

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biochimie et de Biologie Moléculaire et Cellulaire

N° d'ordre.....

N° de série.....

Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de Master en Biochimie

Option : Biochimie appliquée

Les biomarqueurs de l'angine de poitrine stable et instable

Présenté par :

- BOUDECHICHE MAHMOUD
- SAADOUN ISLEM

Devant le jury :

- Président du jury : Prof. KHELIFI Douadi. (UFMC1)
- Examineur : Dr. MERGHIT Rachid. (HMRUC)
- Encadreur : Dr BELLIL Inès. (UFMC1)

Année universitaire

2019 2020

« Remerciements »

Nous exprimons notre gratitude avant tout à Dieu miséricordieux qui nous a donné le courage et la force pour mener à bout ce modeste travail.

Nous tenons à témoigner toute notre reconnaissance à notre encadrante Mme **BELLIL Inès**, Maitre de conférences, qui par ses paroles, ses écrits, ses conseils et ses critiques a guidé nos réflexions et a accepté de nous rencontrer et de répondre à nos questions durant nos recherches, tout en nous accordant sa confiance et une large indépendance dans l'exécution de ce modeste mémoire.

Notre profonde gratitude s'adresse à Mr : le Professeur **KHELIFI Douadi**, professeur à l'école nationale supérieure de biotechnologies, Vous nous faites également, monsieur, l'honneur de participer à ce jury et de le présider.

Nous adressons également nos sincères remerciements à Mr **MERGHIT Rachid**, maitre de conférences de nous avoir fait l'honneur d'examiner ce travail.

En fin nos remerciements à tous ceux qui ont aidé à l'élaboration de ce mémoire du pré ou du loin.

Dédicaces

Je voudrais tout d'abord adresser toute ma reconnaissance à la directrice de ce mémoire, Madame Ines BELLIL, pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter ma réflexion.

Je dédie ce modeste travail aux êtres qui me sont les plus chères, je cite :

Ma chère mère Achoura, la personne la plus proche de mon cœur, je te remercie maman pour ton sacrifice, ton amour, ta tendresse, ton soutien et prière tout au long de mes études, je veux te dire maman que tu es une mère exemplaire,

À la mémoire de mon père Mohamed, j'aurais aimé que tu sois avec moi maintenant,

Mes chères sœurs Abir et Imen pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral,

Ma belle nièce Ritadj et mes adorables neveux Moatez, Youssef, Moatasem et Kosey,

Ma main droite Chaïma, merci pour votre soutien quotidien sans faille, vos conseils, votre compréhension, vos encouragements qui m'ont amené là où je suis aujourd'hui, sans oublier sa mère Nacira, sa sœur Aya,

A mes chères amis Raouf, Mouad, Hamada, je ne peux trouver les mots justes et sincères pour exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi les frères sur qui je peux compter.

Tous mes oncles particulièrement Haroune et Salim, mes tantes ainsi que leurs épouses, époux et enfants,

Mes chers maris de mes sœurs Bilal et Mouad pour leur appui et leur encouragement,

*A toute la famille Saadoun et hadjadj pour leur soutien tout au long de
mon parcours universitaire,
Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le
fruit de votre soutien infaillible, Merci d'être toujours là pour moi.*

ISLEM

Dédicaces

J'ai l'honneur de dédier ce modeste travail A la reine de ce monde, et mon idole... (Mes chers parents). Être les plus chers à mon cœur ceux qui m'ont encouragé d'amour et d'affection, qui m'ont protégé, qui m'ont donné la force, le courage et la confiance.

A ma chère mère Naïma Sources de mes joies, la personne la plus proche de mon cœur, Je veux te dire maman que tu es une mère exemplaire, par tes conseils, ta tendresse, ta confiance et ton amour.

A mon cher père Mohamed Salah qui m'a toujours encouragé, ta confiance m'a permis de surmonter les difficultés et m'a donné l'espoir pour les projets d'avenir.

Que Dieu vous bénisse et vous prête bonne santé et longue vie.

A mes chères frères les bijoux de la famille khaled et fahed merci pour votre soutien quotidien sans faille, vos conseils, votre aide précieuse tout le long de mes études, votre compréhension, vos encouragements qui m'ont amené là où je suis aujourd'hui Je vous souhaite du bonheur et du succès dans toute votre vie, Je vous souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité.

Je ne pourrai jamais oublier d'exprimer ma profonde gratitude à mon oncle Rachid et sa famille : Zahia, Batoul, Dounia, Ilhem, Kounouz, afnane, merci pour l'encouragement sans limites, votre soutien dans les moments difficiles, Que Dieu les récompense pour tous leurs bienfaits.

A mon bras droit Mohamed belhouare et sa famille : la maman nardjes et les bijoux : Dounia, Hanen et Meriem. A mes chères amis Walid, Zaki, Ilyes, Ziad, Ibrahim, je ne peux trouver les mots justes et

sincères pour exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi deux sœurs sur qui je peux compter.

Je dédie ce modeste travail

À la mémoire de mon grand-père Mahmoud et ma grand-mère Manouba, Aucun dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous. J'aurais bien aimé que vous soyez parmi nous pour qu'ensemble nous partagions ce bonheur. Puisse Allah vous accueillir en son vaste paradis auprès des prophètes et des saints.

À mon grand-père Ammar et ma grand-mère Dawia ce travail et le résultat de vos prières incessantes, de vos tendresses, et de vos amours, que Dieu vos procure santé et joie pour le restant de la vie, je vous aime très fort. À mes chers parents. Aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de l'amour dont ils ne cessent de me combler. Que Dieu leur procure une bonne santé et une longue vie.

Une spéciale dédicace, à mes très chéries tantes (Nouha, Linda, Firouz, Fatima-zohra) : je vous remercie de m'avoir accompagné durant tout ce chemin, merci pour votre présence dans tous les moments. Merci pour tout le soutien, l'amour, la tendresse, les prières des sacrifices et l'encouragement sans limites que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours. Que Dieu tout-puissant vous protège et vous accorde une longue vie et vous garde toujours réuni pour le bonheur et la prospérité

À mes chers oncles : Oussama, Mourad, Ramzi et Badaoui, Merci pour vos conseils, et vos encouragements, je vous en serai pour toujours reconnaissante.

Mahmoud

Liste des abréviations

- 1) HDL : high density lipoprotein
- 2) LDL : Low density lipoprotein
- 3) VLDL : Very Low-Density Lipoprotein
- 4) IDL : Intermediate-density lipoproteins
- 5) KDa : kilodalton
- 6) CAD: Coronary artery disease
- 7) IDM : Infarctus du myocarde
- 8) Apo A1 : Apolipoprotéine A1
- 9) Apo B : Apolipoprotéine B
- 10) IC : intervalle de confiance
- 11) AUC : aire sous la courbe
- 12) c Tn : troponine conventionnelle
- 13) Us Tn : troponine ultrasensible
- 14) VPN : valeur prédictive négative
- 15) URL : Upper Reference Limit
- 16) AMI : acute coronary syndrome
- 17) MCV : maladie cardiovasculaire
- 18) CVD : Cardiovascular disease
- 19) CPK : créatine phosphokinase
- 20) IMA : Albumine modifiée par ischémie
- 21) SA : Stable angina
- 22) SAP : Stable Angina Pectoris
- 23) UAP : unstable angina pectoris
- 24) YXD : décoction de Yangxin
- 25) MAP : Maladie artérielle périphérique
- 26) AIT : Accident ischémique transitoire

- 27) CT : Cholestérol total
- 28) BUN : Azote uréique du sang
- 29) MHz : Mégahertz
- 30) IMT : L'épaisseur intima-média carotidienne
- 31) DC : Coefficient de distensibilité
- 32) PWV : Vitesse de l'onde de pouls
- 33) baPWV : Vitesse de l'onde de pouls brachial-cheville
- 34) PP : Pression d'impulsion
- 35) SBP : Pression systolique
- 36) DBP : Pression diastolique
- 37) BP : Pression artérielle
- 38) eGFR : Filtration glomérulaire estimé
- 39) AS : Arterial Stiffness
- 40) CCA : Artère carotide commune
- 41) 5-LO : 5-lipoxygénase
- 42) LC-MS : liquid chromatography mass spectrometry
- 43) LT : leukotriène
- 44) PCA : Principle component analysis
- 45) PLS : Partial Least Squares
- 46) EP : tube de Potentiel d'Entrée
- 47) Tn : Troponine
- 48) H : heure
- 49) ST : Segment
- 50) CRP : Protéine C-réactive
- 51) LP_PLA2 : Lipoprotéine associée phospholipase A2
- 52) UA : Unstable Angina
- 53) NT : N-terminal
- 54) BNP : Peptide Natriurétique

- 55) Isordil : le dinitrate d'isosorbide
- 56) RAS : Système Rénine – Angiotensine
- 57) ACE : Enzyme de Conversion d'Angiotensine
- 58) LC : Chromatographie Liquide
- 59) MS : Spectroscopie de Masse
- 60) LTB4 : Leucotriène B4
- 61) IAM : Infarctus Aigue du Myocarde
- 62) STEMI : Infarctus Aigu du Myocarde avec sus-décalage du Segment ST
- 63) NSTEMI : Infarctus du Myocarde Sans Elévation du ST
- 64) CHD : Centre Hospitalier Départemental
- 65) TG : Triglyceride
- 66) EDTA : Ethylènediaminetétraacétique
- 67) HsCRP : High-Sensitivity C-Reactive Protein
- 68) CAG : Coronary Angiography
- 69) CS : Carotid Stiffness
- 70) CAD : Coronary Artery Disease
- 71) LMS-CAD : la tige principale gauche CAD
- 72) CCA : Common Carotid Artery
- 73) QIMT : Carotid Intima-Media Thickness
- 74) AVG : Average Value
- 75) DC : Distensibility Coefficient
- 76) VSMC : Vascular Smooth Muscle Cells

Table des matières

Revue Bibliographies

1	L'angine de poitrine	24
1.1	Définition	24
1.1.1	L'angine de poitrine stable	24
1.1.2	L'angine de poitrine instable	24
1.2	Structure de l'artère	25
1.2.1	La tunique intima.....	25
1.2.2	La tunique médiatique	26
1.2.3	La tunique adventice	26
1.3	Pathogénèse	26
1.3.1	Initiation de la cascade de fissure et de rupture de plaque.....	26
1.3.2	Thrombose aiguë et agrégation plaquettaire	27
1.3.3	Vasospasme coronaire.....	28
1.3.4	Érosion de la plaque coronaire sans rupture	28
1.4	Types d'angine de poitrine.....	29
1.4.1	Angor athérosclérotique	29
1.4.2	Angine vasospastique	29
1.4.3	Angor instable	29
1.5	Etiologie et facteurs de risque	30
1.5.1	Facteurs de risque constitutionnels (non modifiables).....	30
1.5.2	Les facteurs de risque modifiables	31
2	Les bio marqueurs.....	33

2.1	Types de biomarqueurs.....	33
2.1.1	Un biomarqueur pronostique.....	33
2.1.2	Biomarqueurs prédictifs	33
2.1.3	Biomarqueurs pharmacodynamiques	34
2.2	Critères de sélection d'un biomarqueur en pratique clinique.....	34
2.3	L'importance des biomarqueurs dans le diagnostic et le pronostic des maladies.....	35
2.4	Biomarqueurs de l'angine de poitrine	36
2.4.1	Biomarqueurs de formation de la plaque	36
2.4.2	Biomarqueurs de déstabilisation et de la rupture	37
2.4.3	Biomarqueurs ischémiques.....	40

Matériel et méthodes

1.	L'étude de la population	45
1.1	Recrutement des patients	45
1.1.1	Sélection des échantillons	45
1.1.2	Classification des patients	48
1.2	Évaluation de la rigidité artérielle carotidienne locale.....	49
1.2.1	Identification de la pression artérielle moyenne et la pression cardiaque branchiale	49
1.2.2	Évaluation de l'artère carotide commune à l'aide d'un nouveau système MyLab25	49
1.3	Analyses statistiques.....	54
1.3.1	Le SPSS pour le traitement des données.....	54
1.3.2	Les techniques statistiques pour comparer les données	54

Résultats

1	Caractéristiques cliniques de la population étudiée.....	56
1.1	Répartition selon le sexe dans les quatre groupes :.....	56
1.2	Répartition des sujets selon la pression diastolique dans les quatre groupes :.....	57
1.3	Répartition des sujets selon la consommation du tabac dans les quatre groupes	58
1.4	Répartition des sujets dans les quatre groupes selon la concentration en HDL-C.....	58
1.5	Répartition des sujets dans les quatre groupes selon la concentration hsCRP.....	59
1.6	Répartition des sujets dans les quatre groupes selon la concentration en Fibrinogène.....	60
2	Paramètres locaux de rigidité carotidienne.....	62
2.1	Répartition des sujets dans les quatre groupes selon la PWV carotidienne	62
2.2	Répartition des sujets dans les quatre groupes selon l'IMT carotidienne	63
3	Corrélation entre les caractéristiques cliniques et la rigidité artérielle dans la population étudiée	64
3.1	L'analyse univariée	64
3.2	L'analyse bivariée	65

Discussion

1.	Discussion	67
1.1	Biomarqueurs de l'inflammation dans la maladie de l'artère coronaire.	67

1.2	La relation entre la rigidité artérielle (AS) et la maladie de l'artère coronaire.....	68
1.3	La relation entre la vitesse d'onde de pouls (PWV) et la rigidité artérielle	69
1.3.1	La relation entre la vitesse des ondes de pouls PWV et les biomarqueurs de l'inflammation.....	70
1.3.2	La relation de la vitesse des ondes de pouls PWV avec le profil lipidique.....	71
1.4	La relation entre l'IMT et la rigidité artérielle	71
1.4.1	La relation entre l'IMT carotidienne, les biomarqueurs inflammatoires dans l'étendue athérosclérotique	72
1.4.2	La relation entre l'IMT et la raideur carotidienne (AS).....	72
1.5	La relation entre le taux de filtration glomérulaire estimé (eGFR) et la rigidité artérielle	72
1.6	Les limites de cette étude.....	73

Matériel et méthodes

1.	Matériel biologique	78
1.1	Recrutement des sujets	78
1.1.1	Critères d'inclusion	78
1.1.2	Critères d'exclusion	78
1.2	Interventions	79
1.3	Collecte et préparation des échantillons de sérum	79
2	Mesure du sérum par spectrométrie de masse-chromatographie liquide	80
2.1	L'utilisation du LC-MS/MS 3200 Q1 pour l'analyse de l'échantillon ..	80

3	L'analyse statistique.....	80
3.1	Le logiciel MZmine pour conversion des chromatogrammes d'ion	80
3.2	L'utilisation de logiciel SIMCA-P pour l'analyse de données.....	80

Résultats

1.	L'étude de la population	83
1.1	Niveaux des triglycérides dans les deux groupes	83
1.2	Niveaux de l'LDL dans les deux groupes	84
1.3	Les antécédents médicaux	84
1.3.1	Les médicaments antiplaquettaires.....	84
1.3.2	Les médicaments d'esters de nitrate	85
1.3.3	Les statines	85
1.3.4	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine / anticorps de l'angiotensine.....	85
1.3.5	B-Bloquants.....	86
1.3.6	Antagoniste du Ca ²⁺ +	86
2	LC \ MS MS (Chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse)	87
2.1	LC /MS MS des groupes d'étude	88
2.2	Cartes bidimensionnelles et tridimensionnelles des résultats LC-MS ...	90
3.	PCA (L'analyse en composantes principales)	91

Discussion

1	Leucotriène B ₄ (LTB ₄).....	95
2	L'acide cholique, l'acide glycolique et l'acide litho- cholique	96
3	Le céramide	97

4 La limitation de cette étude..... 98

Liste des Figures

Figure 01 : Structure de la paroi artérielle saine ⁽⁰⁾	25
Figure 02 : Événements physiopathologiques aboutissant au syndrome clinique de l'angine instable ⁽⁴⁾	28
Figure 03 : Comparaison des caractéristiques des athéromes humains compliqués de thrombose en raison de la rupture de la plaque (en haut) ou de l'érosion superficielle (en bas) ⁽⁵⁾	29
Figure 04 : classification des risques ⁽¹⁰⁷⁾	30
Figure 05 : Risque d'infarctus du myocarde en fonction du nombre de cigarettes par jour, d'après Teo et al ⁽¹⁰⁾	31
Figure 06 : Interrelations entre les stades d'évolution de la plaque et les biomarqueurs dans l'angine de poitrine ⁽²⁵⁾	36
Figure 07 : Le fibrinogène comme médiateur des maladies inflammatoires.....	40
Figure 08 : Analyse morphologique : dilatation des cavités droites : veine cave inférieure (A), oreillette droite (B), ventricule droit (C), artère pulmonaire (D).	46
Figure 09 : Lésion athérosclérotique dans une artère humaine.....	47
Figure 10 : Mesure de l'épaisseur intima-média carotidienne par le système de suivi de paroi Esaote (QAS, MyLab).....	50
Figure 11 : La vue de l'artère carotide avec les interfaces.	51
Figure 12 : Échographie de l'artère carotide commune.....	52
Figure 13 : Image longitudinale ultrasonore à haute résolution de l'artère carotide commune distale (CCA)......	53
Figure 14 : Répartition des sujets par sexe dans les quatre groupes.	56
Figure 15 : Répartition des sujets dans les quatre groupes selon la pression diastolique.....	57

Figure 16 : Répartition selon la consommation du tabac dans les quatre groupes.	58
Figure 17 : Répartition selon la concentration en HDL-C.....	58
Figure 18 : Répartition des patients selon la concentration hsCRP.....	59
Figure 19 : Répartition selon la concentration en fibrinogène.....	61
Figure 20 : Répartition des sujets selon la PWV carotidienne.....	62
Figure 21 : répartition des sujets dans chaque groupe selon les valeurs de l'IMT.	64
Figure 22 : Niveaux des triglycérides dans les deux groupes.....	83
Figure 23 : Niveaux de l'LDL dans les deux groupes.	84
Figure 24 : Carte de balayage générale par LC-MS / MS.....	87
Figure 25 : Carte de balayage générale par LC \ MS MS pour le groupe de contrôle.....	88
Figure 26 : Carte de balayage générale par LC \ MS MS pour le groupe d'intervention.	88
Figure 27 : Cartes bidimensionnelles de LC-MS / MS chez les patients UA.....	90
Figure 28 : Cartes tridimensionnelles de LC-MS / MS chez les patients UA. ...	91
Figure 29 : Les résultats de 3 groupes par analyse PCA avec la figure elliptique (A) et la distance (B).	91
Figure 30 : Marqueurs potentiels dans les groupes d'intervention et de contrôle.	92

Liste des tableaux

Tableau 01 : Comparaison de la performance diagnostique de la troponine conventionnelle et ultrasensible pour le diagnostic d'infarctus du myocarde. ...	38
Tableau 02 : Répartition des quatre groupes selon le cas des artères coronaires	56
Tableau 03 : la concentration en hsCRP et la valeur de probabilité dans le groupe 1 par rapport aux trois autres groupes.....	60
Tableau 04 : Concentration en hsCRP et la valeur de probabilité dans chaque groupe.....	60
Tableau 05 : Concentration en fibrinogène et la valeur de probabilité dans chaque groupe.....	61
Tableau 06 : représente la valeur du PWV et la valeur de probabilité dans chaque groupe.....	63
Tableau 07: représente la valeur de probabilité du PWV la plus élevée à la valeur de probabilité la plus basse.....	63
Tableau 08 : Explication des métabolites (biomarqueurs) de l'angine de poitrine instable.....	89
Tableau 09 : Les cinq marqueurs potentiels.....	92



Introduction Générale

L'angor instable (UA) est une complication très fréquente chez les patients atteints de maladie coronarienne, ^(112,115) qui représente chaque année plus d'un million d'hospitalisations. ⁽¹¹⁶⁾ En outre, elle affecte également environ un tiers de la population avant l'âge de 70 ans et a été considérée comme la principale cause de mortalité et de morbidité dans les pays développés. ^(116,117)

L'angine de poitrine n'est pas une maladie, mais un ensemble de symptômes qui se produisent quand le cœur ne reçoit pas suffisamment de sang et les besoins en oxygène du cœur sont supérieurs aux apports par un défaut d'irrigation sanguine du muscle cardiaque par les artères coronaires, soit par obstruction (athérosclérose le plus souvent). L'angine de poitrine est courante : elle affecte 1 personne sur 50. Elle est plus courante chez les personnes de plus de 50 ans, mais elle peut aussi affecter les jeunes ^(113,114).

Il existe une variété de preuves sur le rôle crucial des marqueurs précliniques dans la détermination du risque de morbidité et de mortalité cardiovasculaires (CV) chez les individus. Les paramètres de rigidité artérielle (AS) font partie de ces marqueurs qui sont couramment utilisés pour identifier les changements structurels et fonctionnels dans les artères au cours du processus athérosclérotique ^(118,119). L'angine de poitrine est considérée comme un marqueur utile dans l'évaluation du risque CV et le diagnostic de la maladie CV subclinique ⁽¹²⁰⁾. Il est donc toujours important de trouver un nouveau diagnostic pour la détection précoce de maladie cardiovasculaire.

La pathogenèse de nombreuses maladies est associée à des anomalies du métabolisme des fluides corporels et des tissus ⁽¹²¹⁾. Une étude précédente a démontré que la métabolomique peut être utilisée pour mesurer la réponse métabolique dynamique des systèmes vivants aux stimuli biologiques ou à la manipulation génétique ⁽¹²²⁾. Elle permet l'investigation physiologique, le diagnostic de la maladie, l'exploration de biomarqueurs et l'identification des voies perturbées, à travers l'évaluation d'une gamme de molécules endogènes et exogènes ^(123,124).

Dans ce contexte, nous initions notre travail qui repose sur l'analyse des études réalisées par des chercheurs et publiées dans deux articles que nous avons choisis et qui traitent du sujet de notre mémoire à savoir l'angine de poitrine :

Notre premier article a pour objectif d'évaluer la rigidité carotidienne locale (CS) ainsi que les taux de fibrinogène et de protéine C réactive haute sensibilité (hsCRP) chez les patients

souffrant d'angine de poitrine stable (SAP), et s'ils peuvent être un bon marqueur des maladies cardiovasculaires. Il s'agit de la première étude évaluant l'association entre les paramètres CS locaux et le taux de fibrinogène chez les patients souffrant d'SAP.

Notre deuxième article a pour objectif d'explorer les biomarqueurs métaboliques associés, d'observer les effets de la décoction de Yangxin (YXD) sur le métabolisme plasmatique des patients souffrant d'angor instable (UA) et voir si ces marqueurs métaboliques peuvent être utilisés pour distinguer et diagnostiquer les patients atteints d'UA.

Ainsi, ce modeste travail est structuré en trois parties :

- ⇒ La première partie est une revue bibliographique qui se rapporte aux notions générales sur l'angine de poitrine et les biomarqueurs.
- ⇒ La deuxième partie fera la lumière sur le matériel et les méthodes utilisées par les chercheurs dans le premier article scientifique suivie par les résultats obtenus et la discussion de ces résultats.
- ⇒ La troisième partie fera la lumière sur le matériel et les méthodes utilisées par les chercheurs dans le deuxième article suivie par les résultats obtenus et leur discussion.

À la fin, une conclusion générale qui conclut les deux articles en même temps est donnée.



Revue Bibliographique

1 L'angine de poitrine

1.1 Définition

Angine de poitrine, douleur ou gêne dans la poitrine, généralement causée par l'incapacité des artères coronaires malades à fournir suffisamment de sang chargé d'oxygène au muscle cardiaque. Lorsqu'une quantité insuffisante de sang atteint le cœur, les déchets s'accumulent dans le muscle cardiaque et irritent les terminaisons nerveuses locales, provoquant une sensation profonde de lourdeur, de compression ou de brûlure qui est plus importante derrière ou sous le sternum et sur le cœur et l'estomac. Dans certains cas, la sensation peut irradier dans les épaules, le cou, la mâchoire ou les bras d'un ou des deux côtés du corps. Une sensation de constriction ou d'étouffement accompagne souvent l'inconfort, bien qu'il y ait rarement de réelles difficultés respiratoires. Les symptômes disparaissent généralement en cinq minutes. Dans les cas aigus (par exemple, angor instable ou syndrome coronarien aigu), la peau devient pâle et le pouls est faible. Bien que les symptômes puissent être légers dans certains cas, les qualités particulières de l'angine de poitrine peuvent induire de l'anxiété ⁽¹⁾.

1.1.1 L'angine de poitrine stable

L'angine de poitrine stable est un syndrome clinique caractérisé par une gêne dans la poitrine, la mâchoire, l'épaule, le dos ou les bras, généralement provoquée par l'effort ou le stress émotionnel et soulagée par le repos ou la nitroglycérine. Moins généralement, une gêne peut survenir dans la zone épigastrique. Bien que la cause la plus fréquente d'ischémie myocardique soit la CAD athérosclérotique, l'ischémie myocardique démontrable peut être induite par une cardiomyopathie hypertrophique ou dilatée, une sténose aortique ou d'autres maladies cardiaques rares en l'absence de coronaropathie athéromateuse obstructive ⁽¹⁾.

1.1.2 L'angine de poitrine instable

L'angine instable, par définition, implique un processus progressif qui a le potentiel de devenir une émergence aiguë ⁽²⁾.

L'angine de poitrine instable, un syndrome coronarien aigu, est dit être présente lorsque des épisodes d'angine de poitrine se produisent au repos et quand il y a une augmentation de la gravité, la fréquence et la durée de la douleur de poitrine chez des patients ayant angine auparavant stable.

Une angine instable est causée par des épisodes d'augmentation de la résistance de l'artère coronaire épicaudique ou de petits caillots de plaquettes se produisant au voisinage d'une

plaque athérosclérotique. Dans la plupart des cas, la formation de thrombus labiles partiellement occlusifs au site d'une plaque fissurée ou ulcérée est le mécanisme de réduction du débit. L'évolution et le pronostic de l'angor instable sont variables, mais ce sous-ensemble du syndrome coronarien aigu est associé à un risque élevé d'infarctus du myocarde et de décès et est considéré comme une urgence médicale ⁽³⁾.

1.2 Structure de l'artère

La paroi artérielle se compose de trois couches : la tunique intima, la tunique médiatique, et la tunique adventice (Fig.01).

Une tunique interne intima composée de cellules endothéliales et extracellulaires sous-endothéliales matrice (ECM), un milieu de tunique musculaire épais composé de cellules musculaires lisses vasculaires (VSMC), et une adventice de la tunique la plus externe composée d'ECM collagène et contenant un réseau de vaisseaux sanguins finement tapissés appelé vasa vasorum. La lame élastique interne sépare la tunique intima et les médias, et la lame élastique externe sépare la tunique et l'adventice ⁽⁰⁾.

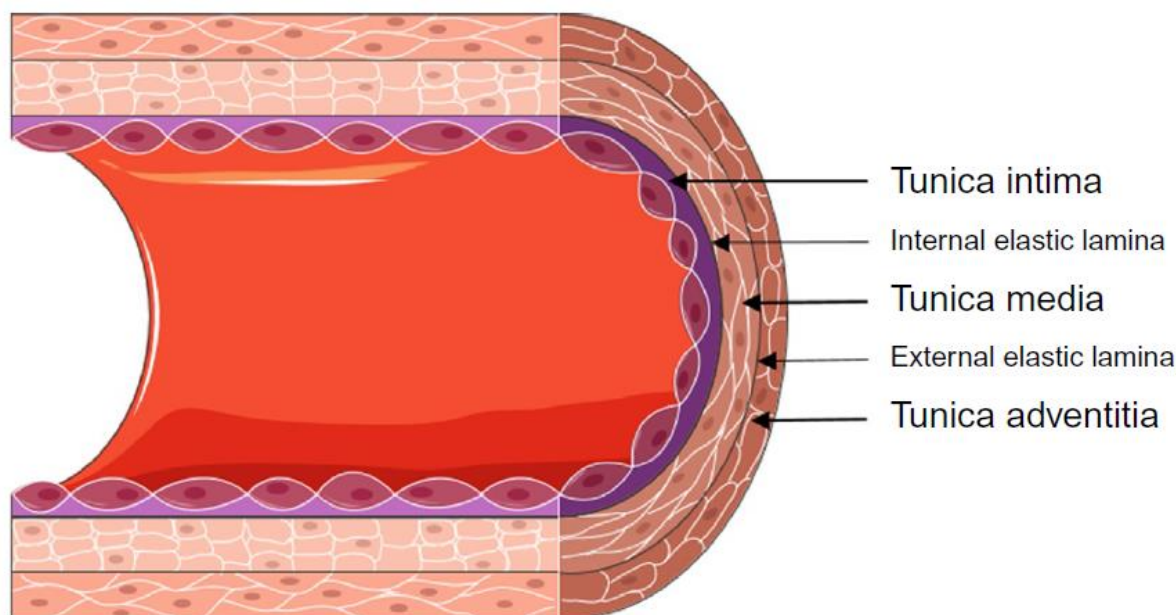


Figure 01 : Structure de la paroi artérielle saine ⁽⁰⁾.

