

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I
Frères Mentouri Constantine I University
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Animale

كلية علوم الطبيعة والحياة
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*

N° d'ordre :
N° de série :

Intitulé :

**Implication des polymorphismes C667T et A1298C du gène
MTHFR dans l'infarctus du myocarde : une méta-analyse**

Présenté par : MELAH Maroua
BELHI Imane
BOUKERROUCHE Nada
CHEURFI Manar

Le 21/06/2023

Jury d'évaluation :

Président du jury : Dr GHARZOULI Razika (MC A - UFMC 1).
Encadrant : Dr SEMMAME Ouarda (MC A - UFMC 1).
Examineur : Dr BECHKRI Sakina (MC A - UFMC 1).

Année universitaire
2022 – 2023

Remerciements

Nous remercions tout d'abord Allah tout puissant de nous avoir donné la force, la volonté et le courage pour réaliser ce mémoire.

*Nous voudrions remercier chaleureusement, notre encadrant, **Madame Ouarda Semmame**, Docteur à l'université des Frères Mentouri Constantine 1, qui a toujours été à l'écoute, nous la remercions encore pour sa disponibilité tout au long de la réalisation de ce mémoire, ainsi pour l'inspiration, l'aide et le temps qu'elle nous a consacré. Cher encadrant, permettez-nous de vous renouveler l'expression de notre vive reconnaissance et de notre profond respect.*

Nous exprimons toutes nos gratitudeux aux membres du jury pour avoir accepté de donner de leur temps pour lire, commenter et examiner notre modeste travail :

*Docteur **GHAZOUZI Razika**, Nous sommes très sensibles à l'honneur que nous faites en acceptant la présidence de notre jury de soutenance veuillez accepter, chère présidente l'assurance de notre estime et notre profond respect.*

*Docteur, **BECHKRI Sakina**, A qui nous exprimons toute notre estime et notre reconnaissance, pour avoir accepté d'examiner notre travail et avoir fait l'honneur de siéger au jury de notre soutenance. Veuillez accepter nos remerciements et notre administration pour vos compétences et votre amabilité infinie. Nos sincères remerciements, madame.*

Nous remercions également tous les enseignements de la faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et spécialement l'équipe pédagogique de la spécialité génétique, pour avoir partagé leurs expériences et leurs connaissances avec nous lors des cours et pour tous les efforts fournis tout au long de notre cursus universitaire.

Enfin, nous tenons à remercier toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail : à mes très chers parents.

*A ma joie et ma raison de vivre à **ma chère mère**, pour ton amour, tes prières et pour tous les sacrifices inconditionnels que tu as faits pour moi, je n'en serais pas là sans ton soutien constant, quoi que je dise, je ne saurai te remercier comme il se doit. Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes cotes a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles. Tu as été toujours une mère idéale.*

*À **mon cher père**, tu as toujours été pour moi un exemple du père respectueux, honnête, de la personne méticuleuse. Sans toi, je n'en serai sûrement pas là, tu as su m'inculques le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté.*

À tous les membres de ma famille,

*À mes chers frères : **ACHREF, MAHDI**, et mes chères sœurs : **HOUDA, MALAK***

Vous savez que l'affection et l'amour fraternel que je vous porte sont sans limites. J'implore dieu à vous apporter le bonheur et à vous aider à réaliser vos vœux

Merci beaucoup pour vos encouragements, vos conseils, je vous souhaite une vie pleine de joie.

À tous mes oncles et tantes

À mes adorables cousins et cousines

*À mes amis : **DALLEL, AYA, WISSAL, IMENE***

Ce travail est aussi le fruit de vos encouragements et de vos bénédictions. Soyez assurés de ma profonde gratitude.

À tous mes enseignants tout au long de mes études.

À tous ceux qui me sont chers et qui j'ai omis de citer

Maroua

Dédicaces

Alhamdulillah pour avoir terminé ce que j'ai commencé.

Aujourd'hui, je porte mon chapeau et je ne sais comment exprimer ma gratitude et mes remerciements à tous ceux qui m'ont soutenu et aidé.

Ici, j'ai terminé mes études et j'ai beaucoup de sentiments en moi.

*Je dédie ma graduation à celui dont je porte le nom avec fierté, à celui qui a récolté les épines de mon chemin pour paver le chemin de la connaissance à mon cher père **Belhi Abdelkrim**.*

*À la main invisible qui a enlevé les difficultés avec ses prières qui m'ont soutenu dans les moments de faiblesse, ma mère bien-aimée **Boukelal Samia**.*

*À mon ombre et mes épaules qui m'empêchent de tomber, mes frères **Zaki, Islam** et mon mari **Dris Abderrahmen**.*

*À ceux qui m'ont soutenu et aidé dans cet humble travail, ma tante **Razika** et mon oncle **Karim**.*

À tous ceux qui ont contribué d'une manière ou d'une autre à ma vie universitaire.

*À mes amis **Lina, Sakina, Ines, Maroua, Chaima, Souad, Lamis**, collègues et tous les membres de la famille génétique.*

(Merci à tous, je ne serais pas arrivé sans votre grâce sur moi après Allah).

Imene

Dédicaces

Cet humble travail est dédié à :

***À la personne la plus précieuse qui m'a quitté dans la vie Boukerrouche
Ahmed.***

***À mes chers parents, Boukerrouche Charif et Boussaa Hayet, symbole
d'amour et de tendresse, qui n'ont pas cessé de m'encourager, me guider. Je
vous remercie pour l'amour et le soutien inconditionnels que vous me portez et
les sacrifices que vous avez faits et continuez de faire pour moi, depuis mon
enfance.***

***Pour les plus belles sœurs du monde, Achwak, Malak et mon petit cœur
Hiba j'ai de la chance de t'avoir dans ma vie mille mercis.***

À mes belles grandes mères, Boulkamh Massaouda et Fahmi Djamaa.

***Je remercie les deux beautés « Boukerrouche nourelhouda, et houda
lebkies » de m'avoir motive et guide.***

À tous les gens qui veulent que je brille et réussir.

Nada

Dédicaces

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

Qui me sont très chers au monde À mes très chers parents, symbole d'amour et de tendresse pour leur soutiennent durant toutes mes années d'étude.

À mes frères « Marouane, Abd razak, Mohamed, Sofiane et Med Saleh », je suis chanceuse de vous avoir dans ma vie.

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

Manar

Liste des abréviations

5,10-MTHF : **5,10-** Méthylène **TétraHydroFolate**.

5-MTHF : **5-**Méthylène **TétraHydroFolate**.

ALOX5AP : *Arachidonate 5-LipOxygenase-Activating Protein*.

ATCF : **Antécédents Familiaux**.

AVC : **Accidents Vasculaires Cérébraux**.

CPK : **Créatine Phosphokinase**.

CRP : **Protéine C-Réactive**.

DLCN : *Dutch Lipid Clinics Network*.

dUMP : **Désoxyuracidylyl Monophosphate**.

dTMP : **Désoxy-Thymidine Monophosphate**.

ECG : **Electrocardiogramme**.

FAD : **Flavine Adénine Dinucléotide**.

FDR : **Facteur De Risque**.

HDL : **High Density Lipoproteins**.

HF : **Hypercholestérolémie Familiale**.

HTA : **Hypertension Artérielle**.

HWE : **Equilibre de Hardy-Weinberg**.

IC : **Intervalle de Confiance**.

IDM : **Infarctus Du Myocarde**.

IM : Insuffisance **M**itrale.

IMC : Index de **M**asse **C**orporelle.

INF- γ : Interferon-**g**amma.

INSP : Institut **N**ational de **S**anté **P**ublique.

IRM : Imagerie par **R**esonance **M**agnetique.

LDL: *Low Density Lipoproteins*.

LGALS2: Galectin **2**.

LTA : Lymphotoxine **α** .

MCV : Maladies **C**ardio**V**asculaires.

MMPs : **M**étalloprotéines.

MPOC : Maladie **P**ulmonaire **O**bstructive **C**hronique.

MTHFR : Méthylène-**T**étra**H**ydro**F**olate-**R**éductase.

MS : Méthionine **S**ynthase.

NADPH : Nicotinamide **A**dénine **D**inucléotide **P**hosphate.

OCDE : Organisation de **C**oopération et de **D**éveloppement.

OMS : Organisation **M**ondiale de la **S**anté.

OR : Odds **R**atio.

PAI-1 : Plasminogène **1**.

PDE4D : Phospho**D**iesterase **4D**.

RLP : Lipoprotéines **R**ésiduelles.

SAM : **S**-adénosyl **M**éthionine.

TG : Triglycérides.

TS : Thymidylate Synthase.

TYG : Triglycéride-Glucose.

TPA : Activateur Tissulaire du **P**lasminogène.

VLDL : *Very Low Density Lipoprotein*.

Liste des figures

Figure 1 : Anatomie du cœur.....	03
Figure 2 : Structure de la paroi artérielle.....	04
Figure 3 : Infarctus du myocarde.....	06
Figure 4 : Décès imputés à l'infarctus du myocarde dans les pays l'OCDE.....	07
Figure 5 : Plaque d'athérome.....	17
Figure 6 : Evolution de la plaque d'athérosclérose.....	18
Figure 7 : Structure de la protéine MTHFR d'E. Coli.....	21
Figure 8 : Répercussion métaboliques de l'activité de la MTHFR.....	22
Figure 9 : L'interaction catalysée par la <i>MTHFR</i>	23
Figure 10 : Localisation du gène de la <i>MTHFR</i> sur le chromosome 1.....	24
Figure 11 : Représentation graphique en forêt pour l'association du polymorphisme C677T du gène <i>MTHFR</i> et le risque de IDM.....	43
Figure 12 : Représentation graphique en forêt pour l'association du polymorphisme A1298C du gène <i>MTHFR</i> et le risque d'IDM.....	46
Figure 13 : Représentation graphique en entonnoir pour l'association entre le polymorphisme C677T du gène <i>MTHFR</i> et le risque de IDM.....	47
Figure 14 : Représentation graphique en entonnoir pour l'association entre le polymorphisme A1298C du gène <i>MTHFR</i> et le risque d'IDM.....	47

Liste des tableaux

Tableau I : Les types d'infarctus du myocarde.....	06
Tableau II : Présentation des résultats dans une enquête cas-témoins	31
Tableau III : Recensement des études publiées sur PubMed et Google Scholar menées sur l'impact du polymorphisme C677T et A1298C du gène <i>MTHFR</i>	33
Tableau IV : Caractéristiques des études retenues.....	34
Tableau V : Fréquences génotypiques et alléliques de polymorphisme C677T du gène <i>MTHFR</i> chez les patients et les témoins.....	35
Tableau VI : Fréquences génotypiques et alléliques de polymorphisme A1298C du gène <i>MTHFR</i> chez les patients et les témoins.....	37
Tableau VII : Effet du génotype TT et de l'allèle T de polymorphisme C677T du gène <i>MTHFR</i> dans la survenue de l'IDM.....	38
Tableau VIII : Effet du génotype CC et de l'allèle C de polymorphisme A1298C du gène <i>MTHFR</i> dans la survenue de l'IDM.....	40
Tableau IX : Résultats de l'association du polymorphisme C677T du gène <i>MTHFR</i> et IDM.....	41
Tableau X : Résultats de l'association du polymorphisme A1298C du gène <i>MTHFR</i> et IDM.....	44

Sommaire

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction..... 01

Partie bibliographique

Chapitre I : Infarctus du myocarde

1- Anatomie et physiologie générale de l'appareil cardiovasculaire..... 03

1-1 Cœur humain..... 03

2- Vascularisation du cœur..... 04

2-1 Artères coronaires..... 04

3- Maladies cardiovasculaire..... 05

3-1 Infarctus du myocarde..... 05

4- Epidémiologie..... 07

4-1 Pays à revenu élevé..... 07

4-2 Pays à revenu faible ou intermédiaire..... 08

5- Facteurs de risque..... 08

5-1 FDR constitutionnels..... 08

5-1-1 Sexe..... 08

5-1-2 Age..... 09

5-1-3 Antécédents familiaux et hérédité..... 09

5-2 FDR modifiable..... 09

5-2-1 Tabagisme.....	09
5-2-2 Hypertension artérielle	10
5-2-3 Diabète.....	10
5-2-4 Obésité.....	10
5-2-5 Dyslipidémies.....	11
5-2-5-1- Hypercholestérolémie.....	11
5-2-5-2- HyperLDLémie.....	11
5-2-5-3- HypoHDLémie.....	12
5-2-5-4- Hypertriglycéridémie.....	12
5-3 Autres Facteurs.....	13
5-3-1 Facteurs génétique.....	13
5-3-2 Homocystéine.....	13
5-3-3 Alcoolisme.....	14
5-3-4 Sédentarité.....	14
5-3-5 Facteurs thrombogénique.....	14
5-3-6 Facteurs nutritionnels	14
5-3-7 Facteurs psychosociaux et environnementaux.....	15
5-3-8 CRP.....	15
6- Étiologie.....	15
6-1 Athérosclérose coronaire.....	15
6-2 Coronaropathie non athéroscléreuse.....	16
7- Physiopathologie de l'IDM.....	16
7-1 Genèse de la Plaque d'athérome	16
7-2 Processus évolutif et rupture de la plaque.....	18

7-3 La formation du thrombus	18
8- Symptômes de l'IDM.....	19
9- Diagnostic de l'IDM.....	19
10- Traitements de l'IDM.....	19
11- Prévention.....	20

Chapitre II : Gène de la *MTHFR*

1- Protéine MTHFR.....	21
1-1 Structure de la protéine MTHFR.....	21
1-2 Fonction de la protéine MTHFR.....	22
2- Gène de la <i>MTHFR</i>.....	23
2-1 Localisation et structure du gène <i>MTHFR</i>	23
3- Polymorphisme de la <i>MTHFR</i>.....	24
3-1 Polymorphisme C677T de la <i>MTHFR</i>	24
3-2 Polymorphisme A1298C de la <i>MTHFR</i>	25
3-3 Autres polymorphismes du gène <i>MTHFR</i>	25
4- Polymorphisme C677T et hyperhomocystéinémie.....	25
5- <i>MTHFR</i> et pathologies.....	26

PARTIE PRATIQUE

Patients et méthodes

1- Méta-analyse.....	27
1-1 Définition.....	27
1-2 Principe.....	27
2- Méthodologie.....	28

2-1 Stratégie de recherche.....	28
2-2 Sélection des études.....	29
2-3 Extraction des données.....	29
3- Analyse statistique.....	30
3-1 Calcul de l'Odds ratio.....	30
3-2 Intervalle de confiance (IC).....	31
3-3 Choix de la valeur « <i>p value</i> ».....	32
3-4 Équilibre de Hardy-Weinberg (HWE).....	32

RÉSULTATS ET DISCUSSION

1- Caractéristique des études incluses.....	33
2- Répartition des fréquences génotypiques et alléliques dans les études de la méta-analyse.....	35
3- Effet des polymorphismes d'études dans l'IDM.....	38
4- Résultat de la méta-analyse.....	41
4-1 Biais de publication.....	46
5- Discussion.....	48
Conclusion et perspectives.....	52
Références bibliographiques.....	54
Webographie.....	66
Résumés.	

Introduction

Introduction

Les maladies cardiovasculaires (MCV) ont joué un rôle dévastateur sur la vie humaine pendant de nombreuses années en tant que l'une des principales causes de décès et d'invalidité dans le monde entier, en particulier dans les pays à revenu intermédiaire ou à faible revenu, selon les rapports de l'Organisation mondiale de la santé en 2019 l'infarctus du myocarde (IDM) représente 85 % de tous les MCV patients (**WHO, 2019**).

L'athérosclérose est la principale cause d'IDM, qui se produit lorsque le flux sanguin vers le cœur est fortement réduit ou bloqué. Elle est souvent causée par une accumulation de plaque dans les artères du cœur (artères coronaires), et parfois celles-ci peuvent se rompre et former un caillot qui bloque la circulation sanguine (**Perlemuter et al., 2005**). De nombreux facteurs de risque (FDR) peuvent augmenter son incidence, tels que la dyslipidémie, le diabète, l'hypertension artérielle, l'obésité, le tabagisme, le manque d'activité physique et les facteurs environnementaux et psychologiques, aussi des FDR constitutionnels tels que l'âge, le sexe et les antécédents familiaux. Les risques résiduels sont attribués à des facteurs génétiques (**Le Foll et al., 2022**).

La susceptibilité génétique peut être causée par des mutations et des polymorphismes dans une variété de gènes qui sont principalement impliqués dans la coagulation sanguine, la régulation de la pression artérielle, le métabolisme des graisses, du glucose et de l'homocystéine (**Yang et al., 2022**).

Diverses études d'association ont tenté d'identifier des variantes génétiques qui contribuent à l'IDM, dont le gène 5,10-méthylène tétrahydrofolate réductase (*MTHFR*) (**Liew et Gupta, 2015**), qui a fait l'objet d'une attention particulière pour son implication dans l'hyperhomocystéinémie, qui à son tour est associée à un risque accru d'IDM (**Williams et Schalinske, 2007**).

La MTHFR, représente l'enzyme clef du métabolisme des folates. Elle catalyse la réduction irréversible du 5,10-méthylène tétrahydrofolate en 5-méthyl tétrahydrofolate (**Liew et Gupta, 2015**). Ce dernier substrat constitue, d'une part, la forme biologique circulante et majeure des folates et, d'autre part, le donneur de carbone pour la reméthylation de l'acide aminé soufré (homocystéine) en acide aminé essentiel (méthionine) (**Bezerra et al., 2021**).

Les variantes de séquence d'ADN les plus étudiés du gène *MTHFR*, les polymorphismes C677T et A1298C, sont parmi les causes génétiques les plus courantes d'hyperhomocystéinémie et de susceptibilité accrue à la coagulation (**Afedo et al., 2020**).

La plupart des preuves indiquent un effet négatif des deux derniers sur un risque accru de maladie cardiovasculaire, mais l'effet sur le risque d'IDM n'est toujours pas clair.

Notre modeste travail de recherche consiste en une méta-analyse regroupant toutes les études potentiellement éligibles faites dans le but d'obtenir un jugement bien précis de l'association du polymorphisme C677T et A1298C de la *MTHFR* et le risque d'IDM.

Pour cela nous sommes assignés les objectifs suivants :

- ✓ Une recherche bibliographique actualisée sur l'IDM (anatomie, histologie et épidémiologie, facteurs de risque, symptômes, dépistage et traitements), et sur le gène *MTHFR* (Structure, fonction, localisation, les polymorphismes et la relation entre les maladies).
- ✓ Réaliser une étude génétique de type méta-analyse visant à mieux préciser l'effet des polymorphismes C677T et A1298C du gène *MTHFR* sur le développement de l'IDM.
- ✓ Confronter les résultats obtenus avec les données de la littérature.

Partie

Bibliographique

Chapitre I : Infarctus du myocarde

1- Anatomie et physiologie de l'appareil cardiovasculaire

Le système cardiovasculaire se divise en trois composantes ; le sang, le cœur et les vaisseaux sanguins. Il fait circuler le sang pour qu'il apporte l'oxygène et les nutriments vers les cellules et en évacue les déchets, ce qui permet le maintien du métabolisme général. Le cœur sert de pompe pour la circulation et les vaisseaux sanguins véhiculent le sang dans l'organisme. (Tortora et Derrickson, 2009).

1-1- Cœur humain

Le cœur est un organe musculaire creux qui assure la circulation sanguine en pompant le sang vers les vaisseaux sanguins et les cavités d'une façon rythmique et est constitué de cavités et de valves (Tortora et Derrickson, 2009). Le cœur est divisé verticalement en 2 parties : le cœur droit et le cœur gauche qui communiquent entre elles et est divisé horizontalement en 2 oreillettes en haut et 2 ventricules en bas (N'guyen et Bourouina, 2008). Une valve cardiaque est un élément du cœur séparant les différentes cavités et empêchant le sang de refluer dans le mauvais sens. Un cœur contient quatre valves (Tortora et Derrickson, 2007 ; Marieb et Hoehn, 2010) (figure 1).

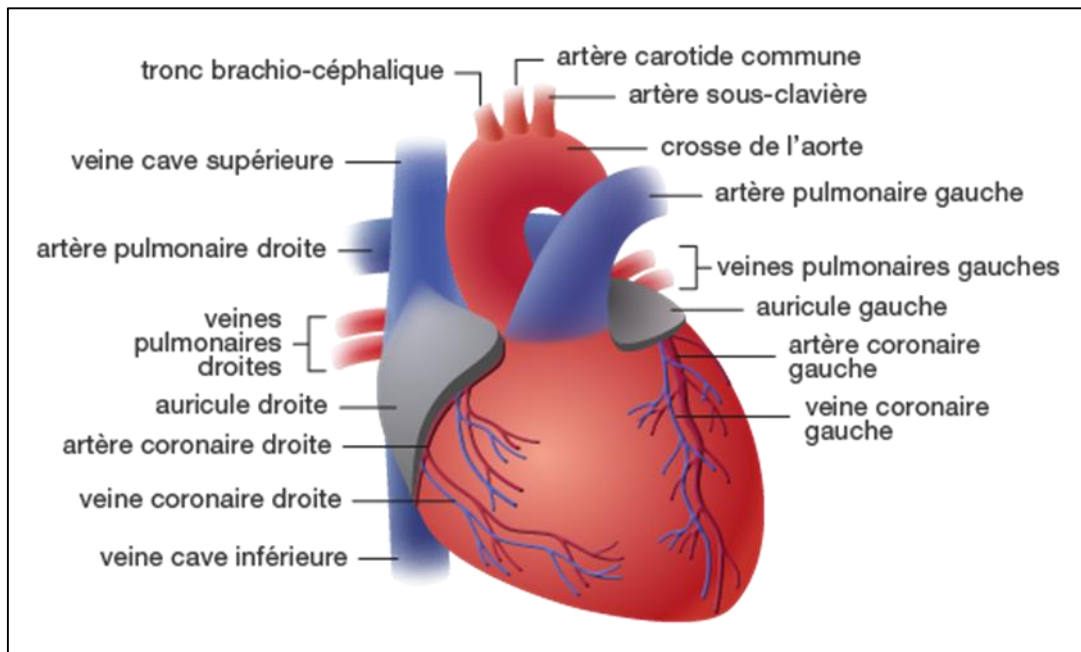


Figure 01 : Anatomie du cœur (<https://www.ummt0.dz/>)

2- Vascularisation du cœur

Il existe cinq grands types de vaisseaux sanguins : les artères, les artérioles, les capillaires, les veinules et les veines (Tortora et Derrickson, 2007). Nous nous sommes intéressés aux artères coronaires reliées à notre sujet.

2-1- Artères coronaires

Les artères transportent le sang depuis le cœur jusqu'aux autres organes. La paroi des artères est constituée de trois tuniques distinctes de l'intérieur vers l'extérieur, successivement l'intima, la média et l'adventice (Veinot *et al.*, 2001).

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

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

Adventice : c'est la tunique externe (Tortora et Derrickson, 2007 ; Marieb et Hoehn, 2010) (figure 2).

