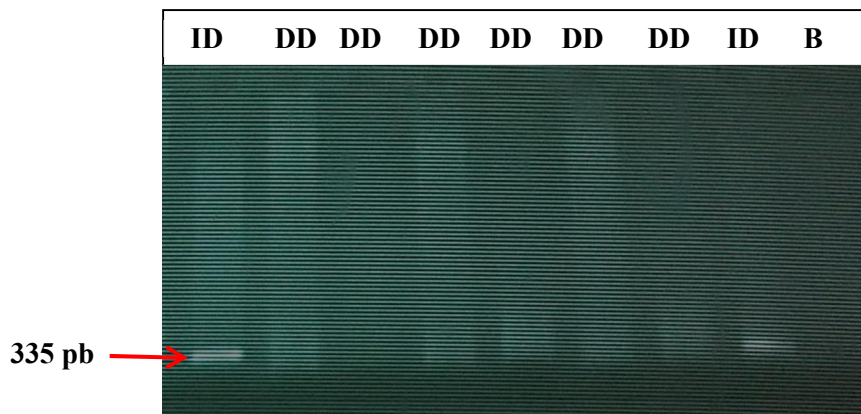


Figure 19 : Profil électrophorétique des fragments amplifiés par la deuxième PCR du gène de l'ECA sur gel d'agarose à 2 %

5- Étude statistique

Notre enquête transversale de type cas-témoins consiste à comparer les fréquences 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.

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} et l'écart type S (la racine carrée de la variance observée)

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

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

Les variables quantitatives sont décrites par la moyenne \pm écart type

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 (Jauzein, 2005). 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).
- 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 H0 : 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 H1 : La différence observée est réelle

Puis l'écart réduit (ε) est calculé selon la formule suivante :

$$\varepsilon = \frac{(X_a - X_b)}{\sqrt{\frac{S^2}{n_a} + \frac{S^2}{n_b}}}$$

Où X_a et X_b sont les moyennes des 2 échantillons ; n_a et n_b sont les tailles respectives des échantillons 1 et 2, S est l'estimation de la variance commune calculée 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 est comparée à la valeur lue dans la table de Student en tenant compte d'alpha et de H1. 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 l'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 différente 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) (Jauzein, 2005). 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'OR, ou rapport de cotes (RC) est le rapport entre les deux. Il représente la variation de la proportion de personnes malades par rapport aux sains, entre groupe expérimental et témoin.

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

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

Soit : $OR = A/B/C/D = (A*D/B*C)$

Nous avons utilisé le **test de X²** (Khi carré) pour vérifier s'il existe une relation entre le risque d'exposition et la maladie. Un risque d'erreur est fixé dans les conditions habituelles. Les valeurs de p sont données pour un degré de liberté (Bernabotto, 2000).

5-4- Intervalle de confiance

L'intervalle de confiance, ou IC, indique le degré de certitude des résultats de la recherche. L'IC 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 (Bernabotto, 2000). 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 (Jauzein, 2005).

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.

Résultats et Discussion

1-Description de la population des témoins selon l'âge et le sexe

Notre population témoin regroupe 160 sujets apparemment sains pris au hasard comprenant 76 sujets de sexe masculin et 84 sujets de sexe féminin.

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

Âge	Homme		Femme		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
20-29	13	17,11	23	27,38	36	22,50
30-39	12	15,79	15	17,86	27	16,88
40-49	14	18,42	14	16,67	28	17,50
50-59	19	25,00	17	20,24	36	22,50
≥60	18	23,68	15	17,86	33	20,63
Total	76	100	84	100	160	100

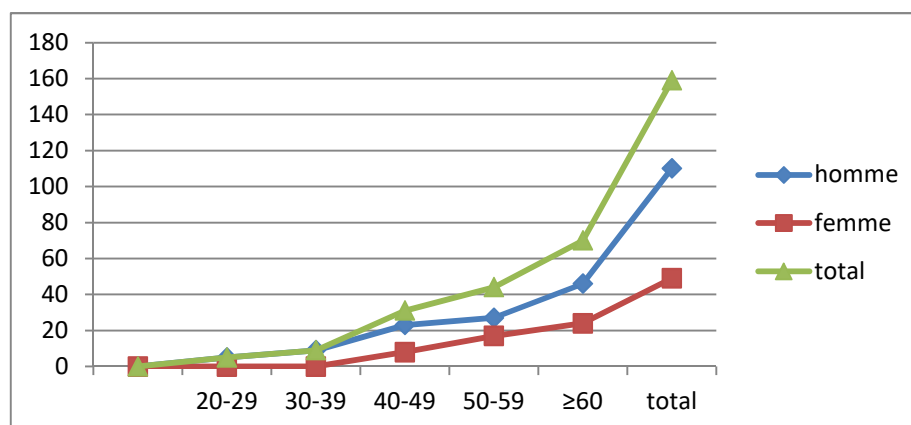
2-Description de la population des patients selon l'âge et le sexe

✚ Selon l'âge

Notre population des patients s'étale sur une étendue de 73 ans avec un âge minimal de 20 ans et un âge maximal de 93 ans. La moyenne d'âge de notre échantillon est de $57,13 \pm 13,67$ ans. La moyenne d'âge des hommes est de $55,23 \pm 13,92$ ans, elle est de $61,35 \pm 12,20$ ans pour les femmes. L'âge minimal des sujets de sexe masculin est de 20 ans, alors qu'il est de 42 ans pour les sujets de sexe féminin. L'âge maximal des hommes est de 88 ans, cependant il est de 93 ans pour les femmes.

Tableau 8 : Répartition des sujets présentant un IDM selon l'âge et le sexe

Âge	Homme		Femme		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
20-29	5	4,55	0	0	5	3,14
30-39	9	8,18	0	0	9	5,66
40-49	23	20,91	8	16,33	31	19,50
50-59	27	24,55	17	34,69	44	27,67
≥60	46	41,82	24	48,98	70	44,03
Total	110	100	49	100	159	100

**Figure 20 : Répartition des sujets avec IDM selon l'âge et le sexe**

La figure 20 montre une augmentation de l'atteinte avec l'âge pour les deux sexes avec une forte corrélation pour le sexe masculin. En plus nous remarquons que nous n'avons pas trouvé de femmes dans les deux premières tranches d'âges qui ont de 20 à 29 ans et de 30 à 39 ans (tableau 8).

En effet, l'âge constitue à lui seul un FDR majeur et indépendant de tous les autres facteurs. L'âge moyen de survenue d'un IDM est voisin de 55 ans selon plusieurs études (Madssen et al., 2013), l'âge moyen de notre échantillon s'en rapproche avec 57 ans. En France, l'âge moyen de survenue de l'IDM selon le sexe est plus élevé soit 61 ± 13 ans chez l'homme et 75 ± 12 ans chez la femme, l'incidence maximale de l'IDM se situe dans la tranche d'âge de 60 à 69 ans chez l'homme et de 70 à 79 ans chez la femme (Riesen, 2008). Au Moyen-Orient, l'étude INTERHEART rapporte que l'âge moyen de la survenue

d'un IDM est estimée à 51 ans soit 12 ans plus faible que l'âge moyen en Europe occidentale (Yusuf et al., 2004) et aussi plus faible que la moyenne d'âge de notre population.

Cependant, selon le registre MONICA France, le rapport d'incidence hommes/femmes diminue de 5,1 pour la tranche d'âge 35-44 ans à 2,3 pour la tranche d'âge 65-74 ans. La distribution par tranche d'âge des infarctus est donc très différente selon le sexe : 38,7 % des hommes et 61,6 % des femmes ayant présenté un infarctus ont plus de 65 ans (Ruidavets et al., 2006), dans notre population ces taux sont de 41,82 % et 48,98 %.

La mortalité augmente avec le vieillissement. Il existe des différences relatives de prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire chez le sujet âgé par rapport au jeune : plus d'hypertension artérielle et de diabète et moins de tabagisme (Almahmeed et al., 2012).

✚ Selon le sexe

La répartition des sujets malades selon le sexe montre que les hommes sont plus atteints que les femmes avec 69,18 % pour le sexe masculin et 30,82 % pour le sexe féminin.

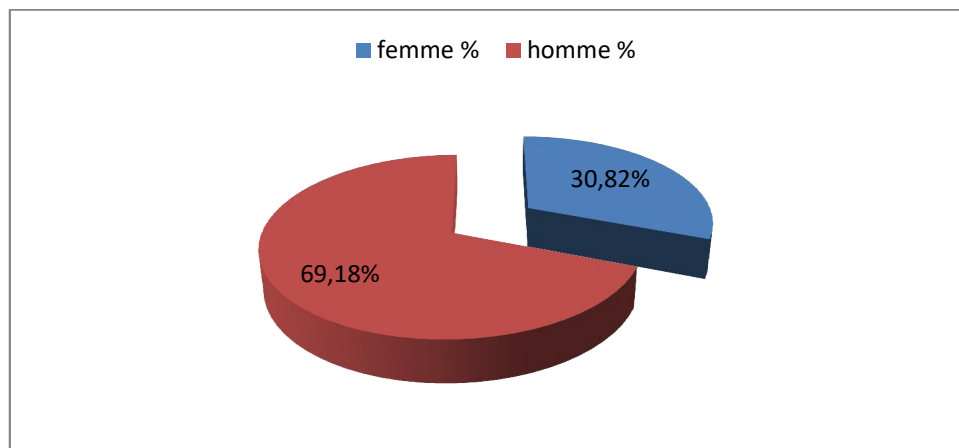


Figure 21 : Distribution des IDM selon le sexe

Les données de la littérature montrent que l'IDM est une affection à prédominance masculine et que l'incidence est deux fois plus élevée chez l'homme que chez la femme, ce qui concorde parfaitement avec nos résultats. Il est suggéré que les œstrogènes réduisent le risque cardiovasculaire chez la femme par un effet bénéfique sur le profil lipidique

impliquant une diminution du LDL et une augmentation du HDL. D'autres effets bénéfiques leur sont attribués, incluant un effet de vasodilatation artérielle, une diminution du fibrinogène et de l'agrégation plaquettaire ainsi qu'un effet antioxydant. Après 55 ans, les taux de cholestérol total et de LDL augmentent chez la femme et contribuent à l'accroissement du risque cardiovasculaire (Scarabin-Carré et al., 2014).

Cependant, en Égypte la prévalence des cardiopathies coronariennes est plus élevée chez les femmes (8,9 %) par rapport aux hommes (8,0 %), cette association est plus claire chez les sujets âgés de plus de 50 ans par rapport aux sujets de moins de 50 ans (11,1 % contre 5,1 %) (Almahmeed et al., 2012).

Par ailleurs, Madika et al. (2016) indique que la maladie coronaire de la femme reste sous-diagnostiquée et sous-traitée. Il est indispensable d'améliorer la prise en charge des femmes à risque cardiovasculaire, dont les inégalités participent à la surmortalité coronarienne féminine.

3 -Étude des facteurs de risque cardiovasculaire

Parmi les facteurs de risque, nous avons tenu compte des facteurs les plus connus et les plus quantifiables tels que : le diabète, l'HTA (>14/9 mmHg), le tabac (>1 paquet de cigarettes/jour), l'obésité (IMC \geq 30), l'hypercholestérolémie (CT > 2,10 g/l) et les antécédents familiaux (un parent du premier degré).

Tableau 9 : Prévalence des facteurs de risque chez les IDM

FDR	Total		Femme		Homme		P
	N	%	N	%	N	%	
Tabac	58	36,48	0	0	58	52,73	-
Diabète	44	27,67	20	40,82	24	21,82	0,016*
HTA	41	25,79	21	42,86	20	18,18	0,001 5*
Hypercholestérolémie	33	23,08	13	30,95	20	19,8	0,11
ATCF	23	15,43	17	15,45	6	12,24	0,54
Obésité	15	14,71	11	40,74	4	5,33	1,8 e⁻⁷ *

* : p<0,05

Les résultats des prévalences des différents FDR résumés dans le tableau 9 révèlent que:

- les malades fumeurs sont au nombre de 58 soit 36,48 %, il est à noter que les malades fumeurs sont exclusivement de sexe masculin (52,73 %), ceci est une caractéristique sociocomportementale de la population ;
- 44 sujets sont des diabétiques ce qui correspond à une prévalence de 27,67 %, chez les femmes correspondant au double (40,82 %) de celle des hommes (21,82 %) ;
- 41 sujets sont hypertendus, soit 25,79 % répartis entre 20 hommes représentant 18,18 % et 21 femmes représentant 42,86 % ;
- la prévalence de l'obésité est de 14,71 %, largement plus élevée chez les femmes avec 40,74 % contre seulement 5,33 % chez les hommes ;
- les sujets hypercholestérolémiques représentent 23,08 % de l'ensemble des deux sexes, répartis entre 30,95 % dans le sexe féminin et 19,8 % dans le sexe masculin ;
- enfin, 15,43 % des patients ont des antécédents de parents du premier degré c'est-à-dire un père, une sœur ou un frère atteints.

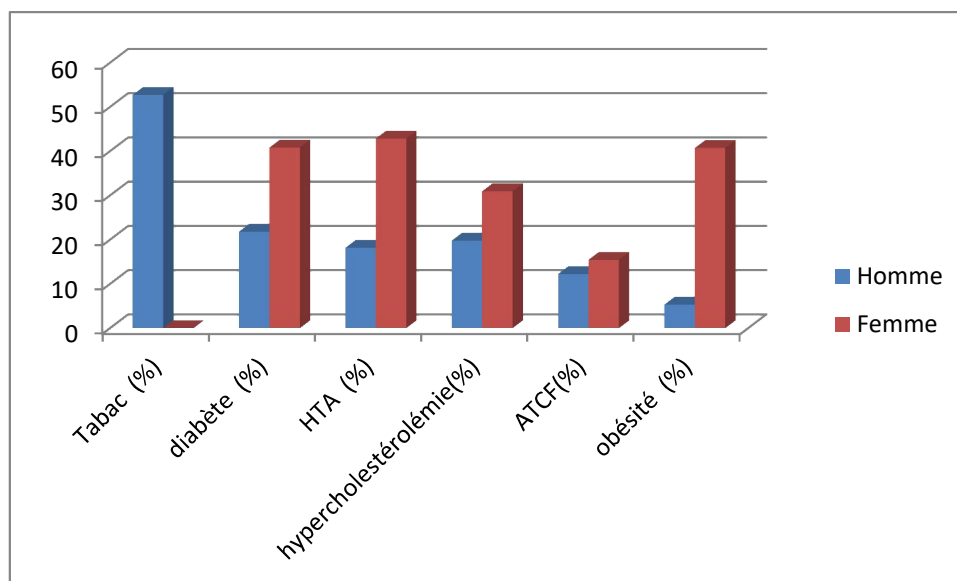


Figure 22 : Histogramme représentatif de la répartition des facteurs de risque cardiovasculaire selon le sexe

Les résultats de la répartition des FDR de notre population montrent que le tabac constitue le premier facteur de risque, suivi du diabète, de l'HTA, de l'hypercholestérolémie, des ATCF et de l'obésité. La répartition de ces FDR selon le sexe révèle que le tabac est le principal FDR chez les hommes contrairement aux autres FDR

qui touchent beaucoup plus les femmes. La comparaison des prévalences du diabète, de l'HTA, du tabac et de l'obésité selon le sexe montre des différences significatives (figure 22). Tenant compte de l'association des différents FDR étudiés dans notre population, nous avons trouvé 28 cas présentant 2 FDR soit 18,79 % de la population, 10 cas soit 6,71 % associent trois FDR à la fois et en fin un seul cas présentant 4 FDR à la fois, il s'agit d'une femme obèse, hypertendue, diabétique avec une hypercholestérolémie.

Les prévalences des FDR dans notre population se rapprochent ou s'éloignent des données rapportées pour Tlemcen et se situent au niveau de celles observées dans les pays en transition épidémiologique. L'enquête prospective réalisée à Tlemcen (Yahia-Berrouiguet et al., 2011) retrouve une forte prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire, avec une prédominance chez les femmes, ce qui concorde avec nos résultats. Les prévalences de l'HTA et de l'obésité estimées par cette étude sont plus élevées que les nôtres (36,2 % et 19,1 % respectivement) alors que les prévalences du tabagisme, du diabète et de l'hypercholestérolémie sont plutôt plus basses (17,2 %, 6,8 % et 14,3 % respectivement).

La prévalence des FDR conventionnels est considérablement élevée dans la population du Grand Tunis. Plus de la moitié des hommes sont fumeurs. L'HTA et le diabète sont observés chez 31 et 15 % des sujets respectivement, l'obésité est observée chez 34 % des sujets, elle est particulièrement élevée chez les femmes (Elasmi et al., 2009). Au Maroc, pareillement les FDR reconnus sont très élevés chez des femmes résidant dans la préfecture d'Oujda : 6,2 % de diabète, 35 % d'hypertension artérielle, 30,6 % d'obésité, 79,1 % d'obésité abdominale, 29 % de dyslipidémie (22,9 % d'hypercholestérolémie et 18,6 % d'hypertriglycémie), 7,5 % d'hyperglycémie à jeun, 35 % de syndrome métabolique ; plus de 33 % des femmes ont un FDR, et plus de 50 % des femmes d'âge ≥ 40 ans associent plus de trois FDR (Sellam et al., 2016). À remarquer que dans les deux populations maghrébines, moyennes de l'Algérie, le taux de diabète est bien moins élevé : 15 % en Tunisie, 6,2 % au Maroc et 27,67 % dans notre population.

En Afrique, les MCV deviennent un véritable problème de santé. Il y a une forte prévalence des FDR dans la population générale sénégalaise, avec toujours une association prédominante chez les femmes (Pessinaba et al., 2013). Dans une cohorte de 270 Camerounais, 4,4 % ont un diabète, 38,1 % ont une HTA et 37 % sont obèses (Ewane et al., 2011). La prévalence des FDR cardiovasculaire au Congo est plus élevée en milieu

urbain qu'en milieu rural pour le tabagisme (11,6 % vs 1,2 % ; $p < 0,001$), le diabète (4,9 % vs 3,2 % ; $p < 0,001$), l'hypertension (41,4 % vs 38,1 % ; ns), l'obésité (37,6 % vs 16,5 % ; $p < 0,001$), l'obésité abdominale (30,9 % vs 12,9 % ; $p < 0,001$) et l'alcoolisme (45 % vs 17,6 % ; $p < 0,001$) (Katchunga et al., 2011).

Dans une étude prospective sur un an chez des sujets jeunes avec IDM et admis au CHG de Pau, France ; les FDR classiques retrouvés sont : le tabac (92,6 %), l'hypertension artérielle (37 %), l'obésité (18,5 %), le diabète (7,4 %) et les antécédents familiaux (48,2 %), le pronostic est moins bon pour les femmes avec plus de facteurs de risque, plus de complications, un risque de remodelage ventriculaire plus important (Joussein-Remacle et al., 2006).

3-1- Tabac et MCV

Le tabagisme est un facteur de risque cardiovasculaire majeur. Le tabac constitue le premier FDR dans notre population ce qui concorde avec la littérature. L'étude INTERHEART confirme que, de façon universelle, le tabagisme est, par ordre d'importance, le deuxième facteur de risque d'infarctus du myocarde, juste derrière les dyslipidémies (Yusuf et al., 2004).

Plus d'un décès cardiovasculaire sur dix dans le monde peut être attribué au tabagisme, ce qui représente la plus importante cause de mortalité cardiovasculaire évitable (Ezzati et al., 2005). Il est le facteur essentiel et souvent isolé des accidents coronaires aigus des sujets jeunes. Il intervient sans seuil d'intensité ou de durée de consommation, y compris pour les consommations modérées ou faibles, et dans le cadre du tabagisme passif (Thomas et al., 2007). Plus de 80 % des sujets présentant un IDM avant 45 ans sont fumeurs (Thomas et al., 2008). Sa suppression peut très rapidement apporter une protection efficace et importante (Thomas et al., 2012).