1.2.1 La tunique intima

Est la couche qui est la plus proche de la lumière. Il s'agit de la couche la plus mince de la paroi vasculaire constituée d'une seule feuille de cellules endothéliales reposant sur une membrane basale et une matrice extracellulaire sous-endothéliale mince (ECM) composée de

collagène et élastine. L'endothélium agit non seulement comme une barrière physique pour séparer le sang des tissus environnants mais participe également à la régulation de la coagulation, de l'inflammation et du tonus des vaisseaux ⁽⁰⁾.

1.2.2 La tunique médiatique

Est la couche intermédiaire et est composée de couches organisées de cellules musculaires lisses vasculaires (VSMC) intégrés dans un ECM collagène contenant des structures des glycoprotéines et des protéoglycanes tels que l'hyaluronane et la décorine, et délimitées par des lames élastiques. Cette couche musculaire est responsable de l'ajustement du flux sanguin et maintien du tonus vasculaire ⁽⁰⁾.

1.2.3 La tunique adventice

Est composée de tissu conjonctif collagène peuplé par les fibroblastes. L'adventice peut également contenir le plexi lymphatique et nerveux et un réseau de vaisseaux sanguins finement tapissés appelés vaso vasorum. Le tunica intima et media, et tunica media et adventitia sont séparés par la lame élastique interne et la lame élastique externe, respectivement ⁽⁰⁾.

1.3 Pathogénèse

1.3.1 Initiation de la cascade de fissure et de rupture de plaque

La perturbation d'une plaque formée est un processus pathologique complexe qui est au cœur de l'initiation des syndromes coronariens aigus. Une occlusion artérielle soudaine totale ou presque totale se développe fréquemment dans des artères qui semblaient auparavant présenter une sténose minimale. Les deux tiers des artères avec des plaques qui se rompent et dans lesquelles un thrombus totalement occlusif se développe par la suite présentent une sténose de 50% ou moins avant la rupture de la plaque, et chez 97% des patients, la sténose est initialement inférieure à 70%. Les lésions artérielles des patients souffrant d'angor instable ont souvent des caractéristiques morphologiques excentriques complexes sur l'angiographie coronaire ; ces caractéristiques se sont révélées représenter une plaque rompue avec un thrombus superposé. Les plaques matures sont composées de deux composants principaux : un noyau riche en lipides et un maillage de protéines à matrice extracellulaire qui forment une coiffe fibreuse. La présence de grands pools lipidiques excentriques et l'infiltration de cellules de mousse sont les caractéristiques du noyau lipidique le plus souvent associées aux plaques fissurées ou rompues. On pense que les fissures survenant aux sites à faible calotte et non aux

sites soumis aux plus grandes contraintes mécaniques sont provoquées par des protéinases sécrétées par les macrophages qui dégradent la calotte fibreuse ⁽⁴⁾.

1.3.2 Thrombose aiguë et agrégation plaquettaire

La thrombose locale survenant après la perturbation de la plaque résulte d'interactions complexes entre le noyau lipidique, les cellules des muscles lisses, les macrophages et le collagène. Le noyau lipidique est le substrat le plus puissant pour la formation de thrombus riche en plaquettes et les cellules des muscles lisses et de la mousse dans le noyau sont en corrélation avec l'expression du facteur tissulaire dans les plaques instables (thrombolyse endogène), certaines lésions vasculaires aiguës disparaissent lorsque les fissures sont réparées. Dans le cadre de la réponse à tout type de perturbation de la paroi endothéliale, les plaquettes s'agrègent et libèrent le contenu granulaire qui propage davantage l'agrégation plaquettaire, la vasoconstriction et la formation de thrombus (Fig.02). Les facteurs systémiques et l'inflammation contribuent également à des altérations des voies hémostatiques et de coagulation et peuvent jouer un rôle dans l'initiation de la thrombose intermittente qui est caractéristique de l'angine instable. Les réactifs inflammatoires en phase aiguë, les cytokines, les infections chroniques et les poussées catécholaminergiques peuvent fournir un stimulus systémique pour améliorer la production de facteur tissulaire, l'activité pro coagulante ou l'hyperagrégabilité plaquettaire (Fig.02) ⁽⁴⁾.

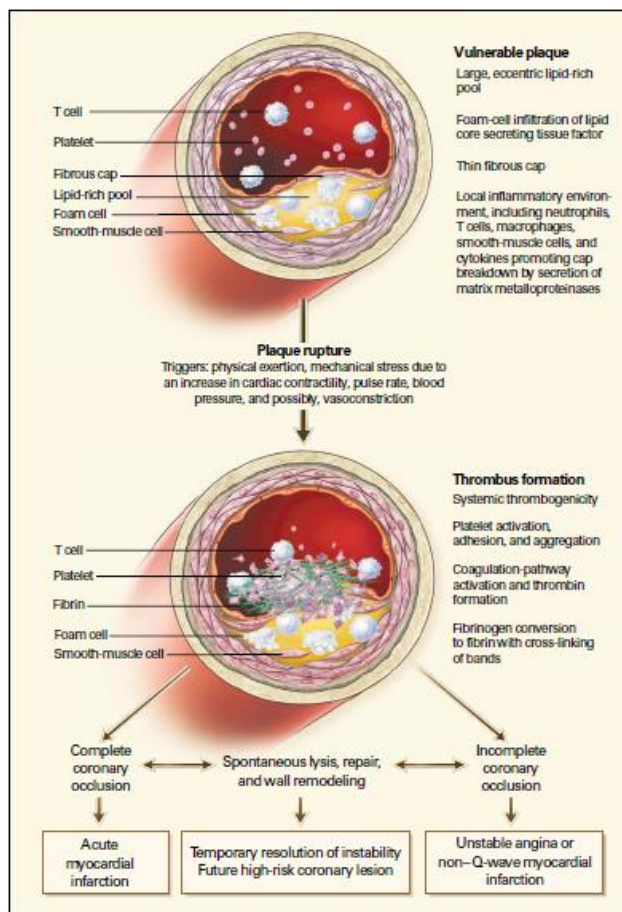


Figure 02 : Événements physiopathologiques aboutissant au syndrome clinique de l'angine instable ⁽⁴⁾.

1.3.3 Vasospasme coronaire

Bien qu'il ne soit pas au cœur de la pathogenèse sous-jacente des syndromes coronariens aigus, le vasospasme épisodique peut contribuer à l'instabilité vasculaire en modifiant les plaques coronaires préexistantes, ce qui provoque une perturbation et une pénétration des macrophages ou une agrégation des plaquettes. Ces processus - à leur tour - peuvent conduire à la formation de cellules en mousse et à la prolifération des cellules musculaires lisses ⁽⁴⁾.

1.3.4 Érosion de la plaque coronaire sans rupture

Un autre mécanisme de rétrécissement luminal peut impliquer la prolifération et la migration rapides des cellules musculaires lisses en réponse à une lésion endothéliale, des changements conformationnels rapides de la forme et de la taille d'une lésion dus à l'expansion du muscle lisse peuvent conduire à un début relativement brusque de rétrécissement luminal et à des symptômes d'ischémie (Fig.03) ⁽⁴⁾.

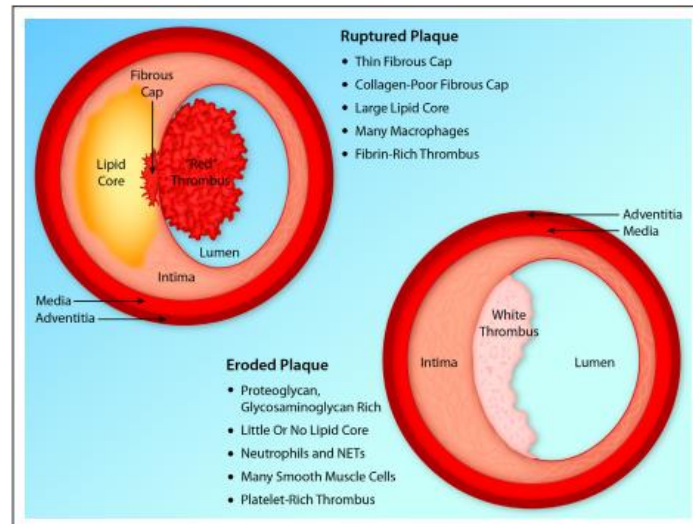


Figure 03 : Comparaison des caractéristiques des athéromes humains compliqués de thrombose en raison de la rupture de la plaque (en haut) ou de l'érosion superficielle (en bas) ⁽⁵⁾.

1.4 Types d'angine de poitrine

1.4.1 Angor athérosclérotique

L'angor athérosclérotique est également connu sous le nom d'angine d'effort ou angine classique. Elle est associée à des plaques d'athéromes qui obstruent partiellement une ou plusieurs artères coronaires.

Lorsque le travail cardiaque augmente (p. Ex. Pendant l'exercice), l'obstruction du débit et l'apport insuffisant d'oxygène entraînent l'accumulation de métabolites, p. Ex. L'acide lactique et des changements ischémiques qui stimulent les terminaisons de la douleur myocardique. Le repos, en réduisant le travail cardiaque, conduit généralement à un soulagement complet de la douleur en 15 minutes. L'angor athérosclérotique constitue environ 90% des cas d'angor.

1.4.2 Angine vasospastique

L'angine vasospastique, également connue sous le nom d'angine de poitrine, d'angine de poitrine variable ou d'angine de Prinzmetal, est responsable de moins de 10% des cas d'angine de poitrine. Il s'agit d'un spasme réversible des coronaires, généralement au niveau d'une plaque athérosclérotique. Des spasmes peuvent survenir à tout moment, même pendant le sommeil. L'angine vasospastique peut se transformer en angor instable.

1.4.3 Angor instable

Un troisième type d'angine de poitrine - angor instable ou crescendo, également connu sous le nom de syndrome coronarien aigu - est caractérisé par une fréquence et une gravité accrue des

attaques résultant d'une combinaison de plaques athérosclérotiques, d'une agrégation plaquettaire au niveau des plaques fracturées et d'un vasospasme. L'angine de poitrine instable est considérée comme le précurseur immédiat d'un infarctus du myocarde et est traitée comme une urgence médicale ⁽⁶⁾.

1.5 Étiologie et facteurs de risque

Les facteurs de risque sont classés en deux groupes : les facteurs de risque constitutionnels dont le déterminisme est génétique et les facteurs environnementaux, qu'ils soient liés à des habitudes de vie (facteurs comportementaux) ou à l'environnement (climat, pollution).

1.5.1 Facteurs de risque constitutionnels (non modifiables)

1.5.1.1 L'âge

Les lésions d'athérosclérose apparaissent très précocement et s'aggravent avec l'âge, ce qui reflète la durée d'exposition d'un individu aux autres facteurs de risque. Même si des cas d'athérosclérose ont été observés chez des sujets jeunes, la prévalence de cette pathologie reste fortement corrélée à l'âge (Fig.04) ⁽¹³⁾.

No Risk Factors \ Age	0	1	2	3	4
<50y				LOW RISK	
50-59y			INTERMEDIATE RISK		
60-69y			HIGH RISK		
≥70y	HIGH RISK				

Figure 04 : classification des risques ⁽¹⁰⁷⁾.

1.5.1.2 Sexe

Le risque de développer un IDM est en effet plus élevé dans le sexe masculin ⁽¹⁴⁾.

Ces événements cliniques sont rares avant la ménopause et surviennent chez les femmes à un âge plus avancé que chez les hommes. ⁽¹⁵⁾ Après la ménopause, le niveau de risque chez cette dernière rejoint très progressivement celui de l'homme ⁽¹⁴⁾.

L'hypothèse d'un rôle cardio protecteur des estrogènes est souvent avancée pour expliquer cette relative immunité féminine et la prévention du risque coronarien ⁽¹⁵⁾.

1.5.1.3 Antécédents familiaux et hérédité

Récemment, les résultats de l'étude INTERHEART (publiée en 2004) ont provoqué la confusion en suggérant que les antécédents familiaux, bien que constituant un facteur de risque indépendant (OR 1,55 ; IC 99% : 1,44-1,67), ne représentaient que 10 % de la part attribuable à la survenue d'un infarctus du myocarde, 90 % du risque étant attribuable à 9 facteurs modifiables ⁽¹⁶⁾.

1.5.2 Les facteurs de risque modifiables

1.5.2.1 Tabagisme

Il est bien connu que le tabagisme est un facteur de risque cardio-vasculaire majeur.

Il est associé à des anomalies de la fonction endothéliale et du métabolisme lipidique, de nombreuses études ont ainsi démontré que le fait de fumer augmente le risque d'infarctus du myocarde, de pathologie coronarienne (angor, mort subite, ...) et de maladies cardio-vasculaires en général (Fig.05) ⁽⁷⁾.

La thrombogénicité du tabagisme est liée à l'augmentation de l'agrégation plaquettaire, du taux de fibrinogène et de la viscosité sanguine (par accroissement des éléments figurés du sang). L'ensemble de ces modifications explique la fréquence particulière des accidents thrombotiques aigus ⁽⁸⁾, y compris dans des artères dont les parois sont très peu altérées. Le tabagisme entraîne également une altération de la vasomotricité artérielle endothélium-dépendante ⁽⁹⁾.

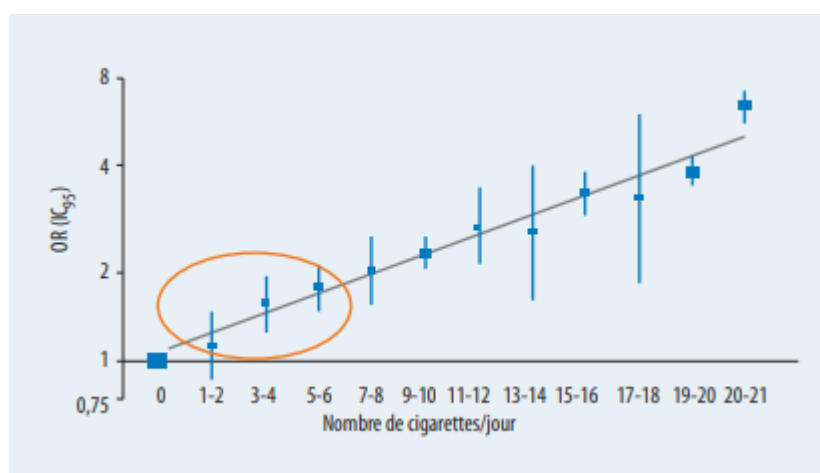


Figure 05 : Risque d'infarctus du myocarde en fonction du nombre de cigarettes par jour, d'après Teo et al ⁽¹⁰⁾.

1.5.2.2 Diabète

Le risque d'IDM est nettement augmenté chez les diabétiques par rapport aux non-diabétiques. L'atteinte coronaire chez le diabétique est pluri tronculaire touchant simultanément les 3 artères coronaires principales avec des lésions extensives intéressant plusieurs segments au niveau de la même artère ⁽¹¹⁾.

Une augmentation des acides gras libres en rapport à une insulinodéficience avec pour conséquence une augmentation des lésions membranaires, une altération de l'homéostasie calcique ⁽¹²⁾ conduit à une calcification des plaques d'athérome qui sont fréquentes et le réseau distal est infiltré et pauvre ⁽¹¹⁾. avec une augmentation des arythmies ⁽¹²⁾.

L'hyperglycémie postprandiale semble augmenter les risques de maladies cardio vasculaire en produisant un stress oxydatif, in vivo, l'hyperglycémie augmente les espèces réactives de l'oxygène et réduit la concentration en antioxydants, changements associés à l'hypertension artérielle, accélération de la formation de caillots sanguins et réduction du débit sanguin dépendant de l'endothélium ⁽¹⁷⁾.

1.5.2.3 Dyslipidémies

L'augmentation des taux de cholestérol LDL et de cholestérol non HDL est significativement associée à un risque accru de premier infarctus du myocarde non mortel ⁽²¹⁾.

Les taux élevés de LDL-Cholestérol sont plus pathogènes chez les personnes diabétiques en raison de la présence de petites particules denses de LDL et d'autres lipoprotéines potentiellement athérogènes telles que la lipoprotéine VLDL et de densité intermédiaire (IDL). ⁽¹⁸⁾

Même avec un taux bas d'HDL-C < 0,37 g/L, il y aura un risque de 40 % supérieur comparé aux patients dont le HDL-C était > 0,55 g/L malgré un LDL-C < 0,7 g/L ⁽¹⁹⁾.

De même, malgré un taux de LDL cholestérol < 0,70 g/L sous statines, les patients dont les triglycérides étaient > 2,0 g/L ont eu un risque de décès, d'infarctus du myocarde ou de syndrome coronaire aigu 56 % supérieur à celui des patients qui avaient des triglycérides < 2 g/L ⁽²⁰⁾.

1.5.2.4 Obésité

Des études transversales ont montré que chez les individus en bonne santé, les niveaux de CRP plasmatique sont fortement corrélés avec les mesures anthropométriques de l'obésité. Le

tissu adipeux est une source importante de cytokines et produit environ 25% de l'interleukine-6 circulante basale, la principale cytokine qui induit la réponse en phase aiguë. La forte association entre l'obésité et l'inflammation soulève la possibilité que le profil de marqueur inflammatoire associé à un risque accru d'athérombose dans la population puisse refléter un état métabolique particulier qui prédispose aux événements athérombotiques ⁽³³⁾.

2 Les bio marqueurs

Le terme « biomarqueur », portemanteau de « marqueur biologique », National Institutes of Health a défini un biomarqueur comme une caractéristique objectivement mesurée et évaluée comme indicateur de processus biologiques normaux, de processus pathogènes ou de réponses pharmacologiques à une intervention thérapeutique ⁽²²⁾.

Le terme "biomarqueur" est utilisé au sens large pour inclure presque toutes les mesures reflétant une interaction entre un système biologique et un agent environnemental, qui peut être chimique, physique ou biologique ⁽²³⁾.

2.1 Types de biomarqueurs

Les biomarqueurs peuvent être classés comme biomarqueurs pronostiques, pharmacodynamiques ou prédictifs :

2.1.1 Un biomarqueur pronostique

C'est un biomarqueur qui fournit des informations sur l'évolution probable d'une maladie chez un individu non traité ou chez un individu traité avec des thérapies conventionnelles. En revanche, un biomarqueur prédictif est celui qui peut être utilisé pour identifier les personnes les plus susceptibles de répondre à une thérapie donnée ou qui distingue les candidats qui peuvent être considérés pour des thérapies ciblées spécifiques ^(103,104).

2.1.2 Biomarqueurs prédictifs

Aident à adapter la thérapie en fonction des besoins du patient. Jusqu'à présent, ces conceptions d'essais cliniques basées sur l'évaluation d'un biomarqueur pour l'utilité pronostique ou prédictive ont été limitées au domaine de l'oncologie ; cependant, d'autres domaines de la médecine, y compris la médecine cardiovasculaire et les maladies infectieuses, ont également commencé à adopter ces conceptions ⁽¹⁰⁵⁾.

2.1.3 Biomarqueurs pharmacodynamiques

Mesurent l'effet d'un médicament sur l'état pathologique lui-même. En d'autres termes, ils représentent le changement d'un organisme cible en réponse à la maladie et à son traitement. Par exemple, les changements dans les taux de peptides natriurétiques circulants reflètent la gravité de l'insuffisance cardiaque et par conséquent les taux sanguins de peptides natriurétiques sont maintenant proposés comme critère de substitution pour tester l'efficacité du traitement médicamenteux ⁽¹⁰⁶⁾.

2.2 Critères de sélection d'un biomarqueur en pratique clinique

Un biomarqueur valide est défini comme un biomarqueur mesuré dans un système de test analytique avec des caractéristiques de performance bien établies et pour lequel il existe un cadre scientifique établi ou un ensemble de preuves qui élucide la signification physiologique, toxicologique, pharmacologique ou clinique des résultats de test. La validité d'un biomarqueur est étroitement liée à ce que nous pensons pouvoir en faire. Ce contexte de biomarqueur détermine non seulement la façon dont nous définissons un biomarqueur, mais également la complexité de sa qualification ⁽²⁴⁾.

En règle générale, la validation prend en compte les propriétés suivantes d'un biomarqueur en utilisant les critères suivants :

- “ La sensibilité du biomarqueur, appelée capacité d'un biomarqueur approprié ou d'un changement de biomarqueur à être mesuré avec une précision adéquate et avec une amplitude de changement suffisante, pour le rendre suffisamment sensible pour refléter un changement significatif dans des critères d'évaluation cliniques importants. La sensibilité décrit également la qualité de la relation entre l'ampleur du changement dans le biomarqueur et l'ampleur du changement dans le critère d'évaluation clinique, car un niveau élevé de corrélation ne prouve pas nécessairement une relation de cause à effet ⁽²⁴⁾.

- “ La spécificité du biomarqueur, appelée capacité d'un biomarqueur ou d'un changement de biomarqueur à distinguer les patients qui répondent à une intervention de ceux qui ne répondent pas en termes de changements dans les critères d'évaluation cliniques. La spécificité définit la mesure dans laquelle un biomarqueur explique tout ou la plupart des changements dans un critère d'évaluation clinique et peut être utilisé à la fois pour des critères d'évaluation catégoriques et continus ⁽²⁴⁾.

- “ Évaluation bio analytique du laboratoire ou mesure d'essai du biomarqueur en termes d'exactitude, de précision, de reproductibilité, de plage d'utilisation, de limite de détection et de variabilité ⁽²⁴⁾.

- “ Probabilité de faux positifs, définie par des situations dans lesquelles un changement souhaité d'un biomarqueur n'est pas reflété par un changement positif d'un critère d'évaluation clinique ou, pire encore, est associé à un changement négatif d'un critère d'évaluation clinique ⁽²⁴⁾.

- “ Un modèle PK-PD (pharmacocinétique / pharmacodynamique) qui s'est avéré prédire les résultats cliniques futurs ou les ajustements de dose appropriés en fonction de la mesure des biomarqueurs. Cela établit la corrélation entre les changements dans le biomarqueur et les changements dans l'exposition aux médicaments, mesurés en concentration ou dose plasmatique. L'un des défis ici est de planifier de manière prospective et de mettre correctement en œuvre le modèle et de déterminer quelles mesures de l'exposition aux médicaments et de l'évolution des biomarqueurs sont les mieux à même de prédire les résultats cliniques ⁽²⁴⁾.

2.3 L'importance des biomarqueurs dans le diagnostic et le pronostic des maladies

La pratique médicale nécessite un diagnostic précis des maladies et des conditions. Les biomarqueurs diagnostiques sont utilisés pour déterminer de façon critique si un patient a une condition médicale particulière comme une CVD. La présence ou l'absence d'un tel biomarqueur peut nous aider à diagnostiquer l'état de ce patient car ce biomarqueur peut nous le dire si ce patient présente maladie cardiovasculaire par Exemple : l'athérosclérose, l'angine de poitrine ou une inflammation, pour laquelle un traitement peut être indiqué ou si une personne doit être inscrite à un essai clinique étudiant une maladie particulière.

Un biomarqueur pronostique fournit des informations sur l'évolution globale du CVD chez les patients, quelle que soit la thérapie. La présence ou l'absence d'un tel marqueur pronostique peut être utile pour la sélection des patients pour un certain traitement, mais ne permet pas de prédire la réponse à ce traitement. Les biomarqueurs pronostiques peuvent être séparés en

deux groupes : les biomarqueurs qui fournissent des informations sur la récurrence chez les patients qui reçoivent un traitement curatif et les biomarqueurs qui sont en corrélation avec la durée de survie (sans progression).

2.4 Biomarqueurs de l'angine de poitrine

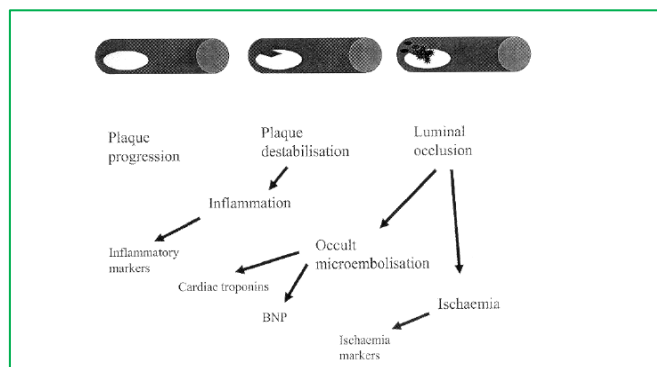


Figure 06 : Interrelations entre les stades d'évolution de la plaque et les biomarqueurs dans l'angine de poitrine (25).

2.4.1 Biomarqueurs de formation de la plaque

Le concept de formation, de progression et de déstabilisation de la plaque est à la base de la compréhension de la maladie athérothrombotique causée par des différents facteurs qui sont bien décrits, les biomarqueurs de formation initiale et de progression comprennent les sous-fractions lipidiques, les lipoprotéines et l'homocystéine, Il est prouvé que la mesure des apolipoprotéines telles que l'apolipoprotéine A1 et l'apolipoprotéine B devrait remplacer la mesure du cholestérol total, du HDL et le calcul du LDL (25).

a) L'apolipoprotéine A1

L'Apo A1 représente 70 % des protéines des HDL. La protéine Apo A1 est produite principalement par le foie et l'intestin. Elle est principalement associée aux HDL et régule la distribution des tailles de ces particules, elle est aussi associée aux chylomicrons. Sa concentration plasmatique est de 1 – 1.5 g/l (27).

b) L'apolipoprotéine B

L'Apo B100 est une protéine de 4536 acides aminés, de 550 kDa et d'une concentration plasmatique de 0.8 - 1.2 g/l. L'Apo B 100 est sécrétée par le foie et elle est

requis pour l'assemblage des VLDL, étant la protéine majoritaire de ces lipoprotéines (159). L'Apo B est aussi présente sur les produits de dégradation des VLDL, c'est-à-dire IDL et LDL (27).

Les chercheurs ont constaté que l'apoB, l'apoA-I et le rapport apoB/apoA-I sont des facteurs de risque importants d'infarctus du myocarde mortel. De plus, après ajustement pour l'âge, le cholestérol total et les triglycérides, les valeurs d'apoB et d'apoA-I ajoutent de la puissance pour prédire l'infarctus du myocarde fatal. Les résultats sont valables non seulement pour les hommes et les femmes de moins de 70 ans mais aussi pour les 70 ans et plus (26).

Bien que le cholestérol total perde son pouvoir prédictif chez les personnes de 70 ans et plus, apoB, apoA-I et apoB / apoA-I restent des prédicteurs de risque importants chez les personnes âgées (26).

2.4.2 Biomarqueurs de déstabilisation et de la rupture

Les marqueurs susceptibles de prédire le risque chez les patients souffrant d'angor sont donc des marqueurs inflammatoires de la déstabilisation de la plaque :

a) Troponine ultrasensible (troponines-us)

Le diagnostic d'infarctus du myocarde sans élévation du segment ST (NSTEMI) repose sur une mesure anormale de troponine, associée à des symptômes et / ou des modifications ECG caractéristiques.

Il existe 3 troponines distinctes, la troponine T (Tn T), I (Tn I) et C, qui régulent l'interaction dépendante du calcium des unités contractiles des sarcomères squelettique et cardiaque, la Tn T est spécifique au myocarde. Lors d'ischémie, l'intégrité de la membrane cellulaire est altérée, causant la libération de troponine dans le sang et son URL est de 14 ng / l. Le dosage de Tn T procure au clinicien une information identique sur une ischémie myocardique (29).

Mais en réalité, le dosage des troponines par méthodes ultrasensibles améliore la sensibilité pour un infarctus du myocarde (Tab.01). Les troponines-us accélèrent l'identification des infarctus du myocarde. Elles ont la capacité d'identifier un infarctus du myocarde dès le premier prélèvement avec une précision diagnostique identique entre le prélèvement à l'admission et ceux réalisés plus tard, quel que soit le délai d'admission par rapport au début des symptômes (29).

Tableau 01 : Comparaison de la performance diagnostique de la troponine conventionnelle et ultrasensible pour le diagnostic d'infarctus du myocarde ⁽²⁹⁾.

