



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



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

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة  
كلية علوم الطبيعة و الحياة

**Département** : Biologie Animale

قسم بيولوجيا الحيوان

**Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master**

**Domaine** : Sciences de la Nature et de la Vie

**Filière** : Sciences Biologiques

**Spécialité** : *Génétique Moléculaire*

---

# Etude du polymorphisme du gène de l'Apo A1 Dans l'infarctus du myocarde

---

**Présenté et soutenu par** : *AKENOUCHE Amina*  
*ZEBILAH Zeyneb*

**Le** : 20/06/2016

**Jury d'évaluation** :

**Présidente**: D<sup>f</sup>. Benhayzia H.

**MC. B** Université Constantine

**Examinatrice** : M<sup>me</sup> Sedrati K.

**MA. A** Université Constantine

**Rapporteur** : M<sup>me</sup> Semmame O.

**MA. A** Université Constantine

*Année universitaire*  
*2015 - 2016*

# *Dédicace*

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

*A mes parents*

*Qui me sont très chers au monde, grâce à leurs tendres encouragements et leurs grands sacrifices, ils ont m'aider à poursuivre mes études.*

*A mon très cher mari*

*Ton soutien moral et matériel, ta gentillesse, m'ont permis de réussir mes études.*

*A mes frères et ma sœur*

*Avec tout mon amour et toute ma tendresse.*

*A mes chères amies*

*Puisse ce travail vous assurer l'expression de ma sincère amitié avec mes souhaits de succès et de bonheur.*

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

*Zeyneb*

# *Dédicace*

*Que ce travail témoigne de mes respects :*

*A ma très chère mère*

*Merci pour l'amour que j'ai reçu et qui m'a porté tout au long de ma vie. Je ne serais pas arrivé jusqu'ici sans toi.*

*Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.*

*A mes sœurs*

*Avec tout mon amour et toute ma tendresse.*

*A tous les membres de ma famille, petits et grands*

*Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection.*

*A toutes mes amies*

*Ils vont trouver ici le témoignage d'une fidélité et d'une amitié infinie.*

*Amina*

# Remerciement

*Remerciement au terme de ce travail, on tient à remercier en premier lieu, Dieu le miséricordieux de nous avoir donné la force de la volonté d'achever cette modeste étude.*

*Il nous est très agréable de présenter nos remerciements les plus sincères, et les plus chaleureux, à notre encadreur « Mme SEMMAME OUARDA » pour avoir accepté de diriger ce travail, de début jusqu'à la mise en forme de ce document, qu'elle trouve ici l'expression de notre reconnaissance et notre profond respect.*

*Nos remerciements sont également adressés aux membres de jury « Dr BENHAYZIA H », « Mme SEDRATI K ». Un grand merci accompagné de notre profond respect et notre gratitude envers le professeur de département de biologie animal pour leurs orientations et leurs conseils éclairés durant les cinq années « Mme SATTI D ». Sans oublier toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail, qu'elles trouvent ici l'expression de notre profonde reconnaissance.*



## Liste des abréviations

- Apo** : Apolipoprotéine.
- ABCA1** :ATP Binding Cassette Transporter A1.
- AVC** :Accidents Vasculaires Cérébraux.
- BBP** :Bleu de Bromophénol.
- BET** :Bromure d’Ethidium.
- CETP** : Cholestérol Ester Transfer Protein.
- CK-MB** : Créatinine Phosphokinase membrane basale.
- CPK** :Créatine Phosphokinase.
- DO** : Densité Optique.
- ECG** : Electro Cardiogramme.
- EDTA** :Ethylene Diamine Tétra-Acetic acide.
- HDL** :High Density Lipoproteins.
- HepG2** :Cellules d’hépatome humain.
- HTA** : Hypertension Artérielle.
- IC** : Intervalle de confiance
- IDL** : Intermediate Density Lipoproteins.
- IDM** : Infarctus Du Myocarde.
- IMC** : Indice de Masse Corporelle.
- IVG** : Insuffisance Ventriculaire Gauche.
- LCAT** :Lécithine Cholestérol Acyl Transférase.
- LDL** : Lipoprotéines de Basse Densité.
- MCC** : Maladie Cardiaque Coronarienne.
- MCV** : Maladie Cardiovasculaire.
- OAP** :Œdème Aigu du Poumon.
- OMS** : Organisation Mondiale de Santé.
- OR** :Odss Ratio.
- PAD** : Pression Artérielle Diastolique.
- PAI-1** : Plasminogen Activating Inhibitor 1.
- PAS** : Pression Artérielle Systolique
- Pb** :Paires de bases.
- PCR** :Polymerase Chaine Reaction.
- RFLP** : Restriction Fragment Length Polymorphisme.

**SDS** : Sodium Dodécyle Sulfate.

**SNP** : Polymorphismes Nucléotidiques Simples.

**SR-BI** : Scavenger Receptor classe B type I.

**TA** : Tension Artérielle.

**TBE** : Tris Borate EDTA.

**TE** : Tris EDTA.

**TG** : Triglycéride.

**UV** : Ultra Violet.

**VLDL** : Very Low Density Lipoproteins.

## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Anatomie interne du cœur.....	3
<b>Figure 2</b> : Les 3 tuniques du myocarde.....	4
<b>Figure 3</b> : Infarctus du myocarde.....	5
<b>Figure 4</b> : Plaque d'athérome.....	10
<b>Figure 5</b> : Physiopathologie de l'athéromatose.....	11
<b>Figure 6</b> : Evolution de la plaque.....	13
<b>Figure 7</b> : Structure biochimique du cholestérol.....	17
<b>Figure 8</b> : Structure biochimique des triglycérides.....	18
<b>Figure 9</b> : Structure d'une lipoprotéine.....	19
<b>Figure 10</b> : Localisation de l'Apo A1 sur le chromosome 11.....	26
<b>Figure 11</b> : Profil électrophorétique des fragments amplifiés (285 pb) par PCR du gène de l'Apo A1 sur gel d'agarose à 2%.....	32
<b>Figure 12</b> : Profil électrophorétique des fragments digérés par l'enzyme MspI sur gel d'agarose 3% du gène de l'Apo A1.....	33
<b>Figure 13</b> : Répartition des sujets avec IDM selon le sexe.....	34
<b>Figure 14</b> : Répartition des patients avec IDM selon l'âge.....	35
<b>Figure 15</b> : Fréquence du diabète chez les IDM.....	36
<b>Figure 16</b> : Fréquence d'HTA chez les IDM.....	37
<b>Figure 17</b> : Fréquence du tabac chez les IDM.....	38
<b>Figure 18</b> : Répartition des IDM selon l'IMC.....	39

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1 :</b> Principales caractéristiques des différentes lipoprotéines dans le plasma humain.....	20
<b>Tableau 2 :</b> Propriétés et fonctions métaboliques des principales apolipoprotéines.....	21
<b>Tableau 3 :</b> Préparation du milieu réactionnel de la PCR.....	31
<b>Tableau 4 :</b> Comparaison des fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme -75GA du gène de l'Apo A1 chez les IDM et les témoins.....	40



# Sommaire

<b>Introduction</b> .....	1
---------------------------	---

## Partie bibliographique

### **Chapitre I : Infarctus du myocarde(IDM)**

<b>1- Anatomie du cœur</b> .....	3
<b>2- Vascularisation du cœur</b> .....	3
2-1- Artères.....	3
2-2- Veines.....	4
2-3- Capillaires.....	4
<b>3- Définition de l'infarctus du myocarde</b> .....	5
<b>4- Epidémiologie de l'IDM</b> .....	5
<b>5- Facteurs de risque de l'IDM</b> .....	6
5-1- Facteurs de risque constitutionnels (non modifiables).....	6
5-1-1- Age.....	6
5-1-2- Sexe.....	6
5-2- Facteurs de risque environnementaux (modifiables).....	7
5-2-1- Tabac.....	7
5-2-2- Obésité.....	7
5-2-3- Dyslipidémies.....	7
5-2-4- hypertension artérielle.....	7
5-2-5- Diabète.....	8
5-2-6- Sédentarité.....	8
5-3- Autres facteurs.....	8
5-3-1- Antécédents familiaux et hérédité.....	8
5-3-2- Hyperhomocystéinémie.....	9
<b>6- Etiologie de l'IDM</b> .....	9

<b>7- Physiopathologie de l'infarctus du myocarde</b> .....	9
7-1- Pathogénie et évolution d'une plaque d'athérome.....	10
7-1-1- Constituants d'une plaque athéromateuse.....	10
7-1-2- Formation d'une plaque d'athérome.....	11
7-1-3- Evolution de la plaque.....	12
<b>8- Diagnostique de l'IDM</b> .....	13
<b>9- Traitement de l'IDM</b> .....	14

## **Chapitre II : Lipides et lipoprotéines**

<b>1- Lipides</b> .....	15
<b>2- Rôle des lipides</b> .....	15
2-1- Rôle énergétique.....	15
2-2- Rôle de protection (constitution).....	15
2-3- Rôle de précurseurs.....	16
2-4- Rôle de transporteur.....	16
<b>3- Classification des lipides</b> .....	16
3-1- Cholestérol.....	16
3-2- Triglycérides.....	18
<b>4- Lipoprotéines</b> .....	18
4-1- Apolipoprotéines.....	20
<b>5- Mécanismes physiopathologiques des lipides et lipoprotéines dans l'athérogénèse</b> .....	22
5-1- Rôle pro- athérogène des LDL.....	22
5-2- Rôle anti- athérogène des HDL.....	22
5-3- Rôle du cholestérol.....	23
5-4- Rôle des triglycérides.....	23

## **Chapitre III : Apolipoprotéine AI**

1- Protéine Apo A1.....	24
-------------------------	----

<b>2-Fonction de l'Apolipoprotéine A1</b> .....	24
<b>3-Gène Apo AI</b> .....	25
<b>4-Régulation de l'Apolipoprotéine A1</b> .....	26
<b>5-polymorphisme de l'Apo A1</b> .....	26

## Partie Pratique

### Patients et méthodes

<b>1-Population d'étude</b> .....	28
<b>2- Prélèvement sanguin</b> .....	28
<b>3- questionnaire</b> .....	28
<b>4- Extraction d'ADN</b> .....	28
4-1- Principe.....	28
4-2- Technique.....	29
4-3-Détermination de la pureté.....	30
<b>5- Génotype de l'Apo AI</b> .....	30
5-1- PCR « Polymérase Chaîne Réaction ».....	30
- Préparation du milieu réactionnel de PCR (mix).....	30
- Déroulement des cycles de la PCR.....	31
- Contrôle de PCR.....	31
5-2- Digestion des produits de PCR par l'enzyme de restriction MspI.....	32
- Electrophorèse des produits de digestion.....	32
- Profil RELP obtenu.....	33

### Résultats et discussion

<b>1-Répartition des sujets selon le sexe et l'âge</b> .....	34
1-1-Les sujets témoins.....	34
1-2-Les sujets malades.....	34
-Répartition des malades selon le sexe.....	34
-Répartition des malades selon l'âge.....	35



<b>2-Etude des facteurs de risque cardiovasculaire</b> .....	36
2-1-Diabète.....	36
2-2-HTA.....	37
2-3-Tabac.....	37
2-4-Obésité.....	39
<b>3-Le polymorphisme -75G/A du gène de l'Apo A1 et le risque cardiovasculaire</b> .....	40
<b>Conclusion</b> .....	43
<b>Références bibliographiques</b> .....	
<b>Annexe</b> .....	
<b>Résumé</b> .....	

# **Introduction**

## Introduction

Les maladies coronariennes, principalement l'infarctus du myocarde (IDM), comptent parmi les principales causes de mortalité, d'invalidité et de morbidité au monde, elles imposent un lourd fardeau à l'individu, à la collectivité et au système de santé (Mesnier, 2011).

L'IDM trouve son origine dans une réduction primaire d'apport d'oxygène au myocarde provoquée par la rupture d'une plaque d'athérosclérose qui représente sa cause principale dans la grande majorité des cas (Gimbert, 2012).

En effet, l'athérosclérose est une maladie multifactorielle dont la genèse fait intervenir plusieurs facteurs de risque (FDR) cardiovasculaires bien identifiés tels que les hyperlipidémies, l'hypertension artérielle, le diabète l'obésité et le tabac ; cependant, de nouveaux FDR sont en cours de validation (De Lorenzi et al., 2011).

Dans le sang les lipides circulent grâce à des transporteurs appelés des lipoprotéines. Les lipoprotéines sont constituées d'apolipoprotéines dont les mieux connues sont l'Apo B pour les LDL et l'Apo A1 pour les HDL (Genest et al., 2009). L'Apo A1 semble un bon élément d'évaluation globale du risque cardiovasculaire. Son augmentation ne constitue pas un facteur de protection du risque cardiovasculaire, mais sa diminution signe un risque supplémentaire (Cambien, 1998).

L'Apo A1 à 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 intervenant dans le métabolisme des HDL, dans l'estérification du cholestérol associé au HDL et dans l'efflux cellulaire du cholestérol. L'ApoA1 également interagit avec différents récepteurs pour effectuer des échanges lipidiques entre lipoprotéines et tissus (Catapano et al., 2011).

Un des principaux intérêts de l'Apo A1 en biologie reste l'estimation du risque cardiovasculaire. En effet, l'Apo A1 étant quantitativement représentative des HDL, il est tentant d'attribuer un effet protecteur à des taux élevés d'Apo A1 circulante (Ingueneau, 2010).

Les apolipoprotéines interviennent dans le déterminisme de la maladie coronarienne et leurs taux circulants est en partie déterminé génétiquement (Cambien,1998).

En effet le polymorphisme de restriction -75 G/A dans le promoteur du gène de l'Apo A1 joue un rôle important dans le déterminisme de l'athérosclérose. 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 de restriction *MspI* (Catapano et al., 2011).

Ce polymorphisme de l'Apo A1 étant particulièrement étudié. Plusieurs études (Paulweber et al., 1988 ; Ordova et al., 1986) ont démontré une association entre l'allèle rare A du polymorphisme -75 G/A et des taux bas des concentrations de la protéine Apo A1 et par l'occurrence des taux du cholestérol HDL. Cet allèle pourrait donc être associé à un risque accru d'athérosclérose et donc d'IDM (Cambien, 1988).

A cet effet nous avons assignés comme objectifs de :

- Déterminer la prévalence des facteurs de risque les plus communs de l'IDM
- Déterminer la prévalence du polymorphisme -75 G/A du gène de l'Apo A1
- Entrevoir la liaison entre les différents génotypes du polymorphisme et le risque d'IDM

# **Partie théorique**

**Chapitre I :**  
**Infarctus du myocarde**

## 1-Anatomie et configuration du cœur

Le cœur est un muscle creux situé au centre gauche du thorax, entre les deux poumons, au-dessus du diaphragme sur lequel il repose. Il occupe une loge appelée : le médiastin. Chez l'adulte, Il a la forme d'une pyramide inversée d'environ 13cm et il pèse environ 300g. C'est un muscle strié qui a un fonctionnement automatique dont les contractions rythmées propulsent le sang dans les vaisseaux sanguins (Dassier, 2004 ; Ramé et al., 2009).

Le cœur est divisé en une moitié droite et une moitié gauche qui ne communiquent pas entre elles. Chacune de ces parties comporte une cavité d'admission ou oreillette et une cavité d'éjection ou ventricule. Le cœur droit et le cœur gauche sont séparés par une cloison : le septum (figure1) (Dassier, 2004 ; Ramé et al., 2009).

