

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



**Université Constantine 1**  
**Faculté des Science de la Nature et de la Vie**  
**Département de Biochimie Biologie Cellulaire et Moléculaire**



N° d'ordre : .....

N° de série : .....

**Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master**  
**Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie**  
**Filière : Biologie Moléculaire et Cellulaire**  
**Spécialité : *Biologie Cellulaire Physiologie et Physiopathologie***

**THEME**

**La prévalence du polymorphisme C677T du gène MTHFR**  
**dans l'infarctus cérébral de l'adulte jeune.**

**Réalisé par : RAMDANI NAHLA**

**Soutenu le : 26/06/2014**

**jury d'évaluation :**

<b>Mr. HAMRI A.</b>	<b>Professeur</b>	<b>CHU Constantine</b>	<b>Président</b>
<b>Mr. FEKRAOUI B.S.</b>	<b>Professeur</b>	<b>CHU Constantine</b>	<b>Encadreur</b>
<b>Mme. ROUABAH L.</b>	<b>Professeur</b>	<b>Université de Constantine 1</b>	<b>Coencadreur</b>
<b>Mr. MZAH'EM</b>	<b>Professeur</b>	<b>CHU Constantine</b>	<b>Examineur</b>

***Année universitaire***  
***2013/2014***

## *Remerciements*

*Je remercie Dieu tout puissant de m'avoir accordé la volonté et le courage pour réaliser ce travail.*

*C'est avec respect que j'adresse mes remerciements les plus sincères à l'égard de mon encadreur Pr. FEKRAOUI.B.S (professeur au service de neurologie, CHUC) qui sans relâche m'a guidé, encouragé et conseillé. J'espère qu'il trouvera dans ce travail l'expression de mon plus grand respect.*

*J'adresse mes remerciements les plus sincères à mon co-encadreur et mon maître de toujours Pr. ROUABAH Laila (professeur à l'université Constantine 1), pour ses qualités humaines qui demeurent rares de nos jours, sa patience, sa générosité, et ces encouragements.*

*De même serait-il possible de composer mes remerciements sans mentionner, Pr. HAMRIA (médecin chef au service de neurologie, CHUC) le président du jury pour son aide, sa gentillesse et sa serviabilité.*

*Je tien à remercier sincèrement aussi l'examineur du jury, Pr. MZAHEM pour son aide, sa gentillesse et sa serviabilité.*

*J'aimerai exprimer toute ma gratitude au Pr. ABADI (professeur au service de l'hormonologie, CHUC) ainsi qu'au Mme. HANNACHIS (maître assistant au service de biochimie, CHUC) et Mme SIFLIK (maître assistant au service de l'hormonologie, CHUC) et également au : Mr BOULAKROUNE Zouheir et Mlle TAHRAT Kahina, Mme DADSI Yasmîna, de leur aide, leur serviabilité, leur générosité et leur dévouement sans faille pour la réussite de mon étude.*

*De manière plus personnelle, serait-il possible de composer mes remerciements les plus sincères à toute ma famille et tous mes amis, de leur aide, leur soutien et ces encouragements.*

*Je voudrais remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.*

## *Dédicaces*

*Je dédie ce modeste travail qui n'aurait pu voir le jour sans leur soutien à :*

*Mon cher papa Ahmed qui m'a laissé un grand vide dans ma vie de son décès et ma chère maman Soraya, qui m'a indiqué la bonne voie et qui a toujours été là pour moi.*

*Ma chère sœur Samia, mes chers frères : Sofiane et sa femme Sara, Rochan, Khalil, mon plus jeune frère Sami et ma chère nièce que j'adore beaucoup, Yara Jomana.*

*Mes oncles RAMDANI Abd El Karim et DAOUDI Hamid et tous mes autres oncles et tantes et ses enfants.*

*Mon oncle et mon deuxième père Mr. DAOUDI Badr El Mounir, sa femme et ma chère, sa fille Yarra Manar.*

*Ma chère amie et mon soutien de toujours, Melle : BOUBIASLI Meriem et sa famille.*

*Ma chère amie dès l'enfance, Melle : RAMDAN Norhene et sa famille.*

*Mes amis : Sara, Fatima, Aicha, Aida, Samira et tout le groupe de BCPP 6ème promotion.*

*Toutes les personnes qui ont participés de près ou de loin à l'accomplissement d de ce travail sans oublier les malades et les cas témoins.*

# *Résumé*

## RESUME

Les AVC représentent première cause de handicap acquis et la seconde cause de démence et la troisième cause de mortalité après les affections cardiaques et les cancers.

L'IC de l'adulte jeune est une pathologie rare avec des facteurs de risque et des causes multiple, sa caractéristique est qu'ils sont sans causes déterminées 33,06, d'où l'intérêt de rechercher de nouveaux facteurs de risque.

Le polymorphisme C677T du gène de la MTHFR est responsable de certaines mutations de la MTHFR qui sont à son rôle responsable de l'hyperhomocystéinémie qui est un facteur de risque vasculaire.

Nous avons réalisé une étude transversale à visé étiologique avec cas témoins.

Les patients ont été tirés sur une cohorte hospitalière d'IC colligée au sein du service neurologie CHU-C.

Et les témoins ont été recueilles au hasard ; des membres de la famille des voisins, des étudiants de la faculté de biologie et d'un centre d'étude professionnel.

Nous avons retrouvés une relation de causalité du gène de la MTHFR sous un odds ratio=1,04. Nous avons recrutés 40 patients dont 20 de la cohorte hospitalière de service de neuro-vasculaire et 20 cas consultés récrément de 15fevrier à 15juin 2014 au niveau de la consultation neuro-vasculaire. Les 2 groupes des patients et témoins sont homogènes sur le plan représentatif avec une différence d'âge plus augmentée dans les tranches d'âges 40 et 50ans.

L'hyperhomocystéinémie est la plus fréquente comparativement dans les cas témoins et patients respectivement en 50% et 23%. Cette hyperhomocystéinémie est plus fréquente chez les hommes dans les 2 populations.

La mutation hétérozygote CT était plus proche dans les 2 populations patientes et témoins sont respectivement à 52% et 57% légèrement plus fréquente chez les patients.

Alors que la mutation homozygote TT est notamment fréquente chez les cas. Ces mutations sont les plus fréquentes chez les patients avec certains FR (obésité abdominale, migraine, tabac)

On a constaté que le polymorphisme hétérozygote CT et homozygote TT sont plus fréquents dans les cas sur cause cardiopathie emboligène et cause indéterminées.

## Summary

Stroke is the leading cause of acquired disability and the second leading cause of dementia and the third leading cause of death after heart disease and cancer.

The IC of young adults is a rare disease with risk factors and multiple causes, its characteristic is that they are not determined causes 33,06, hence the interest to search for new risk factors.

The C677T polymorphism of MTHFR gene is responsible for some of the MTHFR mutations that are responsible for its role that hyperhomocysteinemia is a vascular risk factor.

We conducted a cross-sectional study with case-control etiologic referred.

Patients were drawn from a hospital cohort IC collated within the neurology department CHU-C.

And controls were randomly recueilles; members of the family of neighbors, students from the Faculty of Biology and a professional study center.

We found a causal relationship of the MTHFR gene as an odds ratio = 1.04. We recruited 40 patients including 20 hospital cohort service neurovascular and found 20 cases of recement 15fevrier to 15 June 2014 at the neurovascular consultation. The 2 groups of patients and controls are homogeneous on the representative plane with an age difference increased in most age groups 40 and 50 years.

Hyperhomocysteinemia is the most frequent cases compared in the control patients and 50% respectively and in 23%. That hyperhomocysteinemia is more common among men in the two populations.

The heterozygous mutation was closer CT in 2 patients and control populations are respectively 52% and 57% slightly more common in patients.

While the TT homozygous mutation is particularly frequent among cases. These mutations are most common in patients with certain FR (abdominal obesity, migraine, smoking)

It was found that the homozygous and heterozygous CT TT polymorphism are more frequent in the case in question and causes indeterminate embolic heart disease.



## ملخص

السكتة الدماغية هي السبب الرئيسي للعجز المكتسبة والسبب الرئيسي الثاني من الخرف وثالث سبب رئيسي للوفاة بعد أمراض القلب والسرطان.

نقص التروية الدماغية لدى البالغين الشباب هو مرض نادر مع عوامل الخطر والأسباب متعددة، سمتها هي أنها لم تحدد أسباب بنسبة 33,06% وبالتالي الحاجة إلى إيجاد عوامل الخطر جديدة. التي هي المسؤولة بدورها عن بعض الطفرات هو أحد عوامل الخطر الوراثة.