Dans notre population malade, il n'y a pas de femmes fumeuses, cela n'exclut pas que ces femmes puissent être exposées au tabagisme passif. Car l'impact cardiovasculaire du tabagisme concerne également la femme jeune. Dans la Nurse Health Study, étude prospective concernant 120 000 infirmières américaines âgées de 30 à 55 ans, le risque relatif de survenue d'IDM est de 5,5 chez les femmes fumant plus de 25 cigarettes par jour (Willett et al., 1987). Le fait de fumer, pour une femme usant de contraception

estroprogestative, augmente fortement le risque d'accident coronaire ou vasculaire cérébral (Gourdy et al., 2012).

Les résultats de Teo et al. (2006) concernant le tabac, et toujours d'actualité, confirment que :

- le risque d'IDM est proportionnel à la consommation, mais il n'y a pas de seuil au-dessous duquel fumer est sans danger, même pour quelques cigarettes (risque augmenté de 63 % pour 1 à 9 cigarettes/jour).
- le risque est le même, quel que soit le type de tabagisme (cigarettes avec ou sans filtre, pipe, cigare, narguilé, tabac à mâcher...).
- la part attribuable au tabagisme dans la survenue d'un infarctus est d'autant plus importante que les sujets sont jeunes : chez les hommes de moins de 55 ans, 58 % des infarctus sont attribuables au tabagisme contre seulement 6 % chez les femmes de plus de 70 ans.
- le risque d'infarctus concerne également le tabagisme passif, avec une augmentation de 24 % du risque pour une exposition de 1 à 7 heures par semaine et de 62 % pour une exposition de plus de 22 heures par semaine.

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 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.
- Il a un effet défavorable sur le bilan lipidique, avec une baisse du HDL.

- Il est associé à une augmentation des leucocytes circulants et à une élévation de marqueurs de l'inflammation comme la CRP, l'interleukine 6 et le TNF α ainsi que d'autres cytokines pro-inflammatoires (Thomas et al., 2012 ; Croizet et al., 2015).

Génotoxicité du tabac

Dans une cohorte allemande Verdugo et al. (2013) ont étudié les profils d'expression des gènes chez environ mille fumeurs et non-fumeurs. Ils ont ensuite étudié les personnes présentant des plaques d'athérome au niveau de la carotide. Des modèles statistiques leur ont permis de caractériser des groupes de gènes dont l'expression était modifiée chez les fumeurs et chez les porteurs de plaques d'athérome et, ainsi, d'identifier des réseaux de gènes pouvant faire le lien entre le fait de fumer et de développer ces plaques. Les résultats ont permis d'identifier quatre réseaux composés de gènes co-régulés dans les cellules sanguines, dont la modification des profils d'expression semble jouer un rôle dans cette association.

3-2- Diabète et MCV

Le diabète est un facteur de risque indépendant des maladies cardiovasculaires : de nombreuses études épidémiologiques mondiales prospectives ou rétrospectives montrent que le diabète augmente le risque de morbidité cardiovasculaire (Szwed, 2015). Au total, on peut retenir que l'augmentation de 1 % en valeur absolue de l'HbA1c, témoin de l'équilibre global du diabète, correspond à une augmentation du risque relatif de mortalité cardiovasculaire de 10 % sur 10 ans (OECD, 2015).

Selon Zaoui et al. (2007), la prévalence du diabète en Algérie est en augmentation dans les populations urbaines et rurales de Tlemcen avec une prévalence de 14,2 %. Nos résultats montrent une prévalence très élevée qui a presque doublé au cours de ces années par rapport à celle retrouvée par Zaoui et al. (27,67 %).

Le diabète fait disparaître la relative protection qu'ont les femmes avant la ménopause vis-à-vis du risque coronarien. Les femmes diabétiques sont donc à risque cardiovasculaire particulièrement élevé par rapport aux femmes non diabétiques.

3-2-1 -Physiopathologie du diabète dans les MCV

Les paramètres pouvant intervenir pour expliquer le poids important du diabète en tant que facteur de risque et de gravité de la maladie sont l'hyperglycémie et les facteurs de risque associés.

✚ Rôle de l'hyperglycémie

Il est maintenant démontré que la correction de l'hyperglycémie réduit le risque cardiovasculaire, non seulement dans le diabète de type 2 (D2), mais aussi dans le diabète de type 1 (D1). L'hyperglycémie interviendrait en (Szwed, 2015) :

- favorisant la prolifération des cellules musculaires lisses de la paroi artérielle,
- favorisant la glycation des lipoprotéines,
- favorisant la glycation de la matrice extracellulaire,
- favorisant la thrombose,
- augmentant le stress oxydatif.

Chacun de ses paramètres physiologiques a pour conséquence un risque accru dans l'athérosclérose

✚ Rôle des facteurs de risque associés

Tous les facteurs de risque cardiovasculaire classiques sont retrouvés avec une fréquence accrue chez le diabétique et leur pouvoir pathogène est supérieur dans cette population à celui observé dans la population générale. Le niveau des facteurs de risque cardiovasculaire augmente dès le stade d'hyperglycémie modérée à jeun. Plus de la moitié des D2 sont hypertendus et les données de l'étude MRFIT montrent le pouvoir délétère de cette association ainsi la mortalité cardiovasculaire est supérieure chez un diabétique ayant une TA systolique entre 140 et 159 mm Hg que chez un non-diabétique ayant une TA systolique entre 180 et 199 mm Hg (Benhamou, 2005).

✚ Diabète et anomalies lipidiques

Les anomalies du métabolisme des lipides sont en relation directe avec la pathologie. Le déséquilibre du D1 s'accompagne fréquemment d'une hypertriglycéridémie, augmentation de la synthèse des VLDL, et diminution de leur épuraison par déficit d'action de la lipoprotéine lipase, et de concentrations basses de HDL. La concentration de LDL est en général normale, mais la taille et la densité de ces particules est modifiée dans un sens athérogène : les LDL sont plus denses, plus petites et infiltrent plus facilement la paroi

artérielle. Par ailleurs elles sont plus facilement glyquées et oxydées et sont alors reconnues par un récepteur particulier à la surface des macrophages dit « scavenger » donnant ainsi naissance à la cellule spumeuse, lésion initiale de la plaque d'athérome (Tanguy et al., 2014).

✚ **Autres anomalies**

Les diabétiques présentent des anomalies favorisant la thrombose :

- augmentation de l'aggrégabilité plaquettaire,
- augmentation du facteur Willebrand,
- augmentation de certains facteurs de la coagulation : facteur VII, facteur X, fibrinogène,
- anomalies de la fibrinolyse : augmentation du PAI-1 (inhibiteur-1 de l'activateur du plasminogène).

Il a été aussi décrit dans le diabète une augmentation de la production de facteurs de croissance qui favoriseraient l'athérosclérose en favorisant la prolifération cellulaire au niveau de la paroi artérielle.

Le diabète s'accompagne également d'une dysfonction endothéliale avec diminution de la production de NO ou inactivation du NO par les radicaux libres (Darmon, 2010).

3-3 -HTA et MCV

Il existe un lien continu sans seuil entre l'HTA et le risque cardiovasculaire, c'est le FDRCV le plus rapporté par les études étiologiques cardiovasculaires (Navar-Boggan et al., 2014). L'HTA altère la paroi vasculaire et hypertrophie le cœur. La valeur pronostique de la pression artérielle systolique (PAS) est plus forte que celle de la pression artérielle diastolique (PAD). Une HTA est définie par une pas supérieure à 140 mmHg ou PAD supérieure à 90 mmHg. Ce seuil est ramené à 130/85 en cas de diabète ou d'insuffisance rénale (Sonou, 2015). La pression artérielle pulsée (PAS – PAD) est étroitement corrélée à l'hypertrophie ventriculaire gauche, au développement des complications de l'HTA et à la mortalité cardiovasculaire. Une méta analyse portant sur un suivi de 12,7 millions de sujets/année regroupant 61 études confirme la relation linéaire entre les chiffres de pression artérielle et le risque cardiovasculaire dès les valeurs de 115/75 mmHg (Navar-Boggan et al., 2014). Les recommandations 2013 de la société française d'HTA proposent que l'hypertension artérielle doit imposer la prise de mesures hygiénodététiques avec arrêt du

tabac, correction d'un surpoids, diminution de la consommation d'alcool, activité physique régulière, diminution de la consommation de sel à moins de 6 g par jour (Blacher et al., 2013). Elle peut également relever d'un traitement antihypertenseur (diurétique, bêtabloquant, IEC, antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, inhibiteur calcique, antihypertenseurs centraux ou alpha bloquant) en monothérapie ou association. L'impact de ces traitements est valide avec, en cas de contrôle des pressions artérielles, une baisse du risque d'AVC de 30 à 40 % et du risque d'accidents coronariens de 10 à 15 % (Benjira, 2014).

Katchunga et al. (2011) ont trouvé que l'hypertension était associée à un âge avancé (51,3 %), un surpoids (54,5 %), un diabète (69 %), une obésité abdominale (63,8 %), une inactivité physique (42,4 %), un stress urbain (43,2 %) et la profession (cadres : 53,2 %, ouvriers : 38,6 %). La probabilité de l'hypertension augmentait avec l'âge (OR pour âge > 55 ans = 2,35 ; $p < 0,001$), la présence du surpoids (2,22 ; $p < 0,001$) et du diabète sucré (2,67 ; $p < 0,05$). L'hypertension était méconnue chez 57,5 %, traitée chez 30,5 % et contrôlée chez seulement 13,6 %.

3-4-Obésité et MCV

Un IMC élevé augmente le risque d'IDM, d'insuffisance coronarienne et de mort subite (Meyer et al., 2010 ; Flegal et al., 2013). Dans notre population, le pourcentage des sujets IDM obèses est de 14,71 % avec une prévalence très élevée chez les femmes (40,74 %). En effet, les différentes études et ceux-ci depuis longtemps ont toutes rapporté que l'obésité prédisait de façon indépendante les MCV, particulièrement chez la femme (Pischon et al., 2008 ; Schunkert et al., 2008, Mabchour et al., 2016). L'obésité constitue un désordre métabolique chronique associé aux MCV conduisant à une augmentation de la morbidité et de la mortalité. Il est toutefois important de se rappeler qu'il existe une remarquable hétérogénéité dans la population obèse. En effet, l'obésité abdominale qui est le reflet de l'accumulation de tissu adipeux viscéral et sous-cutané aggrave considérablement le profil métabolique résultant d'un surpoids. De nombreuses données suggèrent que l'obésité abdominale constitue un facteur de risque indépendant de MCV (Meyer et al., 2010 ; Mabchour et al., 2016). Une perte de poids pourrait prévenir la progression de l'athérosclérose et stabiliser la plaque athéromateuse, réduisant ainsi le risque de syndrome coronarien aigu, elle est préconisée dans toutes les études des nutritionnistes (Matthias et al., 2010).

✚ Physiopathologie de l'obésité dans les MCV

Les patients présentant une accumulation élevée de tissu adipeux viscéral se distinguent par des anomalies de l'homéostasie du glucose sanguin, une élévation des TG et des concentrations d'apolipoprotéine B, ainsi que par des concentrations abaissées de HDL, une proportion accrue de particules LDL petites et denses, et par une hyperlipidémie postprandiale reflétant un système saturé d'élimination des lipoprotéines riches en TG. Ces altérations métaboliques sont également accompagnées par un état prothrombotique et inflammatoire (Van Gaal et al., 2006). En effet, l'«obésité abdominale» entraîne une augmentation plasmatique des concentrations de fibrinogène, de l'activité coagulante des facteurs VII et VIIIc, et de l'antigène du t-PA et de l'antigène du PAI-1 et de son activité (Damjanovic et al., 2008). Cet état d'hypercoagulabilité, observé chez les patients avec obésité abdominale, peut également être accompagné d'une dysfonction endothéliale (Mabchour et al., 2016).

4-Étude des paramètres biologiques

4-1- Paramètres lipidiques

4-1-1- Triglycéride

Le tableau 10 représente la comparaison des moyennes des TG entre les malades et les témoins.

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

TG	Homme		Femme	
	Témoin	IDM	Témoin	IDM
Âge				
20-39	1,23 ± 0,61	1,40 ± 0,48	0,89 ± 0,44	-
40-49	1,21 ± 0,64	1,74 ± 0,60	0,90 ± 0,33	1,54 ± 0,90*
50-59	1,15 ± 0,30	1,39 ± 0,47	1,15 ± 0,48	1,39 ± 0,47
≥60	1,12 ± 0,41	1,51 ± 0,63**	1,05 ± 0,46	1,45 ± 0,63***
Total	1,18 ± 0,52	1,52 ± 0,58***	0,96 ± 0,44	1,44 ± 0,62***
H+ F	1,08 ± 0,58	1,50 ± 0,59***		

*p< 0,05, ** p<0,01, *** p<0,001.

Les résultats de notre étude montrent qu'il y a une différence très significative ($p < 0,001$) des moyennes de TG entre les deux populations témoin et malade, avec des valeurs plus élevées pour les sujets avec IDM ($1,50 \pm 0,59$) par rapport aux sujets sains ($1,08 \pm 0,58$) et cela pour les deux sexes et concernant les différentes tranches d'âge, mais cette différence n'est statistiquement significative que chez les sujets âgés de plus de 60 ans. L'hypertriglycémie est plus fréquente chez les hommes ce qui concorde avec les données de plusieurs autres études (Erem et al., 2008 ; Hadj-Taib et al., 2012).

Les hypertriglycémies sont associées à un risque accru d'accidents cardiovasculaires. Plusieurs études retrouvent une association entre un taux plasmatique de TG élevé et un risque cardiovasculaire important, indépendamment du LDL et du HDL (Nordestgaard et al., 2007 ; Bansal et al., 2007). Assman et al. (2010) ont mis en évidence le risque d'IDM lié à une dyslipidémie, leur étude a porté sur 823 hommes âgés de 23 à 65 ans, ayant eu un premier IDM, comparés à 823 sujets témoins, le risque de survenue d'IDM chez les hommes présentant des concentrations sériques de TG supérieures ou égales à 1,5 g/l soit 1,7 mmol/l, était 1,4 fois plus élevé par rapport à ceux dont la triglycémie était inférieure à cette valeur. Sur la base des résultats de *la National and Nutrition Enquête* (NHANES) aux Etats Unis, les pourcentages des adultes avec des taux de TG supérieurs à 1,50 et supérieurs à 2,00 g/l ont été de 33 et 18 % respectivement (Ford et al., 2009). L'étude HHS (Helinski Heart Study) a mis en évidence une association inverse entre les taux de TG et de HDL, en outre, l'hypertriglycémie est associée à une mortalité accrue chez les patients atteints de coronaropathie connue (Rosenson, 2011).

Par ailleurs les TG post prandial constitueraient potentiellement un facteur de risque indépendant ; ainsi, l'augmentation du risque associé à un accroissement de 1 g/l soit 1,14 mmol/l, de la concentration en TG était de 2,12 (1,66-2,70) en analyse univariée ($p = 0,001$) et de 1,67 (1,18-2,35) en analyse multivariée ($p = 0,004$) ; en revanche, la différence n'était pas significative si l'on considérait les TG à jeun en analyse multivariée ($p = 0,30$) (Bansal et al., 2007). Dans une étude prospective de 7 587 femmes et 6 394 hommes de la population générale de Copenhague, âgés de 20 à 93 ans et suivis pendant plus de 25 ans, des concentrations sériques élevées de TG post prandial étaient associées à un risque accru d'infarctus cardiaque, de maladie ischémique et de décès, tant chez les hommes que chez les femmes (Nordestgaard et al., 2007).

La prévalence de l'hypertriglycéridémie dans notre population témoin (9,37 %) est plus faible que les prévalences rapportées dans différentes autres études faites au Maroc (Elayachi et al., 2005), en Irak (Mula-Abed et al., 2007), en Turquie (Erem et al., 2008), en Tunisie (Hadj- Taib et al., 2012) et en Inde (Mahal et al., 2014). Cependant, la moyenne globale des TG dans 14 pays du Moyen-Orient et de l'Afrique est très proche de la moyenne de notre population de référence (1,12 g/l et 1,08 g/l) (Alsheikh-Ali et al., 2014).

➤ **Mécanismes physiopathologiques des hypertriglycéridémies**

Différents mécanismes sont proposés pour expliquer le rôle possible des triglycérides dans les maladies cardiovasculaires :

- **En relation avec les HDL**

L'hypertriglycéridémie entraîne une diminution du cholestérol HDL probablement par l'échange des esters de cholestérol des HDL contre les TG des VLDL entraînant la diminution de la concentration du cholestérol HDL et l'enrichissement en TG. De même, elle pourrait accélérer la clairance de l'Apo A1 en la soutirant des particules HDL. Un faible taux de cholestérol HDL peut freiner le transport reverse du cholestérol ce qui aboutit à sa stagnation dans la paroi cellulaire. C'est probablement par cette relation inverse avec le cholestérol HDL que les triglycérides jouent leur rôle principal dans l'athérosclérose (Rosenson, 2011 ; Talayero et al., 2011)

- **En relation avec la coagulation**

Des données établissent une relation entre les taux de triglycérides et les altérations du système de coagulation jouant un rôle pathogène dans les troubles de l'hémostase tant au niveau veineux qu'au niveau artériel (Schlienger, 2010). L'augmentation des TG est associée avec celle de plusieurs facteurs de la coagulation. Il existe 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 (Rosenson, 2011 ; Talayero et al., 2011).

- **Autres mécanismes**

L'augmentation des triglycérides peut s'accompagner d'une augmentation des particules VLDL, ces particules sont enrichies en Apo E et peuvent être athérogènes par le fait de leur captation par les macrophages pour former des cellules spumeuses. Cette

augmentation peut provoquer une compétition entre les VLDL et les lipoprotéines postprandiales pour la lipoprotéine lipase. L'hydrolyse des chylomicrons est retardée chez ces patients ce qui aboutit à une épuration retardée des lipoprotéines postprandiales, l'augmentation des triglycérides VLDL pourrait accroître le risque de maladies cardiovasculaires en interférant avec le catabolisme des lipoprotéines postprandiales (Schlienger, 2010).

Il existe une athérogénicité due aux produits de la lipolyse des lipoprotéines riche en TG, celle-ci donne naissance à des acides gras libres capables de s'oxyder. Ceux-ci favorisent l'inflammation, l'activation macrophagique et la thrombose (Talayero et al., 2011).

En plus du cholestérol HDL et LDL, l'hypertriglycéridémie est associée à plusieurs facteurs de risque, comme l'HTA, la sédentarité et la consommation de cigarettes (Rosenson, 2011).

4-1-2- Cholestérol

Le tableau 11 résume les différences des moyennes du cholestérol entre les sujets avec IDM et les témoins au niveau des différentes tranches d'âge et cela chez les deux sexes.

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

CT	Homme		Femme	
	Témoin	IDM	Témoin	IDM
Âge				
20-39	1,58 ± 0,24	1,68 ± 0,49	1,72 ± 0,28	-
40-49	1,95 ± 0,47	1,83 ± 0,37	1,66 ± 0,20	1,75 ± 0,33
50-59	1,79 ± 0,42	1,83 ± 0,43	1,81 ± 0,38	2,10 ± 0,57
≥60	1,75 ± 0,31	1,75 ± 0,31	1,69 ± 0,17	1,87 ± 0,36
Total	1,69 ± 0,32	1,78 ± 0,38	1,72 ± 0,27	1,93 ± 0,45**
H+F	1,71 ± 0,29	1,82 ± 0,40**		

** p<0,01.

Il existe une différence entre les deux populations pour les deux sexes, avec une cholestérolémie significativement plus élevée chez la population des patients (1,82 ± 0,40)

par rapport à la population témoin ($1,71 \pm 0,29$). Les femmes ménopausées présentent des concentrations plus élevées de cholestérol par rapport aux sujets de sexe masculin, ceci s'expliquerait par la diminution des niveaux d'œstrogène (Sattler et al., 2005).