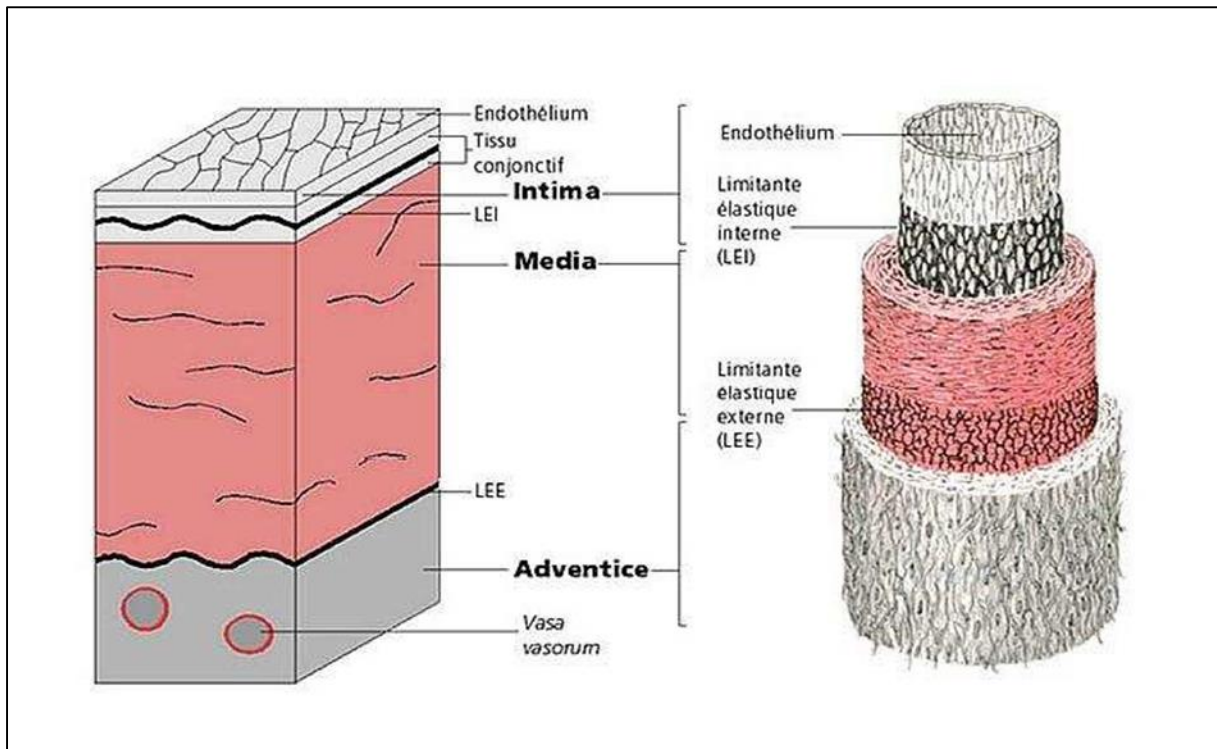


Figure 02 : Structure de la paroi artérielle

<http://www.123bio.net/revues/jleoni/1chap2.html>

3- Maladies cardiovasculaires

Les MCV englobent plusieurs types de troubles de l'appareil circulatoire, soit les maladies congénitales, ischémiques ou coronariennes, les maladies cérébro-vasculaires et vasculaires périphériques ainsi que l'insuffisance et le rhumatisme cardiaque. La maladie ischémique ou coronarienne est la MCV la plus répandue. Elle touche les vaisseaux sanguins qui irriguent le muscle cardiaque. La maladie cérébro-vasculaire est un problème au niveau de la circulation sanguine dans les vaisseaux du cerveau alors que la maladie vasculaire périphérique affecte principalement les vaisseaux qui alimentent les bras et les jambes. L'insuffisance cardiaque survient lorsque le cœur ne pompe pas suffisamment de sang pour atteindre le niveau de circulation sanguine nécessaire aux besoins énergétiques du corps. Le rhumatisme cardiaque est une maladie infectieuse qui affecte les articulations et les valvules cardiaques alors que la maladie congénitale est une malformation du cœur qui découle d'une anomalie présente à la naissance (**Benjamin *et al.*, 2018**).

3-1- Infarctus du myocarde

L'infarctus du myocarde est l'une des principales complications de l'athérosclérose coronarienne, les experts le définissent comme la mort ou la nécrose du muscle cardiaque ou de zones plus ou moins étendues du muscle cardiaque (**Perlemuter *et al.*, 2005**). En raison du manque d'oxygène, les cardiomyocytes de cette zone ne peuvent plus se contracter et meurent en quelques heures. Le terme infarctus aigu du myocarde doit être utilisé lorsqu'il existe des preuves de nécrose myocardique dans un contexte clinique d'une ischémie myocardique aiguë (**Machecourt, 2002**).

L'IDM peut entraîner la mort immédiate, ou au contraire être asymptomatique, ou encore se manifester sous sa forme la plus classique, avec dans ce cas des signes cliniques plus ou moins importants (**Dagher, 2005**).

Sur la base de l'étiologie et la circonstance, il existe cinq classifications différentes de l'IDM résumé dans le tableau 1 (**Braunwald *et al.*, 2000**) (figure 3).

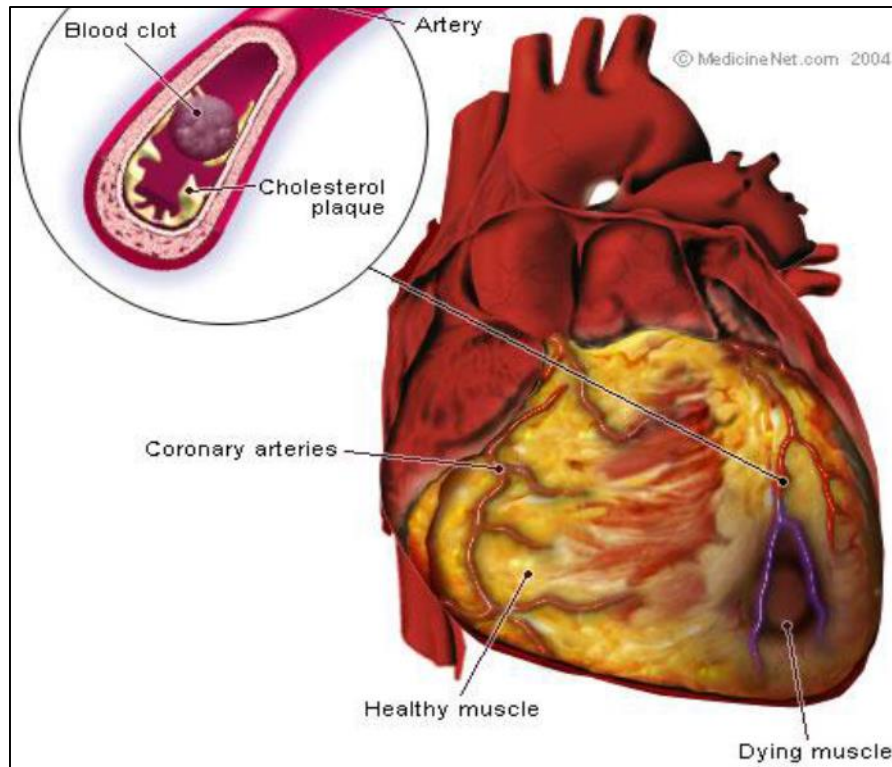


Figure 03 : Infarctus du myocarde www.medicinenet.com/heart_attack/article.htm

Tableau 1 : Les types d'infarctus de myocarde (Thygesen *et al.*, 2012).

Type 1	IDM spontané en rapport avec une ischémie liée à une lésion coronaire telles une érosion ou une rupture de plaque, une dissection ou une fissure
Type 2	IDM secondaire à une ischémie liée à un déséquilibre entre les apports et les besoins en oxygène (spasme coronaire, anémie, hypotension par exemple)
Type 3	Mort subite cardiaque avec des signes cliniques et électriques d'ischémie où la constatation d'un thrombus à la coronarographie ou à l'autopsie, mais survenant avant que les dosages enzymatiques ne soient réalisés
Type 4	4a : IDM associé à un geste d'angioplastie ; 4b : IDM associé à une thrombose de stent documenté par angioplastie ou à l'autopsie
Type 5	Lié à une intervention de pontage coronaire moins de 48 h après l'intervention index

4- Épidémiologie

Les maladies cardiovasculaires sont l'une des principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde.

En 2019, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a déterminé le taux de mortalité par MCV à 17,9 millions de personnes, soit environ 32 % de tous les décès dans le monde, et 85 % d'entre eux étaient dus à des crises cardiaques et à des accidents vasculaires cérébraux (AVC).

On estime que 7,4 millions de décès étaient dus à une maladie coronarienne et 6,7 millions à un AVC (WHO, 2019). Les estimations de l'incidence des MCV dans le monde varient selon deux critères :

4-1- Pays à revenu élevé

Ce sont les pays de l'Organisation de coopération et du développement (OCDE) malgré le développement économique, culturel et sanitaire, les MCV représentent un tiers de tous les décès (Lopez, 2021), les taux de mortalité ont chuté par crises cardiaques avec une baisse moyenne de 45 % depuis l'an 1990 (OCDE, 2015).

Les taux de mortalité dans et à travers la région européenne sont estimés à environ 60 millions de décès par an chez les personnes de moins de 70 ans, en raison des MCV, en particulier l'IDM (Townsend *et al.*, 2022).

Au Japon, environ 35 décès pour 100 000 habitants sont observés en raison de l'arrêt du flux sanguin vers le cerveau (OCDE, 2015) (figure 4).

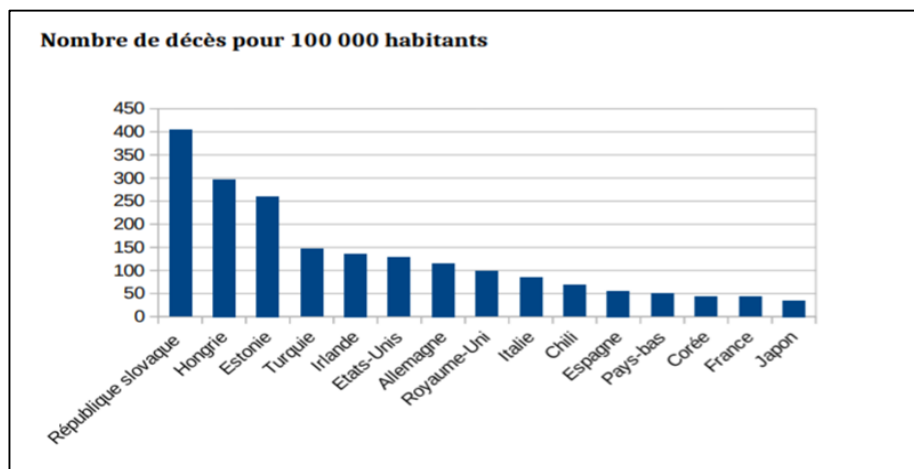


Figure 04 : Décès imputés à l'infarctus du myocarde dans les pays l'OCDE (Lopez, 2021).

4-2- Pays à revenu faible ou intermédiaire

Appelés pays sous-développés ou en développement ou encore pays du tiers-monde, ils représentent plus des trois quarts des décès dus aux MCV, notamment les arrêts cardiaques et les IDM, en raison du manque d'établissements de santé et de soins, en particulier du faible niveau de sensibilisation qui augmenterait le degré des facteurs de risque (**WHO, 2019**).

En 2017, le taux de mortalité au Moyen-Orient et en Afrique du Nord était estimé à 26,5 %, soit 89 331 000 décès (**Bousof et al., 2019**).

En Algérie, les maladies chroniques représentent 57 % des décès. Les MCV, notamment l'IDM, sont toujours considérées comme étant en tête de la mortalité la plus élevée, avec un taux de 34 % par an, parmi eux, 36 % chez les hommes et 31 % chez les femmes, selon les chiffres de l'Institut National de Santé Publique (INSP) (**APS, 2017**).

À partir des statistiques de l'hôpital de Sétif entre 2015 à 2018, environ 6886 patients ont été admis au service de cardiologie en raison d'IDM, avec un taux de mortalité d'environ 5 % (**Bousof et al., 2019**). Le nombre de décès était de 42 528 en 1990, pour atteindre 79 389 en 2017 (**Bousof et al., 2019**).

Selon Raiah et al. (**2020**), le taux de mortalité à ce jour est de 8 % par an chez les adultes.

5- Facteurs de risque

5-1- FDR constitutionnel

5-1-1- Sexe

L'incidence des maladies cardiovasculaires chez les femmes avant la ménopause est inférieure à celle des hommes, en raison de différences génétiques, car le chromosome X joue un rôle important dans le système immunitaire et le système cardiovasculaire (**Townsend et al., 2022**). L'hormone œstrogène contribue à la souplesse des artères et donc à leur réduction. Cependant, ce pourcentage diminue progressivement après la ménopause et devient plus sensible à certains FDR comme le tabagisme, l'obésité, l'hypertension artérielle (HTA) et le diabète. Par conséquent, les changements hormonaux augmentent le risque de maladie coronarienne mortelle (**Bridget, 2020**).

5-1-2- Age

Les risques d'IDM apparaissent précocement et augmentent avec l'âge et varient selon les caractéristiques physiologiques et pathologiques et la plaque sclérotique. La plupart des hommes ayant un IDM sont âgés de plus de 50 ans et chez les femmes plus de 60 ans (**Sagris et al., 2022**), mais après 75 ans, les femmes représentent la majorité des patients (**Dzubur et al., 2019**).

5-1-3- Antécédents familiaux et hérédité

L'apparition précoce de l'IDM est très probablement due à des antécédents familiaux (ATCF) qui augmenteraient le degré de risque. Les ATCF de MCV athéroscléreuse ont été définis comme l'incidence des hospitalisations confirmées ou des décès dus à un IDM, à toute procédure de revascularisation coronarienne ou à un AVC chez les parents au premier degré (parents ou frères et sœurs). L'apparition de la maladie chez des personnes avec ATCF est avant 55 ans pour les hommes et 65 ans pour les femmes (**Wahrenberg et al., 2021**).

Plusieurs études ont lié une prévalence familiale élevée à une prédisposition génétique qui favorise l'apparition précoce de l'athérome coronaire et de ses complications thrombotiques (**Houpe et Jean-Pierre, 2013**).

5-2- FDR modifiable

5-2-1- Tabagisme

Le tabac constitue la plus grande menace pour la santé mondiale et est un facteur de risque majeur pour les maladies non transmissibles (**Basu et al., 2013**). Les décès liés au tabac ont doublé partout dans le monde, en particulier dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, en particulier chez les jeunes, depuis 2000, en raison de maladies chroniques résultant de la dépendance à ce poison à combustion lente, telles que les AVC, les MCV, en particulier l'IDM, diabète, HTA, maladie des gencives et des yeux, maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) et autres maladies mortelles (**Le Foll et al., 2022**). Le tabac affecte tous les stades de l'athérosclérose, de la dysfonction endothéliale aux événements cliniques aigus, et augmente l'inflammation, la coagulation et l'oxydation des LDL (*Low density lipoproteins*), il augmente la dégradation de l'oxyde nitrique, qui affaiblit le myocarde (**Huxly et al., 2010**).

5-2-2- Hypertension artérielle

L'HTA est une maladie chronique dans laquelle la pression artérielle dans les artères augmente, ce qui oblige le cœur à travailler plus fort pour pousser le sang dans les vaisseaux et dépend de la pression systolique et de la pression diastolique, et elle est considérée comme excessive si la pression artérielle dépasse 140/90 mm Hg (**Vasan, 2002**). Elle est associée à une diminution de l'élasticité des veines périphériques, car une augmentation du flux sanguin dans les vaisseaux sanguins entraîne la rupture de plaque d'athérosclérose, ce qui entraîne des complications graves telles qu'un IDM et un AVC, et cela peut être compliqué par hypertrophie ventriculaire gauche, et sa fréquence varie selon le degré d'hypertension (**Zieman et al., 2005**).

5-2-3- Diabète

L'OMS a défini le diabète sucré par un taux élevé de glucose dans le sang. Cette définition peut être due au fait que l'organisme n'est plus en mesure d'absorber son stockage ou de l'utiliser physiologiquement, est confirmé si les taux sanguins de glucose à jeun sont supérieurs ou égaux à 1,26 g/L ou 7 mmol/l (**Djrolo et al., 2012**). Des études récentes ont montré que les personnes atteintes de diabète insulino-résistant de type 2 courent un risque élevé de développer les MCV, car il est considéré comme un facteur de risque indépendant et l'une des causes directes les plus importantes de la formation de caillots, contrairement aux patients diabétiques de type 1, les risques apparaissent surtout après 15 à 20 ans d'évolution (**Nakamura, 2022**). La maladie coronarienne affecte les patients diabétiques tôt et progresse avec l'âge, car ils souffrent de moins de vaisseaux collatéraux en réponse à l'ischémie et ont une plus grande taille de l'infarctus et un risque d'infection plus élevé (**Oktay et al., 2018**).

D'autres études épidémiologiques ont montré que, quel que soit leur âge, les femmes atteintes de diabète sont 3,5 fois plus susceptibles de développer et de mourir de maladies cardiaques et coronariennes, par rapport aux 2,5 fois pour les hommes diabétiques (**Wedisinghe et Perera., 2009**).

5-2-4- Obésité

L'épidémie d'obésité touche actuellement plus de deux milliards de personnes, et pour évaluer l'impact des maladies transmissibles associées à cette épidémie, il dépend exclusivement de l'indice de masse corporelle (IMC) (kg/m²). Les plages sont utilisées pour déterminer la condition : 18,5 à 24,9 pour la normale ; 25 à 29,9 pour le surpoids ; 30 pour l'obésité (**Caballero, 2019**). L'obésité dépend aussi de l'indice de tour de taille qui exprime

l'obésité abdominale (71 cm est normal chez la femme et 84 cm chez l'homme), ces deux indicateurs jouant un rôle majeur dans l'augmentation de l'incidence des MCV et de l'athérosclérose coronarienne (**Flegal et al., 2013**). L'obésité est associée à des facteurs de risque traditionnels et non traditionnels tels que les comportements alimentaires malsains, le mode de vie sédentaire, le manque de sommeil, le stress, la pression artérielle, le diabète, les crises cardiaques, les arythmies et l'insuffisance veineuse des membres inférieurs (**Katta et al., 2021**), le risque de maladie coronarienne augmente de 25 % chez les patients en surpoids et de 64 % chez les personnes obèses par rapport aux personnes normales (**Bondenant et al., 2011**).

5-2-5- Dyslipidémies

Les dyslipidémies regroupent l'ensemble des troubles du métabolisme des lipides. Le cholestérol et les triglycérides sont apportés par l'alimentation, mais il existe aussi une synthèse endogène hépatique. Dans le courant circulatoire, le cholestérol et les triglycérides sont transportés par des particules plus ou moins de grande densité appelées les lipoprotéines (**Bongar et Ferrieres., 2006**).

5-2-5-1- Hypercholestérolémie

C'est un facteur de risque qui augmente les risques de développer une athérosclérose et donc des MCV, et est dû à une augmentation du taux de cholestérol dans le sang, c'est-à-dire s'il dépasse 2,4 g/l (**Luo et al., 2020**).

L'hypercholestérolémie familiale (HF) est une maladie génétique fréquente qui provoque une augmentation précoce et sévère du taux de cholestérol sanguin due à des mutations génétiques : pour les formes autosomiques communes dans les gènes PCSK9, APOB et CDCR ou dans APOE et LDLRAP1 pour les formes autosomiques récessives (**Abifadel et Boileau., 2023**). L'HF se caractérise par des taux élevés de LDL-C entraînant des dépôts extravasculaires, xanthomes, xanthomatoses, tendineux, cutanés, cornéens et vasculaires entraînant une athérosclérose progressive et une augmentation de la morbidité et de la mortalité (**Ison et al., 2014**).

5-2-5-2- HyperLDLémie

Elle se définit par une augmentation du taux de LDL, qui joue un rôle dans le transport du cholestérol du foie vers les cellules graisseuses et est utilisé comme composant membranaire (**Carr et al., 2019**). Lorsque son taux dépasse la normale (chez l'enfant, LDL-C > 1,6 g/l, et chez l'adulte LDL-C > 1,9 g/l), le cholestérol s'accumule à l'intérieur de la paroi artérielle et

s'oxyde, provoquant une inflammation qui à son tour entraîne l'apparition d'une plaque sclérotique, puis une ischémie en favorisant l'obstruction des artères (**Goldberg et al., 2011**).

5-2-5-3- HypoHDLémie

Les HDL (*High Density Lipoproteins*) jouent un rôle important dans la prévention de l'athérosclérose et sont considérées comme un FDR si C-HDL < 0,35 g/l c'est-à-dire à l'état normal est : C-HDL < 0,40 g/l chez l'homme et < 0,5 g/l chez la femme (**Yin et al., 2012**). Les HDL sont impliquées dans le transfert inverse du cholestérol des tissus vers le foie, et son activité est associée à plusieurs fonctions : en tant qu'antioxydant (modification oxydative des LDL), en tant qu'anti-inflammatoire en inhibant l'expression des molécules d'adhésion (inhibition de l'adhésion des lymphocytes T et des monocytes du système vasculaire à l'endothélium et leur migration vers les foyers d'athérosclérose) et comme anticoagulant qui est associé à l'inhibition de la coagulation sanguine et à l'inhibition de l'activation plaquettaire (**Lampka et al., 2022**).

5-2-5-4- Hypertriglycéridémie

Les triglycérides (TG) sont des macromolécules non polaires à faible solubilité dans le sang qui nécessitent des lipoprotéines pour la circulation (**Hernandez et al., 2021**). Leurs niveaux sont affectés par une combinaison de facteurs environnementaux et génétiques et sont considérés comme un FDR d'athérosclérose si l'hyperTG > 2 g/L qui sont causées par une surproduction et une altération de la clairance des lipoprotéines riches en TG et des VLDL (*Very low density lipoprotein*)(**Packard et al., 2020**), il a été établi un lien entre l'indice triglycéride-glucose (TyG) et le rapport des TG au cholestérol des HDL (TG/HDL-C), deux indicateurs de substitution de la résistance à l'insuline pour prédire les MCV (**Che et al., 2023**).

Plusieurs études ont montré une association significative entre la dyslipidémie et la maladie à virus COVID-19 en fonction de la gravité de l'infection, et d'autres ont décrit lors du diagnostic des patients COVID-19 une diminution progressive des C-LDL et C-HDL totaux, en plus de cela la concentration des TG/HDL-C et les lipoprotéines résiduelles (RLP) indiquent un trouble du métabolisme des lipides et donc doublent le risque d'athérosclérose et de MCV (**Faber et al., 2022**).

5-3- Autres Facteurs

5-3-1 Facteurs génétiques

Ces derniers temps, des progrès significatifs ont été réalisés dans la compréhension des fondements génétiques de la maladie coronarienne et de l'IDM.

Les chercheurs impliqués dans l'Européen Cardiogénique Consortium ont identifié avec succès une nouvelle section du génome humain située sur le chromosome 6, cette zone abrite diverses variations génétiques qui augmentent le risque d'IDM. Parmi les gènes identifiés, deux codent pour des lipoprotéines qui jouent un rôle incertain dans l'IDM, bien qu'elles soient impliquées dans le métabolisme du cholestérol (**Tregouet *et al.*, 2009**).

D'autres études ont montré l'identification de 4 gènes sensibles aux MCV :

LTA : codant pour la cytokine lymphotoxine alpha, situé sur le chromosome 6p21.3 relié à l'IDM.

LGALS2 : codant pour la galectine-2, situé sur le chromosome 22q12-q13 relié à l'IDM.

ALOX5AP : codant pour la protéine activatrice de la 5-lipoxygénase impliquée dans la synthèse de puissants leucotriènes pro-inflammatoires situé sur le chromosome 13q12-13 pour l'IDM et l'AVC.

PDE4D : codant pour la phosphodiesterase 4D, situé sur le chromosome 5q12 pour l'AVC ischémique (**Wang, 2005**).

5-3-2 Homocystéine

L'homocystéine (Hcy) est un acide aminé sulfuré produit par le catabolisme de la méthionine ou de la cystathionine. Hcy a été décrite comme un facteur de risque et de gravité des maladies thromboemboliques veineuses et des maladies artérielles athérosclérotiques telles que les maladies coronariennes ou AVC ischémiques (**Cacciapuoti *et al.*, 2011**).

Hcy est souvent associée à de faibles concentrations de vitamines B, en particulier d'acide folique, qui lui-même peut avoir des effets délétères sur les vaisseaux sanguins (**Herpin *et al.*, 2003**).

La limite recommandée pour l'homocystéine est de l'ordre de 10 à 16 mmol/l (**Ruiz *et al.*, 2002**).

5-3-3- Alcoolisme

Il existe une grande controverse sur la relation entre la consommation d'alcool et les MCV. Beaucoup d'études ont trouvé une relation inverse entre la consommation modérée d'alcool et la survenue d'événements coronariens. Cette relation a été observée avec une consommation légère et modérée (ne dépasse pas 15 verres par semaine chez les hommes et pas plus de 8 verres par semaine chez les femmes) (**Biddinger *et al.*, 2022**). La morbidité et la mortalité ont été réduites d'environ 30 % (**Carando *et al.*, 2008**). Les estimations dose-réponse du risque à différents niveaux de consommation d'alcool n'ont pas encore été pleinement évaluées (**Estruch et Lamuela-Raventos., 2010 ; Masip et Germà Lluch., 2021**).