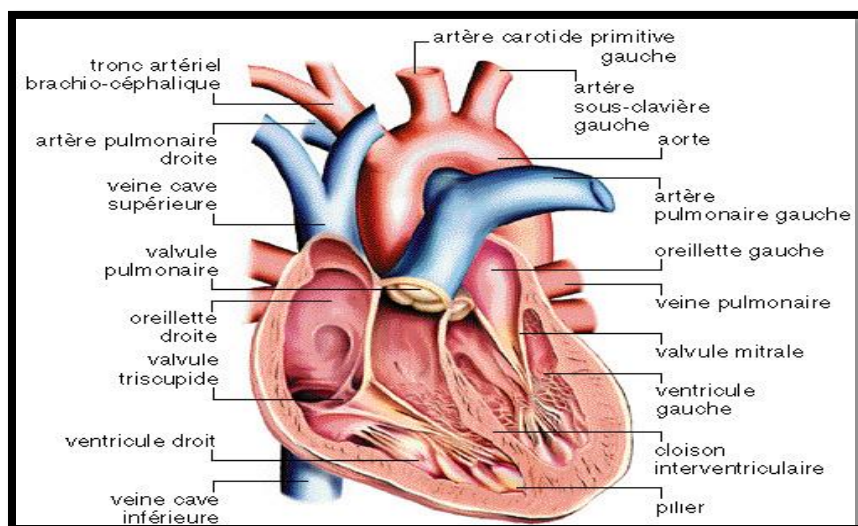


Figure 1 : Anatomie interne du cœur (Dassier, 2004)

## 2-Vascularisation du cœur

L'appareil cardiovasculaire comprend le cœur et l'ensemble des vaisseaux sanguins : artères, veines, capillaires et vaisseaux lymphatiques (Mesnier, 2011 ; Newly et al., 2009 ; Chaffajon, 2012 ).

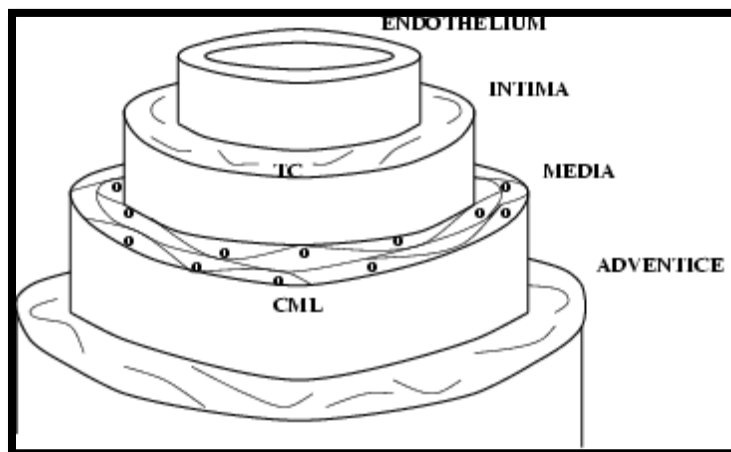
**2-1-Les artères** : la paroi artérielle normale est constituée de trois tuniques qui sont de l'intérieur vers l'extérieur : l'intima, la media et l'adventice (figure2)

# Chapitre 1 : Infarctus du myocarde

-**Intima** : C'est la tunique la plus interne au contact de la lumière du vaisseau. Elle consiste en une couche unique des cellules endothéliales et elle joue un rôle majeur d'interface entre le sang et la paroi artérielle.

-**Media** : C'est la tunique centrale, la plus épaisse de la paroi artérielle formée essentiellement de cellules musculaires lisses.

-**Adventice** : C'est la tunique externe (périphérique) des artères (Mesnier, 2011 ; Newly et al., 2009 ; Chaffanjon, 2012).



**Figure 2 : Les 3 tuniques des artères** (Dassier, 2004)

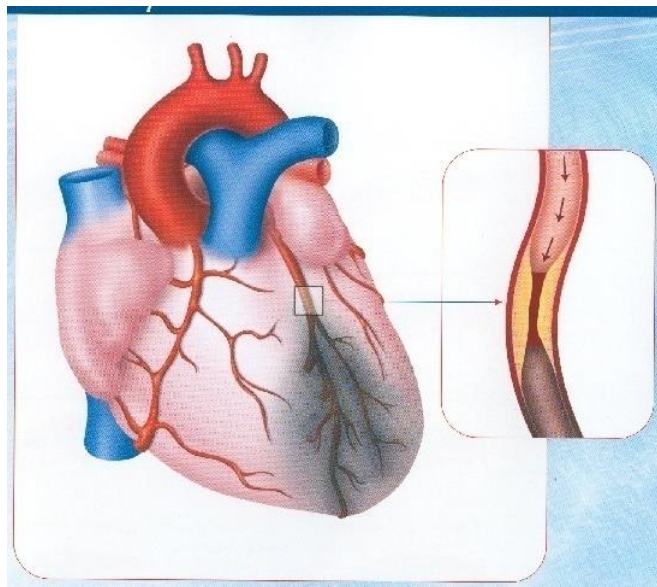
**2-2-Les veines** : Leur structure se rapproche de celle des artères. L'intima veineux des membres inférieurs, comportent des valvules en forme de replis de pigeons, permettant le retour veineux (Dassier, 2004; Ramé et al., 2009 ; Cabrol et al., 2002).

**2-3-Les capillaires** : Les capillaires sont des vaisseaux microscopiques (les plus petits vaisseaux sanguins), intermédiaires entre les artères et les veines reliant ces deux systèmes, et grâce auxquels le sang parvient au contact direct de toutes les cellules de l'organisme, de faible diamètre formés d'une seule couche endothéliale, perméables aux globules blancs et aux substances de faible poids moléculaire. Les capillaires sont largement anastomosés entre eux, c'est-à-dire qu'ils communiquent entre eux et le sang circule très lentement dans les capillaires (Dassier, 2004; Ramé et al., 2009 ; Cabrol, 2002).



## 3-Définition de l'infarctus du myocarde

L'IDM aussi appelé syndrome coronaire aigue est la manifestation majeure de l'insuffisance coronarienne. Il correspond sur le plan anatomique, à une nécrose irréversible massive, systématisée et relativement étendue du muscle cardiaque secondaire à une ischémie prolongée (Cabrol et al., 2002). Il en résulte généralement d'un déséquilibre entre l'offre et la demande en oxygène, ce qui est le plus souvent provoquée par une rupture de plaque, avec formation d'un thrombus dans un vaisseau coronaire, ce qui entraîne une réduction aigue de l'apport de sang à une partie du myocarde. Cette hypoxie entraîne la mort et la destruction de cette partie cardiaque (Machecourt, 2002) (Figure 3).



**Figure 3 : Infarctus du myocarde** (Gosselin, 2005).

## 4- Epidémiologie de l'IDM

Les maladies cardiovasculaires (MCV) sont considérées comme l'une des principales causes de mortalité et de morbidité dans le monde. La fréquence des maladies cardiovasculaires est très variable selon les populations humaines.

Parmi ces maladies on parle de l'IDM qui constitue une urgence cardiologique absolue dont l'incidence reste encore élevée avec 120000 cas par an en France, et son pronostic dans cette dernière reste grave puisque il est responsable encore de 10 à 12% de la mortalité totale annuelle chez l'adulte (Dassier, 2009). Aussi il est fréquent en Europe

et aux Etats Unis (Dagher, 2005 ; Robin, 2006). L'IDM constitue aussi en Suisse la cause directe de 40% de décès chez les personnes âgées de plus de 65 ans (Charlotte et al., 2013).

En Algérie l'IDM est responsable de plus de 25000 morts en 2013, deux fois plus que le cancer. Les chiffres avancés par les spécialistes sont implacables : plus de 2000 morts chaque mois à cause de l'IDM seulement, dont 25% des malades meurent avant même d'arriver à l'hôpital (Hadjadj et al., 2015).

L'infarctus du myocarde touche d'avantage et plus précocement l'homme que la femme. Il atteint l'homme essentiellement avant l'âge de 60 ans, et après 60 ans la prévalence de ce dernier chez la femme tend à rejoindre celle de l'homme (Brami, 2002).

## **5- Facteurs de risque de l'IDM**

Un facteur de risque désigne tout facteur d'exposition susceptible de modifier le risque d'une maladie, c'est à dire de modifier sa probabilité de survenue. Un facteur de risque est donc une variable statistiquement liée à une maladie et présentant un lien causal avec celle-ci (Bongard et al., 2009).

Les facteurs de risque qui peuvent être impliqués dans la survenue de l'IDM sont classés en deux groupes : les facteurs de risque constitutionnels (non modifiables) et les facteurs de risque environnementaux (modifiables), en plus d'autres facteurs.

### **5-1- facteurs de risque constitutionnels (non modifiables)**

#### **5-1-1-Age :**

Le risque des maladies cardiovasculaires augmente avec l'âge. Il s'agit d'un facteur de risque continu qui accroît progressivement les maladies cardiovasculaires et en particulier l'IDM. Ce risque devient significatif à partir de 50 ans chez l'homme et 60 ans chez la femme (Bongard et al., 2009).

#### **5-1-2-Sexe :**

L'homme à un risque d'infarctus beaucoup plus élevé que la femme. Sur 100 infarctus, seulement 20 surviennent chez la femme. Cette protection est rattachée à l'influence bénéfique des œstrogènes mais elle disparaît 10 à 15 ans après la ménopause (Fauvel, 2009).

## **5-2- facteurs de risque environnementaux (modifiables)**

### **5-2-1- Tabac :**

En plus de son effet cancérigène, il s'agit d'un facteur de risque majeur quelque soit le type de tabagisme, actif ou passif. Les effets délétères du tabac sont liés à la quantité du tabac consommée par jour, à l'âge du début et à la durée de l'exposition, donc le risque augmente surtout avec l'augmentation de la consommation du tabac (Valmi, 2007).

### **5-2-2- Obésité :**

L'obésité est évaluée par l'indice de masse corporelle (IMC) (poids/taille<sup>2</sup>). L'IMC normale est de 20 à 27. On parle de surpoids lorsque l'IMC est supérieur à 27 et de l'obésité au-delà de 30. Cette obésité peut être de type gonoïde ou androïde. C'est la répartition androïde des graisses, avec l'augmentation de la masse grasse intra-abdominale, qui augmente plus le risque cardiovasculaire. La perte de poids (Bongard et al., 2009) et surtout la diminution de l'obésité abdominale est corrélée avec une diminution des complications cardiovasculaires (Fauvel, 2009).

### **5-2-3- Dyslipidémies :**

Les dyslipidémies regroupent l'ensemble des troubles du métabolisme des lipides (Bongard et al., 2009). L'élévation du LDL-cholestérol et des triglycérides est délétère sur le plan cardiovasculaire, car Le LDL-cholestérol à un rôle direct sur l'accroissement des plaques d'athérome et sur leur rupture par instabilité, aussi l'augmentation du taux des TG dans le sang (hypertriglycémie) augmente le risque de développer une maladie cardiovasculaire, et le risque est nettement supérieur si l'hypertriglycémie est associée à un taux élevé de LDL-C. La diminution du HDL cholestérol est aussi un facteur de risque indépendant de la maladie cardiovasculaire. A l'inverse, l'élévation du HDL-cholestérol est protectrice. Le cholestérol aussi est l'un des principaux facteurs de risque, car s'il est en excès il se dépose sous forme de LDL dans la paroi des artères, notamment dans les artères du cœur ce qui a pour conséquence : la formation de plaques (Valmi, 2007).

### **5-2-4-Hypertension artérielle :**

L'hypertension artérielle (HTA) se définit par une pression artérielle systolique (PAS) habituellement supérieur à 140 mm Hg et/ou une pression artérielle diastolique (PAD) supérieur à 90 mm Hg. Son impact cardiovasculaire est cérébral (AVC), cardiaque

(insuffisance coronaire et cardiaque) et rénal. Tous les types d'HTA sont des facteurs de risque qui peuvent favoriser un IDM. Le risque de l'HTA est corrèle autant aux valeurs de pressions systoliques que diastolique. Le traitement de l'HTA baisse de 15% le risque d'infarctus (Bongard et al., 2009).

## **5-2-5-Diabète :**

Les diabètes de type I et II sont associés à une augmentation importante du risque cardiovasculaire et en particulier le risque d'IDM. Pour le diabète de type I, le risque cardiovasculaire apparait dès l'âge de 30 ans alors que le diabète de type II est associé à un risque cardiovasculaire majeur car il est fréquemment associé à d'autres facteurs de risque ce qui augmente de plus les effets délétères de ce dernier (HTA, dyslipidémie, et obésité androïde).Le traitement du diabète diminue l'incidence des complications cardiovasculaires (Bongard et al., 2009).

## **5-2-6-Sédentarité :**

Le manque d'activité physique régulière est associé à une augmentation du risque de mortalité cardiovasculaire dans la plupart des études épidémiologiques. L'activité physique régulière modifie certains facteurs de risque par exemple le maintien d'un poids normal, la diminution de la consommation de tabac, la diminution du LDL-cholestérol, l'augmente du HDL-cholestérol, et la diminution de la pression artérielle (Valmi, 2007).

## **5-3- Autres facteurs**

### **5-3-1-Antécédents familiaux et hérédité :**

La présence des antécédents familiaux de coronaropathie précoce (IDM) ou de mort subite, sont des facteurs qui augmentent le risque de l'IDM, surtout s'ils surviennent chez un ou plusieurs parents de premier degré, à un âge jeune avant 55 ans pour le père et avant 65 ans pour la mère. Ces antécédents familiaux reflètent à la fois une susceptibilité génétique et les habitudes de vie familiale (alimentaire par exemple) (Bongard et al., 2009). Dans le cas des maladies cardiovasculaires, la susceptibilité génétique est multifactorielle. Elle implique de nombreux gènes et de nombreuses interactions gène-gène, et gène –environnement dans la détermination du risque et parmi ces gènes on trouve celui de l'Apo A1 qui fait l'objet de notre travail.

## **5-3-2-Hyperhomocystéinémie :**

L'hyperhomocystéinémie est généralement d'origine génétique, elle peut aussi être liée à une altération du métabolisme de la vitamine B 12 ou à un déficit en folates alimentaire (Acar et al., 2005).

## **6- Etiologie de l'IDM**

L'athérosclérose est la cause la plus fréquente de l'infarctus du myocarde, elle est à l'origine de la presque totalité des IDM (90%) (Jan, 2005 ; Dagher, 2005). Les autres causes sont plus rares (10%) : infarctus du myocarde sur artères coronaires angiographiquement saines, dissection coronarienne, anomalie congénitale des artères coronaires et traumatisme thoracique (Brami, 2002 ; Jan, 2005).

L'athérosclérose est une association variable de remaniements de l'intima des artères de gros et moyen calibre. Elle consiste en une accumulation focale de lipides, de glucides complexes, de sang, de produits sanguins, de tissus fibreux et de dépôts calcaires, le tout accompagné de modifications de la média » (définition de l'OMS). Les plaques d'athéroscléroses peuvent être stables ou instables. La stabilité de la plaque dépend de multiples facteurs comme : sa composition, la tension exercée sur la paroi, la taille et la topographie de son noyau. Les plaques stables régressent, se stabilisent ou évoluent lentement sur plusieurs décennies. Une obstruction de la lumière de 70% est habituellement nécessaire pour amener des symptômes. Si la plaque est instable, lorsqu'elle se rompt, son contenu est exposé au sang circulant, ce qui entraîne la thrombose. La rupture expose le matériel thrombogénique, ce qui active les plaquettes et la cascade de la coagulation entraînant une thrombose aiguë et une ischémie. Les conséquences de l'ischémie aiguë sont appelées globalement : syndrome coronarien aigu (Béliveau et al., 2005).

## **7- Physiopathologie de l'infarctus du myocarde**

Lorsque la circulation sanguine vers le cœur est réduite ou interrompue par un blocage, c'est l'IDM, donc ce dernier est due principalement à une obstruction qui empêche le sang d'arriver jusqu'au cœur (Gobeil, 2010). La cause la plus fréquente est l'accumulation de dépôts lipidiques (graisses) sur les parois internes des vaisseaux sanguins qui alimentent le cœur ; les vaisseaux sanguins rétrécissent et perdent de leur souplesse. C'est ce qu'on appelle athérosclérose (durcissement des artères). Les vaisseaux

sanguins risquent alors davantage d'être obstrués par des caillots de sang. Lorsque cela se produit, ils ne peuvent plus transporter le sang jusqu'au cœur, d'où une lésion. En bref, le syndrome coronaire aigu trouve leur origine dans une réduction primaire de l'apport d'oxygène au myocarde, provoquée par la rupture d'une plaque d'athérosclérose. (Bertrand et al., 2002).