De nombreux travaux ont établi une relation positive et continue entre cholestérolémie totale et mortalité par maladie coronaire. Parmi les patients ayant des antécédents d'IDM, des taux élevés de cholestérol total sont un important facteur de risque indépendant de récurrence d'infarctus et de mortalité cardiovasculaire, variant d'une population à l'autre, les taux de mortalité les plus élevés et les plus bas ont été trouvés en Finlande et au Japon, respectivement (Rosenson, 2011). Il a été montré qu'une augmentation de 1 mmol/l du cholestérol résiduel ainsi calculé était associée à une multiplication par 2,8 du risque de maladie ischémique (Varbo et al., 2013).

Dans le projet MONICA concernant plus de 30 pays dans les différentes régions (sauf les États-Unis) sous la couverture de l'OMS, le pourcentage le plus faible d'hypercholestérolémie (20 %) pour des hommes âgés entre 35-64 ans était retrouvé à Pékin (Chine) et le pourcentage le plus élevé (76 %) était retrouvé à Strasbourg (France). Le plus faible pourcentage chez des femmes souffrant d'hypercholestérolémie (5 %) a été retrouvé dans la population de Perth (Australie) et le pourcentage le plus élevé (76 %) étant observé à Brême (Allemagne) (Fakhrzadeh et al., 2012).

Aux États-Unis, les résultats de la NHANES ont démontré que 98,8 millions d'adultes ont des niveaux de cholestérol total $\geq 2,00$ g/l, et 33,6 % d'entre eux ayant des concentrations du cholestérol total supérieures à 2,40 g/l (Fakhrzadeh et al., 2012)

Dans un rapport épidémiologique transversal récent mené dans 94 cliniques à travers 14 pays en Afrique et au Moyen-Orient, incluant l'Algérie, la moyenne (1,85 g/l) du cholestérol total dans l'ensemble de la cohorte se rapproche de nos résultats. Toujours selon cette étude, les dyslipidémies constituent le facteur de risque CV le plus répandu enregistré dans environ 70 % des patients en consultation externe. Ces résultats ont été observés dans les deux sexes, des différentes tranches d'âge, dans les communautés rurales et urbaines. La prévalence de la dyslipidémie a dépassé 50 % dans tous les pays, allant de 55 % au Cameroun à 85 % au Koweït. L'Algérie occupait la troisième position avec une prévalence de 65 % (Alsheikh-Ali et al., 2014).

Sur la base des critères de la NCEP-ATP III (CT > 2 g/l; TG > 1,5 g/l; HDL < 0,40 g/l, LDL < 1,30 g/l) qui sont différents des critères de Abadi et al. (2003) utilisés à Constantine (CT > 2,10 g/l, TG > 1,5 g/l; HDL < 0,38 g/l, LDL > 1,30 g/l). La prévalence de l'hypercholestérolémie dans notre étude (15 %) se rapproche de la prévalence rapportée au Maroc (Elayachi et al., 2005) et largement inférieure à celle observée en Turquie (Erem et al., 2008) et en Tunisie (Hadj-Taib et al., 2012).

4-1-3- HDL

Nos données montrent une diminution globale des concentrations des HDL 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

C-HDL	Homme		Femme	
	Témoin	IDM	Témoin	IDM
Âge				
20-39	0,44 ± 0,14	0,30 ± 0,10**	0,44 ± 0,10	
40-49	0,43 ± 0,07	0,43 ± 0,20	0,40 ± 0,07	0,43 ± 0,05
50-59	0,46 ± 0,04	0,34 ± 0,08*	0,44 ± 0,26	0,40 ± 0,41
≥60	0,40 ± 0,06	0,39 ± 0,09	0,42 ± 0,06	0,37 ± 0,08*
Total	0,42 ± 0,10	0,38 ± 0,12*	0,43 ± 0,09	0,40 ± 0,10
H + F	0,43 ± 0,10	0,38 ± 0,12**		

*p < 0,05, ** p < 0,01.

Le tableau 12 indique une moyenne totale de HDL de la population malade significativement plus basse que celle de la population témoin (0,38 ± 0,12 ; 0,44 ± 0,19 respectivement). L'analyse selon le sexe montre que ces différences sont statistiquement significatives uniquement chez les sujets de sexe masculin. La moyenne la plus basse est notée chez les femmes ménopausées.

Sacks et al. (2002) ont montré que de faibles niveaux de cholestérol HDL sont un facteur prédictif de l'incidence de maladie cardiaque en présence des taux sériques de LDL inférieurs à 1,25 g/l par rapport à des taux de LDL supérieures à 1,25 g/l. Ils ont aussi constaté que chez les sujets avec des taux de LDL < 1,25 g/l, chaque augmentation de 0,1 g/l des niveaux de HDL, provoquera 29 % de réduction de l'incidence des événements

cardiovasculaires ; tandis que chez les sujets avec des taux de LDL > 1,25 g/l, cette atténuation sera abaissée de 10 %.

Les résultats des différentes grandes études telles que la Lipid and Care Clinical Trial (LCCT), Framingham et HHS montrent que le rapport LDL/HDL est un meilleur prédicteur des événements cardiovasculaires (Fakhrzadeh et al., 2012). Le risque d'IDM chez des patients avec un ratio LDL/HDL ≥ 5 et une triglycéridémie concomitante supérieure à 2 g/l a quadruplé. Dans l'ensemble, chez les hommes, un rapport LDL/HDL $\geq 6,4$ à une valeur prédictive de 2 à 14 % plus élevée que les taux de cholestérol ou de LDL totales. De même chez les femmes la valeur prédictive du rapport LDL/HDL $\geq 5,6$ est 25 à 45 % plus grande que les niveaux du cholestérol total et de LDL (Schlienger, 2010).

La prévalence de l'hypo-HDLémie dans notre population de référence (31,87 %) est plus élevée de celle rapportée dans les pays développés comme l'Espagne (Sánchez-Chaparro et al., 2006) et aussi dans les pays en développement tels que la Tunisie (Hadj taib et al., 2012) et la Turquie (Erem et al., 2008), mais elle est plus faible que celle de l'Irak (Mula-Abed et al., 2007).

➤ **Propriétés athéro-protectrices des HDL**

- **HDL et transport réverse du cholestérol**

Toutes les cellules du corps humain synthétisent du cholestérol en plus d'en importer des lipoprotéines en circulation et des membranes des cellules sénescentes. La synthèse du cholestérol intracellulaire parallèle à l'importation du cholestérol en provenance des autres sources produit un déséquilibre entre l'utilisation et la disponibilité de celui-ci. Afin d'éviter son accumulation dans l'organisme, les HDL, principal acteur, du TRC; ramènent en circuit et au foie le cholestérol non utilisé par les cellules des tissus périphériques, exerçant un effet protecteur contre l'athérosclérose. Le cholestérol ainsi retourné au foie sera soit éliminé dans la bile ou dégradé en acides biliaires, alors que dans les tissus stéroïdogéniques, le cholestérol sera transformé en hormone stéroïdienne (Gautier et al., 2011).

- **HDL et préservation de la fonction endothéliale**

L'effet bénéfique des HDL sur l'endothélium vasculaire est mis en évidence (Zannis et al., 2012 ; Kontush, 2014). Ainsi, une relation directe entre la vasodilatation NO-dépendante, l'activation de l'oxyde nitrique synthase (eNOS), la sécrétion de NO et les

niveaux de HDL plasmatiques est démontrée (Terasaka et al., 2010). La fonction endothéliale est partiellement restaurée chez des individus hypercholestérolémiques suite à l'injection de particules HDL reconstituées. L'augmentation des concentrations sanguines de HDL mène à une réduction de l'expression des molécules responsables du recrutement des leucocytes au niveau de l'endothélium telle que la E-sélectine (Zannis et al., 2012). Des expériences ont confirmé que les HDL peuvent atténuer l'expression des molécules d'adhésion VCAM-1 et ICAM-1 en culture cellulaire, de même que l'expression de molécules, telles que l'IL-8, responsables de la migration extra vasculaire des leucocytes (Kontush, 2014).

D'autres recherches menées sur l'apoptose des cellules de l'endothélium ont permis de découvrir que les HDL peuvent inhiber l'activation des caspases 3 et 9 de même que le relâchement des cytochromes C des mitochondries dans le cytoplasme, voies typique activées lors de l'apoptose. La réduction de l'apoptose par la présence des HDL permettrait donc à l'endothélium de préserver son intégrité et protégerait celui-ci contre le développement de l'athérosclérose (Terasaka et al., 2007).

Les HDL sont depuis longtemps considérés comme ayant un important potentiel mitogène au niveau des cellules de l'endothélium et auraient un potentiel considérable à favoriser la réparation des dommages à l'endothélium causés par le développement de la plaque athéromateuse. Il a été proposé que les HDL peuvent induire la migration des cellules endothéliales, mais les mécanismes responsables de cet effet sont encore inconnus (Kontush, 2014).

- **HDL et oxydation**

L'HDL inhibe l'oxydation du cholestérol et la formation de peroxydes lipidiques qui sont cytotoxiques sur l'endothélium et inhibe la synthèse de prostaglandines à certaines concentrations (Bursill et al., 2010).

Il a été démontré que certaines composantes des HDL de même que des enzymes qui leur sont reliées ont un fort pouvoir antioxydant pouvant prévenir chacune des étapes de la formation des LDL oxydées. Par exemple, les molécules lipophiles antioxydantes du HDL telles que le α -tocophérol et les deux résidus méthionine sulfoxydes de l'Apo A1 peuvent séquestrer les radicaux d'oxygène réactifs avant que ceux-ci n'interagissent avec les phospholipides des particules LDL et prévenir ainsi leur oxydation (Okura et al., 2010).

Les HDL oxydés ne sont pas reconnues par les récepteurs scavengers et ne forment pas de cellules spumeuses. Les lipides oxydés pourraient être transférés des LDL aux HDL grâce aux protéines de transfert. Les HDL possédant aussi des acides gras polyinsaturés pourraient être oxydés comme les LDL ce qui pourrait diminuer l'oxydation des LDL par compétition (Zannis et al., 2012 ; Kontush, 2014).

- HDL et thrombose

L'HDL peut aussi stimuler la synthèse de prostacycline cellulaire dans l'endothélium vasculaire et donc être indirectement antithrombotique (Deguchi et al., 2005). Il active la fibrinolyse et l'augmentation de sa concentration diminue la captation des LDL par les cellules endothéliales par compétition avec les récepteurs des LDL. Il s'oppose in vitro à l'activation des plaquettes par les LDL (Nelson et al., 2013).

4-1-4- LDL

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

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

C- LDL	Homme		Femme	
	Témoin	IDM	Témoin	IDM
Âge				
20-39	0,93 ± 0,19	1,02 ± 0,49	1,11 ± 0,20	-
40-49	1,09 ± 0,39	1,27 ± 0,32*	1,07 ± 0,19	1,00 ± 0,37
50-59	1,21 ± 0,42	1,23 ± 0,25	1,09 ± 0,33	1,41 ± 0,49*
≥60	1,00 ± 0,30	1,12 ± 0,25*	1,05 ± 0,17	1,14 ± 0,33
Total	1,05 ± 0,26	1,07 ± 0,38	1,09 ± 0,22	1,22 ± 0,43*
H+ F	1,08 ± 0,24	1,11 ± 0,40		

*p< 0,05.

Les patients avec IDM présentent des moyennes plus élevées du LDL par rapport aux témoins, et cela dans les deux sexes et pour les différentes tranches d'âge sauf pour les femmes entre 40 et 49 ans. Les différences de moyenne ne sont statistiquement significatives que chez les hommes de la deuxième et la quatrième tranche d'âge et chez les femmes de 50 à 59 ans.

Les différentes études épidémiologiques mettent en évidence une corrélation entre le taux des LDL et la fréquence de cardiopathies ischémiques. L'analyse des taux de LDL est prise en considération par rapport au CT pour la conduite du traitement, car fortement liée au risque (Fakhrzadeh et al., 2012 ; Gao et al., 2014).

L'abaissement du taux de LDL reste l'objectif thérapeutique principal. Dans une méta-analyse réunissant les 170 000 participants des 26 études d'intervention avec les statines, il a été observé une relation linéaire entre la réduction du taux de LDL et celle de l'incidence des MCV à 4-5 ans : chaque diminution de 40 mg/dl (= 1 mmol/l) du LDL par une statine était associée à une diminution de 23 % des événements coronariens, de 17 % des accidents vasculaires cérébraux, de 20 % de la mortalité cardiaque et de 10 % de la mortalité totale (Nicholls et al., 2010)

Les LDL sont constituées de plusieurs sous populations distinctes qui varient dans leur taille et leur densité hydratée. Des études cliniques ont montré que les individus présentant un taux élevé de LDL petites et denses ont une prévalence accrue de maladies cardiovasculaires, elle augmentent 3 fois le risque d'IDM (Voros et al., 2013). La présence de telles LDL est corrélée à des valeurs élevées de TG, de CT et d'Apo B, alors que leur présence est liée à une diminution des valeurs du HDL (Younis et al., 2013).

➤ **Mécanisme athérogène des LDL**

La relation entre une concentration plasmatique élevée de particules LDL et le risque athérogène est bien établie. Cependant, l'aspect qualitatif des particules joue un rôle important, certaines LDL, petites et denses, sont liées à un haut potentiel athérogène in vitro, des propriétés proathérogènes ont pu être démontrées pour ces LDL :

- elles possèdent une moins bonne affinité pour le récepteur des LDL, elles sont donc moins efficacement épurées de la circulation par les récepteurs des LDL hépatiques et ont, de ce fait, une demi-vie prolongée. Ceci les expose davantage à des modifications oxydatives ;
- elles montrent une résistance plus faible au stress oxydatif ; et une affinité plus grande pour les protéoglycannes (Voros et al., 2013 ; Younis et al., 2013).

Le rôle athérogène des LDL est fortement lié aux transformations biochimiques qu'elles subissent au sein de l'intima, il existe différentes modifications des LDL qui ont été mises en évidence dans les lésions athérosclérotiques humaines (Ferrières, 2009) ; il

s'agit de la carbonylation, la conjugaison avec des aldéhydes, la glycation et plus essentiellement l'oxydation qui est une étape déterminante pour la poursuite du processus d'athérogénèse (Bekkering et al., 2014). Les particules LDL qui ont subi des modifications enzymatiques pourraient activer le complément et induire une réponse inflammatoire dans les cellules vasculaires et les macrophages. La présence de particules LDL modifiées semble représenter l'agent de stimulation primaire dans la paroi artérielle, car ces lipoprotéines induiraient l'expression de certaines molécules d'adhésion cellulaires qui, à leur tour, seraient responsables du recrutement de leucocytes comme les monocytes et les lymphocytes T (Th2) (Miller et al., 2010).

Les LDL oxydées ont de nombreuses propriétés proathérogènes, mais toutes n'ont pas été validées in vivo :

- ont un effet chimiotactique propre pour les monocytes, les lymphocytes T, mais pas pour les lymphocytes B (Van Tits et al., 2011 ; Bekkering et al., 2014) ;
- sont cytotoxiques pour les cellules endothéliales (Miller et al., 2010) ;
- augmentent aussi la formation de lysophosphatidylcholine (LPC), composant majeur des LDL oxydées, qui provoque la migration des CML vers l'intima (Bekkering et al., 2014) ;
- stimulent la sécrétion, par les cellules endothéliales, de M-CSF (Macrophage-Colony Stimulating Factor) et de MCP-1 (Macrophage Colony Protein-1) qui facilitent le recrutement des monocytes et leur différenciation en macrophages tissulaires (Van Tits et al., 2011) ;
- stimulent l'expression du facteur tissulaire et participent ainsi à la formation du thrombus (effet prothrombotique) (Badimon et al., 2012) ;
- et augmentent l'expression des récepteurs « scavenger » des macrophages qui absorbent excessivement du cholestérol et se transforment en cellules spumeuses conduiront à l'apparition de stries lipidiques (Tomkin et al., 2012).

4-2- 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

Hcy	Homme		Femme	
	Témoins	IDM	Témoins	IDM
Âge				
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.

Les patients de sexe masculin présentent des valeurs significativement plus élevées par rapport aux témoins du même sexe. Cette différence n'est pas retrouvée chez les sujets de sexe féminin. Chez les femmes une hyperhomocystéinémie n'est observée que chez les sujets ménopausées, les femmes jeunes présentent des concentrations de l'Hcy plutôt faibles, voire basses. Dans notre étude, un taux élevé de l'Hcy semble être associé à un risque augmenté de maladie CV uniquement chez les sujets de sexe masculin.

Les femmes ont une concentration plasmatique de l'homocystéine inférieure d'environ 20 % à celle des hommes. Cela paraît être le fait de l'activité hormonale : les femmes sous traitement oestroprogestatif après la ménopause ont un taux d'homocystéine inférieur à celui des femmes non traitées (Refsum et al., 2006).

Dans une étude, effectuée aux USA et issue de la fameuse « *Women's Health Study* », l'hyperhomocystéinémie (>17 µmol/l) chez la femme ménopausée est un facteur déterminant et indépendant du risque de maladies coronariennes et vasculaires cérébrales liées à l'artériosclérose (Ridker et al., 1999). Refsum et al. (2006) ont observé une augmentation d'homocystéinémie après la ménopause qui peut rejoindre celle des hommes.

Dans notre population, l'hyperhomocystéinémie (Hcy >15 µmol/l) constitue un facteur de risque 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, 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. L'homocystéine représente un facteur de risque indépendant des maladies coronariennes, au même titre que le tabagisme et l'hypercholestérolémie (Cacciapuoti et al., 2011). En effet Veerana et al. (2011) ont montré l'apport de l'homocystéinémie dans la classification des risques cardiovasculaires. L'association des valeurs de concentrations d'Hcy au score du risque de Framingham améliorerait notamment la prédictivité des risques de maladies coronariennes. L'étude de Alam et al. (2012) a montré que des taux élevés d'Hcy sont en corrélation positive avec les taux sériques de troponine I, marqueur sérique chez les patients présentant un IDM.

Indiscutablement, le dosage de l'homocystéine plasmatique, comme la CRP, la glycémie ou encore le cholestérol, aide à l'évaluation du risque cardiovasculaire. Sa causalité directe est cependant controversée (Lelonga et al., 2012). En effet, si la supplémentation vitaminique a largement prouvé son efficacité en termes de réduction des concentrations plasmatiques d'homocystéine, les études cliniques peinent à mettre en évidence un effet positif de cette supplémentation en termes de réduction du risque cardiovasculaire. L'étude française, SUFOLOM 3, ayant évalué l'effet d'une association des vitamines du groupe B sur les événements coronariens et cérébrovasculaires dans une population de 2500 sujets en prévention secondaire, les résultats de cette étude sont aussi négatifs : les patients traités par les vitamines du groupe B n'ont pas eu de réduction de leur risque d'événements vasculaires (Galan et al., 2010).

5- Étude moléculaire

5-1- Le polymorphisme -75 G/A de l'Apo A1

5-1-1- Chez la population témoin

L'étude génétique du polymorphisme -75 G/A de l'Apo A1 a concerné 154 témoins et 151 patients. La distribution des fréquences génotypiques et alléliques dans la population de référence selon le sexe est présentée dans le tableau 15.

Tableau 15 : Distribution des fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme -75 G/A de l'Apo A1 chez la population témoin

Génotype	Homme		Femme		Total		χ^2	p
	N	%	N	%	N	%		
GG	43	58,90	43	53,09	86	55,85	-	
GA	23	31,51	33	40,74	56	36,36	-	
AA	7	9,59	5	6,17	12	7,79	0,29	0,58
Allèle								
G	109	74,66	119	73,46	228	74,03	-	
A	37	25,34	43	26,54	80	25,97	0,058	0,8

Dans notre étude, les trois génotypes possibles, à savoir, GG, GA et AA sont détectés. Le variant homozygote GG est plus répandu dans la population générale (55,84 %) et cela dans les deux sexes, 58,90 % chez les hommes et 53,09 % chez les femmes, suivi du génotype GA (36,36 %) et enfin du génotype muté rare AA (7,79 %). Les fréquences du génotype AA, sont plus faibles chez les femmes que chez les hommes, mais cela n'est pas statistiquement significatif ($p > 0.05$).