5-3-4 Sédentarité

Le terme sédentarité est actuellement associé à un manque d'activité physique. L'exercice physique régulier peut non seulement améliorer la capacité fonctionnelle des patients, mais aussi les aider à corriger les FDR, réduisant ainsi la morbidité et la mortalité chez les patients atteints de maladie coronarienne (**Lavie *et al.*, 2019**). Il a été prouvé dans des études menées sur des patients après un IDM que leur retour à un schéma stable contribue à un taux de mortalité plus élevée par rapport aux patients qui maintiennent la réadaptation physique en pratiquant des activités cardiorespiratoires (**Benamer *et al.*, 2011 ; Mehta *et al.*, 2020**).

5-3-5 Facteurs thrombogénique

Ces dernières années, un grand nombre de facteurs prothrombotiques ont été individualisés : notamment le fibrinogène et le facteur VII, qui ont été désignés comme FDR de l'IDM. Le nombre de globules blancs et les concentrations de facteur Von Willebrand sont également associés à un risque accru de maladie coronarienne, tout comme l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1 (PAI-1), qui est donc antifibrinolytique. Il a été démontré que le traitement antiplaquettaire réduit l'IDM récurrent et la mortalité cardiaque chez les patients atteints d'une maladie coronarienne préexistante (**Thibodeau-Jarry *et al.*, 2013**).

Il est maintenant clairement démontré que le fibrinogène et le cholestérol sont de puissants prédicteurs du risque cardiovasculaire (**Elise *et al.*, 2015**).

5-3-6 Facteurs nutritionnels

Le régime alimentaire est un déterminant important du risque de maladie coronarienne. Les caractéristiques alimentaires caractérisées par une consommation plus élevée de légumes,

de fruits, de noix, de céréales, de légumineuses, d'huile d'olive et de pommes de terre étaient associées à une mortalité toutes causes confondues plus faibles dans un groupe de 7 216 participants à risque élevé de MCV en 2014 (0,59 ; IC à 95 % : 0,40-0,88) (**Gonzalez et al., 2014**). Une forte association entre la mortalité coronarienne et la consommation de graisses saturées a également été rapportée (**Williams et al., 2013**).

5-3-7 Facteurs psychosociaux et environnementaux

Plusieurs aspects du comportement (anxiété, dépression, stress, etc.) sont associés à la coronaropathie. Un statut socio-économique inférieur est associé à une mortalité globale et coronarienne plus élevée dans la plupart des pays (**Herpin et al., 2003**).

Dans plusieurs études, la neurodépression survenue après un IDM était associée à un risque accru de récurrence d'IM et de mortalité, quelle que soit la gravité de la maladie (**Yvette et al., 2010**).

Le stress psychosocial affecte la pathologie cardiaque en motivant ou exacerbant d'autres FDR biologiques ou comportementaux, en déclenchant des dysfonctionnements endothéliaux, des phénomènes inflammatoires et procoagulants et en favorisant les modifications épigénétiques (**Andre et al., 2012**).

5-3-8 CRP

La relation entre la concentration de protéine C-réactive (CRP), marqueurs et activateurs de l'inflammation et de l'IDM ; décrits dans de nombreuses études épidémiologiques. Taux de CRP > 1,5 mg/l chez les hommes en bonne santé (> 3,8 mg/l chez les femmes ménopausées) augmente le risque cardiovasculaire. De même, les taux de CRP > 3 mg/l sont augmentés chez les patients atteints de maladie coronarienne et récurrence (**Herpin et al., 2003**).

6- Étiologie

La principale cause de l'IDM est l'athérosclérose, et elle contribue également aux AVC.

6-1- Athérosclérose coronaire

Le mot « athérosclérose » dérive du grec *athéra* (bouillie) et *scléros* (durcissement) (**Stary et al., 1995**). Elle consiste en une association variable de remaniement des artères de gros et moyen calibre, en 1958 l'OMS a défini l'athérosclérose comme une « association variable de remaniements de l'intima des artères de gros et moyen calibre consistant en une

accumulation locale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissu fibreux et de dépôts calcaires ; le tout s'accompagnant de modifications de la média » (**Bonnet, 2005**).

6-2- Coronaropathie non athéroscléreuse

Il s'agit le plus souvent d'un IDM inaugural sans un passé d'angor sur une artère coronaire saine. Plusieurs mécanismes ont été proposés : spasme coronaire, disparition précoce du caillot sur une lésion pariétale minime, tabac, association pilule/tabac chez la femme, anomalie de naissance d'une artère coronaire avec une anatomie et un cheminement anormal, polyglobulie, thrombocythémies, lésions post-radiothérapie, dyslipidémies familiales (hypercholestérolémie homozygote), traumatismes coronaires, syphilis... (**Dagher, 2005 ; Perlemuter et al., 2005**).

7- Physiopathologie de l'IDM

L'IDM est un syndrome coronarien aigu associé à l'occlusion d'un vaisseau coronaire, d'une ischémie myocardique sévère puis d'une nécrose (**Benamer et al., 2011**).

Le principal phénomène physiologique et pathologique est la rupture d'une plaque d'athérome suivi par la formation d'un thrombus occlusif (**Beliveau et Cote., 2005**).

7-1- Genèse de la Plaque d'athérome

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

- **Le corps lipidique** (athérome) au centre de la plaque. Les lipides sont localisés à l'intérieur de monocytes et de macrophages spumeux.
- **Une chape fibreuse** (sclérose) entourant le corps lipidique, faite de CML et de collagène (**Machecourt, 2002 ; Zohra, 2016**) (figure 5).

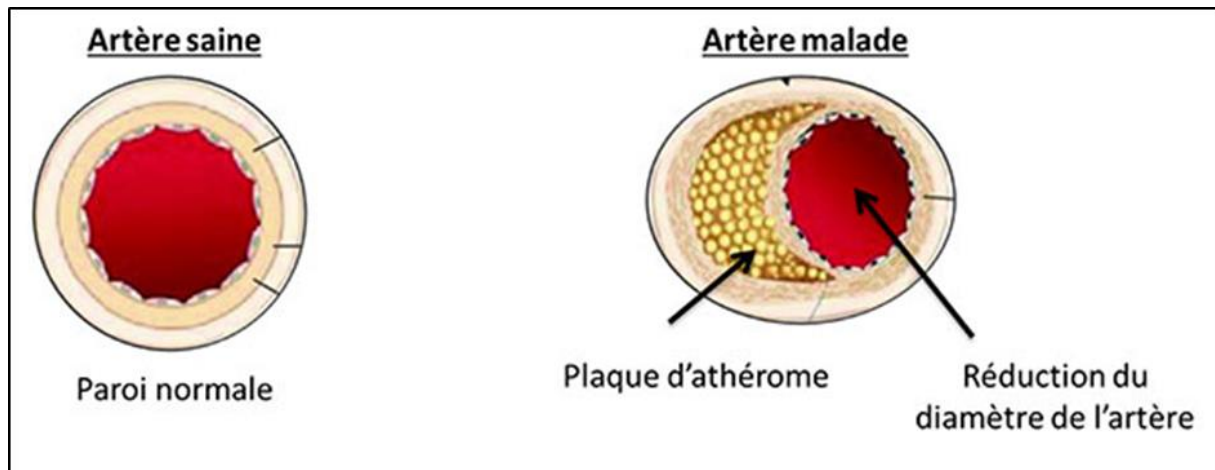


Figure 05 : Plaque d'athérome (Deville, 2011).

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

- Pénétration passive et accumulation des lipoprotéines de basse densité (LDL-Cholesterol) dans l'intima suivie par l'oxydation de ces LDL, sous l'action de différents mécanismes enzymatiques et non enzymatiques (Bonnet, 2005).
- Activation des cellules endothéliales secondairement à la présence de LDL oxydé ce qui favorise l'adhésion des monocytes à l'endothélium et la pénétration de ces dernières dans l'endothélium et leurs transformations en macrophage.
- Formation de cellules spumeuses à partir de macrophages et de CML.
- Les dommages causés à l'endothélium mènent à l'activation et la prolifération des CML et la migration des cellules du média vers l'endothélium.
- Les CML acquièrent un phénotype sécrétoire en synthétisant des facteurs de croissance, du collagène, des fibres élastiques et des protéoglycanes à forte affinité pour les LDL oxydés (Masson, 2022).
- Par ailleurs une organisation du tissu conjonctif, de graisse, de CML et des cellules spumeuses contribue à l'élaboration des stries lipidiques qui correspondent à une assise de la plaque athéromateuse.
- Les lipides se regroupent pour former un centre athéromateux. Et qui va progressivement se couvrir d'une chape fibreuse ou fibromusculaire constituée par les CML, du collagène, d'élastine et de protéoglycanes.
- Ainsi se forme une véritable plaque d'athérome avec un centre lipidique et sa chape fibreuse (Pélissier, 2012 ; Masson, 2022).

7-2- Processus évolutif et rupture de la plaque

Les plaques d'athérome se développent sur de nombreuses années, principalement au niveau des bifurcations artérielles.

Plusieurs facteurs aboutissent à la rupture de la plaque, tels que les facteurs extrinsèques (poussée hypertensive artérielle ou un stress important) et des facteurs intrinsèques appelés « vulnérabilité de la plaque », il s'agit de l'interféron γ (INF γ) et les métalloprotéines (MMPs) secrétées essentiellement par des macrophages et autres cellules de la plaque (Amarenco *et al.*, 2001).

La rupture de la plaque d'athérosclérose expose les composants sous-endothéliaux (collagène, fibronectine, vitronectine, etc...) aux plaquettes circulantes, déclenchant des mécanismes d'adhésion puis d'agrégation conduisant à la formation d'un thrombus plaquettaire intracoronaire occlusif (Bauters, 2000 ; Perlemuter, 2005) (figure 6).

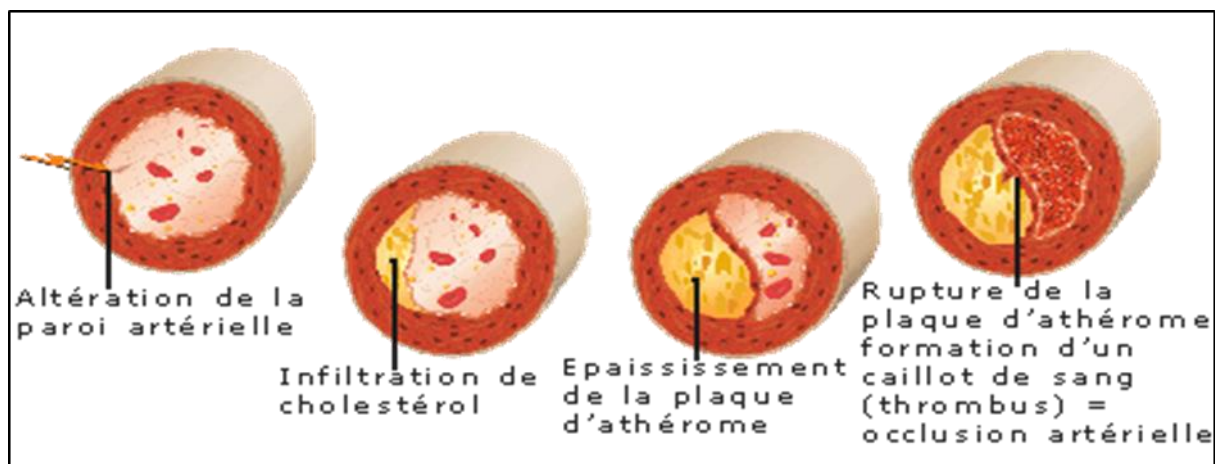


Figure 06 : Évolution de la plaque d'athérosclérose (Machecourt, 2005).

7-3- La formation du thrombus

Le thrombus peut être occlusif et provoque un infarctus aigu ou s'organiser progressivement en une lésion fibrique réduisant considérablement la section de l'artère (Hennen, 2001). L'occlusion brutale d'une artère coronaire entraîne un déséquilibre entre les besoins tissulaires en oxygène et l'apport de sang artériel (Descamps *et al.*, 2012). Il en résulte une ischémie myocardique. Si cette dernière dépasse les 30 minutes, le processus de nécrose myocardique irréversible débute : il s'agit de l'IDM (Beaufils, 2000).

8- Symptômes de l'IDM

La caractéristique clinique de l'IDM est une oppression thoracique prolongée, le patient ressentira des douleurs dorsales très sévères et une apparition soudaine, ce qui se traduit par un sentiment d'anxiété, c'est une douleur constrictive que la personne ressent comme si sa poitrine était prise dans un barrage. La douleur peut irradier des bras, de la mâchoire, des épaules et de la gorge. C'est une douleur qui va se prolonger dans le temps (au moins 20 minutes) (**Perlemuter et al., 2015**).

D'autres signes cliniques peuvent être associés à ces douleurs, des signes gastro-intestinaux (hoquet, nausées et vomissements), des signes respiratoires (dyspnée, essoufflement) et des signes généraux (fièvre, pâleur et fatigue extrême).

L'examen clinique sera important pour rechercher d'éventuelles complications à réaliser avec un cathétérisme cardiaque, pour mesurer une tension artérielle souvent élevée à la phase aiguë, et pour rechercher des signes de fissures pulmonaires de stagnation droite (**koszutski et al., 2018**).

9- Diagnostic de l'IDM

Le diagnostic de l'IDM aigu se base sur des critères simples, principalement la douleur angineuse prolongée trinitro-résistante et les modifications électrocardiographiques sur l'ECG, ce qui permet suffisamment la mise en marche du traitement adéquat. Le diagnostic peut être rapidement confronté par la mise en évidence à l'échocoeur transthoracique de trouble de la cinétique de la paroi ventriculaire et par l'élévation des marqueurs biochimiques comme la créatine phosphokinase (cpk), la myoglobine, troponine et sa cinétique (**Theroux et al., 1998 ; Roffi et al., 2016 ; Huitema et al., 2019 ; Alrumayh et al., 2022**).

Le diagnostic peut être complété par des techniques d'imagerie difficiles à réaliser en urgence comme (scintigraphie du myocarde, IRM sachant que souvent l'angiocoronarographie est le meilleur inventaire des lésions coronaires et ventriculaires gauches (**Van De Werf et al., 2008 ; Sanguinetti et al., 2020**).

10- Traitements de l'IDM

Le traitement de l'IDM comprend des comprimés d'aspirine, un médicament antiplaquettaire puissant à action rapide qui réduit la mortalité de 20 % (**Ittaman et al., 2014**) et des injections de médicaments thrombolytiques, pour dissoudre le caillot dans l'artère et

rétablir le flux sanguin, tels que l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA), la streptokinase ou la kinase urinaire (**Lu et al., 2015 ; Rivera-Bou et Chersich, 2016**).

Au cours de, l'IDM, les bêtabloquants réduisent la consommation d'oxygène, la fréquence cardiaque, la pression artérielle et la contractilité myocardique, prévenant ainsi les effets indésirables des catécholamines, qui ont des effets toxiques et dérégulés sur le métabolisme myocardique. Ils ont également un effet positif sur la distribution du myocarde. Ces actions réduisent le flux sanguin ou préviennent les crises cardiaques (**Khadse et al., 2020 ; Ojha et Dhamoon, 2022**). D'autres médicaments peuvent être utilisés selon les cas tels que les dérivés nitrés, glycéryle et insuline (**Klein et Visser, 2010 ; Hauerslev et al., 2018**).

11- Prévention

Pour prévenir l'IDM, certaines mesures doivent être prises, comme l'arrêt du tabac, le contrôle du poids, le traitement de l'hypertension et du diabète, une activité physique modérée aura des bénéfices significatifs (moins de stress, élévation du cholestérol HDL), et éventuellement une bonne combinaison lipidique de diététique (faibles graisses) avec une thérapie aux statines éprouvée, y compris l'hypercholestérolémie (**Amara, 2008**).

Chapitre II

Gène de la *MTHFR*

1- Protéine MTHFR

1-1- Structure de la protéine MTHFR

Chez l'homme, la structure de la protéine 5,10-méthylène-tétrahydrofolate-réductase (5,10-MTHFR) peut être identifiée de deux manières : par rayons X ou par résonance magnétique nucléaire. La protéine est présente dans le cytoplasme (**Botto et Yang, 2000**), et est exprimée dans les testicules de mammifères (**Afedo et al., 2020**).

Il s'agit d'un homodimère de 150 kDa qui contient 656 acides aminés, son poids moléculaire est de 74 597 Da. La protéine possède deux domaines (Figure7) :

- Un domaine régulateur C-terminal d'environ 37 kDa avec un site SAM (S-adosyl méthionine) agissant comme un activateur allostérique pour réguler l'activité MTHFR,
- Un domaine catalytique N-terminal d'environ 40 kDa est riche en sérines qui augmente la phosphorylation des protéines dans ce domaine et un site de liaison du cofacteur flavine adénine dinucléotides (FAD) et donneur d'électron nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH) (**Bezerra et al., 2021**).

L'intervalle entre ces 2 domaines renferme une région hautement hydrophobe dont la séquence d'acides aminés est Lys-Arg-Arg-Glu-Glu (**Petrone et al., 2021**).

La protéine comprend 2 isoformes variables de 77 kDa et 70 kDa. L'expression de l'Acide désoxyribonucléique complémentaire (ADNc) humain de 2,2 kpb donne une protéine de 70 kDa, le site de démarrage de la traduction de l'isoforme de 77 kDa permet l'ajout de codons additionnels en amont de la séquence de l'isoforme de 70 kDa (**Tran et al., 2002**).

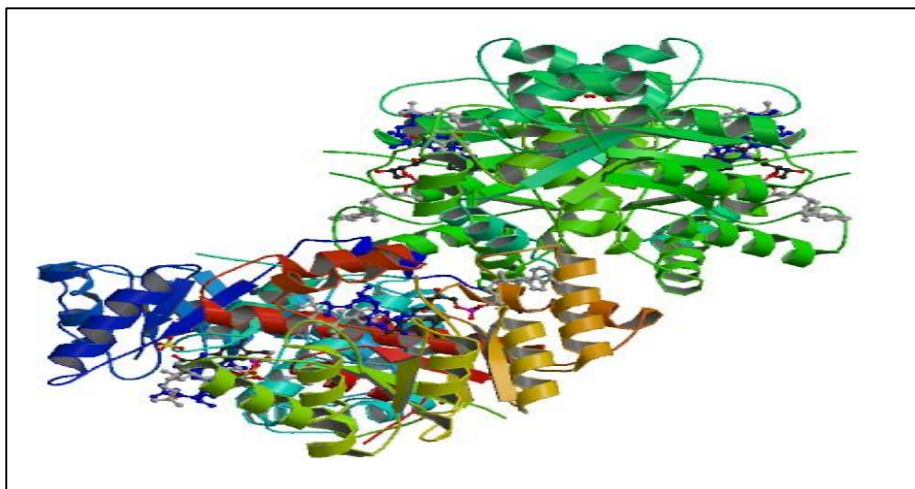


Figure 07 : Structure de la protéine MTHFR d'E.Coli (**Pejchal et al., 2005**).

1-2- Fonction de la protéine MTHFR

La MTHFR est une enzyme vitale pour l'homéostasie cellulaire, responsable du maintien de l'équilibre de la méthionine et de l'Hcy dans le métabolisme des folates [le métabolisme monocarboné est régulé par la méthionine, la vitamine B12 et la vitamine B9 (folate) qui sont des besoins nutritionnels essentiels], et la synthèse de l'Acide désoxyribonucléique (ADN), l'Acide ribonucléique (ARN) et la méthylation des protéines (**Bezerra et al., 2021**). La MTHFR catalyse la réduction irréversible du 5,10-méthylènetétrahydrofolate (5,10-MTHF/CH₂THF) en 5-méthyltétrahydrofolate (5-MTHF/CH₃THF) en utilisant le NADPH qui produit un donneur universel de méthyle pour la conversion de l'Hcy en méthionine présente dans tous les tissus de l'organisme (**Liew et Gupta, 2015**). Grâce également à la méthionine synthase (MS) qui utilise la vitamine B12 comme cofacteur, la méthionine permet la biosynthèse de la SAM qui est le principal donneur de radicaux méthyle. La CH₂THF est utilisée pour la méthylation du désoxyuridine monophosphate (dUMP) en désoxythymidine monophosphate (dTMP) via la thymidylate synthase (TS), donc impliquée dans la synthèse de la pyrimidine de l'ADN. D'autre part, le cycle des folates contribue à la formation des purines (ADN et ARN) (figure 8) (**Raghubeer et Matsha, 2021**).

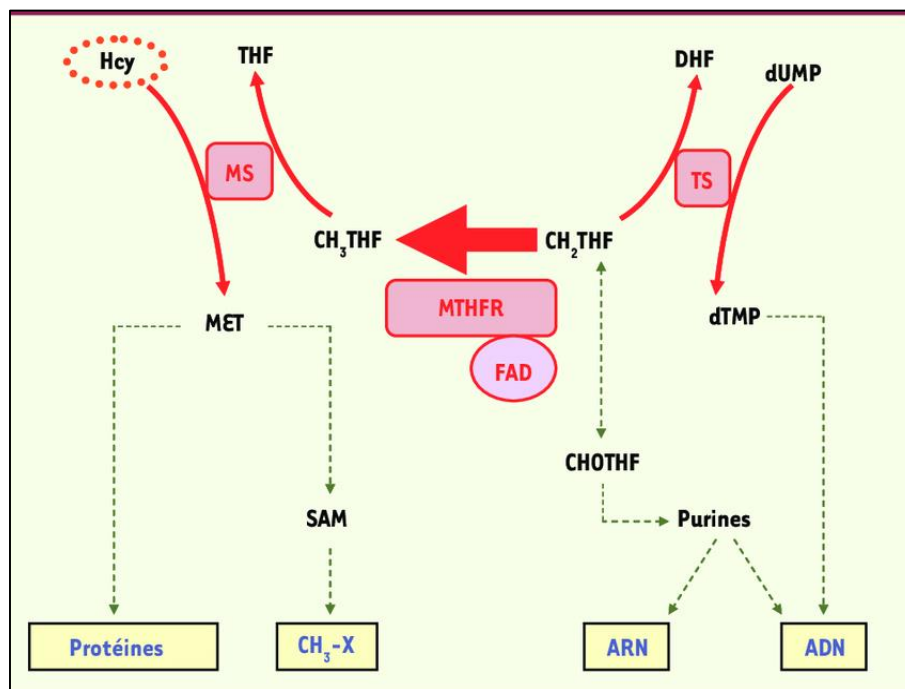


Figure 08 : Répercussion métabolique de l'activité de la MTHFR (Leclerc et Rozen, 2007).

Le MTHFR a besoin de FAD en tant que cofacteur lié de manière non covalente pour la fonction catalytique et a besoin de NADPH pour réduire le FAD ce qui à son tour abaisse la CH₂THF, et le transfert d'électrons entre le CH₃THF et la forme oxydée du FAD peut être inversé. Le FAD réduit peut également être oxydé par la ménadione entent qu'accepteur d'électrons (figure 9) (Iagri *et al.*, 2011).

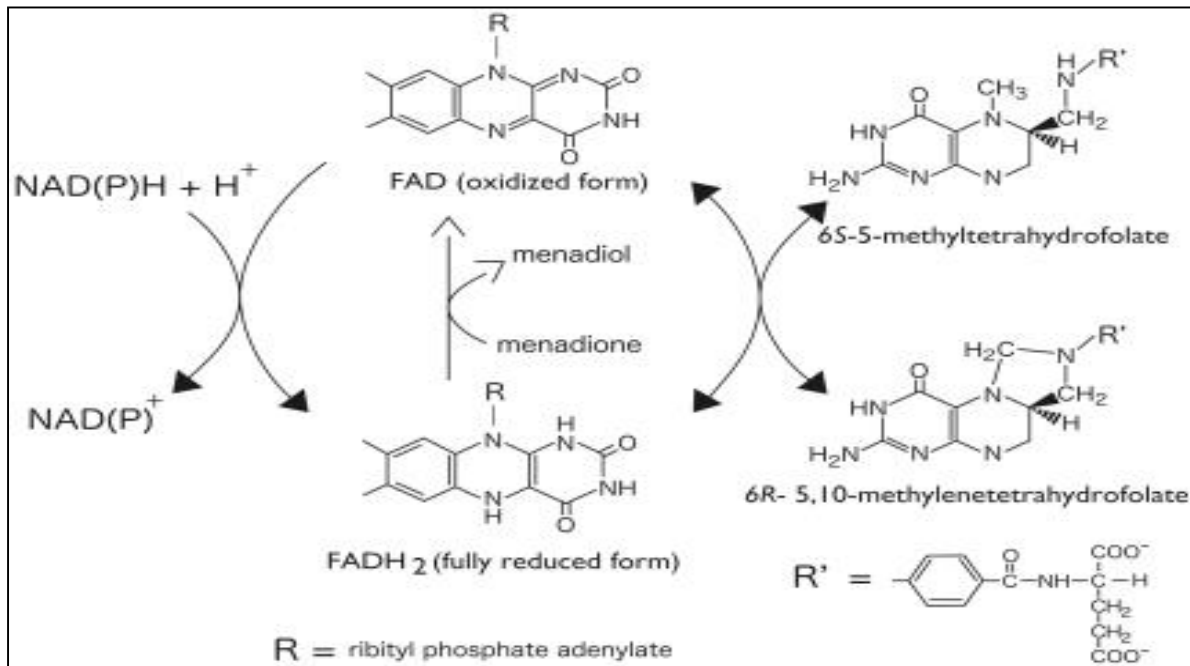


Figure 09 : L'interaction catalysée par le MTHFR (Lari *et al.*, 2001).