Caractéristiques	c Tn T	us Tn T	c Tn I	us Tn I
AUC	0,90 (0,86-0,94)	0,96 (0,9-0,94)	0,92 (0,90-0,94)	0,96 (0,95-0,97)
Sensibilité (%)	83 (76-90)	95 (90-98)	79 (75-84)	82 (77-87)
Spécificité (%)	93 (91-95)	80 (77-83)	95 (93-96)	92 (90-94)
VPP (%)	72 (64-79)	50 (43-56)	81 (76-85)	75 (70-80)
VPN (%)	97 (95-98)	99 (97-100)	94 (92-95)	95 (93-96)

b) Peptide cérébral natriurétique (BNP)

En tant que marqueur intégré de dysfonctionnement ventriculaire dû aux dommages ischémiques et marqueurs directs de l'ischémie. Plusieurs études récentes ont démontré que les taux circulants de peptide natriurétique de type cerveau (BNP) ou de fragment N-terminal de la pro hormone (NT pro BNP) augmentent chez les patients hospitalisés atteints d'un infarctus aigu du myocarde et prédisent la mortalité chez ces patients. En outre, une association robuste entre le BNP ou le NT-pro BNP et le risque de décès à court et à long terme sur l'ensemble du spectre des syndromes coronariens aigus sans sus-décalage du segment ST a été démontré même chez des patients sans signe de nécrose myocardique ou d'insuffisance cardiaque clinique. Une étude récente a démontré que le NT-pro BNP est un prédicteur à long terme de la mortalité chez les patients atteints d'une maladie coronarienne stable ⁽³⁰⁾.

c) Protéine C-réactive (CRP)

La concentration de CRP augmente de 4 à 6 heures après une lésion tissulaire aiguë ou une inflammation et diminue rapidement avec la résolution du processus préjudiciable. Elle est liée au risque d'événements cardiovasculaires ultérieurs et peuvent être utilisés en plus des marqueurs de risque conventionnels pour affiner davantage la stratification du risque ⁽¹⁰⁰⁾.

Chez les personnes en bonne santé, les niveaux normaux de CRP sont généralement considérés comme étant de 3 mg / L. Une inflammation de bas grade peut produire des élévations mineures de CRP dans la gamme de 3 à 10 mg / L ⁽¹⁰⁰⁾.

Une valeur > 10 mg/L est associée à un risque accru d'événement cardiaque, toutefois les implications thérapeutiques de cette élévation n'ont pas encore été démontrées ^(25,32), bien que les analyses CRP ne rapportent que les niveaux 3 mg / L.

d) Protéine C-réactive à haute sensibilité

Bien que les analyses CRP ne rapportent que les niveaux > 3 mg / L, le test hs-CRP rapporte des niveaux aussi bas que 0,1 mg / L et est donc utilisé dans la stratification du risque de MCV. Les patients atteints de hs-CRP 1mg/L sont classés comme présentant un risque relatif plus faible d'événements cardiovasculaires. Ceux avec des niveaux de 1 à 3 mg/L sont à risque intermédiaire et ceux avec des niveaux 3 mg / L présentent un risque relatif plus élevé ⁽¹⁰⁰⁾.

e) Fibrinogène

La concentration fonctionnelle de fibrinogène est un paramètre physiologique important. La concentration normale de fibrinogène coagulable est d'environ 150 à 400 mg / dl de plasma, bien que les plages normales puissent varier quelque peu d'un laboratoire à l'autre et d'une méthode à l'autre. Une diminution substantielle du fibrinogène coagulable en dessous de 100 mg / dl peut entraîner une hémorragie, car le fibrinogène devient un réactif limitant dans la formation d'un bouchon hémostatique. Des concentrations fonctionnelles de fibrinogène supérieures à 150–200 mg / dl peuvent être nécessaires pour une hémostase optimale dans le cadre d'une réanimation traumatologique et d'une intervention chirurgicale majeure ⁽¹⁰²⁾.

Une concentration accrue de fibrinogène est le plus souvent observée dans l'inflammation. Le fibrinogène est un réactif classique en phase aiguë. La synthèse hépatique du fibrinogène peut être multipliée par 20 par rapport aux niveaux de base dans des conditions de stress sévère. Les facteurs génétiques et environnementaux peuvent également jouer un rôle dans un sous-ensemble de patients présentant une concentration élevée en fibrinogène. Des niveaux de fibrinogène constamment élevés ont été liés au risque d'athérosclérose ⁽¹⁰²⁾.

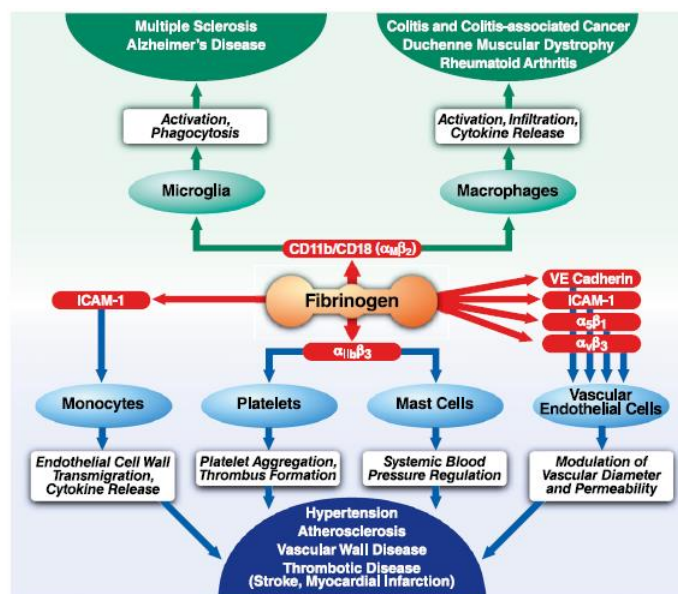


Figure 07 : Le fibrinogène comme médiateur des maladies inflammatoires. Le fibrinogène agit sur différents types de cellules par le biais de récepteurs intégrines et non intégrines spécifiques aux cellules pour induire des fonctions inflammatoires spécifiques dans une variété de maladies à composante inflammatoire ⁽¹⁰¹⁾.

f) La lipoprotéine associée phospholipase A2 (Lp PLA2)

La lipoprotéine associée phospholipase A2 (Lp PLA2) est une enzyme excrétant principalement des plaques athérosclérotiques par les macrophages et les neutrophiles et ensuite circulant dans le sang. Auparavant, des études épidémiologiques cliniques ont montré qu'une augmentation du taux plasmatique de Lp-PLA2 était associée à un risque accru d'événements cardiovasculaires tels que l'infarctus du myocarde et les AVC ischémiques.

Une recherche scientifique réalisée en 2015 a montré que les taux plasmatiques de Lp-PLA2 étaient comparables dans les groupes présentant une angine stable (7,38 (3,33-9,26) µg / L et 5,94 (2,89-8,55) µg / L, respectivement). Néanmoins, les niveaux de Lp PLA2 étaient significativement élevés dans les groupes d'angor instable et d'infarctus aigu du myocarde (8,56 (5,34-11,95) µg / L et 8,68 (5,56 - 13,27) µg / L, respectivement) ⁽²⁸⁾.

2.4.3 Biomarqueurs ischémiques

Albumine modifiée par ischémie (IMA)

Une étude a été réalisée en 2008 a montré que parmi quatre-vingt-huit sujets qui ont été divisés en 3 groupes : groupe UA (n = 34), groupe SA (n = 24) et groupe témoin sain (n = 30) et le taux sérique normale est de 63.6 ± 6.8AU/ml, le taux sérique d'IMA dans les 6 h suivant

le début de la douleur thoracique était significativement plus élevé chez les patients atteints d'UA que chez les patients atteints d'SA ou les témoins sains.

L'albumine modifiée par ischémie (IMA) est un biomarqueur idéal pour l'ischémie. La plupart des biomarqueurs sont négatifs dans l'ischémie myocardique aiguë, comme l'angor instable (UA), mais l'IMA est très sensible et détectable dans la phase précoce réversible de SCA ⁽³¹⁾.

Article N° : 01

Partie pratique

Etude et analyse d'article scientifique

“Evaluation of local carotid stiffness and inflammatory biomarkers in stable angina pectoris”

Adv Interv Cardiol 2017; 13, 2 (48): 122–129

DOI: <https://doi.org/10.5114/pwki.2017.68046>



Matériel et méthodes

1. L'étude de la population

1.1 Recrutement des patients

La population cible de l'étude est constituée par les patients atteints d'angine de poitrine stable (SA) au niveau de service des maladies cardiovasculaires aux seins de la clinique d'Ankara (la Turquie). Les patients recrutés sont âgés entre 29 et 88 ans.

Les chercheurs ont effectué une étude observationnelle sur une période de 28 mois (entre novembre 2013 et mars 2016).

1.1.1 Sélection des échantillons

Avant de commencer l'étude, les chercheurs ont effectué un diagnostic qui facilite leur travail d'une part, améliore le niveau d'observation et précise leurs résultats d'autre part, il a été confirmé sur la base de :

- a) L'anamnèse, action de rappeler à la mémoire, c'est l'ensemble des renseignements fournis au médecin par le malade ou son entourage sur l'histoire d'une maladie ou les circonstances qui l'ont précédées. L'anamnèse fournit des informations importantes telles que : les antécédents médicaux, L'histoire médicale familiale, Une histoire exacte du médicament, Problèmes psychologiques et sexologiques particuliers. ⁽⁴⁷⁾
- b) Ensuite ils ont fait un examen physique basé sur les mesures de : la longueur, le poids, et de l'indice de masse corporelle. ⁽⁴⁸⁾
- c) Enfin L'échocardiographie d'effort pour bien confirmer le diagnostic des patients étudiés c'est un test d'imagerie qui repose sur l'utilisation des ultrasons (onde à haute fréquence) pour évaluer le fonctionnement du cœur durant l'exercice (Fig.08). ⁽⁴⁹⁾

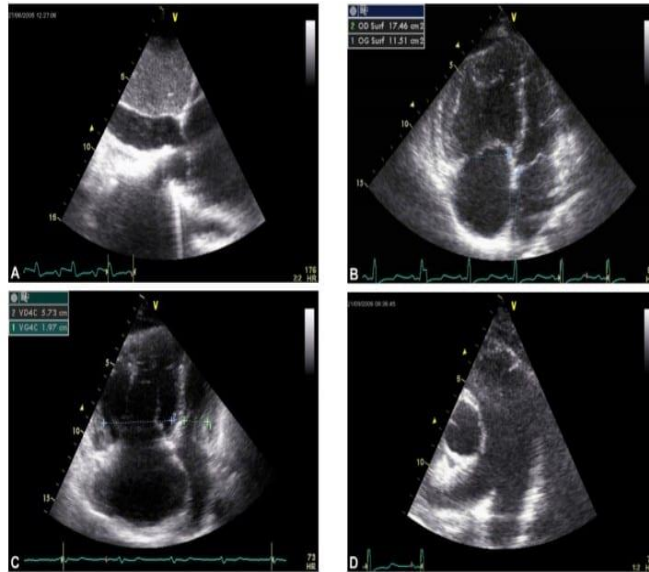


Figure 08 : Analyse morphologique : dilatation des cavités droites : veine cave inférieure (A), oreillette droite (B), ventricule droit (C), artère pulmonaire (D). ⁽⁵⁰⁾

Une fois le diagnostic d'échantillons est fini, les chercheurs ont continué leur étude avec l'élimination des patients qui possèdent des antécédents de maladies cardiovasculaires, l'objectif de cette opération est d'éviter tous les problèmes qui ont généralement une relation directe avec l'organe cible (le cœur) et spécifiquement avec les artères. Tous ces éléments ont pu changer les résultats finaux de l'étude.

Les antécédents éliminés sont :

- a) Maladies de l'artère coronaire comme la lésion athérosclérotique dans une artère humaine (athéromes : épaissements focaux asymétriques de la couche la plus interne de l'artère, l'intima (Fig.09). Ils sont constitués de cellules, d'éléments du tissu conjonctif, de lipides et de débris). ⁽⁵¹⁾

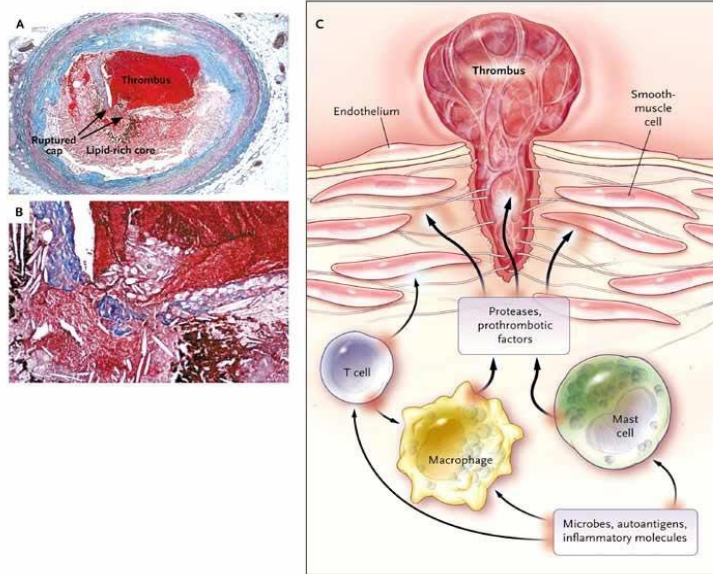


Figure 09 : Lésion athérosclérotique dans une artère humaine ⁽⁵¹⁾.

- b)** Maladie de l'artère carotide : tel que la tige principale gauche CAD (LMS-CAD) ou la maladie à 3 vaisseaux.
- c)** La maladie artérielle périphérique (MAP) : est causée par des dépôts de graisse sur les parois des artères (ou l'athérosclérose) qui conduit à un rétrécissement des artères (ou à une sténose) et à des obstructions dans les principaux vaisseaux alimentant le bas des jambes.
- d)** L'accident vasculaire cérébral : est un déficit neurologique soudain d'origine vasculaire causé par un infarctus ou une hémorragie au niveau du cerveau.
- e)** Un accident ischémique transitoire (AIT) : est une baisse de la perfusion sanguine d'une partie du cerveau, des rétines, ou de la moelle épinière, responsable d'un déficit neurologique transitoire.
- f)** L'arythmie cardiaque (problème de rythme cardiaque) : si le cœur des patients bat trop vite c'est une tachycardie si le contraire on parle donc d'une bradycardie.
- g)** Maladies des valvules cardiaques (La valvulopathie est une maladie qui touche les valvules cardiaques. Une ou plusieurs d'entre elles ne fonctionnent pas correctement).
- h)** Insuffisance cardiaque : survient lorsque le cœur ne réussit pas, à cause d'une atteinte du muscle ou des valves cardiaques.
- i)** Les troubles inflammatoires chroniques correspondent à des symptômes digestifs chroniques qui orientent vers un dysfonctionnement de la partie basse du tube digestif.
- j)** Insuffisance rénal (des problèmes au niveau de la filtration de sang).

Autres informations sur les malades sont nécessaires pour cela un examen d'échocardiographie transthoracique a été réalisé pour tous les patients de l'étude (il fait partie intégrante et appréciée de l'évaluation et de la prise en charge des patients atteints d'une maladie cardiaque connue ou suspectée. Il offre un aperçu des caractéristiques morphologiques et du fonctionnement physiologique du myocarde, des valves, du péricarde, des artères coronaires et des grands vaisseaux. Des progrès technologiques considérables ont été réalisés au cours de la dernière décennie, faisant progresser les applications cliniques et améliorant la précision du diagnostic) (52).

En plus de ce dernier examen, les patients qui présentaient une angine de poitrine stable ont subi une analyse biochimique du sang précisément depuis la veine ante-cubitale.

Pour compléter le champ d'informations, d'autres examens de laboratoire sont rajoutés comprenant le dosage du cholestérol total (CT), les triglycérides (TG), le cholestérol des lipoprotéines de haute densité (HDL), le cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL), la glycémie à jeun, l'azote uréique du sang (BUN), la créatinine sérique, le fibrinogène et les niveaux de hsCRP. Ces derniers examens ont été importants pour éviter les complications de la maladie mais aussi la propagation de l'endroit de la maladie.

Les taux sériques de hsCRP ont été mesurés par la méthode immunoturbidimétrique (le principe de cette méthode est la mesure photométrique du trouble amené par la réaction antigène – anticorps en méthode point final à 340 nm). La plage de concentration moyenne a été acceptée comme étant de 0-1,0 mg/l (53).

Les niveaux de fibrinogène ont été mesurés avec le test de coagulation dans le plasma (les tests ont permis de mesurer la capacité du sang à coaguler ainsi que le temps nécessaire à la coagulation. Ces tests aident à évaluer le risque de saignement excessif ou de formation de caillots). La plage de concentration moyenne a été acceptée comme étant de 185-450 mg/dl.

1.1.2 Classification des patients

Au niveau du département de radiologie, tous les malades ont été étudiés par le système de fixation murale Esaote, les mesures ont été obtenues à partir des deux artères carotides.

Une coronarographie élective CAG (est un procédé diagnostique fréquemment utilisé. Les patients atteints de syndrome coronarien aigu présentent souvent une obstruction ou une sténose de haut degré des vaisseaux coronaires épicaudiques en raison d'une athérosclérose), a été effectuée selon la technique de Judkins (une méthode de cathétérisme sélectif de l'artère

coronaire utilisant la technique standard de Seldinger à travers une ponction percutanée de l'artère fémorale) en utilisant un équipement d'angiographie coronaire numérisé.

1.2 Évaluation de la rigidité artérielle carotidienne locale

Pour évaluer la rigidité artérielle carotidienne locale les chercheurs ont passé par deux étapes :

1.2.1 Identification de la pression artérielle moyenne et la pression cardiaque branchiale

Avant de passer à l'examen échographique, la pression artérielle moyenne et la pression cardiaque brachiale sont d'abord calculées.

Dans une chambre calme à une température contrôlée de 23 °C, les sujets se couchent en position décubitus dorsale pendant 10min. Un radiologue indépendant formé et certifié en échographie vasculaire et à l'aide d'un sphygmomanomètre anéroïde va effectuer des mesures de PA à la fois la pression artérielle systolique (SBP) et la pression artérielle diastolique (DBP) sur le bras dominant, cette opération doit être répétée trois fois à 5 minutes d'intervalle et la moyenne a été prise comme la pression artérielle occasionnelle.

La pression artérielle moyenne a été calculée comme suit :

$$MBP = DBP + [(SBP - DBP) / 3]$$

Et la pression cardiaque branchiale comme suit :

$$PP = SBP - DBP$$

1.2.2 Évaluation de l'artère carotide commune à l'aide d'un nouveau système MyLab25

a) Fonctionnement du système

Esaote est l'un des six plus grands fabricants d'échographie au monde en volume, avec plus de 130 000 échographes portables et sur chariot installés dans le monde.

La technologie des ultrasons est la méthode de choix pour mesurer la variation cyclique du diamètre tout au long du cycle cardiaque (les formes d'onde de distension du diamètre). Une onde ultrasonore acoustique, transmise par un transducteur d'écho à réseau linéaire 7,5–12 MHz, se propage dans le tissu (à une vitesse de 1 540 m / s) et se reflète sur les interfaces avec une discontinuité d'impédance acoustique. Ce signal ultrasonore réfléchi est capté par un récepteur et, après traitement, traduit en une image 2D du vaisseau. Dans ces images dites en

mode B (intensité lumineuse), l'amplitude de l'écho est affichée sous forme de valeur d'intensité ; plus l'image est lumineuse, plus l'écho est fort. Lors de la visualisation de l'artère carotide commune, un fort écho est généré par l'adventice du navire ⁽⁴⁰⁾.

Ce système de Esaote mesure les changements de diamètre artériel simultanément sur 32 lignes équidistantes et parallèles dans une région rectangulaire d'intérêt (rectangle vert). Des lignes rouges continues indiquent le positionnement automatique des points de suivi des murs à l'interface média-adventice. Des lignes vertes continues montrent dynamiquement le mouvement amplifié de la paroi vasculaire. Les valeurs de l'épaisseur intima-média carotidienne (QIMT) et du diamètre minimum (D) sont affichées à l'écran, et la valeur moyenne (AVG) sur les six derniers temps et SD est calculée en continu (Fig.10).



Figure 10 : Mesure de l'épaisseur intima-média carotidienne par le système de suivi de paroi Esaote (QAS, MyLab)

b) L'importance de l'épaisseur intima-média artérielle carotide

L'IMT accrue reflète les premiers stades de l'athérosclérose et du risque cardiovasculaire.

Une pression artérielle plus élevée et des changements dans la contrainte de cisaillement sont les causes potentielles de l'épaississement intimal. Les changements de contrainte de cisaillement et de pression artérielle peuvent provoquer un retard local dans le transport de la lumière des particules potentiellement athérogènes, ce qui favorise l'accumulation de particules dans la paroi artérielle et la formation de plaque qui en résulte ⁽⁴⁰⁾.

c) L'application de ce système dans ce travail

Tous les patients ont subi une artère carotide commune (ACC) mesurée avec ce nouveau système (MyLab25). Les diamètres systolique et diastolique de la carotide ont été automatiquement mesurés sur la paroi distale de l'artère carotide commune gauche et droite à 2 cm sous la bifurcation (Fig.11).

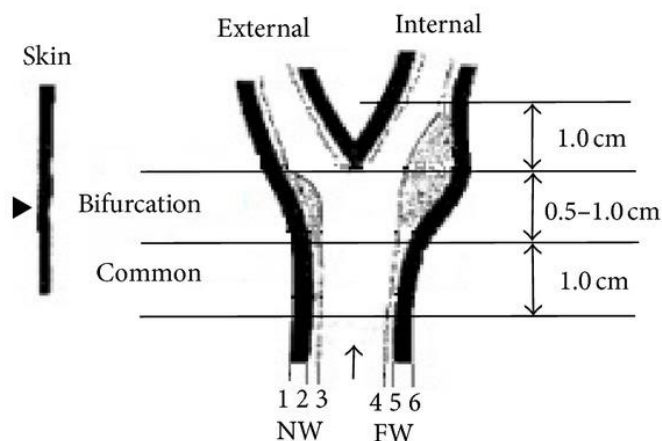


Figure 11 : La vue de l'artère carotide avec les interfaces (41).

(1) periadventitia-adventitia (NW), (2) adventitia-media (NW), (3) intima-lumen (NW), (4) lumen-intima (FW), (5) media-adventitia (FW) et (6) adventitia-periadventitia (FW).

d) Coefficient de distensibilité

Le coefficient de distensibilité (DC) évalue la propriété fonctionnelle du vaisseau et les changements de distensibilité artérielle survenant beaucoup plus tôt que les symptômes cliniques ou les changements IMT seuls. DC est une mesure de la distensibilité artérielle à chaque pulsation cardiaque ⁽⁴³⁾.

Avant que les chercheurs calculent le coefficient de distensibilité, ils doivent d'abord trouver le diamètre carotidien et les valeurs de distension :

Premièrement, Ils ont calculé le diamètre carotidien comme la distance entre les interfaces des adventice- média (Fig.12).

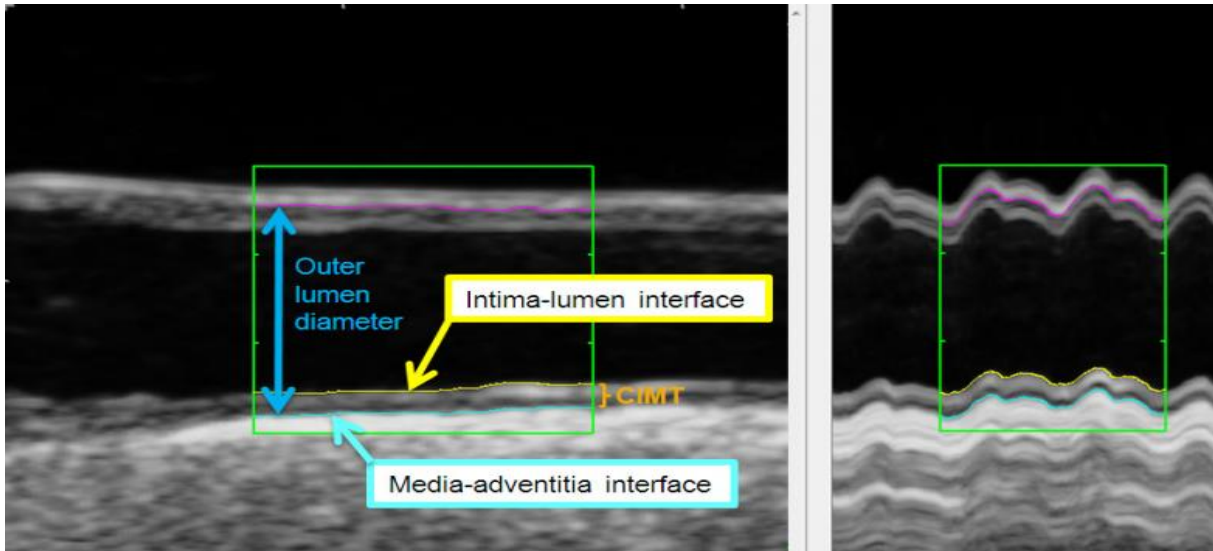


Figure 12 : Échographie de l'artère carotide commune (axe longitudinal) (42).

La figure 13 montre l'échographie de l'artère carotide commune Avec des lignes de suivi pour détecter automatiquement les polices en lumen-intima (ligne jaune) et l'interface média - (ligne bleue). Le diamètre de la cavité externe (entre la ligne bleue et rose) est dans l'artère carotide commune en position B (à gauche) sur deux cycles cardiaques avec le mode M (à droite) créé par 180 photos uniques de ce clip. Le CIMT moyen sur la paroi la plus éloignée était de 0,87 mm (42).

Deuxièmement, les valeurs systoliques et diastoliques ont été déterminées pour chaque cycle cardiaque et la distension carotidienne a été calculée comme la valeur moyenne de leur différence dans les 8 dernières secondes des séquences d'images.

À la fin, Le coefficient de distensibilité a été calculé comme suit :

$$DC = \Delta A / (A \times \Delta P)$$

A : La zone de la lumière diastolique.

ΔA : Le changement de la zone de lumière.

ΔP : La pression cardiaque locale PP

Enfin, les chercheurs ont utilisé l'équation de Moens-Korteweg :

$$PWV = [(PP \times A) / (\Delta A \times \rho)]^{1/2}$$

ρ : La densité sanguine

Et qui donne cette formule pour convertir DC en une rigidité carotidienne (CS) :

$$CS_{m/s} = (\rho \times DC)^{-1/2}$$

IMT de la carotide commune a été mesurée automatiquement et simultanément comme la moyenne des valeurs relatives des 8 dernières secondes sur les mêmes séquences d'images.

L'IMT carotidienne a été mesurée dans la paroi la plus éloignée de l'ACC, à 1 cm en amont du bulbe carotidien :

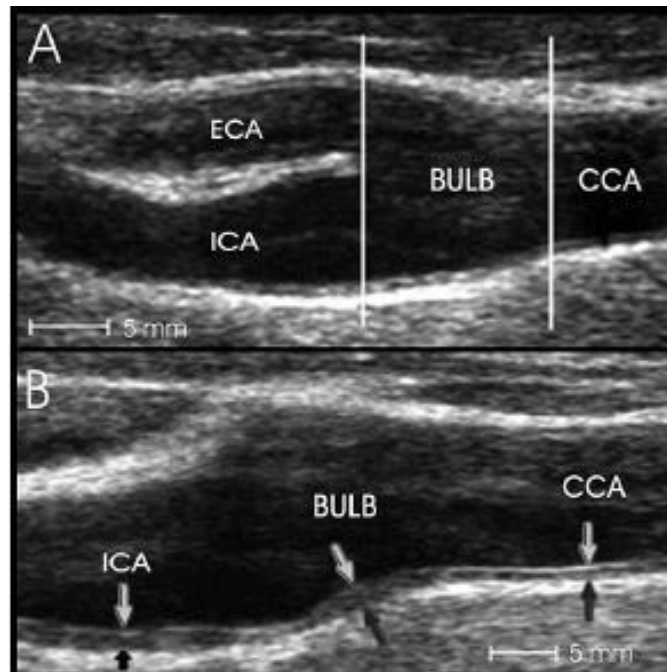


Figure 13 : Image longitudinale ultrasonore à haute résolution de l'artère carotide commune distale (CCA) (43).

A. Image longitudinale ultrasonore à haute résolution de l'artère carotide commune distale (CCA), du bulbe (bifurcation), des artères carotides proximale interne (ICA) et externe (ECA) telles que définies par le protocole d'étude / B. Les flèches indiquent l'épaisseur intima media sur la paroi la plus éloignée des segments de l'artère carotide (43).

Les paramètres sont indiqués comme la moyenne des valeurs CCA droite et gauche.

1.3 Analyses statistiques

1.3.1 Le SPSS pour le traitement des données

Pour le traitement des données, les chercheurs ont utilisé des méthodes statistiques. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide de SPSS pour Windows, version 20 (IBM corporation, Armonk, NY).