أجرينا دراسة مستعرضة مع الحالات والشواهد المرضية المشار إليها. الحالات ووضعنا المرضى من نقص التروية الدماغية جمع داخل قسم الأعصاب من المستشفى. و فوج الشواهد كانت الضوابط عشوائيا أفراد الأسرة من الجيران، والطلاب من كلية علم الأحياء ومركز دراسة المهنية.

باعتبارها نسبة الأرجحية = 1.04. قمنا بتعيين 40 مريض الفوج MTHFR وجدنا علاقة سببية من الجينات المستشفى لمشاورة وعائية عصبية. 2 المجموعات من المرضى والضوابط هي متجانسة على متن الطائفة ممثل مع و ارتفاع نسبة الهوموسيستين هي الحالات الأكثر شيوعا في زيادة فارق السن في معظم الفئات العمرية 40 و 50 عاما المرضى أكثر شيوعا بين الرجال في المجموعتين السكانيين.

أوثق في 2 المرضى والسكان والسيطرة على التوالي 52% و 57% قليلا أكثر شيوعا في CT كان طفرة متغايرة متكرر خاصة بين الحالات. هذه الطفرات هي الأكثر شيوعا في TT المرضى في حين أن طفرة متماثلة اللواقع وقد وجد أن متماثل (البدانة في منطقة البطن، والصداع النصفي، والتدخين) FR المرضى الذين يعانون من بعض ومتخالف عدد الأشكال هي أكثر شيوعا في الحال في السؤال، ويسبب أمراض القلب الصمي غير محددة.

# *Table des matières*

*Page*

**Remerciement**

**Dédicace**

**Résumé**

**Abstract**

**ملخص**

**Liste des abréviations**

**INTRODUCTION.....1**

## **Chapitre1 : Analyse Bibliographique**

**I- DIFERENTS TYPES D'ACCIDENTS VASCULAIRES CEREBRAUX.....2**

**I-1- Définition de l'accident vasculaire cérébrale .....3**

**I-1-1- L'accident vasculaire cérébrale ischémique ou infarctus cérébrale(IC).....4**

**I-1-1-1- Accident ischémique transitoire(AIT).....4**

**I-1-1-2- Accident ischémique cérébrale(AIC).....4**

**I-1-1-3- Définition de l'adulte jeune.....4**

**II- Epidémiologie descriptive.....5**

**II-1-Incidence.....5**

**II-2-Prévalence.....6**

**II-3- Répartition selon le sexe.....6**

II-4- Mortalité .....	6
III-Facteurs de risques des accidents vasculaires cérébraux ischémiques de sujet.....	
jeune .....	7
III-1- Facteurs de risque non modifiables.....	7
III-1-1- Age .....	7
III-1-2- Sexe.....	7
III-1-3- Facteur génétique et antécédents familiaux.....	8
III-1-4-Race et ethnicité.....	8
III-1-5-Petit poids de naissance.....	8
III-2- Facteurs de risque modifiables (bien documentés).....	8
III-2-1- Hypertension artérielle (HTA).....	8
III-2-2- Le tabac.....	9
III-2-3- le diabète .....	0
III-2-4- Dyslipidémies et infarctus cérébral.....	10
III-2-4-1- Hypercholestérolémie.....	10
III-2-4-2- hypertriglycémie.....	10
III-2-5- cardiopathies emboliques .....	10
III-2-6- Hormonothérapie substitutive post ménopause.....	11
III-2-7- Obésité et obésité abdominale .....	11
III-2-8- Régime alimentaire et risque d'AIC .....	12
III-2-9- la Sédentarité.....	12
III-2-10- Accident ischémique transitoire (AIT).....	12
III-3- Facteurs de risque modifiables non bien documentes .....	13
III-3-1- Syndrome métabolique .....	13
III-3-2- Consommation d'alcool .....	13
III-3-3- Consommation de drogue (toxicomanie) ; (drug abuse).....	13
III-3-4- Ronflement et syndrome d'ypopnéeapopne .....	13

III-3-5- L'élévation des taux sériques de l'acide urique .....	13
III-4- Facteurs de risque spécifiques ou particuliers de l'adulte jeune.....	14
III-4-1- L'hyperhomocystéinémie .....	14
III-4-1-1- Structure de l'homocystéine .....	14
III-4-1-2- Métabolisme de l'homocystéine .....	15
III-4-1-3- Troubles du métabolisme de l'homocystéine .....	16
III-4-1-3-1- L'hypohomocystéinémie .....	16
III-4-1-4- Etiologies de l'hyperhomocystéinémie .....	16
III-4-1-5- Gène de la MTHFR .....	17
III-4-1-5-1- Localisation et structure du gène MTHFR.....	17
III-4-1-5-2- mutations du gène MTHFR .....	19
III-4-1-5-3 -Structure de la protéine de la MTHFR .....	18
III-4-1-5-4- Fonction de la protéine .....	19
III-4-1-5-5- La mutation C677T .....	20
III-4-1-5-6- La mutation C677T du gène MTHFR et l'hyperhomocystéinémie.....	20
III-4-1-5-7- Le polymorphisme A1298C.....	21
III-4-1-5-8- Autres polymorphismes du gène MTHFR .....	21
III-4-2- La migraine .....	21
III-4-3- La contraception orale (CO) .....	22
III-4-4- La grossesse et ischémie cérébrale .....	22

<b>IV-Mécanismes étiopathogéniques et physiopathologie des ischémies cérébrales .....</b>	<b>22</b>
<b>IV-1- Mécanismes étiopathogéniques des IC .....</b>	<b>22</b>
<b>IV-1-1-Mécanismes occlusifs.....</b>	<b>22</b>
<b>IV-1-1-1- Phénomène thrombo-embolique .....</b>	<b>22</b>
<b>IV-1-1-2-La lipohyalinose.....</b>	<b>22</b>
<b>IV-1-1-3-Autres mécanismes occlusifs .....</b>	<b>23</b>
<b>IV-1-2- Mécanisme hémodynamique .....</b>	<b>23</b>
<b>IV-1-2-1-Hypoperfusion focale.....</b>	<b>23</b>
<b>IV-1-2-2-hypoperfusion globale .....</b>	<b>23</b>
<b>IV-2- Physiopathologie des AVC ischémiques .....</b>	<b>23</b>
<b>IV-2-1- Concept de l'unité neuro-vasculaire.....</b>	<b>23</b>
<b>IV-2-2- Physiopathologie de l'ischémie cellulaire .....</b>	<b>24</b>
<b>IV-2-2-1-Excitotoxicité et le déséquilibre ionique .....</b>	<b>24</b>
<b>IV-2-2-2- Le stress oxydatif et nitratif .....</b>	<b>25</b>
<b>IV-2-2-3- L'apoptose .....</b>	<b>25</b>
<b>IV-2-2-4- L'inflammation .....</b>	<b>26</b>
<b>IV-2-2-5- La dépolarisation péri-infarctus .....</b>	<b>26</b>
<b>IV-3- La fréquence de différentes causes des IC chez le sujet jeune selon la classification de TOAST.....</b>	<b>27</b>
<b>IV-4- Répartition des étiologies des IC selon la classification de TOAST.....</b>	<b>28</b>
<b>IV-5- Les étiologies des IC du sujet jeune.....</b>	<b>28</b>

## **Chapitre 2 : Matériel et Méthodes**

### **PATIENTS ET METHODES**

<b>I-Population.....</b>	<b>30</b>
<b>I-1-Le groupe d'étude .....</b>	<b>30</b>
<b>I-2-Le groupe cas témoins .....</b>	<b>30</b>
<b>I-3-Calcul de la taille de l'échantillon .....</b>	<b>30</b>
<b>II-Recrutement de la population .....</b>	<b>30</b>
<b>II-1- Recrutement des patients .....</b>	<b>30</b>
<b>II-2- Recrutement des témoins .....</b>	<b>31</b>
<b>III-Méthodologie .....</b>	<b>31</b>
<b>III-1-Questionnaire .....</b>	<b>31</b>
<b>III-2-Paramètres anthropométriques .....</b>	<b>32</b>
<b>III-3- Prélèvement sanguin .....</b>	<b>32</b>
<b>III-4- Enregistrement.....</b>	<b>32</b>
<b>III-5- Méthode de dosage des différents paramètres biologiques.....</b>	<b>33</b>
<b>III-5-1- Le dosage des paramètres lipidiques.....</b>	<b>33</b>
<b>III-6- Etude moléculaire .....</b>	<b>35</b>
<b>III-6-1- Extraction d'ADN .....</b>	<b>35</b>
<b>III-6-2- Génotypage de la MTHFR.....</b>	<b>37</b>
<b>III-6-3- Amplification par PCR (Polymérase Chaîne Réaction).....</b>	<b>37</b>
<b>III-6-4- Digestion des produits de PCR .....</b>	<b>38</b>