Les fréquences de l'allèle G dans la population témoin sont respectivement de 74,65 % et 73,45 % chez les hommes et les femmes alors que les fréquences de l'allèle A sont respectivement de 25,34 % et 26,54 % chez les témoins de sexe masculin et de sexe féminin, ce qui indique que les fréquences alléliques sont similaires dans les deux sexes ($p > 0.05$).

La majorité des études publiées ne spécifient pas la composition des échantillons et ne donne pas d'informations suffisantes sur les différences des fréquences de génotype selon le sexe (Bora et al., 2016).

Dans notre population de référence, la fréquence de l'allèle A (0,25) occupe une position intermédiaire comparativement aux autres populations du monde (voir tableau 16). Les nigériens présentent les valeurs les plus faibles (0,1) (Kamboh et al., 1999), tandis que les chinois ont les valeurs les plus élevées (0,34) (Heng et al., 2001 ; Li et al., 2008). Notre fréquence de l'allèle A est considérablement plus élevée par rapport à celles de certaines populations des caucasiens de l'Europe (Haase et al., 2010 ; Miroshnikova et al., 2011), de l'Amérique du Nord (Larson et al., 2002 ; Ordovas et al., 2002) et du Brésil (De Franca et al., 2005). Dans les populations asiatiques, les taïwanais (Chien et al., 2008) et les malais (Heng et al., 2001) ont des fréquences significativement plus élevées que la nôtre, alors que les japonais (Bai et al., 1996) présentent une fréquence significativement la plus faible. Concernant la population indienne, les fréquences alléliques du polymorphisme -75 G/A présentent une grande variation selon les régions (Shanker et al., 2008 ; Dwar et al., 2010 ; Biswas et al., 2013 ; Bora et al., 2016). Les fréquences de notre population se rapprochent relativement aux fréquences trouvées chez les coréens (Yang et al., 2010), les australiens (Wang et al., 1996) et certaines populations arabes (Al-Yahyaee et al., 2004 ; Smach et al., 2011).

Les similitudes dans les fréquences alléliques du polymorphisme -75 G/A observées chez certaines populations peuvent être dues à l'homologie ancestrale. De même les différences alléliques observées dans d'autres nationalités du monde sont peut-être attribuées à la diversité de l'arrière-plan génétique.

Tableau 16 : Comparaison des fréquences alléliques du polymorphisme -75 G/A de l'Apo A1 entre les différentes populations du monde

Population	Pays	N	G	A	Références	
Asie	Japon	119	0,865	0,135	Bai et al., 1996	
	Malaisie	283	0,69	0,31	Heng et al., 2001	
	Oman	150	0,78	0,21	Al-Yahyaee et al., 2004	
	Taiwan	281	0,68	0,31	Chien et al., 2008	
	Chine	564	0,66	0,34	Li et al., 2008	
	Inde	50	0,58	0,42	Dwar et al., 2010	
	Corée	179	0,78	0,21	Yang et al., 2010	
	Inde	200	0,63	0,37	Khan et al., 2012	
	Koweït	549	0,807	0,193	Al-Bustan et al., 2013	
	Inde	150	0,71	0,29	Biswas et al., 2013	
	Inde	150	0,78	0,22	Bora et al., 2016	
	Afrique	Nigeria	786	0,899	0,101	Kanboh et al., 1999
		Tunisie	150	0,8	0,20	Smach et al., 2011
Algérie		154	0,74	0,25	Notre étude	
Europe	Islande	315	0,88	0,12	Sigurdsson et al., 1992	
	Danemark	190	-	0,19	Haase et al., 2010	
	Russie	229	0,79	0,24	Miroshnikova et al., 2011	
Australie	Australie	243	0,77	0,22	Wang et al., 1996	
Amérique	USA	734	0,845	0,155	Larson et al., 2002	
	USA	1577	0,835	0,165	Ordovas et al., 2002	
	Brésil	414	0,819	0,181	De Franca et al., 2005	

5-1-2- Le polymorphisme -75 G/A de l'Apo A1 et les paramètres lipidiques

La relation entre les moyennes des différents paramètres lipidiques et les génotypes de l'Apo A1 est présentée dans le tableau 17

Tableau 17 : Association des paramètres lipidiques et des génotypes du polymorphisme -75 G/A de l'Apo A1

	IDM			Témoin		
	GG	GA	AA	GG	GA	AA
CT	1,77 ± 0,40	1,83 ± 0,49	1,65 ± 0,37	1,75 ± 0,32	1,69 ± 0,26	1,72 ± 0,29
TG	1,44 ± 0,52	1,52 ± 0,61	1,60 ± 0,61	1,05 ± 0,59	0,93 ± 0,50	1,03 ± 0,47
HDL	0,38 ± 0,13	0,39 ± 0,11	0,41 ± 0,05	0,43 ± 0,07	0,42 ± 0,11	0,47 ± 0,02
LDL	1,12 ± 0,37	1,11 ± 0,47	1,06 ± 0,27	1,11 ± 0,26	1,08 ± 0,24	1,08 ± 0,23

IDM : infarctus du myocarde ; CT : cholestérol ; TG : triglycéride ; HDL : lipoprotéine de haute densité ; LDL : lipoprotéine de faible densité.

Nos résultats ont révélé que les personnes porteuses du génotype AA, que ce soit chez les témoins ou chez les malades, ont des concentrations sériques plus élevées du HDL bien que statistiquement non significatives. Dans la population iranienne, Bendarian et al. (2013) n'ont pas trouvé d'association entre ce polymorphisme et les taux de HDL, mais confirment la contribution de variantes rares du gène de l'Apo A1 dans le caractère complexes des HDL. Toptas et al. (2011), en étudiant le polymorphisme -75 G/A et les niveaux de HDL chez des enfants obèses ne trouvent pas de relation.

Cependant des études in vivo et in vitro ont démontré l'association entre le polymorphisme -75 G/A et l'augmentation d'expression du gène de l'ApoA1 et ainsi l'augmentation des concentrations de la protéine Apo A1 et par l'occurrence des taux de HDL (Ma et al., 2005 ; Henakhaus et al., 2011). Li et al. (2008) ont montré qu'une augmentation des concentrations sériques de l'Apo A1 et des niveaux de HDL en Chine sont significativement en corrélation avec le génotype AA. Les personnes porteuses des génotypes GG et GA avaient des concentrations 1,2 et 1,27 fois respectivement inférieures aux concentrations moyennes de l'Apo A1 chez les sujets porteurs du génotype AA et en l'occurrence des concentrations de HDL (Biswas et al., 2013). En outre, cette relation positive de l'allèle A et des taux sériques élevés du HDL et de la protéine Apo A1 sont affectée par des facteurs du style de vie tels que le tabagisme et l'alcool. Zhao et al. (2000) dans une étude sur les immigrants Yi en Chine a rapporté que les consommateurs d'alcool

porteurs de l'allèle A avaient des concentrations sériques inférieures du HDL et de l'Apo A1 par rapport aux concentrations des porteurs du génotype GG, cependant cette relation est inversée chez les non-buveurs (Dodani et al., 2012).

Par ailleurs, il n'y a aucune relation significative entre ce polymorphisme et les autres fractions lipidiques, ce qui est en accord avec d'autres études qui n'ont détecté aucune corrélation entre le polymorphisme -75 G/A de l'Apo A1 et les lipides sériques soit CT, TG et LDL (De Franca et al., 2005 ; Ding et al., 2012)

Cependant, chez plus de 10 000 danois, Haase et al. (2010) ont trouvé une association positive entre le génotype AA et les niveaux des LDLs et du CT par contre les niveaux des HDLs étaient corrélés à un autre polymorphisme +83 T/C. Tout comme cette dernière étude, Al-Bustan et al. (2013) ont observé des concentrations élevées du cholestérol et du LDL chez les koweïtis porteurs du génotype AA par rapport aux porteurs du génotype GG, ni les taux de HDL, ni ceux des TG n'étaient significativement associés.

Le mécanisme exact de l'association du polymorphisme -75 G/A du gène de l'Apo A1 et les taux des lipides précisément de la protéine Apo A1 et en l'occurrence du HDL n'est pas encore clair. Une explication proposée pour comprendre l'effet de l'allèle muté A sur les taux élevés de la protéine, suggère que la présence du polymorphisme au site du début de la transcription du gène (-75 pb) augmente l'efficacité de la transcription du promoteur. Le mécanisme est probablement dû à une diminution de la stabilité d'un complexe ADN-protéine qui inhibe la transcription. Le nucléotide à la position -75 du promoteur du gène de l'Apo A1 se trouve dans une séquence riche en CpG, la transcription de ce type de promoteur a été démontrée être régulée négativement par ces ilots CpG. La transition du G en A en position -75 (5' GCC [A/G] GGG-3') diminue l'affinité des facteurs de liaison au promoteur et atténue la répression de la transcription du gène de l'Apo A1 ce qui engendre une augmentation de la transcription du gène et ainsi des concentrations de la protéine Apo A1 (Dwar et al., 2010)

5-1-3- Le polymorphisme -75 G/A de l'Apo A1 et l'IDM

Le tableau 18 montre la comparaison des fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme de l'Apo A1 (-75 G/A) entre les deux groupes d'étude.

Tableau 18 : Comparaison des fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme -75 G/A du gène de l'Apo A1 chez les IDM et les témoins.

	Patients (n %)		Témoins (n %)		OR (IC 95 %)	P
GG	87	57,62	86	55,85	-	-
GA	55	36,42	56	36,36	0,97 (0,58-1,60)	0,90
AA	9	5,96	12	7,79	0,74 (0,27-2,008)	0,52
G	229	75,83	228	74,03	-	-
A	73	24,17	80	25,97	0,90 (0,61-1,33)	0,61

Dans notre étude, le génotype prédominant, GG est retrouvé chez 87 (57,62 %) sujets du groupe de patients et chez 86 (55,84 %) dans le groupe témoin. Le génotype GA est trouvé chez 55 (36,42 %) cas avec IDM contre 56 (36,36 %) chez les témoins. La fréquence du génotype AA est plus élevés chez les témoins par rapport aux patients, ceci est statistiquement non significatif.

Concernant les fréquences alléliques, il n'y a pas de différence entre les deux populations d'étude. Le calcul de l'OR (OR=0,74, IC 95 % : 0,27-2,008) montre que le génotype muté AA n'est pas associé significativement avec le risque d'IDM. Cela peut ne pas être de façon directe, mais en raison de l'effet de ce génotype sur les concentrations élevées de HDL, il est à suggère que le génotype AA est susceptible de diminuer indirectement le risque d'IDM.

Le rôle du polymorphisme -75 G/A de l'Apo A1 dans l'IDM reste encore controversé dans les différentes populations et non établi dans la population algérienne. Les résultats de plusieurs études sont conformes avec nos résultats et confirment le rôle bénéfique du génotype AA. Les études de Zou et al. (2003) et Pischon et al. (2005) ont également évalué l'effet de l'allèle A sur les taux des HDLs et ont trouvé une association positive et, par conséquent, une diminution du risque cardiaque. Dwar et al. (2010) constatent que l'allèle G du polymorphisme -75 G/A peut-être un allèle de susceptibilité des maladies coronariennes dans la population indienne et tout comme Liao et al. (2015) concluent que les individus avec l'allèle A étaient susceptibles d'avoir un risque plus faible d'IDM en raison de son effet sur les concentrations élevées de l'ApoA1 et de HDL.

En revanche, les résultats d'autres études ne rejoignent pas les nôtres. Dans une population américaine, le polymorphisme -75 G/A de l'Apo A1 était associé significativement au risque accru de récurrence cardiaque uniquement chez les noirs, mais pas les blancs, les auteurs suggèrent que des relations avec les lipoprotéines peuvent aider à expliquer ce résultat (Moss et al., 2009). Haase et al. (2010) ont associé l'allèle A à une augmentation des niveaux de l'Apo A1 et de HDL allant jusqu'à 6,6 et 8,5 % respectivement, ce qui entraîne des réductions théoriquement prévues du risque d'IDM de 12 à 14 %, malgré qu'en réalité ces mêmes combinaisons génotypiques n'étaient pas associées à une diminution du risque d'IDM

Pulkkinen et al. (2000) concluent qu'il est peu probable que l'allèle A du polymorphisme -75 G/A joue un rôle majeur dans la détermination des niveaux des lipoprotéines et des apolipoprotéines ou dans le risque de maladies coronariennes chez des patients finlandais atteints de diabète type 2.

5-2- Le polymorphisme I/D de l'ECA

5-2-1- Chez la population témoin

Tableau 19 : Distribution des fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme I/D de l'ECA chez les témoins

Témoins	N	%
ID	99	61,88%
DD	48	30%
II	13	8,12 %
D	195	60,94 %
I	125	39,06 %

Dans la population générale, la distribution des trois génotypes possibles de l'ECA, montre des fréquences élevées des génotypes porteurs de l'allèle D, c'est-à-dire DD et ID (61,87 et 30 % respectivement) par rapport aux fréquences du génotype II (8,12 %). La fréquence du génotype ID est de deux fois plus que celle du génotype DD (61,87 % et 30 % respectivement). Ce résultat est en accord avec les données des études faites en France (Wendling et al., 2006), en Iran (Nakhjavani et al., 2007), en Serbie (Stankovic et al., 2010) et en Pologne (Eider et al., 2013) dans lesquelles les fréquences du génotype ID

chez les populations témoins étaient une fois et demi à deux fois plus que celle du génotype DD.

La fréquence de l'allèle D de la population témoin (0,61) est légèrement différente des résultats d'une précédente étude sur une population algérienne de Sétif où la fréquence est de 0,70 (Houcher et al., 2013). Une remarque importante à faire est le résultat identique des populations arabes tels des Emirats Arabes, la Syrie et de la population grecque méditerranéenne par rapport à notre résultat (0,61).

La distribution des génotypes de l'ECA présente une grande variation au sein des ethnies et des populations générales. Les populations arabes, comme la nôtre, présentent des fréquences de l'allèle D les plus élevées. Ces fréquences varient de 0,53 chez les marocains jusqu'à 0,71 chez les omanais (voir tableau 20).

Concernant les populations européennes, des différences significatives peuvent être remarquées. La population grecque présente la fréquence la plus élevée de l'allèle D (0,61) (Sekerli et al., 2008), la fréquence la plus faible (0,41) étant rapportée chez la population serbe (Stankovic et al., 2011), dans le reste des pays européens, la fréquence de l'allèle D varie entre 0,49 et 0,56 (voir tableau 20).

Les populations asiatiques présentent des fréquences de l'allèle D relativement faibles (0,24-0,45) avec les fréquences les plus élevées chez les indiens (0,42-0,45) se rapprochant plutôt de celle des caucasiens (voir tableau 20).

Les iliens, les yanomami, les samoan indiens, et les aborigènes australiens présentent les fréquences les plus faibles au monde (0,15, 0,09 et 0,03 respectivement) (voir tableau 20).

Tableau 20 : Comparaison des fréquences alléliques de la population générale à d'autres groupes ethniques dans différentes études

Ethnies		n	I	D	Reference	
Populations Arabes	Oman	127	0,29	0,71	Bayoumi et al., 2006	
	Égypte	238	0,28	0,71	Settin et al., 2009	
	Algérie	146	0,29	0,70	Houcher et al., 2013	
	Égypte	164	0,33	0,67	Salem et al., 2009	
	Jordanie	60	0,34	0,66	Salem et al., 2009	
	Tunisie	295	0,34	0,65	Abdelhedi et al., 2013	
	Soudan	121	0,36	0,64	Bayoumi et al., 2006	
	IAU	111	0,39	0,61	Bayoumi et al., 2006	
	Algérie	160	0,39	0,61	Semmame et al., 2015	
	Syrie	70	0,40	0,60	Salem et al., 2009	
	Saoudite	36	0,45	0,54	Dzimiri et al., 2000	
	Maroc	109	0,46	0,53	Bennouar et al., 2004	
	Europe	Grèce	352	0,38	0,61	Sekerli et al., 2008
		France	346	0,44	0,56	Marre et al., 1997
Turquie		30	0,43	0,56	Dursunoglu et al., 2005	
Pologne		354	0,46	0,53	Eider et al., 2013	
Croatie		172	0,50	0,49	Barbalic et al., 2004	
Serbie		330	0,43	0,41	Stankovic et al., 2011	
Asie	Inde	100	0,55	0,45	Metta et al., 2015	
	Inde	213	0,58	0,42	Jayapalan et al., 2008	
	Chine	150	0,63	0,37	Jayapalan et al., 2008	
	Singapour		0,69	0,31	Lau et al., 2002	
	Malaisie	274	0,71	0,29	Jayapalan et al., 2008	
	Indonésie		0,76	0,24	Sasongko et al., 2005	
Autres	Australie		0,46	0,54	Lester et al., 1999	
	Amérique		0,48	0,52	Foy et al., 1996	
	Yanomami		0,85	0,15	Barley et al., 1994	
	Samoan		0,91	0,09	Barley et al., 1994	
	Aborigènes		0,97	0,03	Lester et al., 1999	

5-2-2 Le polymorphisme I/D de l'ECA et l'IDM

La comparaison des fréquences génotypiques et alléliques entre la population malade et la population témoin est présentée dans le tableau 21

Tableau 21 : Comparaison des fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme I/D du gène de l'ECA chez les IDM et les témoins.

	Patients (n %)		Témoins (n %)		OR (IC 95 %)	P
ID	74	46,54%	99	61,88%	-	-
DD	62	38,99%	48	30%	1,73 (1,07-2,8)	0,025*
II	23	14,47 %	13	8,12 %	2,37 (1,13-4,99)	0,02*
D	198	62,26 %	195	60,94 %	1,06 (0,77-1,46)	0,72
I	120	37,74 %	125	39,06 %	-	-

D : délétion ; I : insertion ; OR (CI95%) : odds ratio (intervalle de confiance à 95 %) ; * : p < 0.05

Les fréquences des génotypes DD, ID, et II sont respectivement 38,99 %, 46,54 % et 14,46 % chez les malades, alors que ces fréquences chez les témoins sont 30 %, 61,87 % et 8,12 % respectivement. Les fréquences de l'ensemble des génotypes observés sont en équilibre de Hardy-Weinberg.

En comparaison avec les fréquences de la population témoin, les patients présentent des fréquences du génotype ID significativement plus faibles (45,44 % vs 61,87 %), de même, ils ont des fréquences du génotype DD significativement plus élevées (38,99 % vs 30 %).

Concernant les fréquences alléliques, l'allèle D est prédominant dans les deux groupes d'étude, plutôt que l'allèle I, 62,26 % contre 37,73 % respectivement chez les IDM et 60,93 % contre 39,06 % respectivement chez les témoins, mais en comparaison avec les témoins, la fréquence de l'allèle D ne révèle pas de différence significative.

Le calcul de l'OR montre que le génotype DD est associé à une augmentation significative du risque d'IDM. Nos résultats confirment le rôle supposé du génotype DD de l'ECA comme un marqueur d'IDM, en accord avec les résultats de Cambien et al., (1992) qui furent les premiers à rapporter une association entre le polymorphisme I/D de l'ECA et

l'IDM. Depuis, cette association a suscité beaucoup d'intérêt tentant de reproduire les résultats ou de les étendre à d'autres événements cardiovasculaires. Nombre d'entre elles n'ont pas eu la puissance statistique suffisante pour conclure ou se prémunir des biais de sélection ou de stratification.

Le rapport de cette association dans les pays du Maghreb est en accord avec nos résultats. Néanmoins, la fréquence du génotype DD est plus élevée en Tunisie et au Maroc par rapport à l'Algérie. Dans la population marocaine, Bennouar et al. (2004) ont noté que le risque relatif (RR) chez les patients homozygotes DD (67,38 %) était 19,10, tandis que le RR chez les hétérozygotes ID (29,79 %) était 6,91. Les résultats obtenus dans deux études tunisiennes (Mehri et al., 2005 ; Chalhoun et al., 2011) ont montré une fréquence relativement élevée des génotypes DD chez les patients atteints d'antécédents d'IDM (51,4 % et 52,78 % respectivement dans les deux études).