## 7-1- Pathogénie et évolution d'une plaque d'athérome

### 7-1-1- Constituants d'une plaque athéromateuse

La plaque d'athérome (figure 4) est un épaississement localisé au niveau de l'intima artérielle et se compose de 2 parties :

-Le corps lipidique au centre de la plaque« athérome » (c'est le centre graisseux, qui est constitué de lipides jusqu'au 60% de la plaque et de cellules spumeuses qui sont souvent des macrophages ou des cellules musculaires lisses) (Acar et al., 2005). Les lipides sont localisés à l'intérieur de monocytes et de macrophages spumeux (Machecourt, 2005). Les lipides sont localisés à l'intérieur de monocytes et de macrophages spumeux (Machecourt, 2005).

-Une chape fibreuse entourant le corps lipidique« sclérose » : (la couche située entre le centre graisseux et la lumière artérielle est appelée chape fibreuse (Hulot et al., 2005), faite de cellules musculaires lisses et de collagène) (Machecourt, 2005).

La sclérose qui entoure le centre graisseux détermine la rigidité de la plaque athéromateuse et on distingue :

- La plaque "dure" très riche en collagène et pauvre en lipides.
- La plaque "molle" riche en lipides et recouverte d'une mince chape fibreuse (Hulot et al., 2005).

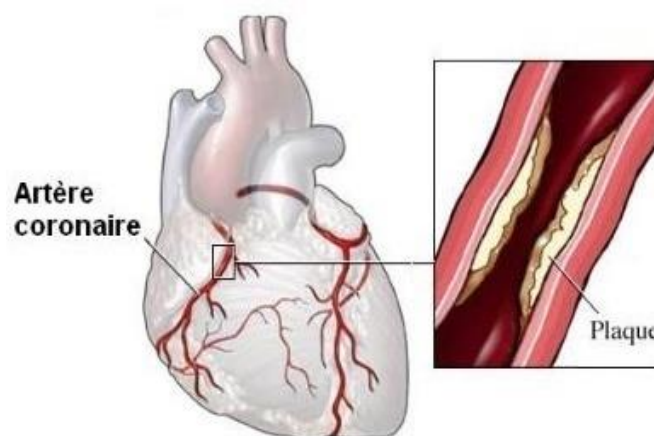
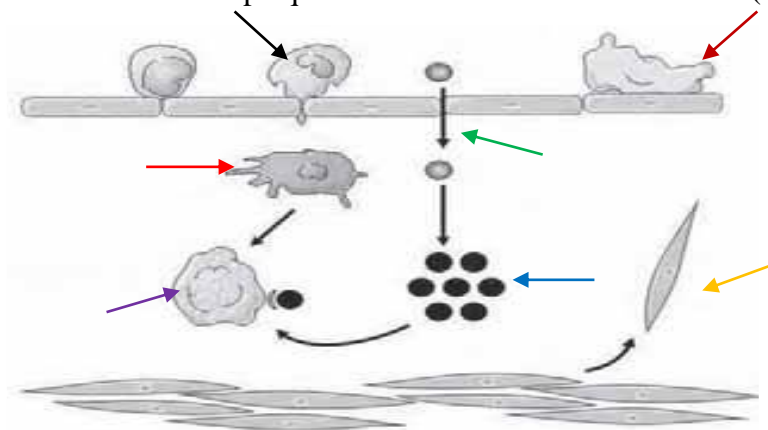


Figure 4 : Plaque d'athérome (Diouf., 2012).

## 7-1-2- Formation d'une plaque d'athérome

Plusieurs mécanismes interviennent dans le développement de la plaque athéromateuse, cette plaque se développe dans la couche la plus interne de l'artère (l'intima). Au départ, les lipoprotéines de basse densité (LDL) pénètrent dans la paroi endothéliale et s'accumulent. En réponse à cette pénétration, des monocytes migrent du sang vers l'endothélium et se transforment alors en macrophages pour capter les LDL (grâce aux récepteurs des macrophages) qui ont été oxydés dans la paroi par les radicaux libres. Les LDL oxydés favorisent par la suite la dysfonction endothéliale (Sirois, 2012). C'est la naissance des cellules spumeuses qui correspondent le plus souvent à des macrophages mais aussi à des cellules musculaires lisses qui ont accumulé du cholestérol (Beaufils, 2000), qui produisent des cytokines inflammatoires induisant donc une réaction inflammatoire chronique (Figure 5) (Lacroix, 2010). Puis, les lipides de la plaque se regroupent pour former le cœur lipidique, parallèlement, les cellules musculaires lisses qui ont migré du média vers l'intima se trouvent entre le cœur lipidique et l'endothélium pour constituer la couche fibreuse. La plaque athéromateuse est donc formée. (Sirois, 2012).



- Fixation sous intimale des LDL.
- Oxydation des LDL.
- Adhésion des monocytes (au niveau de l'endothélium).
- Transformation des monocytes en macrophages.
- Accumulation des LDL oxydées dans le macrophage qui se transforme en cellules spumeuses.
- Recrutement des cellules musculaires lisses, migration et différenciation.
- Dysfonction endothéliale.

**Figure 5 : Physiopathologie de l'athéromatose (Lacroix, 2010).**



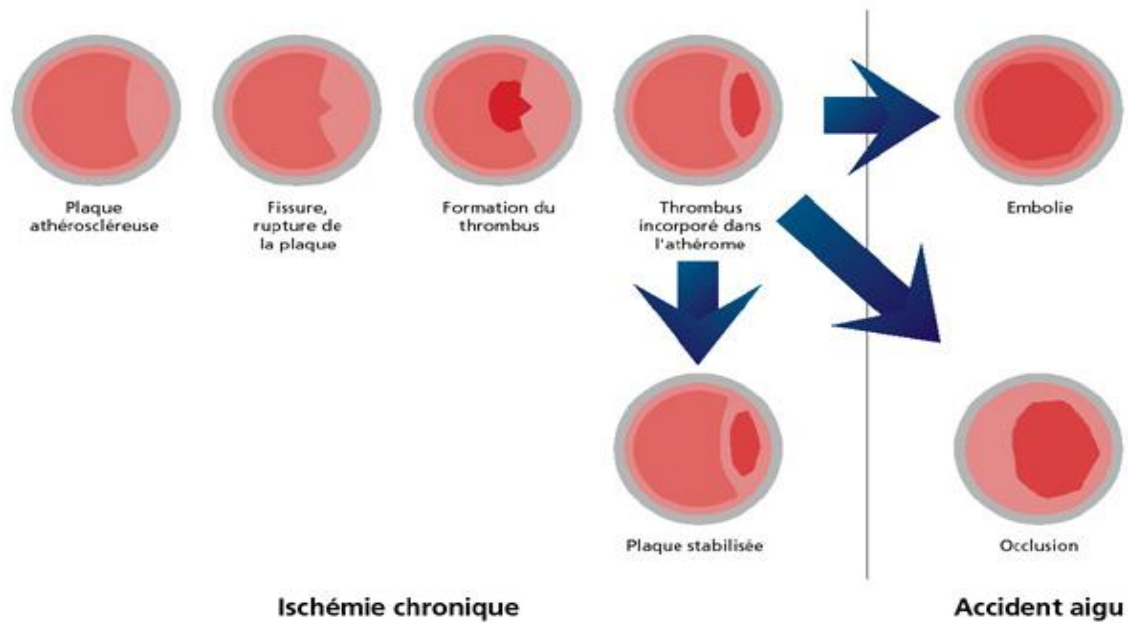
### 7-1-3- Evolution de la plaque

L'évolution de la plaque d'athérosclérose se déroule sur de nombreuses années. Cette plaque d'athérome entraîne progressivement un rétrécissement de la lumière artérielle conduisant à la formation d'une sténose qui reste modeste pendant une longue durée grâce à des phénomènes compensateurs de l'artère appelés remodelage vasculaire (l'artère se dilate pour compenser la protrusion de la plaque). Ce mécanisme est ensuite dépassé et la sténose devient significative et serrée (Beaufils, 2000).

L'accident aigu de rupture de la plaque d'athérome est pratiquement toujours un phénomène mécanique qui se situe au niveau de la chape fibreuse, cette rupture de plaque est secondaire à des causes extrinsèques tels qu'une poussée d'hypertension artérielle et/ou un stress important et des causes intrinsèques, appelées «vulnérabilité de la plaque » qui résultent grossièrement de deux types de facteurs : plaque avec un important cœur lipidique (taux élevé des LDL-Cholestérol), ou plaque avec une chape fibreuse fragilisée (Broisat et al., 2005).

La rupture de la plaque d'athérome expose les constituants sous-endothéliaux (collagène, fibronectine, vitronectine..) aux plaquettes circulantes, ce qui met en jeu des mécanismes d'adhésion puis d'agrégation plaquettaire qui aboutissent à la formation du thrombus plaquettaire intracoronaire occlusif. Ce thrombus, dépendamment de son importance, peut entraîner un syndrome clinique aigu. L'occlusion brutale d'une artère coronaire ce qui entraîne un déséquilibre entre les besoins tissulaires en oxygène et l'apport de sang artériel, 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 (Beaufils, 2000) (figure 6).





**Figure 6 : évolution de la plaque** (Sirois, 2012).

## 9- Diagnostic de l'IDM

Le diagnostic de l'IDM est assuré de la façon la plus rapide par l'ECG, alors qu'il est confirmé par les modifications enzymatiques (examen biologique). L'ECG demeure un test essentiel pour confirmer la présence d'un infarctus, sa localisation et son étendue. Il permet également de rechercher les signes d'ischémie myocardique (Gobeil, 2010).

Un ECG permet de mesurer l'activité électrique du cœur. Chaque battement du cœur produit un petit signal électrique. L'appareil à l'électrocardiogramme enregistre ces signaux sur papier. Ce qui permet de savoir si le cœur fonctionne bien ou non, ce test indolore dure environ cinq minutes. Le diagnostic de l'IDM repose aussi sur le dosage des enzymes cardiaques, car l'élévation de ces enzymes est un signe de mort cellulaire et de nécrose cardiaque, comme la CPK, LDH, ne vient que confirmer la présence de l'infarctus. Les CPK et la troponine sont les premières enzymes dont le taux augmente. Cependant, le dosage de la troponine I et T (protéines spécifiques du myocarde) est un marqueur préféré de la nécrose myocardique, car à la fois ils sont plus sensibles et plus fiables que les enzymes cardiaques classiques telles la créatine- kinase (CK) ou son isoenzyme MB (CK-MB), qui permet de distinguer la présence d'un IDM rapidement (Bertrand et al., 2002 ; Gobeil, 2010).

## 10- Traitement de l'IDM

Le traitement de l'IDM s'est progressivement modifié au cours des trente dernières années avec, pour une conséquence, une réduction importante de la mortalité à court, moyen et long termes. Ce traitement a trois objectifs : la sédation de la douleur, la limitation de la taille de la nécrose et la reperfusion myocardique (Brami, 2002). Les principaux éléments du traitement conventionnel initial sont :

-les analgésiques : en particulier la morphine qui, en diminuant le retour veineux sont particulièrement utiles en cas d'OAP. Les doses usuelles sont de 1 à 3 mg utilisée par voie IV, à répéter si besoin.

-les dérivés nitrés : risordan injectable 2 à 4 mg/h à la seringue électrique. Les dérivés nitrés qui réduisent la consommation d'oxygène du myocarde sont utiles en cas d'insuffisance ventriculaire gauche (IVG) mais sont contre-indiqués si la TA systolique est inférieure à 100 mmHg et lors d'une extension de l'IDM au ventricule droit.

-l'oxygénothérapie (Jan, 2005).

-l'utilisation d'anti-agrégants plaquettaires chez le sujet athéromateux permet de lutter contre les événements cardiovasculaires liés aux complications thrombotiques sur plaque.

Deux anti-agrégants sont utilisés :

-l'aspirine faible dose (environ 100 mg/jour) (Acar et al., 2005).

-le clopidogrel n'est utilisé ici qu'en cas de contre-indication de l'aspirine, à la dose de 75 mg/jour (Jan, 2005).

-l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion qui réduisent le risque cardiovasculaire de sujets athéromateux stable et ceci indépendamment de leur effet anti-hypertenseur, ce bénéfice pourrait être lié à un effet direct sur la plaque athéromateuse notamment par l'amélioration de la fonction endothéliale. Il semble être plus marqué chez le sujet diabétique (Acar et al, 2005).

- enfin pour le traitement de reperfusion il repose sur la reperfusion de l'artère occluse, le plus précocement possible, par thrombolyse ou par angioplastie (Brami, 2002).

**Chapitre II :**  
**Lipides et lipoprotéines**

### 1-Lipides

Les lipides sont des molécules organiques insolubles dans l'eau « lipos : mot grec signifie graisse » et solubles dans les solvants organiques apolaires comme benzène, chloroforme, éther,..., tous les lipides contiennent du carbone, de l'hydrogène et de l'oxygène, ils sont caractérisés par la présence dans leur molécule d'au moins un acide gras c'est à-dire d'acide aliphatique à nombre de carbone supérieur à quatre ou chaîne grasse (Véronique, 2012). Les lipides sont les dérivés naturels avec des alcools ou des amines, ils représentent environ 20 % du poids du corps. La plupart des familles de molécules de base du monde vivant sont définies par leurs structures chimiques, les lipides ne sont pas définis par leurs structures chimiques car, les corps gras forment un groupe hétérogène de composés ayant des structures très différentes qui sont réunies et définies par une propriété physique qui est la solubilité (Halitim, 2015).

### 2- Rôle des lipides

Les lipides jouent un rôle fondamental dans le fonctionnement des êtres vivants. Une grande partie de ces lipides est apportée par l'alimentation et sont distribués par voie sanguine et lymphatique à tous les organes du corps humain, les lipides sont nécessaires à notre équilibre alimentaire il est donc indispensable d'en consommer et de varier les types car chacun ayant une composition et une valeur nutritionnelle propre (Halitim, 2015).

#### 2-1- Rôle énergétique

Les lipides sont les nutriments les plus riches en énergie : 1 gramme de lipides produit 9 kcal. Une grande partie de l'énergie (environ 4 kcal/g) est stockée sous forme de réserves énergétiques. Le compartiment de réserve énergétique est essentiellement constitué par les TG du tissu adipeux blanc. Chez l'adulte sain et de poids normal, ce tissu représente 12 à 25 % du poids corporel dont 75 % sont des TG (Couraud, 2014).

#### 2-2- Rôle de protection (constitution)

Les lipides complexes (phospholipides, lécithines,...) sont les constituants essentiels des membranes biologiques. Par leur imperméabilité, ils permettent de limiter les différents compartiments des cellules. Ils jouent le rôle de protection à la surface des cellules et des tissus (Couraud, 2014).

### 2-3- Rôle de précurseurs

Certains lipides sont les précurseurs métaboliques des prostaglandines, acides gras cycliques à caractère hormonal. (Couraud, 2014).

### 2-4- Rôle de transporteur

Les lipides jouent le rôle de transporteur de divers métabolites sous forme d'une association moléculaire lipoprotéique soluble appelée lipoprotéine (les triglycérides, le cholestérol et les phospholipides). Les acides gras sont transportés par l'albumine. Les lipides sont aussi des cofacteurs enzymatiques, des transporteurs d'électrons, des pigments absorbants la lumière et des hormones et messagers intracellulaires (Couraud, 2014).

## 3-Classification des lipides

On distingue les lipides simples ou homolipides qui ont pour composition élémentaire C, H, O, ils comprennent les acides gras et les alcools et ils sont classés en fonction de l'alcool qui compose la molécule en **glycérides** : l'alcool est le glycérol, **encérides** : l'alcool est à nombre important de C et **les sérides** : l'alcool est le stérol ou dérivés (Hininger-Favier, 2012).