Ce logiciel est le premier logiciel statistique au monde, est conçu pour résoudre les problèmes commerciaux et de recherche grâce à une analyse ad hoc, des tests d'hypothèse, une analyse géospatiale et une analyse prédictive ⁽⁴⁵⁾.

1.3.2 Les techniques statistiques pour comparer les données

Les chercheurs ont comparé les variables, les valeurs paramétriques et la comparaison multiple dans les quatre groupes en utilisant des méthodes statistiques suivantes :

- a) Le test bilatéral : En statistique, un test bilatéral est une méthode dans laquelle la zone critique d'une distribution est bilatérale et teste si un échantillon est supérieur ou inférieur à une certaine plage de valeurs
Tout simplement, c'est un test programmé pour montrer si la moyenne d'un échantillon est significativement supérieure ou significativement inférieure à la moyenne d'une population.
- b) La correction de Bonferroni contrôle le nombre de faux positifs apparaissant dans chaque famille en utilisant un seuil de probabilité α / n pour chaque observation au sein de la famille. En garantissant que la probabilité qu'un test soit accepté au sein d'une famille est identique ou inférieure à la probabilité qu'un test individuel soit accepté.
- c) Des tests post hoc vous indiquent si vous avez une différence globale entre vos groupes et vous indiquent quels groupes spécifiques diffèrent, des tests post hoc sont exécutés pour confirmer où les différences se sont produites entre les groupes, ils ne devraient être exécutés que si vous avez montré une différence globale statistiquement significative dans les moyennes des groupes, dans cet article, une valeur $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative.



Résultat

1 Caractéristiques cliniques de la population étudiée

La population étudiée dans son ensemble comprenait 274 hommes et 79 femmes avec un âge moyen de $59,2 \pm 10,5$ ans (entre 29 et 88 ans), cette population a été divisée en quatre groupes en fonction de leurs résultats CAG (Tab.02).

Tableau 02 : Répartition des quatre groupes selon le cas des artères coronaires

Les patients ont été divisés en 4 groupes en fonction de leurs résultats CAG				
	Groupe 01	Groupe 02	Groupe 03	Groupe 04
Nombre de patient	86	104	95	68
Cas de l'artère coronaires	Des artères coronaires normales sans lésion	Patients atteints d'une maladie dans un vaisseau unique	Patients atteints d'une maladie à double vaisseaux	Patients atteints d'une maladie dans trois vaisseaux

Concernant l'âge, poids, taille, indice de masse corporelle (IMC), SBP, PP brachial, MBP, fréquence cardiaque, prévalence de l'HT, DM, hyperlipidémie, TC, LDL cholestérol, TG, BUN, niveaux de créatinine et eGFR, les chercheurs ont observé qu'il n'y avait aucune différence significative entre les quatre groupes et la valeur de probabilité est supérieure à 5% ($P > 0.05$).

1.1 Répartition selon le sexe dans les quatre groupes :

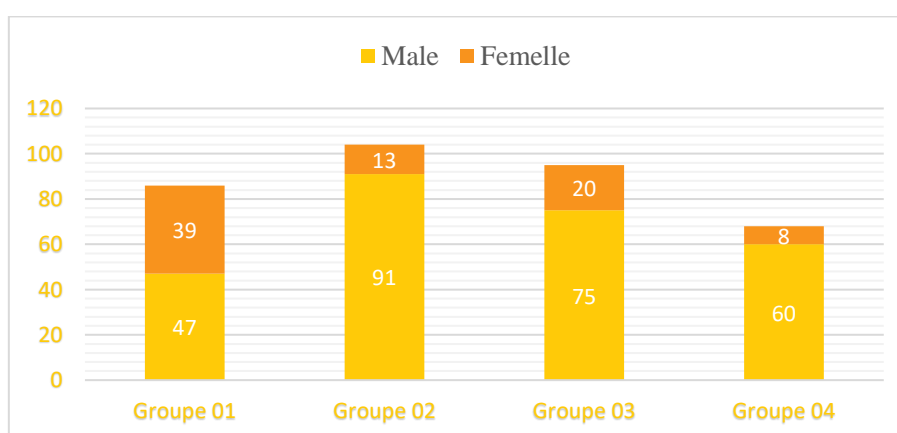


Figure 14 : Répartition des sujets par sexe dans les quatre groupes.

Concernant la répartition selon le sexe dans les quatre groupes, les chercheurs ont observé qu'il y a eu une grande différence significative entre les groupes avec une probabilité moyennement significative $p=0.003$ (Fig.14).

Une prédominance masculine significative était présente dans le groupe 2 avec un pourcentage de 87.5% et une valeur de probabilité moyennement significative ($p = 0,005$), et le groupe 4 avec un pourcentage de 78.9% et une valeur de probabilité moyennement significative ($p = 0,007$). Par rapport au groupe 1 la présence masculine et féminine est modérée. Ce groupe 1 inclue des patients ayant des artères coronaires normales sans lésion dans aucune artère coronaire.

1.2 Répartition des sujets selon la pression diastolique dans les quatre groupes :

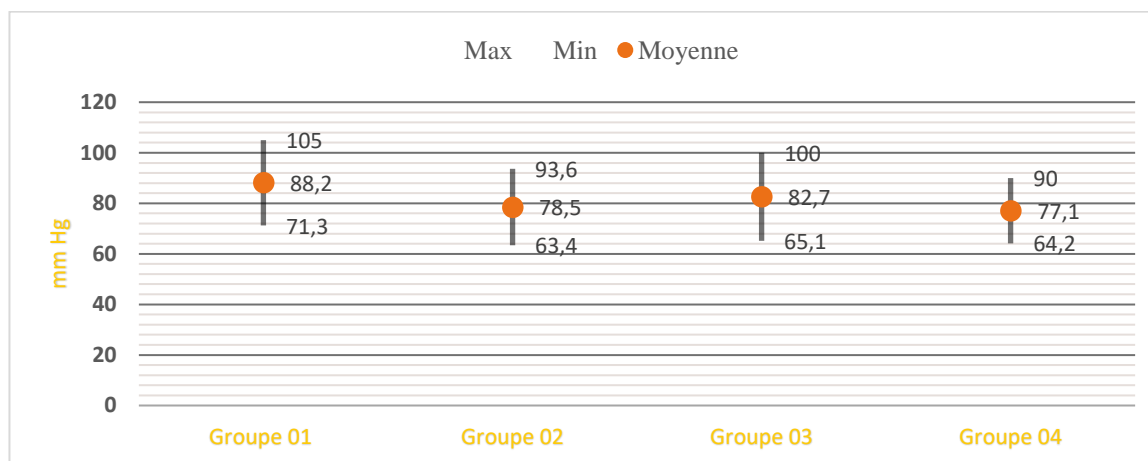


Figure 15 : Répartition des sujets dans les quatre groupes selon la pression diastolique.

Concernant la répartition des sujets dans les quatre groupes selon la pression diastolique, il y a une différence significative entre les patients des trois groupes 02, 03 et 04 par rapport aux patients du groupe 01, avec une probabilité faiblement significative $p = 0,012$ (Fig.15).

Les chercheurs ont observé que DBP s'est avérée significativement plus faible chez les patients atteints de CAD dans le groupe 02, 03, 04 avec une moyenne de $79,6 \pm 17,2$ mm Hg, par rapport aux patients du groupe 01 ayant des artères coronaires normales et une moyenne de $88,2 \pm 16,9$ mm Hg.

1.3 Répartition des sujets selon la consommation du tabac dans les quatre groupes

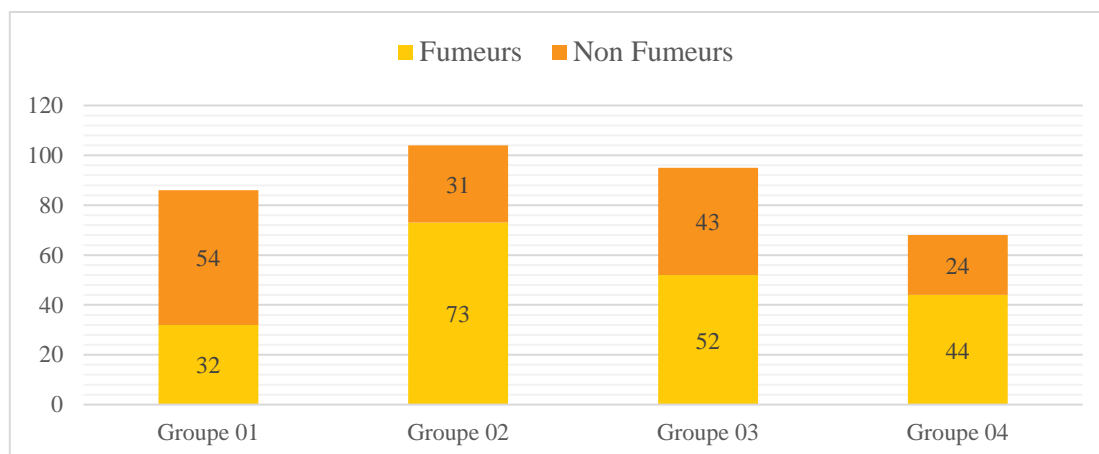


Figure 16 : Répartition selon la consommation du tabac dans les quatre groupes.

Concernant la répartition selon la consommation du tabac dans les quatre groupes, les chercheurs ont observé qu'il y a une différence significative entre les groupes avec une probabilité faiblement significative $p = 0.014$ (Fig.16).

Il y a une proportion plus élevée 59.7% de fumeurs dans les groupes 02, 03 et 04 atteints de CAD par rapport aux proportions de 37.2% des patients du groupe 01 ayant des artères coronaires normales.

1.4 Répartition des sujets dans les quatre groupes selon la concentration en HDL-C

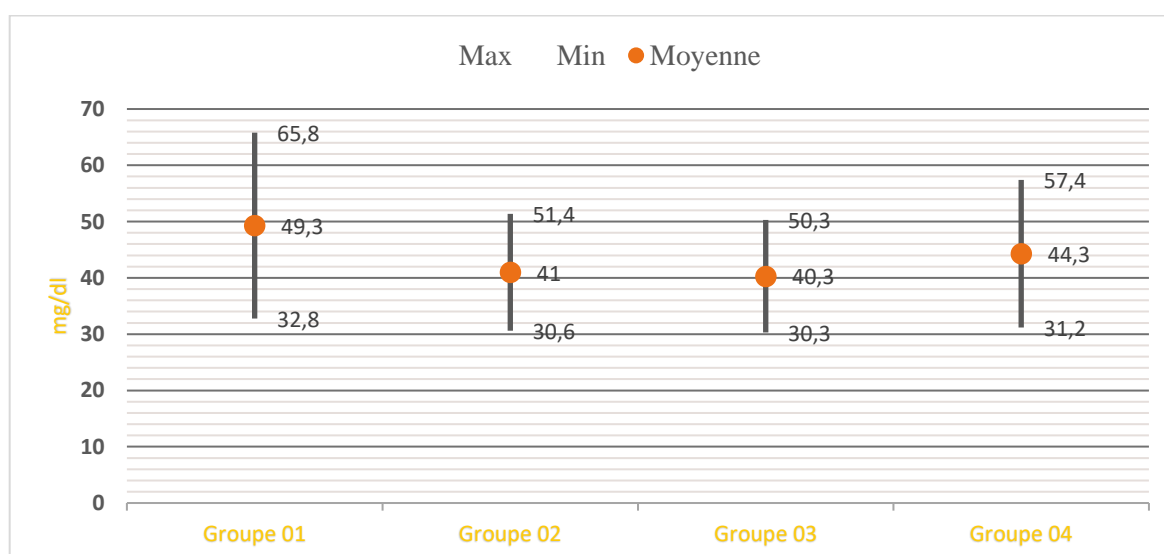


Figure 17 : Répartition selon la concentration en HDL-C.

RESULTATS

Pour la répartition des sujets selon la concentration en HDL-C dans les quatre groupes, une différence significative entre les groupes avec une probabilité faiblement significative $p = 0.029$ a été observée (Fig.17).

Chez les patients du groupe 1 avec des artères coronaires normales, les chercheurs ont observé un taux de HDL-cholestérol plus élevé, avec une moyenne de $49,3 \pm 16,5$ mg/dl par rapport au :

⇒ Groupe 2 qui est un peu plus bas 41.0 ± 10.4 mg/dl avec une maladie à vaisseau unique et avec une probabilité faiblement significative $p = 0.014$

⇒ Groupe 3 qui est un peu plus bas aussi 40.3 ± 10.0 mg/dl avec une maladie à double vaisseaux et avec une probabilité faiblement significative $p = 0.014$

1.5 Répartition des sujets dans les quatre groupes selon la concentration hsCRP

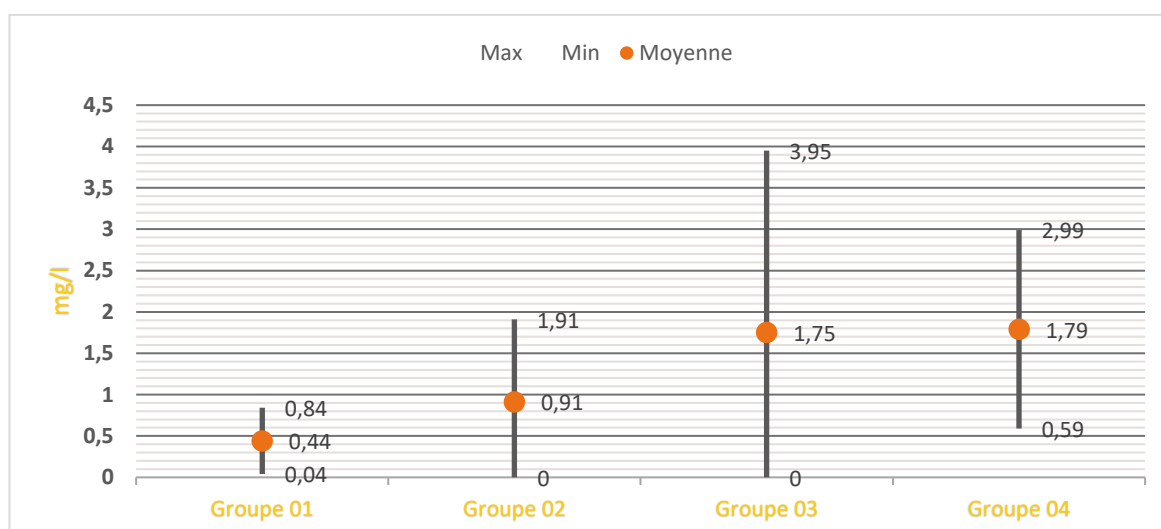


Figure 18 : Répartition des patients selon la concentration hsCRP.

L'hsCRP est un marqueur de la phase aiguë dont la concentration augmente aussi bien dans les accidents vasculaires cérébraux que chez les personnes à risque, les chercheurs ont observé qu'il y a une grande différence significative entre les groupes avec une probabilité moyennement significative $p=0.001$ (Fig.18).

Dans le tableau (03) une augmentation de 1.43 ± 1.8 mg/l au niveau de la concentration moyenne de hsCRP chez les patients atteints de CAD a été significativement plus élevée chez

RESULTATS

les patients du groupe 01 avec des artères coronaires normales par rapport aux autres groupes (0.44 ± 0.4 mg/l), avec une valeur de probabilité moyennement significative de $p=0.004$

Tableau 03 : la concentration en hsCRP et la valeur de probabilité dans le groupe 1 par rapport aux trois autres groupes.

	Artères coronaires normales	Patients atteints de maladie de l'artères coronaires		
	Groupe 01	Group 02	Groupe 03	Groupe 04
[hsCRP] mg/l	1.43 ± 1.8	0.44 ± 0.4		
P-Value		0.004		

Une comparaison plus détaillé effectuée. Les chercheurs ont évalué les niveaux de hsCRP entre les groupes, ils ont constaté que le niveau de hsCRP était significativement plus élevé dans le groupe 2 avec une valeur de probabilité faiblement significative de $p = 0,035$, le groupe 3 avec une valeur de probabilité moyennement significative de $p = 0,006$ et le groupe 4 avec une valeur de probabilité faiblement significative de ($p = 0,010$) par rapport au groupe 1 (Tab.04).

Tableau 04 : Concentration en hsCRP et la valeur de probabilité dans chaque groupe.

	Artères coronaires normales	Patients atteints de maladie de l'artères coronaires		
	Groupe 01	Group 02	Groupe 03	Groupe 04
[hsCRP] mg/l	0.44 ± 0.4	0.91 ± 1.0	1.75 ± 2.2	1.79 ± 1.2
P-Value		0,035	0,006	0,010

1.6 Répartition des sujets dans les quatre groupes selon la concentration en Fibrinogène

RESULTATS

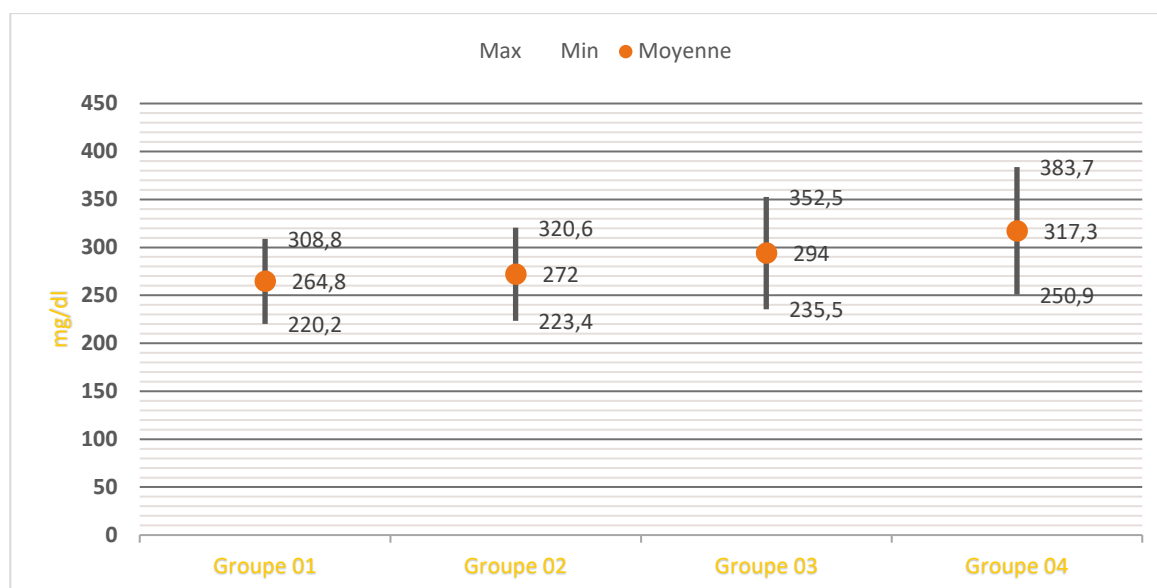


Figure 19 : Répartition selon la concentration en fibrinogène.

Concernant la répartition selon la concentration en fibrinogène dans les quatre groupes, les chercheurs ont observé une différence significative entre les groupes avec une probabilité moyennement significative $p=0.012$ (Fig.19).

Le niveau moyen de fibrinogène était également significativement plus élevé de $294,3 \pm 57,3$ mg/dl dans les groupes CAD par rapport aux témoins avec des artères coronaires normales ($264,8 \pm 44,3$ mg / dl) avec une valeur de probabilité moyennement significative de $p = 0,014$ (Tab.05).

Tableau 05 : Concentration en fibrinogène et la valeur de probabilité dans chaque groupe.

	Artères coronaires normales	Patients atteints de maladie des l'artères coronaires		
	Groupe 01	Group 02	Groupe 03	Groupe 04
Fibrinogène mg/dl	$264,8 \pm 44,3$	$294,3 \pm 57,3$		
P-Value		0,014		

Les chercheurs ont observé une relation de corrélation directe entre les niveaux de fibrinogène plasmatique et le nombre de vaisseaux touchés, avec l'augmentation de nombre de vaisseaux touchés. Dans chaque groupe 02, 03, 04, il y a une augmentation dans les niveaux de fibrinogène plasmatique

Une augmentation statistiquement significative n'a été observée que dans les groupes 3 ($p = 0,024$) et 4 ($p < 0,001$) mais pas dans le groupe 2 ($p = 0,121$) par rapport aux témoins avec des artères coronaires normales.

2 Paramètres locaux de rigidité carotidienne

Les paramètres locaux de rigidité carotidienne : pp carotidienne, IMT carotidienne, diamètre carotidien, distension carotidienne et PWV carotidienne ont été mesurés.

Concernant les valeurs moyennes de PP carotidienne ($p=0.385$), diamètre carotidien ($p=0.772$) et distension carotidienne ($p=0.439$), les chercheurs ont observé qu'il n'y avait aucune différence significative et est de même entre les groupes où la valeur de probabilité est supérieure à 5% ($P>0.05$).

2.1 Répartition des sujets dans les quatre groupes selon la PWV carotidienne

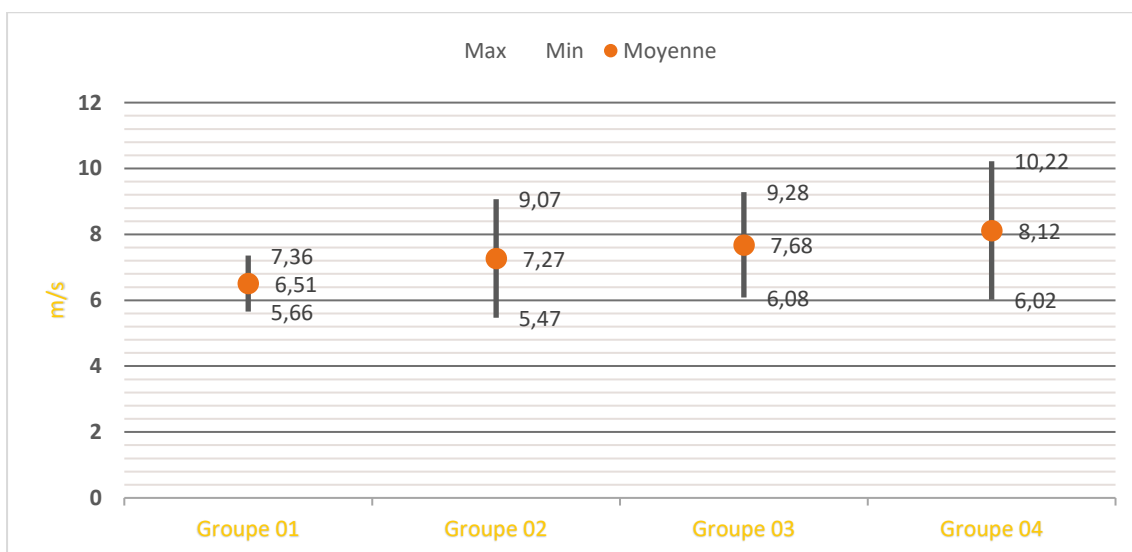


Figure 20 : Répartition des sujets selon la PWV carotidienne.

Pour la répartition des sujets selon la PWV dans les quatre groupes, les chercheurs ont observé une différence significative entre les quatre groupes avec une probabilité moyennement significative $p=0.007$ (Fig.20).

La valeur moyenne du PWV des patients avec CAD a été calculée par les chercheurs, sa valeur a été comparée à celle des patients avec des artères coronaires normales. Il a été observé que la valeur moyenne du PWV carotidien était significativement plus élevée chez les

RESULTATS

patients avec CAD ($7,82 \pm 1,76\text{m/s}$) par rapport aux patients avec des artères coronaires normales ($6,51 \pm 0,85 \text{ m/s}$), avec une valeur de probabilité significative égale à 0,001 (Tab.06).

Tableau 06 : représente la valeur du PWV et la valeur de probabilité dans chaque groupe.

	Artères coronaires normales	Patients atteints de maladie d'artères coronaires		
	Groupe 01	Group 02	Groupe 03	Groupe 04
PWV m/s	$6,51 \pm 0,85$	$7,82 \pm 1,76$		
P-Value		0,001		

La valeur a été comparée également entre tous les groupes (Tableau 07).

Tableau 07: représente la valeur de probabilité du PWV la plus élevée à la valeur de probabilité la plus basse.

	Artères coronaires normales	Patients atteints de maladie d'artères coronaires		
	Groupe 01	Group 04	Groupe 02	Groupe 03
P-Value		0.007	➔ 0.031	➔ 0.033

2.2 Répartition des sujets dans les quatre groupes selon l'IMT carotidienne

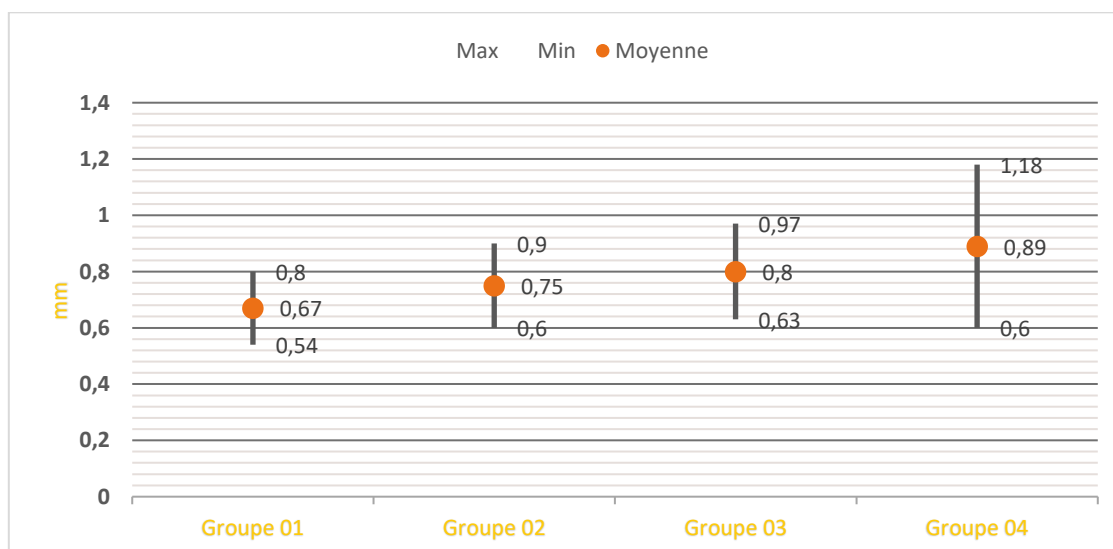


Figure 21 : répartition des sujets dans chaque groupe selon les valeurs de l'IMT.

Pour la répartition des sujets selon l'IMT dans les quatre groupes, les chercheurs ont observé une grande différence significative entre les quatre groupes avec une forte probabilité significatif $p < 0.001$ (Fig.21).

L'IMT moyenne mesurée et calculée pour les patients ayant des artères coronaires normales était de 0.67 ± 0.13 mm, pour un seul vaisseau CAD de 0.75 ± 0.15 mm, pour deux vaisseaux CAD de 0.80 ± 0.17 mm et pour trois vaisseaux CAD était de 0.89 ± 0.29 mm, Une corrélation significative, presque linéaire, entre l'IMT et la CAD évolutive ($p < 0,001$) a été trouvée. Les patients avec un, deux et trois vaisseaux CAD avaient une IMT significativement plus élevée que les patients sans CAD.

3 Corrélation entre les caractéristiques cliniques et la rigidité artérielle dans la population étudiée

3.1 L'analyse univariée

La corrélation entre deux variables indique que lorsqu'une variable change de valeur, l'autre variable a tendance à changer dans une direction spécifique, et pour bien comprendre la relation entre les caractéristiques cliniques de la population étudiée et la rigidité artérielle, les chercheurs ont étudié la corrélation entre la rigidité artérielle et chaque caractère clinique :

Selon les résultats, il y avait une corrélation positive faible et avec une valeur de probabilité très significative $p \leq 0,001$ entre la SA et :

- ⇒ L'âge avec un coefficient de corrélation $r = 0,413$.
- ⇒ Entre la SA et SBP avec un coefficient de corrélation $r = 0,422$.
- ⇒ Entre la SA et PP brachiale avec un coefficient de corrélation $r = 0,343$.
- ⇒ Entre la SA et BP moyenne avec un coefficient de corrélation $r = 0,311$.

Il y avait une corrélation positive forte et significative entre la SA et le diabète sucré avec un coefficient de corrélation $r = 0,612$ et avec une valeur de probabilité très significative $p < 0,001$

Mais quand on parle de taux de filtration glomérulaire estimé (eGFR) qui est le meilleur test pour mesurer le niveau de fonction rénale et déterminer le stade de maladie rénale, il y avait une corrélation négative ($r = -0,245$) significative entre la rigidité artérielle et le eGFR, qui

indique que la valeur de la rigidité artérielle tend à augmenter lorsque celle de l'eGFR diminue, avec une valeur de probabilité $p=0,005$.