III-6-5-Electrophorèse.....	39
<b>IV- Etude statistique.....</b>	<b>41</b>
IV-1-Les paramètres statistiques.....	41
IV-1-1- Calcul de l'odds ratio.....	41
IV-1-2- Les intervalles de confiance .....	41
IV-1-3- P-value .....	41
<b>V- Analyse statistique .....</b>	<b>42</b>
V-1- Statistique descriptive .....	42
V-2-L'enquête analytique .....	43

### Chapitre 3 : Résultats et Discussion

#### ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE

##### Résultats rétrospective de la cohorte hospitalière

<b>I- LA FREQUENCE DES IC DU SUJET JEUNE PARMIS L'ENSEMBLE DES IC HOSPITALISES.....</b>	<b>44</b>
<b>II- Population de l'étude.....</b>	<b>45</b>
<b>II-1- Cohorte hospitalière .....</b>	<b>45</b>
II-1-1- Répartition selon le sexe.....	46
II-1-2- Répartition selon les tranches d'âge .....	46
II-1-3- Fréquence des principaux facteurs de risque.....	47
<b>II-2- L'hyperhomocystéinémie .....</b>	<b>48</b>
II-2-1- hyperhomocystéinémie et étiologies des IC selon la classification de BALTIMORE .....	50
<b>II-3- les étiologies de l'IC dans la cohorte hospitalière .....</b>	<b>51</b>

## ETUDE PROSPECTIVE

### Résultats prospective des cas patients et témoins

<b>I- REPARTITION SELON LE SEXE :</b> .....	<b>53</b>
<b>II- Répartition selon les tranches d'âge</b> .....	<b>54</b>
<b>III- Fréquence des facteurs de risque</b> .....	<b>55</b>
<b>III-1- Hypertension artérielle</b> .....	<b>57</b>
<b>III-2- Tabagisme</b> .....	<b>58</b>
<b>III-3- Diabète</b> .....	<b>59</b>
<b>III-4- Hypercholestérolémie</b> .....	<b>60</b>
<b>III-5- Obésité abdominale</b> .....	<b>62</b>
<b>III-6- Obésité</b> .....	<b>64</b>
<b>III-7- Migraine</b> .....	<b>67</b>
<b>III-8- Contraception orale</b> .....	<b>68</b>
<b>III-9- Hyperhomocystéinémie</b> .....	<b>69</b>
<b>III-10- Facteurs génétiques (polymorphisme C677T du gène de la MTHFR)</b> .....	<b>73</b>
<b>III-11- Relation de la mutation du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR à l'hyperhomocystéinémie</b> .....	<b>75</b>
<b>III-12- La fréquence du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR selon les facteurs de risque</b> .....	<b>77</b>
<b>III-13- La fréquence du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR dans les cas patients selon les étiologies d'IC selon la classification de BALTIMORE</b> .....	<b>79</b>
<b>III-14- Calcule de l'odds ratio</b> .....	<b>81</b>
<b><u>Discussion</u></b> .....	<b>82</b>
<b><u>Conclusion</u></b> .....	<b>86</b>



**Annexes**

**Liste des tableaux**

**Liste des figures**

**Références bibliographique**

## *Liste des abréviations*

<b>ACFA</b>	<i>Arythmie Cardiaque par Fibrillation Auriculaire</i>
<b>ADN</b>	<i>Acide Désoxyrébose Nucléotide</i>
<b>ADP</b>	<i>Adénosine Di-Phosphate</i>
<b>AHA</b>	<i>American Heart Association</i>
<b>AIC</b>	<i>Accident Ischémique Cérébral</i>
<b>AIT</b>	<i>Accident Transitoire Cérébral</i>
<b>AMPA</b>	<i><math>\alpha</math>-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionicacid</i>
<b>ARIC</b>	<i>Atherosclerosis Risk In Communities</i>
<b>ASA</b>	<i>American Stork association</i>
<b>ATP</b>	<i>Adenosine Tri-Phosphate</i>
<b>ATP III</b>	<i>Adult Treatment Panel</i>
<b>AVC</b>	<i>Accident vasculaire cérébral</i>
<b>Chol</b>	<i>Cholesterol</i>
<b>CHUC</b>	<i>Centre Hospitalier Universitaire de Constantine</i>
<b>CO</b>	<i>Contraception Orale</i>
<b>CRP</b>	<i>la Protéine C-Réactive</i>
<b>CSD</b>	<i>Cortical Spreading Dépression</i>
<b>CT</b>	<i>Cholesterol Total</i>
<b>C<math>\beta</math>S</b>	<i>cystathionine <math>\beta</math> synthase</i>
<b>EDTA</b>	<i>Ethylene Diamine Tetraacetic Acid</i>
<b>EDTA</b>	<i>Ethylene Diamine Tetraacetic Acid</i>
<b>ESO</b>	<i>European Stork Association</i>

<b>FA</b>	<i>Fibrillation Auriculaire</i>
<b>FAD</b>	<i>Flavin Adenine Dinucleotide</i>
<b>FOP</b>	<i>Foramen Ovale permeable</i>
<b>FR</b>	<i>Facteur de Risque</i>
<b>HAS</b>	<i>Haute Autorité de Santé</i>
<b>Hcy</b>	<i>Homocystéine</i>
<b>HDL</b>	<i>High Density Lipoproteins</i>
<b>HIP</b>	<i>Hémorragie Intra-Parenchymateuse</i>
<b>HR</b>	<i>Hasard Ratio</i>
<b>HTA</b>	<i>Hypertension Artérielle</i>
<b>IC</b>	<i>Ischémie Cérébral</i>
<b>ICAM</b>	<i>la Molécule d'Adhésion Inter-Cellulaire</i>
<b>IDF</b>	<i>International Federation de Diabète</i>
<b>IDM</b>	<i>Infarctus de Myocarde</i>
<b>IMC</b>	<i>Indice de la masse corporelle</i>
<b>IRM</b>	<i>Imagerie par Rayonnement Magnétique</i>
<b>JAMA</b>	<i>Journal of American Medical Association</i>
<b>LDL</b>	<i>Low Density Lipoproteins</i>
<b>MCV</b>	<i>Maladies cardiovasculaires</i>
<b>MMPs</b>	<i>Matrix Métallo-Protéinases</i>
<b>MNT</b>	<i>Maladies Non Transmissibles</i>
<b>MS</b>	<i>Méthionine Synthase</i>
<b>MTHFR</b>	<i>Méthylène Tetrahydrofolate Réductase</i>
<b>NCEP</b>	<i>National Cholesterol Education Programme</i>
<b>NMDA</b>	<i>N-Methyl-D-Aspartate</i>

<b>NO</b>	<i>Oxyde Nitrique</i>
<b>OMS</b>	<i>Organisation Mondiale de la Santé</i>
<b>OR</b>	<i>Odds Ratio</i>
<b>PAB</b>	<i>Périmètre Abdominal</i>
<b>ROS</b>	<i>Reactive Oxygen Species</i>
<b>RR</b>	<i>Risque relatif</i>
<b>SAH</b>	<i>S-adénosyl-L-Homocystéine</i>
<b>SAHS</b>	<i>Syndrome D'apnée Hypopnée de Sommeil</i>
<b>SAM</b>	<i>S-adenosyl-L-Méthionine</i>
<b>SAS</b>	<i>Syndrome D'apnée de Sommeil</i>
<b>SHS</b>	<i>Strong Heart Study</i>
<b>SOD</b>	<i>la Super Oxyde Dismutase</i>
<b>TG</b>	<i>Triglycerides</i>
<b>TIA</b>	<i>Transit Ischemic Attack</i>
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
<b>TSIP</b>	<i>the Tanzania Stork Incidence Project</i>
<b>TT</b>	<i>Tour de Taille</i>
<b>US NCEP</b>	<i>United States National Center for Environmental Publication</i>
<b>USA</b>	<i>United States American</i>
<b>VAR</b>	<i>Variance</i>
<b>VS</b>	<i>la Vitesse de Sédimentation</i>

# *Introduction*

# Introduction

L'organisation mondiale de la santé (OMS) définit l'accident vasculaire cérébrale (AVC) comme la survenue brutale de signes cliniques localisés ou globaux de dysfonction cérébrale avec des symptômes durant plus de 24 heures. (Balogou et al, 2011).