Les lipides complexes ou hétéro lipides contiennent en plus de C, H, O, du phosphore (P) et/ou de l'azote (N) et/ou de soufre (S) ce sont **Les glycérophospholipides et les sphingolipides** (Iba, 2011).

La classification actuelle des lipides établit 08 classes : les acides gras, les acylglycérols, les phosphoglycérides, les sphingolipides, les glycolipides, les polycétides, les stérols et les prénols. Cette classification est un sujet complexe permettant de distinguer les lipides des autres classes de molécules organiques (Halitim, 2015). Dans notre étude il est intéressant de parler des principaux lipides qui ont une importance dans notre sujet et qui sont le cholestérol et les triglycérides.

### 3-1- Cholestérol

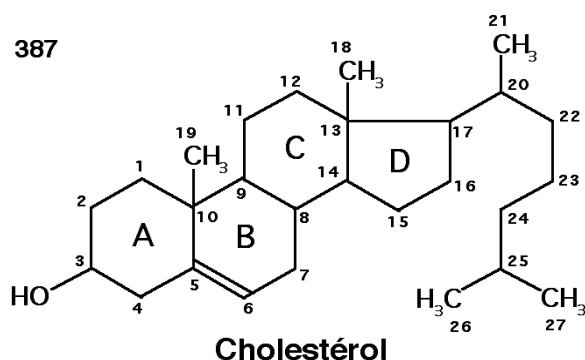
Le cholestérol est nécessaire pour que le corps fonctionne normalement, il est donc indispensable à la vie. C'est un lipide extrêmement important, on le trouve de façon abondante dans les membranes de toutes les cellules du Corps, dont il assure la souplesse et la résistance, il réduit la fluidité de la surface des membranes en stabilisant leur partie

## Chapitre 2 : Lipides et lipoprotéines

superficielle par des liaisons polaires et il augmente la fluidité de celles-ci en s'insérant entre les phospholipides. Il intervient dans la fabrication des hormones sexuelles, de la cortisone et de la vitamine D. les 3/4 des cholestérols contenus dans l'organisme sont produits par le foie environ 70% (origine endogène) et 1/4 provient des aliments (origine exogène)

Le cholestérol est une molécule amphipatique (formée d'une tête hydrophile et d'une queue hydrophobe) qui possède 27 atomes de carbone, appartenant à la famille des stérols. Cette classe de molécule a la particularité d'avoir, de base, un noyau stérol. Ce noyau à 17 carbones est constitué de 4 cycles accolés A+B+C+D (A, B, C, constituent les cycles hexagonaux, le D est un cycle pentagonal). Dans le cas du cholestérol, le carbone C3 du noyau est relié à un groupement hydroxyle-OH, une grande chaîne latérale est accrochée au noyau stéroïde (Figure 7). Le cholestérol existe sous 02 formes dans la cellule, Forme libre avec un caractère amphipatique et Forme estérifiée où il acquiert une nature hydrophobe.

Le taux normal du cholestérol dans le sang pour un adulte est de 1,50 à 2,50g/l. A des taux élevés, le cholestérol participe à la genèse de l'athérosclérose, entraînant une obstruction des vaisseaux sanguins ce qui provoque plusieurs maladies cardiovasculaires et principalement l'infarctus du myocarde (Lechmann, 2012 ; Raymond, 2012 ; Girard, 2013).



**Figure 7 : Structure biochimique du cholestérol**

(Touitou, 2006)

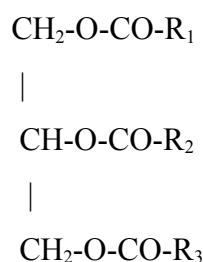
### 3-2- Triglycérides

Ce sont les matières grasses les plus répandues dans l'organisme, ils constituent la principale source d'énergie stockée dans l'organisme humain. Les triglycérides sont apportés par l'alimentation, ils représentent 95% des lipides alimentaires. Ce sont des glycérides composés d'une molécule de glycérol dont les 03 fonctions alcool sont estérifiées par 03 acides gras semblables ou différents (Figure 8). Les acides gras qui entrent dans la composition des TG sont caractérisés par leur longueur de chaîne qui est définie par le nombre d'atomes de carbone. Ce nombre varie généralement entre 4 et 24, dans la nature, il est quasiment toujours pair. On distingue 02 types de triglycérides :

- Les triglycérides homogènes** : constitués par le glycérol et 03 acides gras identiques.
- Les triglycérides hétérogènes** : constitués par le glycérol et 03 acides gras (2 acides gras) de type différents.

Les triglycérides sont des molécules lipidiques formées dans l'intestin grêle à partir de graisses que nous consommons. Elles sont également produites dans le foie à partir de l'excès de sucre dans notre alimentation.

Le taux normal des TG dans le sang est inférieur à 1,50 g/l, alors qu'un taux sanguin élevé de TG est un facteur majeur de risque de maladie cardiovasculaire, notamment de maladie coronarienne (Halitim, 2015; Couraud, 2014; Raynal-Ljutovac et al., 2012).



R1, R2 et R3 sont des acides gras.

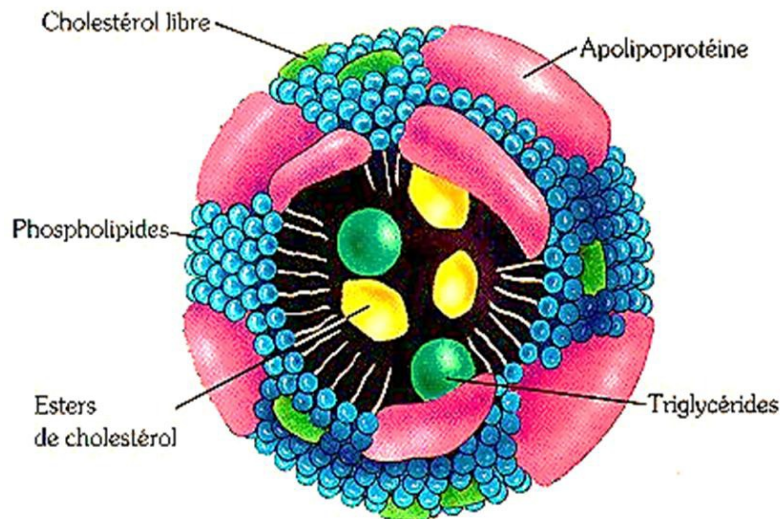
**Figure 8 : Structure biochimique des triglycérides** (Etournaud, 2007)

### 4- Lipoprotéines

Les lipides étant insolubles dans le sang, leur transport dans un environnement aqueux comme le plasma sanguin est problématique. L'association de ces lipides avec des protéines pour former des lipoprotéines miscibles dans l'eau permet de résoudre le problème du transport des graisses dans le sang.

## Chapitre 2 : Lipides et lipoprotéines

Une lipoprotéine est une particule sphérique de diamètre compris entre 10 nm et 1  $\mu\text{m}$ , composé d'un cœur central très hydrophobe de lipides, triglycérides et esters de cholestérol, recouvert d'une surface hydrophile constituée d'une couche de phospholipides, de cholestérol non estérifié et de protéine appelé apoprotéine ou apolipoprotéine (Figure 9).



**Figure 9 : Structure d'une lipoprotéine**

(Halitim, 2015)

Ces complexes lipide-protéine sont différenciées par leur composition protéique. Il en existe 05 catégories ; chylomicrons, VLDL, IDL, LDL et HDL

-**Les chylomicrons** : sont essentiellement constitués des triglycérides à 90%, et assurent leur transport de l'intestin vers le foie et le tissu adipeux.

-**Les VLDL** : lipoprotéines de très basse densité sont riches en triglycérides à 60%, elles assurent le transport des triglycérides du foie vers le tissu extra- hépatique.

-**Les IDL** : (IntermediateDensityLipoproteins), riche en cholestérol et triglycérides.

-**Les LDL** : lipoprotéines de basse densité, sont les lipoprotéines les plus riches en cholestérol. Elles transportent le cholestérol du foie vers le tissu extra hépatique. Si les LDL s'accumulent au niveau du sang, cela provoque des maladies cardiovasculaires. On désigne sous le nom de « mauvais cholestérol » le cholestérol lié aux LDL.

-**Les HDL** : lipoprotéines de haute densité, représentent la voie d'élimination du cholestérol sanguin (elles assurent le transport du cholestérol du tissu extra hépatique vers



## Chapitre 2 : Lipides et lipoprotéines

le foie, où il est transformé en sels biliaires. C'est pourquoi le cholestérol lié aux HDL est souvent appelé « bon cholestérol » (Hamma, 2010 ; Lamant, 2006 ; Nadège, 2014 ; Auréile, 2010) (Tableau1).

**Tableau 1 : Principales caractéristiques des différentes lipoprotéines dans le plasma humain** (Lehmann, 2012 ; Bouillet, 2013).

Types de lipoprotéines	Densité (g/ml)	Diamètre (taille) (nm)	Origine	Composition	Principales apoprotéines
Chylomicrons	0,93	75-1200	Intestin	90%TG, 5% PL, 3%Chol, 2%Apo.	AI, B48, E, C.
VLDL	0,93-1,006	30-80	Intestin	60%TG, 15%PL, 20%Chol, 5-10%Apo.	B100, E, C
IDL	1,006-1,019	27-35	VLDL	50% TG 50%Chol.	B100, E
LDL	1,019-1,063	18-27	IDL	10% TG, 20-25%PL, 22%Apo.	B100
HDL	1,063-1.120 (HDL2) 1,120-1,210 (HDL3)	5-15	Foie, intestin	5%TG, 25% PL, 20% Chol et ester 45-50% Apo.	AI, AII, C, E

### 4-1- Apolipoprotéines

Les apolipoprotéines sont des glycoprotéines de masse moléculaire très variable de 6500 daltons à 550000 daltons. Elles ont un rôle structural qui contribue à la cohésion et à la solubilité des lipoprotéines. Elles ont également un rôle majeur dans le métabolisme des lipoprotéines, Certaines apoprotéines régulent certaines activités enzymatiques importantes pour le métabolisme. Leur lieu de synthèse est différent : soit hépatique, soit intestinal. Les Principales apolipoprotéines sont :

## Chapitre 2 : Lipides et lipoprotéines

**-les apolipoprotéines A (Apo A) :** présente à la surface des Chylomicrons et des HDL

Les ApoA1 sont surtout présentes sur les HDL, mais les ApoA2/A4 sont surtout sur les chylomicrons avec un rôle structural important.

**-les apolipoprotéines B (Apo B)** avec deux iso formes : Apolipoprotéines B-48 (Apo B-48) à la surface des chylomicrons et Apolipoprotéines B-100 (Apo B-100) à la surface des VLDL, des IDL et des LDL.

**-les apolipoprotéines C (Apo C)** à la surface des chylomicrons, des HDL et des VLDL, qui se subdivisent en apoprotéine C-I, C-II, C-III.

**-les apolipoprotéines E (Apo E)** à la surface des chylomicrons, des HDL, des IDL et des VLDL (Nadège, 2014 ; Krasteva ,2008 ; Bouillet ,2013) (Tableau2).

**Tableau 2 : Propriétés et fonctions métaboliques des principales apolipoprotéines**

(Halitim, 2012)

Nomenclature	Masse moléculaire (daltons)	Rôle	Taux sérique (g/l)	Lieu de synthèse
Apo A1	28331	Activateur LCAT	1,00 à 1,20	Foie, intestin
Apo AII	17412	Structure des HDL	0,4	Intestin
Apo IV	46000	Cofacteur de la lipase hépatique	0,15	Intestin
Apo B100	549000	Structure des VLDL, LDL	0,70 à 1,00	Foie
Apo B48	264000	Structure des chylomicrons	Absente à jeun 0	Foie, intestin
Apo C1	6550	Active la lécithine LCAT	0,03 à 0,05	Foie
Apo C2	8900	Activation de la lipoprotéine lipase	0,04 à 0,06	Foie, intestin
Apo C3	9000	Inhibe la lipoprotéine lipase	0,03 à 0,05	Foie, intestin

Dans notre travail Nous nous sommes intéressé à l'étude de l'Apolipoprotéine A1.

### **5-Mécanismes physiopathologiques des lipides et lipoprotéines dans l'athérogenèse de l'IDM**

#### **5-1- Rôle pro-athérogène des LDL**

Le LDL cholestérol apparait le plus directement impliqué dans l'athérogénèse. Les LDL assurent le transport du cholestérol du foie vers toutes les cellules de l'organisme, le mauvais cholestérol ou LDL cholestérol, lorsqu'il est en excès, a tendance à se déposer sur les parois des artères et à former progressivement des dépôts de cholestérol appelés plaques d'athérome, jour après jour, elles grossissent, durcissent et finissent par obstruction des artères, ce qui augmente le risque des maladies cardiovasculaires et bien souvent l'infarctus du myocarde. Les LDL jouent donc un rôle athérogène, car ils sont responsables des dépôts artériels générateurs d'athérosclérose (Ferrières, 2010 ; Zinsou, 2011).

#### **5-2-Rôle anti-athérogène des HDL**

Les lipoprotéines de haute densité exercent un effet protecteur, dans le développement de l'athérosclérose. Elles permettent le retour du cholestérol des tissus périphériques vers le foie, et peuvent également prévenir l'oxydation des LDL et le processus inflammatoire qui l'accompagne, avec comme conséquences biologiques :

- une diminution de leur capture par les macrophages, retardant ainsi la transformation de ces derniers en cellules spumeuses
- une cytotoxicité moindre vis-à-vis des cellules de la paroi artérielle
- une libération moins importante de certains facteurs d'activation qui interviennent dans l'adhésion, la migration des monocytes et leur transformation en macrophages (Ferrières, 2010 ; Zinsou, 2011).

#### **5-3-rôle du cholestérol**

Il y a une grande importance du cholestérol et plus particulièrement des LDL dans l'athérogénèse. Il est possible de réduire la fréquence de cardiopathies ischémiques en diminuant le cholestérol LDL avec les VLDL et les IDL. Ces particules contiennent toutes l'Apo B 100. En tant qu'apoprotéine majeure, et du cholestérol, en proportion différente.

## Chapitre 2 : Lipides et lipoprotéines

---

Elles favorisent le processus artérioscléreux au cours de toutes les étapes clés, initiation, progression, et rupture. Suite à leur pénétration et leur rétention préférentielles. Ces lipoprotéines athérogènes s'accumulent dans l'espace sous endothélial. Déclenchant le recrutement et l'infiltration de monocytes circulants dans l'intima. Conduisant à la constitution des stries lipidiques, à la surface luminale (Aubert, 2008).

### **5-4-rôle des triglycérides**

En cas d'augmentation des triglycérides dans le sang, les lipoprotéines riches en cholestérol sont enrichies en triglycérides sous l'effet de la CETP qui catalyse le transfert des esters de cholestérol. Les lipoprotéines LDL enrichies en triglycérides sont hydrolysées par une lipase hépatique. Ce qui produit des particules LDL plus petites et plus denses que les particules LDL de référence. Ces LDL, sont plus athérogènes, car elles subissent un processus de peroxydation plus important, ce qui facilite leur entrée dans la paroi artérielle.

Par ailleurs, l'augmentation des TG est associée à une diminution du cholestérol HDL. La relation inverse entre les triglycérides et le HDL- cholestérol est la conséquence d'un échange des esters du cholestérol vers les VLDL d'autant plus important que les VLDL, accepteurs du cholestérol, augmente.

Enfin, l'ensemble des lipoprotéines enrichies en triglycérides peut être catalysé en lipoprotéines intermédiaires ou remmenant de VLDL hautement athérogènes (Schlienger, 2012 ; Ducobu, 2004).

**Chapitre III :**  
**Apolipoprotéine A1**

### 1-Protéine Apo A1

La protéine Apo A1 est produite principalement par le foie et l'intestin. Elle est principalement associée aux HDL et régule la distribution des tailles de ces particules, elle est aussi associée au chylomicrons. L'Apo A1 est une protéine de 28,3 kDa et sa concentration plasmatique est de 1- 1,5 g/l, et a une demi-vie d'environ 4 jours. L'ApoA1 représente 70% des protéines des HDL. 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  $\alpha$  de 11 ou 22 résidus séparés par une proline, ces structures sont très présentes dans les apolipoprotéines et permettent la liaison aux lipides. L'organisation structurale de l'Apo A1 consiste en 10 hélices  $\alpha$  formant un fer à cheval (Lamant, 2006 ; Krasteva, 2008).