Selon deux études menées en Égypte, c'est plutôt le génotype ID qui est considéré comme un FDR des maladies ischémiques (Settin et al., 2009 ; Abdelhamid et al., 2012). Les résultats d'une étude cas-témoin chez des sujets colombiens ont montré qu'il existe un risque accru d'IDM chez les sujets de moins de 60 ans avec le génotype DD (Bautista et al., 2004). Chez une population du sud de l'Inde, une association significative de l'allèle D et la pathologie est démontré (OR = 2.054, IC 95 % : 1,16-3,62, p=0.012) (Metta et al., 2015). Encore, Dhar et al. (2012) ont conclu que les deux génotypes DD (OR= 2,16, IC 95 % : 60,00-67,40) et ID (OR = 1,48, IC 95 % : 93,28-97,72) sont des facteurs prédisposants des MCV en Inde de l'est.

Récemment, les résultats d'une méta-analyse effectuée par Zhou et al. (2012) comprenant 46 publications indépendantes, avec 5215 malades et 4782 témoins indiquent une association statistiquement significative du polymorphisme I/D de l'ECA et les MCV dans la population chinoise et cela selon les trois modèles (le modèle codominant DD vs II : OR = 2,40, IC 95 % : 2,02-2,84 ; DI vs II : OR = 1,19, IC 95 % : 1,05-1,34 ; le modèle dominant DI + II vs DD: OR = 1,51, IC 95 % 1,33-1,70 et le modèle récessif II vs DI+DD: OR = 2,14, IC 95 % 1,86- 2,45). Zhao et al. (2015) par une autre méta-analyse comprenant 8 études ont également conclu que le polymorphisme de l'ECA peut être un facteur de risque d'IDM dans la population chinoise de Han (II vs DD : OR = 0,40, IC 95 % = 0,31-0,53 ; II vs DI : OR = 0,72, IC 95 % = 0,57-0,91 ; le modèle dominant : OR = 1,74, IC 95 % = 1,41-2,16 ; le modèle récessif : OR = 0,47, IC 95 % = 0,38-0,60).

Par ailleurs, la première étude qui a communiqué des résultats contradictoires avec les données de Cambien et al. (1992) et nos résultats est celle de Bohn et al. (1993), qui ont trouvé des fréquences faibles du génotype DD chez 234 survivants d'IDM. Buraczynska et al. (2003) n'ont pas trouvé d'association entre le polymorphisme I/D de l'ECA et la maladie coronarienne. L'étude cas-témoin et l'étude familiale des patients présentant un IDM n'ont pas réussi à détecter l'association de l'allèle D et la maladie ischémique (Holmer et al., 2003). De même, des études plus récentes menées en Iran et en Chine n'ont pas trouvé d'association significative entre le génotype DD de l'ECA et la susceptibilité des maladies ischémiques (Shafiee et al., 2010 ; Li et al., 2016).

5-2-3 Le polymorphisme I/D de l'ECA et les facteurs de risque cardiovasculaire

La comparaison des fréquences génotypiques de l'ECA lié à chaque FDR tels que l'âge, le sexe, l'hypertension, le tabac, le diabète, l'obésité et l'hyperlipidémie est mentionnée dans le tableau 22.

Tableau 22 : Association des facteurs de risque et les génotypes de l'ECA

	DD	DI	II	
	(n = 62)	(n = 74)	(n = 23)	P
Âge	56,73 ±13,86	56,85 ± 14,32	60,04 ± 10,87	-
Sexe (H/F)	47/15	51/23	12/11	-
HTA	(12) 19,35 %	(19) 25,67 %	(8) 34,78 %	0,10
Tabac	(25) 40,32 %	(24) 32,43 %	(8) 34,78 %	0,63
Diabète	(18) 29,03 %	(18) 24,32 %	(7) 30,43 %	0,69
Obésité	(12) 19,35%	(8) 10,81%	(4) 17,39%	0,28
CT> 2,10 g/l	(13) 20,96%	(14) 18,91%	(4) 17,39%	0,84
TG> 1,50 g/l	(20) 32,25%	(16) 21,62%	(8) 34,78%	0,19
LDL> 1,30 g/l	(14) 22,58%	(15) 20,27%	(5) 21,73%	0,93
HDL <0,38 g/l	(19) 30,64%	(18) 24,32%	(8) 34,78%	0,39

H: homme; F: femme; CT : cholestérol total ; TG : triglycéride ; HDL: High-density lipoprotein; LDL: low-density lipoprotein.

Aucun des facteurs de risque reconnus indiqués dans le tableau 22 n'est une association significative avec le génotype DD du polymorphisme I/D de l'ECA.

Pareil, l'analyse multivariée réalisée par Abdelhedi et al. (2012) n'a montré aucune association significative entre le polymorphisme de l'ECA et les différents paramètres cliniques et biologiques. Ce même résultat était retrouvé par Settin et al. (2009) en Egypte, Chalghoum et al. en Tunisie (2011) et aussi Li et al. en Chine(2016).

Cependant, la recherche d'interaction entre les différents génotypes de l'ECA et les FDR cliniques et biochimiques de l'athérosclérose coronarienne par analyse multivariée a trouvé une association significative entre le génotype DD de l'ECA et l'HTA d'une part, et l'hypertriglycémie d'autre part, et entre le génotype ID et l'obésité (Bennouar et al., 2004). Stankovic et al., (2010) montrent une association significative entre des concentrations élevées de TG et le génotype DD. Le génotype ID de l'ECA était plus fréquent chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs, ce qui signifie qu'il peut y avoir une interaction entre le génotype ID et le tabagisme dans la survenue d'une maladie cardiaque ischémique (Abdel-hamid et al., 2012 ; Metta et al., 2015).

Discussion générale

Dans les pathologies cardiovasculaires, l'IDM vient en tête dans la catégorie des maladies non transmissibles en Algérie. Les MCV imposent un lourd fardeau à l'individu, à la collectivité et au système de santé. Il a été constaté une augmentation des cas d'IDM liée à plusieurs facteurs, dont le style de vie, le changement des habitudes alimentaires, une activité physique moindre, le stress vécu lors de la décennie noire en Algérie et les changements sociodémographiques qui ont entraîné une espérance de vie plus longue et introduit une fréquence élevée de MCV.

La population des patients recrutés lors de notre étude est à prédominance masculine, l'âge moyen de notre population est de $57,13 \pm 13,67$ ans, la moyenne d'âge des hommes est de $55,23 \pm 13,92$ ans, elle est de $61,35 \pm 12,20$ ans pour les femmes. Dans notre population, il n'y a pas de femmes jeunes entre 20 et 39 ans. Parmi les 160 cas, 36,48 % sont des fumeurs, 27,67 % sont des diabétiques, 25,79 % sont des hypertendus, 23,08 % sont hypercholestérolémiques, 15,43 % ont des ATCF et 14,71 % sont des obèses. Les patients présentent un profil lipidique défavorable par rapport aux témoins, avec des moyennes plus élevées du CT, des TG, des LDL et des moyennes plus basses de HDL. Ainsi, les FDR cardiovasculaires sont largement répandus dans notre population et il devient donc urgent de trouver des stratégies pour prévenir l'aggravation de cette situation, afin d'améliorer l'état de santé générale et réduire les conséquences et, à terme, réduire les coûts occasionnés.

Comme le tabac constitue le principal FDR dans notre population masculine, c'est l'arrêt le plus précoce possible qui doit être recherché en prévention primaire, car un arrêt tardif ne permet pas de rejoindre le statut d'un sujet n'ayant jamais fumé (Thomas et al., 2012), bien qu'en prévention secondaire, le bénéfice de l'arrêt de la consommation du tabac est confirmé à tous les stades de la maladie coronaire (Thomas et al., 2013). En effet une méta-analyse montre une réduction de la mortalité totale de 36 % et une diminution du risque d'infarctus de 32 % chez des patients coronariens sévères (Croizet et al., 2015).

Nos résultats révèlent une forte prévalence des dyslipidémies. Pour cela la connaissance du profil lipidique de notre population est essentielle pour l'adoption de mesures préventives et thérapeutiques afin de lutter contre l'athérosclérose et ses complications.

Dans notre population, l'hyperhomocystéinémie constitue un FDR uniquement chez les sujets de sexe masculin ; les femmes présentent des valeurs de l'Hcy plutôt normales, voire basses. Comme les taux de l'Hcy peuvent être abaissés par les vitamines B (B12, B9, B6), la prescription de complexes vitaminiques B a été proposée pour diminuer le risque CV. Finalement, en dehors du cas particulier de l'homocystinurie, il n'y a pas de recommandations actuelles visant à mettre en place une supplémentation vitaminique B, et ceci, quel que soit le niveau de base de l'homocystéinémie et le contexte clinique.

Par ailleurs, l'absence d'association du polymorphisme -75 G/A de l'Apo A1 dans notre étude pourrait être limitée par la puissance statistique et/ou la taille de notre population. Néanmoins, nos résultats indiquent que les individus porteurs du génotype AA sont susceptibles d'avoir un faible risque d'IDM, en raison de son effet sur l'élévation des concentrations sériques de HDL. Les résultats actuels ne peuvent exclure définitivement l'association entre ce polymorphisme et l'IDM, car la contradiction des résultats des différentes études d'association suggère généralement une hypothèse admise, qui nie l'effet direct du polymorphisme -75 G/A sur les concentrations du HDL et de l'Apo A1, mais plutôt dû à d'autres polymorphismes inconnus, à proximité ou à distance, qui sont en déséquilibre de liaison avec ce dernier et qui affecte les variations des niveaux lipidiques. Ainsi, l'importance biologique de cette mutation pourrait avoir un effet important sur la régulation transcriptionnelle qui peut également affecter d'autres loci génétiques (Michelsen de Andrade et al., 2010).

Étant donné l'implication de la vasoconstriction dans l'IDM, l'effet vasoconstricteur potentiel des taux élevés de l'ECA et l'importance de l'association entre le polymorphisme I/D de l'ECA et le taux d'ECA circulante; il était logique d'envisager que le polymorphisme pouvait être associé à une prédisposition à l'athérosclérose coronarienne. L'idée que la présence de l'allèle D peut identifier le gène de l'ECA comme l'un des gènes qui contribuent à un risque accru des maladies cardiaques ischémiques est à la fois intrigante et provocante. Nos résultats confirment le rôle supposé du génotype DD de l'ECA comme un marqueur d'IDM, en particulier s'il interagit avec d'autres FDR environnementaux et génétiques.

Nos résultats illustrent la difficulté des études d'associations dans les pathologies complexes telles que l'IDM. Certaines explications avancées sont principalement dues à la différence des critères de sélection des groupes témoins et malades, des facteurs

environnementaux difficilement maîtrisables au sein d'une population, des différences d'âge des sujets étudiés et de l'absence du dosage des taux de l'Apo A1 et de l'ECA qui constitue une réelle limite dans la finalisation de nos résultats.

Néanmoins, l'étude des marqueurs génétiques du risque CV, I/D de l'ECA et -75 G/A de l'Apo A1, fournit un outil potentiel pour la détermination de la particularité de la part génétique dans la population algérienne.

Conclusion et Perspectives

Notre travail s'est penché sur une étude transversale de type cas témoin concernant 319 individus répartis en deux groupes, une population de patients présentant un IDM (n=159) et une population de témoins (n=160)

Les résultats de la répartition des FDR montrent que le tabac constitue le premier facteur de risque dans notre population, suivi du diabète, de l'HTA, d'hypercholestérolémie, des ATCF et de l'obésité. Les prévalences de ces FDR, dans la population algérienne, révèlent des chiffres alarmants prédisant ainsi une expansion future des maladies cardiovasculaires. Il est donc impératif de reconsidérer les habitudes alimentaires et le mode de vie de l'algérien dans l'espoir de réduire le risque de morbi-mortalité cardiovasculaire dans le pays.

Dans notre population, les dyslipidémies apparaissent comme un facteur de risque important. Le profil lipidique montre une augmentation du CT ($1,82 \pm 0,40$), une augmentation des TG ($1,50 \pm 0,59$), une diminution du HDL ($0,38 \pm 0,12$) et une élévation des LDL ($1,11 \pm 0,40$) chez les sujets présentant un IDM par rapport aux témoins.

La découverte de l'abaissement des hyperhomocystéinémies par les vitamines a permis de mettre en place des traitements thérapeutiques importants, peu coûteux et dénués de danger. Malheureusement, les essais thérapeutiques publiés à ce jour ne valident pas cette théorie. Finalement, clinicien, biologiste ou encore biostatisticien ont encore beaucoup à découvrir concernant l'évaluation du risque cardiovasculaire et les perspectives thérapeutiques.

Pour la première fois en Algérie, nous avons étudié le polymorphisme -75 G/A de l'Apo A1, afin de mettre en évidence son implication dans la survenue de maladies coronariennes. Le calcul de l'odds ratio (OR=0,74, IC 95 % 0,27-2,008) n'indique aucune association significative entre cette mutation et la survenue de l'IDM. Cependant, la détermination d'une association entre cette mutation et les dyslipidémies et plus précisément l'augmentation des taux de HDL plasmatiques, principal acteur dans l'athérosclérose, pourrait contribuer à une meilleure connaissance du rôle du gène dans l'IDM.

Par ailleurs, dans le présent travail, nous nous sommes proposé de déterminer les fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme I/D du gène de l'ECA. Les

patients avec IDM ont des fréquences significativement plus élevées du génotype muté DD par rapport aux témoins (OR= 1,73, IC 95 % 1,07-2,8, p = 0,025), ce qui révèle que le génotype DD est associé à une augmentation significative du risque d'IDM dans notre population.

Il est nécessaire selon nous, de procéder à la mise en place de campagnes de prévention des MCV, en ciblant les FDR, les contrôler est impératif dans notre population. Un dépistage précoce de la maladie, une orientation de la thérapeutique et, à plus large échelle, une démarche préventive sont les stratégies préconisées. De même, la connaissance des facteurs génétiques (les polymorphismes de l'Apo A1 et de l'ECA) devient un élément à prendre en considération.

Les travaux doivent se poursuivre sur un échantillon encore plus large afin de mieux identifier, et évaluer l'association de ces polymorphismes. Il est certes possible que chaque FDR à lui seul ne contribue que modestement à l'émergence de la pathologie, mais il est également possible qu'en étudiant l'interaction de ces polymorphismes avec d'autres facteurs génétiques, ainsi qu'avec des facteurs non génétiques, on puisse élucider la cause de pathologies complexes tel que l'IDM.

Nos résultats ouvrent des perspectives attrayantes à travers l'étude moléculaire de gènes candidats tant sur le plan de recherche fondamentale qu'en recherche appliquée pour mieux prendre en charge les patients cardiovasculaires. L'importance de la découverte des facteurs génétiques pour l'aide au diagnostic, mais surtout pour un accroissement de nos connaissances fondamentales sur la physiopathologie des maladies coronariennes reste déterminante.

Références bibliographiques

Abadi N, Sifi K, Benhalassa L, Amireche F, Tabet, Benlatreche C. Détermination des valeurs de référence des lipides et lipoprotéines de la population de Constantine ; 3 : le cholestérol HDL et cholestérol LDL. JAM. 2003 ; XII (5) : 199-206

Abadi N, Sifi K, Brihmat A, Nezzal L, Benlatreche C. Détermination des valeurs de référence des lipides et lipoprotéines de la population de Constantine ; 4 : Apolipoprotéine a1 et B. JAM. 2004 feb ; XIII(1) : 17-22

Abdel-hamid M, Hanan A, Abdel-wahab MF, Ahmed I, Ibrahim S. The relationship between Angiotensin Converting Enzyme Gene Polymorphism and smoking-related Ischemic Heart Diseases. J Am Sci. 2012; 8(7): 488-493

Abdelhedi R, Kharrat N, Bouayed NA, Abid L, Abdelmouleh W, Sahnoun IT, et al. Lack of Association of NOS3 and ACE Gene Polymorphisms with Coronary Artery Disease in Southern Tunisia. ResearchGate. 2012 Sep 26; 51(1).

Ajees AA, Anantharamaiah GM, Mishra VK, Hussain MM, Murthy HMK. Crystal structure of human apolipoprotein A-I: Insights into its protective effect against cardiovascular diseases. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006 Feb 14; 103(7): 2126–31.

Alam N, Khan H, Chowdhury AW, Haque MS, Ali MS, Sabah KMN, et al. Elevated serum homocysteine level has a positive correlation with serum cardiac troponin I in patients with acute myocardial infarction. Bangladesh Medical Research Council Bulletin. 2012 Apr 22; 38(1):9–13.

Alaupovic P. Dans Proceedings of the XIXth Annual Colloquium on proteins of the biological fluids. Pergamon Press, New York. 1972

Alborn WE, Johnson MG, Prince MJ, Konrad RJ. Definitive N-Terminal Protein Sequence and Further Characterization of the Novel Apolipoprotein A5 in Human Serum. Clinical Chemistry. 2006 Mar 1; 52(3):514–7.

Al-Bustan SA, Al-Serri AE, Annice BG, Alnaqeeb MA, Ebrahim GA. Re-sequencing of the APOAI promoter region and the genetic association of the -75G > A polymorphism with increased cholesterol and low density lipoprotein levels among a sample of the Kuwaiti population. BMC Med Genet. 2013 Sep 12; 14:90.

Alexander DD. Mutation mapping of apolipoprotein A-I structure assisted with the putative cholesterol recognition regions. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics*. 2013;1001; 1834:2030–5.

Allain P. Angiotensine. Extrait de “les médicaments” 3eme édition. Mise à jour 2008

Almahmeed W, Arnaout MS, Chettaoui R, Ibrahim M, Kurdi, MohamedMI, Taher A, Mancina G. Coronary artery disease in Africa and the Middle East. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2012 ; 8 :65–72

Alsheikh-Ali AA, Omar MI, Raal FJ, Rashed W, Hamoui O, Kane A, et al. Cardiovascular risk factor burden in Africa and the Middle East: the Africa Middle East Cardiovascular Epidemiological (ACE) study. *PLoS ONE*. 2014; 9(8):e102830.

Al-Yahyaee SAS, Al-Kindi MN, Al-Bahrani AI. Apolipoprotein A1 gene polymorphisms at the -75 bp and +83/ 84 bp polymorphic sites in healthy Omanis compared with world populations. *Hum Biol*. 2004 Apr; 76(2):307–12.

ANAES. Modalité de dépistage et diagnostic biologiques des dyslipidémies en prévention primaire. Recommandation et références professionnelles. 2008 oct.

Assmann G, Cullen P, Fruchart J-C, Greten H, Naruszewicz M, Olsson A, et al. Implications of emerging risk factors for therapeutic intervention. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2005 Oct; 15(5):373–81.

Assmann G, Cullen P, Schulte H. Non-LDL-related dyslipidaemia and coronary risk: a case-control study. *Diab Vasc Dis Res*. 2010 Jul; 7(3):204–12.

Badimon L, Vilahur G. LDL-cholesterol versus HDL-cholesterol in the atherosclerotic plaque: inflammatory resolution versus thrombotic chaos. *Ann N Y Acad Sci*. 2012 Apr; 1254:18–32.

Bai H, Saku K, Liu R, Jimi S, Arakawa K. Analysis of a new polymorphism in the human apolipoprotein A-I gene: association with serum lipoprotein levels and coronary heart disease. *J Cardiol*. 1996 Oct; 28(4):207–12.

Bandarian F, Hedayati M, Daneshpour MS, Naseri M, Azizi F. Genetic Polymorphisms in the APOA1 Gene and their Relationship with Serum HDL Cholesterol Levels. *Lipids*. 2013 Dec 1; 48(12):1207–16.

Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA*. 2007 Jul 18; 298(3):309–16.

Barbalic M, Pericic M, Skaric-Juric T, Smolej-Narancic N. ACE alu insertion polymorphism in Croatia and its isolates. *Coll. Antropologica*. 2004 ; 28: 603-610.