En 2004, 59 Millions de morts sont survenus dans le monde et 60 % De ces décès étaient dus aux Maladies Non Transmissibles (MNT) (Kapiga, 2011).

Selon l'OMS en 2013 dans les pays occidentaux, les AVC représentent la troisième cause de mortalité après les affections cardiaques et les cancers, la deuxième cause de démence acquise et la première cause de handicap acquise chez l'adulte (crossi, 2012 ; Balogou et al, 2011).

Les Accidents vasculaires cérébraux, constituent à eux seuls un problème majeur de sante publique dans les pays industrialisés, mais aussi dans les pays en développement (Kinshasa, 2006).

Première cause de décès dans les pays en développement. Et deuxième cause de mortalité dans le monde (OMS, 2013). Les différents travaux en population générale et en milieu hospitalier montrent que l'AVC est l'apanage du sujet âgé au-delà de 50 ans (Balogou et al., 2011). Plus de 25% des patients victimes d'AVC ont moins de 65ans (registre de digon, 2008).

En Afrique subsaharienne, les AVC représentent 45 % des hospitalisations dans les services de neurologie du CHU de Fann à Dakar (Thiam et al, 2010) ; et 32,9% dans le service de neurologie du CHU campus de Lomé au Togo (Balougo, 2004).

Augmentation spectaculaire des cas AVC hospitalisé, au niveau du service de neuro du CHU-C on a une augmentation de 415% entre 2003 et 2011. C'est un problème majeur de santé publique. La part des sujets de moins de 50 ans passe de 6% à 15% de l'ensemble des AVC (Dr.Fekraoui, 2013).

## **1. Problématique :**

L'augmentation de l'incidence des infarctus cérébraux(IC) chez la population jeune de notre population constitue un problème délicat de santé publique nécessitant des études épidémiologiques plus poussées mais également des études étiopathogéniques afin d'élucider les causes probables.

La fréquence élevée des IC de causes indéterminée (33,06%) parmi nos patients nous incite à rechercher et à étudier d'autres facteurs de risque.

L'hyperhomocystéinémie est un facteur de risque qui n'est pas rechercher systématiquement devant un AIC d'où l'intérêt d'évaluer sa fréquence dans cette population de patients jeunes atteints d'infarctus cérébral.

L'hyperhomocystéinémie peut résulter d'anomalies génétiques multiples. La mutation ponctuelle du gène 5,10-Méthylène tetra-hydrofolateRéductase (5,10-MTHFR) est la cause génétique la plus fréquente de cette élévation. L'étude de cette anomalie génétique dans notre population nous permet de comprendre partiellement l'étiopathogénie d'une partie des IC idiopathiques.

## **2. Objectifs :**

La présente enquête vise les objectifs suivants :

- évaluer la fréquence de la mutation MTHFR chez les patients jeunes atteints d'IC.
- Etude de la relation entre l'hyperhomocystéinémie et certains facteurs de risque des IC dans notre cohorte.
- évaluer la fréquence de l'hyperhomocystéinémie selon la cause des IC.

# **Chapitre 1 :**

## **Analyse bibliographique**



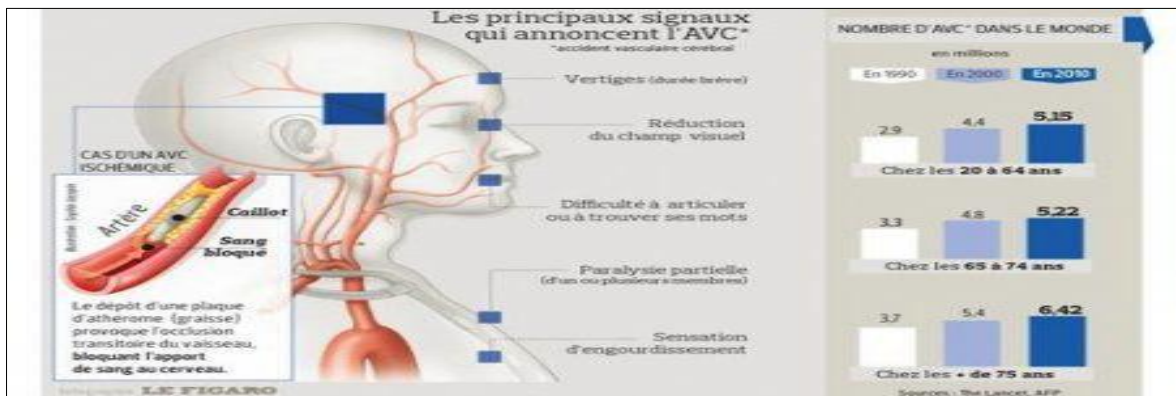
## I- Définition de l'accident Vasculaire Cérébrale (AVC)

Les AVC est un cadre nosologique qui regroupe plusieurs affections :

- ✓ L'accident ischémique transitoire (AIT)
- ✓ Les infarctus cérébraux (IC)
- ✓ Les hémorragies intracérébrales
- ✓ Les hémorragies méningées
- ✓ Les thromboses veineuses cérébrales

L'accident ischémique transitoire (AIT) représente un signal d'alarme des accidents vasculaires cérébraux ischémiques. Les accidents ischémiques ou infarctus cérébraux, représentant 80 % des AVC. Les accidents hémorragiques ou hématomes intracérébraux représentant 20 %. Les mécanismes de chacun, les causes et les prises en charge sont différents (Donald E et *al.*, 2009).

Les sociétés savantes (ASA/AHA/ESO) définissent l'accident vasculaire cérébral comme étant un déficit neurologique soudain d'origine vasculaire présumé. Le terme implique d'une part un dysfonctionnement cérébral du à une lésion du parenchyme cérébral secondaire focal et une atteinte vasculaire. Cette lésion peut être ischémique ou hémorragique s'exprimant cliniquement par un déficit neurologique brutal, transitoire ou permanent. Généralement il s'agit d'une lésion vasculaire artérielle (ou Très rarement veineuse) (Fig. 1) (Crossi, 2012).



**Figure. 1 :** les principaux signaux de l'AVC (Leys, 2003).

## **I-1- L'accident vasculaire cérébrale ischémique ou infarctus cérébrale (IC) :**

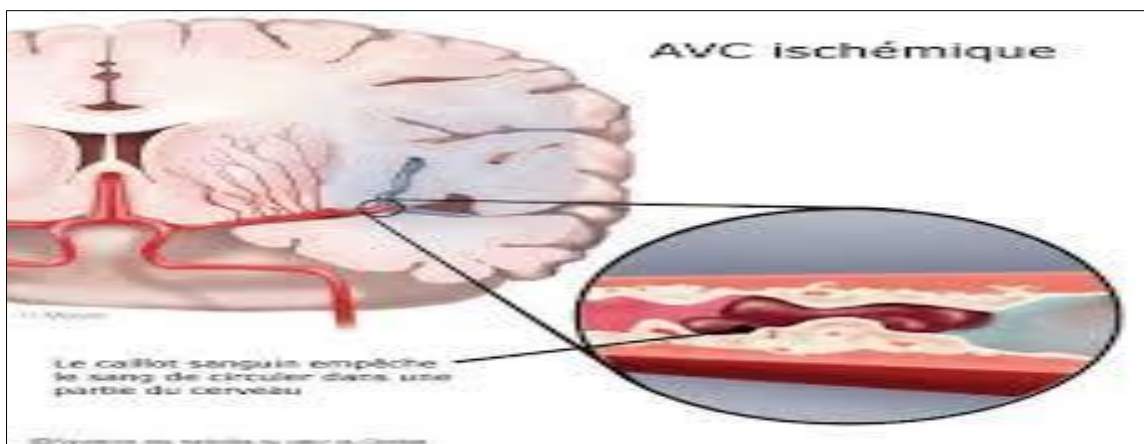
### **I-1-1- Accident ischémique transitoire (AIT) :**

En 2004 la Haute Autorité de Santé (HAS) a validé cette définition : « Un AIT est un épisode bref de dysfonction neurologique dû à une ischémie focale cérébrale ou rétinienne, dont les symptômes cliniques durent typiquement moins d'une heure, sans preuve d'infarctus aigu » (HAS, 2004).