### 2-Fonction de l'Apolipoprotéine A1

L'Apo A1 est un composant essentiel des HDL. Elle est importante non seulement pour le transport, mais également pour la structure de la lipoprotéine. En effet, chaque HDL contient au minimum une copie de l'Apo A1. Les HDL sont impliquées dans le mécanisme de transport inverse du cholestérol. Ce procédé consiste à capter le cholestérol des cellules en périphérie pour le transporter jusqu'au foie où il sera dégradé par la voie de synthèse de la bile. Trois mécanismes permettent le transport inverse du cholestérol: la diffusion aqueuse, le procédé faisant intervenir un transporteur avec domaine liant l'ATP de type A1 (ABCA 1) et le flux de cholestérol induit par SR-B 1. L'Apo A1 a un rôle important dans ces trois systèmes.

Le processus de diffusion est régulé par un gradient de cholestérol entre le donneur (la cellule) et l'accepteur (une molécule de HDL). L'Apo A1 semble impliquée dans le transport intracellulaire du cholestérol vers la membrane, au niveau des cavéoles. L'Apo A1 participe à l'enrichissement de la membrane en cholestérol, favorisant ainsi le gradient et donc la diffusion.

Conjointement, l'Apo A1 et ABCAI participent à la formation des HDL et à l'efflux de cholestérol. L'Apo A1 régule ABCAI au niveau posttranscriptionnel. En effet, la stabilité d'ABCA1 dans le cytoplasme nécessite la formation d'un complexe avec l'Apo A1 qui empêche la dégradation.

SR-BI est un récepteur multi ligands (HDL, LDL, LDL oxydées). Le cholestérol est acheminé jusqu'au foie où il est capté par SR-B1 qui reconnaît l'Apo A1.

## Chapitre 3 : Apolipoprotéine A1

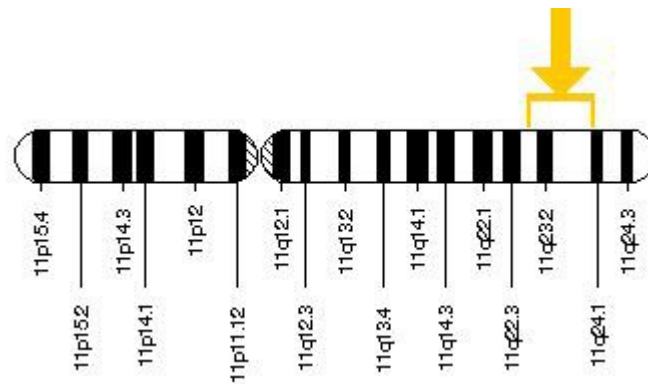
---

L'Apo A1 est également impliquée dans un autre processus facilitant le transport inverse du cholestérol en tant que cofacteur de l'acyltransférase de cholestérol par la lécithine (LCAT). L'activation de la LCAT par l'Apo A1 permet l'estérification du cholestérol sanguin sur les HDL. Cette modification est essentielle pour la maturation de ces lipoprotéines.

Le transport inverse du cholestérol est indispensable puisque la majorité des cellules somatiques ne sont pas capables de dégrader le cholestérol. Ce processus permet donc de diminuer la concentration de cholestérol dans les organes périphériques ainsi que dans la circulation. Une altération de ces mécanismes entraîne donc une accumulation de cholestérol dans la cellule et dans la circulation. Cette perturbation engendre une hypercholestérolémie et favorise le développement de l'athérosclérose. La place de l'Apo A1 au sein du système de transport du cholestérol permet d'envisager un rôle important de cette protéine dans l'étiologie de l'athérosclérose. En effet, l'Apo A1 est souvent caractérisée de facteur anti-athérogénique. Une mutation au niveau du complexe multigénique comprenant l'Apo A1 accélère le développement de l'athérosclérose. Une étude a caractérisé ce rôle protecteur de l'Apo A1 par une surexpression du gène dans un modèle d'hypercholestérolémie chez la souris. De plus, ils ont observé une restauration de la fonction vasculaire de l'épithélium de souris hypercholestérolémique par un mimétique de l'Apo A1. Cette protéine apparaît donc comme une composante clé dans le transport du cholestérol (Perrier, 2007).

### 3-Gène Apo A1

Les gènes codant pour les Apo A1 et A2 présentent des similarités entre eux et avec les gènes des Apo C1, C2, C3, et E. Chacun comprend 4 exons et 3 introns qui présentent des localisations similaires. Les exons 1 et 2 codent pour la région 5' non traduite et le peptide signal, le peptide mature étant codé par les exons 3 et 4. Le gène codant pour l'Apo A1 se trouve sur le chromosome 11 et plus précisément dans le locus 11q23 (figure 10). Ce gène a une taille de 2200 bases et qui code pour la protéine Apo A1 (Lamant, 2006).



**Figure 10 : localisation de l'Apo A1 sur le chromosome 11(Lamant, 2006).**

### 4-Régulation de l'Apolipoprotéine A1

Le promoteur du gène de l'Apo A1 possède quatre domaines nommés A, B, C et D. Les séquences B, C et D sont responsables de la transcription du gène dans les cellules de la lignée HepG2. Ces séquences lient un facteur de transcription hépatique nucléaire (HNF-4) et la protéine activatrice de la séquence CCAAT (C/EBP). L'expression de l'Apo A1 dans la lignée Caco-2 nécessite l'activation d'une séquence du promoteur de l'Apo C III et la présence de HNF-4. HNF-1, HNF-3, HNF-4 et C/EBP sont quatre facteurs de transcription majeurs présents dans le foie. Les éléments B et D contiennent des séquences de réponse aux hormones. En effet, une multitude d'hormones régulent l'expression de l'Apo A1 à plusieurs niveaux, transcription et post-transcription. Ainsi, les hormones thyroïdiennes, les hormones stéroïdiennes, les glucocorticoïdes, les rétinoïdes et l'insuline affectent ce processus. Le cholestérol étant le précurseur des hormones stéroïdiennes et considérant le rôle crucial de celles-ci lors de la grossesse, l'expression de l'Apo A1 dans le placenta est nécessaire à la compréhension de la physiologie placentaire (Perrier, 2007).

### 5-Polymorphisme de l'Apo A1

Plusieurs polymorphismes nucléotidiques simples (SNP) ont été identifiés dans le gène Apo A1, parmi ces polymorphismes on parle de (-75G/A) de l'Apo A1 qui joue un rôle dans le développement de l'athérosclérose et donc de l'infarctus du myocarde. Ce polymorphisme est dû à une mutation qui remplace une Guanine (G) par une Adénine (A) à la position 75 dans la région promotrice du gène Apo A1 sur le chromosome 11. Les homozygotes GG ont les niveaux plasmatiques d'HDL et d'Apo A1 significativement plus



## Chapitre 3 : Apolipoprotéine A1

---

haut que les porteurs de l'allèle muté A. Ce dernier a été suspecté contribuer à la sévérité des maladies cardiovasculaires (Quang DO, 2008). Le polymorphisme -75G/A affecte la structure et l'expression de la protéine Apo A1 donc il peut être responsable d'une diminution du taux de HDL cholestérol et également un cofacteur de la LCAT anormale (Cambien, 1989).

# **Partie pratique**

## **Patients et méthodes**

### 1- Population d'étude

L'étude effectuée est transversale de type cas témoins. Elle porte sur deux populations celle des témoins et des malades.

- **La population des malades** comprend 10 patients des deux sexes atteints d'infarctus du myocarde, admis au service de cardiologie médicale CHU Constantine, habitants à l'est algérien. Il a été exclu de l'étude les sujets refusant de faire le prélèvement ou les sujets difficiles à prélevé.
- **La population des témoins** comprend 10 sujets sains (présumés en bonne santé) des deux sexes habitants à Constantine durant l'étude et âgé de 38 à 60 ans. Il a été exclu de l'étude les sujets qui présentent les facteurs de risque cardiovasculaires (fumeurs, diabète, hypertension artérielle, dyslipidémie, obésité, des antécédents familiaux), et aussi les femmes enceintes.

### 2- Prélèvement sanguin

Le prélèvement sanguin préconisé pour l'extraction de l'ADN est recueilli stérilement dans un tube EDTA sous vide en quantité de 5 à 10 ml, après consentement du patient (Annexe). Les tubes portent des étiquettes avec les noms et prénoms des patients ainsi que la date du prélèvement.

### 3- Questionnaire

Un questionnaire (annexe1) comprenant toutes les informations nécessaires à notre étude été réalisé après un interrogatoire de chaque patient et la consultation de son dossier médicale

### 4- Extraction de l'ADN

#### 4-1- Principe

L'extraction de l'ADN consiste en l'isolement de leucocytes du sang total par une lyse hypotonique des globules rouges. Ils seront ensuite traité par un détergent Sodium Dodécyle Sulfate (SDS), qui possède une action lytique sur les membranes cellulaires, il inhibe les nucléases et dénature les protéines par destruction de leur structure tertiaire. Une protéinase K est ajoutée pour la dénaturation et la dégradation des protéines.

L'ADN nucléaire sera libéré des différentes protéines ainsi digérées et éliminées par précipitation au Na Cl. Le surnageant ainsi récupéré est traité par de l'éthanol pur, dans lequel une pelote de l'ADN se forme par précipitation à l'éthanol. L'ADN est solubilisé en phase aqueuse.

### 4-2-Technique :

L'extraction de l'ADN se déroule en 2 phases :

- Préparation des leucocytes :
  - Dans des tubes coniques de 50 ml, mettre le sang total de chaque personne et compléter à 45ml avec du Tris EDT (TE 20.5). Laisser les tubes 10 min dans la glace.
  - Centrifuger les tubes pendant 10 min.
  - Déverser le surnageant et récupérer le culot (les leucocytes).
  - Ajouter 25ml de TE 20.5 au culot et laisser 10 min dans la glace.
  - Centrifuger les tubes une deuxième fois pendant 10 min.
  - Déverser le surnageant et récupérer le culot leucocytaire.
- extraction de l'ADN :
  - Transvaser le culot de leucocytes dans des tubes coniques de 15ml.
  - Ajouter 3ml de tampon de lyse, 200 microlitres de SDS, et 100 microlitres de protéinase K dans chaque tube.
  - Agiter les tubes sur une roue à 37C° pendant une nuit.
  - le lendemain, refroidir les tubes dans la glace pendant 5 min, puis les centrifuger pendant 5 min.
  - Ajouter 1000 microlitres de Na Cl (4M) dans chaque tube et agiter rigoureusement à la main.
  - Remettre les tubes 5 min dans la glace (précipitation des protéines), puis les centrifuger.
  - Transverser les surnageants dans des tubes coniques de 50ml, ajouter 2 fois son volume d'éthanol absolu préalablement refroidi et agiter en tournant les tubes plusieurs fois : la pelote d'ADN se forme.
  - Récupérer la pelote d'ADN et la rincer avec de l'éthanol dilué 70%.
  - Laisser les tubes qui contiennent l'ADN à l'air pour sécher.
  - Mettre ces derniers dans la roue pendant une semaine.
  - Après une semaine ajouter de l'eau distillée dans tous les tubes.



### 4-3- Détermination de la pureté :

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

- Ce rapport ( $DO_{260}/DO_{280}$ ) doit être compris entre 1.6 et 2 pour que l'ADN soit suffisamment pur
- Si ce rapport est supérieur à 2 ( $DO_{260}/DO_{280} > 2$ ) cela veut dire que l'ADN est contaminé par les ARN
- Si ce rapport est inférieur à 1.6 ( $DO_{260}/DO_{280} < 1.6$ ), cela veut dire que l'ADN est contaminé par les protéines.

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

### 5- Génotypage de l'Apo A1

La détermination du polymorphisme -75G/A de l'Apo A1 a été effectuée selon une PCR/RFLP qui consiste en premier temps à amplifier la partie de l'ADN contenant le gène de l'Apo A1, suivie par une digestion avec l'enzyme de restriction MspI.

#### 5-1- PCR « Polymerase Chain Reaction »

La PCR est une technique de biologie moléculaire, mise au point en 1985 par KarryMullis et développée par Henri A. Son principe repose sur la synthèse de multiples copies d'une séquence d'ADN spécifique.

##### ➤ Préparation du milieu réactionnel de PCR (mix)

Pour préparer le milieu réactionnel, il faut multiplier la quantité de chaque composant par le nombre de tubes voulu + un tube pour le témoin négatif. L'ADN est amplifié par PCR avec deux amorces encadrant la région de l'Apo A :

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'

**Tableau 3 : Préparation du milieu réactionnel de la PCR**

Mix de PCR	Quantité en $\mu$ l
Tampon (10X)	2.5
Mix de Dntp(10mM)	0.1
Mg Cl <sub>2</sub> (25mM)	3
ApoA E	0.1
ApoA F	0.1
Taqpolymerase(biomatik)	0.4
H <sub>2</sub> O distillé stérile	17.8
<b>Total du volume</b>	<b>24</b>
<b>ADN</b>	<b>1</b>

-répartir 24 microlitres du mélange par chaque tube de PCR.

-ajouter 1 microlitre d'ADN dans chaque tube.

➤ **Déroulement des cycles de la PCR**

Le déroulement des cycles de la PCR a été assuré par un thermocycleur et les conditions d'amplification étaient comme suit : une dénaturation initiale à 95 C° pendant 5 min, suivie de 30 cycles de PCR, comprenant chacun une dénaturation à 94 C° pendant 1 min, une hybridation à 67 C° pendant 1 min, et une élongation à 72 C° pendant 1 min et enfin une élongation finale à 72 C° pendant 10 min.

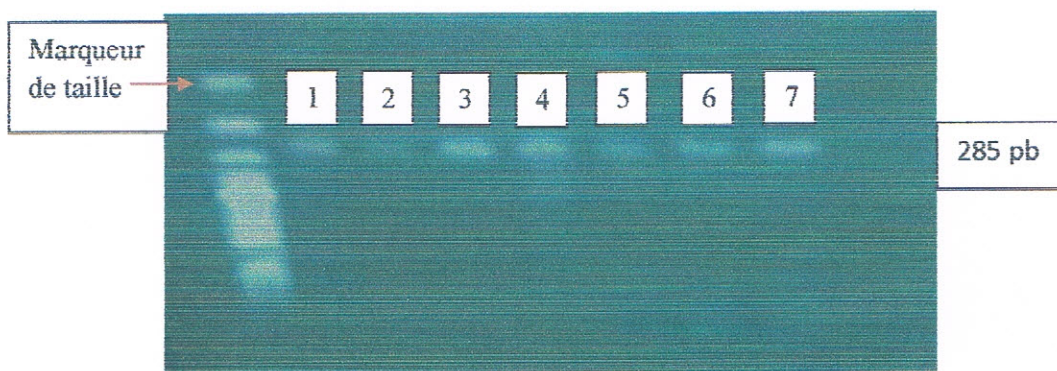
➤ **Contrôle de la PCR**

Le contrôle de la PCR s'effectue par une électrophorèse sur un gel d'agarose à 2%. Pour préparer le gel on pèse 2g d'agarose et on les mélange à 100 ml du TBE 1X (annexe 2), On fait fondre l'agarose dans une microonde, ensuite on ajoute 10 microlitres du BET. On laisse refroidir et on fait couler le gel sur une plaque d'une cuve horizontale. Quand le gel est polymérisé, on le plonge dans une cuve d'électrophorèse remplis du tampon TBE 1X(annexe 2). On dépose délicatement au fond de chaque puit un échantillon de 10  $\mu$ l de produit d'amplification en présence de 2  $\mu$ l du tampon de charge (6X) qui permet de suivre le front de migration. Parallèlement un échantillon sans ADN (témoin



négatif), est inclus dans la série à amplifier. Généralement dans le premier puit on met un marqueur de taille (100pb ladder). Le dépôt se fait du côté cathode (-). Le système est soumis à une migration sous un courant de 120 volts pendant 30 minutes. Cette analyse permet aussi, d'observer si une éventuelle contamination de l'ADN est survenue au cours de la PCR.