3.2 L'analyse bivariée

L'analyse bivariée a montré une corrélation significative entre les niveaux de carotide PWV et hsCRP ($r = 0,214$, $p = 0,025$) et le fibrinogène ($r = 0,411$, $p = 0,003$). Il y avait également une forte corrélation positive entre l'IMT carotidien et le niveau de hsCRP ($r = 0,476$, $p = 0,008$). Comme il ont confirmé Une corrélation positive faible entre CS et l'épaisseur intima-média ($r = 0,312$) dans l'ensemble de la population étudiée a été observée et avec une valeur de probabilité $p=0,008$.



Discussion

1. Discussion

La raideur artérielle (AS) est un prédicteur bien accepté et fiable des maladies athérosclérotiques, Cette étude a évalué les paramètres AS en utilisant la vitesse des ondes de pouls (PWV), qui est considérée comme l'un des paramètres cliniques les plus importants pour évaluer le risque CV, l'adaptation vasculaire et l'efficacité thérapeutique ⁽⁵⁴⁾ par la méthode de mesure locale sur la paroi artérielle carotidienne chez les patients SAP.

De plus, les niveaux de biomarqueurs de l'inflammation hsCRP et de fibrinogène ont été mesurés pour étudier l'effet de l'inflammation sur les paramètres CS et la gravité de la CAD.

Une association positive entre le PWV carotidien, l'épaisseur de l'intima media, les niveaux de hsCRP et de fibrinogène et l'étendue de la CAD a été trouvée. De plus, une corrélation positive significative a été détectée entre les niveaux de CS, IMT carotidien, fibrinogène et hsCRP.

1.1 Biomarqueurs de l'inflammation dans la maladie de l'artère coronaire

La physiopathologie du processus athérosclérotique coronaire est complexe, impliquant une lésion des cellules endothéliales, puis il y a une infiltration leucocytaire de la paroi endothéliale vasculaire avec une infiltration lipidique et la conversion de macrophages en cellules de mousse chargées de lipides qui sont étroitement corrélées à l'inflammation ⁽⁵⁵⁾.

L'inflammation joue un rôle majeur dans la pathogenèse de l'athérosclérose, ce qui explique le grand intérêt porté à ses marqueurs ⁽⁵⁶⁾, Les niveaux sériques de marqueurs inflammatoires peuvent donner un indice sur la gravité de la maladie et peuvent être utilisés pour prédire les événements coronariens aigus ⁽⁵⁷⁾.

Le résultat de cette recherche montré que les taux sériques de hsCRP et de fibrinogène étaient liés à la gravité de la CAD car des taux sériques plus élevés de fibrinogène et de hsCRP étaient déterminés chez les patients atteints d'une maladie à un, deux ou trois vaisseaux.

Des études épidémiologiques prospectives ont montré qu'une seule mesure de hsCRP est un bon prédicteur de l'infarctus du myocarde ou de la mortalité CAD, accident vasculaire cérébral, maladie vasculaire périphérique, insuffisance cardiaque congestive, fibrillation auriculaire et mort cardiaque subite chez les personnes sans antécédents de CAD ^(60, 61, 62, 63, 64).

Syed Shahid Habib et al. ⁽⁵⁸⁾ ont également observé des taux de hsCRP significativement plus élevés chez les patients atteints d'une maladie à un, deux ou trois vaisseaux par rapport aux individus en bonne santé. Dilara Kaman et al, ⁽⁵⁹⁾ ont eu le même résultat, leur étude montre que le niveau de hsCRP s'est avéré être significativement lié aux patients CAD dans toutes les maladies vasculaires et le taux de hsCRP a été significativement plus élevé chez les patients atteints d'une maladie à un, deux ou trois vaisseaux. Une autre recherche a été faite par Liang et al, ⁽⁶⁵⁾ a également observé des taux de hsCRP significativement plus élevés chez les patients présentant une maladie à double et triple vaisseaux.

Khan et al. ⁽⁸⁹⁾ ont constaté que les patients souffrant d'angor stable chronique avaient des niveaux élevés de hsCRP.

Le fibrinogène, l'augmentation de la teneur en fibrinogène dans le sang est considérée comme un indicateur d'un état pro-inflammatoire et un marqueur à haut risque de développer des maladies inflammatoires vasculaires, telles que l'hypertension et l'athérosclérose, il est largement utilisé dans la pratique clinique comme indicateur de l'inflammation, marqueur d'une activité de coagulation accrue et prédicteur de risque d'événements thrombotiques. ^(66,67)

Les niveaux de fibrinogène plasmatique ont également démontré une augmentation progressive du groupe témoin au groupe à trois vaisseaux dans cette étude, Xiong-Yi Gao et al. ⁽⁶⁸⁾ ont confirmé l'association positive du taux de fibrinogène plasmatique avec la présence et la gravité de la sténose des artères coronaires, Karahan et al. ⁽⁶⁹⁾ ont également montré que le taux de fibrinogène sérique était un marqueur inflammatoire significatif pour prédire la gravité de la CAD.

D'après les résultats montrés dans le tableau 3 et l'analyse bivariée, les chercheurs ont détecté aussi une corrélation positive entre les niveaux de fibrinogène, hsCRP et le PWV carotidien.

1.2 La relation entre la rigidité artérielle (AS) et la maladie de l'artère coronaire

Sur la base des informations fournies par les chercheurs concernant la relation entre les biomarqueurs de l'inflammation (hsCRP, fibrinogène) et les maladies coronariennes, les données indiquent que la rigidité artérielle est corrélée à l'inflammation systémique et que l'inflammation joue un rôle important dans le développement de la rigidité de la paroi artérielle.

La rigidité artérielle et l'augmentation de cette dernière, mesurée à l'aide de la PWV carotidienne, est considérée comme l'un des facteurs clés liés à la maladie CV et c'est un prédicteur indépendant de la morbidité cardiovasculaire et mortalité ^(70,72,73). Bronwyn A Kingwell et al. ⁽⁷¹⁾ ont confirmé qu'au sein d'un groupe de patients avec CAD modérée, une grande rigidité artérielle était un déterminant majeur du seuil ischémique myocardique.

L'augmentation de la rigidité artérielle provoque une augmentation de la charge ventriculaire cardiaque ⁽⁷⁵⁾, elle a aussi un effet majeur sur la PP (la différence entre la pression artérielle systolique et diastolique) en réduisant la performance systolique cardiaque et augmentant la demande en oxygène du myocarde, les réflexions des ondes, la fonction rénale et surtout le risque cardiovasculaire ^(74,75). Cela peut conduire à la progression de l'athérosclérose, probablement médiée par une augmentation du stress du cycle entraînant un épaissement de la paroi artérielle.

Des études antérieures ont montré aussi qu'une augmentation de l'AS prévient l'effet tampon hémodynamique du système CV, contribuant à une élévation de la SBP et de la PP, de la CAD et de l'hypertrophie ventriculaire gauche ^(70,76).

1.3 La relation entre la vitesse d'onde de pouls (PWV) et la rigidité artérielle

La vitesse des ondes de pouls (PWV) est une mesure de la rigidité artérielle, elle est définie comme la vitesse à laquelle les ondes de pression, générées par la contraction systolique du cœur, se propagent le long de l'arbre artériel. L'évaluation du PWV fournit des informations complémentaires sur les propriétés élastiques du système artériel. La PWV plus élevée correspond à une distensibilité et une compliance des vaisseaux plus faibles et, par conséquent, à une rigidité artérielle plus élevée.

La PWV était associée à la présence et à la gravité de la maladie coronarienne (CAD) évaluée par angiographie coronarienne invasive (L'angiographie coronarienne invasive (ICA) est un test diagnostique important dans le diagnostic de la maladie coronarienne (CAD). Cependant, il est associé à un faible risque et est une procédure relativement coûteuse) ^(77, 78,79).

Dans cette étude, ils l'ont utilisé comme un marqueur important de l'AS et est maintenant largement accepté comme l'étalon-or de la mesure de l'AS, mais il existe également des différentes méthodes invasives et non invasives pour déterminer la PWV. La mesure non invasive de l'AS qui a été utilisée, est généralement accomplie par un ensemble d'appareils qui

mesurent la PWV et qui offrent la possibilité d'effectuer une analyse de la forme d'onde de pression d'impulsion, L'appareil qui a été utilisé dans cette étude pour mesurer la rigidité carotidienne locale c'était une échographie Doppler couleur non invasive.

La CS est généralement déterminée en coupe transversale à partir des changements locaux de pression et de diamètre de l'artère ⁽⁸⁰⁾.

Ahmed Yahya Alarhabi et al. ⁽⁸¹⁾ ont trouvé que la PWV était plus élevée chez les patients avec CAD que chez ceux sans CAD. La PWV moyenne dans le groupe avec des résultats angiographiques normaux était de $8,14 \pm 1,25$ m/sec, et chez les patients atteints d'une maladie à vaisseau unique, elle était de $11,13 \pm 0,91$ m/sec. Chez ceux avec une maladie à 2 vaisseaux, la PWV moyenne était de $15,22 \pm 1,11$ m/sec, et dans le groupe de la maladie à vaisseaux multiples, elle était de $19,30 \pm 2,05$ m/sec. La comparaison entre les groupes d'artères coronaires malades (ceux avec une maladie à un seul vaisseau, une maladie à 2 vaisseaux et une maladie à plusieurs vaisseaux) a montré qu'il y avait une différence significative entre la gravité de la CAD et la valeur moyenne du PWV ($P < 0,001$).

Gaszner et al. ⁽⁸²⁾ ont rapporté que le PWV carotidien chez les patients CAD était significativement plus élevé que le groupe témoin avec des artères coronaires normales ($7,4 \pm 1,3$ vs $6,5 \pm 1,1$ m / s, $p < 0,01$).

Gaszner et al. ⁽⁸²⁾ ont rapporté que le PWV carotidien chez les patients CAD était significativement plus élevé que le groupe témoin avec des artères coronaires normales (12.5 ± 5.1 vs 10.2 ± 3.1 m / s, $p < 0,001$).

Tous ces résultats sont similaires aux résultats obtenus dans cette étude.

1.3.1 La relation entre la vitesse des ondes de pouls PWV et les biomarqueurs de l'inflammation

Dans cette étude, l'analyse bivariée a montré une corrélation significative entre les niveaux de carotide PWV et hsCRP ($r = 0,214$, $p = 0,025$) et le fibrinogène ($r = 0,411$, $p = 0,003$).

Norikazu ANDOH et al. ⁽⁹³⁾ dans une étude qui concerne la relation entre les marqueurs de l'inflammation et la vitesse des ondes de pouls brachiales chez les hommes japonais, ont trouvé un résultat similaire à celui de cette étude, ils ont trouvé une corrélation positive très significative entre la PWV et les niveaux en hsCRP ($r=0.23$; $p=0.0002$).

Charalambos Vlachopoulos et al. ⁽⁹⁴⁾ dans une étude qui concerne la relation du fibrinogène avec la rigidité artérielle et les réflexions des ondes, le taux de fibrinogène plasmatique était significativement associé et corrélé au PWV ($r = 0,213$, $P < 0,001$).

1.3.2 La relation de la vitesse des ondes de pouls PWV avec le profil lipidique

Il n'y avait pas de relation significative de PWV avec le profil lipidique des patients, y compris TC, LDL cholestérol, HDL cholestérol et TG dans cette étude. Bien que des relations positives et négatives de SA avec le taux de cholestérol aient été rapportées en utilisant différentes méthodes, la plupart des études utilisant le PWV n'ont déterminé aucune corrélation avec la TC ^(98, 99). Nos résultats étaient en accord avec une récente étude de population importante menée par Amar et al. ⁽⁹⁸⁾. Ils n'ont détecté aucune association significative entre PWV et TC, TG et HDL cholestérol.

1.4 La relation entre l'IMT et la rigidité artérielle

L'épaisseur intima-média des artères carotides représente une étape importante de la formation et de la progression de la plaque carotidienne et est un marqueur caractéristique de l'athérosclérose, l'un des principaux déterminants de la maladie coronarienne. Le changement des valeurs de l'IMT est l'un des marqueurs actuellement utilisés pour évaluer la progression du processus athérosclérotique et peut fournir des informations pronostiques indépendantes des facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels ⁽⁸³⁾.

Une autre conclusion de cette étude concerne l'observation selon laquelle l'IMT carotidienne, mesurée simultanément sur la même séquence d'images et sur le même tractus CCA, était significativement plus élevée chez les patients atteints d'une maladie des vaisseaux triples que dans les autres groupes.

Il existe de nombreux rapports déterminant l'association entre l'IMT carotidienne et les lésions athérosclérotiques dans un seul territoire artériel tel que les artères coronaires, rénales ou des membres inférieurs ^(85,86).

Tomohisa Nezu et al. ⁽⁸⁴⁾ ont trouvé que l'IMT moyenne a été associée à des événements cardiovasculaires, des infarctions myocardiques et des accidents vasculaires cérébraux.

Anna Kablak-Ziembicka et al. ⁽⁸⁷⁾ a montré que dans une analyse univariée des valeurs de Carotide IMT ont été plus élevées pour les patients avec CAD contre les patients sans CAD ($1,44 \pm 0,46$ mm contre $1,1 \pm 0,34$ mm, $p < 0,001$).

1.4.1 La relation entre l'IMT carotidienne, les biomarqueurs inflammatoires dans l'étendue athérosclérotique

Il y avait une corrélation positive significative entre le niveau IMT carotidien et le niveau de hsCRP et le PWV carotidien

Inmaculada del Rinco'n et al. ⁽⁸⁸⁾ ont trouvé que l'IMT de l'artère carotide a augmenté avec l'augmentation des niveaux de marqueurs de l'inflammation. Aussi une tendance linéaire significative a été trouvée pour l'augmentation de l'IMT de l'artère carotide à mesure que le niveau des marqueurs de l'inflammation augmentait ⁽⁸⁸⁾.

Dans cette étude il y avait également une forte corrélation positive entre l'IMT carotidien et le niveau de hsCRP ($r = 0,476$, $p = 0,008$), Mikko J et al. ⁽⁹⁰⁾ ont démontré que l'CIMT augmente avec l'augmentation des niveaux de hsCRP

Eduardo Martinez-Vila et al. ⁽⁹¹⁾ ont observé aussi une corrélation significative entre le niveau de fibrinogène plasmatique et l'IMT carotidienne ($r = 0,24$, $p=0,01$). L'IMT carotidienne était significativement plus élevée dans les niveaux par rapport au niveau bas en fibrinogène plasmatique ($p=0,01$).

1.4.2 La relation entre l'IMT et la raideur carotidienne (AS)

Dans cette étude, une analyse bivariée a montré qu'une corrélation positive a été confirmée entre la rigidité carotidienne et l'épaisseur intima-média ($r = 0,312$, $p = 0,008$) dans l'ensemble de la population de l'étude.

Y-f Cheung et al. ⁽⁹²⁾ selon une étude qui montre la relation entre l'épaisseur du média intima carotidien et la rigidité artérielle, ont démontré que l'IMT carotidienne est corrélée positivement avec l'indice de rigidité de l'artère carotide ($r = 0,40$, $p = 0,001$). Un résultat similaire à celui de cette étude.

1.5 La relation entre le taux de filtration glomérulaire estimé (eGFR) et la rigidité artérielle

EGFR est l'abréviation de débit de filtration glomérulaire estimé. Le eGFR est un nombre basé sur le test sanguin pour la créatinine, un déchet dans le sang. Il indique à quel point les reins fonctionnent bien. Le eGFR est considéré comme un bon test. Dans cette étude les chercheurs ont évalué la rigidité artérielle en utilisant PWV. D'après les résultats obtenus

dans cette étude, il y avait une corrélation négative significative entre l'AS et le eGFR ($r = -0,245$, $p = 0,005$).

Nobuyuki Miyatake et al. ⁽⁹⁵⁾, ils ont également évalué la relation entre baPWV et l'eGFR. La baPWV était faiblement corrélée au eGFR (hommes : $r = -0,308$, $p < 0,0001$, femmes : $r = -0,293$, $p < 0,0001$).

Hye Eun Yoon et al. ⁽⁹⁶⁾ dans leur étude, ils ont montré que le baPWV est associé à la baisse de la fonction rénale et aux événements CV à court terme chez les patients présentant des stades précoces de CKD. Dans une analyse de sous-groupe du groupe $eGFR \geq 90$, le baPWV était le seul paramètre qui était en corrélation significative avec le changement de l'eGFR ($\beta = -0,021$, $p = 0,008$) dans l'analyse univariée.

Sedaghat et al. ⁽⁹⁶⁾ ont étudié 3666 patients et ont également obtenu des résultats similaires à cette étude selon lesquels des indices plus élevés de AS qui ont été évalués à l'aide de PWV sont liés à une baisse plus prononcée de la fonction rénale.

Tous ces résultats sont conformes aux données précédentes. Cependant, à notre connaissance, il s'agit de la première étude évaluant l'association entre le niveau de fibrinogène et les paramètres locaux de rigidité carotidienne chez les patients SAP. De plus, les paramètres AS ont été obtenus à partir d'une nouvelle technique RF nécessitant un équipement à ultrasons spécifique et sophistiqué.

Une échographie haute définition standard qui mesure automatiquement le PWV et l'IMT carotidiens, qui sont tous deux des indicateurs précliniques de l'athérosclérose, a été utilisée pour la prédiction précoce de la CAD.

L'ETS basé sur RF implémenté dans un équipement à ultrasons standard peut fournir un outil simple et rapide pour évaluer l'AS local lors des mesures de routine des IMT. Une telle évaluation combinée de la structure et de la fonction artérielle locale pourrait améliorer encore l'évaluation du vieillissement vasculaire et des lésions athérosclérotiques précoces.

1.6 Les limites de cette étude

Dans cette étude il y a des limites :

- Les groupes d'étude étaient composés d'un nombre relativement restreint d'individus.

DISCUSSION

- Deuxièmement, les chercheurs ont utilisé la mesure de la PA brachiale pour l'étalonnage des changements de diamètre carotidien. La pression brachiale surestime généralement la pression centrale, en particulier chez les sujets jeunes ⁽⁹⁷⁾.
- Troisièmement, les paramètres élastiques de l'artère carotide ont été mesurés localement à un site spécifique ; par conséquent, le raidissement de la paroi artérielle carotide peut être attribué à un segment anatomiquement défini de l'arbre artériel.

Par conséquent, d'autres études à grande échelle sont nécessaires pour généraliser la signification clinique de ces résultats et pour utiliser l'ETS dans la pratique clinique de routine pour l'évaluation de la fonction vasculaire et du risque de CAD

Article N° : 02

Partie pratique

Etude et analyse d'article scientifique

**“Biomarkers of unstable angina pectoris
and yangxin decoction intervention”**

Medicine (2017) 96:21(e6998)

DOI : <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000006998>



Matériel et méthodes

1. Matériel biologique

1.1 Recrutement des sujets

L'étude a porté sur un échantillon de 10 patients atteints d'UA (groupe d'intervention), ils ont été recrutés dans le deuxième département de cardiologie du premier hôpital affilié de l'université de médecine chinoise de Heilongjiang. Les patients recrutés sont âgés entre 40 et 70 ans, les patients ont été comparés à 10 sujets sains (control group) sans pathologies connues.

Les chercheurs ont effectué une étude rétrospective étalée sur une période de 23 mois de Janvier 2009 à décembre 2010. Cette étude a été approuvée par le comité d'éthique du premier hôpital affilié de l'université de médecine chinoise du Heilongjiang et un consentement éclairé écrit a été obtenu de tous les participants.

Le diagnostic des patients atteints d'UA a été établi et confirmé à l'aide de la « Mise à jour des lignes directrices pour la prise en charge des patients souffrant d'angor stable chronique » (ACC / AHA, 2002) et « Diagnostic et recommandation de traitement de l'AU » (Société chinoise de cardiologie, 2000) ⁽¹⁰⁷⁾.

Toutes les informations générales, telles que les antécédents médicaux, les antécédents familiaux et les antécédents individuels, ont été collectées dans les 12 heures suivant l'admission des participants. Les caractéristiques de base de la cohorte de participants sont présentées en détail dans le tableau et dans les graphiques.

Les critères utilisés pour la sélection des patients sont :

1.1.1 Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion utilisés par les chercheurs dans cette étude incluait des patients âgés de 40 à 70 ans et un électrocardiogramme positif au repos avec une dépression du segment ST $\geq 0,05$ mV et / ou une onde R en manifestation majeure et une onde T d'inversion $> 0,1$ mV.

1.1.2 Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion incluait les patients qui avaient un infarctus aigu du myocarde, une angine d'effort stable, une maladie péricardique, une névrose cardiaque et d'autres maladies cardiaques, une névralgie intercostale, syndrome ménopausique, hyperthyroïdies, spondylose cervicale, hernie hiatale œsophagienne, dissection aortique causée par des douleurs thoraciques, hypertension non maîtrisée (pression artérielle systolique ≥ 160 mm Hg ou

tension artérielle diastolique ≥ 100 mm Hg), complications graves du diabète sucré, dysfonctionnement cardiopulmonaire, arythmie rénale et les maladies du foie, l'invalidité, les antécédents d'abus de drogues ou d'allergies (plus de 2 types d'allergies alimentaires ou médicamenteuses), et les femmes enceintes ou allaitantes, ou celles qui avaient participé à d'autres essais cliniques 1 mois avant la présente étude.

1.2 Interventions

Pendant 28 jours, les chercheurs ont donné à tous les patients du groupe d'intervention de l'oral YXT avec une dose de 150 ml / sac, deux fois par jour, le matin et le soir, respectivement. Par contre les participants sains du groupe témoin n'ont reçu aucun type de traitement.

L'oral YXT a été produit par la pharmacie du premier hôpital affilié de l'université de Heilongjiang.

1.3 Collecte et préparation des échantillons de sérum

Pour la collecte de sérum et pour le groupe d'intervention avec une angine de poitrine instable, des échantillons ont été prélevés avant et après le traitement avec l'oral YXT. Par contre les échantillons des participants sains (groupe témoin) n'ont été collectés qu'au début de l'étude.

L'échantillon de sérum a été prélevé chez chaque participant le matin, après un jeûne d'au moins 10 heures ou plus, à partir du sang de la veine du coude.

Après le prélèvement, le sérum est rapidement anticoagulé avec de l'acide tétraacétique ethylène diamine (EDTA) et centrifugé à 3000 tr / min pendant 15 minutes à -20° C.

Une semaine plus tard, l'échantillon de sérum a été transféré à -80° C.

Concernant la préparation de l'échantillon pour faire l'analyse, le sérum a été décongelé naturellement, mélangé avec un mélangeur liquide pendant 30 secondes et transféré dans une centrifugeuse à grande vitesse à 10 000 tr / min pendant 2 minutes. À partir de cet échantillon, 20 ml ont été transférés dans un nouveau tube de potentiel d'entrée (EP) étiqueté, auquel 180 ml de méthanol ont été ajoutés (sérum dilué par un facteur de 10). Il a été ensuite mélangé avec un mélangeur rapide liquide pendant 30 secondes, avant centrifugation à 13 200 tr / min pendant 5 minutes. Environ 100 à 150 ml de cet échantillon ont été analysés.

2 Mesure du sérum par spectrométrie de masse-chromatographie liquide

2.1 L'utilisation du LC-MS/MS 3200 Q1 pour l'analyse de l'échantillon

Le système 3200 QTRAP offre une excellente sensibilité, plage dynamique et fiabilité dans une large gamme d'applications d'identification et de quantification. Avec les fonctionnalités trouvées dans les systèmes LC-MS / MS, le système 3200 QTRAP offre de véritables capacités de piège à ions hybrides triple quadripôle / linéaire à la portée de tout laboratoire.

Les échantillons de sérum ont été analysés à l'aide d'un test de balayage complet LC-MS / MS 3200 Q1 (API 3200 LC / MS / MS, MDS Inc., Ontario, Canada) avec la phase d'écoulement B de 10 mmol / L acétate d'ammonium et 0,10% d'acide formique, et phase d'écoulement C colonne d'acétonitrile : Eclip XDB C18. Le volume qui a été utilisé est de 5 ml.

3 L'analyse statistique

Pour l'analyse statistique, deux logiciels ont été utilisés :

3.1 Le logiciel MZmine pour conversion des chromatogrammes d'ion

Un concept clé de la conception du logiciel MZmine 2 est la séparation stricte des fonctionnalités de base et des modules de traitement des données, en mettant l'accent sur la facilité d'utilisation et la prise en charge du traitement des spectres à haute résolution. Les modules de traitement des données tirent parti des outils de visualisation intégrés, permettant des aperçus immédiats des réglages des paramètres. La fonctionnalité nouvellement introduite comprend l'identification des pics à l'aide de bases de données en ligne, dans cette étude les chercheurs ont utilisé ce logiciel pour la conversion des chromatogrammes d'ions totaux qui sont obtenus à partir du balayage Q1 au format de données requis ⁽¹⁰⁸⁾.

3.2 L'utilisation de logiciel SIMCA-P pour l'analyse de données

Ce logiciel a une capacité d'analyser les variations de processus, identifier les paramètres critiques et prédire la qualité finale du produit, il aide non seulement à extraire des informations précieuses, mais à les structurer pour trouver les détails cachés dans les données, de découvrir l'interface graphique qui permet d'interpréter facilement les données et de prendre les bonnes décisions.

Ce logiciel a été utilisé pour l'analyse des données issues du premier logiciel, avec une analyse en composantes principales ou PCA, qui est une méthode de réduction de dimensionnalité qui est souvent utilisée pour réduire la dimensionnalité de grands ensembles de données, en transformant un grand ensemble de variables en un plus petit qui contient toujours la plupart des informations du grand. Et avec la méthode des moindres carrés partiels (PLS-DA) qui est une méthode statistique qui a une certaine relation avec la régression des composantes principales, au lieu de trouver des hyperplans de variance maximale entre la réponse et les variables indépendantes, il trouve un modèle de régression linéaire en projetant les variables prédites et les variables observables dans un nouvel espace.

Les deux méthodes ont été utilisées pour explorer les corrélations entre les marqueurs métaboliques chez les patients atteints d'UA. De plus, des tests t ont été utilisés pour analyser les données et faire des comparaisons entre les 2 groupes.



Résultat

1. L'étude de la population

La population étudiée dans son ensemble comprenait 10 hommes et 10 femmes, cette population a été divisée en 2 groupes, un groupe d'intervention et un groupe de contrôle, dans lesquels chaque groupe contient 5 hommes et 5 femmes. Les patients étudiés ont été recrutés pour cette étude à partir de janvier 2009 jusqu'à décembre 2010.

Concernant l'âge, Sexe, BMI, tabagisme, Cholestérol, HDL, les chercheurs ont observé qu'il n'y avait aucune différence significative entre les deux groupes et la valeur de probabilité est supérieure à 5% ($P > 0.05$).

1.1 Niveaux des triglycérides dans les deux groupes

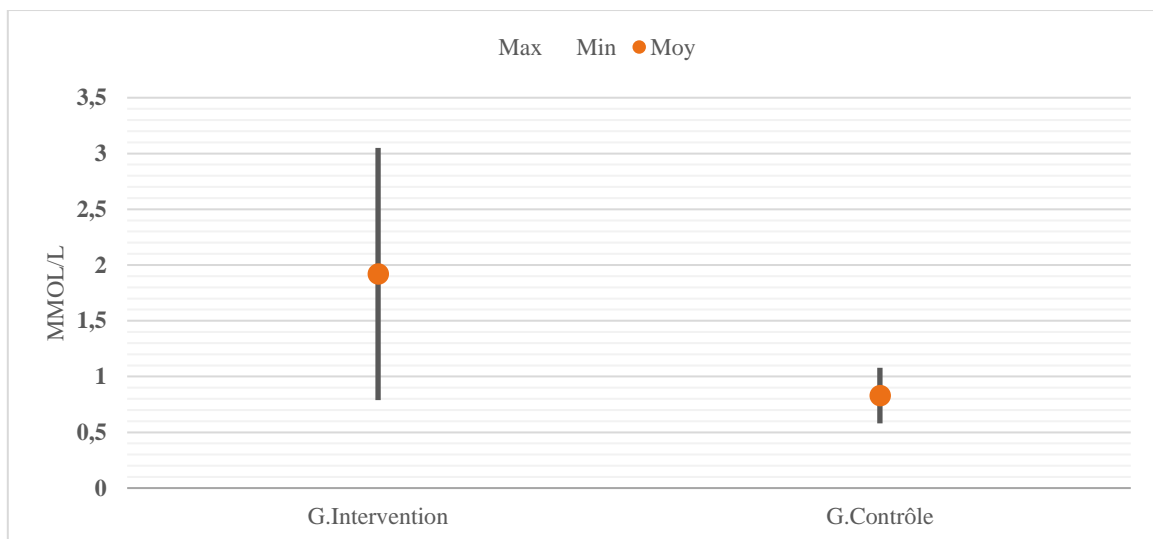


Figure 22 : Niveaux des triglycérides dans les deux groupes.