### **I-1-2- Accident ischémique cérébrale (AIC) :**

La définition d'AIC a connu des modifications apportées par les nouvelles données de l'imagerie médicale ainsi que les nouvelles méthodes et moyens thérapeutiques. Un changement des termes utilisés pour désigner cette entité était publié par (HAS) en 2008 :

La définition actuellement admise est : un IC correspond à un déficit neurologique focale d'installation brutal durant plus de 24h pour lequel la neuro-imagerie cérébrale (scanner et IRM) exclue toutes autres causes potentielles et notamment une hémorragie cérébrale (Fig. 2) (HAS, 2008).



**Figure. 2 :** Accident vasculaire cérébral ischémique (Griffiths1 et Sturm, 2011).

### **I-1-3- Définition de l'adulte jeune :**

Dans le développement psychologique de l'être humain on distingue deux étapes de l'âge adulte; un âge adulte jeune (17-45ans) et un âge adulte moyen (40-60ans) (Michel D, 2006).

Il existe également une période de transition entre les deux étapes appelée phase d'entrée dans l'âge adulte moyen qui est entre (45-50ans). La plupart des études épidémiologiques des accidents de sujet jeune choisissent l'intervalle d'âge entre (18-45ans) ou (18-50ans) (Griffiths1 et Sturm, 2011).

### **II- Epidémiologie descriptive :**

#### **II-1- Incidence :**

Elle est définie comme étant le nombre de nouveaux cas d'IC par an. L'incidence moyenne des AVC est de 145cas /100000 habitants/an (registre de digon, 2008). De 1990 à 2011 plusieurs études d'incidence ont été publiées, elle est de 7 à 15/100000h pour les AVC des sujets de moins de 45 ans (Griffiths1 et Sturm, 2011) avec une fréquence plus élevée pour les hémorragies intracérébrales alors que, l'incidence des IC du sujet jeune entre 15 et 45 ans est estimée à 6 à 20 nouveaux cas/100000h/an (Leys, 2003).

En 2002 une étude norvégienne portant sur les IC rapporte une incidence de 11,4/100000h en milieu hospitalier chez les sujets âgés entre 15 et 49 ans avec une nette prédominance masculine 12.9/100 000 contre 9.7/100 000 (Naess et col, 2002).

Elle est variable selon le sexe et l'âge, les femmes sont plus touchées avant 30 ans (soit 70%) alors que les hommes après 30 ans représentent 62%. Elle diffère selon les régions du monde; au Japon elle est estimée à 70cas/100000h pour les sujets âgés entre 35 et 45 ans (MorikawaY et *al.*, 2000). L'incidence des AVC est relativement faible chez le sujet jeune, (6,6-11,4 /100h/an). Sa variabilité est aussi rapportée selon l'ethnie et dans une même région: elle est de 96/100000h/an chez les noirs américains âgés entre 35 et 44 ans (5 fois plus élevée que chez les blancs) et 26 /100000h/an chez les hispaniques âgés entre 22 à 44 ans (Jacobs, 2002).

Plus récemment en Tanzanie, une étude d'incidence sur les AVC a été menée dans le cadre du projet TSIP en milieu rural (Hai District) et urbain (Dar-Es-Salaam) avec une incidence brute de 94,5/100 000 ha et 183 respectivement, l'incidence brute évaluée à 107,9/100000. L'OMS estime une incidence annuelle pour 100 000 ha de 108,6 pour le district de (Hai District) et 315,9 pour (Dar-Es- Salaam) (Walker et *al.*, 2010).

En Algérie à Constantine une étude prospective réalisée au CHU Benbadis montre une augmentation de l'incidence des AVC qui passe de 4,12/100 000 habitants (2003-2007) à 13,4/100 000 (2008-2010). Cette augmentation concerne les catégories (16-50ans), (16-44ans) et (45-50ans) (Fekraoui, 2012).

Dans ce même travail une prédominance féminine des IC a été constatée dans la wilaya de Constantine avec un sexe ratio homme /femme de 0,12.

### **II-2- Prévalence :**

La prévalence est le nombre de cas par unité de population à un moment précis. Son estimation est difficile à préciser pour les IC avant 50 ans. Dans les pays occidentaux, la prévalence des AVC tout âge confondu est de 4 à 8cas/1000h, elle est de 20 cas/1000h au japon (Dr.fekraoui, 2013).

Peu d'études sont réalisées en Afrique Sub-saharienne, la prévalence des AVC serait autour de 200 à 300/100 000h Ces Chiffres apparaissent plus bas que ceux retrouvés dans les pays développés (Kengne et Anderson, 2006).

### **II-3- Répartition selon le sexe :**

Une prédominance masculine en occident et féminine dans les pays du Maghreb dont l'Algérie sexe ratio=0,72 (Fekraoui, 2013).

### **II-4- Mortalité :**

Les Accidents vasculaires cérébraux représentent 10 % de l'ensemble des décès (Lopez et *al.*, 2006).

A l'échelle mondiale, 87 % des décès par AVC en 2005. Ce Chiffre atteint 97 % lorsqu'on considère les personnes âgées de moins de 70 ans (Fekraoui, 2013).

Ces statistiques créent un contraste entre les pays en développement et ceux développés. Dans ces derniers, tous les décès survenus par AVC sont estimés à 13 % quelque que soit la tranche d'âge et 6% pour les personnes âgées de moins de 70 ans. En

Afrique on dénombre 107 à 189/100 000 Personnes chez les femmes et 95 à 168/100 000P dans la population masculine (Strong et *al.*, 2007).

La mortalité globale dans la série constantinoise était de 4,67% concernant plus les femmes (5,38%) que les hommes (3,70%) dans une cohorte de 321cas suivis pendant 9ans (Fekraoui, 2013).

### **III- Facteurs de risque des accidents vasculaires cérébraux ischémiques du sujet jeune :**

Les facteurs de risque (FR) des IC de l'adulte jeune sont en général similaires à ceux du sujet plus âgé avec quelques particularités.

#### **III-1- Facteurs de risque non modifiables :**

##### **III-1-1- Age :**

L'âge est le FR non modifiable le plus puissant. On estime que le risque d'AVC double chaque décennie après 55 ans (Goldstein et *al.*, 2011).

L'incidence augmente avec l'âge, elle est de moins de 0 à 9 cas/100000h chez les moins de 35 ans et de 22 à 45 /100000h entre 35 et 44 ans (Sturm et *al.*, 2011).

##### **III-1-2- Sexe :**

Le sexe masculin n'est pas un FR majeur d'infarctus cérébral ou d'AIT. Le taux d'incidence des IC est un peu plus élevé chez l'homme dans les tranches d'âge de moins de 75 ans, mais la tendance s'inverse ensuite. Les femmes ayant une espérance de vie plus longue que celle des hommes, le nombre absolu d'IC et d'AIT est plus important chez elles que chez les hommes (Crossi, 2012).

L'incidence des IC est plus élevée chez les hommes après 35 ans, et avant 30 ans chez les femmes (Sturm et *al.*, 2011). Ce constat peut s'expliquer par le risque puerpéral et la prise de contraception orale. L'étude norvégienne de Berger retrouve une nette prédominance masculine des IC entre 18 et 49 ans (72% contre 28% de femmes). (Naess et *al.*, 2002). Dans la population algérienne une prédominance féminine était constatée avec 57,92% de femmes et 42,08% d'homme (sexe ratio H/F=0,72) (Fekraoui, 2013).

### **III-1-3- Facteur génétique et antécédents familiaux :**

Le facteur génétique dans les AVC est de plus en plus évoqué. Certaines maladies génétiquement déterminées comme le CADASIL, la maladie de Fabry ou certaines hémoglobinopathies sont des causes directes des IC (Fekraoui, 2013).

La présence d'antécédents familiaux d'AVC augmente le risque d'IC de 30% avec un odds ratio (OR) de 1,3 « 1.2 à 1.5,  $P < 0.00001$  » (Flossmann et al., 2004).

### **III-1-4- Race et ethnicité :**

Les sujets de race noire ont un risque accru d'AVC. Aux USA, Le risque d'AVC est deux fois plus élevé chez les Noirs avec une incidence ajustée sur l'âge de 6,6/1000 chez les hommes de race noire contre 3,6/1000 Chez les hommes de race blanche. Cette incidence est de 4,9/ 1000 chez la femme de race noire Contre 2,3/1000 chez les femmes de race blanche (Dr.Fekraoui, 2013). Les japonais ont également une incidence très élevée des AVC avec 70 cas /10<sup>5</sup>h entre 35 et 44 ans (MorikawaY et al., 2000).

Les Hispano-américains ont deux fois plus de risque d'IC ou d'hémorragie intraparenchymateuse (HIP) que les non-Hispaniques les Noirs et les Hispano-américains ont d'une manière globale une incidence plus élevée quel que soit le type d'AVC et une mortalité plus élevée que les Blancs (Goldstein et al., 2011).