Après la migration, le gel est soumis au rayon UV. Les molécules de bromure d'éthidium fixées aux ADN émettent une lumière visible et photographiable et permettent de visualiser les fragments amplifiés sous forme de bandes fluorescentes de la même taille (figure 11).



**Figure 11: Profil électrophorétique des fragments amplifiés (285pb) par PCR du gène de l'ApoA-1 sur gel d'agarose à 2%**

### 5-2- Digestion des produits de PCR par l'enzyme de restriction *MspI*

Les produits de PCR mélangés à 1  $\mu$ l d'enzyme de restriction *MspI* sont incubés pendant une nuit dans l'étuve à 37°C. L'enzyme de restriction *MspI* (endonucléase de type PEG), produite par *Moraxella* reconnaît et clive la séquence d'ADN 5'-CCGG entre les deux cytosine.

#### ➤ **Electrophorèse des produits de digestion**

Les fragments d'ADN digérés par l'enzyme de restriction *MspI* sont séparés par électrophorèse sur gel d'agarose 3% (3g d'agarose + 100ml du TBE1X). Le gel est visualisé grâce à l'addition du Bromure d'Ethidium BET (10  $\mu$ l), réactif intercalant qui se fixe entre les bases nucléiques à l'intérieur de la double hélice et qui rendra les ADN fluorescents par exposition aux UV, en plus du tampon de charge (2  $\mu$ l) qui sert à marquer le front de migration. La migration se fait en parallèle avec des fragments d'ADN appelés

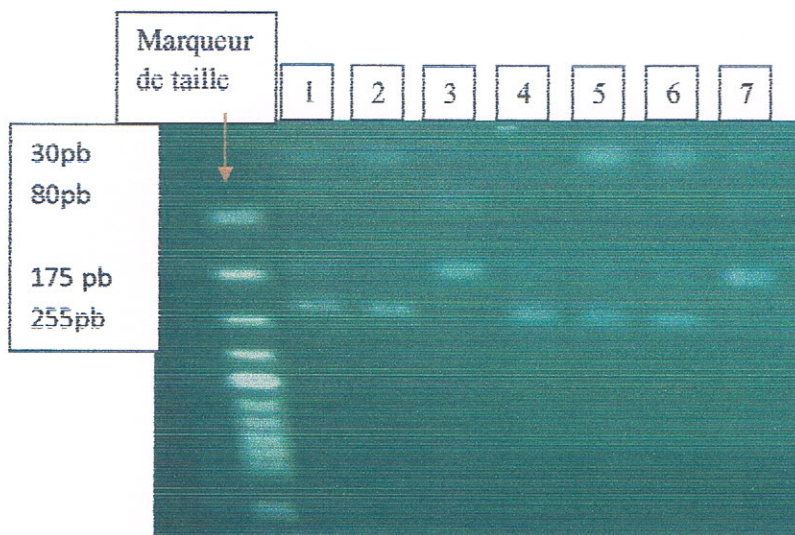


marqueurs de taille (leurs tailles sont connues).Lorsqu'on obtient une séparation nette des différents fragments du marqueur (après 30 min de migration), le gel est photographié après transillumination aux UV.

### ➤ Profil RFLP obtenu

L'enzyme de restriction *MspI* (de *Moraxella* species) reconnaît et clive la séquence 5' C CG G 3' à deux sites dans la région amplifiée à -75 pb et +37 pb ce qui engendre trois fragments de restrictions. La substitution de G en A en position -75pb du gène de l'ApoA1 résulte en une abolition du site de restriction pour l'enzyme de restriction *MspI*, ce qui engendre deux fragments de restrictions au lieu de trois.

Les génotypes du polymorphisme -75 G/A du gène de l'ApoA-1 sont déterminés selon les bandes obtenues. Le génotype homozygote normal G/G caractérisé par la présence du site de restriction est représenté par trois bandes de 175, 80 et 30pb, le génotype homozygote muté A/A caractérisé par l'abolition du site de restriction sur les deux allèles, est représenté par deux bandes de 255 et 30 pb et le génotype hétérozygote G/A est caractérisé par quatre bandes de 255, 175, 80 et de 30 pb (figure12).



**Figure 12: Profil électrophorétique des fragments digérés par l'enzyme *MspI* sur gel d'agarose 3% du gène de l'ApoA1**

## **Résultats et discussion**

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

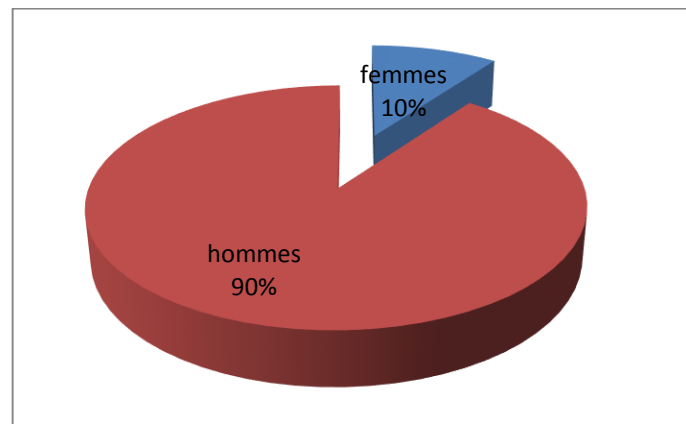
#### 1-1-Les sujets témoins

Notre population témoin est composée de 10 sujets âgés de 38 à 60 ans répartis entre 5 personnes de sexe masculin et 5 sujets de sexe féminin soit 50 % pour les deux sexes

#### 1-2-Les sujets malades :

##### ✚ Répartition des malades selon le sexe :

La fréquence du sexe masculin dans la population malade est de 90%, alors que celle du sexe féminin est seulement de 10%



**Figure 13: Répartition des sujets avec IDM selon le sexe.**

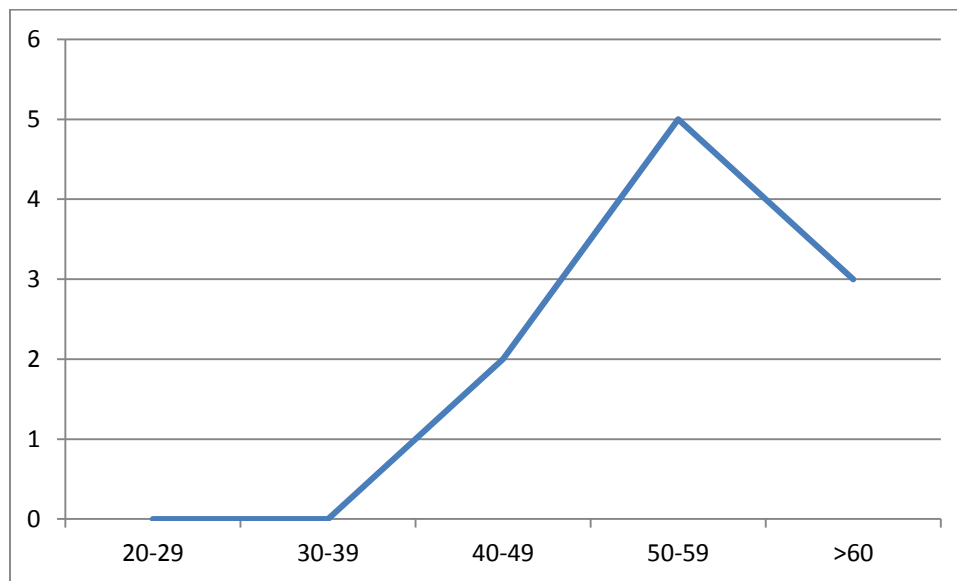
La répartition des sujets malades selon le sexe montre que les hommes sont plus atteints que les femmes cela concorde avec toutes les études d'estimation du risque cardiovasculaire qui montrent l'importance de ce facteur. L'incidence des maladies cardiovasculaires est 5 fois plus fréquente chez l'homme que chez la femme, mais l'incidence des syndromes coronaires aigus est en augmentation chez les femmes, notamment les plus jeunes du fait de l'augmentation du tabagisme. Cette différence d'incidence, entre les sexes, diminue avec l'âge (De Peretti et al., 2012).

Selon les études faites à la base des PMSI-MCO et CépiDc en 2013, parmi les 61 611 patients, il y avait 19 452 femmes soit 31,6% et 42 159 hommes soit 68,4% qui ont été hospitalisés au moins une fois en court séjour pour un IDM. À structure d'âge identique, le

taux de patients hospitalisés pour un IDM était 3 fois plus bas chez les femmes que chez les hommes (Gabet et al., 2016)

### ✚ Répartition des malades selon l'âge

Notre échantillon s'étale sur une étendu de 32 ans avec un âge minimal de 43 ans et un âge maximal de 75 ans. La moyenne d'âge de notre échantillon est de  $57,2 \pm 10,23$  ans. La moyenne d'âge des sujets de sexe masculin est de  $58,66 \pm 9,68$  ans, on a une seule femme âgé de 44 ans



**Figure 14: répartition des patients avec IDM selon l'âge.**

Il y a une augmentation de l'atteinte de la maladie avec l'âge. En effet, l'âge constitue à lui seul un facteur de risque majeur et indépendant de tous les autres facteurs.

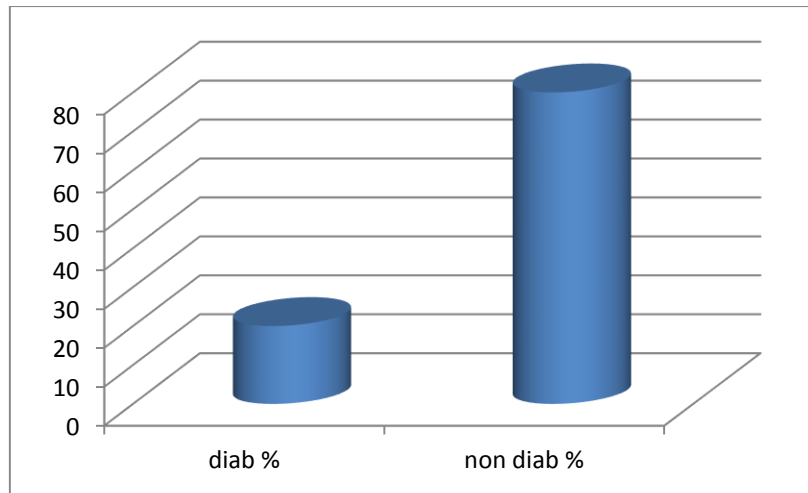
L'âge moyen de survenue d'un infarctus du myocarde est voisin de 65 ans selon plusieurs études (Geriatr et al., 1998), la mortalité augmente avec le vieillissement. Il existe des différences relatives de prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire chez le sujet âgé par rapport au jeune: plus d'hypertension artérielle et de diabète et moins de dyslipidémies et de tabagisme.

En France, l'âge moyen de survenue de l'IDM est de  $61 \pm 13$  ans chez l'homme et de  $75 \pm 12$  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 - 79 ans chez la femme (Friocourt et al., 2002).

### 2- Etude des facteurs de risque cardiovasculaire :

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

#### 2-1- Diabète

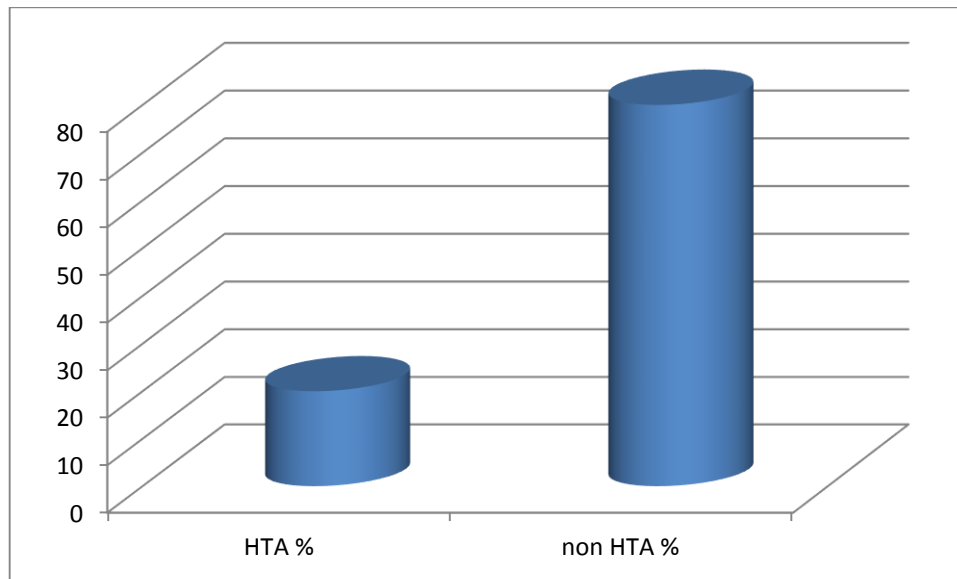


**Figure 15: fréquence du diabète chez les IDM.**

La fréquence des diabétiques dans la population malade est de 20%. Selon l'étude DIGAMI (Grimaldi et al., 2003 ; VanBelle et al., 2002) le diabète pris isolément multiplie par 3 le risque de décès de cause coronaire.

Si les lésions athéroscléreuses des diabétiques sont plus étendues et plus diffuses, le caractère prothrombotique est un élément clef : augmentation de l'agrégation plaquettaire (GP IIb/IIIa) et des facteurs procoagulants (fibrinogène, facteur VII) ; diminution des facteurs antithrombotiques (antithrombine III) et de la fibrinolyse (augmentation du plasminogenactivatinginhibitorou PAI-1) auxquels s'ajoutent au niveau local les phénomènes de dysfonction endothéliale et la composition même de la plaque (souvent beaucoup plus riche en thrombus).

### 2-2- HTA

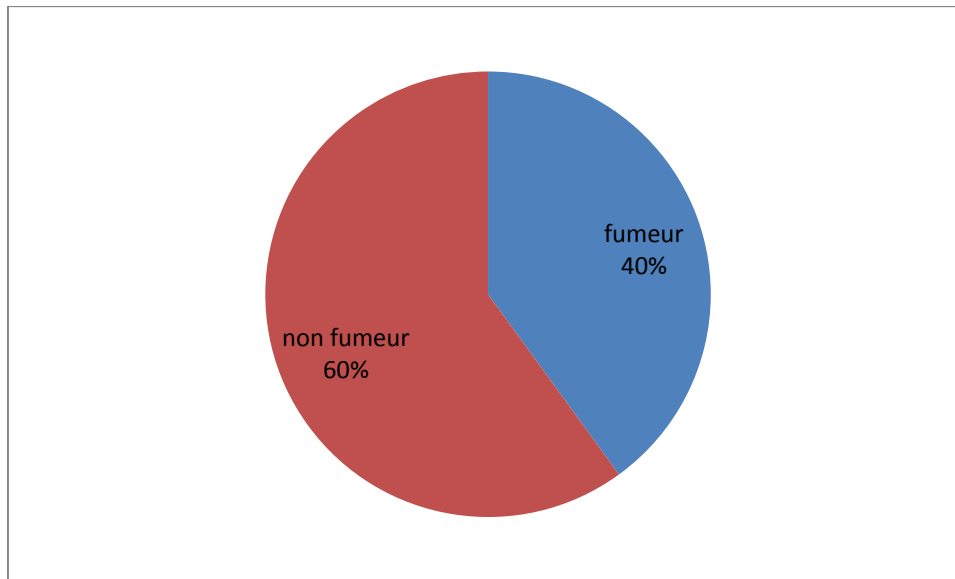


**Figure 16: fréquence d'HTA chez les IDM.**

La fréquence des malades hypertendus est de 20% dans notre population. Toutes les études montrent que l'hypertension artérielle (HTA) reste le facteur de risque le plus commun pour la morbidité et la mortalité cardiovasculaire par accident vasculaire cérébral et infarctus du myocarde (Dujardin et al., 2005). Les infarctus sont 7 fois plus nombreux chez les sujets ayant une pression artérielle systolique supérieure à 180 mmHg que chez ceux où elle est inférieure à 120 mmHg (Joussein-Remache et al., 2006).