2- Gène de la *MTHFR*

2-1- Localisation et structure du gène *MTHFR*

Le gène *MTHFR* est localisé sur le bras court du chromosome 1 en position 36.3, plus précisément dans la région 11 769 246 jusqu'à 11 788 568 du chromosome 1 (Safford *et al.*, 2005).

L'ADN de ce gène mesure 2,2 kb de longueur est constitué de 11 exons (Goyette *et al.*, 1994) rangés selon leur taille de 103 paires de bases jusqu'à 432 paires de bases. Deux promoteurs majeurs du gène *MTHFR* ont été identifiés, un promoteur en amont et un autre en aval situés en amont d'un ensemble de sites d'initiation de transcription (figure 10) (Pickell *et al.*, 2011).

Le promoteur du gène *MTHFR* ne possède pas de boîte TATA, mais contient des îlots CpG, une région CAAT et des sites de liaison pour les différents facteurs de transcription tels que le multiple potentiel SP1, AP1 et AP2 (Gauhan *et al.*, 2000 ; Homberger *et al.*, 2000).

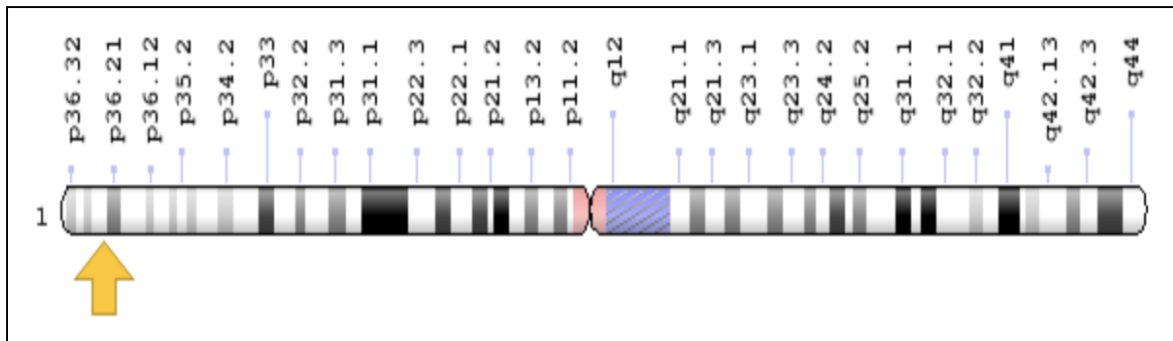


Figure 10 : Localisation du gène de la *MTHFR* sur le chromosome 1.

(<https://ghr.nih.gov/gene/MTHFR>).

3- Polymorphisme de la *MTHFR*

Environ une soixantaine de polymorphismes *MTHFR* ont été identifiés (**Martin *et al.*, 2006**). Il existe deux polymorphismes communs et bien décrits dans le gène *MTHFR*, ce sont les polymorphismes C677T et A1298C responsable de la synthèse de la forme thermolabile de la protéine MTHFR (**Goyette *et al.*, 2004**). L'impact fonctionnel des autres polymorphismes n'est pas bien caractérisé ou reste inconnu (**Leclerc et Rozen, 2007**).

3-1- Polymorphisme C677T de la *MTHFR*

En 2012, Abbas *et al.* ont identifié une variante thermolabile du gène *MTHFR* associée à des concentrations d'Hcy légèrement élevée (**Abbas *et al.*, 2012**). En 2022, Lal *et al.* ont démontré que cette variation est due à la mutation C677T du gène *MTHFR* (**Lal *et al.*, 2022**).

La mutation la plus fréquente du gène *MTHFR*, C677T, est localisée sur le chromosome 1, il s'agit de la conversion de la cytosine en thymine (C/T) au nucléotide 677 N-terminal de l'exon 4. Elle se transmet de manière autosomique récessive (**Peyrin-Biroulet *et al.*, 2004 ; Liew *et al.*, 2015 ; Yang *et al.*, 2022**). Cette mutation se traduit par la substitution de l'alanine en position 222 de la protéine MTHFR par la valine au niveau du site de liaison du cofacteur FAD dans le domaine catalytique de l'enzyme (**Sosiawan *et al.*, 2022**).

La protéine résultante de ce polymorphisme présente une activité enzymatique réduite à 37 °C et plus et est donc souvent appelée protéine thermolabile (**Liew et Gupta, 2015**). In vitro, il a été démontré que la mutation C677T réduit l'activité enzymatique de la protéine MTHFR jusqu'à 75 % chez les individus homozygotes (TT) et 40 % chez les individus hétérozygotes (CT) (**Clément *et al.*, 2020**).

Cette variante a été signalée comme étant la plus fréquente dans les populations du bassin méditerranéen et d'Amérique du Nord, mais elle est relativement moins importante chez les Africains subsahariens et les Afro-Américains (**Brosnan, 2004 ; Benenmissi *et al.*, 2010**).

3-2- Polymorphisme A1298C de la *MTHFR*

Le deuxième polymorphisme génétique du gène *MTHFR* est le A1298C, il est dû à une conversion de l'adénine en cytosine (A/C) au nucléotide (1298) dans l'exon 7, entraînant une substitution de l'acide glutamique à l'alanine au codon 429 du domaine régulateur C-terminal de l'enzyme, le domaine régulateur de SAM (**Perdriger *et al.*, 2010**).

Cette mutation est également associée à une activité *MTHFR* réduite (in vitro), mais pas à la thermotolérance (**Clément *et al.*, 2010**). Les homozygotes et les hétérozygotes ne présentent pas de fortes concentrations d'Hcy ni de faibles concentrations de folate (**Weisberg *et al.*, 2002**).

L'association des deux variants génétiques, C677T et A1298C, chez le même sujet, présentait un profil similaire à celui présent chez les homozygotes C677T, avec des concentrations accrues d'Hcy et des concentrations diminuées de folate (**Lorenzo *et al.*, 2000 ; Robien *et al.*, 2003**).

La coexistence de deux variantes génétiques, C677T et A1298C, a été associée à des MCV, des anomalies de la coagulation et des malformations congénitales (**Cassandra *et al.*, 2002 ; Goyette *et al.*, 2004**).

3-3- Autres polymorphismes du gène *MTHFR*

L'absence d'activité de la protéine 5,10-MTHFR à activité résiduelle est due à plusieurs autres polymorphismes. La plupart d'entre eux se retrouvent dans seulement une ou deux familles, ce sont les polymorphismes T1317C, G1793A, T1081C, G1027T, T1084C et T1711C. Certains de ces polymorphismes ont été décrits comme étant associés au polymorphisme C677T, qui réduit significativement l'activité enzymatique de la protéine *MTHFR*, tandis que d'autres ne modifient pas la séquence d'acides aminés et leur rôle n'est pas clair (**Paluku *et al.*, 2009**).

4- Polymorphisme C677T et hyperhomocystéinémie

Il est décrit que le polymorphisme C677T du gène de la *MTHFR* est associé à des concentrations élevées d'Hcy (**Williams et Schalinske, 2007**). Dans la voie de la reméthylation de l'Hcy, le groupement méthyl est apporté par le 5-MTHF qui est sous la dépendance de la

5,10-MTHF. La mutation C677T du gène *MTHFR* engendre une diminution de l'activité enzymatique et une augmentation de la thermolabilité de la protéine MTHFR et ainsi perturbe l'apport du groupement méthyle ; nécessaire pour la reméthylation de l'Hcy en méthionine et donc sera responsable d'une augmentation des taux d'Hcy (**Skoviero et al., 2016**). La forme hétérozygote (677CT) s'observe chez 43 % de la population et s'accompagne d'une hyperhomocystéinémie modérée ou de degré intermédiaire. La forme homozygote (677 TT) s'observe chez 10 % de la population et entraîne une hyperhomocystéinémie sévère et des complications vasculaires redoutables (**Fodinger et al., 2006**).

5- MTHFR et pathologies

La MTHFR joue un rôle crucial dans la régulation du métabolisme de l'acide folique, ce qui affecte la synthèse d'ADN et la méthylation. Des études montrent que le polymorphisme C677T du gène *MTHFR* a un risque accru de l'IDM chez l'homme que chez les femmes (**Rozen et al., 2005**).

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

Le plus souvent le polymorphisme C677T, a été décrit comme ayant une distribution globale hétérogène. Le polymorphisme C677T du gène *MTHFR* n'est pas seulement associé aux MCV (IDM, thrombose, maladies occlusives), mais il est aussi impliqué dans plusieurs autres maladies multifactorielles telles que : les déficiences du tube neural et autres anomalies congénitales, les complications de la grossesse, les cancers (du colon et des poumons), les dépressions, le syndrome de Down et les troubles neuropsychiatriques (**Namour et al., 2001 ; Saffroy et al., 2005**).

Partie pratique

Patients et méthodes

L'utilisation des méta-analyses a sensiblement augmenté dans les années quatre-vingt-dix en sciences sociales, en médecine et en sciences de l'éducation à travers une interrogation de bases de données spécialisées en médecine, on peut dénombrer près de 600 articles dans *Medline* en 1995, alors qu'il y en avait moins de dix, vingt ans plus tôt. Sur une période plus récente, *Streiner* (2003) relève 1 251 articles dans *Medline* en 2001, contre les 609 référencés en 1996. Dans le domaine de la médecine et de la santé publique, le célèbre *New York Times* souligne dans ses colonnes le nombre de méta-analyses réalisées en médecine qui dépasse les deux milliers.

1-Méta-analyse

1-1- Définition

La méta-analyse est « *un terme générique désignant un certain nombre de méthodes d'analyse statistique des résumés quantitatifs d'études antérieures d'un même domaine* » (**Mckenzie et al., 2016**). Notons que la méta-analyse n'est ni un outil, ni une méthode précise, mais bien un mode d'approche ou une procédure pour synthétiser, de manière intégrée et quantitative, un certain nombre d'études empiriques. Ce mode d'approche fait alors appel à plusieurs techniques, outils et méthodes statistiques (**Card, 2012**). Ainsi elle permet de tirer des conclusions significatives à partir d'une synthèse objective selon un protocole précis et ainsi reproductible, permettant d'augmenter la puissance et la précision et donc explorer les différences entre les études pour générer de nouvelles hypothèses, notamment pour la santé publique (**Deeks et al., 2019**). Elle permet aussi de quantifier le résultat global pour l'ensemble des études considérées.

La méta analyse répond à une méthode précise tant pour la recherche, la sélection, la présentation et l'analyse des études disponibles pour une question donnée. Ainsi, contrairement aux avis d'expert, sa conclusion et ses résultats sont supposés reproductibles, quel que soit l'auteur. Cette méthode est largement utilisée dans tous les domaines de la recherche biomédicale pour l'interprétation globale d'études multiples et diverses, parfois contradictoires. Elle permet aussi une analyse plus précise des données par l'augmentation du nombre de cas étudiés et une généralisation plus acceptable par la prise en compte de résultat émanant de sources différentes.

1-2- Principe

Dès qu'il existe plusieurs études ayant entrepris de répondre à une même question en objectif principal ou secondaire, la méta-analyse devient une méthode incontournable pour faire

la synthèse de ces études et apporter une réponse globale en accord avec les connaissances du moment. Le champ d'application est seulement limité à celui des études déjà existantes. Comme souvent en recherche clinique, l'évaluation des effets des médicaments est le premier domaine d'application, mais l'épidémiologie, le soin en général, le dépistage ou le diagnostic sont autant de domaines où la méta-analyse peut être appliquée.

Un certain nombre de conditions doivent être remplies ou évaluées avant que les données puissent être quantitativement combinées, sans quoi l'effet combiné estimé sera biaisé et les conclusions en découlant possiblement inexactes (**Higgin et Green., 2011**).

Une méta-analyse peut être sujette à plusieurs principaux biais :

Biais d'estimation : toutes les études réalisées ne sont pas publiées.

Biais de publication : lorsque les résultats ne sont pas statistiquement significatifs, ils ont tendance à ne pas être publiés.

Biais de détection : la recherche des études peut ne pas être exhaustive.

Biais de sélection : les critères de sélection peuvent ne pas être adaptés.

La méta-analyse s'élabore en différentes étapes :

- 1- Définir d'une manière claire l'objectif.
- 2- Préciser les critères d'inclusion et d'exclusion des études de la méta-analyse.
- 3- Tirer et extraire de la littérature, les publications concernant a priori la méta analyse.
- 4- Apprécier la présence de biais dans les études (de sélection, d'extraction des données...) et éliminer celle dont les résultats sont nettement biaisés.
- 5- Faire l'analyse statistique pour estimer l'effet recherché.
- 6- Tester l'homogénéité.
- 7- Tester la robustesse des résultats (sensibilité +++).

2- Méthodologie

2-1- Stratégie de recherche

Les études collectées sont extraites de la littérature électronique à l'aide des bases de données PubMed et Google Scholar. Nous avons utilisé divers résultats liés à l'association entre les Polymorphismes C677T et A1298C du gène de la *MTHFR* et le risque d'infarctus du myocarde en utilisant les mots clés suivants : IDM, gène *MTHFR*, polymorphisme C677T, polymorphisme A1298C.

2-2- Sélection des études

Sélectionnées selon les critères suivants :

– **Les critères d'inclusion** : les études qui ont été incluses sont

- ✓ Les études portant sur l'association du polymorphisme C677T et A1298C du gène *MTHFR* et le risque de développer un infarctus du myocarde.
- ✓ Les études de type cas-témoins établis avec génotypage des deux cohortes : des individus avec et sans infarctus du myocarde.
- ✓ La disponibilité dans la publication de la taille des deux cohortes (patients et témoins) avec les fréquences génotypiques des trois génotypes (homozygote sauvage, hétérozygote et homozygote muté) et/ou alléliques (allèle sauvage et allèle muté) afin de calculer l'Odds Ratio (OR) et de la valeur *P*.

– **Les critères d'exclusions** : les études exclues sont :

- ✓ Les études sur l'IDM prospectant l'effet de polymorphismes autres que ceux sélectionnés dans notre étude.
- ✓ Les études prospectant l'effet du polymorphisme C677T et A1298C du gène *MTHFR* dans la réponse à une thérapeutique particulière d'un infarctus du myocarde.
- ✓ Les études seraient exclues de la méta-analyse si la distribution des génotypes n'est pas conforme à l'équilibre de *Hardy-Weinberg Equilibrium* (HWE).
- ✓ Les études en raison du manque de données seront exclues.

2-3- Extraction des données

Dans notre méta-analyse nous avons extrait de chaque étude les informations suivantes : nom du premier auteur, année de publication, région (ou pays), l'origine ethnique, les tailles des populations de malades et de témoins, la source des cohortes, moyenne d'âge des cohortes et les répartitions génotypiques et alléliques, les fréquences non mentionnées seront calculées à partir de l'effectif brut en rapport avec l'effectif de chaque cohorte.

Dans notre modeste recherche que nous avons menée pour connaître et découvrir la force de l'association entre les polymorphismes C677T et A1298C du gène de la *MTHFR* et le risque d'IDM, nous avons étudié les modèles de comparaison suivants :

- **le modèle homozygote** : génotype homozygote muté TT vs génotype homozygote sauvage CC.
- **le modèle hétérozygote** : génotype hétérozygote muté CT vs génotype homozygote sauvage CC.
- **le modèle dominant** : génotype homozygote muté TT+ génotype hétérozygote muté CT vs génotype homozygote sauvage CC.
- **le modèle récessif** : génotype hétérozygote muté CT + génotype homozygote sauvage CC vs génotype homozygote muté TT.
- **le modèle allélique** : l'effet de l'allèle muté T sur l'allèle C sauvage.

3- Analyse statistique

La distribution des allèles et la fréquence des génotypes et leur différence entre les groupes (cas et témoins) ont été déterminées en utilisant le test de X^2 (khi carré) et examinées à l'aide de l'équilibre HWE, pour vérifier s'il existe une relation entre le risque d'exposition et la maladie (**Bernabotto, 2000**).

Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative, également par (**OR**) avec intervalle de confiance à 95 % (IC).

La méta-analyse a été faite avec le logiciel *Comprehensive Meta-Analysis* et les biais de publications utilisées sont déterminés par le même logiciel.

3-1- Calcul de l'Odds ratio

Un rapport de cotes (OR) est fréquemment utilisé dans l'analyse des études épidémiologiques, utilisée dans les études cas-témoins, les études transversales et peut être une bonne approximation du risque relatif que donnerait une enquête de cohorte pour la population (prévalence < 5 %) et est une mesure de l'association entre une exposition et un résultat (un facteur et une maladie) (**Szumilas, 2010**).

Pour calculer les OR, nous avons établi un tableau de contingence, il est présenté sous forme d'un tableau croisé 2×2 :

Tableau de contingence :

Tableau II : Présentation des résultats dans une enquête cas-témoins.

	Cas	Témoins
Exposition présente (E+)	A	B
Exposition absente (E-)	C	D
Totale	A + C	B + D

Étude cas-témoins on compare un groupe de patients (cas) A/C et un groupe de personnes saines (témoins) B/D quant à l'exposition au FDR c'est le quotient entre la probabilité qu'un événement ne se produise pas, et l'OR est déterminé pour deux possibilités :

$$\text{OR} = \frac{\text{Probabilité d'être exposé (cas)}}{\text{Probabilité de ne pas être exposé (témoins)}}$$

$$\text{OR} = A/C/B/D = (AD/BC)$$

Si l'OR est supérieur à 1 : cela signifie que le facteur de risque augmente l'incidence.

Si l'OR est inférieur à 1 : le facteur de risque considéré peut représenter un agent préventif (traitement) efficace qui réduit l'incidence.

Si l'OR est égal à 1 : cela n'affecte pas le résultat.

3-2- Intervalle de confiance (IC)

L'intervalle de confiance dans les statistiques, également appelé marge d'erreur, fait référence à la probabilité qu'un événement particulier (paramètre de population) se produise entre un ensemble de valeurs pendant un certain pourcentage de fois, c'est-à-dire la probabilité qu'un paramètre se produise entre une paire de valeurs autour de la moyenne, cela signifie que nous pouvons être sûrs à 95 % ou 90 % de trouver la vraie valeur. Il est utilisé par les experts,

les statisticiens et autres pour mesurer le degré d'incertitude ou de certitude dans la méthode d'échantillonnage (en tenant compte des valeurs et taille d'échantillon) afin de comprendre la signification statistique de leurs estimations, conclusions ou prédictions (Lévy *et al.*, 2017).

L'IC à 95 % est utilisé pour estimer la précision de l'OR. Un grand IC indique un faible niveau de précision de l'OR, tandis qu'un petit IC indique une plus grande précision de l'OR (Szumilas, 2010).

3-3- Choix de la valeur « *p value* »

Les petites valeurs de *p* correspondent à des preuves solides. Si les valeurs de *p* sont inférieures au seuil spécifié (0,05), les résultats seront classés comme statistiquement significatifs est nécessaire pour l'homogénéité de la présentation des résultats.

3-4- Équilibre de Hardy Weinberg (HWE)

Dans le cas d'une fréquence génétique de deux allèles *p* et *q* (*p* dominant et *q* récessif) dans un locus de gène autosomique après une génération distincte d'accouplement aléatoire dans une grande population indéfinie ($p + q = 1$), l'existence de cet équilibre fournit un point de référence à partir duquel détecter et estimer les effets de la sélection, de la parenté, de la mutation, de la consanguinité et de l'opportunité (Mayo, 2008).

Soit :

$$\text{HWE : } p^2 + 2pq + q^2$$

Résultats et discussion

1- Caractéristiques des études incluses

Après une recherche bibliographique rigoureuse en utilisant la base de données pub Med et Google Scholar, aux totales, nous avons recensés 121 000 portant sur l'association du gène *MTHFR* et les maladies cardiovasculaires. Grâce à la recherche et aux critères de sélection, 80 articles ont été retenus et ont été identifiés comme des études potentiellement pertinentes. Ces articles ont documenté l'association entre les polymorphismes C677T et A1298C du gène *MTHFR* et le risque d'IDM. 60 articles ont été exclus selon nos critères d'exclusion déjà cités. Enfin, un total de 20 études cas-témoins répondaient aux critères d'inclusion et portant sur l'association du polymorphisme C677T du gène de la *MTHFR* et 9 études portant sur l'association du deuxième polymorphisme A1298C du gène de la *MTHFR* sont pris en considération dans cette méta-analyse (tableau III).

Tableau III : Recensement des études publiées sur PubMed et Google Scholar menées sur l'impact du polymorphisme C677T et A1298C du gène *MTHFR*.

Le gène <i>MTHFR</i> et les maladies cardiovasculaires	121 000 études
Le gène <i>MTHFR</i> et l'infarctus du myocarde	80 études
Le polymorphisme C677T du gène <i>MTHFR</i> et l'infarctus du myocarde	20 études
Le polymorphisme A1298C du gène <i>MTHFR</i> et l'infarctus du myocarde	9 études

La taille des échantillons des études retenues dans la méta-analyse variait de 45 à 1985. Les principales caractéristiques des études sélectionnées sont présentées dans le tableau ci-dessous (tableau IV). Il y avait une étude portant sur des sujets d'origine latino, deux études d'origine caucasienne, quatre études sur des sujets d'origine asiatique, quatre études d'origine mixte et dix études d'origine arabe. Les études ont été réalisées en Mexique, Suède, Inde, Pakistan, Chine, Iran, Turquie, Égypte, Maroc, Arabie saoudite, Tunisie et Irak et elles ont été publiées à partir de 2010 jusqu'à 2023. Enfin, l'effectif de notre population d'étude pour cette

méta-analyse est de 10200 réparti entre 4304 patients et 5896 témoins. Les études cas-témoins sont issues soit du milieu hospitalier soit basé sur la population générale. Tous les échantillons de contrôle des études incluses étaient en HWE.

Tableau IV : Caractéristiques des études retenues.