Concernant les niveaux des triglycérides dans les deux groupes, il y avait une relation faiblement significative avec une valeur de probabilité $P=0.003$.

Les niveaux des triglycérides dans le groupe d'intervention était plus élevé 1.92 ± 1.13 mmol/l, par rapport aux niveaux des triglycérides dans le groupe de contrôle 0.83 ± 0.25 (Fig.22).

1.2 Niveaux de l'LDL dans les deux groupes

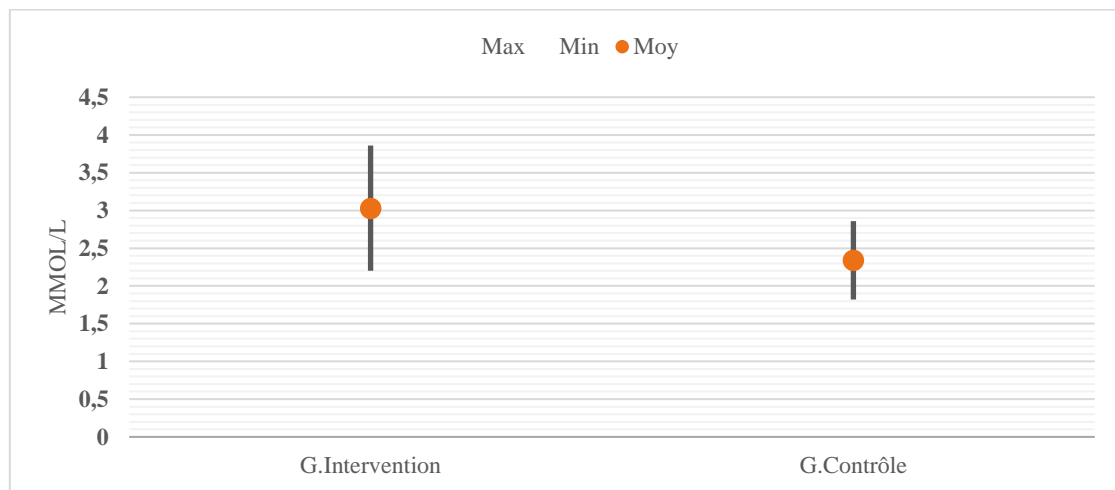


Figure 23 : Niveaux de l'LDL dans les deux groupes.

Concernant les niveaux de LDL dans les deux groupes, il y avait une relation faiblement significative avec une valeur de probabilité $P=0.03$.

Les niveaux des LDL sanguines dans le groupe d'intervention étaient plus élevés 3.03 ± 0.83 mmol/l par rapport aux niveaux des LDL sanguines dans le groupe de contrôle qui étaient plus bas 2.34 ± 0.52 (Fig.23).

1.3 Les antécédents médicaux

Comme le groupe de contrôle sont des participants sains, leurs antécédents médicaux étaient vides de tout type de traitement des maladies cardiovasculaires, par rapport au groupe d'intervention qui souffrent d'angine instable et leurs antécédents médicaux contiennent certains traitements pour des maladies cardiovasculaires, nous citons :

1.3.1 Les médicaments antiplaquettaires

Aspirine, clopidogrel, dipyridamole et antagonistes des récepteurs de la glycoprotéine IIb / IIIa (abciximab et tirofiban), ce sont tous des médicaments antiplaquettaires.

Le rôle des médicaments antiplaquettaires dans la pratique clinique est de prévenir les séquelles cliniques indésirables de la thrombose dans les artères athérosclérotiques, du cœur (syndromes coronariens aigus [SCA]), du cerveau (AVC ischémique), des membres (claudication intermittente et douleur au repos), thrombose du sang stagnant dans les veines (thromboembolie veineuse) et les cavités cardiaques (fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque) ⁽¹⁰⁹⁾.

Dans cette étude, 10 patients souffrant d'angine instable (100%) utilisent ce médicament comme traitement.

1.3.2 Les médicaments d'esters de nitrate

Les nitrates organiques, tels que la nitroglycérine, sont utilisés dans la pratique clinique depuis plus d'un siècle pour le traitement de l'angine de poitrine.

Le dinitrate d'isosorbide (Isordil) et le mononitrate d'isosorbide (Imdur, Ismo, Monoket, Mononitron) sont convertis dans le corps en oxyde nitrique, un puissant vasodilatateur naturel. En médecine, ces esters sont utilisés comme médicament pour l'angine de poitrine.

Dans cette étude, 4 patients souffrant d'angine instable (40%) utilisent ce médicament comme traitement.

1.3.3 Les statines

Les statines sont des médicaments qui peuvent abaisser le taux de cholestérol. Ils agissent en bloquant une substance dont le corps a besoin pour fabriquer du cholestérol.

La réduction du cholestérol n'est pas le seul avantage associé aux statines. Ces médicaments ont également été associés à un risque plus faible de maladie cardiaque et d'accident vasculaire cérébral. Ces médicaments peuvent aider à stabiliser les plaques sur les parois des vaisseaux sanguins et à réduire le risque de certains caillots sanguins.

Dans cette étude, 7 patients souffrant d'angine instable (70%) utilisent ce médicament comme traitement.

1.3.4 Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine / anticorps de l'angiotensine

L'enzyme de conversion de l'angiotensine ou ACE, est un composant central du système rénine-angiotensine (RAS), qui contrôle la pression artérielle en régulant le volume de fluides dans le corps. Les inhibiteurs de l'ECA sont d'un usage médical comme le traitement des maladies cardiovasculaires.

Dans cette étude, un seul patient souffrant d'angine instable (10%) utilise ce médicament comme traitement.

1.3.5 B-Bloquants

Un bêta-bloquant est un médicament utilisé en cardiologie qui bloque l'action des médiateurs du système adrénergique tels que l'adrénaline. Les bêta-bloquants prennent la place de ces médiateurs sur les récepteurs β mais ne provoquent pas de réaction de la part du récepteur, ou une réaction moins forte que s'il avait reçu un médiateur. Certains β -bloquants empêchent l'apparition des médiateurs adrénergiques, et indirectement s'opposent à leurs actions. Ce type de médicament peut être utilisé pour le traitement de la maladie coronarienne ou de l'hypertension artérielle.

Dans cette étude, 6 patients souffrant d'angine instable (6%) utilisent ce médicament comme traitement.

1.3.6 Antagoniste du Ca^{2+}

Les inhibiteurs calciques (CCB) ou les antagonistes calciques sont un groupe de médicaments qui perturbent le mouvement du calcium (Ca^{2+}) à travers les canaux calciques. Les inhibiteurs calciques sont utilisés comme antihypertenseurs, comme médicaments pour abaisser la tension artérielle chez les patients souffrant d'hypertension. Les CCB sont particulièrement efficaces contre la raideur des gros vaisseaux, l'une des causes courantes de pression artérielle systolique élevée chez les patients âgés. Les inhibiteurs calciques sont également fréquemment utilisés pour modifier la fréquence cardiaque (en particulier de la fibrillation auriculaire), pour prévenir les vasospasmes périphériques et cérébraux et pour réduire les douleurs thoraciques causées par l'angine de poitrine.

Dans cette étude, 10 patients souffrant d'angine instable (100%) utilisent ce médicament comme traitement.

2 LC \ MS MS (Chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse)

Le sérum est un liquide biologique aqueux, l'un des fluides les plus facilement disponibles, il contient un grand nombre des métabolites. C'est le liquide surnageant obtenu après la coagulation et la centrifugation du sang dans un tube sec.

La chromatographie liquide (LC) et la spectroscopie de masse (MS) peuvent être combinées pour séparer des analytes dans un échantillon. La LC sépare l'échantillon en se basant sur ses propriétés physico-chimiques, puis, la spectroscopie de masse est employée pour séparer des analytes basés sur la masse au rapport de charge ⁽¹²⁵⁾.

Les peptides issus de l'hydrolyse enzymatique des protéines vont dans un premier temps être séparés par chromatographie liquide en phase inverse suivant leur hydrophobicité. Les peptides arrivent séquentiellement dans la source du spectromètre de masse et vont être ionisés. Puis, les peptides vont être analysés dans le spectromètre de masse. Celui-ci permet de mesurer la masse des peptides issus de l'hydrolyse enzymatique des protéines (MS simple) et également, au besoin, de les fragmenter en phase gazeuse (spectres MS-MS), ce qui permet d'obtenir des éléments de structure primaire ⁽¹¹⁰⁾.

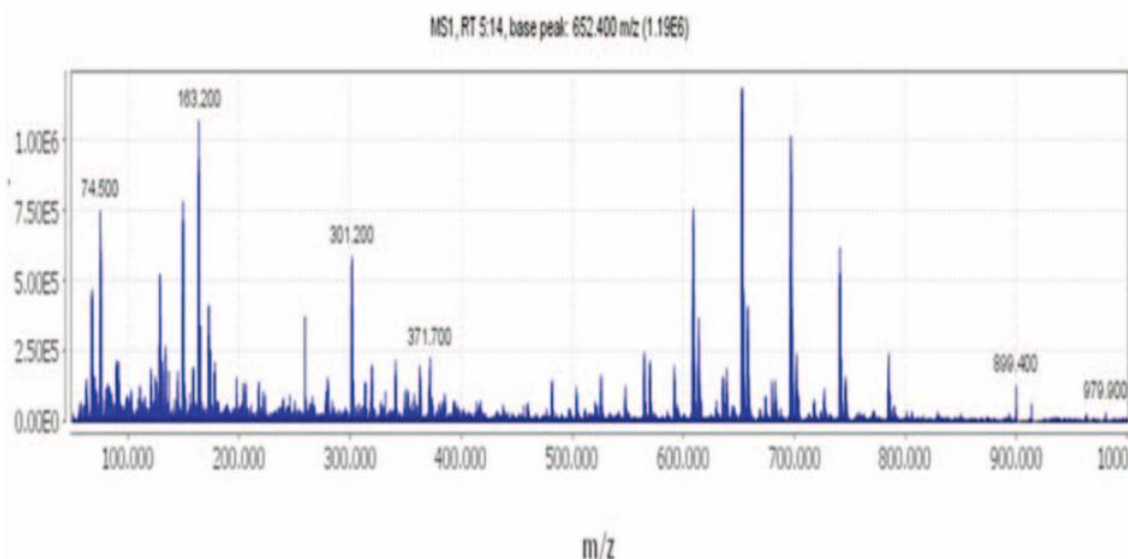


Figure 24 : Carte de balayage générale par LC-MS / MS.

L'objectif de l'utilisation de cette technique est d'avoir des détails sur les métabolites et les molécules qui sont présentes dans le sérum de la population étudiée (Fig.24).

2.1 LC /MS MS des groupes d'étude

Les chercheurs ont fait deux cartes de balayage par la technique précédente pour faciliter la comparaison entre le groupe de contrôle et le groupe d'intervention (Fig.25,26).

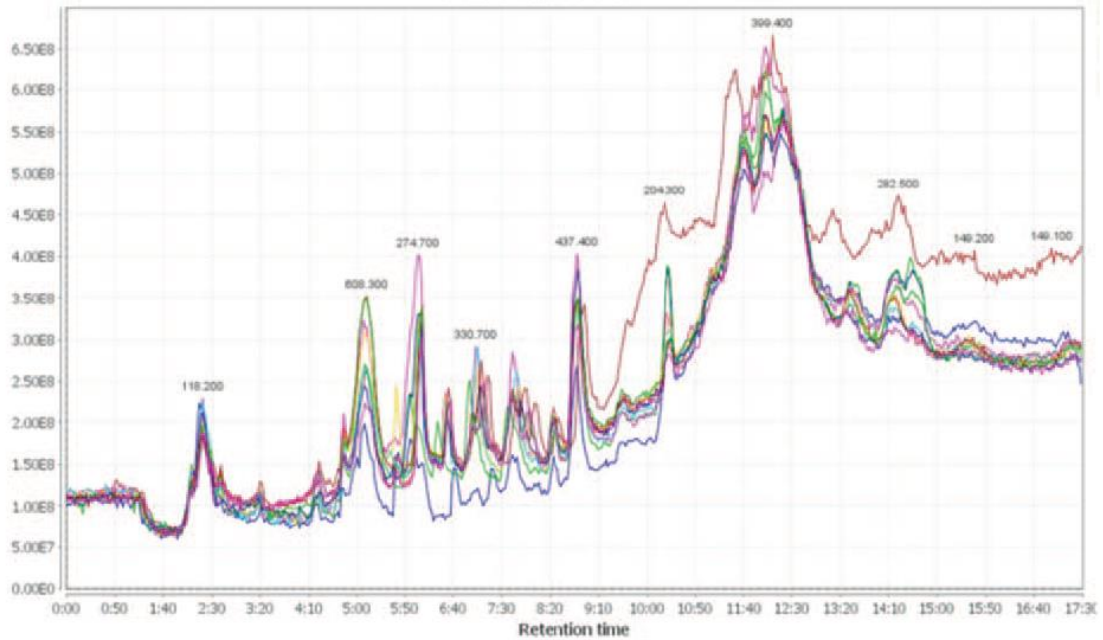


Figure 25 : Carte de balayage générale par LC \ MS MS pour le groupe de contrôle.

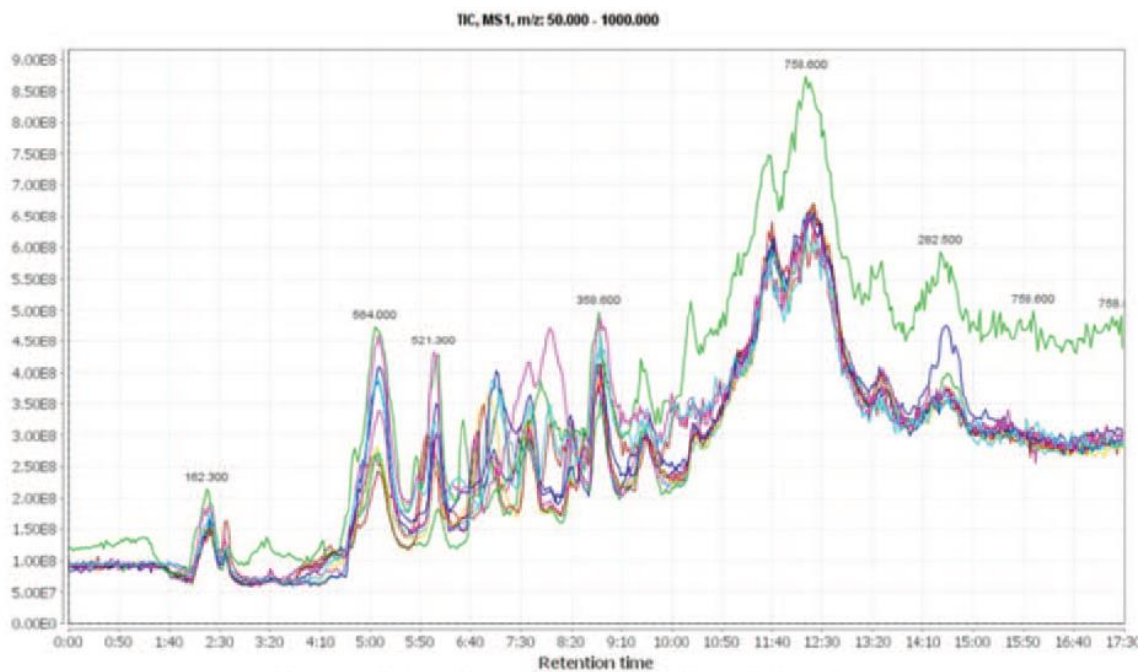


Figure 26 : Carte de balayage générale par LC \ MS MS pour le groupe d'intervention.

RESULTATS

Les résultats de LC\MS MS pour les deux groupes a confirmé qu'il existe plusieurs métabolites de nature protéique d'après les variations des courbes de chaque molécule (Chaque couleur de courbe présente une molécule) (Fig.25, 26).

La carte de balayage de groupe d'intervention présente la différenciation nette entre les métabolites en fonction de l'intensité (cps) par rapport au temps de rétention (min) (Fig.26).

La courbe LC \ MS MS pour le groupe d'intervention a montré l'existence de cinq (05) métabolites ayant une hauteur claire par rapport aux autres métabolites. Cette courbe a donné les informations suivantes (Tab.08) :

Tableau 08 : Explication des métabolites (biomarqueurs) de l'angine de poitrine instable.

Numéro de métabolite	M1	M2	M3	M4	M5
Nom commun	Le Céramide	L'acide glycolique	L'acide Allocholique	L'acide lithocolique	Leukotriene (LT) B4
Nom scientifique	Dihydroceramide	Glycocholic acid	Allocholic acid	Lithocholic acid	6,7-dihydro-12- epi-LTB4 10,11-dihydro- leukotriene B4
Formule moléculaire	$C_{19}H_{39}NO_3$	$C_{26}H_{43}NO_6$	$C_{24}H_{40}O_5$	$C_{24}H_{40}O_3$	$C_{20}H_{34}O_4$
Couleur de courbe	Vert	Rose foncé	Violet	Blue	Rose claire

Après le traitement de données, les résultats sont exportés sous forme de modification de hauteur maximale et d'endroit. Cette modification est encore traitée utilisant le langage statistique de Matlab. Les différentes méthodes de visualisation sont maintenant procurables. Ces méthodes tracent la crête dans un graphique bidimensionnel où le temps d'assemblage est tracé sur l'axe des abscisses et le rapport de m/z est tracé sur l'axe des y ^(125,128).

Les différences dans les hauteurs maximales sont montrées utilisant des différences dans des rapports de log. Des coefficients de variation sont également employés pour concevoir et

enregistrer les caractéristiques où les variations des hauteurs maximales dans un échantillon sont tracées (125).

Pour plus des détails, d'autres techniques ont été utilisées pour obtenir la signification de chaque métabolite.

2.2 Cartes bidimensionnelles et tridimensionnelles des résultats LC-MS

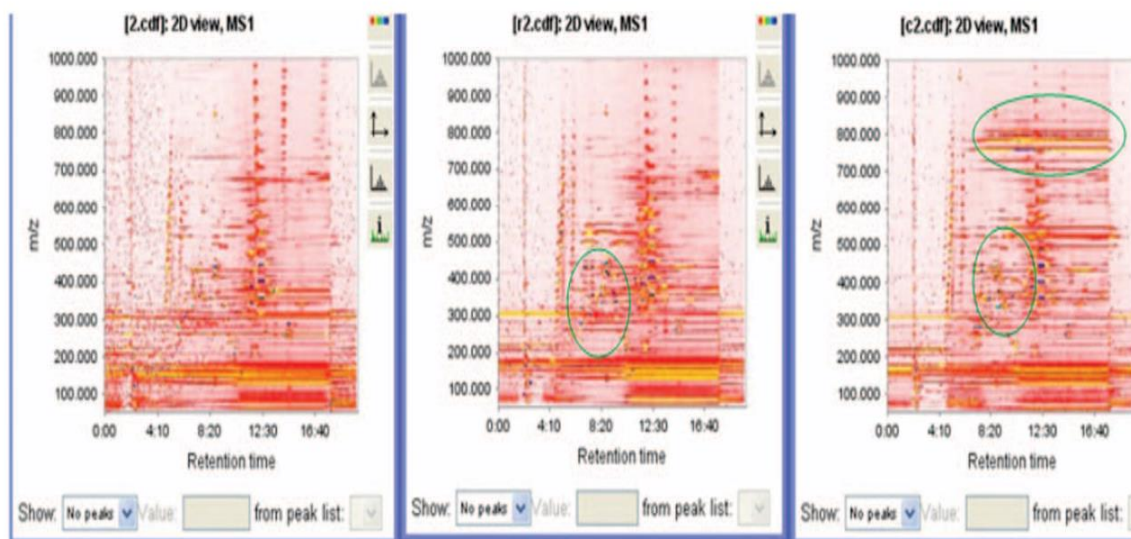


Figure 27 : Cartes bidimensionnelles de LC-MS / MS chez les patients UA.

La carte bidimensionnelle chez les patients UA a indiqué qu'il existe une différence évidente par rapport à l'expression des métabolites entre le groupe d'intervention et le groupe de contrôle (Fig.27).

Ce changement a été significativement au temps de conservation de 6 à 10 minutes, dans le cadre virtuel de 300 à 400 m/z et dans le cadre solide de 700 à 800 m/z.

Pour confirmer les résultats de la carte bidimensionnelle les chercheurs se sont basés sur la carte tridimensionnelle de LC-MS/MS (Fig. 28).

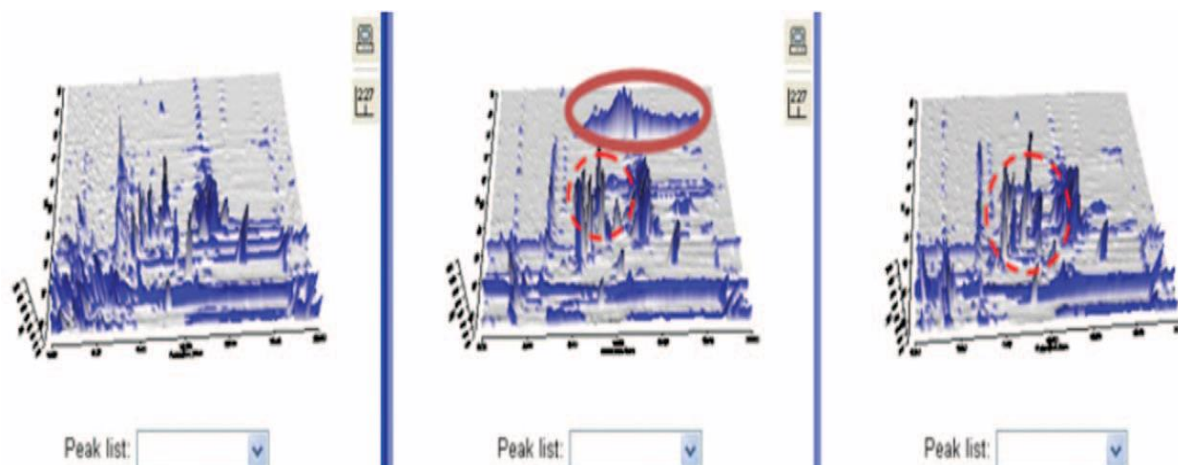


Figure 28 : Cartes tridimensionnelles de LC-MS / MS chez les patients UA.

3. PCA (L'analyse en composantes principales)

Les techniques de l'analyse en composantes principales (PCA) et les moindres carrés partiels (PLS) pour explorer les corrélations entre les marqueurs métaboliques chez les patients atteints d'UA ont été utilisées.

Cette technique consiste à transformer des variables liées entre elles en nouvelles variables décorréliées les unes des autres. PCA dans sa forme standard soit un outil d'analyse descriptive des données largement utilisé et adaptatif, il possède également de nombreuses adaptations qui le rendent utile à une grande variété de situations et de types de données dans de nombreuses disciplines ⁽¹¹¹⁾ (Fig.29).

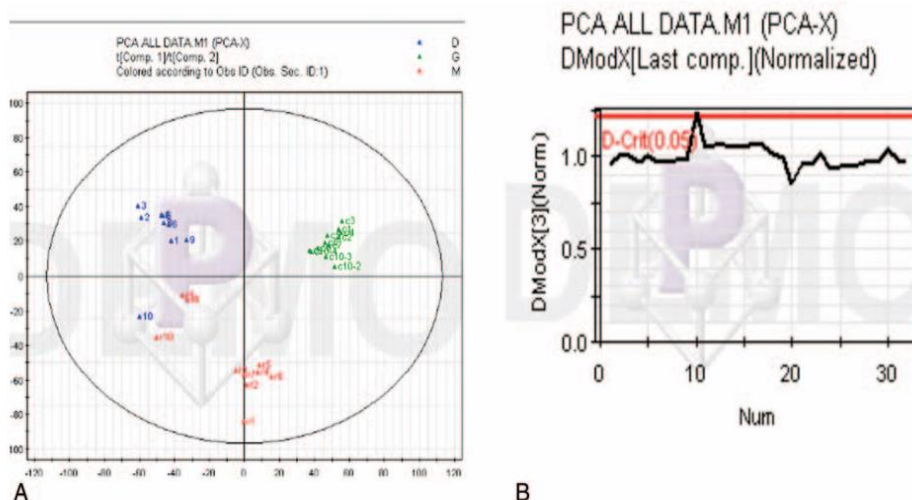


Figure 29 : Les résultats de 3 groupes par analyse PCA avec la figure elliptique (A) et la distance (B).

RESULTATS

Les résultats de l'analyse potentielle des marqueurs ont montré que les scores dans les 2 groupes étaient principalement distribués dans le diagramme de dispersion elliptique (intervalle de confiance à 95%) (Fig.30).

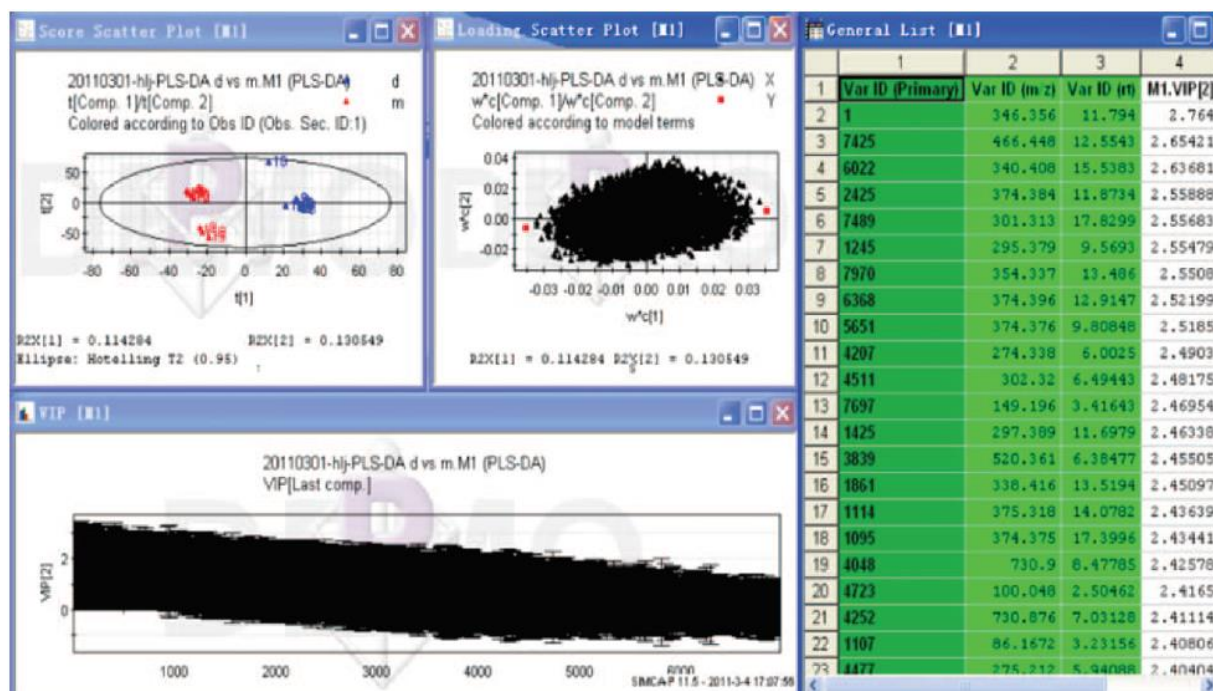


Figure 30 : Marqueurs potentiels dans les groupes d'intervention et de contrôle.

Les échantillons 8, 9 et 10 du groupe d'intervention et l'échantillon 1 et 10 du groupe témoin ont été séparés de la zone concentrée (Tab.09).

Tableau 09 : Les cinq marqueurs potentiels.

Nom	Hauteur de pointe en d VS m	Temps de rétention (min)	VIP	ID	Masse (m/z)
Dihydroceramide	↑	8.34	2.17	11869	330.46
Glycocholic acid	↑	12.55	2.65	7425	466.45
Allolithocholic					

RESULTATS

acid	↑	12.50	2.03	5	377.44
6,7-dihydro-12-epi-LTB4	↑			7970	
10,11-dihydro-leukotriene B4	↑				

Les résultats LC MS MS indiquent que les taux de 5 biomarqueurs métaboliques potentiels présents dans le sérum sont nommés : céramide, l'acide glycolique, l'acide allo cholique, l'acide litho cholique et le leucotriène (LT) B4 étaient significativement plus élevés dans le groupe d'intervention que dans le groupe témoin (contrôle).