### 2-3- Tabac

La fréquence des fumeurs dans la population malade est de 40% on peut la considérer comme une fréquence significative. On note que les malades fumeurs sont exclusivement de sexe masculin



**Figure 17: fréquence du tabac chez les IDM.**

La fréquence des fumeurs dans la population malade est de 40% on peut la considérer comme une fréquence significative. On note que les malades fumeurs sont exclusivement de sexe masculin.

Selon l'étude Framingham, le tabagisme représente un facteur de risque cardiovasculaire puissant car il favorise à la fois le développement de l'athérosclérose et la survenue de l'infarctus. Retrouvé avec une très grande fréquence dans les cas d'infarctus du sujet jeune et diminué chez le sujet âgé, le tabagisme multiplie par 5 le risque d'arrêt cardiaque chez les fumeurs entre 30 et 40 ans. Le tabagisme de la femme paraît plus dangereux, puisque à l'âge moyen et à exposition égale de 20 cigarettes par jour, le risque de survenue d'un infarctus du myocarde est plus important 5 (Agmony et al., 2000). Le tabagisme est responsable, au plan mondial, de plus de 10% de l'ensemble des décès d'origine cardiovasculaire. Ceux-ci se sont élevés en l'an 2000 à environ 1,6 million, dont 4000 en Suisse (les décès d'origine cardiovasculaire représentent environ 47% de l'ensemble des décès). Ainsi, le tabagisme augmente la mortalité globale ainsi que la mortalité associée aux maladies cardiovasculaires d'un facteur de 1,62. Au plan mondial,

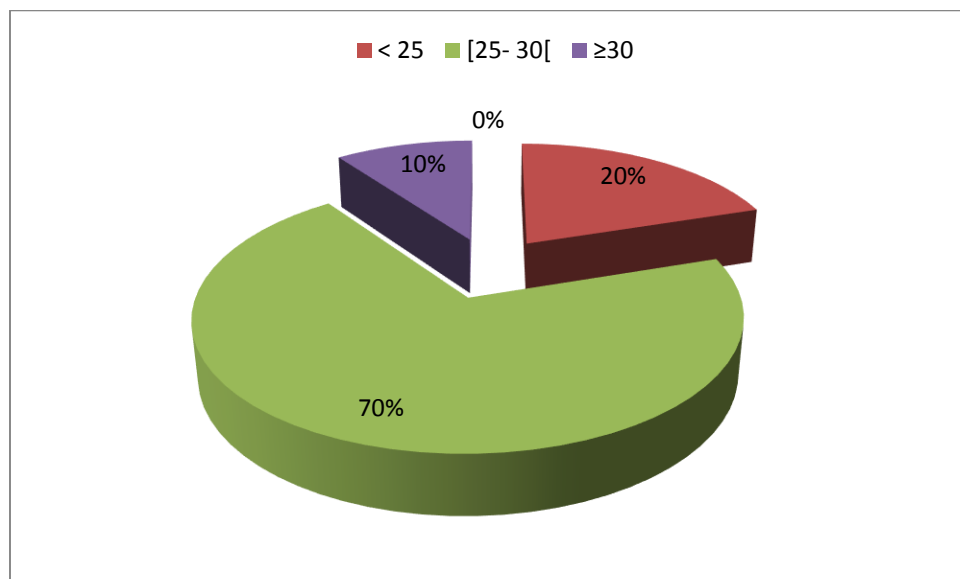
L'étude INTERHEART avec des patients de 52 pays a montré que le tabagisme est responsable de 36% de l'ensemble des cas inauguraux d'infarctus du myocarde (IDM) aigus. L'incidence de l'IDM aigu chez les personnes qui fument au moins 20 cigarettes par jour est triplée chez l'homme et sextuplée chez la femme, elle est plutôt corrélée au nombre de cigarettes fumées quotidiennement qu'à la durée du tabagisme. Les patients qui

continuent à fumer alors qu'ils présentent une maladie cardiaque coronarienne (MCC) ou après intervention de pontage coronarien suite à un événement coronarien aigu, présentent alors un risque nettement augmenté de survenue d'un réinfarctus mortel, de mort subite cardiaque ou de devoir subir une réintervention de pontage (ou de pose de stent) coronarien (Yusuf et coll., 2004).

De nombreuses études indiquent que le tabagisme actif n'est pas seul responsable des altérations physiopathologiques évoquées ci-dessus. Il a été montré que les personnes exposées constamment au tabagisme passif peuvent présenter des altérations comparables (Krull et al, 2008).

### 2-4- Obésité

Le pourcentage des sujets IDM obèses est de 10%, On note qu'il s'agit de la seule femme dans notre échantillon. La prévalence du surpoids dans l'IDM est de 70%. Seulement 20% de notre population ont un poids normal (IMC < 25)



**Figure 18: répartition des IDM selon l'IMC.**

L'obésité et le surpoids contribuent à augmenter la tension artérielle et la glycémie, donc les patients obèses ont tendance à avoir des problèmes d'hypertension, de cholestérol et de diabète (Kimball-Kaky, 2000).



Comparés aux patients avec un IMC normal, ceux qui étaient en surpoids avaient une crise cardiaque 3,6 ans plus tôt tandis que les obèses 8,2 ans plus tôt (Kimbally-Kaky, 2000).

Parmi les populations vivant dans les pays industrialisés, un nombre croissant d'individus sont affectés par un surplus de poids dû à leur mode de vie. Ainsi, l'obésité est en voie de devenir le problème de santé le plus commun, qui va également contribuer à augmenter de façon importante la prévalence des maladies cardiovasculaires dans les pays en voie de développement. L'obésité est un facteur susceptible d'intervenir dans de nombreuses maladies: maladies cardiovasculaires, diabète, hypertension artérielle, accidents vasculaires cérébraux et embolies pulmonaires (Baudin et al., 2009).

### 3- Polymorphisme -75 G/A du gène de l'Apo A1 et le risque cardiovasculaire

**Tableau4: Comparaison des fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme -75 GA du gène de l'Apo A1 chez les IDM et les témoins.**

	Patients (n %)		Témoins (n %)		OR (IC 95%)	P*
<b>GG</b>	6	(60%)	6	(60%)	-	-
<b>GA</b>	3	(30%)	4	(40%)	0.75 (0.12- 4.89)	0.57
<b>AA</b>	1	(10%)	0	(0%)	$\alpha$	0.53
<b>G</b>	15	(75%)	16	(80%)	-	-
<b>A</b>	5	(25%)	4	(20%)	1.33 (0.3-5.92)	0.50

La comparaison des fréquences génotypiques du polymorphisme -75 G/A du gène de l'Apo A1 entre malades avec IDM et témoins montre que le génotype sauvage GG est le plus fréquent, il représente 60% dans les deux populations, suivies par le génotype hétérozygote GA qui présente une fréquence de 30% dans la population malade et 40% dans la population témoin. Concernant le génotype homozygote muté AA il est représenté par une fréquence de 10% dans la population malade et 0% dans la population témoin.

Encore les fréquences des allèles G et A sont respectivement 80% et 20% chez les sujets témoins alors que les fréquences alléliques chez les sujets avec IDM sont respectivement 75% et 25% (P=NS). Dans notre étude, Les malades avec IDM présentent

une fréquence plus élevée du génotype AA par rapport aux témoins (10% et 0% respectivement), mais cette différence est statistiquement non significative ( $p > 0.05$ ).

En effet, l'ApoA1 tant quantitativement représentative des HDL, il est tentant d'attribuer un effet protecteur à des taux élevés d'ApoA1 circulante. Tout particulièrement, le rapport Apo B/ApoA1 est le meilleur discriminateur pour délimiter le niveau de risque. Son augmentation, tout comme le quotient LDL/HDL a la corrélation positive maximale aux maladies coronariennes. Il reste que l'ApoA1 semble un bon élément d'évaluation globale du risque cardiovasculaire. Une explication proposée pour comprendre l'effet de l'allèle muté A sur les taux élevés de l'ApoA1, suggère que la présence du polymorphisme au site du début de la transcription du gène (-75pb) augmente l'efficacité de la transcription du promoteur (dawar et al., 2010). 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 démontré être régulée négativement par ces îlots 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 (dawar et al., 2010). Cependant le rôle du polymorphisme G-75A dans l'athérosclérose et l'IDM reste controversé (dawar et al., 2010).

Notre étude, confirme les résultats rapportés par Reguero et al. (1998) qui montrent que la fréquence de l'allèle A(0.30) chez des sujets jeunes de moins de 50 ans diagnostiqués pour un IDM est plus élevée par rapport à celle de la population témoin (0.24). Encore dans une population australienne Wang (1996) a trouvé que l'allèle A est corrélé à une augmentation de la sévérité des maladies coronariennes.

D'autre part, nos résultats sont en désaccords avec ceux des études faites par Pischon et al (2005), Yangchun et al. (2003) et Dawar et al. (2010). Ces études ont démontré l'association positive entre l'effet de l'allèle A et l'augmentation des concentrations du cholestérol HDL et en l'occurrence les taux d'Apo A1, et ainsi une diminution du risque cardiaque

Dans notre population, la distribution des trois génotypes possible de l'Apo A1 montre que le polymorphisme -75 G/A de l'Apo A1 n'est pas significativement associé avec le risque d'infarctus du myocarde.

L'étude des facteurs de risque métabolique et des gènes-candidats d'athérosclérose (Apo A1) devrait nous permettre de mieux comprendre l'étiologie et surtout de progresser dans l'identification d'individus ayant un risque élevé de maladie cardiovasculaire, et par voie de conséquence, leur proposer des interventions thérapeutiques spécifiques.

# **Conclusion**

## **Conclusion**

L'augmentation des maladies cardiovasculaires s'explique par l'augmentation de comportements à risque liés aux habitudes de vie comme le tabagisme, la sédentarité, l'obésité, le régime alimentaire.... Tous ces facteurs concourent à l'installation d'une situation de risque cardiovasculaire.

Notre étude cas-témoin comporte une population de 20 sujets qui se subdivise en deux groupes : groupe de référence (10 sujets apparemment sains) et groupe pathologique (10 sujets présentant un IDM). L'étude des différents facteurs de risque d'IDM a montré que le sexe masculin est le prédominant (90 % de sexe) chez les malades, la tranche d'âge entre 50 et 59 ans est la plus touchée chez les hommes, dans notre échantillon nous n'avons qu'un seul sujet de sexe féminin âgée de 44 ans. D'autre part, parmi les malades avec IDM, 20% sont des diabétiques, 20% également sont des hypertendus, 40% sont des fumeurs et 10% sont des obèses.

Le rôle de la protéine Apo A1 s'explique par l'expression du gène responsable (gène Apo A1). Une expression correcte de ce gène permet une transcription correcte pour obtenir à la fin une protéine fonctionnelle capable de diminuer le risque d'athérosclérose et en générale d'IDM car elle permet le retour du cholestérol excédentaire (des tissus) qui est responsable de la maladie vers le foie pour son élimination, alors qu'une expression incorrecte peut donner une protéine à quantité inférieure à la quantité normale ce qui constitue un risque.

Dans la population malade, la prévalence de la mutation (AA) du gène de l'Apo A1 est de 10%, la fréquence des hétérozygotes GA est de 30% et celle du génotype sauvage GG est de 60%. En comparaison avec les fréquences des génotypes de la population témoin, il n'y a pas une différence statistiquement significative. Néanmoins, une relation de cause à effet de ce polymorphisme ne peut pas être déduite seulement de cette association épidémiologique surtout voir la petite taille de notre échantillon mais probablement l'implication de ce polymorphisme dans la pathogénie d'IDM peut être suggérée.

A la lumière de notre travail nous émettons comme perspectives, de faire une étude moléculaire sur une population plus élargie car l'étude de marqueurs génétiques (Apo A1), ouvre des perspectives en matière de détection, de prévention et de traitement des pathologies cardiovasculaires. Encore de rechercher l'association de ce polymorphisme et les taux de lipides précisément ceux des HDLs.

D'autre part il est possible de prévenir la récurrence de la pathologie par les recommandations suivantes :

- L'amélioration du régime alimentaire en diminuant la matière grasse, réduire le sel et consommer les fruits et légumes.
- Pratiquer une activité physique modérée (par exemple marche rapide) au moins 30 minutes par jour pour perdre du poids.
- Arrêter le tabac.

# **Références bibliographiques**

## Liste des références

- Acar Philippe, Hulot Jean- Sebastien. *Cardiologie*. 2005.
- Agmony Y, Khandheria Bk, Meissner I et al. Independent association of high blood pressure and aortic atherosclerosis : a population-based study. 2000 ; 102 : 2087-93.
- Aubert Jean-Jacques. *Dyslipoprotéinémie et Athérosclérose : Génétique, Métabolisme et thérapeutique*. Université Paris 6. 2008.
- Aurelie Fabre. *Régulation et implication physiologique de la voie Ecto-F1-ATPase/P2Y13- Dans le transport retour du cholestérol*. Thèse En vue de l'obtention du Doctorat de l'Université de Toulouse. 2010.
- Baudin Bruno, Arriel Cohen, Berthelot-Garcias Emmuelle, Catherine Meulman, Ghislaine Dufaitre, Stéphane Ederty, Nabila Haddour, Frack Boccarra. *Données épidémiologiques des maladies cardiovasculaires et pris en charge des accidents cardiovasculaires*. Francophone des laboratoires. 2009 ; 409 : 27-39.
- Beaufils Philippe. *Evaluation thérapeutique : nouveaux traitements dans l'angor instable*. 2000 ; 21, 3.
- Broisat A, Riou L, Fagret D, Chezzi C. *Physiopathologie de la plaque d'athérome vulnérable*. Inserm 0340 Radiopharmaceutiques biochimiques- Faculté de Médecine de Grenoble. 2005.
- Béliveau Patrick, Cote Grilles, M.D. *La maladie coronarienne : définition, diagnostic et traitement interventionnel*. 2005.
- Bertrand E et al. *Prise en charge des syndromes coronaires aigus chez les patients qui se présentent sans élévation persistante du segment ST*. 2002 ; 23, 23.
- Bongard Vanina, Ferrieres Jean. *Item 129: facteurs de risque cardiovasculaire et prévention*. 2009.



-Bouillet Benjamin. Etude de la capacité d'inhibition de l'apoprotéine C1 sur l'activité de la protéine de transfert des esters de cholestérol chez des patients coronariens normolipidémiques et hyperlipidémiques et chez des patients diabétiques. Thèse pour obtenir le grade de Docteur de l'Université de Bourgogne. 2013.

- Brami M, Infarctus du myocarde. Service de cardiologie de Pr. P.Coumel hôpital Lariboisière Paris. 2002.

-Cabrol Christian, Vialle Raphael, Guerin-Surville Henry. Anatomie du cœur humain. 2002.

- Cambien Francois. Polymorphismes génétiques des apolipoprotéines. Médecine/ science. 1998 ; 6, 5 : 379-388.

-Catapano Al, Reiner Z, De Backer G et al. the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society(ESC) and the European Atherosclerosis Society(EAS), ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias Atherosclerosis. 2011; 217(suppl 1) : 1-44.

-Chaffangon. Chapitre 6 : Morphologie externe du cœur. 2012.

-Charlotte, Laura, Kenza, Oceane. L'infarctus du myocarde. 2013.

- Charpentier S et al. Chapitre 13 stratifications du risque des syndromes coronaires aigus. 2012.

- Couraud Francois. Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie.UE1. Structure et fonction des lipides. 2014.

- Dagher. L'angor et l'infarctus du myocarde. Soins infirmiers aux personnes atteintes d'affections cardio-vasculaires. 2005.