### **III-1-5- Petit poids de naissance :**

Une étude en Grande-Bretagne et au pays de Galles a démontré que des personnes de faible poids de naissance avaient une mortalité par AVC plus élevée que les autres adultes. Deux études similaire en Caroline du Sud et en Amérique réalisée sur des sujets âgés de moins de 50 ans retrouve un OR supérieur à deux sont arrivées aux mêmes conclusions ; les bébés de faible poids à la naissance (<2500 g) avaient deux fois plus de chance de faire un AVC. Cette relation reste non élucidée (Goldstein et al., 2011).

## **III-2- Facteurs de risque modifiables :**

### **III-2-1- Hypertension artérielle (HTA) :**

C'est le FR classique le plus important des infarctus cérébraux avec un risque relatif (RR) égal à 4 pour tout âge confondu (Fekraoui, 2013).

Dans l'étude de Framingham le RR d'AVC ajusté à l'âge chez les patients hypertendus est de 4 pour les hommes et 4,4 pour les femmes. Le risque d'AVC augmente

d'environ 40% pour toute augmentation de 5 à 10mmHg de la pression diastolique habituelle (Griffiths1 et Sturm, 2011).

En Algérie, dans l'étude TAHINA la fréquence de l'HTA était de 16,59%. Elle était de 13,77% chez les hommes et de 18,60% chez les femmes (Atek et *al.*, 2010).

La prévalence de l'HTA augmente avec l'âge. L'étude norvégienne de Bergen retrouve une HTA chez 27% des patients atteints d'IC âgés de moins de 50ans contre 53,8% pour les malades âgés de 50ans et plus (Larry et *al.*, 2011).

Actuellement Le RR de l'HTA pour les AVC est de 8 et un traitement efficace de l'HTA réduit de 32% le risque d'AVC (Psaty et *al.*, 2003 ;Qureshi et *al.*, 2005).

### **III-2-2- Le tabac :**

Toutes les formes de tabac sont des facteurs de risque des AVC mais la cigarette est la plus communément étudiée et son risque d'infarctus cérébral est multiplié par deux. Dans une enquête algérienne réalisée en 2010 sur le tabagisme dans 4 grandes villes du pays la prévalence de l'utilisation du tabac est de 19,3%,(33,9% pour les hommes et 2,4% pour les femmes) (WHO, 2011).

Dans l'étude TAHINA la fréquence du tabagisme actif est de 11,36%(26,73% pour les hommes et 0,44% pour les femmes) (Atek et *al.*, 2010).

Il existe une relation bien définie entre la cigarette et la survenue d'IC et d'hémorragie intracérébrale chez le sujet adulte jeune (Karttunen et *al.*, 2002 ; DM et Burns, 2003 ; Cole et *al.*, 2010).

La cigarette potentialise la nocivité de certains facteurs de risque des AVC telles l'HTA et surtout la contraception orale (CO). Le tabagisme passif est un FR bien établi dans les cardiopathies ischémiques mais également dans les AVC. Ce risque est deux fois plus important que chez fumeurs actifs. L'arrêt du tabac réduit le risque de survenue d'AVC de 50% en une année (Thun et *al.*, 2000 ; Peter et *al.*, 2008 ; Larry et *al.*, 2011).

### **III-2-3- Le diabète :**

Le diabète est défini par une hyperglycémie à jeun  $\geq 1,26$ g/ml, c'est un FR majeur des IC avec un RR de 1,8 à 6 (williams et Wilkins, 2010). Aux USA sa prévalence est estimée entre 5,9% et 10,7% (CCD, 2004). En Algérie elle est de 5 à 8,2% pour le diabète type2 (Malek et *al.*, 2001).

La prévalence des AVC des patients diabétiques  $\geq$  à 35ans est de 9% .Le diabète augmente le risque d'IC pour toutes les catégories d'âge mais surtout pour les sujets afro-américains âgés de moins de 55ans et pour les blancs américains de moins de 65ans (Burrows et *al.*, 2007).

### **III-2-4- Dyslipidémies et infarctus cérébral :**

#### **III-2-4-1- Hypercholestérolémie :**

L'hypercholestérolémie est présente chez 9.1% (5.7–13.8) des cas d'IC avec un RR de 1.5 (1.3–1.8) d'IC de tout âge (Larry et *al.*, 2001).

En Algérie la fréquence de l'hypercholestérolémie totale est évaluée à 38,5% (36.6% pour les hommes et 40.5% pour les femmes). Le risque d'IC augmente chez les sujets fumeurs avec une cholestérolémie  $\geq 7$ mmol/l. (OMS, 2008 ; Zhang et *al.*, 2003).

Une étude algérienne réalisée à Constantine retrouve un taux moyen élevé de CT chez les patients avec AVC âgés entre 20 et 49 ans et notamment les femmes moins de 40 ans (taux moyen de  $2,05 \pm 0,55$ g/l ( $P < 0,01$ )) (Grundy SM et *al.*, 2004).

#### **III-2-4-2- Hypertriglycéridémie :**

Le taux élevé des TG comme FR des AVC ischémiques reste incomplètement élucidé.

### **III-2-5- Cardiopathies emboliques :**

20% des IC tout âge confondu sont d'origine cardio-embolique. En dehors de la fibrillation auriculaire, les autres causes cardiaques d'IC représentent 18% chez les sujets de moins de 50 ans contre 5,5% chez les sujets  $\geq 50$  ans. Ces causes sont subdivisées en trois groupes selon le risque emboligène (Tab. 1) (Sacco et *al.*, 2006). Le RR des autres cardiopathies (ex : la maladie coronarienne) est de 1,73 (1.68–1.78) pour les hommes et 1,55 (1.17–2.07) pour les femmes (Larry et *al.*, 2001).



**Tableau. 1** : Principales causes d'embolie à point de départ cardiaque (Pinto et *al.*, 2006).

Cardiopathies présentant un risque majeur	Cardiopathies potentiellement emboligène	Pathologie cardiovasculaire récemment évaluée comme un risque	Procédé thérapeutique cardiaque avec risque emboligène
Fibrillation auriculaire	Prolapsus valvulaire mitrale	Plaque d'athérome au niveau de l'arc aortique >4mm d'épaisseur	Pontage coronarien
Prothèse valvulaire	Calcification annulaire mitrale	Syndrome coronarien aigu	Cathétérisme cardiaque
Rétrécissement mitral	Rétrécissement aortique calcifié	Fraction d'éjection du ventricule gauche basse (<35%)	Implantation de Pace maker
Infarctus du myocarde récent <6 semaines	Foramen ovale perméable FOP	Cardiomyopathie hypertrophique	Cardio-version d'une FA

### **III-2-6- Hormonothérapie substitutive post ménopause :**

L'hormonothérapie substitutive post ménopause n'a aucun effet préventif dans les AVC ischémiques, au contraire on note une augmentation de l'incidence des événements cardiovasculaire dont l'AVC. Ce constat est rapporté même avec l'hormonothérapie à faible dose (Hulley et *al.*, 2004).

### **III-2-7- Obésité et obésité abdominale :**

L'obésité est quantifiée par l'indice de masse corporelle « IMC ». Selon les critères l'US NCEP ATP III, l'obésité abdominale est définie par un tour de taille  $\geq 102$ cm pour les hommes et  $\geq 88$ cm chez les femmes. Selon L'IDF : il est  $\geq 94$ cm pour les hommes et  $\geq 80$ cm pour les femmes originaires d'Europe (Ogden et *al.*, 2006).

L'obésité et le surpoids sont des facteurs de risque vasculaire aussi bien chez les adultes que chez les enfants. En Algérie dans l'étude TAHINA, l'obésité chez les personnes âgées entre 35 et 59 ans est de 18.64 % à 23.33%, elle est plus élevée chez les femmes (24,13%) que chez les hommes (9,58%) (Atek et *al.*, 2010).

La corrélation étroite entre l'IMC et le PAB est retrouvée dans plusieurs études, et que l'obésité abdominale est un puissant facteur prédictif de la survenue d'AVC (Suk et *al.*, 2003). L'ensemble des études montre une association entre l'obésité et l'IC aussi bien chez l'homme que chez la femme (Hu et *al.*, 2007).

### **III-2-8- Régime alimentaire et risque d'AVC :**

Il est clairement établi aujourd'hui que le risque d'AVC est influencé par des facteurs alimentaires (Johnsen, 2004; Schneider et *al.*, 2007). Plusieurs éléments du régime alimentaire sont des marqueurs du risque vasculaire dont les AVC. Une consommation régulière de poisson, est associée à une réduction (40-50 %) du risque d'IC chez les hommes et chez les femmes (He et *al.*, 2002).