N°	Auteur/Année	Pays	Ethnie	patients		Témoins		HWE C677T	HWE A1298C	Source des cohortes	Moyenne d'âge	
				C677T	A1298C	C677T	A1298C				cas	témoins
1	Isordia-Salas <i>et al.</i>, (2010)	Mexique	Latino	167 /	167 /	0,99	/		Milieu hospitalier	39.3	39.5	
2	Dayakar <i>et al.</i>, (2011)	Inde	Asiatique	152 152	167 167	1	1		Milieu hospitalier	47.94	47.4	
3	Ucar <i>et al.</i>, (2011)	Turquie	Mixte	231 /	242 /	1	/		population	59	54	
4	Al-Kordy <i>et al.</i>, (2012)	Egypte	Arabe	97 /	84 /	0,99	/		Milieu hospitalier	47	50	
5	Dogra <i>et al.</i>, (2012)	Inde	Asiatique	184 /	350 /	1	/		Milieu hospitalier	36.4	31.1	
6	Onrat <i>et al.</i>, (2012)	Turquie	Mixte	45 49	30 30	1	0.98		Milieu hospitalier	57.19	42.02	
7	Ben Slama <i>et al.</i>, (2013)	Tunisie	Arabe	100 100	200 200	1	0.99		Milieu hospitalier	46.92	31	
8	Shaker et Ismail, (2013)	Egypte	Arabe	60 /	60 /	0,99	/		Milieu hospitalier	53.60	50.59	
9	Mehlig <i>et al.</i>, (2013)	Suède	Caucasiens	856 /	1129 /	0,99	/		Milieu hospitalier	59.9	60.4	
10	Ezzat <i>et al.</i>, (2014)	Egypte	Arabe	30 /	15 /	1	/		Milieu hospitalier	45.5	43.2	
11	Nasiri <i>et al.</i>, (2014)	Iran	Mixte	54 54	54 54	0,99	1		population	51.4	51.6	
12	Alkhiary <i>et al.</i>, (2015)	Egypte	Arabe	31 31	20 20	0,99	0.99		Milieu hospitalier	34,16	32,25	
13	Hmimech <i>et al.</i>, (2016)	Maroc	Arabe	100 /	182 /	1	/		Milieu hospitalier	58,6	58,6	
14	Perwaiz Iqbal <i>et al.</i>, (2016)	Pakistan	Asiatique	143 143	154 153	0,99	1		Milieu hospitalier	41,3	41	
15	Zhang <i>et al.</i>, (2016)	Chine	Asiatique	304 /	551 /	0,99	/		Milieu hospitalier	60,64	61,15	
16	Hashad <i>et al.</i>, (2016)	Egypte	Arabe	100 /	100 /	1	/		Milieu hospitalier	NM	NM	

17	Eissa <i>et al.</i> , (2019)	Irak	Arabe	75	75	0,99	0,99	Milieu hospitalier	57,96	54,62
				75	75					
18	Mohammad <i>et al.</i> , (2020)	Irak	Arabe	102	77	0,99	0,99	Milieu hospitalier	42,4	41,6
				102	77					
19	Golestai <i>et al.</i> , (2022)	Iran	Mixte	150	150	1	/	Milieu hospitalier	51,78	49,3
				/	/					
20	Söderström <i>et al.</i> , (2023)	Suède	Caucasien	/	/	/	1	Milieu hospitalier	57	54,3
				517	970					
21	Malhi <i>et al.</i> , (2023)	Arabie saoudite	Arabe	100	343	1	/	Milieu hospitalier	52,2	46,94
				/	/					
Totale				4304	5896					

NM : non mentionné.

2- Répartition des fréquences génotypiques et alléliques dans les études de la méta-analyse

Les tableaux (V) et (VI) montrent la répartition des fréquences génotypiques (CC, TT et CT) et alléliques (C et T) du polymorphisme *MTHFR* C677T des vingt études retenues pour notre méta-analyse et les fréquences génotypiques (AA, AC et CC) et alléliques (A et C) du polymorphisme A1298C gène *MTHFR* des neuf études retenues pour notre méta-analyse respectivement.

Tableau V : Fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme C677T du gène *MTHFR* chez les patients et les témoins.

N°	Auteur/Année	Génotypes des cas n (%)			Génotypes des Témoins n (%)			Allèles pour les cas n (%)		Allèles pour les témoins n (%)	
		CC	CT	TT	CC	CT	TT	C	T	C	T
1	Isordia-Salas <i>et al.</i> , (2010)	38	75	54	42	78	47	133 (0.39)	183 (0.54)	162 (0.485)	172 (0.51)
2	Dayakar <i>et al.</i> , (2011)	115	35	2	159	8	0	265 (0.87)	39 (0.13)	326 (0.98)	08 (0.2)
3	Ucar <i>et al.</i> , (2011)	119	89	23	123	111	8	327 (0.71)	135 (0.29)	357 (0.74)	127 (0.26)
4	Al-Kordy <i>et al.</i> , (2012)	57	33	7	47	30	7	147 (0.75)	47 (0.24)	124 (0.74)	44 (0.26)
5	Dogra <i>et al.</i> , (2012)	120	55	9	250	91	9	295 (0.80)	73 (0.20)	591 (0.844)	109 (0.156)

Résultats et discussion

6	Onrat <i>et al.</i>, (2012)	5	16	24	15	16	5	26 (0.29)	64 (0.71)	26 (0.29)	64 (0.71)
7	Ben Slama <i>et al.</i>, (2013)	16	82	2	104	79	17	114 (0.57)	86 (0.43)	287 (0.72)	113 (0.28)
8	Shaker et Ismail, (2013)	44	12	4	50	10	0	100 (0.833)	20 (0.167)	110 (0.92)	10 (0.08)
9	Mehlig <i>et al.</i>, (2013)	451	340	65	586	464	79	1242 (0.725)	470 (0.275)	1636 (0.72)	622 (0.28)
10	Ezzat <i>et al.</i>, (2014)	12	16	2	13	2	0	40 (0.67)	20 (0.33)	28 (0.93)	2 (0.07)
11	Nasiri <i>et al.</i>, (2014)	9	0	45	38	0	16	18 (0.17)	90 (0.83)	76 (0.70)	32 (0.30)
12	Alkhiary <i>et al.</i>, (2015)	14	16	1	5	15	0	44 (0.71)	18 (0.29)	25 (0.625)	15 (0.375)
13	Hmimech <i>et al.</i>, (2016)	38	52	10	95	76	11	128 (0.64)	72 (0.36)	266 (0.731)	98 (0.269)
14	Perwaiz Iqbal <i>et al.</i>, (2016)	103	34	6	118	33	3	240 (0.83)	46 (0,16)	269 (0.87)	42 (0.136)
15	Zhang <i>et al.</i>, (2016)	85	140	79	170	288	93	310 (0.51)	298 (0.49)	628 (0.57)	474 (0.43)
16	Hashad <i>et al.</i>, (2016)	55	34	11	73	25	2	144 (0.72)	56 (0.28)	171 (0.855)	29 (0.145)
17	Eissa <i>et al.</i>, (2019)	42	25	8	36	32	7	109 (0.727)	41 (0.273)	104 (0.69)	46 (0.30)
18	Mohammad <i>et al.</i>, (2020)	13	33	56	12	25	40	59 (0.289)	145 (0.711)	49 (0.319)	105 (0.682)
19	Golestai <i>et al.</i>, (2022)	69	74	7	88	55	7	212 (0.707)	88 (0.293)	231 (0.77)	69 (0.23)
20	Malhi <i>et al.</i>, (2023)	53	25	22	71	270	2	131 (0.655)	69 (0.345)	412 (0.6)	274 (0.4)
	Totale	1458	1186	437	2095	1708	353	4084	2060	5878	2455

Tableau VI : Fréquences génotypiques et alléliques de polymorphisme A1298C du gène *MTHFR* chez les patients et les témoins.

Auteur/Année	Génotype des cas n (%)			Génotype des témoins n (%)			Allèles pour les cas n (%)		Allèles pour les témoins n (%)	
	AA	AC	CC	AA	AC	CC	A	C	A	C
Dayakar et al., 2011	80 (53)	56 (36)	16 (11)	139 (82.6)	27 (16.2)	1 (0.6)	216 (71.1)	88 (28.9)	305 (91.3)	29 (8.7)
Onrat et al., 2012	26 (40.02)	10 (46.48)	13 (13,49)	16 (53.33)	18 (60)	2 (6,66)	62 (63.3)	36 (36.7)	50 (69.4)	22 (30.6)
Ben Slama et al., 2012	83 (83)	17 (17)	0 (0)	186 (93)	14 (7)	0 (0)	183 (91.5)	17 (8.5)	386 (96.5)	14 (3.5)
Nassiri et al., 2014	11 (20.2)	35 (64.9)	8 (14.9)	16 (29.6)	26 (48.2)	12 (22.02)	57 (52.8)	51 (47.2)	58 (53.7)	50 (46.3)
Alkiary et al., 2016	10 (32.3)	18 (58.1)	3 (9.7)	2 (10)	18 (90)	0 (0)	38 (61.3)	24 (38.7)	22 (55)	18 (45)
Iqbal et al., 2016	32 (22.4)	63 (44.05)	48 (33.6)	37 (24)	86 (55.8)	31 (20.1)	127 (44.4)	159 (55.6)	160 (51.9)	148 (48.1)
Eissa et al., 2019	36 (48)	31 (41.3)	8 (10.7)	37 (49.3)	28 (37.3)	10 (13.3)	103 (68.7)	47 (31.3)	102 (68)	48 (32)
Mohammad et al., 2020	34 (33,3)	48 (47.1)	20 (19,6)	32 (41,5)	29 (37.7)	16 (20,7)	116 (56.9)	88 (43.1)	93 (60.4)	61 (39.6)
Soderstrom et al., 2023	198 (38.3)	255 (49.3)	64 (12.4)	403 (41.5)	440 (45.4)	127 (13.1)	651 (63)	383 (37)	1246 (64.2)	694 (35,8)
Total	510	533	180	868	686	199	1553	893	2422	1084

Des variations de l'expression des trois formes génotypiques chez les patients et les témoins ont été observées dans les résultats des études incluses dans la méta-analyse.

Concernant le premier polymorphisme, les cohortes de toutes les études cas-témoin de la méta-analyse présentent des fréquences génétiques plus élevées pour les deux génotypes CC

et CT par rapport au génotype TT. Cependant dans les études de **Mohammed *et al.*, 2020 ; Nasiri *et al.*, 2014 ; et Onrat *et al.*, 2012**, les résultats sont inversés avec une fréquence du génotype muté TT plus élevés que les fréquences de CC et CT chez la population des patients. Concernant les fréquences alléliques, il y a une dominance de l'allèle C par rapport à l'allèle muté T dans toute les études et cela chez les deux cohortes de patients et témoins sauf pour les études de **Isordia-Salas *et al.*, (2010) ; Onrat *et al.*, (2012) ; Nasiri *et al.*, (2014); et Mohammed *et al.*, (2020)** où l'allèle muté T est dominant.

Les résultats sont semblables pour le deuxième polymorphisme A1298C où il y a une prédominance des fréquences du génotype sauvage AA et hétérozygote AC par rapport au génotype muté CC excepté l'étude de **Onrat *et al.*, (2012)** qui a montré que le génotype CC est supérieur à AC, et l'étude de **Iqbal *et al.*, (2016)** montre que le génotype CC est supérieur à AA, chez les patients. On observe aussi que les fréquences de l'allèle sauvage A sont plus élevées par rapport à l'allèle muté C chez les deux populations patients et témoins dans toutes les études sauf pour l'étude de **Iqbal *et al.*, (2016)** où les résultats sont inversés chez les patients, c'est-à-dire, il y a une prédominance de l'allèle C plutôt que l'allèle A.

En résumé les différentes études représentent des variations des fréquences génotypiques et alléliques dans chaque étude recueillie dans la méta-analyse suivante. Nous pouvons noter que les variations de ces fréquences sont irrégulières, en d'autres termes elles présentent parfois des convergences et d'autres fois des divergences.

3- Effet des polymorphismes d'études dans l'IDM

Les tableaux (VII) et (VIII) sont réalisés pour évaluer l'influence des génotypes mutés (TT et CC) et des allèles mutés (T et C) de chaque étude dans le risque d'IDM par le calcul de l'OR, l'IC 95 % et la valeur *p*.

Tableau VII : Effet du génotype TT et de l'allèle T de polymorphisme C677T du gène *MTHFR* dans la survenue de l'IDM.

Auteur/Année	TT vs. CC			T vs. C		
	OR	IC 95 %	Valeur <i>P</i>	OR	IC 95 %	Valeur <i>P</i>
Isordia-Salas <i>et al.</i>, (2010)	1,270	0,706-2,286	0,426	1,296	0,951-1,766	0,101

Dayakar et al., (2011)	6,905	0,328-145,184	0,214	5,997	2,755-13,054	0,000*
Ucar et al., (2011)	2,972	1,279-6,904	0,011*	1,161	0,873-1,543	0,306
Al-Kordy et al., (2012)	0,825	0,270-2,518	0,735	0,901	0,560-1,450	0,668
Dogra et al., (2012)	2,083	0,806-5,383	0,130	1,342	0,967-1,862	0,079
Onrat et al., (2012)	14,400	3,560-58,244	0,000*	1,000	0,525-1,905	1,000
Ben Slama et al., (2013)	0,765	0,161-3,628	0,736	1,916	1,344-2,731	0,000*
Shaker et Ismail, (2013)	10,213	0,535-195-022	0,123	2,200	0,983-4,925	0,055
Mehlig et al., (2013)	1,069	0,753-1,518	0,709	0,995	0,865-1,146	0,948
Ezzat et al., (2014)	5,400	0,236-123,805	0,291	7,000	1,513-32,381	0,013*
Nasiri et al., (2014)	11,875	4,715-29,911	0,000*	11,875	6,179-22,820	0,000*
Alkhiary et al., (2015)	1,138	0,040-32,360	0,940	0,682	0,293-1,584	0,373
Hmimech et al., (2016)	2,273	0,892-5,791	0,085	1,527	1,054-2,211	0,025*
Perwaiz Iqbal et al., (2016)	2,291	0,559-9,393	0,249	1,228	0,780-1,931	0,375
Zhang et al., (2016)	1,699	1,142-2,527	0,009*	1,274	1,044-1,554	0,017*
Hashad et al., (2016)	7,300	1,554-34,282	0,012*	2,293	1,391-3,781	0,001*
Eissa et al., (2019)	0,980	0,324-2,966	0,971	0,850	0,516-1,401	0,525
Mohammad et al., (2020)	1,292	0,534-3,126	0,596	1,147	0,728-1,807	0,555
Golestai et al., (2022)	1,275	0,427-3,809	0,663	1,390	0,964-2,004	0,078
Malhi et al., (2023)	14,736	3,319-65,424	0,000*	0,792	0,570-1,101	0,165

* p < 0.05

D'après le tableau (VII), une grande hétérogénéité dans les résultats des études incluse dans la méta-analyse est observée. Parmi les vingt études cas-témoins de notre méta-analyse,

10 études n'ont montré aucune association significative entre le génotype muté TT ainsi l'allèle muté T et le risque d'apparition de IDM. En effet toutes les valeurs p sont supérieures à 0,05. Cependant 10 étude montrent une association entre le génotype et l'allèle muté du gène *MTHFR* et le risque d'apparition d'IDM.

Les études de **Dayakar *et al.*, (2011)** ; **Ben Slama *et al.*, (2013)** ; **Ezzat *et al.*, (2014)** ; **Hmimech *et al.*, (2016)** montrent que l'allèle T est statistiquement lié à la sensibilité de l'IDM avec une valeur p inférieure à 0.05.

Les études de **Ucar *et al.*, (2011)** ; **Onrat *et al.*, (2012)** et **Malhi *et al.*, (2023)** montrent une association statistiquement significative du génotype muté TT est le risque de développer un IDM avec des valeurs p supérieures à 0.05.

Les études de **Nasiri *et al.*, (2016)** ; **Zhang *et al.*, (2016)** et **Hashad *et al.*, (2016)** ont observé une association du génotype TT et de l'allèle T à l'IDM.

Tableau VIII : Effet du génotype CC et de l'allèle C de polymorphisme A1298C du gène *MTHFR* dans la survenue d'IDM.

Auteur/Année	Génotype CC			Allèle C		
	OR	IC 95%	Valeur P	OR	IC 95%	Valeur P
Dayakar <i>et al.</i>, 2011	27.800	3.619-213.569	0.001*	4.285	2.720-6.750	0.000*
Onrat <i>et al.</i>, 2012	4.000	0.797-20.086	0.092	1.320	0.690-2.523	0.402
Ben Slama <i>et al.</i>, 2012	2.720	1.28-5.78	0.800	2.561	1.236-5.309	0.011*
Nasiri <i>et al.</i>, 2014	0,970	0.298-3.152	0.959	1.038	0.608-1.771	0.892
Alkhiary <i>et al.</i>, 2015	1.667	0.063-43.785	0.759	0.772	0.345-1.728	0.529
Iqbal <i>et al.</i>, 2016	1.790	0.931-3.443	0.081	1.353	0.980-1.870	0.066
Eissa <i>et al.</i>, 2019	0.822	0.292-2.319	0.711	0.970	0.596-1.577	0.901
Mohamed <i>et al.</i>, 2020	1.176	0.520-2.659	0.696	1.157	0.756-1.770	0.503
Soderstrom <i>et al.</i>, 2023	1.026	0.726-1.449	0.886	1.056	0.903-1.235	0.493

D'après le tableau (VIII), une hétérogénéité est observée parmi les études. Les résultats de 8 études cas-témoins parmi les études incluses dans notre méta-analyse n'ont montré aucune association entre le polymorphisme A1298C du gène *MTHFR* et le risque d'apparition du IDM. En effet le calcul des OR et des IC à 95 % de ces études n'a permis d'observer aucune différence statistique entre les patients et les témoins, toutes les valeurs *p* sont supérieures à 0,05 et donc non significatives. Cependant l'étude de **Dayakar *et al.*, (2011)** a montré que le génotype CC et l'allèle C étaient statistiquement liés au risque d'IDM ($P = 0.001$, OR = 27.8, IC à 95% = 3.619–213.569 ; $P = 0.000$, OR = 4.285, IC à 95% = 2.720–6.750), ainsi que **Ben Slama *et al.*, (2012)** ($P = 0,011$, OR =2,561, IC à 95% =1.236-5.309), qui ont observé une association significative de l'allèle muté C et la survenue d'IDM. Il faut noter que pour l'étude de **Dayakar *et al.*, (2011)** présente IC important (3.619-213.596; 2.720-6.750) ce qui indique un faible niveau de précision de l'OR.

4- Résultat de la méta-analyse

Certaines études antérieures ont rapporté des résultats contradictoires liés au risque du développement de l'IDM, c'est pourquoi nous avons regroupé les études incluses dans la méta-analyse sous cinq modèles génétiques. De plus nous avons effectué des analyses de sous-groupes par origine ethnique pour évaluer la source potentielle d'hétérogénéité entre les études. Pour les deux polymorphismes.

Tableau IX : Résultats de l'association du polymorphisme C677T du gène *MTHFR* et IDM.

	Totale		Asiatique		Arabe		Latino		Mixte		Caucasien	
	OR (IC95 %)	<i>p</i>	OR (IC95 %)	<i>p</i>	OR (IC95 %)	<i>p</i>	OR (IC95 %)	<i>p</i>	OR (IC95 %)	<i>p</i>	OR (IC95 %)	<i>p</i>
C vs T	1,208 (1,125 - 1,296)	0,000*	1,177 (1,022 - 1,356)	0,024*	1,210 (1,057 - 1,384)	0,006*	1,296 (0,951 - 1,766)	0,101	1,528 (1,266 - 1,845)	0,000*	0,995 (0,865 - 1,146)	0,948
CC vs TT	1,779 (1,523 - 2,078)	0,000*	1,507 (1,114 - 2,038)	0,008*	2,104 (1,547 - 2,862)	0,000*	1,270 (0,706 - 2,286)	0,426	3,594 (2,354 - 5,487)	0,000*	1,069 (0,753 - 1,518)	0,709

CC vs CT	0,998 (0,903 - 1,102)	0,965	0,996 (0,818 - 1,214)	0,972	0,855 (0,705 - 1,038)	0,113	1,063 (0,619 - 1,826)	0,826	1,285 (0,975 - 1,694)	0,075	0,952 (0,790 - 1,147)	0,605
CC vs CT+TT	1,132 (1,031 - 1,242)	0,009*	1,130 (0,943 - 1,353)	0,185	1,021 (0,851 - 1,225)	0,826	1,141 (0,690 - 1,886)	0,608	1,667 (1,292 - 2,151)	0,000*	0,969 (0,811 - 1,158)	0,730
CC+CT vs TT	1,781 (1,534 - 2,066)	0,000*	1,487 (1,109 - 1,992)	0,008*	2,277 (1,701 - 3,049)	0,000*	0,735 (0,477 - 1,132)	0,163	3,219 (2,147 - 4,828)	0,000*	1,092 (0,777 - 1,536)	0,612

Les données regroupées des vingt études cas-témoin ont révélé que le polymorphisme C677T du gène *MTHFR* est très significativement associé à un risque d'apparition d'IDM dans quatre modèles génétiques (T vs C : OR= 1,208, IC 95 %=1,125-1,296, $p=0,000$; CC vs TT : OR =1,779, IC 95 %=1,523-2,078, $p=0,000$; CC vs CT : OR=0,998, IC 95 %=0,998-1,102, $p=0,965$; CC vs CT+TT : OR=1,132, IC 95 %=1,031-1,242, $p=0,009$; CC+CT vs TT : OR=1,781, IC 95 %=1,534-2,066).

L'analyse stratifiée par origine ethnique a montré que le polymorphisme C677T du gène *MTHFR* est associé avec un risque accru de l'IDM chez les asiatiques selon les modèles génétiques suivants : le modèle allélique C vs T (OR=1,177, IC 95 %=1,022-1,356, $p=0,024$), le modèle homozygote CC vs TT (OR=1,507, IC 95 %=1,114-2,038, $p=0,008$), et le modèle récessif CC + CT vs TT (OR=1,487, IC 95 %=1,109-1,992, $p=0,008$). De même chez les arabes, on constate qu'il y a une association statistiquement significative, il y des valeurs p inférieures à 0,05 dans plusieurs modèles génétiques : le modèle allélique C vs T (OR=1,210, IC 95 %=1,057-1,384, $p=0,006$) le modèle homozygote CC vs TT (OR=2,104, IC 95 %=1,547-2,862, $p=0,000$), le modèle hétérozygote CC vs CT (OR=0,855, IC 95 %=0,705-1,038, $p=0,113$) et le modèle récessif CC+CT vs TT (OR=2,277, IC 95 %=1,701-3,049, la valeur $p=0,000$). Encore une association statistiquement très significative, avec des valeurs p très inférieures à 0,05 chez les populations mixtes dans plusieurs modèles génétiques: le modèle allélique C vs T (OR=1,52, IC 95 %=1,266-1,845, $p=0,000$), le modèle homozygote CC vs TT (OR=3,594, IC 95 %=2,354-5,487, $p=0,000$), le modèle hétérozygote CC vs CT (OR=1,285, IC 95 %=0,975-1,694,

$p=0,075$), le modèle dominant CC vs CT+TT (OR=1,667, IC 95 %=1,292-2,151, $p=0,000$), le modèle récessif CC+CT vs TT (OR=3,219, IC 95 %=2,147-4,828, $p=0,000$).

Cependant, chez les latinos on constate qu'il n'y a pas d'association statistiquement significative dans les cinq modèles génétiques : l'allèle C vs T (OR=1,296, IC 95 %=0,706-2,286, $p=0,101$), le modèle homozygote CC vs TT (OR=1,270, IC 95 %=0,706-2,286, $p=0,426$), le modèle hétérozygote CC vs CT (OR=1,063, IC 95 %=0,619-1,826, $p=0,826$), le modèle dominant CC vs CT+TT (OR=1,141, IC 95 %=0,690-1,886, $p=0,608$), le modèle récessif CC+CT vs TT (OR=0,735, IC 95 %=0,477-1,132, $p=0,163$). De même, on constate qu'il n'y a pas d'association statistiquement significative chez les caucasiens dans les cinq modèles génétiques : l'allèle C vs T (OR=0,995, IC 95 %=0,865-1,146, $p=0,947$), le modèle homozygote CC vs TT (OR=1,069, IC 95 %=0,753-1,518, $p=0,709$), le modèle hétérozygote CC vs CT (OR=0,952, IC 95 %=0,790-1,147, $p=0,605$) le modèle dominant CC vs CT+TT (OR=0,969, IC 95 %=0,811-1,158, $p=0,730$), le modèle récessif CC+CT vs TT (OR=1,092, IC 95 %=0,777-1,536, $p=0,612$).