- Dawar Rajni, MD,<sup>1</sup> Anil Gurtoo, MD,<sup>2</sup> and Ritu Singh, MD. 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;134:249-255.
- De Lorenzi Caroline, Lehmann Alyssa, Tognon Mikael, Cominetti Fabrizio. Infarctus du myocarde. 2011.
- De Peretti Christine, Chin Francis, Tuppin Philippe, Danchin Nicolas. Personnes hospitalisée pour infarctus du myocarde en France : tendance 2002-2008. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* 41. 2012.
- Ducobu J. Recommandation pour le diagnostic et le traitement des dyslipidémies. 2004.
- Dujardin J-J, Cambou J-P. Epidémiologie de l'infarctus du myocarde. *Revue EMC-Cardiologie-Angéiologie.* 2005 ; 2, 4 : 375-387.
- Fauvel Jm. 129- Facteurs de risque cardiovasculaire. 2009.
- Ferrieres J. Dyslipidémies et risque cardiovasculaire : données épidémiologiques EMC (Elsevier Masson SAS). *Endocrinologie-Nutrition.* 2010 ; 10-368-F50.
- Friocourt P, Lemarcis L, Poitrineau O. Infarctus du myocarde du sujet âgé. *Revue Gériatrie.* 2002 ; 4, 27.
- Gabet Amélie, Nicolas Danchin, Valérie Olié, infarctus du myocarde chez la femme: évolution des taux d'hospitalisation et de mortalité, France, 2002-2013. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire.* 2016 ; 7-8, 100-108.
- Genest J et al. Lignes directrices de la société canadienne de cardiologie pour diagnostiquer et traiter la dyslipidémie et prévenir la maladie cardiovasculaire chez l'adulte. 2009.
- Geriatr J. Am, Aronow Ws. Management of older persons after myocardial infraction. 1998 ; 46 : 1459-68.

- Gimbert Veronique Nedelec. Prise en charge de l'IDM. 2012.
  
- Girard Emmanuelle. Caractérisation de nouveaux régulateurs du transport intracellulaire du cholestérol : mise en évidence du rôle de la dynamine et des GTPases Rab7 et Rab9. Thèse de Doctorat. Université Paris-Sud 11. 2013.
  
- Gobeil Josee. L'infarctus. Revue de l'ordre professionnel des inhalothérapeutes du Québec. 2010 ; 27, 2.
  
- Grimaldi A, Hartemann-Heurtier A. Une hyperglycémie en unité de soins intensifs : au cours de l'infarctus du myocarde (idm) chez le patient diabétique- 44 es Journées de Diabétologie de l'Hôtel- Dieu, Paris. 2003.
  
- Hadjadj Nagy, Amolirane Manel. Journal de liberté. Infarctus du myocarde : plus de 25000 morts par an en Algérie. 2015.
  
- Halitim Leil. Cour de biochimie : Les lipides. 2015.
  
- Hamma S.A. Métabolisme des lipoprotéines. Faculté de médecine. Laboratoire de biochimie. 2010.
  
- Hininger-Favier Isabelle. UE1 biochimie. Les lipides et dérivés. Partie 3 : les lipides complexes. Université Joseph Fourier de Grenoble. 2012.
  
- Iba Naima. Université Mohammed V- Agdal. Faculté des Sciences Rabat. Biochimie Structurale : Partie lipides. 2011.
  
- Ingueneau Cecile. Régulation de la signalisation calcique dans l'apoptose induite par les lipoprotéines oxydées - Implication dans l'athérosclérose. Thèse en vue de l'obtention de Doctorat de l'Université de Toulouse. 2010.
  
- Jan F. Cardiologie, connaissances-Infarctus du myocarde. 2005.



- Joussein-Remache 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'Angiologie*. 2006 ; 55, 4 : 204-209.
- Kimbally-Kaky G, BOURAMOUE C. Profil et avenir des patients Congolais atteints d'insuffisance coronarienne à propos de 743 cas. *Médecine d'Afrique Noire*. 2000 ; 47,4.
- Krasteva Veneta. Rôle de l'Apolipoprotéine C1 sur le métabolisme des lipoprotéines de faible et de haute densité dans les cellules HepG2. mémoire présenté comme exigence partielle de la maîtrise en biologie. université du quebec a montreal. 2008.
- Krull Matthias, Clemens Walter, Ulrichp Saxer, Michael M, Bornstein, Christoph A, Ramseier R. Effets généraux du tabagisme sur la santé-connaissance importantes pour la pratique de la médecine dentaire (II), 2 eme partie :Maladies Cardiovasculaires et questions relatives à la politique de santé publique. *Mens Suisse Odontostomatol*. 2008 ; 118.
- Lacroix Dominique. *Cardiologie*. Sous l'égide du collège National des Enseignants de cardiologie et de la société Française de cardiologie. 2010.
- Lamant Matthieu. Caractérisation d'une nouvelle Apolipoprotéine humaine, l'Apo O. Thèse pour obtenir le grade de docteur de l'université paul sabatier-toulouse III. 2006.
- Lehmann-Che. Cours n°6 : lipoprotéines, cholestérol et dyslipidémies. 2012.
- Machecourt Jacques. *L'infarctus du myocarde (132c)*. 2002.
- Mesnier Nicolas. Biomécanique de la croissance de la plaque d'athérosclérose : contribution à l'étude des contraintes résiduelles. Thèse pour obtenir le grade de docteur de l'université de Grenoble.2011.
- Nadege Padilla. Effet des différentes techniques de chirurgie bariatrique sur le métabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides(LTR) intestinales et hépatiques chez le patient obèse.
- Newly E Davide. *Cardiologie : cœur et vaisseaux sanguins*. 2009.

-Ordovas Jm, Schaeffer Ej., Salem D et al. Apolipoprotein AI gene polymorphism associated with premature coronary artery disease and familial hypoalphalipoproteinemia. *N Engl J Med.* 1986; 314: 671-7.

-Paulweber B, Friedl W, Krempler F., Humphries S, Sandhofer F. Genetic variation in the apolipoprotéine AI-III-AIV gene cluster and coronary heart disease. *Atherosclerosis.* 1988; 73:125-33.

Thèse pour obtenir le grade de Doctorat d'AIX. Marseille – Université. 2014.

- Perrier Laurent. Impacte du profil lipidique maternel sur l'expression des Apolipoprotéines dans le palcenta humain à terme. Mémoire présenté comme exigence partielle de la maîtrise en biologie. universite du quebec a montreal. 2007.

- 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.

- Quang Do Hong. Régulation du cholestérol HDL: Approche génétique et nutritionnelle Intérêt de stéroïds d'origine marine. Thèse de doctorat. Université de nantes. 2008.

= Ramé Alain, Therond Sylvie. Anatomie et physiologie du coeur. 2009.

- Raymond Mengual. Biochimie : Métabolisme du cholestérol. 2012.

- Raynal-Ljutovac Ketsia, Jerome Bouvier, Constance Gayet., Noemie Simon. Organisation structurale et moléculaire des lipides dans les aliments : Impacts possibles sur leur digestion et leur assimilation par l'Homme. *OCL.* 2011 ;18, 6.

- Reguero JR, Cubero GI, Batalia A. Apolipoprotein A1 gene polymorphism and risk of early coronary disease. *Cardiology.* 1998;90:231-235.

- Robin Renault. Infarctus aigu du myocarde. 2006.

- Schlienger J.L. Le trépied athérogène. Service de Médecine interne et Nutrition CHU de Hautepierre, Strasbourg. 2012.
- Sirois Caroline. Syndrome coronarien aigu. Québec pharmacie. 2012 ; 59, 4.
- Valmi. E01 – facteurs de risque d'athérosclérose : évaluation et prévention. 2007.
- VanBelle E, Lille. La thrombose : un élément clef de l'évolution de l'athérosclérose chez le diabétique, nouvelle stratégie pour la prise en charge des athéroscléreux à haut risque. Le courrier de Médecine Vasculaire (2). 2002 ; 1.
- Veronique David. UE1- Structure des lipides. 2012.
- Wang Xi, Liu Sx, McCredie Rm et al. Polymorphism at the 5'-end of the apolipoprotein A1 gene and severity of coronary artery disease. J Clin Invest. 1996; 98:372-377.
- Yangchun Z, Dayi H, Xinchun Y. Relationship among apolipoprotein A1 gene polymorphism, lipid levels and coronary atherosclerosis disease. Chin Med J (Engl). 2003;116:665-668.
- Yusyf S, Hawken S, Npuus Ou et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infraction in 52 countries (the INTERHEART study) : case-control study. Lancet 2004 ; 364 : 937-52.
- Zinsou Claude. Chapitre 19-Métabolisme des lipoprotéines. 2011.

# **Annexes**

**ANNEXE 1**

***FICHE DE PATIENTS ATTEINTS DE MALADIES  
CARDIOVASCULAIRES***

***DE TYPE IDM***

**I) Données relatives au patient :**

N° Dossier:.....

Sexe : 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 :**

Cholestérol = ....., TG = ....., LDL =.....

HDL = ....., Glycémie = .....

**V) Traitement :**

- Médicament (s) utilisés : .....

- Durée du traitement : .....

- Evolution de la maladie :        bonne         mauvaise

## **ANNEXE 2**

### **1-Préparation du TBE 1X à partir de 10X**

#### **1-1-TBE 10 X :**

Tris : 108 g.

Acide borique : 55 g.

EDTA : 9.3 g.

Continu le volume avec de l'eau distillée jusqu' à 1000 ml.

#### **1-2-TBE 1X à partir du TBE 10X :**

Prendre 100 ml du TBE 10X et continu avec l'H<sub>2</sub>O distillée jusqu' à 1000 ml.

## Résumé

L'athérosclérose, principale cause de l'infarctus du myocarde, est une maladie multifactorielle, dont la genèse fait intervenir des déterminants environnementaux et génétiques. Il existe de nombreux polymorphismes génétiques qui ont été décrits. Parmi ceux-ci, le polymorphisme -75 G/A de l'Apo A1. Notre objectif est de Déterminer la corrélation entre ce polymorphisme et l'IDM chez une population algérienne.

Le génotypage du polymorphisme de l'Apo A1 est déterminé par une PCR digestion utilisant l'enzyme de restriction Msp I.

Les résultats de l'étude des facteurs de risques de la population malade a démontré une fréquence des diabétiques de 20%. La même fréquence est retrouvée pour les hypertendus, alors que 40% de notre population sont des fumeurs et 10% sont des obèses.

La distribution des trois génotypes possible de l'Apo A1 montre que le génotype sauvage GG est le plus fréquent, il représente 60% dans les deux populations, suivies par le génotype hétérozygote GA qui présente une fréquence de 30% dans la population malade et 40% dans la population témoin. Les malades présentent une fréquence plus élevée du génotype muté AA par rapport aux témoins, mais cette différence est statistiquement non significative ( $p>0.05$ ). Les résultats de notre étude concordent avec certaines études alors qu'ils discordent avec d'autres. le polymorphisme -75 G/A de l'Apo A1 n'est pas significativement associé avec le risque d'infarctus du myocarde.

**Mots clés :** athérosclérose, IDM, Apo AI, polymorphisme -75G/A, facteurs de risque.



## Résumé

Atherosclerosis, the main cause of myocardial infarction, is a multifactorial disease, whose genesis involves environmental and genetic determinants. Many genetic polymorphisms have been described. Among these, the -75 polymorphism G / A of the Apo A1. Our goal is to determine the correlation between this polymorphism and MI in an Algerian population.

The genotyping of Apo A1 polymorphism is determined by PCR digestion using the restriction enzyme Msp I. The results of the study of the risks of the patient population factors demonstrated a frequency of diabetes by 20%. The same frequency is found to hypertension, while 40% of our population are smokers and 10% are obese.

The distribution of the three genotypes of Apo A1 can show that the GG wild genotype is the most common with a frequency of 60% in both populations, followed by GA heterozygous genotype which has a frequency of 30% in the patient population and 40 % in the control population. The patients have a higher frequency of AA genotype mutated compared with controls, but this difference is not statistically significant ( $p > 0.05$ ).

The results of our study are consistent with some studies while differs with others. The -75 polymorphism G / A of Apo A1 was not significantly associated with the risk of myocardial infarction.

**Keywords:** atherosclerosis, IDM, Apo A1, polymorphism -75G/A, risk factor.

## الملخص

تصلب الشرايين، سبب رئيسي لاحتشاء عضلة القلب، هو مرض متعدد العوامل، كالعامل البيئي والوراثي وقد وصفت العديد من الأشكال الجينية لهذا المرض. من بينها ، و-75 تعدد الأشكال G / أ من أبو A1. هدفنا من خلال هذه الدراسة يتمحور حول تحديد العلاقة بين هذا التعدد و احتشاء عضلة القلب في الشعب الجزائري. هذا التعدد يسمح لنا بتحديد النمط الجيني لأبو A1 عن طريق ال PCR باستخدام انزيم Msp I

أظهرت نتائج دراسة مخاطر العوامل السببية لهذا المرضى ان مرض السكري يقدر بنسبة 20% من السكان . تم العثور على نفس النتائج لمرض ارتفاع ضغط الدم، في حين أن 40% من السكان هم من المدخنين و 10% يعانون من السمنة المفرطة.

توزيع المورثات الثلاثة Apo A1 يظهر أن النمط الجيني GG هي الأكثر شيوعا، 60% من مجموع السكان، تليها المورثة GA التي لديها تردد 30% من السكان. و 40% كشاهد.

المرضى الذين يعانون من ارتفاع وتيرة النمط الجيني AA هم الأكثر شيوعا ولكن هذا الاختلاف لا يعمل به إحصائيا ( $P < 0.05$ ).

نتائج دراستنا متوافقة مع بعض الدراسات بينما تختلف عن دراسات أخرى .

و-75 تعدد الأشكال G / أ من أبو A1 لم ترتبط بشكل كبير من خطر احتشاء عضلة القلب. **الكلمات المفتاحية:** تصلب الشرايين، احتشاء عضلة القلب، عوامل الخطر، تعدد الأشكال.

## ETUDE DU POLYMORPHISME DU GÈNE DE L'APO A1 DANS L'IDM

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique Moléculaire.

### Résumé

L'athérosclérose, principale cause d'IDM, est une maladie multifactorielle, dont la genèse fait intervenir des déterminants environnementaux et génétiques. Il existe de nombreux polymorphismes génétiques qui ont été décrits. Parmi ceux-ci, le polymorphisme -75 G/A de l'Apo A1. Notre objectif est de Déterminer la corrélation entre ce polymorphisme et l'IDM chez une population algérienne.

Le génotypage du polymorphisme de l'Apo A1 est déterminé par une PCR digestion utilisant l'enzyme de restriction Msp I.

Les résultats de l'étude des facteurs de risques de la population malade a démontré une fréquence des diabétiques de 20%. La même fréquence est retrouvée pour les hypertendus, alors que 40% de notre population sont des fumeurs et 10% sont des obèses.

La distribution des trois génotypes possible de l'Apo A1 montre que le génotype sauvage GG est le plus fréquent, il représente 60% dans les deux populations, suivies par le génotype hétérozygote GA qui présente une fréquence de 30% dans la population malade et 40% dans la population témoin. Les malades présentent une fréquence plus élevé du génotype muté AA par rapport aux témoins, mais cette différence est statistiquement non significative ( $p > 0.05$ ). Les résultats de notre étude concordent avec certaines études alors qu'ils disaccordent avec d'autres. le polymorphisme -75 G/A de l'Apo A1 n'est pas significativement associé avec le risque d'infarctus du myocarde.

**Mots clés :** athérosclérose, IDM, Apo AI, polymorphisme -75G/A, facteurs de risque.

**Laboratoire de recherche :** laboratoire de biologie et génétique moléculaire.

Jury d'évaluation :

**Président du jury:** Dr *BENHAYZIA H* ,  
**Rapporteur :** Mme *SEMMAME OU* ,  
**Examineur :** Mme *SEDRATI K* .

**Date de soutenance :** 20/06/2016