Barley J, Blackwood A, Carter ND, Crews DE, Cruickshank JK, Jeffery S, et al. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism: association with ethnic origin. *J Hypertens*. 1994 Aug; 12(8):955–7.

Barrett-Connor E. Women and Heart Disease: Neglected Directions for Future Research. *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2009 Sep; 2(3):256.

Bauters C. Item 128 : Athérome : épidémiologie et physiopathologie. Le malade polyathéromateux. Date de création du document 10/01/2009

Bautista LE, Ardila ME, Gamarra G, Vargas CI, Arenas IA. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and risk of myocardial infarction in Colombia. *Med Sci Monit*. 2004 Aug; 10(8):CR473-479.

Bayoumi R, Simsek M, Yahya T, Benedict S. Insertion-Deletion Polymorphism in the Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Gene Among Sudanese, Somalis, Emiratis, and Omanis. *Human Biology*. 2006 Feb 1; 78(1).

Bekkering S, Quintin J, Joosten LAB, van der Meer JWM, Netea MG, Riksen NP. Oxidized low-density lipoprotein induces long-term proinflammatory cytokine production and foam cell formation via epigenetic reprogramming of monocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014 Aug; 34(8):1731–8.

Benhamou. Risque cardio-vasculaire et diabète (233d) - Corpus Médical de la Faculté de Médecine de Grenoble. 2002 [Mise à jour Février 2005]. Available from: <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/endoc/diabeto/233d/lecon233d.htm>

Benjira Lamia. Le traitement de l'HTA chez l'enfant. Thèse pour l'obtention du doctorat en médecine. Université Sidi Mohammed Ben Abdellah. 2014

Bennouar N, Allami A, Laraqui A, Azeddoug H, Kadiri NE, Benkouka F, et al. Implication du polymorphisme génétique de l'apolipoprotéine E et de l'enzyme de conversion de l'angiotensine dans l'athérosclérose coronarienne. *Annales de Biologie Clinique.* 2004 May 1; 62(3):295–304.

Bernabotto J.M. Cours de statistiques d'IUT. 2000.

Beth L., Abramson M.d. Mise à jour 2008 sur la protection vasculaire: l'étude ONTARGET. *Cardiologie.* 2008; XIII (5).

Bhatia M, Howard SC, Clark TG, Neale R, Qizilbash N, Murphy MFG, et al. Apolipoproteins as predictors of ischaemic stroke in patients with a previous transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis.* 2006; 21(5–6):323–8.

Bhavani BA, Padma T, Sastry B, Krishna-Reddy N, Nausheen K. The insertion/deletion D polymorphism of angiotensin-converting enzyme (ACE) gene increase the susceptibility to hypertension and/or diabetes. *Int J Hum Genet.* 2005; 5(4): 247-252. 6

Biswas S, Ghoshal PK, Halder B, Ganguly K, DasBiswas A, Mandal N. Apolipoproteins AI/B/E gene polymorphism and their plasma levels in patients with coronary artery disease in a tertiary care-center of Eastern India. *Indian Heart J.* 2013 Dec; 65(6):658–65.

Blacher J., Jean-Michel Halimi, Olivier Hanon, Jean-Jacques Mourad, Atul Pathak, Bruno Schnebert, Xavier Girer. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Recommandations 2013 de la Société française d'hypertension artérielle. *La Presse Médicale.* 2013; 42(5) : 819–825

Bodin S, Chollet C, Goncalves N, Pean F, Baudry V, Elghozy JL, et al. CO18 - Rôle du système kallibréine-kinines dans les complications rénales et vasculaires du diabète – Étude expérimentale chez la souris. *Diabetes & Metabolism.* 2007; 33 (1) :17.

Bøhn M, Berge KE, Bakken A, Erikssen J, Berg K. Insertion/deletion (I/D) polymorphism at the locus for angiotensin I-converting enzyme and parental history of myocardial infarction. *Clin Genet.* 1993 Dec; 44(6):298–301.

Bolanos-Garcia VM, Miguel RN. On the structure and function of apolipoproteins: more than a family of lipid-binding proteins. *Prog Biophys Mol Biol.* 2003 Sep;83(1):47–68.

Bora K, Pathak MS, Borah P, Hussain MI, Das D. Single nucleotide polymorphisms of APOA1 gene and their relationship with serum apolipoprotein A-I concentrations in the native population of Assam. *Meta Gene.* 2016 Nov 6; 7:20–7.

Borah PK, Shankarishan P, Ahmed G, Mahanta J. Polymorphism of angiotensin converting enzyme (insertion/deletion) and endothelial nitric oxide synthase (intron 4ab) genes in a population from northeast India. *J Genet.* 2011 Dec 13; 1–5.

Bulletin d'information n°04 de la Délégation de l'Union européenne en Algérie. 2016 Nov 17. Available from: <http://www.jcalgerie.be/?p=10452>

Buraczyńska M, Pijanowski Z, Spasiewicz D, Nowicka T, Sodolski T, Widomska - Czekajska T, et al. Renin-angiotensin system gene polymorphisms: assessment of the risk of coronary heart disease. *Kardiol Pol.* 2003 Jan; 58(1):1–9.

Bursill CA, Castro ML, Beattie DT, Nakhla S, Vorst E van der, Heather AK, et al. High-Density Lipoproteins Suppress Chemokines and Chemokine Receptors In Vitro and In Vivo. *ResearchGate.* 2010 Sep 1; 30(9):1773–8.

Cacciapuoti F. Hyper-homocysteinemia: a novel risk factor or a powerful marker for cardiovascular diseases? Pathogenetic and therapeutical uncertainties. *J Thromb Thrombolysis.* 2011 Jul;32(1):82–8.

Cambien F, Poirier O, Lecerf L, Evans A, Cambou JP, Arveiler D, et al. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature.* 1992 Oct 15; 359(6396):641–4.

Chalghoum A, Noichri Y, Chkioua L, Gammoudi I, Dandana A, Chahed H, et al. Étude du polymorphisme intronique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I chez des coronariens tunisiens. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie.* 2011 ; 60:135-140. 25.

Chien K-L, Chen M-F, Hsu H-C, Su T-C, Chang W-T, Lee C-M, et al. Genetic association study of APOA1/C3/A4/A5 gene cluster and haplotypes on triglyceride and HDL cholesterol in a community-based population. *Clin Chim Acta*. 2008 Feb; 388(1–2):78–83.

Corvol P. Le système rénine-angiotensine. Un exemple de recherche translationnelle. inserm U36, Collège de France, Paris. flammariion médecine - sciences - actualités néphrologiques. 2006. Available from: www.medecine.flammarion.com

Croizet A, Perriot J, Merson F, Aublet-Cuvelier B. Smoking cessation in older smokers. A retrospective study in 181 older smokers managed in a smoking cessation clinic. ResearchGate. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2015 Sep 13; Available from: https://www.researchgate.net/publication/281772858_Smoking_cessation_in_older_smokers_A_retrospective_study_in_181_older_smokers_managed_in_a_smoking_cessation_clinic

Cullen P. Kardiovaskuläre Risikomarker und Risikofaktoren: Evidenz und Bestimmung. Genetik. In *Atherosklerose prävention*. E. Battegay, G. Nosedà, WF, Riesen eds. Berne:Verlag Hans Huber. 2007; 81-93.

Damjanovic M, Barton M. Fat intake and cardiovascular response. *Curr Hypertens Rep*. 2008 Feb; 10(1):25–31.

Darmon P. Prise en charge de l'hyperglycémie lors d'un syndrome coronarien aigu. Managing hyperglycemia in acute coronary syndromes. *Correspondances en Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition*. 2010; XIV (9).

Davidson WS, Thompson TB. The Structure of Apolipoprotein A-I in High Density Lipoproteins. *J Biol Chem*. 2007 Aug 3; 282(31):22249–53.

Dawar R, Gurtoo A, Singh R. Apolipoprotein A1 gene polymorphism (G-75A and C+83T) in patients with myocardial infarction: a pilot study in a north Indian population. *Am J Clin Pathol*. 2010 Aug; 134(2):249–55.

de Andrade FM, Fiegenbaum M, de Almeida S, Hutz MH. Influence of Genetic Combinations on HDL-C Levels in a Southern Brazilian Population. *Arq Bras Cardiol.* 2010; 95(4): 430-435.

de França E, Alves JGB, Hutz MH. APOA1/C3/A4 gene cluster variability and lipid levels in Brazilian children. *Braz J Med Biol Res.* 2005 Apr; 38(4):535–41.

Deguchi H, Pecheniuk NM, Elias DJ, Averell PM, Griffin JH. High-Density Lipoprotein Deficiency and Dyslipoproteinemia Associated With Venous Thrombosis in Men. *Circulation.* 2005 Aug 9; 112(6):893–9.

Descamps OS, De Backer G, Annemans L, Muls E, Scheen AJ, Les nouvelles recommandations européennes pour le traitement des dyslipidémies en prévention cardiovasculaire. *Rev Med Liège.* 2012; 67: (3) 118-127

Dhar S, Ray S, Dutta A, Sengupta B, Chakrabarti S. Polymorphism of ACE gene as the genetic predisposition of coronary artery disease in Eastern India. *Indian Heart J.* 2012 Nov; 64(6):576–81.

Ding Y, Zhu MA, Wang ZX, Zhu J, Feng JB, Li DS. Associations of Polymorphisms in the Apolipoprotein APOA1-C3-A5 Gene Cluster with Acute Coronary Syndrome. *BioMed Research International.* 2012 May 23; 2012:e509420.

Ding Yan, Ming An Zhu, Zhi Xiao Wang, Jing Zhu, Jing Bo Feng, Dong Sheng Li. Associations of Polymorphisms in the Apolipoprotein APOA1-C3-A5 Gene Cluster with Acute Coronary Syndrome. *Journal of Biomedicine and Biotechnology.* 2012 ; ID 509420 : 5

Dodani S, Henkhaus R, Dong L, Merlin G. Butler. Apo lipoprotein A1 gene polymorphisms predict cardio-metabolic risk in South Asian immigrants. *Disease Markers.* 2012; 32: 9–19

Durand G, Beaudoux JL. *Biochimie médicale: Marqueurs actuels et perspectives.* Lavoisier, 9 sept. 2011 ; 607 pages. ISBN 2257204727,9782257204721

Dursunoglu D, Tanriverdi H, Evengul H, Turgut G, Tugut S, Genç O, Kaftan HA, Klič M, Angiotensin-converting enzyme polymorphism in Turkish male athletes: relationship to left ventricular mass and function. *Br J Cardiol.* March 2005; 12:145

Dzimiri N, Basco C, Moorji A, Meyer BF. Angiotensin-converting enzyme polymorphism and the risk of coronary heart disease in the Saudi male population. *Arch Pathol Lab Med.* 2000 Apr; 124(4):531–4.

Eider J, Cieszczyk P, Ficek K, Leonska-Duniec A, Sawczuk M, Maciejewska-Karłowska A, et al. The association between D allele of the ACE gene and power performance in Polish elite athletes. *Science & Sports.* 2013; 28: 325-330.

Elasmi M, Feki M, Sanhaji H, Jemaa R, Haj Taeib S, Omar S, Mebazaa A, El Ati J, Hsairi M, Kaabachi N. Prévalence des facteurs de risque cardiovasculaires conventionnels dans la population du Grand Tunis. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique.* 2009; 57(2):87–92

Elayachi M, Mziwira M, Vincent S. Lipoprotein profile and prevalence of cardiovascular risk factors in urban Moroccan women. *Eur J Clin Nutr.* 2005; 59:1379-86.

Ennezat PV, Gonin X, Aubert JM, Darchis J, Auffray JL, Bauchart JJ, Van Belle E, LeJemtel T, Asseman P. L'échappement aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion au cours de l'insuffisance cardiaque : physiopathologie et remèdes. *Médecine thérapeutique.* 2006; 12(2)

Erem C, Hacıhasanoglu A, Deger O, Kocak M, Topbas M. Prevalence of dyslipidemia and associated risk factors among Turkish adults: Trabzon lipid study. *Endocrine.* 2008 Dec; 34(1–3):36–51.

Escolà-Gil JC, Julve J, Marzal-Casacuberta À, Ordóñez-Llanos J, González-Sastre F, Blanco-Vaca F. Expression of human apolipoprotein A-II in apolipoprotein E-deficient mice induces features of familial combined hyperlipidemia. *J Lipid Res.* 2000 Aug 1; 41(8):1328–38.

Ewane ME, Mandengue SH, Priso EB, Tamba SM, Ahmadou, Fouda AB. Dépistage des maladies cardiovasculaires chez des étudiants de l'Université de Douala et influence des activités physiques et sportives. *Pan Afr Med J.* 2012 Apr 24; 11.

Ezzati M, Henley SJ, Thun MJ, Lopez AD. Role of smoking in global and regional cardiovascular mortality. *Circulation.* 2005 Jul 26; 112(4):489–97.

Fakhrzadeh H, Tabatabaei-Malazy O. Dyslipidemia and Cardiovascular Disease, *Dyslipidemia - From Prevention to Treatment*, Prof. Roya Kelishadi (Ed.), ISBN: 978-953-307-904-2, InTech 2012. Available from: <http://www.intechopen.com/books/dyslipidemia-from-prevention-to-treatment/dyslipidemia-andcardiovascular-disease>

Ferrières J. Effects on coronary atherosclerosis by targeting low-density lipoprotein cholesterol with statins. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2009; 9(2):109–15.

Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2013 Jan 2; 309(1):71–82.

Ford ES, Li C, Zhao G, Pearson WS, Mokdad AH. Hypertriglyceridemia and its pharmacologic treatment among US adults. *Arch Intern Med.* 2009 Mar 23; 169(6):572–8.

Foy CA, McCormack LJ, Knowler WC, Barrett JH, Catto A, Grant PJ. The angiotensin-I converting enzyme (ACE) gene I/D polymorphism and ACE levels in Pima Indians. *J Med Genet.* 1996 ; 33:336-7.

Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the Concentration of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Plasma, Without Use of the Preparative Ultracentrifuge. *Clinical Chemistry.* 1972 Jun 1; 18(6):499–502.

Gabet A, Lamarche-Vadel A, Chin F, Olié V. Disparités régionales de la mortalité prématurée par maladie cardiovasculaire en France (2008-2010) et évolutions depuis 2000-2002. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire.* 2014.

Gabra BH, Couture R, Sirois P. Dualité fonctionnelle des récepteurs des kinines en physiopathologie. *Med Sci (Paris).* 2003 Nov 1; 19(11):1101–10.

- Gaceb A, Martinez MC, Andriantsitohaina R.** Extracellular vesicles: new players in cardiovascular diseases. *Int J Biochem Cell Biol.* 2014 May; 50:24–8.
- Galan P, Kesse-Guyot E, Czernichow S, Briancon S, Blacher J, Hercberg S.** Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomised placebo controlled trial. *BMJ.* 2010 Nov 29; 341:c6273.
- Gautier T, Masson D, Lagrost L.** Métabolisme des lipoprotéines de haute densité (HDL). *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements.* 2011 décembre; 3(4):267–72.
- Golias C, Charalabopoulos A, Stagikas D, Charalabopoulos K, Batistatou A.** The kinin system - bradykinin: biological effects and clinical implications. Multiple role of the kinin system - bradykinin. *Hippokratia.* 2007; 11(3):124–8.
- Gonzalez Martinez MA, Sanchez-Tainta A, Corella D, Salas-Salvado J, Ros E, Aros F et al.:** A provegetarian food pattern and reduction in total mortality in the Prevencion con Dieta Mediterranea (PREDIMED) study. *Am J Clin Nutr.* 2014.
- Gourdy P, Bachelot A, Catteau-Jonard S, Chabbert-Buffet N, Christin-Maître S, Conard J, et al.** Hormonal contraception in women at risk of vascular and metabolic disorders: guidelines of the French Society of Endocrinology. *Ann Endocrinol (Paris).* 2012 Nov; 73(5):469–87.
- Griffon C, Miternique-Grosse A, Hudlett P, Stephan D.** Système kinine-kallicréine et maladies cardiovasculaires : renaissance d'une entité centenaire. *MT Cardio.* 2005 Jan 1; 1(1):35–46.
- Grote K, Drexler H, Schieffer B.** Renin–angiotensin system and atherosclerosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2004 Apr 1; 19(4):770–3.
- Haase CL, Tybjærg-Hansen A, Grande P, Frikke-Schmidt R.** Genetically elevated apolipoprotein A-I, high-density lipoprotein cholesterol levels, and risk of ischemic heart disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Dec; 95(12):E500-510.
- Hadj-taieb S, Elasmî M, Hammami MB, Marrakchi R, Amani K, Omar S, et al.** Dyslipidemia in the Greater Tunis Population: Prevalence and Determinants *Clin. Lab.* 2012; 58:763-770

Heng CK, Low PS, Saha N. Variations in the promoter region of the apolipoprotein A-1 gene influence plasma lipoprotein(a) levels in Asian Indian neonates from Singapore. *Pediatr Res.* 2001 Apr; 49(4):514–8.

Henkhaus RS, Dodani S, Manzardo AM, Butler MG. APOA1 gene polymorphisms in the South Asian immigrant population in the United States. *Indian J Hum Genet.* 2011 Sep; 17(3):194–200.

Hirata Y, Fukuda D, Sata M. Critical role of renin-angiotensin system in the pathogenesis of atherosclerosis. *Nippon Rinsho.* 2011 Jan; 69(1):55–9.

Holmer SR, Bickeböller H, Hengstenberg C, Rohlmann F, Engel S, Löwel H, et al. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism and myocardial infarction a large association and linkage study. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology.* 2003 Jun; 35(6):955–62.

Houcher B, Begag S, Houcher Z, Karabiyik A, Egin Y, Akar N. Prevalence of genetic polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase C677T and angiotensin I-converting enzyme (insertion/deletion) in Sétif population, Algeria. *Molecular Biology Research Communications.* 2013 May 11; 2(1):19–27.

Husain K, Hernandez W, Ansari RA, Ferder L. Inflammation, oxidative stress and renin angiotensin system in atherosclerosis. *World J Biol Chem.* 2015 Aug 26; 6(3):209–17.

INSPQ. Institut national de la santé publique du Québec. *Maladie cardiovasculaire.* 2012.

Jauzein F. Différentes façons d'exprimer un résultat d'étude épidémiologique. *INRP.* 2005.

Jayapalan JJ, Muniandy S, Chan SP. Angiotensin 1 converting enzyme I/D gene polymorphism: scenario in Malaysia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2008; 39(5): 917-921.

Joussein-Remacle S, Delarche N, Bader H, Lasserre R, Estrade G. Facteurs de risque de l'infarctus du myocarde du sujet jeune : registre prospectif sur un an. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie.* 2006 ; 55(4) : 204–209.

- Kamboh MI, Bunker CH, Aston CE, Nestlerode CS, McAllister AE, Ukoli FA.** Genetic association of five apolipoprotein polymorphisms with serum lipoprotein-lipid levels in African blacks. *Genet Epidemiol.* 1999; 16(2):205–22.
- Katchunga PB, M’Buyamba-Kayamba J-R, Masumbuko BE, Lemogoum D, Kashongwe ZM, Degaute J-P, et al.** Hypertension artérielle chez l’adulte Congolais du Sud Kivu : résultats de l’étude Vitaraa. *ResearchGate.* 2011 Jun 1; 40(6): e315–e323.
- Kazlauskienė L, Butnorienė J, Norkus A.** Metabolic syndrome related to cardiovascular events in a 10-year prospective study. *Diabetology & Metabolic Syndrome.* 2015; 7:102.
- Khan T, Qazi F, Rasool S, Rashid S, Akhtar Q, Masood A, et al.** Genetic Variants at the Apo-A1 Gene in Association with Coronary Artery Disease. *International Journal of Sciences: Basic and Applied Research (IJSBAR).* 2014 Jan 8; 5(1):33–42.
- Kin H, Wang N-P, Mykytenko J, Reeves J, Deneve J, Jiang R, et al.** Inhibition of myocardial apoptosis by postconditioning is associated with attenuation of oxidative stress-mediated nuclear factor-kappa B translocation and TNF alpha release. *Shock.* 2008 Jun; 29(6):761–8.
- Kontush A.** HDL-mediated mechanisms of protection in cardiovascular disease. *Cardiovascular Research.* 2014 Aug 1; 103(3):341–9.
- Lagrost L, Masson D, Chapman J.** Lipoprotéines et métabolisme lipidique. La nouvelle société Francophone d’Athérosclérose (NSFA). 2005.
- Larson IA, Ordovas JM, Barnard JR, Hoffmann MM, Feussner G, Lamon-Fava S, et al.** Effects of apolipoprotein A-I genetic variations on plasma apolipoprotein, serum lipoprotein and glucose levels. *Clin Genet.* 2002 Mar; 61(3):176–84.
- Lassant.** Les principales pathologies : l’athérosclérose. *Newsletter.* 2005.
- Lau YK, Woo KT, Choong HL, Zhao Y, Tan HB, Cheung W, et al.** ACE Gene Polymorphism and Disease Progression of IgA Nephropathy in Asians in Singapore. *Nephron.* 2002 Jul 1; 91(3):499–503.