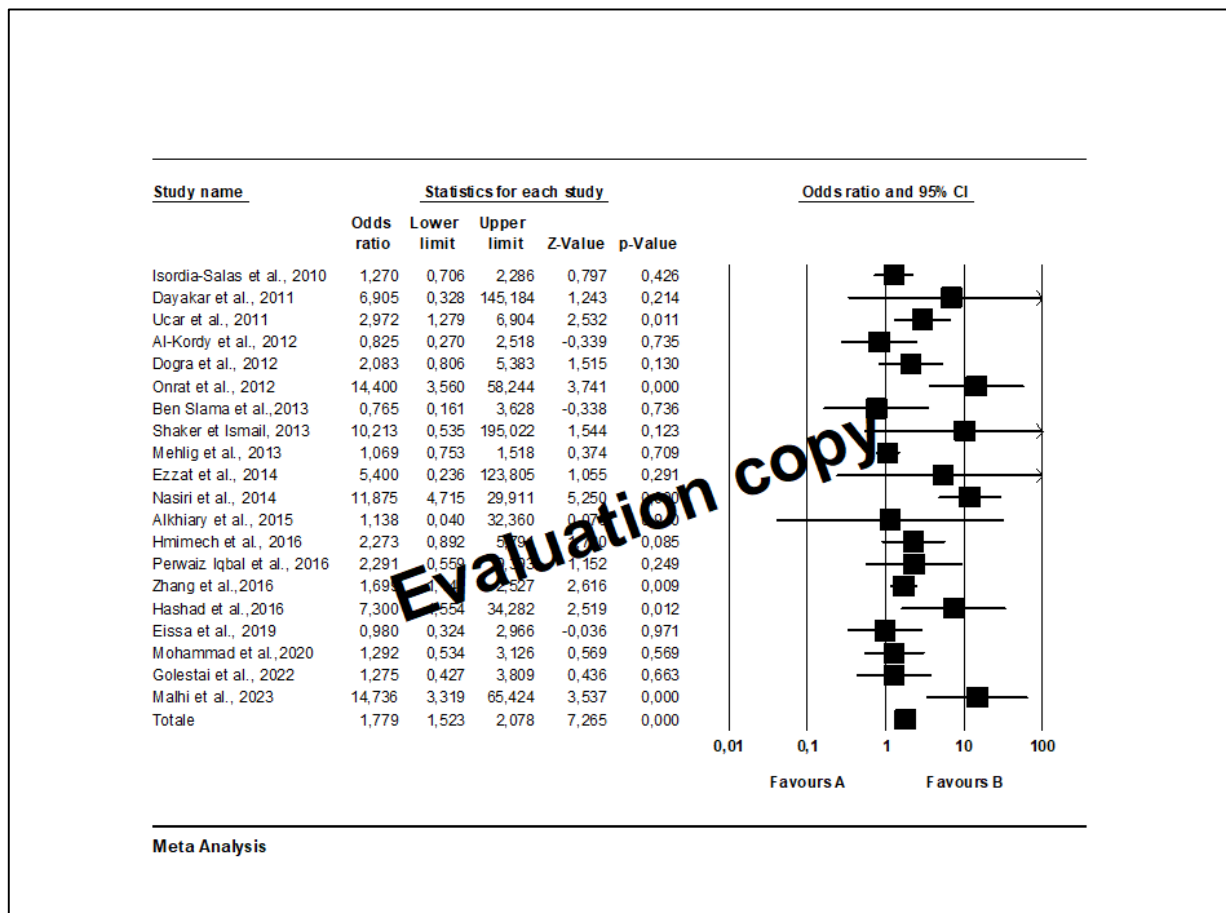


Figure 11 : Représentation graphique en forêt pour l'association du polymorphisme C677T du gène *MTHFR* et le risque de l'IDM.

La figure (11) représente un graphique en forêt qui permet de comparer les résultats issus des différentes études traitant l'effet du polymorphisme C677T de la *MTHFR* et l'IDM sélectionnées dans notre méta-analyse. Selon ce graphique 6 études ont montré une association significative entre le polymorphisme C677T du gène *MTHFR* et sa relation avec l'incidence de l'IDM, notamment l'étude de Ucar *et al.*, (2011) ; Onrat *et al.*, (2012); Nasiri *et al.*, (2016) ; Zhang *et al.*, (2016) et Hashad *et al.*, (2016) et Malhi *et al.*, (2023) ce qui est en accord avec nos résultats.

Tableau X : Résultats de l'association du polymorphisme A1298C du gène *MTHFR* et IDM.

	Totale		Arabe		Asiatique		Mixte		Caucasien	
	OR (IC95%)	<i>p</i>	OR (IC95%)	<i>p</i>	OR (IC95%)	<i>p</i>	OR (IC95%)	<i>P</i>	OR (IC95%)	<i>p</i>
C vs A	1.285 (1.152 - 1.433)	0,000*	1.711 (1.328 - 2.204)	0.000*	1,716 (1.383 - 2.131)	0.000*	1,320 (0.690 - 2.523)	0.402	1,056 (0.903 - 1.235)	0.493
CC vs AA	1.539 (1.224 - 1.936)	0,000*	1,880 (1.077 - 3.281)	0.026*	2,554 (1.648 - 3.958)	0.000*	4.000 (0.797 - 20.086)	0.092	1,026 (0.726 - 1.449)	0.886
AC vs AA	1.322 (1.130 - 1.548)	0,001*	2,020 (1.438 - 2.836)	0.000*	1,729 (1.253 - 2.387)	0.001*	0,342 (0.127 - 0.923)	0.034*	1,180 (0.938 - 1.484)	0.159
AC + CC vs AA	1.371 (1.183 - 1.589)	0,000*	1,988 (1.453 - 2.721)	0.000*	1,928 (1.430 - 2.599)	0.000*	0,708 (0.298 - 1.680)	0.433	1,145 (0.920 - 1.425)	0.224
CC vs AA+A C	1,348 (1.036 - 1.673)	0,007*	1,489 (0.864 - 2.568)	0.152	1,955 (1.301 - 2.939)	0.001*	6,139 (1.289 - 29.236)	0.023*	0,938 (0.680 - 1.293)	0.695

Les données regroupées des neuf études cas-témoin ont révélé que le polymorphisme A1298C du gène *MTHFR* très significativement associé à un risque d'apparition d'IDM dans les cinq modèles génétiques. En effet toutes les valeurs *p* sont inférieures à 0,05 (C vs A : OR=

1.285, IC 95 % = 1.152-1.433 ; CC vs AA : OR = 1.539, IC 95 % = 1.224-1.936 ; AC vs AA : OR=1.322, IC 95 % = 1.130-1.589 ; AC +CC vs AA : OR= 1.371, IC 95 % = 1.183-1.589 ; CC vs AA+AC : OR=1.348, IC 95 % = 1.086-1.673).

L'analyse stratifiée par origine ethnique a montré que le polymorphisme A1298C du gène *MTHFR* est significativement associé à un risque d'apparition d'IDM chez les arabes dans tous les modèles génétiques sauf pour le modèle récessif: le modèle allélique C vs A (OR= 1.711, IC 95 % = 1.328-2.204, $p= 0.000$), le modèle homozygote CC vs AA (OR= 1.88, IC 95 % = 1.077-3.281, $p= 0.026$), le modèle hétérozygote AC vs AA (OR= 2.02, IC95%=1.438-2.836, $p=0.000$) et le modèle dominant AC+CC vs AA (OR=1.988, IC95%=1.453-2.721, $p=0.000$).

Chez les asiatiques, le polymorphisme A1298C du gène *MTHFR* est fortement associé avec un risque accru d'IDM dans tous les modèles génétiques : le modèle allélique C vs A (OR= 1.716, IC 95 % = 1.383-2.131, la valeur $p= 0.000$), le modèle homozygote CC vs AA (OR= 2.554, IC 95 % = 1.648-3.958, la valeur $p= 0.000$), le modèle hétérozygote AC vs AA (OR=1.729, IC 95 % = 1.253-2.387, la valeur $p= 0.001$) et le modèle dominant AC+CC vs AA (OR= 1.928, IC 95 % = 1.430-2.599, la valeur $p= 0.000$) et le modèle récessif CC vs AA+AC (OR= 1.955, IC95%=1.301-2.939, la valeur $p= 0.001$).

Chez les mixtes, on constate qu'il n'y a pas d'association statistiquement significative sauf pour les modèles hétérozygote et récessif, les valeurs p sont supérieures à 0,05 dans les deux modèles génétiques : le modèle hétérozygote AC vs AA (OR= 0.342, IC95%=0.127-0.923, $p=0.034$), le modèle récessif CC vs AA+AC (OR=6.139, IC 95 % = 1.289-29.236, $p=0.023$).

Par ailleurs, il n'y a pas, d'association statistiquement significative chez les caucasiens, toutes les valeurs P sont supérieures à 0,05 dans les cinq modèles génétiques : l'allèle C vs A (OR= 1.056, IC 95 % = 0.903-1.235, $p= 0.493$), le modèle homozygote CC vs AA (OR= 1.026, IC 95 % = 0.726-1.449, $p= 0.886$), le modèle hétérozygote AC vs AA (OR= 1.18, IC95%=0.938-0.484, $p=0.159$), le modèle dominant AC+CC vs AA (OR=1.145, IC95%=0.920-1.425, $p=0.224$), le modèle récessif CC vs AA+AC (OR=0.938, IC95%=0.680-

1.293, $p=0.695$). Les résultats de l'analyse des sous-groupes ont montré que l'ethnicité pourrait être une cause d'hétérogénéité entre les études de notre méta-analyse.

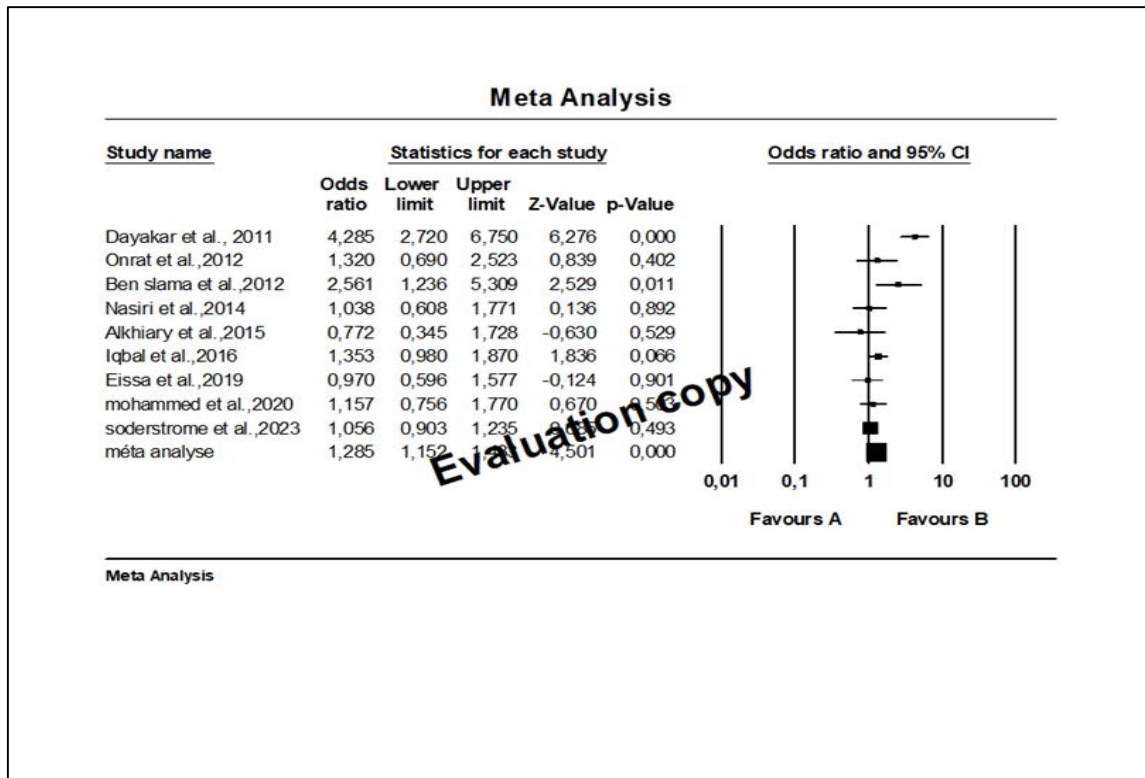


Figure 12 : Représentation graphique en forêt pour l'association du polymorphisme A1298C du gène *MTHFR* et le risque d'IDM.

La figure (12) représente un graphique en forêt qui permet de comparer les résultats issus des différentes études traitant l'effet du polymorphisme A1298C de la *MTHFR* et l'IDM sélectionnées dans notre méta-analyse. Selon ce graphique les intervalles de confiance de sept études croisent l'absence d'effet, mais les études de **Dayakar et al., (2011)** et **Ben Slama et al., (2012)**, exprime l'existence d'effet du polymorphisme A1298C du gène *MTHFR* sur le risque d'IDM, ce qui s'applique aux résultats de la méta-analyse.

4-1- Biais de publication

Le test de Begg a été utilisé pour examiner le biais de publication potentiel dans l'évaluation de l'association des polymorphismes du *MTHFR* avec le risque d'IDM. Il y avait une incohérence entre les études incluses dans cette méta-analyse. La figure (13) représente la forme du graphique de l'association entre le polymorphisme *MTHFR* C677T et le risque d'IDM, des preuves statistiques de biais de publication ont été montrées dans 4 études de la méta-analyse, c'est peut-être parce qu'ils ont donné des informations erronées ou incomplètes. La figure (14) représentant la forme du diagramme en entonnoir pour l'association entre le

polymorphisme *MTHFR* A1298C et le risque d'IDM a montré un biais de publication d'une étude parmi les études de la présente méta-analyse.

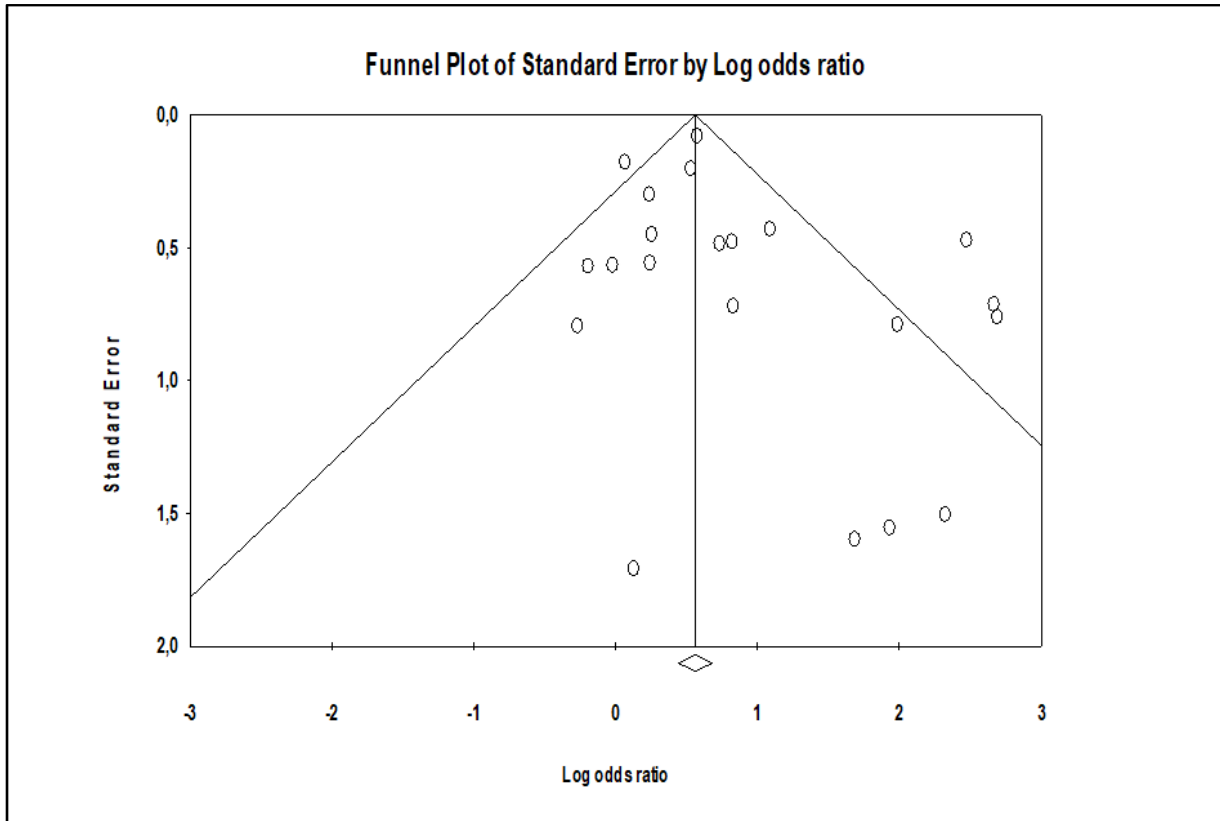


Figure 13 : Représentation graphique en entonnoir pour l'association entre le polymorphisme C677T du gène *MTHFR* et le risque de IDM.

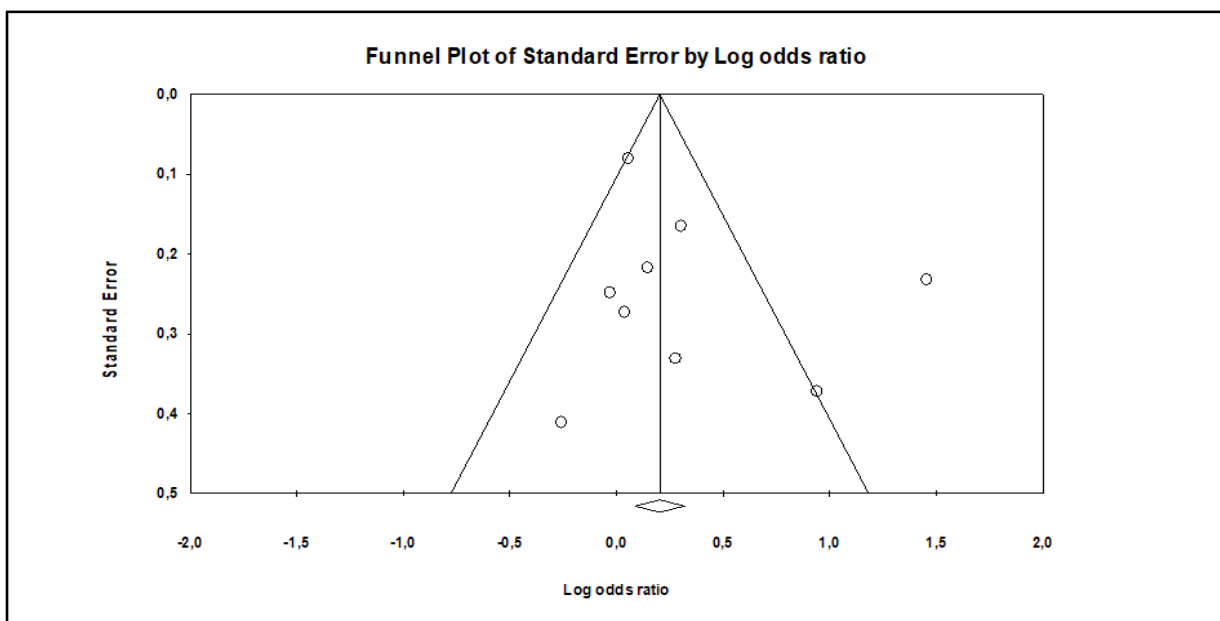


Figure 14 : Représentation graphique en entonnoir pour l'association entre le polymorphisme A1298C du gène *MTHFR* et le risque d'IDM.

5- Discussion

La présente méta-analyse suggère que le polymorphisme C677T du gène *MTHFR* est statistiquement associé au risque du développement de l'IDM. Ceci est en accord avec les résultats des méta-analyses de **Xuan *et al.*, (2011)**, **Zhao et Shi, (2012)**, **Çetintas et Gundüz, (2014)** et **Zhang *et al.*, (2016)**.

La méta-analyse de **Xuan *et al.*, (2011)** comprenait 30 études cas-témoins contenant 8140 cas IDM et 10522 cas-témoins où une corrélation significative a été trouvée entre le polymorphisme *MTHFR* C677T et le risque d'IDM lorsque toutes les études à effets fixes ont été regroupées. La même association a été trouvée chez les caucasiens en général (OR= 51,139, IC à 95 % = 1,007-1,288). Chez les jeunes et les personnes d'âge moyen (50 ans), aucune association n'a été détectée entre le *MTHFR* C677T et le risque d'IDM chez les hommes âgés.

Il en va de même dans l'étude de **Çetintas et Gundüz, (2014)** qui comprend 31 études distinctes avec 2780 cas et 3022 témoins dans la méta-analyse. Une association significative a été trouvée entre le polymorphisme C677T et le risque de maladie cardiovasculaire dans toutes les études combiné avec le modèle à effets aléatoires de T versus C (OR= 1,33 , IC à 95 % = 1,11–1,59 , $p = 0,002$), TT vs CC (OR= 1,87 , IC à 95 % 1,35-2,60 , $p = 3,53 \text{ E-}04$), TT +CT vs CC (OR= 1,32 , IC à 95 % = 1,06–1,64 , $p = 0,014$) et TT vs CT+CC (OR= 1,75 , IC à 95 % = 1,29–2,37 , $p = 6,57 \text{ E-}04$). L'analyse a également révélé une relation significative entre la *MTHFR*, génotype TT et cohortes avec l'IDM, thrombose veineuse, artère périphérique et Thrombose aiguë.

Zhang *et al.*, (2016) ont soutenu nos résultats avec leur étude de 4053 patients et 6791 témoins. Le modèle génotype récessif du polymorphisme C677T du gène *MTHFR*, mais pas un modèle génétique dominant, était significativement associé à un risque d'IDM plus élevé chez les asiatiques. Le risque d'IDM a augmenté de 48, 37 et 47 % pour les TT homozygotes par rapport aux hétérozygotes CC et CT de type sauvage et à la combinaison CT et CC. Cela signifie que le variant génétique *MTHFR* C677T est un facteur de risque d'IDM dans la population chinoise et que le génotype génétique TT est associé à un risque significativement accru chez les Asiatiques.

Bien que la mutation C677T/*MTHFR* soit une cause majeure d'hyperhomocystéinémie légère, **Brattiström *et al.*, (1998)** ont constaté que la mutation n'augmente pas le risque, c'est-à-dire qu'elle n'est pas associée de manière causale à la pathogenèse.

Il n'y a aucune preuve solide à l'appui de l'association du polymorphisme *MTHFR* C677T et l'IDM dans une méta-analyse de **Lewis *et al.*, (2005)** en Europe, en Amérique du Nord et en Australie. La variation géographique peut être due à un apport accru en folate ou biais de publication nord-américain ou européen. L'étude a inclus 26000 sujets et 31183 témoins (OR=1,14 IC à 95 %= 1,05-1,24) pour le génotype TT vs CC. Il y avait des preuves solides d'hétérogénéité $p < 0,001$, qui a largement disparu après stratification par région géographique.

Cependant nos résultats sont contradictoires avec les résultats de certaines méta-analyses qui ont confirmé qu'il n'y a pas une association significative entre le polymorphisme C677T et le risque du développement de l'IDM, prenons le cas de **Alizadeh *et al.*, (2016)** qui évoquent qu'il n'y a pas une association entre le polymorphisme C677T et le risque du développement de l'IDM dans le modèle récessif TT vs CT+CC (OR =1,09, IC 95 % =0,53-1,64, $p = 0,458$) chez les Asiatiques, et chez la population européenne et la population d'Amérique du Nord, l'analyse a révélé une relation significative entre la *MTHFR* et l'IDM chez la population Africaine. **Alizadeh *et al.*, (2016)** ont constaté qu'il est possible que différentes origines génétiques contribuent à ces différences.

La méta-analyse de **Li *et al.*, (2016)** suggère que le polymorphisme C677T du gène *MTHFR* n'est pas associé au risque du développement de l'IDM dans tous les modèles génétiques, l'allèle C vs T (OR=0,043, IC 95 %=0,888-1,224, $p=0,610$), TT vs CC (OR=1,170, IC 95 %=0,859-1,593, $p = 0,319$) TT+CT vs CC (OR=1,005, IC 95 %=0,822-1,229, $p=0,960$) TT vs CT+CC (OR=1,146, IC 95 %=0,910-1,444, $p=0,247$) chez la population caucasienne et chez la population asiatique : l'allèle C vs T (OR=1,251, IC 95 %=1,096-1,429, $p=0,001$) TT vs CC (OR=1,722, IC 95 %=1,271-2,334, $p=0,000$) TT+CT vs CC (OR=1,235, IC 95 %=1,046-1,458, $p=0,013$) TT vs CT+CC (OR=1,572, IC 95 %=1,215-2,033, $p=0,001$).

Il est possible que cette contradiction dans les résultats rapportés par les différentes méta-analyses puisse être liée à plusieurs facteurs tels que la taille des échantillons, l'origine ethnique, la source des contrôles (milieu hospitalier ou de la population), les méthodes de génotypage, le mode de vie des participants, le régime alimentaire et l'environnement dans les différents pays.