### **III-2-9- La sédentarité :**

La sédentarité et l'absence d'activité physique sont source de surpoids et d'obésité, responsables de maladie métabolique et cardiovasculaire dont les AVC. Dans notre pays la fréquence de l'inactivité physique est estimée à 39,2% de l'ensemble de la population (30.8% pour les hommes et 47.6% pour les femmes) (OMS, 2008).

La mortalité d'origine cardiovasculaire est particulièrement élevée chez les sujets sédentaires, de même le risque d'AVC est majoré (Larry et *al.*, 2011).

L'impact d'une activité physique régulière sur la réduction de 25 à 30% du risque d'AVC est démontré par plusieurs études, chez les femmes et les hommes à une activité moindre (Lee et *al.*, 2003 ; PRAGLAC, 2010).

### **III-2-10- Accident ischémique transitoire (AIT) :**

Le risque de survenue d'un IC est plus élevé durant la première année après l'AIT, le RR durant cette période est de 13 à 16, il est moins important quand le territoire de l'artère rétinienne est concerné 40% des IC qui surviennent après un AIT touchent un territoire artériel différent que celui de l'AIT (Mukamal et *al.*, 2005).

### **III-3- Facteurs de risque modifiables moins bien documentés :**

#### **III-3-1- Syndrome métabolique :**

Il est défini selon les critères de l'ATPIII (NCEP, 2001), par l'association de L'obésité abdominale, un taux de triglycérides  $\geq 150\text{mg/dl}$ , un taux HDL  $< 40\text{mg/dl}$  pour les hommes et  $< 50\text{mg/dl}$  pour les femmes, une pression artérielle  $\geq 130/\geq 85\text{mmHg}$  et une glycémie à jeun  $> 110\text{mg/dl}$ .

En Algérie à Constantine, la prévalence selon les critères ATPIII il est de 19,5% chez les hommes et 24,6% chez les femmes. Selon les critères de l'IDF la prévalence globale est de 26,4% (Zaamouche, 2012).

La relation entre le syndrome métabolique et l'IC est retrouvée dans plusieurs études et le risque ratio ajusté est entre 2,10 et 2,47 et un HR de 5,15. Cette relation n'est pas influencée par l'origine ethnique, le sexe ou l'âge (Koren-Morag et al., 2005 ; Chen et al., 2006 ; Kurl et al., 2006 ; Najarian et al., 2006).

#### **III-3-2- Consommation d'alcool :**

La consommation excessive d'alcool augmente le risque de survenu de tout type d'AVC.

#### **III-3-3- Consommation de drogue (toxicomanie) ; (drug abuse) :**

La consommation des drogues potentialise le risque de survenu d'AVC qui touche beaucoup plus le sujet jeune de moins de 45ans. Dans une étude américaine l'abus d'amphétamines entraîne un risque d'AVC hémorragique plus important (OR à 2.33) qu'ischémiques (OR à 2,03) (Mateo et al., 2006).

#### **III-3-4- Ronflement et syndrome d'apnées-hypopnées du sommeil (SAHS) :**

Chez les patients atteints d'un syndrome d'apnée du sommeil d'origine obstructive, le risque d'un premier AVC ischémique est évalué avec un HR=2,52 (Munozetal., 2006 ; Valham et al., 2008).

#### **III-3-5- L'élévation des taux sériques de l'acide urique :**

L'hyper-uricémie est responsable d'une élévation du risque d'AVC ischémique avec un HR de 1.77 (1.10 à 2.83) (Michiel J et al, 2006).

**III-4- Facteurs de risque spécifiques ou particuliers de l'adulte jeune :**

L'authentification de ces facteurs permet au praticien d'entreprendre une prise en charge thérapeutique plus efficace en matière de prévention secondaire.

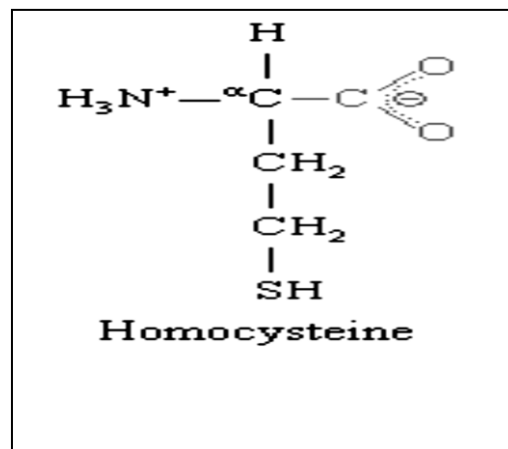
**III-4-1- L'hyperhomocysteinémie :**

L'hyperhomocysteinémie est un FR vasculaire qui favorise le développement de l'athérosclérose.

**III-4-1-1- Structure de l'homocystéine :**

L'homocystéine est un acide aminé synthétisé par toutes les cellules de l'organisme, durant le cycle métabolique de la méthionine qui est un acide aminé essentiel apporté par l'alimentation (Fig. 3) (Demuth et *al.*, 2000 ; Elizabeth et *al.*, 2005).

L'Hcy circule dans le plasma sous deux formes, une forme libre et une forme liée. L'Hcy libre (25-30 %) existe sous deux formes, une forme libre oxydée majoritaire, et une forme libre réduite (1%) qui correspond à l'Hcy proprement dite. La forme libre oxydée est principalement représentée par le disulfide mixte homocystéine-cystéine, par le disulfide Hcy-Hcy qui est appelé homocystine et par l'Hcythiolactone. La forme liée aux protéines, principalement l'albumine, par l'intermédiaire de ponts disulfures réversible ou de ponts peptidiques représente 75 à 80 % de l'Hcy totale. Par convention, l'homocystéine totale représente la somme de toutes ces fractions libres ou liées d'Hcy (Demuth et *al.*, 2000).