Lelonga H, Kretza S, Blachera J. Protéine c réactive, homocystéine et risque cardiovasculaire. *Revue Francophone des Laboratoires*. Février 2012; 439 bis

Léoni J. Physiopathologie de l'athérosclérose. Mécanismes et prévention de l'athérombose. Thèse pour l'obtention du diplôme docteur d'état en pharmacie 2001.

Lester S, Heatley S, Bardy P, Bahnisch J, Bannister K, Faull R, et al. The DD genotype of the angiotensin-converting enzyme gene occurs in very low frequency in Australian Aborigines. *Nephrol Dial Transplant*. 1999 Apr; 14(4):887–90.

Li Y, Yin R, Zhou Y, Deng Y, Yang D, Pan S, et al. Associations of the apolipoprotein A-I gene polymorphism and serum lipid levels in the Guangxi Hei Yi Zhuang and Han populations. *Int J Mol Med*. 2008 Jun; 21(6):753–64.

Li Y, Zhang EY, Wu Z. the polymorphisms in angiotensin-converting enzyme and angiotensin-converting enzyme 2 are not associated with thoracic aortic disease and coronary heart disease. *Proceedings of Singapore Healthcare*. 2016; DOI: 10.1177/2010105816628541

Liao B, Cheng K, Dong S, Liu H, Xu Z. Effect of apolipoprotein A1 genetic polymorphisms on lipid profiles and the risk of coronary artery disease. *Diagnostic Pathology*. 2015; 10:102.

Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, et al. Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010 Feb 23; 121(7):e46–215.

Ma YQ, Thomas GN, Ng MCY, Critchley JAJH, Cockram CS, Chan JCN, et al. Association of two apolipoprotein A-I gene MspI polymorphisms with high density lipoprotein (HDL)-cholesterol levels and indices of obesity in selected healthy Chinese subjects and in patients with early-onset type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003 Oct; 59(4):442–9.

Mabchour AE, Delisle H, Vilgrain C, Larco P, Sodjinou R. Obésité abdominale et autres biomarqueurs de risque cardiométabolique: influence du niveau socioéconomique et

du mode de vie dans deux populations noires apparentées, Cotonou (Bénin) et Port-au-Prince (Haïti). *Pan African Medical Journal*. 2016 Oct 8; 24 (306).

Madika A-L, Mounier-Vehier C. La maladie coronaire de la femme : de vraies spécificités à bien connaître pour améliorer les prises en charge. *La presse médicale*. 2016 ; 45(6) ; 1 : 577–587

Madssen E, Laugsand LE, Wiseth R, Mørkedal B, Platou C, Vatten L, et al. Risk of acute myocardial infarction: dyslipidemia more detrimental for men than women. *Epidemiology*. 2013 Sep; 24(5):637–42.

Mahalle N, Garg MK, Naik SS, Kulkarni MV. Study of pattern of dyslipidemia and its correlation with cardiovascular risk factors in patients with proven coronary artery disease. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014;18(1):48–55.

Marre M, Jeunemaitre X, Gallois Y, Rodier M, Chatellier G, Sert C, et al. Contribution of genetic polymorphism in the renin-angiotensin system to the development of renal complications in insulin-dependent diabetes: Genetique de la Nephropathie Diabetique (GENEDIAB) study group. *J Clin Invest*. 1997 Apr 1; 99(7):1585–95.

Mehri S, Boussaada R, Mahjoub S, Guemira F, Vuillaumier-Barrot S, Mechmeche R et al. Le polymorphisme du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et le risque de l'infarctus du myocarde en Tunisie. *Antropo*. 2005; 10:75-81.

Mei X, Atkinson D. Lipid-free Apolipoprotein A-I Structure: Insights into HDL Formation and Atherosclerosis Development. *Arch Med Res*. 2015 Jul; 46(5):351–60.

Metta S, Uppala S, Basalingappa DR, Badeti SR, Mitta G, Mohanty S, et al. Association of Angiotensin Converting Enzyme Gene Insertion / Deletion Polymorphism with Risk of Ischemic Heart Disease in A Population of Smokers in Southern India. *J Clin Diagn Res*. 2015 Apr; 9(4):GC01-GC04.

Meyer MR, Meier CA. Excès pondéral et risque cardiovasculaire Nouveaux apports dans la pathogenèse et le traitement. *Forum Med Suisse*. 2010; 10 (21):358–362

Michel JB. Système rénine-angiotensine et remodelage vasculaire. *Medecine/science*. 2004 ; 20 : 409-13

Miller YI, Choi S-H, Fang L, Tsimikas S. Lipoprotein modification and macrophage uptake: role of pathologic cholesterol transport in atherogenesis. *Subcell Biochem.* 2010; 51:229–51.

Miroshnikova VV, Rodygina TI, Demina EP, Kurjanov PS, Urazgildeeva SA, Gurevich VS, et al. Association of apoprotein A-1 genetic variants with development of atherosclerosis in the population of St. Petersburg. *Russ J Genet Appl Res.* 2011 Sep 1; 1(5):411.

Mooradian AD, Haas MJ, Wong NCW. Transcriptional Control of Apolipoprotein A-I Gene Expression in Diabetes. *Diabetes.* 2004 Mar 1; 53(3):513–20.

Moss AJ, Zareba W, Ryan DH, McNitt S, Vorobiof G, Goldenberg I, et al. The common apolipoprotein A-1 polymorphism -75A>G is associated with ethnic differences in recurrent coronary events after recovery from an acute myocardial infarction. *Heart International.* 2009; 4:e8, 30-35

Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2016 Update. *Circulation.* 2015 Jan 1; .0000000000000350.

Mula-Abed W-AS, Chilmeran SK. Prevalence of dyslipidemia in the Iraqi adult population. *Saudi Med J.* 2007 Dec; 28(12):1868–74.

Nagao K, Hata M, Tanaka K, Takechi Y, Nguyen D, Dhanasekaran P, et al. The roles of C-terminal helices of human apolipoprotein A-I in formation of high-density lipoprotein particles. *Biochim Biophys Acta.* 2014; 1841(1): 10.

Nakhjavani M, Esfahanian F, Jahanshahi A, Esteghamati A, Nikzamir AR, Rashidi A, et al. The relationship between the insertion/deletion polymorphism of the ACE gene and hypertension in Iranian patients with type 2 diabetes. *Nephrol Dial Transplant.* 2007 Sep 1; 22(9):2549–53.

Navar-Boggan AM, Pencina MJ, Williams K, Sniderman AD, Peterson ED. Proportion of US adults potentially affected by the 2014 hypertension guideline. *JAMA.* 2014 Apr 9; 311(14):1424–9.

Nelson RH. Hyperlipidemia as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Prim Care.* 2013 Mar; 40(1):195–211.

Nicholls SJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer M, Barter PJ. Meta-analysis of comparative efficacy of increasing dose of Atorvastatin versus Rosuvastatin versus Simvastatin on lowering levels of atherogenic lipids (from VOYAGER). *Am J Cardiol.* 2010; 105: 69-76.

Nigel M. Zinc metalloproteases in health and disease. Hooper ed. Taylor and Francis Ltd. 1996; 84-88/91-95

Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA.* 2007 Jul 18; 298(3):299–308.

O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet.* 2010 Jul 10; 376(9735):112–23.

OECD. Cardiovascular Disease and Diabetes: Policies for Better Health and Quality of Care ©OECD 2015. Available from: <http://www.oecd.org/health/cardiovascular-disease-and-diabetes-policies-for-better-health-and-quality-of-care-9789264233010-en.htm>

Okura H, Yamashita S, Ohama T, Saga A, Yamamoto-Kakuta A, Hamada Y, et al. HDL/apolipoprotein A-I binds to macrophage-derived progranulin and suppresses its conversion into proinflammatory granulins. *J Atheroscler Thromb.* 2010 Jun 30; 17(6):568–577

Ordovas JM, Corella D, Cupples LA, Demissie S, Kelleher A, Coltell O, et al. Polyunsaturated fatty acids modulate the effects of the APOA1 G-A polymorphism on HDL-cholesterol concentrations in a sex-specific manner: the Framingham Study. *Am J Clin Nutr.* 2002 Jan; 75(1):38–46.

Oliveira SM, Alia P, Pinto X, apolipoprotein A 5 gene: association with triglyceride metabolism and cardiovascular disease. *Med Clin (Barc).* 2008; 130 (20):787-93.

Ordovas JM, Corella D, Cupples LA, Demissie S, Kelleher A, Coltell O, et al. Polyunsaturated fatty acids modulate the effects of the APOA1 G–A polymorphism on HDL-cholesterol concentrations in a sex-specific manner: the Framingham Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002 ; 75 : 38–46.

Organisation mondiale de la Santé. Maladies cardiovasculaires. 2015

Partigulova AS, Naumov VG. Inflammation and atherosclerosis: the role of Renin-Angiotensin system and its inhibition **Patarroyo Aponte MM, Francis GS.** Effect of Angiotensin-converting enzyme inhibitors and Angiotensin receptor antagonists in atherosclerosis prevention. *Curr Cardiol Rep.* 2012 Aug; 14(4):433–42. *Kardiologia.* 2010; 50(10):50–5.

Pathak M, Wong SS, Dreveny I, Emsley J. Structure of plasma and tissue kallikreins. *Thrombosis and Haemostasis* 2013; 110(9): 423-433. doi: 10.1160/th12-11-0840.

Pearson K, Saito H, Woods SC, Lund-Katz S, Tso P, Phillips MC, et al. Structure of human apolipoprotein A-IV: a distinct domain architecture among exchangeable apolipoproteins with potential functional implications. *Biochemistry.* 2004 Aug 24; 43(33):10719–29.

Perna AF, Sepe I, Lanza D, Pollastro RM, De Santo NG, Ingrosso D. Hyperhomocysteinemia in chronic renal failure: alternative therapeutic strategies. *J Ren Nutr.* 2012 Jan; 22(1):191–4.

Pessinaba S, Mbaye A, Yabéta G a. D, Harouna H, Sib AE, Kane AD, et al. [Prevalence survey of cardiovascular risk factors in the general population in St. Louis (Senegal)]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 2013 Aug; 62(4):253–8.

Phillips MC. New insights into the determination of HDL structure by apolipoproteins: Thematic review series: high density lipoprotein structure, function, and metabolism. *J Lipid Res.* 2013 Aug; 54(8):2034–48.

Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med.* 2008 Nov 13; 359(20):2105–20.

Pischon T, Girman CJ, Sacks FM. Non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in men. *Circulation*. 2005 ; 112:3375-3383

Puel J, Valensi P, Vanzetto G, Lassmann-Vague V, Monin JL, Moulin P, et al. Identification de l'ischémie myocardique chez le diabétique. Recommandations conjointes SFC/ALFEDIAM archives des maladies du cœur et des vaisseaux. 2004; 97 (4).

Pulkkinen A, Viitanen L, Kareinen A, Lehto S, Laakso M. MspI polymorphism at +83 bp in intron 1 of the human apolipoprotein A1 gene is associated with elevated levels of HDL cholesterol and apolipoprotein A1 in nondiabetic subjects but not in type 2 diabetic patients with coronary heart disease. *Diabetes Care*. 2000 Jun; 23(6):791–5.

Rader DJ. raising HDL in clinical practice: HDL and reverse cholesterol transport. *Medscape cardiology*. 2004.

Rassart E, Bedirian A, Do Carmo S, Guinard O, Sirois J, Terrisse L, et al. Apolipoprotein D. *Biochim Biophys Acta*. 2000 Oct 18; 1482(1–2):185–98.

Refsum H, Nurk E, Smith AD, Ueland PM, Gjesdal CG, Bjelland I, et al. The Hordaland Homocysteine Study: a community-based study of homocysteine, its determinants, and associations with disease. *J Nutr*. 2006 Jun; 136(6 Suppl):1731S–1740S.

Regoli D, Gobeil F. Critical insights into the beneficial and protective actions of the kallikrein-kinin system. *Vascul Pharmacol*. 2015 Jan; 64:1–10.

Regoli D, Plante GE, Gobeil F. Impact of kinins in the treatment of cardiovascular diseases. *Pharmacol Ther*. 2012 Jul; 135(1):94–111.

Remaley AT, Stonik JA, Demosky SJ, Neufeld EB, Bocharov AV, Vishnyakova TG, et al. Apolipoprotein specificity for lipid efflux by the human ABCA1 transporter. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001 Jan 26; 280(3):818–23.

Rhaleb N-E, Yang X-P, Carretero OA. The Kallikrein-Kinin System as a Regulator of Cardiovascular and Renal Function. *Compr Physiol*. 2011 Apr; 1(2):971–93.

Ridker PM, Manson JE, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Homocysteine and risk of cardiovascular disease among postmenopausal women. *JAMA*. 1999 May 19; 281(19):1817–21.

Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive and low density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 347, 1557-1565. ResearchGate. 2002 Nov 1; 347(20):1557–65.

Riesen Walter F. Quels marqueurs biologiques de l'athérosclérose et du risque cardiovasculaire conseiller? *Rev Med Suisse*. 2008 ; 4:636-43

Rigat B, Hubert C, Corvol P, Soubrier F. PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (DCP1) (dipeptidyl carboxypeptidase 1). *Nucleic Acids Res*. 1992 Mar 25; 20(6):1433.

Rosenson RS. Screening guidelines for dyslipidemia. May 2011; Available from: www.uptodate.com

Ruidavets JB, Hass B, Montaye M, Wagner A, Bingham A et al. Létalité de l'infarctus du myocarde des patients hospitalisés et son évolution dans les trois registres français des cardiopathies ischémiques, 1997-2002. *BEH*. 2006; 8-9 : 67-8.

Ruiz J, Keller U, Bulliard C. Les facteurs de risque des maladies cardio-vasculaires. Agence de santé publique du Canada (ASPC). 2002.

Sacks FM, Tonkin AM, Craven T, Pfeffer MA, Shepherd J, Keech A, et al. Coronary heart disease in patients with low LDL-cholesterol: benefit of pravastatin in diabetics and enhanced role for HDL-cholesterol and triglycerides as risk factors. *Circulation*. 2002 Mar 26; 105(12):1424–8.

Salem AH, Batzer MA. High frequency of the D allele of the angiotensin-converting enzyme gene in Arabic populations. *BMC Research Notes*. 2009; 2:99.

Sánchez-Chaparro MA, Román-García J, Calvo-Bonacho E, Gómez-Larios T, Fernández-Meseguer A, Sáinz-Gutiérrez JC, et al. Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in the Spanish Working Population. *Rev Esp Cardiol*. 2006 Jan 5; 59(5):421–30.

Sasongko TH, Sadewa AH, Kusuma PA. ACE gene polymorphism in children with nephrotic syndrome in the Indonesian population. *Kobe J Med Sci.* 2005; 51:41-7.

Sata M, Fukuda D. Crucial role of renin-angiotensin system in the pathogenesis of atherosclerosis. *J Med Invest.* 2010 Feb; 57(1–2):12–25.

Sattler AM, Soufi M, Maisch B, Schaefer JR. Lipids and lipoproteins in women. *Herz.* 2005; 30:368-73.

Scarabin-Carré V, Brailly-Tabard S, Ancelin M-L, Maubaret C, Guiochon-Mantel A, Canonico M, et al. Plasma estrogen levels, estrogen receptor gene variation, and ischemic arterial disease in postmenopausal women: the three-city prospective cohort study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2014 Jul 31; 99(8):E1539-46.

Schlienger J.L. Le trépied athérogène. *Revue Générale, athérome.* 2010

Schunkert H, Moebus S, Hanisch J, Bramlage P, Steinhagen-Thiessen E, Hauner H, et al. The correlation between waist circumference and ESC cardiovascular risk score: data from the German metabolic and cardiovascular risk project (GEMCAS). *Clin Res Cardiol.* 2008 Nov; 97(11):827–35.

Sean W, Davidson, Thompson T. The Structure of Apolipoprotein A-I in High Density Lipoproteins. *the journal of biological chemistry.* 2007; 282 (31): 22249–22253

Sediri Y, Kallel A, Feki M, Mourali S, Elasmî M, Abdessalem S, et al. Association of a DNA polymorphism of the apolipoprotein AI–CIII–AIV gene cluster with myocardial infarction in a Tunisian population. *European Journal of Internal Medicine.* 2011; 22 (4): 407–411.

Seilhamer JJ, Protter A, Frossard F, and Levy-Wilson B. *DNA.* 2009; 3(4): 309-317.

Sekerli E, Katsanidis D, Papadopoulou V. Angiotensin-I converting enzyme gene and I/D polymorphism distribution in the Greek population and a comparison with other European populations. *Journal of Genetics.* 2008; 87: 1.

Sellam EB, Bour A. Prévalence des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires chez la femme à Oujda (Maroc). *Médecine des Maladies Métaboliques.* 2016; 10 (1): 63–69

Semmame O, Chellat D, Ziada H, Benchabi Y, Satta D, Abadi N. The Relationship Between the Insertion/Deletion Polymorphism of the Angiotensin-Converting Enzyme Gene and Myocardial Infarction in Algerian Population. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* 2015; 35(2); 29: 156-161

Settin A, Rizk E, Amr A, Abd-Al-Samad A, Noaman A. Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism in Egyptian patients with myocardial infarction. *Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2009; 10: 96-21

Shafiee SM, Firoozrai M, Salimi S, Zand H, Hesabi B, Mohebbi A. Angiotensin converting enzyme DD genotype not associated with increased risk of coronary artery disease in the Iranian population. *ResearchGate.* 2010 Jun 1; 17(3):163–7.

Shahin Y, Khan JA, Samuel N, Chetter I. Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on endothelial dysfunction: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Atherosclerosis.* 2011 May; 216(1):7–16.

Shanker J, Perumal G, Rao VS, Khadrinarasimhiah NB, John S, Hebbagodi S, et al. Genetic studies on the APOA1-C3-A5 gene cluster in Asian Indians with premature coronary artery disease. *Lipids Health Dis.* 2008 Sep 19; 7:33.

Sigurdsson G, Gudnason V, Sigurdsson G, Humphries SE. Interaction between a polymorphism of the apo A-I promoter region and smoking determines plasma levels of HDL and apo A-I. *Arterioscler Thromb.* 1992 Sep; 12(9):1017–22.

Silance P.G. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and/or angiotensin II receptor antagonists in the treatment of arterial hypertension. *Rev Med Brux.* 2003; 4 : A 253-6

Smach MA, Edziri H, Charfeddine B, Ben Othman L, Lammouchi T, Ltaief A, et al. Polymorphism in apoA1 Influences High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels but Is Not a Major Risk Factor of Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* 2011 Jan; 1(1):249–57.

Sonou Y. Epidémiologie des facteurs de risque cardiovasculaire en population tropicale - cas du Bénin. Thèse Pour obtenir le grade de docteur des universités de Limoges et d'Abomey-calavi. Santé publique et épidémiologie. Université de Limoges. 2015.