La présente méta-analyse suggère que le polymorphisme A1298C du gène *MTHFR* statistiquement associé au risque de survenu d'IDM. L'analyse stratifiée par origine ethnique a montré que le polymorphisme A1298C du gène *MTHFR* est significativement associé à un risque d'apparition d'IDM chez les Arabes, les Asiatiques et la population mixte.

Yang et al., (2017) ont utilisé une méta-analyse de plusieurs études sur la distribution des polymorphismes *MTHFR* et leur association avec les maladies en Chine pour 715 études systématiques éligibles.

Les résultats de **Yang et al., (2017)** montrent que les fréquences du polymorphisme A1298C significativement différent selon les régions, les genres et même les gradients géographiques. Où il a trouvé une faible association avec l'IDM (homozygote : OR=0,23, IC 95 %= 0,07-0,74 ; hétérozygote : OR=0,59, IC 95 %= 0,38-0,90) a été statistiquement significatif $p < 0,05$.

Les résultats de la méta-analyse de **Alizadeh et al., (2016)** qui englobe 7 études cas-témoins sur l'effet du polymorphisme A1298C du *MTHFR* avec 12637 patients atteints d'IDM et 15865 témoins, ont indiqué qu'il n'avait pas une association significativement dans tous les sous-groupes ethniques entre le polymorphisme A1298C du gène *MTHFR* et le risque d'apparition d'IDM ce qui est en désaccord avec nos résultats.

La méta-analyse de **Li et al., (2016)** suggère que le polymorphisme A1298C du gène *MTHFR* n'est pas associé au risque du développement de l'IDM dans tous les modèles génétiques : l'allèle C vs A (OR=1,002, IC 95 %=0,939-1,068, $p=0,957$), CC vs AA (OR=1,073, IC 95 %=0,943-1,221, $p=0,283$), AC vs AA (OR=0,992, IC 95 %=0,925-1,064, $p=0,829$), CC vs AC+AA (OR=1,030, IC 95 %=0,893-1,187, $p=0,686$), AC+CC vs AA (OR=0,993, IC 95 %=0,912-1,081, $p=0,865$), chez la population caucasienne : l'allèle C vs A (OR=1,002, IC 95 %=0,939-1,068, $p=0,957$), CC vs AA (OR=1,021, IC 95 %=0,879-1,185, $p=0,319$), AC vs AA (OR= 0,987, IC 95 %= 0,903-1,079, $p=0,774$), CC vs AC+AA (OR=1,030, IC 95 %=0,893-1,187, $p=0,686$), AC+CC vs AA (OR=0,993, IC 95 %=0,912-1,081, $p=0,865$), chez la population asiatique l'allèle C vs A (OR=1,043, IC 95 %=0,953-1,141, $p=0,361$), CC vs AA (OR=1,247, IC 95 %=0,964-1,612, $p=0,092$), AC vs AA (OR=1,001, IC 95 % = 0,895-1,119, $p=0,990$), CC vs AC+AA (OR=1,215, IC 95 %=0,949-1,556, $p=0,123$), AC+CC vs AA (OR=1,023, IC 95 %=0,919-1,139, $p=0,674$).

Notre méta-analyse présente certaines limites qui doivent être discutées lors de l'interprétation des résultats. Premièrement, le nombre d'études et la taille relativement petite de l'échantillon des études de référence réduisant la puissance statistique, ce qui peut altérer les résultats de la méta-analyse en cours surtout pour le polymorphisme A1298C, où le nombre d'études était limité à neuf. Deuxièmement, notre méta-analyse ne comprend que 5 types d'ethnies : latino, mixte, arabe, caucasienne et asiatique, aucune étude n'a été trouvée sur

d'autres races. Troisièmement, seules les études publiées en anglais ont été incluses. Encore, il n'y a pas eu d'études sur l'interaction des FDR environnementaux et génétiques. Enfin, il peut y avoir un certain biais de publication dans les comparaisons de certaines analyses de sous-groupes qui montrent que la race est une source d'hétérogénéité.

Conclusion
et
perspectives

Conclusion

L'IDM est l'une des causes de décès les plus fréquentes surtout en cas d'association avec l'un de ses facteurs de risque essentiellement l'hypertension artérielle, le diabète, le tabagisme, plus l'impact de l'âge et le sexe. Ce qui nécessite un diagnostic rapide, avancé et immédiat pour les patients souffrant des douleurs thoraciques. Dans le contexte d'amélioration de diagnostic de l'IDM.

La *MTHFR* joue un rôle important dans la détermination des proportions de coenzymes du folate utilisé pour la synthèse des purines et la méthylation de l'ADN. Les folates, ainsi que les enzymes modulant leur métabolisme ont été liés à de nombreux processus pathologiques, y compris l'IDM, les polymorphismes C677T et A1298C du gène *MTHFR* entraînent une hypométhylation globale de l'ADN.

La présente méta-analyse a pour objectif d'évaluer l'effet des polymorphismes C677T et A1298C du gène *MTHFR* et le risque d'IDM. Pour cela nous avons regroupé toutes les études cas-témoins datant de 2010 jusqu'à 2023 qui ont traité cette association. Vingt études pertinentes ont été retenues pour le polymorphisme C677T, une d'entre elles sont d'origine caucasienne et une d'origine latino et quatre d'origine asiatique et quatre d'origine mixte et dix études d'origine arabe, pour un total de 3081 patients et 4150 témoins. Pour le polymorphisme A1298C nous avons regroupé neuf études, trois d'origine asiatique, et quatre d'origine arabe, une d'origine caucasienne et une étude d'origine mixte. Pour un total de 1223 patients et 1746 témoins.

Les données regroupées des vingt études cas-témoin ont révélé que le polymorphisme C677T du gène *MTHFR* est très significativement associé à un risque d'apparition d'IDM dans quatre modèles génétiques (T vs C : OR= 1,208, IC 95 %=1,125-1,296, $p=0,000$; CC vs TT : OR =1,779, IC 95 %=1,523-2,078, $p=0,000$; CC vs CT : OR=0,998, IC 95 %=0,998-1,102, $p=0,965$; CC vs CT+TT : OR=1,132, IC 95 %=1,031-1,242, $p=0,009$; CC+CT vs TT : OR=1,781, IC 95 %=1,534-2,066). De même, l'analyse de sous-groupes stratifiés par origine ethnique montre une association significative chez les populations arabe, asiatique et mixte. Cependant, chez les latinos, on constate qu'il n'y a pas d'association statistiquement significative dans les cinq modèles génétiques.

Nos résultats pour le polymorphisme A1298C ont révélé que le polymorphisme A1298C du gène *MTHFR* est significativement associé à un risque d'apparition d'IDM dans les cinq modèles génétiques. En effet toutes les valeurs p sont inférieures à 0,05 (C

vs A : OR= 1.285, IC 95 %= 1.152-1.433 ; CC vs AA : OR = 1.539, IC 95 %= 1.224-1.936 ; AC vs AA : OR=1.322, IC 95 %= 1.130-1.589 ; AC +CC vs AA : OR= 1.371, IC 95 %=1.183-1.589 ; CC vs AA+AC : OR=1.348, IC 95 %= 1.086-1.673). L'analyse stratifiée par origine ethnique a montré que le polymorphisme A1298C du gène *MTHFR* est significativement associé à un risque d'apparition d'IDM chez les arabes et les asiatiques. Cependant il n'y a pas d'association statistiquement significative chez les populations mixtes et caucasiennes.

En conclusion, notre méta-analyse suggère que les polymorphismes C677T et A1298C du gène *MTHFR* sont susceptibles d'être corrélés avec l'IDM dans la population générale, en outre l'ethnicité est une source d'hétérogénéité des résultats. Toutefois notre méta-analyse comporte certaines limites, la taille relativement restreinte des cohortes utilisées pour ces études ne permet pas de mettre en évidence l'effet réel de ces polymorphismes sur l'origine ethnique de cette pathologie. En effet la majorité des études était d'origine arabe et asiatique et la taille des échantillons dans les études d'origine caucasienne et latino a été faible pour les deux polymorphismes. De plus ces polymorphismes peuvent être affectés par les interactions gène-gène et gène-environnement dont nous n'avons pas étudié en raison du manque de données disponibles dans les études incluses.

À la suite de ce travail, nous envisageons les perspectives suivantes :

- Inclure des études avec des échantillons plus importants pour augmenter la puissance statistique.
- Inclure des études de grande envergure incluant différentes ethnies telles que les européennes, les latinos et les mixtes afin de mieux comprendre cette association possible.
- Étudier les interactions gène-gène et gène-environnement entre ces polymorphismes et le risque d'IDM.
- Établir les diverses corrélations génotype-phénotype ainsi que l'implication de facteur de risque environnemental de susceptibilité au IDM et également identifier les sujets à haut risque.

Références bibliographiques

Références Bibliographiques

1. **Abbas, A., Abadi, N., Naimi, D., Sifi, K., & Benlatreche, C.,** 2012. Recherche de la mutation C677 T du gène codant pour la méthylène tétrahydrofolate réductase (*MTHFR*) dans les anomalies de fermeture du tube neural (AFTN) à Constantine. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 27(3): 122-127.
2. **Abifadel, M., & Boileau, C.** 2023. Genetic and molecular architecture of familial hypercholesterolemia. *Journal of internal medicine*, 293(2): 144–165.
3. **Afedo, S. Y., Cui, Y., Yu, S., Liao, B., Zhao, Z., Li, H., Zhang, H., Zou, S., Li, H., & Zhang, P.,** 2020. Histological Analysis, Bioinformatics Profile, and Expression of Methylenetetrahydrofolate Reductase (*MTHFR*) in Bovine Testes. *Animals : an open access journal from MDPI*, 10(10): 1731.
4. **Algérie Presse Service.** (Publié le : dimanche, 31 janvier 2021 08:59). APS Plus de 50% des décès en Algérie dus aux maladies chroniques. *Disponible sur:* <https://www.aps.dz/sante-science-technologie/116791-plus-de-50-des-deces-en-algerie-dus-aux-maladies-chroniques>
5. **Alrumayh, A. A., Mubarak, A. M., Almazrua, A. A., Alharthi, M. Z., Alatef, D. F., Albacker, T. B., & Alobaida, M.,** 2022. Paramedic Ability in Interpreting Electrocardiogram with ST-segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI) in Saudi Arabia. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*, 1657-1665.
6. **Amarenco.P, Cacoub.P, Vahanian.A, et Drouet ,**2001.In : Athérombose.Paris : John Libbey Eurotext. P292.
7. **André, P., Six, M., Grison, C., & Metron, D.,** 2013. Intérêt d'une activité physique adaptée pour la correction des facteurs de risque cardiovasculaire chez le sujet coronarien. *Kinésithérapie, la Revue*, 13(135):23-28.
8. **Basu, S., Glantz, S., Bitton, A., & Millett, C.,** 2013. The effect of tobacco control measures during a period of rising cardiovascular disease risk in India: a mathematical model of myocardial infarction and stroke. *PLoS medicine*, 10(7), e1001480.
9. **Bauters C,** 2000. Physiopathologie de l'athérosclérose. Hôpital Cardiologique, Lille.
10. **Beaufils.** 2000. Philippe. Evaluation thérapeutique : nouveaux traitements dans l'angor instable, 21-3.
11. **Beliveau P, Cote G.** 2005. M.D. la maladie coronarienne : définition diagnostic et traitement interventionnel.

12. **Benamer, H., Boudjelal et al.** 2011. Physiopathologie et étiopathogénie de l'infarctus du myocarde ; 6(3) : 1-14.
13. **Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et collab.,** 2018. Heart Disease and Stroke Statistics-Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. Mar 20; 137(12), e67-e492.
14. **Bernabotto, J. M.** 2000. Cours de statistiques d'IUT.
15. **Bezerra, G. A., Holenstein, A., Foster, W. R., Xie, B., Hicks, K. G., Bürer, C., Lutz, S., Mukherjee, A., Sarkar, D., Bhattacharya, D., Rutter, J., Talukdar, A., Brown, P. J., Luo, M., Shi, L., Froese, D. S., & Yue, W. W.,** 2021. Identification of small molecule allosteric modulators of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) by target-ing its unique regulatory domain. *Biochimie*, 183: 100–107.
16. **Bhatt, D. L., Lopes, R. D., & Harrington, R. A.,** 2022. Diagnosis and Treatment of Acute Coronary Syndromes: A Review. *JAMA*, 327(7): 662–675.
17. **Biddinger, K. J., Emdin, C. A., Haas, M. E., Wang, M., Hindy, G., Ellinor, P. T., Kathiresan, S., Khera, A. V., & Aragam, K. G.,** 2022. Association of Habitual Alcohol Intake With Risk of Cardiovascular Disease. *JAMA network open*, 5(3), e223849.
18. **Bodenant, M., Kuulasmaa, K., Wagner, A., Kee, F., Palmieri, L., Ferrario, M. M., Montaye, M., Amouyel, P., Dallongeville, J., & MORGAM Project.,** 2011. Measures of abdominal adiposity and the risk of stroke: the MONica Risk, Genetics, *Archiving and Monograph (MORGAM) study*. *Stroke*, 42(10): 2872–2877.
19. **Bonnet, J.** 2005. Athérosclérose. *EMC - Cardiologie-Angéiologie*, 2(4): 436–458.
20. **Botto, L. D., & Yang, Q.** 2000. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: a HuGE review. *American journal of epidemiology*; 151(9): 862–877.
21. **Boussouf K, Zaidi Z, Kaddour F, Djelaoudji A, Benkobbi S, et al.,** 2019. Clinical Epidemiology of Acute Myocardial infarction in Setif, Algeria: Finding from the Setif-AMI Registry. *Health Sci J*, 13(1):633.
22. **Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al.,** 2000. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol*; 36(3): 970-1062.
23. **Bridget M. Kuehn.** 2020. Getting to the Heart of Sex Differences :Growing Evidence Suggests Women's Heart Disease Is Physiologically Distinct. *Circulation*; 141:1198–1199.

24. **Caballero B.** 2019. Humans against Obesity: Who Will Win?. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, 10(suppl_1), S4–S9.
25. **Cacciapuoti, F.** 2011. Hyper-homocysteinemia: a novel risk factor or a powerful marker for cardiovascular diseases? Pathogenetic and therapeutical uncertainties. *Journal of thrombosis and thrombolysis*;32: 82-88.
26. **Carando S., Tiessedre P. L., Ferriere M., Descomps B. et Cabanis J. C.,** 2008. Boissons alcoolisées et cardiopathies ischémiques. *Cahier de nutrition et de diététique*. 33: 182-187.
27. **Carli P et Riou B.** 2000. Urgences médico-chirurgicales de l'adulte. *Edition Med.Sciences*. 63-65.
28. **Card, N. A.** 2012. Applied meta-analysis for social science research. Guilford Publications.
29. **Carr, S. S., Hooper, A. J., Sullivan, D. R., & Burnett, J. R.,** 2019. Non-HDL-cholesterol and apolipoprotein B compared with LDL-cholesterol in atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment. *Pathology*, 51(2), 148–154.
30. **Castro, R., Rivera, I., Ravasco, P., Camilo, M. E., Jakobs, C., Blom, H. J., & De Almeida, I. T.,** 2004. 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) 677C→ T and 1298A→ C mutations are associated with DNA hypomethylation. *Journal of medical genetics*, 41(6): 454-458.
31. **Chapelle, C.** 2013. L'incidence des troubles du comportement alimentaire et de l'anxiété/dépression sur la qualité de vie des personnes obèses.dumas-00845209.
32. **Che, B., Zhong, C., Zhang, R., Pu, L., Zhao, T., Zhang, Y., & Han, L.,** 2023. Triglyceride-glucose index and triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio as potential cardiovascular disease risk factors: *an analysis of UK biobank data*.*Cardiovascular diabetology*, 22(1): 34.
33. **Clément, A., Chouteau, J., Clément, P., & Ménézo, Y.,** 2020. Intérêt de la mise en évidence des isoformes de la *MTHFR* (Méthylènetétrahydrofolate réductase) en infertilité du couple. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, 48(5): 422-427.
34. **Dagher,** 2005. L'angor et l'infarctus du myocarde. Soins Infirmiers aux personnes atteintes d'affections cardio-vasculaires.
35. **Deeks J, Higgins J , Altman D.** 2019. chapitre 10: analysing data and undertaking meta-analyse.in:cochrane handbook for systematic reviews of interventions.
36. **Descamps OS et al.,** 2012. Les nouvelles recommandations européennes pour le traitement des dyslipidémies en prévention cardiovasculaire. *Rev Med Liège*. 67(3): 118-127.
37. **Deville, A.** 2011. 'Physiopathologie de l'ischémie et de l'infarctus du myocarde', p. 14.

38. **Djrolo, F., Houinato, D., Gbary, A., Akoha, R., Djigbéoudé, O., & Sègnon, J., 2012.** Prévalence du diabète sucré dans la population adulte à Cotonou, Bénin: Prevalence of diabetes mellitus in the adult population at Cotonou, Benin. *Médecine des maladies Métaboliques*, 6(2), 167-169.
39. **Dutheil, F., Chamoux, A., Boudet, G., Rouffiac, K., Jacquand, M., & Pereira, B., 2020.** La prévention des maladies cardiovasculaires en santé au travail. *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement*, 81(5), 731.
40. **Dzibur, A., Gacic, E., & Mekic, M. 2019.** Comparison of Patients with Acute Myocardial Infarction According to Age. *Medical archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina)*, 73(1), 23-27.
41. **Theroux P. Fuster V., 2022.** EMC cardiologie. Acute coronary syndromes: unstable angina and non-Q-Wave myocardial infarction. *Circulation*; 97:1195-206.
42. **Van de Werf F, Bax J, Bettru A., 2022.** Management of acute myocardial infraction in patients presenting with persistent ST-Segment elevation: the Task Force on the management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infraction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* ;29:2909-45.
43. **Estruch, R., & Lamuela-Raventós, R. M., 2010.** Alcohol, wine and cardiovascular disease, two sides of the same coin. *Internal and emergency medicine*, 5(4), 277–279.
44. **Fabre, B., Fernandez Machulsky, N., Olano, C., Jacobsen, D., Gómez, M. E., Perazzi, B., Zago, V., Zopatti, D., Ferrero, A., Schreier, L., & Berg, G., 2022.** Remnant cholesterol levels are associated with severity and death in COVID-19 patients. *Scientific reports*, 12(1), 17584.
45. **Fakhry, A., Redonnet-Vernhet, I., Sabourdy, F., Elbaz, M., & Caussé, E., 2014.** Embolie pulmonaire de l'adulte jeune. Penser à l'homocystéine. *In Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, 63(2), 111-113.
46. **Flegal, K. M., Kit, B. K., Orpana, H., & Graubard, B. I., 2013.** Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 309(1), 71–82.
47. **Fodinger M., Wlfl G., Fischer G., Rasoul Rockenschaub S., Schmid R., Horlw. H., 2006, SUNDER-PLASSMANN G.** Effect of *MTHFR* 677C>T on plasma total homocysteine levels in renal graft recipients. INIST-CNRS.
48. **Gaughan DJ, Barbaux S, Kluijtmans LA, Whitehead AS., 2000.** The human and mouse methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) genes : genomic organization, mRNA structure and linkage to the *CLCN6* gene. *Gene*. Oct 31 ; 257 (2):279-89.

49. **Goldberg, A. C., Hopkins, P. N., Toth, P. P., Ballantyne, C. M., Rader, D. J., Robinson, J. G., Daniels, S. R., Gidding, S. S., de Ferranti, S. D., Ito, M. K., McGowan, M. P., Moriarty, P. M., Cromwell, W. C., Ross, J. L., Ziajka, P. E., & National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia.**, 2011. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *Journal of clinical lipidology*, 5(3 Suppl), S1–S8.
50. **Goyette P, Sumner JS, Milos R, Duncan MV, Rosenblatt DS, Matthews RG, Rozen R.**, 1994. Human methylenetetrahydrofolate reductase: isolation of cDNA, *mapping and mutation identification*. *Nat. Genet.* 7: 195–200.
51. **Goyette P., Pai A., Milos R., Frosst P., Tran P., Chien Z., Chan M., Rozen R.**, 2004. « Gene structure of human and mouse methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) ». Springer New York.
52. **Hennen G**, 2001. Endocrinologie De Boecksuperieur. N : 518.
53. **Hernandez, P., Passi, N., Modarressi, T., Kulkarni, V., Soni, M., Burke, F., Bajaj, A., & Soffer, D.**, 2021. Clinical Management of Hypertriglyceridemia in the Prevention of Cardiovascular Disease and Pancreatitis. *Current atherosclerosis reports*, 23(11): 72.
54. **Herpin, D., & Paillard, F.** 2001. Facteurs de risque cardio-vasculaire et prévention. *Homme*, 58(154.8): 251-2.
55. **Higgin-Julian, P. T et Green, S.** 2011. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration. *Available from:* <http://www.cochrane-handbook.org>.
56. **Homberg A., Linnebank M., Winter C., Willenbring H. et al.**, 2000. Genomic structure and transcript variants of the human methylenetetrahydrofolate reductase gene. *European Journal of Human Genetics*. 8 :725-729.
57. **Huitema, A. A., Alemayehu, M., Steiner, O. L., Bagur, R., & Lavi, S.**, 2019. Improving electrocardiography diagnostic accuracy in emergency medical services personnel. *CJC open*, 1(1): 28-34.
58. **Igari, S., Ohtaki, A., Yamanaka, Y., Sato, Y., Yohda, M., Odaka, M., Noguchi, K., & Yamada, K.**, 2011. Properties and crystal structure of methylenetetrahydrofolate reductase from *Thermus thermophilus* HB8. *PloS one*, 6(8), e23716.
59. **Ison, H. E., Clarke, S. L., & Knowles, J. W.**, 2014. Familial Hypercholesterolemia. In M. P.

60. **Kang, M. G., Koo, B. K., Tantry, U. S., Kim, K., Ahn, J. H., Park, H. W., & Jeong, Y. H.**, 2021. Association between thrombogenicity indices and coronary microvascular dysfunction in patients with acute myocardial infarction. *Basic to Translational Science*, 6(9): 749-761.
61. **Katta, N., Loethen, T., Lavie, C. J., & Alpert, M. A.**, 2021. Obesity and Coronary Heart Disease: Epidemiology, Pathology, and Coronary Artery Imaging. *Current problems in cardiology*, 46(3): 100655.
62. **Klein, L. J., & Visser, F. C.** 2010. The effect of insulin on the heart: Part 2: effects on function during and post myocardial ischaemia. *Netherlands Heart Journal*, 18: 255-259.
63. **Kumar J., Das S., Sharma P., Karthikeyan G., Ramakrishnan L., Sengupta S.**, 2002. Homocysteine levels are associated with *MTHFR* A1298C polymorphism in Indian population. *Am J Hum Genet Mar* 70 (3):758-62.
64. **Koszutski, M., Faure, M., Guillaumot, A., Gomez, E., Mercy, M., Chabot, F., & Chaouat, A.**, 2018. Infection de cathéter veineux central tunnelisé survenue sous traitement par époprosténol. *Revue des Maladies Respiratoires*, 35(3): 324-327.
65. **Lal, H., Sharma, B., Sambyal, V., Guleria, K., Singh, N. R., Uppal, M. S., & Sudan, M.**, 2022. Association of *MTHFR* 677C> T polymorphism with breast cancer risk: A case–control study and meta-analysis. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 18(6): 1451-1460.
66. **Lampka, M., Olszewska-Słonina, D., Holyńska-Iwan, I., Grąbczewska, Z., Obońska, K., Cwynar, A., Stębowska, J., & Szewczyk-Golec, K.**, 2022. Effect of Low High-Density Lipoprotein Level on Endothelial Activation and Prothrombotic Processes in Coronary Artery Disease-A Pilot Study. *International journal of environmental research and public health*, 19(14): 8637.
67. **Lavie, C. J., Ozemek, C., Carbone, S., Katzmarzyk, P. T., & Blair, S. N.**, 2019. Sedentary Behavior, Exercise, and Cardiovascular Health. *Circulation research*, 124(5): 799–815.
68. **Leclerc, D., & Rozen, R.** 2007. Génétique moléculaire de *MTHFR*: les polymorphismes ne sont pas tous bénins [Molecular genetics of *MTHFR*: polymorphisms are not all benign]. *Medecine sciences : M/S*, 23(3): 297–302.
69. **Lévy, J. D., Lancrey-Javal, G., & Hauster, M.**, 2017. L'écriture inclusive.
70. **Le Foll, B., Piper, M. E., Fowler, C. D., Tonstad, S., Bierut, L., Lu, L., Jha, P., & Hall, W. D.**, 2022. Tobacco and nicotine use. Nature reviews. *Disease primers*, 8(1): 19.