Discussion

La pression, la compression et la douleur thoracique sont des syndromes de l'angine de poitrine instable (UA). Cette maladie est causée par une ischémie du muscle cardiaque due à un spasme des artères coronaires.

UA soit souvent mortel, il peut être contrôlé s'il est diagnostiqué de manière opportune, précise et mode définitive.

Des études spécifiques aient identifié plusieurs marqueurs de patients atteints d'angine de poitrine instable : interleukine (IL-6, IL-10, IL-18 et CD-40L), ces marqueurs avaient une utilisation limitée pour le diagnostic chez les patients atteints d'UA. Par conséquent, les marqueurs putatifs de L'UA doivent encore être explorés.

Dans les dernières études, LC-MS a été utilisée pour démontrer les différences métaboliques entre les patients atteints d'UA et les participants sains.

Lors d'une analyse ultérieure, les profils métabolites des échantillons de sérum des patients atteints d'UA pouvaient être distingués des participants sains, ce qui met en évidence le potentiel de l'analyse métabolomique dans l'évaluation des maladies.

Les 5 métabolites potentiels identifiés chez les patients atteints d'UA étaient le céramide, acide glycocholique, acide allo cholique, acide litho cholique et LT B4. Leurs taux étaient élevés dans le groupe d'intervention (atteints d'UA) par rapport au groupe témoin (sains).

1 Leucotriène B4 (LTB 4)

He Guo-ping et al. ⁽¹²⁹⁾ ont confirmé que le taux sérique de LTB4 était en corrélation avec le risque d'UAP et le taux sérique de LTB4 dans le groupe UAP était significativement plus élevé que celui du groupe témoin (352,52 / 255,48 pg / ml vs 200,28 / 237,10 pg / ml, p <0,001).

GE Weil-li et al. ⁽¹³⁰⁾ ont assuré que le LTB4 dans le sérum était significativement plus élevé chez les patients atteints d'angine de poitrine instable (UAP) que dans le groupe témoin (112,77 ± 22,59pg / mL, 86,94 ± 14,81pg / mL et 40,5 ± 8,85pg / mL, respectivement. P=0.01).

Yang Lixia *et al.* ⁽¹³¹⁾ ont confirmé aussi que le niveau de LT-B4 chez les patients atteints de SCA a augmenté de manière significative, ce qui pourrait être en corrélation positive avec la gravité de la maladie coronarienne.

Le niveau de LT-B4 chez les patients atteints de coronaropathie a augmenté de manière significative par rapport au groupe témoin ($p < 0,05$). La concentration de LT-B4 dans le groupe ACS a augmenté de manière significative par rapport au groupe SAP. Les taux plasmatiques de LT-B4 dans le groupe de la plaque molle et le groupe de la plaque fibreuse étaient beaucoup plus élevés que dans le groupe de la plaque calcifiée chez les patients atteints de coronaropathie, et la différence était statistiquement significative ($p < 0,05$).

Shasha Xu *et al.* ⁽¹³²⁾ ont approuvé que la concentration sérique de LTB4 était significativement plus élevée dans les groupes AMI et UAP, par rapport aux groupes témoin et SAP ($p < 0,01$).

Guoping He *et al.* ⁽¹³³⁾ ont affirmé que les taux sériques de LTB4 étaient significativement plus élevés chez les patients atteints de SCA que chez les témoins (M / IQR : 470,27 / 316,32 pg/ml vs 233,05 / 226,82 pg/ml, $P = 0,001$). Un taux de LTB4 sérique élevé était significativement associé à un risque accru de SCA en utilisant la régression logistique multivariée avec des patients non CAD comme groupe de référence ($P = 0,001$).

Ye Shan *et al.* ⁽¹³⁴⁾ ont confirmé que le taux de LTB4 était significativement plus élevé chez les patients atteints de SCA [(477,97 / 370,52 pg / ml) chez les patients atteints d'infarctus aigu du myocarde (IAM) et (352,52 / 255,48 pg / ml) chez les patients souffrant d'angor instable (UAP) respectivement] que dans le groupe témoin (200,57 / 236,65 pg / ml) ($P = 0,001$), et avec un niveau plus élevé en AMI qu'en UAP ($P = 0,001$).

5- lipoxygénases (5-LO) est un membre de la famille des lipoxygénases, c'est une enzyme clé qui catalyse la conversion de l'acide arachidonique en LT. Cette étude a suggéré l'existence possible de voies métaboliques 5-LO chez les patients atteints d'UA également.

2 L'acide cholique, l'acide glycolique et l'acide litho- cholique

Les niveaux significativement plus élevés d'acide glycocholique, d'acide cholique et l'acide litho- cholique chez les patients atteints d'AU indiquent la transformation et la sécrétion des lipoprotéines d'acides gras, qui dépasse la capacité d'absorption hépatique. Cela peut altérer la

fonction des cellules hépatiques, diminuant la capacité de synthétiser les acides biliaires et la réduction du pool de volume d'acide biliaire.

Monica Calder'on-Santiago et al.⁽¹³⁵⁾ ont affirmé que l'acide cholique est l'un des principaux acides biliaires bio synthétisés du cholestérol qui est transformé en une autre bile secondaire acide, l'un d'entre eux étant l'acide désoxycholique et que les acides biliaires sont généralement la forme sous laquelle l'excès de cholestérol dans le corps est éliminé. De sorte que les faibles niveaux d'acides biliaires sont généralement liés à des niveaux élevés de cholestérol.

Gideon Charach et al. ⁽¹³⁶⁾ ont confirmé que les patients atteints de coronaropathie ont excrété des quantités inférieures d'acides biliaires totaux (358 ± 156 mg) que les témoins (617 ± 293 mg ; $p < 0,01$) et moins d'acide désoxycholique ($188,29 \pm 98,12$ mg contre $325,96 \pm 198,57$ mg ; $p < 0,0001$) et moins d'acide litho cholique ($115,43 \pm 71,89$ mg versus $197,27 \pm 126,87$ mg ; $p < 0,01$).

Yiping Li et al. ⁽¹³⁷⁾ ont confirmé que leur étude a été la première à rapporter une relation entre les niveaux élevés d'acide litho cholique plasmatique et la CHD (OR : 2,791; IC à 95% : (1,74, 4,477) ; $P = 0,0003$).

3 Le céramide

L'augmentation du taux de céramides chez les patients UA indique l'activation de stress céramide et de la protéine kinase activé par la voie kinase Jun-N-terminale qui donne la main à l'initiation du Fas système, ce qui entraîne l'apoptose des cellules vasculaires du muscle lisse.

Wei Pan et al.⁽¹³⁸⁾ ont validé que les taux plasmatiques de céramide chez les patients atteints de SCA au jour 0 étaient significativement plus élevés que ceux des participants témoins.

Par contre, Jingjia Yu et al.⁽¹³⁹⁾ ont confirmé que le céramide était plus élevé dans les groupes STEMI (infarctus aigu du myocarde avec sus-décalage du segment ST) et NSTEMI (infarctus du myocarde sans élévation du ST) que dans les groupes UAP(angine de poitrine instable), SAP(angine de poitrine stable) et témoins (STEMI vs USAP $p = 0,001$; STEMI vs SAP $p = 0,001$; STEMI vs contrôle $p < 0,001$; NSTEMI vs USAP $p = 0,005$; NSTEMI vs SAP $p = 0,016$; NSTEMI vs contrôle $p < 0,001$). Dans le groupe STEMI, les niveaux de MMP-9 étaient plus élevés que l'USAP et les groupes témoins ($p = 0,001$; $p < 0,001$).

Jingjia Yu et al.⁽¹⁴⁰⁾ ont approuvé que les taux plasmatiques de céramide ont été augmentés progressivement avec la classe fonctionnelle de la New York Heart Association (I, $5,32 \pm 1,98$; II, $5,81 \pm 1,63$; III, $6,14 \pm 2,14$; IV, $6,66 \pm 2,61$ ng / mL). Au cours d'un suivi moyen de 4,4 ans (intervalle interquartile : 3,5-5,3 ans), un total de 200 patients CHF sont décédés.

Tous ces résultats sont similaires aux résultats obtenus dans cette étude.

4 Limite de l'étude :

Les chercheurs sont limités par le nombre d'échantillons qui n'est pas large et donc pour confirmer et valider ces résultats il est nécessaire de faire d'autres recherches supplémentaires sur d'autres échantillons plus larges.



CONCLUSION

CONCLUSION GENERALE

Les complications associées à l'angine de poitrine et la diversité des étiologies physiopathologiques et des facteurs de risque cardiovasculaires font appel à l'utilisation de plusieurs biomarqueurs pour l'amélioration de la performance des modèles classiques de prédiction du risque coronarien, et aussi l'optimisation des stratégies diagnostiques.

Comme l'angine de poitrine a deux types, l'un d'eux est une angine de poitrine instable et l'autre est une angine de poitrine stable, notre étude de mémoire a été basée sur l'étude de deux articles traitants chacun un type d'angine de poitrine : « Évaluation de la rigidité carotidienne locale et des biomarqueurs inflammatoires dans l'angine de poitrine stable » et « Biomarqueurs de l'angine de poitrine instable et de l'intervention de décoction de yangxin ».

Notre première étude basée sur le premier article « Évaluation de la rigidité carotidienne locale et des biomarqueurs inflammatoires dans l'angine de poitrine stable » vise à étudier la rigidité carotidienne locale en plus des taux de hsCRP et de fibrinogène chez les patients présentant un SAP en les comparant avec des sujets sains par plusieurs méthodes qui ont été émergées pour l'estimation de la PWV en utilisant les principes des ultrasons.

La rigidité carotidienne et l'IMT carotidienne mesurées à l'aide de la technique de suivi d'écho en plus des niveaux de fibrinogène et de hsCRP étaient bien corrélées avec la présence et l'étendue de la coronaropathie chez les patients atteints de SAP. Ainsi, les mesures locales de la rigidité artérielle et de la fonction carotidiennes associées au taux de fibrinogène et de hsCRP peuvent apporter un bénéfice supplémentaire en pratique clinique pour l'évaluation des patients suspectés de coronaropathie. Par conséquent, cette nouvelle méthode associée à la mesure des biomarqueurs inflammatoires peut être utilisée pour détecter des patients SAP à haut risque et en conséquence pour planifier le suivi clinique et médical.

Notre deuxième étude d'article « Biomarqueurs de l'angine de poitrine instable et de l'intervention de décoction de yangxin » visait à explorer les biomarqueurs métaboliques associés et à observer les effets de la décoction de Yangxin (YXD) sur le métabolisme plasmatique des patients souffrant d'angor instable (UA).

Un total de cinq marqueurs métaboliques potentiels qui peuvent être utilisés pour distinguer les patients atteints d'UA des personnes en bonne santé et pour aider à diagnostiquer cette maladie en l'occurrence : céramide, l'acide glycolique, l'acide allo cholique, l'acide litho cholique et le leucotriène (LT) B₄.



RÉFÉRENCE

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- {0} Brown BA, Williams H, George SJ. Evidence for the Involvement of Matrix-Degrading Metalloproteinases (MMPs) in Atherosclerosis. In: Progress in Molecular Biology and Translational Science. Vol 147. Elsevier; 2017:197-237. doi:10.1016/bs.pmbts.2017.01.004.
- {1} Authors/Task Force Members. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. European Heart Journal. 2006;27(11):1341-1381. doi:10.1093/eurheartj/ehl00.
- {2} Segal BL, Iskandrian AS, Kotler MN. Unstable Angina Pectoris: Therapeutic Choices. Hospital Practice. 1980;15(7):89-97. doi:10.1080/21548331.1980.11946632.
- {3} Katzung BG. Basic & Clinical Pharmacology. McGraw-Hill Medical; 2012.
- {4} Yeghiazarians Y, Braunstein JB, Stone PH. Unstable Angina Pectoris. The New England Journal of Medicine. Published online 2000:14.
- {5} Libby P, Pasterkamp G, Crea F, Jang I-K. Reassessing the Mechanisms of Acute Coronary Syndromes: The “Vulnerable Plaque” and Superficial Erosion. Circ Res. 2019;124(1):150-160. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.311098.
- {6} Trevor AJ, Katzung BG, Kruidering-Hall M. Katzung & Trevor’s Pharmacology: Examination & Board Review.; 2015.
- {7} Magis D, Geronooz I, Scheen AJ. TABAGISME, INSULINORÉSISTANCE ET DIABÈTE DE TYPE 2. Rev Med Liege.:7.
- {8} Kleiman NS. The declining prevalence of ST elevation myocardial infarction in patients presenting with acute coronary syndromes. Heart. 2005;91(9):1121-1123. doi:10.1136/hrt.2004.056085.
- {9} Puranik R, Celermajer DS. Smoking and endothelial function. Progress in Cardiovascular Diseases. 2003;45(6):443-458. doi:10.1053/pcad.2003.YPCAD13.
- {10} Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, et al. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. 2006;368:12.
- {11} Sabry M, Benyass A, Lakhil Z, et al. Infarctus du myocarde chez le diabétique. La

- Presse Médicale. 2006;35(2):207-211. doi:10.1016/S0755-4982(06)74555-9.
- {12} Bouraoui H, Trimeche B, Ernez-Hajri S, et al. Impact du diabète sur le pronostic de l'infarctus du myocarde. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*. 2005;54(2):55-59. doi:10.1016/j.ancard.2004.11.009.
- {13} Saoussen B, Soundous DA. Etude rétrospective et exploration du protéome salivaire des patients atteints de l'athérosclérose par application de la technique d'électrophorèse monodimensionnelle. :99.
- {14} de Peretti C. Personnes hospitalisées pour infarctus du myocarde en France : tendances 2002-2008. :12.
- {15} Emmanuel Oger, Geneviève Plu-Bureau, Pierre-Yves Scarabin. Traitement hormonal substitutif de la ménopause et risques cardio-vasculaires. *Médecine thérapeutique*. 2000;6(3):198-203.
- {16} Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. 2004;364:16.
- {17} Ludwig DS. The Glycemic Index: Physiological Mechanisms Relating to Obesity, Diabetes, and Cardiovascular Disease. *JAMA*. 8 mai 2002;287(18):2414.
- {18} LaRosa JC, Waters DD, Fruchart J-C, Greten H, Wenger NK. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. *The New England Journal of Medicine*. 2005;11.
- {19} Shepherd J, Barter P, Carmena R, Deedwania P, Fruchart J-C, Haffner S, et al. Effect of Lowering LDL Cholesterol Substantially Below Currently Recommended Levels in Patients With Coronary Heart Disease and Diabetes: The Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care*. 1 juin 2006;29(6):1220-6.
- {20} Miller M, Cannon CP, Murphy SA, Qin J, Ray KK, Braunwald E. Impact of Triglyceride Levels Beyond Low-Density Lipoprotein Cholesterol After Acute Coronary Syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. févr 2008;51(7):724-30.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIE

- {21} Farwell WR, Sesso HD, Buring JE, Gaziano JM. Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol Versus Low-Density Lipoprotein Cholesterol as a Risk Factor for a First Nonfatal Myocardial Infarction. *The American Journal of Cardiology*. oct 2005;96(8):1129-34.
- {22} Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers?: Current Opinion in HIV and AIDS. *Nov2010;5(6):463-6*.
- {23} Environmental Health Criteria 155 Biomarkers and Risk Assessment: Concepts and Principles. Geneva. 1993.
- {24} J. Hunter, D., Losina, E., Guermazi, A., Burstein, D., N. Lassere, M., & Kraus, V. (2010). A Pathway and Approach to Biomarker Validation and Qualification for Osteoarthritis Clinical Trials. *Current Drug Targets*, 11(5), 536–545.
- {25} Collinson PO. Biomarkers in Angina. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. janv 2005;65(sup240):86-92.
- {26} Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit AH, Kolar W, Steiner E. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *The Lancet*. déc 2001;358(9298):2026-33.
- {27} Perret PB, Pecker DF, Andriantsitohaina DR, Collet DX, Rouet DP. CARACTERISATION D'UNE NOUVELLE APOLIPOPROTEINE HUMAINE, L'APO O. :238.
- {28} Cai A, Li G, Chen J, Li X, Li L, Zhou Y. Increased serum level of Lp-PLA2 is independently associated with the severity of coronary artery diseases: a cross-sectional study of Chinese population. *BMC Cardiovasc Disord*. déc 2015;15(1):14.
- {29} Kolb DM, Guinand A, Roffi PM, Saudan DP. Interprétation des troponines ultrasensibles dans l'insuffisance rénale chronique. *REVUE MÉDICALE SUISSE*. 2016;5.
- {30} Ndrepepa G, Braun S, Niemöller K, Mehilli J, von Beckerath N, von Beckerath O, et al. Prognostic Value of N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Patients With Chronic Stable Angina. *Circulation*. 4 oct 2005;112(14):2102-7.
- {31} Ju S, Ni J, Su J, Pan M, Zhu J. Ischemia-Modified Albumin is Increased in Patients With Unstable Angina: A new Potential Diagnostic Biomarker of This Acute Coronary Syndrome? *Laboratory Medicine*. nov 2008;39(11):668-70.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIE

- {32} Charpentier S, Lauque D, Ducassé JL. Biologie dans le syndrome coronaire aigu. 2010;18.
- {33} Aronson D, Goldberg A, Roguin A, Petcherski S, Rimer D, Gruberg L, et al. Effect of obesity on the relationship between plasma C-reactive protein and coronary artery stenosis in patients with stable angina. *Atherosclerosis*. mars 2006;185(1):137-42.
- {34} Abdul Rehman S, Khurshid Z, Hussain Niazi F, Naseem M, Al Waddani H, Sahibzada H, et al. Role of Salivary Biomarkers in Detection of Cardiovascular Diseases (CVD). *Proteomes*. 7 août 2017;5(4):21.
- {35} Miller CS, Foley JD, Floriano PN, Christodoulides N, Ebersole JL, Campbell CL, et al. Utility of Salivary Biomarkers for Demonstrating Acute Myocardial Infarction. *J Dent Res*. juill 2014;93(7_suppl):72S-79S.
- {36} Rahim MAA, Rahim ZHA, Ahmad WAW, Hashim OH. Can Saliva Proteins Be Used to Predict the Onset of Acute Myocardial Infarction among High-Risk Patients? *Int J Med Sci*. 2015;12(4):329-35.
- {37} Foo JYY, Wan Y, Kostner K, Arivalagan A, Atherton J, Cooper-White J, et al. NT-ProBNP Levels in Saliva and Its Clinical Relevance to Heart Failure. *Marian AJ*, éditeur. *PLoS ONE*. 31 oct 2012;7(10):e48452.
- {38} Khalyfa A, Gozal D. Exosomal miRNAs as potential biomarkers of cardiovascular risk in children. *J Transl Med*. 2014;12(1):162.
- {39} Rathnayake N, Åkerman S, Klinge B, Lundegren N, Jansson H, Tryselius Y, et al. Salivary Biomarkers for Detection of Systemic Diseases. *Goletti D*, éditeur. *PLoS ONE*. 24 avr 2013;8(4):e61356.
- {40} Safar ME, O'Rourke MF, Frohlich ED, éditeurs. *Blood Pressure and Arterial Wall Mechanics in Cardiovascular Diseases* [Internet]. London: Springer London; 2014 [cité 6 juill 2020]. Disponible sur:<http://link.springer.com/10.1007/978-1-4471-5198-2>
- {41} Naik V, Gamad RS, Bansod PP. Carotid Artery Segmentation in Ultrasound Images and Measurement of Intima-Media Thickness. *BioMed Research International*. 2013;2013:1-10.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIE

- {42} Bauer M, Caviezel S, Teynor A, Erbel R, Mahabadi A, Schmidt-Trucksäss A. Carotid intima-media thickness as a biomarker of subclinical atherosclerosis. *Swiss Med Wkly* [Internet]. 25 oct 2012 [cité 6 juill 2020]; Disponible sur: <http://doi.emh.ch/smw.2012.13705>
- {43} Thimmaiah VT, Anupama C. Distensibility coefficient of the common carotid artery in acute cerebral infarct by M-mode ultrasound: A cross-sectional study. *West Afr J Radiol* 2018;25:90-4.
- {44} Kaźmierski R, Watała C, Podsiadły E, Dorszewska J, Adamczewska-Gonczewicz Z, Tylewska-Wierzbanowska S, et al. Carotid intima-media thickness better differentiates between groups of stroke patients and persons without cerebrovascular disease than other conventional and novel risk factors. *Folia Morphol.* 2004;63(3):9.
- {45} IBM United States Software Announcement 211-285, dated August 16, 2011.
- {46} Abdi H. The Bonferroni and Šidák Corrections for Multiple Comparisons. :9.
- {47} Nieschlag E, Behre HM. Anamnesis and Physical Examination. In: Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S, éditeurs. *Andrology* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010 [cité 6 juill 2020]. p. 93-100. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-540-78355-8_5
- {48} Tanski S, Garfunkel LC, Lande M, Varade W, Edelstein B, Boulter S, et al. Assessing Growth and Nutrition. :53.
- {49} Bettoni M. L'échocardiographie d'effort en 2007. *Rev Med Suisse* 2007; volume 3. 32100.
- {50} Selton-Suty C, Popovic B, Freysz L, Chodek A, Chabot F, Juillièrè Y. Intérêt de l'échocardiographie dans l'hypertension artérielle pulmonaire. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie.* sept 2007;56:S112-22.
- {51} Hansson GK. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *The New England Journal of Medicine.* 2005;11.
- {52} Douglas PS, Carabello BA, Lang RM, Lopez L, Pellikka PA, Picard MH, et al. 2019 ACC/AHA/ASE Key Data Elements and Definitions for Transthoracic Echocardiography: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Clinical Data Standards for

REFERENCES BIBLIOGRAPHIE

Transthoracic Echocardiography) and the American Society of Echocardiography. *Circ: Cardiovascular Imaging* [Internet]. juill 2019 [cité 6 juill 2020];12(7). Disponible sur:<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HCI.0000000000000027>

{53} BIOLABO. Test Immunoturbidimétrique. Les Hautes River.02160.Maizi.France.

{54} Pereira T, Correia C, Cardoso J. Novel Methods for Pulse Wave Velocity Measurement. *J Med Biol Eng*. oct 2015;35(5):555-65.

{55} Ridker PM. Role of inflammatory biomarkers in prediction of coronary heart disease. *The Lancet*. sept 2001;358(9286):946-8.

{56} Russell R. Atherosclerosis — An Inflammatory Disease. *The New England Journal of Medicine*. 1999;12.

{57} Blake GJ, Ridker PM. C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes. *Journal of the American College of Cardiology*. févr 2003;41(4):S37-42.

{58} Habib SS, Al Masri AA. Relationship of high sensitivity C-reactive protein with presence and severity of coronary artery disease. *Pak J Med Sci* [Internet]. 30 sept 2013 [cité 6 juill 2020];29(6). Disponible sur : <http://pjms.com.pk/index.php/pjms/article/view/3302>

{59} Kaman D, Ilhan N, Akbulut M. Adipocyte fatty acid binding protein levels in patients with coronary artery disease and its relationship to alternative biomarkers. :7.

{60} Ridker PM, Cook NR. Comparison of C-Reactive Protein and Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in the Prediction of First Cardiovascular Events. *The New England Journal of Medicine*. 2002;9.

{61} Ridker PM. C-Reactive Protein and Other Markers of Inflammation in the Prediction of Cardiovascular Disease in Women. *The New England Journal of Medicine*. 2000;8.

{62} for the MRFIT Research Group, Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-Reactive Protein and Coronary Heart Disease in the MRFIT Nested Case-Control Study. *American Journal of Epidemiology*. 15 sept 1996;144(6):537-47.

{63} Packard CJ, O'Reilly DSJ, Caslake MJ, McMahon AD, Ford I, Cooney J, et al. Lipoprotein-Associated Phospholipase A₂ as an Independent Predictor of Coronary Heart Disease. *N Engl J Med*. 19 oct 2000;343(16):1148-55.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIE

- {64} Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective Study of C-Reactive Protein and the Risk of Future Cardiovascular Events Among Apparently Healthy Women. *Circulation*. 25 août 1998;98(8):731-3.
- {65} Liang Y, Hou Y, Niu H, Lu M, Xue L, Sun Q. Correlation of high-sensitivity C-reactive protein and carotid plaques with coronary artery disease in elderly patients. *Experimental and Therapeutic Medicine*. juill 2015;10(1):275-8.
- {66} Davalos D, Akassoglou K. Fibrinogen as a key regulator of inflammation in disease. *Semin Immunopathol*. janv 2012;34(1):43-62.
- {67} Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, et al. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med* 2012; 367: 1310-20.
- {68} Gao X-Y, Zhou B-Y, Zhang M-Z, Zhao X, Qing P, Zhu C-G, et al. Association between fibrinogen level and the severity of coronary stenosis in 418 male patients with myocardial infarction younger than 35 years old. *Oncotarget*. 6 oct 2017;8(46):81361-8.
- {69} Karahan O, Acet H, Ertaş F, et al. The relationship between fibrinogen to albumin ratio and severity of coronary artery disease in patients with STEMI. *Am J Emerg Med*. 2016;34(6):1037-1042. doi:10.1016/j.ajem.2016.03.003
- {70} Kingwell BA, Waddell TK, Medley TL, Cameron JD, Dart AM. Large artery stiffness predicts ischemic threshold in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(4):773-779. doi:10.1016/s0735-1097(02)02009-0
- {71} Kingwell BA, Waddell TK, Medley TL, Cameron JD, Dart AM. Large artery stiffness predicts ischemic threshold in patients with coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 21 août 2002;40(4):773.
- {72} Hatsuda S, Shoji T, Shinohara K, et al. Regional arterial stiffness associated with ischemic heart disease in type 2 diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb*. 2006;13(2):114-121. doi:10.5551/jat.13.114
- {73} Zanolini L, Lentini P, Briet M, et al. Arterial Stiffness in the Heart Disease of CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30(6):918-928. doi:10.1681/ASN.2019020117.
- {74} Safar ME. Arterial stiffness as a risk factor for clinical hypertension. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(2):97-105. doi:10.1038/nrcardio.2017.155.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIE

- {75} Dart AM, Kingwell BA. Pulse pressure—a review of mechanisms and clinical relevance. *Journal of the American College of Cardiology*. mars 2001;37(4):975-84.
- {76} Amar J, Ruidavets JB, Chamontin B, Drouet L, Ferrières J. Arterial stiffness and cardiovascular risk factors in a population-based study. :7.
- {77} Kim H-L, Kim S-H. Pulse Wave Velocity in Atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med*. 9 avr 2019;6:41.
- {78} Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation*. 2006;113(5):664-670. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.579342
- {79} Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM, Venkitachalam L, Kupelian V, Simonsick EM, et al. Elevated Aortic Pulse Wave Velocity, a Marker of Arterial Stiffness, Predicts Cardiovascular Events in Well-Functioning Older Adults. *Circulation*. 28 juin 2005;111(25):3384-90.
- {80} Pannier BM, Avolio AP, Hoeks A, Mancia G, Takazawa K. Methods and devices for measuring arterial compliance in humans. *Am J Hypertens*. 2002;15(8):743-753. doi:10.1016/s0895-7061(02)02962-x
- {81} Alarhabi AY, Mohamed MS, Ibrahim S, Hun TM, Musa KI, Yusof Z. Pulse Wave Velocity as a Marker of Severity of Coronary Artery Disease. *The Journal of Clinical Hypertension*. janv 2009;11(1):17-21.
- {82} Gaszner B, Lenkey Z, Illyés M, Sárszegi Z, Horváth IG, Magyar B, et al. Comparison of Aortic and Carotid Arterial Stiffness Parameters in Patients With Verified Coronary Artery Disease. *Clin Cardiol*. janv 2012;35(1):26-31.
- {83} Lisowska A, Knapp M, Bolińska S, Lisowski P, Krajewska A, Sobkowicz B, et al. The importance of intima-media thickness (IMT) measurements in monitoring of atherosclerosis progress after myocardial infarction. *Advances in Medical Sciences*. juin 2012;57(1):112-7.
- {84} Nezu T, Hosomi N, Aoki S, Matsumoto M. Carotid Intima-Media Thickness for Atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 2016;23(1):18-31.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIE

- {85} Horita Y, Tadokoro M, Taura K, et al. Relationship between carotid artery intima-media thickness and atherosclerotic renal artery stenosis in type 2 diabetes with hypertension. *Kidney Blood Press Res.* 2002;25(4):255-259. doi:10.1159/000066344
- {86} Pasiński T, Sosnowski C, Szulczyk A, Leszczyński L, Rewicki M. Czy ocena zmian miażdżycowych w tętnicach obwodowych może odegrać rolę w rozpoznawaniu choroby wieńcowej? [The role of ultrasonography of the peripheral arteries in diagnosing coronary artery disease]. *Pol Arch Med Wewn.* 2004;111(1):21-25.
- {87} Kablak-Ziembicka A, Przewlocki T, Tracz W, Pieniązek P, Musiałek P, Stopa I, et al. Diagnostic value of carotid intima-media thickness in indicating multi-level atherosclerosis. *Atherosclerosis.* août 2007;193(2):395-400.
- {88} del Rincón I, Williams K, Stern MP, Freeman GL, O'Leary DH, Escalante A. Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects: Atherosclerosis and Inflammation Markers. *Arthritis & Rheumatism.* juill 2003;48(7):1833-40.
- {89} Samiullah Khan, Mohammad Hafizullah, Mohammad Faheem, Mohammad Nadeem, Ibrahim shah, Mohammad Asgar, Hikmatullah Jan, S. M. Asim. LEVEL OF HIGH-SENSITIVITY C-REACTIVE PROTEIN IN PATIENTS WITH CHRONIC STABLE ANGINA. *J. Med. Sci. (Peshawar, Print)* July 2012, Vol. 20, No. 3: 124-127.
- {90} Järvisalo MJ, Harmoinen A, Hakanen M, Paakkunainen U, Viikari J, Hartiala J, et al. Elevated Serum C-Reactive Protein Levels and Early Arterial Changes in Healthy Children. *ATVB.* août 2002;22(8):1323-8.
- {91} Martínez-Vila E, Páramo JA, Beloqui O, Orbe J, Irimia P, Colina I, et al. Independent Association of Fibrinogen with Carotid Intima-Media Thickness in Asymptomatic Subjects. *Cerebrovasc Dis.* 2003;16(4):356-62.
- {92} Cheung Y, Wong SJ, Ho MHK. Relationship between carotid intima-media thickness and arterial stiffness in children after Kawasaki disease. *Archives of Disease in Childhood.* 1 janv 2007;92(1):43-7.
- {93} Andoh N, Minami J, Ishimitsu T, Ohruji M, Matsuoka H. Relationship Between Markers of Inflammation and Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity in Japanese Men. *Int Heart J.* 2006;47(3):409-20.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIE

- {94} Vlachopoulos C, Pietri P, Aznaouridis K, Vyssoulis G, Vasiliadou C, Bratsas A, et al. Relationship of fibrinogen with arterial stiffness and wave reflections: Journal of Hypertension. oct 2007;25(10):2110-6.
- {95} Miyatake N, Shikata K, Makino H, Numata T. Relation between the Estimated Glomerular Filtration Rate and Pulse Wave Velocity in Japanese. Intern Med. 2010;49(14):1315-20.
- {96} Sedaghat S, Mattace-Raso FUS, Hoorn EJ, Uitterlinden AG, Hofman A, Ikram MA, et al. Arterial Stiffness and Decline in Kidney Function. CJASN. 7 déc 2015;10(12):2190-7.
- {97} Wilkinson IB, Franklin SS, Hall IR, Tyrrell S, Cockcroft JR. Pressure Amplification Explains Why Pulse Pressure Is Unrelated to Risk in Young Subjects. Hypertension. déc 2001;38(6):1461-6.
- {98} Amar J, Ruidavets JB, Chamontin B, Drouet L, Ferrières J. Arterial stiffness and cardiovascular risk factors in a population-based study. :7.
- {99} Kim EJ, Park CG, Park JS, Suh SY, Choi CU, Kim JW, et al. Relationship between blood pressure parameters and pulse wave velocity in normotensive and hypertensive subjects: invasive study. J Hum Hypertens. févr 2007;21(2):141-8.
- {100} Windgassen EB, Funtowicz L, Lunsford TN, Harris LA, Mulvagh SL. C-Reactive Protein and High-Sensitivity C-Reactive Protein: An Update for Clinicians. Postgraduate Medicine. janv 2011;123(1):114-9.
- {101} Davalos D, Akassoglou K. Fibrinogen as a key regulator of inflammation in disease. Semin Immunopathol. janv 2012;34(1):43-62.
- {102} Mikhail RM. Thrombin Time and Fibrinogen Determination. in Transfusion Medicine and Hemostasis (Second Edition):2013.
- {103} La Thangue NB, Kerr DJ. Predictive biomarkers: a paradigm shift towards personalized cancer medicine. Nat Rev Clin Oncol. oct 2011;8(10):587-96.
- {104} Malottki K, Biswas M, Deeks JJ, Riley RD, Craddock C, Johnson P, et al. Stratified medicine in European Medicines Agency licensing: a systematic review of predictive biomarkers. BMJ Open. janv 2014;4(1):e004188.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIE

- {105} Tajik P, Zwinderman AH, Mol BW, Bossuyt PM. Trial Designs for Personalizing Cancer Care: A Systematic Review and Classification. *Clinical Cancer Research*. 1 sept 2013;19(17):4578-88.
- {106} Dhingra R, Vasan RS. Biomarkers in cardiovascular disease: Statistical assessment and section on key novel heart failure biomarkers. *Trends in Cardiovascular Medicine*. févr 2017;27(2):123-33.
- {107} Carro A, Kaski JC. Myocardial infarction in the elderly. *Aging Dis*. 2011;2(2):116-137.
- {108} Pluskal T, Castillo S, Villar-Briones A, Orešič M. MZmine 2: Modular framework for processing, visualizing, and analyzing mass spectrometry-based molecular profile data. *BMC Bioinformatics*. déc 2010;11(1):395.
- {109} Hankey GJ, Eikelboom JW. Antiplatelet drugs. *Medical Journal of Australia*. juin 2003;178(11):568-74.
- {110} Díaz-Cruz MS, López de Alda MJ, López R, Barceló D. Determination of estrogens and progestogens by mass spectrometric techniques (GC/MS, LC/MS and LC/MS/MS): Determination of estrogens and progestogens by MS techniques. *J Mass Spectrom*. sept 2003;38(9):917-23.
- {111} Jolliffe IT, Cadima J. Principal component analysis: a review and recent developments. *Phil Trans R Soc A*. 13 avr 2016;374(2065):20150202.
- {112} Ndrepepa G, Braun S, Mehilli J, Birkmeier KA, Byrne RA, Ott I, et al. Prognostic value of sensitive troponin T in patients with stable and unstable angina and undetectable conventional troponin. *American Heart Journal*. janv 2011;161(1):68-75.
- {112} Kibos A, Guerchicoff A. Susceptibility genes for coronary heart disease and myocardial infarction. *Acute Card Care* 2011;13:136–42.
- {113} <https://www.doctissimo.fr/sante/dictionnaire-medical/angine-de-poitaine>.
- {114} https://www.nhs.uk/translationfrench/Documents/Angina_French_FINAL.pdf.
- {115} John AA, Stephen LW, Auderey S, et al. Angiographic morphology and the pathogenesis of unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:609–16.

- {116} Allender S, Scarborough P, O’Flaherty M, et al. 20th century CHD mortality in England and Wales: population trends in CHD risk factors and coronary death. *BMC Public Health* 2008;8:148.
- {117} Unal B, Critchley JA, Capewell S. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in England and Wales between 1981 and 2000. *Circulation* 2004;109:1101–7.
- {118} Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588-605.
- {119} Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002; 39: 10-5.
- {120} Safar H, Mourad JJ, Safar M, et al. Aortic pulse wave velocity, an independent marker of cardiovascular risk. *Arch Mal Coeur* 2002; 95: 1215-8.
- {121} Wheelock CE, Wheelock AM, Kawashima S, et al. Systems biology approaches and pathway tools for investigating cardiovascular disease. *Mol BioSyst* 2009;5:588–602.
- {122} Nicholson JK, Lindon JC. Systems biologyMetabonomics. *Nature* 2008;455:1054.
- {123} AbuBakar MH, Sarmidi MR, Cheng KK, et al. Metabolomics—the complementary field in systems biology: a review on obesity and type 2 diabetes. *Mol BioSyst* 2015;11:1742–74.
- {124} Gowda G, Zhang S, Gu H, et al. Metabolomics-based methods for early disease diagnostics. *Expert Rev Mol Diagn* 2008;8:617–33.
- {125} Katajamaa M, Orešič M. [No title found]. *BMC Bioinformatics*. 2005;6(1):179.
- {126} M. Sargent (Ed.), *Guide to achieving reliable quantitative LC-MS measurements*, RSC Analytical Methods Committee, 2013. ISBN 978-0-948926-27-3.
- {128} Hirano I. *Fundamental Guide to Liquid Chromatography Mass Spectrometry (LCMS)*. In 2018. Disponible sur: <https://solutions.shimadzu.co.jp/an/n/en/lcms/jpo118059>.
- {129} Guo-Ping H, Shan Y, Jing-Jiao H, Dan-Dan S, Chuan-Ping Q, Lian-Hong X. RELATIONSHIP OF THE SERUM LEUKOTRIENE B4 LEVEL WITH THE RISK OF UNSTABLE ANGINA PECTORIS AND THE ARACHIDONATE 5-LIPOXYGENASE ACTIVATING PROTEIN GENE SG13S114T/A POLYMORPHISM. *Heart*. oct 2012;98(Suppl 2):E187.2-E187.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIE

- {130} Xu, Shasha & Tang, Lijiang & Mi, Yafei & Jiang, Jianjun & Zhu, Min & Chen, Baoguo & Wang, Bin & Li, Tao & Xu, Chenkai & Wang, Jiaochen & Lu, Xianben & Ge, Weili & Wang, Lin & Huang, Jie. (2013). Clinical Significance of Leukotriene B4 and Extracellular Matrix Metalloproteinase Inducer in Acute Coronary Syndrome. *Clinical and investigative medicine. Médecine clinique et expérimentale.* 36. E282. 10.25011/cim.v36i6.20625.
- {131} Yihong R, Yundai C, Ming Z, Chengbin W, Lian C, Hongbin L, et al. e0434 The effects of Proton pump inhibitors on Clopidogrel efficacy in patients with ACS through PCI in China. *Heart.* 1 oct 2010;96(Suppl 3):A135-A135.
- {132} Shasha Xu, Lijiang Tang, Yafei Mi et al. Clinical Significance of Leukotriene B4 and Extracellular Matrix Metalloproteinase Inducer in Acute Coronary Syndrome. Vol 36, No 6 (2013). DOI: <https://doi.org/10.25011/cim.v36i6.20625>.
- {133} He G, Ye S, Hui J, Shen D, Qi C, Xu L, et al. Interrelationships between ALOX5AP Polymorphisms, Serum Leukotriene B4 Level and Risk of Acute Coronary Syndrome. Sun HS, éditeur. *PLoS ONE.* 11 sept 2014;9(9):e106596.
- {134} Guo-ping H, Shan Y, Guo-ping H CORRELATION ANALYSIS OF THE SERUM LEUKOTRIENE B4 LEVEL WITH SUSCEPTIBILITY OF ACUTE CORONARY SYNDROME *Heart* 2012;98:E189.
- {135} Calderón-Santiago M, Priego-Capote F, Galache-Osuna JG, Luque de Castro MD. Metabolomic discrimination between patients with stable angina, non-ST elevation myocardial infarction, and acute myocardial infarct: General. *ELECTROPHORESIS.* juill 2013;n/a-n/a.
- {136} Charach G, Grosskopf I, Rabinovich A, Shochat M, Weintraub M, Rabinovich P. The association of bile acid excretion and atherosclerotic coronary artery disease. *Therap Adv Gastroenterol.* mars 2011;4(2):95-101.
- {137} Li Y, Zhang D, He Y, Chen C, Song C, Zhao Y, et al. Investigation of novel metabolites potentially involved in the pathogenesis of coronary heart disease using a UHPLC-QTOF/MS-based metabolomics approach. *Sci Rep.* déc 2017;7(1):15357.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIE

- {138} Pan W, Yu J, Shi R, Yan L, Yang T, Li Y, et al. Elevation of ceramide and activation of secretory acid sphingomyelinase in patients with acute coronary syndromes: Coronary Artery Disease. *Am J Hypertens*. 2014;27(1):1-8.
- {139} Yu J, Pan W, Yang T, Zhang G, Shi R. RELATIONSHIP BETWEEN SPHINGOMYELINASE, CERAMIDE AND CLINICAL PRESENTATION, EXTENT AND SEVERITY OF ATHEROSCLEROTIC CORONARY ARTERY DISEASE. *Heart*. oct 2012;98(Suppl 2):E177.3-E177.
- {140} Yu J, Pan W, Shi R, et al. Ceramide is upregulated and associated with mortality in patients with chronic heart failure. *Can J Cardiol*. 2015;31(3):357-363. doi:10.1016/j.cjca.2014.12.007.
- {141} Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European Heart Journal*. 25 sept 2006;27(21):2588-605.
- {142} Brands PJ, Hoeks APG, Willigers J, Willekes C, Reneman RS. An integrated system for the non-invasive assessment of vessel wall and hemodynamic properties of large arteries by means of ultrasound. *European Journal of Ultrasound*. juill 1999;9(3):257-66.
- {143} Hoeks APG, Brands PJ, Smeets FAM, Reneman RS. Assessment of the distensibility of superficial arteries. *Ultrasound in Medicine & Biology*. janv 1990;16(2):121-8.

Les maladies cardiovasculaires et l'angine de poitrine (stable et instable) sont les premières causes de mortalité dans le monde et ceci débute souvent dès l'enfance, pour que les signes cliniques commencent à apparaître à un âge avancé. L'utilisation des biomarqueurs protéiques apparaît prometteuse comme outil biologique permettant de distinguer un état médical normal d'un état pathologique et notamment dans le diagnostic précoce.

L'objectif de cette étude est de montrer les méthodes efficaces pour une détection précoce d'angine de poitrine stable et instable en analysant deux articles scientifiques qui répondent à la question. Le premier article porte sur « Evaluation of local carotid stiffness and inflammatory biomarkers in stable angina pectoris » et le deuxième article porte sur « Biomarkes of unstable angina pectoris and yangxin decoction intervention ».

Cette étude a confirmé que les facteurs de risque traditionnels de maladie cardiovasculaires, comme le sexe, l'âge, l'obésité et surpoids, la dyslipidémie, HTA, le tabagisme, les antécédents familiaux, la sédentarité, ainsi que le diabète peuvent expliquer une partie de la cause.

L'article n°01 a pour but d'évaluer la rigidité carotidienne locale (CS) ainsi que le fibrinogène et les taux de protéine C-réactive haute sensibilité (hsCRP) chez les patients souffrant d'angine de poitrine stable (SAP).

L'étude portait sur 353 patients consécutifs atteints de SAP. Tous ont subi une angiographie coronarienne (CAG) après évaluation des paramètres CS locaux et de l'épaisseur intima-média de la carotide (IMT) des deux artères carotides communes par un système de suivi d'écho en temps réel. Les biomarqueurs inflammatoires de base, les taux sériques de hsCRP et de fibrinogène ont été mesurés. Sur la base des résultats de CAG, les patients ont été classés en 4 groupes : sujets témoins avec artères coronaires normales (groupe 1, n = 86), maladie à un seul vaisseau (groupe 2, n = 104), maladie à double vaisseau (groupe 3, n = 95) et la maladie des vaisseaux triples (groupe 4, n = 68).

Le résultat de cet article a montré que la vitesse moyenne de l'onde de pouls carotidien (PWV) chez les patients atteints de coronaropathie confirmée par angiographie (CAD) était significativement plus élevée que celle des patients ayant des artères coronaires normales ($7,82 \pm 1,76$ vs $6,51 \pm 0,85$ cm / s, $p = 0,001$). L'IMT carotidienne moyenne a été détectée comme étant significativement plus élevée chez les patients du groupe 4 par rapport à ceux du groupe 1 ($p < 0,001$) et du groupe 2 ($p = 0,001$). Des corrélations significatives ont été

observées entre les deux biomarqueurs inflammatoires et le nombre de vaisseaux malades et le PWV carotidien. En utilisant une analyse multivariée, la rigidité carotidienne, l'IMT carotidienne, la hsCRP et le fibrinogène étaient indépendamment associés à la présence et à l'étendue de la coronaropathie.

L'article n°02 a pour objectif d'explorer les biomarqueurs métaboliques associés et à observer les effets de la décomposition de Yangxin (YXD) sur le métabolisme plasmatique des patients souffrant d'angor instable (UA).

Au total, 10 patients avec UA (groupe d'intervention) et 10 participants en bonne santé (groupe témoin) ont été recrutés pour cette étude de janvier 2009 à décembre 2010. Les échantillons de plasma des deux groupes ont été analysés en utilisant la spectrométrie de masse couplée à une chromatographie en phase liquide (LC-MS). L'analyse en composantes principales (ACP) et les moindres carrés partiels (PLS) ont été utilisées pour explorer les corrélations entre les marqueurs métaboliques chez les patients atteints d'UA.

Les résultats LC-MS ont indiqué que les taux sériques de 5 marqueurs métaboliques potentiels, à savoir le céramide, l'acide glycocholique, l'acide allo cholique, l'acide litho cholique et le leucotriène (LT) B₄, étaient significativement plus élevés dans le groupe d'intervention que ceux du groupe témoin.

Mots clés : angine de poitrine stable et instable, biomarqueurs, rigidité carotidienne locale, protéine C réactive à haute sensibilité, fibrinogène, LC-MS/MS.

SUMMARY

Cardiovascular disease and angina pectoris (stable and unstable) are the leading causes of death worldwide, and this often starts in childhood, so that clinical signs begin to appear at an advanced age. The use of protein biomarkers appears promising as a biological tool for distinguishing a normal medical condition from a pathological condition, especially in early diagnosis.

This study is aimed to find effective methods for early detection of angina using a precise analysis of two articles which solve the same problem, the first article spoke about «Evaluation of local carotid stiffness and inflammatory biomarkers in stable angina pectoris» and the second article discussed «Biomarkers of unstable angina pectoris and yangxin decoction intervention».

This study confirmed that traditional risk factors for cardiovascular disease, such as gender, age, obesity and overweight, dyslipidemia, hypertension, smoking, family history, physical inactivity, as well as diabetes may explain part of the cause.

The first article is for the purpose of assessing local carotid stiffness (CS) as well as fibrinogen and high sensitivity C-reactive protein (hsCRP) levels in patients with stable angina pectoris (SAP).

The study involved 353 consecutive patients with SAP. All underwent coronary angiography (CAG) after evaluation of local CS parameters and carotid intima-media thickness (IMT) of the two common carotid arteries by a real-time echo tracking system. Baseline inflammatory biomarkers, serum hsCRP and fibrinogen levels were measured. Based on the CAG results, patients were classified into 4 groups: control subjects with normal coronary arteries (group 1, n = 86), single-vessel disease (group 2, n = 104), double-vessel disease (group 3, n = 95) and triple vessel disease (group 4, n = 68).

The result of this article approved that the mean carotid pulse wave speed (PWV) in patients with angiographic confirmed coronary artery disease (CAD) was significantly higher than that in patients with normal coronary arteries

Significant correlations were observed between the two inflammatory biomarkers and the number of diseased vessels and carotid PWV. Using multivariate analysis, carotid stiffness, carotid IMT, hsCRP, and fibrinogen were independently associated with the presence and extent of coronary artery disease.

SUMMARY

The second article is aimed to explore associated metabolic biomarkers and to observe the effects of the breakdown of Yangxin (YXD) on the plasma metabolism of patients with unstable angina (UA).

A total of 10 patients with UA (intervention group) and 10 healthy participants (control group) were recruited for this study from January 2009 to December 2010. Plasma samples from both groups were analyzed using Chromatography in liquid phase coupled to mass spectrometry (LC-MS). Principal component analysis (PCA) and partial least squares (PLS) were used to explore correlations between metabolic markers in patients with DU.

LC-MS results indicated that the serum levels of 5 potential metabolic markers, namely ceramide, glycocholic acid, allocholic acid, lithocholic acid, and leukotriene (LT) B₄, were significantly higher in the intervention group than in the control group.

Keywords: angina pectoris, biomarkers, stable angina pectoris, local carotid stiffness, high sensitivity C reactive protein, fibrinogen, unstable angina pectoris, Chromatography in liquid phase coupled to mass spectrometry.

أمراض القلب والأوعية الدموية وتصلب الشرايين هي الأسباب الرئيسية للوفاة في العالم، وهذا غالباً ما تبدأ في مرحلة الطفولة، بحيث تبدأ الاعراض بالظهور في سن الشيخوخة. يتم استخدام العلامات الحيوية البروتينية كأداة بيولوجية للتمييز بين الحالة الطبية الطبيعية والحالة المرضية وخاصة في التشخيص المبكر.

الهدف من هذه الدراسة هو ايجاد طرق فعالة للكشف المبكر عن الذبحة الصدرية باستخدام تحليل دقيق لمقالين يعالجان نفس الاشكالية. تحدثت المقالة الأولى عن (تقييم الصلابة السباتية المحلية والمؤشرات الحيوية الالتهابية في الذبحة الصدرية المستقرة) وناقشت المقالة الثانية (العلامات الحيوية للذبحة الصدرية غير المستقرة وتدخل الينسون المغلي).

تم التأكيد على أن عوامل الخطر التقليدية لأمراض القلب والأوعية الدموية، مثل الجنس والعمر والسمنة وزيادة الوزن، اضطراب الدهون في الدم، ارتفاع ضغط الدم و التدخين، تاريخ الأسرة، نمط الحياة المستقرة، وكذلك مرض السكري يمكن أن تكون جزء من اسباب التعرض للذبحة الصدرية.

الهدف من المقال الاول هو تقييم تصلب الشريان السباتي المحلي بالإضافة الى مستويات الفيبرينوجين والبروتين التفاعلي عالي الحساسية في المرضى الذين يعانون من الذبحة الصدرية المستقرة .

تضمنت الدراسة 353 مريضاً مصاباً بالذبحة الصدرية المستقرة خضعت جميعاً لتصوير الأوعية التاجية بعد تقييم معلومات تصلب الشريان السباتي المحلي وسمك الوسائط البطنية السباتية الخاصة بالشرايين المشتركة من خلال نظام تتبع الذبذبات الصوتية. تم بعد ذلك قياس المؤشرات الحيوية الأساسية لمستويات الفيبرينوجين والبروتين التفاعلي عالي الحساسية في الدم.

بناءً على نتائج تصوير الأوعية التاجية تم تصنيف المرضى إلى 4 مجموعات: الأشخاص الذين يعانون من الشرايين التاجية الطبيعية (المجموعة 1 ، عددهم = 86) ، مرضى الوعاء الاحادي (المجموعة 2 ، عددهم = 104) ، مرضى الأوعية التاجية (المجموعة 3 ، عددهم = 95) ومرضى الأوعية الثلاثية (المجموعة 4 ، عددهم = 68).

أكدت هذه المقالة على أن متوسط سرعة موجة النبض السباتي عند المرضى الذين يعانون من مرض الشريان التاجي تكون أعلى بكثير منها عند الافراد ذو الشرايين التاجية العادية.

الغرض من المقال الثاني هو استكشاف المؤشرات الحيوية المرتبطة بالأبيض وملاحظة آثار تحلل الينسون على المستقبلات في البلازما للمرضى الذين يعانون من الذبحة الصدرية غير المستقرة.

تم تجنيد مجموعة تتكون من 10 مرضى بالذبحة الصدرية الغير المستقرة (المجموعة المصابة) و 10 مشاركين أصحاء (المجموعة الشاهدة) لهذه الدراسة من يناير 2009 إلى ديسمبر 2010. تم تحليل عينات البلازما من كلا المجموعتين باستخدام مطياف الكتلة اللوني السائل كما تم استخدام تحليل المكون الرئيسي و المربعات الجزئية الصغرى لاستكشاف الارتباطات بين علامات المستقبلات في المرضى الذين يعانون من مرضى الذبحة الصدرية الغير المستقرة.

أشارت نتائج مطياف الكتلة اللوني السائل إلى أن مستويات المصل لـ 5 مستقبلات هي السيراميد ، وحمض الجليكوكوليك ، وحمض الالوكوليك ، وحمض الليثو الكوليك ، والليكوترين (ب4) كانت أعلى بكثير في المجموعة المصابة منه في المجموعة الشاهدة.

الكلمات المفتاحية : الذبحة الصدرية المستقرة والغير مستقرة، المؤشرات الحيوية، تصلب الشريان السباتي، بروتين تفاعلي عالي الحساسية، الفيبرينوجين.

Thème : Les biomarqueurs de l'angine de poitrine stable et instable Les biomarqueurs de l'angine de poitrine stable et instable.**Résumé**

Les maladies cardiovasculaires et l'angine de poitrine (stable et instable) sont les premières causes de mortalité dans le monde et ceci débute souvent dès l'enfance, pour que les signes cliniques commencent à apparaître à un âge avancé. L'utilisation des biomarqueurs protéiques apparaît prometteuse comme outil biologique permettant de distinguer un état médical normal d'un état pathologique et notamment dans le diagnostic précoce.

L'objectif de cette étude est de montrer les méthodes efficaces pour une détection précoce d'angine de poitrine stable et instable en analysant deux articles scientifiques qui répondent à la question. Le premier article porte sur « Evaluation of local carotid stiffness and inflammatory biomarkers in stable angina pectoris » et le deuxième article porte sur « Biomarkers of unstable angina pectoris and yangxin decoction intervention ».

L'article n°01 a pour but d'évaluer la rigidité carotidienne locale (CS) ainsi que le fibrinogène et les taux de protéine C-réactive haute sensibilité (hsCRP) chez les patients souffrant d'angine de poitrine stable (SAP).

L'étude portait sur 353 patients consécutifs atteints de SAP. Tous ont subi une angiographie coronarienne (CAG) après évaluation des paramètres CS locaux et de l'épaisseur intima-média de la carotide (IMT) des deux artères carotides communes par un système de suivi d'écho en temps réel. Les biomarqueurs inflammatoires de base, les taux sériques de hsCRP et de fibrinogène ont été mesurés. Sur la base des résultats de CAG, les patients ont été classés en 4 groupes : sujets témoins avec artères coronaires normales (groupe 1, n = 86), maladie à un seul vaisseau (groupe 2, n = 104), maladie à double vaisseau (groupe 3, n = 95) et la maladie des vaisseaux triples (groupe 4, n = 68).

Le résultat de cet article a montré que la vitesse moyenne de l'onde de pouls carotidien (PWV) chez les patients atteints de coronaropathie confirmée par angiographie (CAD) était significativement plus élevée que celle des patients ayant des artères coronaires normales ($7,82 \pm 1,76$ vs $6,51 \pm 0,85$ cm / s, $p = 0,001$). L'IMT carotidienne moyenne a été détectée comme étant significativement plus élevée chez les patients du groupe 4 par rapport à ceux du groupe 1 ($p < 0,001$) et du groupe 2 ($p = 0,001$). Des corrélations significatives ont été observées entre les deux biomarqueurs inflammatoires et le nombre de vaisseaux malades et le PWV carotidien. En utilisant une analyse multivariée, la rigidité carotidienne, l'IMT carotidienne, la hsCRP et le fibrinogène étaient indépendamment associés à la présence et à l'étendue de la coronaropathie.

L'article n°02 a pour objectif d'explorer les biomarqueurs métaboliques associés et à observer les effets de la décomposition de Yangxin (YXD) sur le métabolisme plasmatique des patients souffrant d'angor instable (UA).

Au total, 10 patients avec UA (groupe d'intervention) et 10 participants en bonne santé (groupe témoin) ont été recrutés pour cette étude de janvier 2009 à décembre 2010. Les échantillons de plasma des deux groupes ont été analysés en utilisant la spectrométrie de masse couplée à une chromatographie en phase liquide (LC-MS). L'analyse en composantes principales (ACP) et les moindres carrés partiels (PLS) ont été utilisées pour explorer les corrélations entre les marqueurs métaboliques chez les patients atteints d'UA.

Les résultats LC-MS ont indiqué que les taux sériques de 5 marqueurs métaboliques potentiels, à savoir le céramide, l'acide glycocholique, l'acide allo cholique, l'acide litho cholique et le leucotriène (LT) B₄, étaient significativement plus élevés dans le groupe d'intervention que ceux du groupe témoin.

Laboratoire de Génétique Biochimie et Biotechnologies Végétales, Département de Biochimie et Biologie Moléculaire et Cellulaire, Faculté des Sciences de la Nature et de la vie Université des frères Mentouri Constantine 1

Mots clés : Angine de poitrine stable et instable, Biomarqueurs, Rigidité carotidienne locale, Protéine C réactive à haute sensibilité, Fibrinogène, LC-MS/MS.

Jury d'évaluation :

Président du jury : Prof. KHELIFI.Douadi (UFMC1)

Encadreur : Dr. BELIL.Ines (UFMC1)

Examineur : Dr. BECHEKRI.Sakina (UFMC1)