Stankovic S, Stankovic A, Asanin M, Jovanovic-Markovic Z, Alavantic D, Majkic-Singh N. Angiotensin I - Converting Enzyme Gene Polymorphism and Activity in Patients with Ischemic Stroke. *EJIFCC*. 2011 Jan 3; 21(4):108–17.

Stocker R, Keaney JF. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev*. 2004 Oct; 84(4):1381–478.

Szwed H. Le diabète multiplie par 6 le risque d'infarctus chez les jeunes femmes. Présentation orale. Session Poster 6. Maladies coronariennes et comorbidités VII. Congrès a Société Européenne de Cardiologie (ESC). 2015.

Talayero BG, Sacks FM. The Role of Triglycerides in Atherosclerosis. *Curr Cardiol Rep*. 2011 Dec; 13(6):544–52.

Tanguy B, Aboyans V. Dyslipidémie et diabète. *Cardiologiques*. 2014 ; 303 Cahier 1

Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, Pandey MR, Valentin V, Hunt D, et al. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *Lancet*. 2006 Aug 19; 368(9536):647–58.

Terasaka N, Wang N, Yvan-Charvet L, Tall AR. High-density lipoprotein protects macrophages from oxidized low-density lipoprotein-induced apoptosis by promoting efflux of 7-ketocholesterol via ABCG1. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007 Sep 18; 104(38):15093–8.

Terasaka N, Westerterp M, Koetsveld J, Fernández-Hernando C, Yvan-Charvet L, Wang N, et al. ATP-binding cassette transporter G1 and high-density lipoprotein promote endothelial NO synthesis through a decrease in the interaction of caveolin-1 and endothelial NO synthase. *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol*. 2010; 30 (11): 2219-2225.

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

Thomas D. Faut-il arrêter le tabac quand on est âgé ? Oui ! Le sevrage tabagique est bénéfique à tout âge. *La Presse Médicale*. 2013; 42(6):1019–1027

Thomas D. Tabagisme et maladies cardiovasculaire. La revue du praticiens. 2012 ; 62(3) : 339-343

Thomas D. Tabagisme passif : un impact essentiellement cardiovasculaire. La Lettre du Cardiologue. 2007; 406:18-22

Tomkin H, Gerald, Owens D. LDL as a Cause of Atherosclerosis. The Open Atherosclerosis & Thrombosis Journal. 2012 Mar 2 [cited 2016 Nov 19]; 5(1). Available from: <http://benthamopen.com/ABSTRACT/TOATHERTJ-5-13>

Toptas B, Görmüş U, Ergen A, Gürkan H, Keleşoğlu F, Darendeliler F, et al. Comparison of Lipid Profiles with APOA1 MspI Polymorphism in Obese Children with Hyperlipidemia. In Vivo. 2011; 25 (3): 425-430

Toyama K, Nakamura T, Kataoka K, Yasuda O, Fukuda M, Tokutomi Y, et al. Telmisartan protects against diabetic vascular complications in a mouse model of obesity and type 2 diabetes, partially through peroxisome proliferator activated receptor- γ -dependent activity. Biochem Biophys Res Commun. 2011 Jul 8; 410(3):508–13.

Tregouet DA. Genome-wide haplotype association study identifies the SLC22A3-LPAL2-LPA gene cluster as a risk locus for coronary artery disease. Nature genetics. 2009; Available from: www.nature.com/ng/journal/vaop/ncurrent/index.html

Uehara Y, Saku K. High-density lipoprotein and atherosclerosis: Roles of lipid transporters. World J Cardiol. 2014 Oct 26; 6(10):1049–59.

Van der Vliet HN, Sammels MG, Leegwater AC, Levels JH, Reitsma PH, Boers W, et al. Apolipoprotein A-V: a novel apolipoprotein associated with an early phase of liver regeneration. J Biol Chem. 2001 Nov 30; 276(48):44512–20.

Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. Nature. 2006 Dec 14; 444(7121):875–80.

Van Tits LJH, Stienstra R, van Lent PL, Netea MG, Joosten L a. B, Stalenhoef AFH. Oxidized LDL enhances pro-inflammatory responses of alternatively activated M2 macrophages: a crucial role for Krüppel-like factor 2. Atherosclerosis. 2011 Feb; 214(2):345–9.

- Varbo A, Benn M, Tybjærg-Hansen A, Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG.** Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61 : 427-36.
- Veeranna V, Zalawadiya SK, Niraj A, Pradhan J, Ference B, Burack RC, et al.** Homocysteine and reclassification of cardiovascular disease risk. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 58: 1025-33.
- Verdugo RA, Zeller T, Rotival M, Wild PS, Münzel T, Lackner K, et al.** Graphical Modeling of Gene Expression in Monocytes Suggests Molecular Mechanisms Explaining Increased Atherosclerosis in Smokers. Edition en ligne. 2013 Jan; *PLoS ONE* 8(1): e50888. doi:10.1371/journal.pone.0050888
- Veyrat-Durebex C, Blasco H, Crinier J, Vayne C, Emond P, Labarthe F, et al.** Exploration d'une hyperhomocystéinémie. *Ann Biol Clin.* 2013; 71 (5) : 517-25
- Voros S, Joshi P, Qian Z, Rinehart S, Vazquez-Figueroa JG, Anderson H, et al.** Apoprotein B, small-dense LDL and impaired HDL remodeling is associated with larger plaque burden and more non calcified plaque as assessed by coronary CT angiography and intravascular ultrasound with radiofrequency backscatter: results from the ATLANTA I study. *J Am Heart Assoc,* 2013; 2(6):e000344.
- Wang X L, Badenhop R, Humphrey K e., Wilcken D e. I.** New MspI polymorphism at +83 bp of the human apolipoprotein al gene: Association with increased circulating high density lipoprotein cholesterol levels. *Genet Epidemiol.* 1996 Jan 1; 13(1):1–10.
- Wendling D.** Lack of association between familial Mediterranean fever and angiotensin converting enzyme gene polymorphism. *Rheumatism.* 2006 ; 73: 517–526
- Willett WC, Green A, Stampfer MJ, Speizer FE, Colditz GA, Rosner B, et al.** Relative and absolute excess risks of coronary heart disease among women who smoke cigarettes. *N Engl J Med.* 1987 Nov 19; 317(21):1303–9.
- Williams CM, Lovegrove JA, Griffin BA.** Dietary patterns and cardiovascular disease. *Proc Nutr Soc.* 2013 Nov; 72(4):407–11.
- Wyposz B.** infection and atherosclerosis. *Circulation.* 2000; 99:1540-1547.

Xia ZY, Yang H, Qu HQ, Cheng WD, Wang LX. Impact of carotid artery stenting on plasma interleukin-6, tumor necrosis factor- α and C-reactive protein. *Int Angiol.* 2012 Feb; 31(1):28–32.

Yahia-Berrouiguet A, Benyoucef M, Meguenni K, Brouri M. Enquête sur la prévalence des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires à Tlemcen (Algérie). *Médecine des maladies métaboliques.* 2011; 5(4) : Pages 42–48

Yang JM, Park JY, Kim SS, Chun W, Lee HJ. Association between Apolipoprotein A1 (APOA1) single nucleotide polymorphisms and schizophrenia in a Korean population. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 2010; 8 (1): 45–48.

Younis NN, Soran H, Pemberton P, Charlton-Menys V, Elseweidy MM, Durrington PN. Small dense LDL is more susceptible to glycation than more buoyant LDL in Type 2 diabetes. *Clin Sci.* 2013 Mar; 124(5):343–9.

Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanan F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004 Sep 11; 364(9438):937–52.

Yvette B, Bonnet J, Ernande L, Furber A, Hoen B, Isaaz K, et al. *Cardiologie.* Elsevier masson Dans la collection Abrégés Connaissances et pratique. 2010 ; 434 pages

Zankl AR, Ivandic B, Andrassy M, Volz HC, Krumdorf U, Blessing E, et al. Telmisartan improves absolute walking distance and endothelial function in patients with peripheral artery disease. *Clin Res Cardiol.* 2010 Dec 1; 99(12):787–94.

Zannis V, Kateifides A, Fotakis P, Zanni E, Kardassis D. Pleiotropic Functions of HDL Lead to Protection from Atherosclerosis and Other Diseases. *Dyslipidemia – From Prevention to Treatment,* 2012 ; ISBN: 978-953-307-904-2

Zaoui S, Biémont C, Meguenni K. Approche épidémiologique du diabète en milieux urbain et rural dans la région de Tlemcen (Ouest algérien). *Cahiers d'études et de recherches francophones / Santé.* 2007 Jan 1; 17(1):15–21.

Zhao Q, She M, Shen P, Zhang H, Zhou M. Interaction of alcohol and the G to a substitution at the promoter region of the apolipoprotein AI gene in determining plasma apolipoprotein AI levels in Yi and Han Chinese. *Chin Med J.* 2000 May; 113(5):471–4.

Zhao W, Ma ST, Cui LQ. Meta-analysis of angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and myocardial infarction in Han Chinese. *Genet Mol Res.* 2015 Jul 17; 14(3):8068–76.

Zhou K, Zhao R, Geng Z, Jiang L, Cao Y, Xu D, et al. Association between B-group vitamins and venous thrombosis: systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *J Thromb Thrombolysis.* 2012 Nov; 34(4):459–67.

Zhou L, Xi B, Wei Y, Shen W, Li Y. Meta-analysis of the association between the insertion/deletion polymorphism in ACE gene and coronary heart disease among the Chinese population. *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System.* 2012 Jun 1; 13(2):296–304.

Zhu X, Bouzekri N, Southam L, Cooper RS, Adeyemo A, McKenzie CA, et al. Linkage and Association Analysis of Angiotensin I–Converting Enzyme (ACE)–Gene Polymorphisms with ACE Concentration and Blood Pressure. *Am J Hum Genet.* 2001 May; 68(5):1139–48.

Zou Y, Hu D, Yang X, Jia X, Wang L, Cui L, et al. Relationships among apolipoprotein A1 gene polymorphisms, lipid levels and coronary atherosclerosis disease. *Chin Med J.* 2003 May; 116(5):665–8.

Annexes

Annexe1 : Caractéristiques des lipoprotéines plasmatiques humaines

Lipoprotéine	Densité (nm)	Poids (10⁶ 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)
HDL₂	1.063-1.125	0.4	9-12	50	50	PL	A-I, A-II
HDL₃	1.125-1.210	0.2	7-9	50	50	PL	A-I, A-II

Annexe 2 : 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(Préciser):.....

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)

**Annexe 3 : Formulaire de consentement Libre et Eclairé de participation
à un projet de recherche**

Lisez avec attention les différentes parties de ce document. Ne signez ce document qu'après en avoir lu et rempli toutes les parties

Je soussigné(e), Monsieur,.....certifie avoir reçu la note d'information concernant l'Etude

Il m'a clairement été précisé que je suis ENTIEREMENT LIBRE D'ACCEPTER OU DE REFUSER DE PARTICIPER A CETTE RECHERCHE.

Je certifie avoir compris l'objectif, et les modalités de cette étude. Je donne mon accord pour la participation à cette étude.

Je donne mon consentement pour ce prélèvement et je reconnais avoir reçu l'ensemble des informations permettant la compréhension de cet acte biologique et sa finalité Sur les examens à caractéristiques génétiques réalisés à partir :

Du sang qui m'a été prélevé le :

Ces analyses sont réalisées pour : Génotypage du gène de l'ECA et l'ApoA1

Enfin, j'ai compris que je ne recevrai aucune indemnité pour ma participation à cette étude.

Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de la recherche de leurs responsabilités.

Date et Signature du patient /représentant légal, Précédé de la mention « lu et approuvé ».....

Si la personne est inapte à lire et à écrire le français : le cas échéant,

la tierce personne ci-dessous identifiée, atteste avoir personnellement et fidèlement lu au sujet la notice d'information et le présent formulaire de consentement, et recueilli son accord pour signer ici en son nom.

Mme, Mlle, MSignature.....

Date et Signature de l'Investigateur Précédé de la mention « lu et approuvé »
.....

Annexe 4 :

Les valeurs normales du bilan lipidique

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

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

Annexe 5 : 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 :

Préparation du gel d'agarose 3 % pour le control de la PCR :

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

Annexe 7: 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

- Protéinase K : Protéinase K : 10 mg/ml H₂O
Conservation aliquote de 1 ml à -20°C, tube entamés à +4°C

- 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

EDTA 9.3g

QSP 1L H₂O

Résumés

Résumé

Dans l'athérosclérose coronaire, il existe de nombreux gènes dont les produits sont impliqués dans le développement de la maladie et pour lesquels un polymorphisme génétique a été décrit. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'effet des polymorphismes, -75 G/A du gène de l'apolipoprotéine A1 (Apo A1) et I/D du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), sur le risque d'infarctus du myocarde.

Notre étude cas-témoin comporte une population de 319 sujets qui ont bénéficié d'un bilan lipidique complet (CT, TG, HDL, LDL) et d'un dosage de l'homocystéine et qui se subdivise en deux groupes : groupe de référence (160 sujets apparemment sains) et groupe pathologique (159 sujets présentant un IDM). La détermination du polymorphisme de l'Apo A1 est réalisée par une PCR digestion utilisant l'enzyme de restriction *MspI*. Le génotypage du polymorphisme de l'ECA est déterminé par la méthode PCR directe.

Les résultats de notre étude montrent que le génotype muté AA de l'Apo A1 n'est pas associé significativement avec le risque d'IDM (OR=0,74, IC 95 % 0,27-2,008). Cependant les personnes porteuses du génotype AA, que ce soit chez les témoins ou chez les malades ont des concentrations sériques plus élevées du HDL. Concernant, le génotype DD de l'ECA, les patients ont des fréquences significativement plus élevées par rapport aux témoins ($p = 0,02$).

En conclusion, les individus avec le génotype AA semblent être susceptibles d'avoir un faible risque d'IDM en raison de sa relation sur les concentrations plus élevées de HDL. Par ailleurs, notre étude confirme le rôle supposé du génotype DD du gène de l'ECA comme étant un marqueur de l'IDM dans notre population. Des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer cela.

Mots-clés : infarctus du myocarde, Athérosclérose, lipides, apolipoprotéine A1, polymorphisme génétique, enzyme de conversion de l'angiotensine, homocystéine

Abstract

In coronary atherosclerosis, there are many genes whose products are involved in the development of the disease and for which a genetic polymorphism has been described. The objective of this study was to assess the effect of the -75G/A polymorphism of the apolipoprotein A1 gene (Apo A1) and the I/D polymorphism of the angiotensin converting enzyme (ACE) on the risk of myocardial infarction (MI).

Our case-control study included 319 subjects who received a full lipid profile (TC, TG, HDL, LDL) and a homocysteine assay. The study population was divided into two groups: control group (160 apparently healthy subjects) and patient group (159 subjects with MI). Genotyping of the Apo A1 polymorphism was done by a PCR RFLP using the restriction enzyme MspI. Genotyping of ACE polymorphism was determined by direct PCR

Our results show that the mutated genotype AA of Apo A1 is not significantly associated with the risk of MI (OR = 0.74, 95% CI 0.27-2.008). However carriers of the genotype AA, either in control or in patients, have higher serum levels of HDL. Regarding the DD genotype of ACE, patients have significantly higher frequencies compared to controls ($p = 0.02$).

In conclusion, individuals with the AA genotype appear to be likely to have a lower risk of MI as a result of its effect on higher serum concentrations of HDL. Furthermore our study confirms the supposed role of the DD genotype of ACE as a marker of MI in our population. Additional studies are needed to confirm this finding

Keywords: myocardial infarction, Atherosclerosis, lipid, Apolipoprotein A1, Gene polymorphism, angiotensin converting enzyme, homocysteine

ملخص

في تصلب الشرايين التاجية، هناك العديد من الجينات التي تساهم في تطور المرض و التي من أجلها وصفت الكثير من تعدد الأشكال الجينية. الهدف من دراستنا هو تقييم تأثير تعدد الأشكال الجيني - 75G/A للمورثة أبوليوبروتين 1A (Apo A1) و تعدد الأشكال الجيني I/D لمورثة انزيم تحويل الأنجيوتنسين (ECA) على مرض احتشاء القلب.

دراستنا ذات نوع حالات- شواهد أجريت على عينة من السكان بلغ عددهم 319 حالة استفادوا جميعهم من فحص كلي للدهون (CT-TG-HDL-LDH) و كذلك لحمض الهوموسيستين و الذين ينقسمون الى مجموعتين : مجموعة الشواهد (160 حالة) و مجموعة مرضى احتشاء القلب (159 حالة). لقد تم تحديد نمط تعدد الأشكال للمورثة Apo A1 بطريقة PCR الهضم باستعمال انزيم Mspl فيما تم تحديد نمط تعدد الاشكال للمورثة ECA بطريقة ال-PCR المباشرة.

نتائج الدراسة تبين أنه لا توجد علاقة ذات دلالة بين النمط المتحول AA للمورثة Apo A1 و خطر مرض احتشاء القلب. مع العلم أن الأشخاص سواء من فئة المرضى أو فئة الأصحاء الحاملين لهذا النمط (AA) لديهم نسبة عالية من ال- HDL . و فيما يتعلق بتعدد النمط الوراثي DD للمورثة ECA فقد وجد أعلى بكثير لدى المرضى مقارنة بالشواهد (P=0.02).

وفي الخلاصة يبدو أن الأفراد حاملي النمط AA أقل عرضة لمرض احتشاء القلب نتيجة صلة هذا النمط بارتفاع نسب ال- HDL . في حين النمط الوراثي DD للمورثة ECA يرتبط مع خطر حدوث مرض احتشاء القلب.

الكلمات المفتاحية: مرض احتشاء القلب - تصلب الشرايين التاجية - الدهون - حمض الهوموسيستين - تعدد الأشكال الجينية - أبوليوبروتين 1A - انزيم تحويل الانجيوتنسين.

Nom : SEMMAME- BENSAGESLI Prénom : OUARDA	Année universitaire 2016-2017
Titre : Identification des facteurs de risque biologiques et génétiques de l'athérosclérose coronarienne dans la population algérienne	
Nature du diplôme : Docteur en sciences en génétique des pathologies humaines	
Résumé : <p>Dans l'athérosclérose coronaire, il existe de nombreux gènes dont les produits sont impliqués dans le développement de la maladie et pour lesquels un polymorphisme génétique a été décrit. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'effet des polymorphismes, -75 G/A du gène de l'apolipoprotéine A1 (Apo A1) et I/D du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), sur le risque d'infarctus du myocarde.</p> <p>Notre étude cas-témoin comporte une population de 319 sujets qui ont bénéficié d'un bilan lipidique complet (CT, TG, HDL, LDL) et d'un dosage de l'homocystéine et qui se subdivise en deux groupes : groupe de référence (160 sujets apparemment sains) et groupe pathologique (159 sujets présentant un IDM). La détermination du polymorphisme de l'Apo A1 est réalisée par une PCR digestion utilisant l'enzyme de restriction <i>MspI</i>. Le génotypage du polymorphisme de l'ECA est déterminé par la méthode PCR directe.</p> <p>Les résultats de notre étude montrent que le génotype muté AA de l'Apo A1 n'est pas associé significativement avec le risque d'IDM (OR=0,74, IC 95 % 0,27-2,008). Cependant les personnes porteuses du génotype AA, que ce soit chez les témoins ou chez les malades ont des concentrations sériques plus élevées du HDL. Concernant, le génotype DD de l'ECA, les patients ont des fréquences significativement plus élevées par rapport aux témoins (p = 0,02).</p> <p>En conclusion, les individus avec le génotype AA semblent être susceptibles d'avoir un faible risque d'IDM en raison de sa relation sur les concentrations plus élevées de HDL. Par ailleurs, notre étude confirme le rôle supposé du génotype DD du gène de l'ECA comme étant un marqueur de l'IDM dans notre population. Des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer cela.</p>	
Mots clés : infarctus du myocarde, Athérosclérose, lipides, Apolipoprotéine A1, polymorphisme génétique, enzyme de conversion de l'angiotensine, homocystéine.	
Laboratoire de recherche : laboratoire de biologie et génétique moléculaire.	