71. **Liew, S. C., & Gupta, E. D.** 2015. Methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) C677T polymorphism: epidemiology, metabolism and the associated diseases. *European journal of medical genetics*, 58(1): 1–10.
72. **LORENZO D., BOTTO D. , YANG Q.** 2000. 5, 10-Methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) Gene Variants and Congenital Anomalies. *Epidemiol May*;1;151(9):862-877.
73. **Lu, L. Liu M, Sun R, Zheng Y, Zhang P.** 2015. ‘Myocardial Infarction: Symptoms and Treatments’, *Cell Biochemistry and Biophysics*, 72(3): 865–867.
74. **Luo, J., Yang, H., & Song, B. L.** 2020. Mechanisms and regulation of cholesterol homeostasis. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 21(4): 225–245.
75. **Lusis, A. J., Fogelman, A. M., & Fonarow, G. C.** 2004. Genetic basis of atherosclerosis: part I: new genes and pathways. *Circulation*, 110(13): 1868–1873.
76. **Machecourt j,** 2005. Semiologie et pathologie cardiovasculaires, site internet du service de cardiologie du chu de grenoble. *Avariable from: www-sante.ujf-grenoble.fr/sante/cardioCD/cardio/index.html.*
77. **Machecourt J.** 2002. L’infarctus du myocarde.
78. **Marieb E. N. et Hoehn K,** 2010. Anatomie et physiologie humaines. Edition Quebec: ERPI.
79. **Martin YN, Salavaggione OE, Eckloff BW, et al.,** 2006. Human methylenetetrahydrofolate reductase pharmacogenomics: gene resequencing and functional genomics. *Pharmacogenet Genomics*; 16 : 265-77.
80. **Martínez-González, M. A., Sánchez-Tainta, A., Corella, D., Salas-Salvado, J., Ros, E., Arós, F., & Ramon Estruch for the PREDIMED Group.,** 2014. A provegetarian food pattern and reduction in total mortality in the Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED) study. *The American journal of clinical nutrition*, 100(suppl_1), 320S-328S.
81. **Masson, E.** 2022. Item Athérome : épidémiologie et physiopathologie et maladie polyatheromateux.
82. **Masip, J., & Germà Lluch, J. R.** 2021. Alcohol, *health and cardiovascular disease.* *Revista clinica espanola*, 221(6): 359–368.
83. **Mayo, O.** 2008. A century of Hardy–Weinberg equilibrium. *Twin Research and Human Genetics*, 11(3): 249-256.
84. **Mckenzie JE, Beller EM ,Forbes AB.** 2016. Introductionto systematic reviews and meta-analyse. *respirologie*; 21(4): 626-37.
85. **Mehta, A., Kondamudi, N., Laukkanen, J. A., Wisloff, U., Franklin, B. A., Arena, R., Lavie, C. J., & Pandey, A.,** 2020. Running away from cardiovascular disease at the right

- speed: The impact of aerobic physical activity and cardiorespiratory fitness on cardiovascular disease risk and associated subclinical phenotypes. *Progress in cardiovascular diseases*, 63(6): 762–774.
86. Nakamura, K., Miyoshi, T., Yoshida, M., Akagi, S., Saito, Y., Ejiri, K., Matsuo, N., Ichikawa, K., Iwasaki, K., Naito, T., Namba, Y., Yoshida, M., Sugiyama, H., & Ito, H., 2022. Pathophysiology and Treatment of Diabetic Cardiomyopathy and Heart Failure in Patients with Diabetes Mellitus. *International journal of molecular sciences*, 23(7): 3587.
87. Namour F, Bosco P, Guéant-Rodriguez RM, Anello G, Barone C, Caraci F., 2001. *American Journal of Medical Genetics Part A* 121 (3): 219-224.
88. Nicholls, S. J., & Nelson, A. J. 2019. HDL and cardiovascular disease. *Pathology*, 51(2): 142–147.
89. N'guyen S. et Bourouina R. 2008. Manuel d'anatomie et de physiologie 4e édition, LAMARRE : 31p.
90. OCDE. 2015. Mortalité due aux maladies cardiovasculaires. In Health at a Glance : OECD Indicators, Éditions OCDE, Paris. Disponible sur: https://www.oecd-ilibrary.org/mortalite-due-aux-maladies-cardiovasculaires_5jrrv1b9dlq7.pdf
91. Ojha, N., Dhamoon, A. S., & Chapagain, R. 2021. Myocardial Infarction (Nursing).
92. Oktay, A. A., Akturk, H. K., Esenboğa, K., Javed, F., Polin, N. M., & Jahangir, E., 2018. Pathophysiology and Prevention of Heart Disease in Diabetes Mellitus. *Current problems in cardiology*, 43(3): 68–110.
93. Packard, C. J., Boren, J., & Taskinen, M. R. 2020. Causes and Consequences of Hypertriglyceridemia. *Frontiers in endocrinology*, 11, 252.
94. Paluku They-They, Hamzi TK, Mazabraud A. 2009 ; Nadifi S. Fréquence du polymorphisme 677C>T du gène du méthylène tétrahydrofolate réductase (*MTHFR*) dans les populations arabe et berbère du Maroc. *Antropo* 20, 7. Pathologie vasculaire et troubles circulatoires. *Collège Français des Pathologistes (CoPath)*.
95. Patrick, M. A. 2023. Les Syndromes Coronariens Aigus: Quoi de Neuf en 2023?. *HEALTH SCIENCES AND DISEASE*, 24 (2 Suppl 1).
96. Pejchal, R., Sargeant, R., & Ludwig, M. L. 2005. Structures of NADH and CH₃-H₄folate complexes of *Escherichia coli* methylenetetrahydrofolate reductase reveal a spartan strategy for a ping-pong reaction. *Biochemistry*, 44(34): 11447–11457.
97. Perlemuter k., Montalescot G., Bassand J. 2005. Infarctus du myocarde.

98. **Petrone, I., Bernardo, P. S., Dos Santos, E. C., & Abdelhay, E.,** 2021. *MTHFR C677T and A1298C Polymorphisms in Breast Cancer, Gliomas and Gastric Cancer: A Review. Genes*, 12(4): 587.
99. **Peyrin-Biroulet, L., Barraud, H., Ancel, D., Petit-Laurent, F., Bigard, M. A., Gueant, J. L., & Bronowicki, J. P.,** 2004. Métabolisme des folates et cancérogenèse colorectale. *Gastroentérologie clinique et biologique*, 28(6-7): 582-592.
100. **Pepe, G, Camacho Vanegas, O., Giusti, B., Brunelli, T., Marcucci, R., Attanasio, M., Rickards, O., De Stefano, G. F., Prisco, D., Gensini, G. F., and Abbate, R.,** 1998. Heterogeneity in world distribution of the thermolabile 677C>T mutation in 5,10methylene tetrahydrofolate reductase: *Am J Hum Genet*, 63: 917-20.
101. **Perdriger, A., Rihouey, D., & Verdier, M. C.** 2010. Pharmacogénomique et traitement de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du rhumatisme monographies*, 77(4) : 341-345.
102. **Pélessier É,** 2012. La brioche tue plus que le cholestérol : Combattre l'inflammation. *Odile Jacob*.
103. **Pickell L., Wu Q., Wang X L., Leclerc D., Friedman H et al.,** 2011. Targeted insertion of two Mthfr promoters in mice reveals temporal-and tissue-specific regulation. *Mamm Genome*. 22(11-12): 635-647.
104. **Raghubeer, S., & Matsha, T. E.** 2021. Methylene tetrahydrofolate (*MTHFR*), the One-Carbon Cycle, and Cardiovascular Risks. *Nutrients*, 13(12): 4562.
105. **Raiah M, Saiah AHD, Lahmar HMA, Fouatih ZA.,** 2020. Profil épidémiologie et Clinique des patients admis pour infarctus du myocarde au service des urgences cardiologiques de l'EHU d'Oran. *Batna J Med Sci*; 7: 45-9.
106. **Rivera-Bou, W.L. and Chersich, A.** 2016. 'The Role of Fibrinolytic Therapy in the Emergency Department', *Boletin De La Asociacion Medica De Puerto Rico*, 108(2): 61–64.
107. **Robien K. , Cornelia M. , Ulrich C.** 2003. 5, 10-Methylene tetrahydrofolate reductase Polymorphisms and Leukemia Risk. *Epidemiol*, 157(7):571-82.
108. **Roffi, M., Muller, C., Valgimigli, M., Windecker, S., & Gencer, B.** 2016. Nouveautés pour la prise en charge du syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST: recommandations. *Rev Med Suisse*, 12: 1014-9.
109. **Rozen R.(eds).** 2005. *MTHFR polymorphisms and disease*. Georgetown: *Landes Bioscience/Eurekah.com*: 210p.
110. **Robien K. , Cornelia M. , Ulrich C.** 2003. 5, 10-Methylene tetrahydrofolate Reductase and Leukemia Risk. *Epidemiol* 157 (7) :571-82.

111. **Saffroy R., Lemoine A., Debuire B.** 2005. *MTHFR* (5,10-Méthylentetrahydrofolate réductase). *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol*.
112. **Sagris, M., Antonopoulos, A. S., Theofilis, P., Oikonomou, E., Siasos, G., Tsalamandris, S., Antoniades, C., Brilakis, E. S., Kaski, J. C., & Tousoulis, D.,** 2022. Risk factors profile of young and older patients with myocardial infarction. *Cardiovascular research*, 118(10): 2281–2292.
113. **Sanguineti, F., Garot, J., Hovasse, T., Untersee, T., Champagne, S., & Garot, P.,** 2020. IRM et myocardite infectieuse. *In Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, 69(6): 418-423.
114. **Lopez, S.** 2021. Prise en charge éducative de l'infarctus du myocarde chez la femme. [Thèse de doctorat, université de Bordeaux].
115. **Scantamburlo, G., & SCHEEN, A.** 2012. Role du stress psychosocial dans les maladies complexes. *Revue Médicale de Liège*, 67: (5-6).
116. **Schlienger, J. L., & Monnier, L.** 2020. Régimes méditerranéens et prévention du diabète: à l'heure des preuves. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 14(7): 626-631.
117. **Skovierva S, Vidomanova E, Mahmood S, Sopkova J, Drgova A, Halasova E, Lehotský J.,** 2016. The Molecular and Cellular Effect of Homocysteine Metabolism Imbalance on Human Health. *J. Mol. Sci*17, 1733.
118. **Stary H.C., Chandler A.B., Dinsmore RE. et coll.,** 1995. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis : a report from the committee on vascular lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* : 92: 1355-1374.
119. **Stevenson, R, Schwartz, C, Du, Y. Z., and Adams, M. J., Jr.,** 1997. Differences in methylenetetrahydrofolate reductase genotype frequencies, between Whites and Blacks: *Am J Hum Genet.* 60: 229-30.
120. **Sosiawan, A., Kurniati, M., Nuraini, I., A'yun, Q., Danudiningrat, R. M. C. P., Mulyawan, I., & Hassan, R.,** 2022. Identification of Single Nucleotide Polymorphism Gen *MTHFR* C677T in Non-Syndromic Cleft Lip and/or Palate. *Journal of International Dental and Medical Research*, 15(4): 1620-1624.
121. **Szumila M.** 2010. Explaining odds ratios. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry: Journal de l'Académie canadienne de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent*, 19(3): 227–229.
122. **Thygesen K., Alpert J S., Jaffe AS.** 2012. The writing group on behalf of the joint ESC/ACCF/AHA/WHF task force the univers definition of myocardial infarction :

- ESC/ACCF/AHA/WHF expert consensus document third universal infarction.circulation, 126: 2020-2035.
123. **Tortora G. J. et Derrickson B.** 2007. Principes d'anatomie et de physiologie. Edition de Boeck Québec centre éducatif et culturel : *Amérique Bruxelles* : 694p.
124. **Tortora G. J. et Derrickson B.** 2009. Manuel d'anatomie et de physiologie humaine. *Edition de Boeck, Bruxelles* : 594p.
125. **Townsend, N., Kazakiewicz, D., Lucy Wright, F., Timmis, A., Huculeci, R., Torbica, A., Gale, C. P., Achenbach, S., Weidinger, F., & Vardas, P.,** 2022. Epidemiology of cardiovascular disease in Europe. *Nature reviews. Cardiology*, 19(2): 133–143.
126. **Tran, P., Leclerc, D., Chan, M., Pai, A., Hiou-Tim, F., Wu, Q., Goyette, P., Artigas, C., Milos, R., & Rozen, R.,** 2002. Multiple transcription start sites and alternative splicing in the methylenetetrahydrofolate reductase gene result in two enzyme isoforms. *Mammalian genome : official journal of the International Mammalian Genome Society*, 13(9).
127. **Trégouët, D. A., König, I. R., Erdmann, J., Munteanu, A., Braund, P. S., Hall, A. S., & Samani, N. J.,** 2009. Genome-wide haplotype association study identifies the SLC22A3-LPAL2-LPA gene cluster as a risk locus for coronary artery disease. *Nature genetics*, 41(3), 283-285.
128. **Valdes-Socin, H.** 2023. La vitamine B12 pour les Neurologues. In *GLEM de Neurologie*.
129. **Van der Put NM, Gabreëls F, Stevens EM, Smeitink JA, Trijbels FJ, Eskes TK, van den Heuvel LP, Blom HJ.,** 1998. A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: an additional risk factor for neural-tube defects?. *Am J Hum Genet*;62 : 1044-1051.
130. **Vasan RS.** 2002 . "Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study". *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 287 (8): 1003–10. PMID 11866648.
131. **Vasan R. S.** 2006. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. *Circulation*, 113(19): 2335–2362.
132. **Veinot JP, Ghadially FN, Walley VM.** 2001. Light microscopy and ultrastructure of the blood vessels and heart. In: Silver MD, Gotlieb AI, Schoen FJ, editors. *Cardiovascular pathology. Philadelphia: Churchill Livingstone*. p30-53.
133. **Wahrenberg, A., Kuja-Halkola, R., Magnusson, P. K. E., Häbel, H., Warnqvist, A., Hambræus, K., Jernberg, T., & Svensson, P.,** 2021. Cardiovascular Family History

- Increases the Risk of Disease Recurrence After a First Myocardial Infarction. *Journal of the American Heart Association*, 10(23), e022264.
134. **Wang Q.** 2005. Advances in the genetic basis of coronary artery disease. *Current atherosclerosis reports*, 7(3): 235–241.
135. **Wedisinghe, L., & Perera, M.** 2009. Diabetes and the menopause. *Maturitas*, 63(3), 200203.
136. **WHO.** 2019. World Health Organization: Cardiovascular diseases (CVDs). Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
137. **Weisberg I, Tran P, Christensen B, Sibani S, Rozen R.,** 1998. A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) associated with decreased enzyme activity. *Mol Genet Metab*; 64: 169-172.
138. **Williams KT and Schalinske KL.** 2007. New insights into the regulation of methyl group and homocysteine metabolism. *J. Nutr*; 137: 311-314.
139. **Yang, F., Qiu, R., Abudoubari, S., Tao, N., & An, H.,** 2022. Effect of interaction between occupational stress and polymorphisms of *MTHFR* gene and *SELE* gene on hypertension. *PeerJ*, 10, e12914.
140. **Yin, K., Chen, W. J., Zhou, Z. G., Zhao, G. J., Lv, Y. C., Ouyang, X. P., Yu, X. H., Fu, Y., Jiang, Z. S., & Tang, C. K.,** 2012. Apolipoprotein A-I inhibits CD40 proinflammatory signaling via ATP-binding cassette transporter A1-mediated modulation of lipid raft in macrophages. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, 19(9): 823–836.
141. **Zieman, S. J., Melenovsky, V., & Kass, D. A.,** 2005. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 25(5): 932–943.
142. **Zohra, B.F.** 2016. 'Place des marqueurs biologiques dans le diagnostic de l'infarctus du Myocarde, p. 85.

Webographie

W1 : <https://www.ummtto.dz/>

W2 : <http://www.123bio.net/revues/jleoni/1chap2.html>

W3 : www.medicinenet.com/heart_attack/article.htm

W4 : <https://ghr.nih.gov/gene/MTHFR>

Résumés

Implication of the C677T and A1298C polymorphism of the *MTHFR* gene in myocardial infarction a meta-analysis

Myocardial infarction (MI) is one of the main causes of morbidity and mortality in the world. *MTHFR* appears to interact with folic acid to determine heart disease risk. In this sense, the purpose of this work is to establish a meta-analysis to evaluate the effect of the C677T and A1298C polymorphisms of the *MTHFR* gene and the risk of MI.

The objective of our work is to evaluate, with two meta-analysis, a possible association between the C677T polymorphism and MI. relating to 20 studies published from 2010 to 2023 (3081 cases and 4150 controls), and the A1298C polymorphism relating to 9 studies. published from 2011 to 2023 (1223 cases and 1746 controls). Extracted data were analyzed statistically, and odds ratios with 95% confidence intervals were used to estimate the strength of association.

The results of the work carried out have shown that there is a significant increase between the two polymorphisms studied and the risk of MI. Our results for the C677T polymorphism with the risk of MI in the total population in 4 genetic models (T vs C: OR= 1.208, IC 95%=1.125-1.296, $p=0.000$; CC vs TT: OR =1.779, IC 95 % =1.523-2.078, $p=0.000$; CC vs CT: OR=0.998, 95% CI=0.998-1.102, $p=0.965$; CC vs CT+TT: OR=1.132, 95% CI=1.031-1.242, $p= 0.009$; CC+CT vs TT: OR=1.781, 95% CI=1.534-2.066). The results for the A1298C polymorphism (C vs A: OR= 1.285, 95% CI= 1.152-1.433; CC vs AA: OR = 1.539, 95% CI= 1.224-1.936; AC vs AA: OR=1.322, 95% CI = 1.130-1.589; AC+CC vs AA: OR= 1.371, 95% CI=1.183-1.589; CC vs AA+AC: OR=1.348, 95% CI= 1.086-1.673). Similarly, the analysis of subgroups stratified by ethnic origin shows a significant association in the arab and asian populations for the two polymorphisms.

In conclusion, our study suggested that both polymorphisms C677T and A1298C of *MTHFR* gene could play a role in MI. Further studies with larger sample sizes are needed in the future.

Keywords : MI, *MTHFR* gene, C677T polymorphism, A1298C polymorphism, RF, genetic.

ملخص

احتشاء عضلة القلب (IDM) هو أحد الأسباب الرئيسية للمراضة والوفيات في جميع أنحاء العالم. يبدو أن *MTHFR* يتفاعل مع حمض الفوليك لتحديد مخاطر الإصابة بأمراض القلب. بهذا المعنى ، فإن الهدف من هذا العمل هو إنشاء تحليل تلوي لتقييم تأثير تعدد الأشكال C677T و A1298C لجين *MTHFR* وخطر IDM.

الهدف من عملنا هو التقييم ، بفضل تحليلين تلويين ، ارتباط محتمل بين تعدد الأشكال C677T فيما يتعلق بـ 20 دراسة نُشرت من 2010 إلى 2023 (3081 حالة و 4150 عنصر تحكم) ، وتعدد الأشكال A1298C المتعلق بـ 9 دراسات منشورة. من 2011 إلى 2023 (1223 حالة و 1746 عنصر تحكم) و IDM. تم تحليل البيانات المستخلصة إحصائياً ، واستخدمت نسب الأرجحية بفواصل ثقة 95% لتقدير قوة الارتباط.

أظهرت نتائج العمل الذي تم إجراؤه أن هناك زيادة كبيرة بين دراستين لتعدد الأشكال وخطر IDM. نتائجننا لتعدد الأشكال C677T مع خطر حدوث IDM في إجمالي السكان في 4 نماذج جينية (T مقابل C: OR = 1.208 ، CI 95% ، CC مقابل TT: OR = 1.779 ، CI = 1.125-1.296 ، p = 0.000 ؛ مقابل CT: OR = 0.998 ، CI = 0.998-1.102 ، p = 0.965 ، CI = 1.523-2.078 ، CI = 1.534-2.066 ، CI = 1.031-1.242 ، p = 0.009 ؛ مقابل AA: OR = 1.285 ، CI = 1.152-1.433 ، AA: OR = 1.322 ، CI = 1.224-1.936 ، AA + AC: OR = 1.348 ، CI = 1.183-1.589 ، AA: OR = 1.371 ، CI = 1.130-1.589 ، AA + AC: OR = 1.348 ، CI = 1.183-1.589 ، AA: OR = 1.371 ، CI = 1.086-1.673). وبالمثل ، يُظهر تحليل المجموعات الفرعية المصنفة حسب الأصل العرقي ارتباطاً كبيراً بين السكان العرب والآسيويين لتعدد الأشكال.

في الختام ، اقترحت دراستنا أن كلا من تعدد الأشكال C677T و A1298C لجين *MTHFR* يمكن أن يلعب دوراً في IDM. هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات ذات أحجام أكبر للعينات في المستقبل.

الكلمات الأساسية: احتشاء عضلة القلب، جين *MTHFR*، تعدد الأشكال C677T، تعدد الأشكال A1298C ، FDR ، علم الوراثة.

Année universitaire : 2022-2023

Présenté par : MALEH Maroua
BELHI Imene
BOUKERROUCHE Nada
CHEURFI Manar

Implication des polymorphismes C677T et A1298C du gène *MTHFR* dans l'infarctus du myocarde : une méta-analyse

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique

L'infarctus du myocarde (IDM) est l'une des principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde. La *MTHFR* semble interagir avec l'acide folique pour déterminer le risque de maladie cardiaque. En ce sens, le but de ce travail est d'établir une méta-analyse pour évaluer l'effet des polymorphismes C677T et A1298C du gène *MTHFR* et le risque d'IDM.

L'objectif de notre travail est d'évaluer, grâce à deux méta-analyse, une éventuelle association entre le polymorphisme C677T portant sur 20 études publiées de 2010 à 2023 (3081 cas et 4150 témoins), et le polymorphisme A1298C portant sur 9 études publiées de 2011 à 2023 (1223 cas et 1746 témoins) et l'IDM. Les données extraites ont été analysées statistiquement, et des odds ratios avec des intervalles de confiance à 95% ont été utilisés pour estimer la force de l'association.

Les résultats des travaux réalisés ont démontré qu'il existe une augmentation significative entre les deux polymorphismes étudiés et le risque d'IDM. Nos résultats pour le polymorphisme C677T avec le risque de IDM dans la population totale dans 4 modèles génétiques (T vs C : OR= 1,208, IC 95 %=1,125-1,296, $p=0,000$; CC vs TT : OR =1,779, IC 95 %=1,523-2,078, $p=0,000$; CC vs CT : OR=0,998, IC 95 %=0,998-1,102, $p=0,965$; CC vs CT+TT : OR=1,132, IC 95 %=1,031-1,242, $p=0,009$; CC+CT vs TT : OR=1,781, IC 95 %=1,534-2,066). Les résultats concernant le polymorphisme A1298C (C vs A : OR= 1.285, IC 95 %= 1.152-1.433 ; CC vs AA : OR = 1.539, IC 95 %= 1.224-1.936 ; AC vs AA : OR=1.322, IC 95 %= 1.130-1.589 ; AC +CC vs AA : OR= 1.371, IC 95 %=1.183-1.589 ; CC vs AA+AC : OR=1.348, IC 95 %= 1.086-1.673). De même, l'analyse de sous-groupes stratifiés par origine ethnique montre une association significative chez les populations arabe, asiatique pour les deux polymorphismes.

En conclusion, notre étude suggère que les deux polymorphismes C677T et A1298C de gène *MTHFR* pourraient jouer un rôle dans l'IDM. D'autres études avec des échantillons plus importants sont nécessaires à l'avenir.

Mots-clefs : IDM, gène *MTHFR*, polymorphisme C677T, polymorphisme A1298C, FDR, génétique.

Président du jury : Dr GHARZOULI Razika (MC-A — UFMC 1).
Encadrant : Dr SEMMAM Ouarda (MC-A — UFMC 1).
Examineur : Dr BECHKRI Sakina (MC-A — UFMC 1).