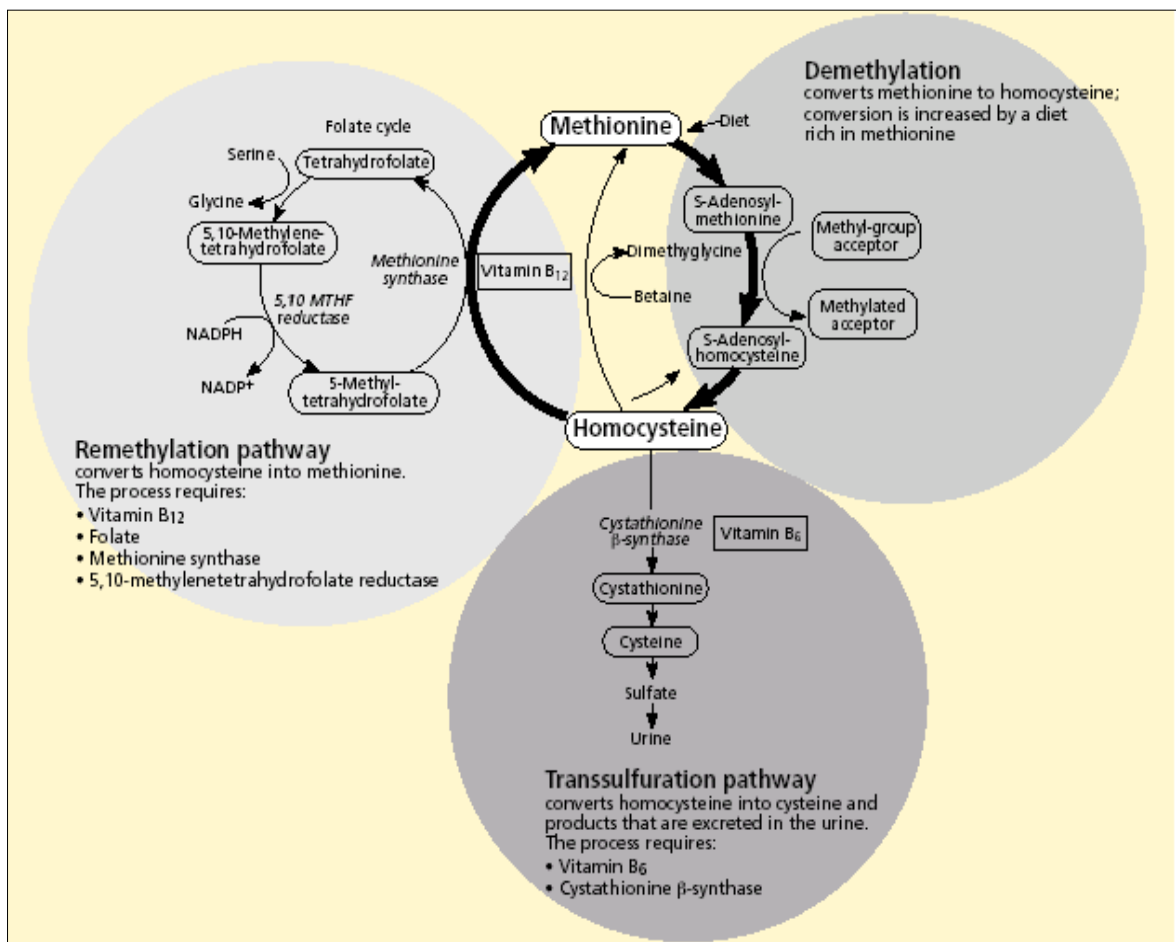


**Figure. 3 :** Structure de l'homocystéine (Zoungas et *al.*, 2006).

## III-4-1-2- Métabolisme de l'homocystéine :

L'Hcy est formée durant le cycle métabolique de la méthionine, ce cycle est initié par la conversion de la méthionine en S-adenosyl-L-méthionine (SAM). La SAM qui est le principal donneur du groupement méthyle dans l'organisme, cède ce groupement pour donner naissance à la S-adenosyl-L-homocystéine qui est hydrolysée par la S-adenosyl-L-homocystéine-hydrolase en adénosine et en homocystéine (Demuth et *al.*, 2000).

L'homocystéine formée est catabolisée par deux voies métaboliques, qui sont essentiellement hépatiques. En cas d'apport protéique excessif ou lorsqu'il existe un besoin accru en cystéine, la voie de la transulfuration est favorisée ; l'Hcy catabolisée en cystathionine puis en cystéine. A l'inverse en cas de déficit protéique, la voie de la reméthylation est favorisée et l'Hcy est recyclée afin de maintenir un pool cellulaire suffisant en méthionine (fig. 4) (Buyschaert et Hermans, 2003).



**Figure. 4:** métabolisme de l'homocystéine (Steven R et Lentz M, 2004).

### **III-4-1-3- Troubles du métabolisme de l'homocystéine :**

#### **III-4-1-3-1- L'hyperhomocystéinémie :**

L'hyperhomocystéinémie est liée à une carence nutritionnelle par défaut d'apport ou d'absorption des vitamines B9, B6 et B12 ou secondaire à des maladies telles l'hypothyroïdie et l'insuffisance rénale chronique ou à une anomalie génétique (ex : le polymorphisme C677T de la MTHFR). Cette défaillance métabolique est essentiellement due à un déficit enzymatique de la cystathionine synthétase et du méthylène - tetrahydrofolate réductase (MTHFR) causée par une des anomalies génétiques (Chabi et Nicodème W, 2009).

Le déficit enzymatique de la MTHFR peut être dû à une variante thermolabile qui résulte d'une mutation ponctuelle au niveau de son gène avec remplacement de la cytosine par la méthionine en position 677 (MTHFRC677T). Le risque des maladies vasculaires dont l'IC secondaires à l'athérosclérose est de 2 à 3 fois plus élevé avec L'hyperhomocystéine. L'augmentation de l'épaisseur intima-media est constatée à partir d'un taux d'homocystéinémie  $>11,7\mu\text{mol/l}$  (Kelemen L et *al.*, 2004).

Une méta-analyse retrouve qu'une augmentation de  $5\mu\text{mol/l}$  d'homocystéine augmente le risque d'AVC de 59% et une réduction de  $3\mu\text{g/l}$  entraîne une réduction du risque d'AVC de 24%. (Wald DS et *al.*, 2002).

Une vitaminothérapie à base de pyridoxine, d'acide folique et de cobalamine entraîne une réduction du taux de l'homocystéine plasmatique, mais son effet préventif pour les AVC ischémiques reste discuté (Hodis H et *al.*, 2009 ; Group, The VITATOPS Trial Study, 2010).

#### **III-4-1-4- Etiologies de l'hyperhomocystéinémie :**

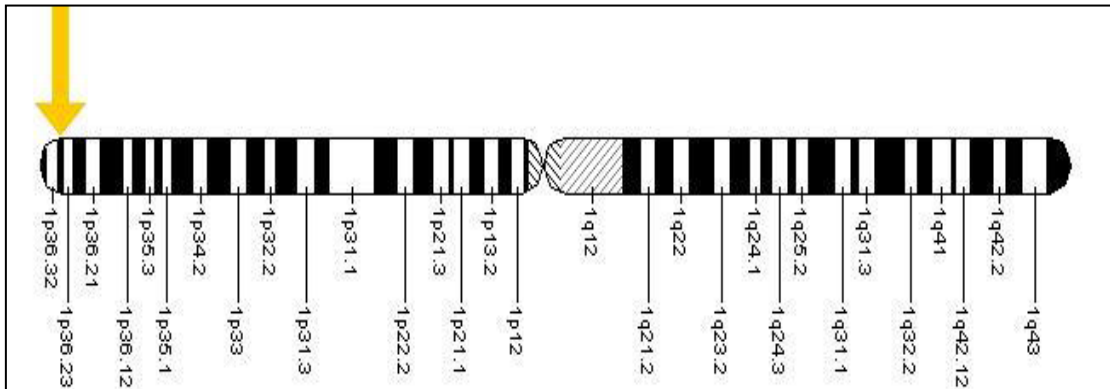
**Tableau. 2** : Etiologie des hyperhomocystéinémies selon les taux plasmatiques (Guilland J et *al.*, 2003).

Etiologie	HHC mineure (12-30 µmol/L)	HHC intermédiaire (30-100 µmol/L)	HHC sévère (>100µmol/L)
Anomalies génétiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Mutation hétérozygote de la MTHFR</li> <li>-mutation hétérozygote de la CBS</li> <li>-polymorphisme de la transcobalamine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-carence en VB12 due à un défaut génétique</li> <li>-mutation hétérozygote de la MTHFR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-mutations homozygote de la CBS</li> <li>-mutation homozygote de la MTHFR</li> </ul>
Anomalies acquises	<ul style="list-style-type: none"> <li>-déficience nutritionnelle en folates VB12, VB6, choline, sérine</li> <li>-apport élevé en méthionine</li> <li>-pathologies : insuffisance rénal</li> <li>cancers, psoriasis</li> <li>hypothyroïdie, diabète</li> <li>iatrogénie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-déficience nutritionnelle en cofacteurs</li> <li>-autres pathologies</li> <li>-traitement par les médicaments</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Déficience nutritionnelle en cofacteurs</li> </ul>

**III-4-1-5- Gène de la MTHFR :**

**III-4-1-5-1- Localisation et structure du gène MTHFR :**

Le gène de la MTHFR est localisé sur le bras court du chromosome 1 en position 36.3 (Fig. 5). Plus précisément le gène est localisé dans la région des paires de bases 11.769.246 jusqu'à 11.788.568 du chromosome 1 (Saffroy R *et al.*, 2005).



**Figure.5:** Localisation du gène MTHFR sur le chromosome 1 (Saffroy R *et al.*, 2005).

### III-4-1-5-2- mutations du gène MTHFR :

Il existe deux polymorphismes courants et bien décrits du gène MTHFR, il s'agit du polymorphisme C677T et C1298A responsables de la synthèse d'une forme thermolabile de la protéine MTHFR. Le variant génétique C677T est associé à des maladies cardiovasculaires, à des anomalies de la coagulation et à des malformations congénitales (Robien K *et al.*, 2003 ; Goyette P *et al.*, 2004).

Plusieurs autres mutations rares ont été associées à une déficience sévère de l'enzyme MTHFR. (Martin Y *et al.*, 2006).

Ces derniers polymorphismes sont moins courants que les deux premiers et leur rôle n'est pas encore bien élucidé (Cassandra L *et al.*, 2002 ; Goyette P *et al.*, 2004).

### III-4-1-5-3- Structure de la protéine de la MTHFR :

Chez l'homme, le produit du gène MTHFR est une protéine catalytique active de 77KDa, c'est la 5,10 méthylène-tétrahydrofolate-réductase (5,10-MTHFR) qui est un homodimère présent dans le cytoplasme. La protéine est composée de 656 acides aminés, possédant un domaine catalytique présentant un site de liaison pour le coenzyme, le FAD (Flavinadeninedinucleotide) et un domaine régulateur où se lie l'inhibiteur allostérique, la

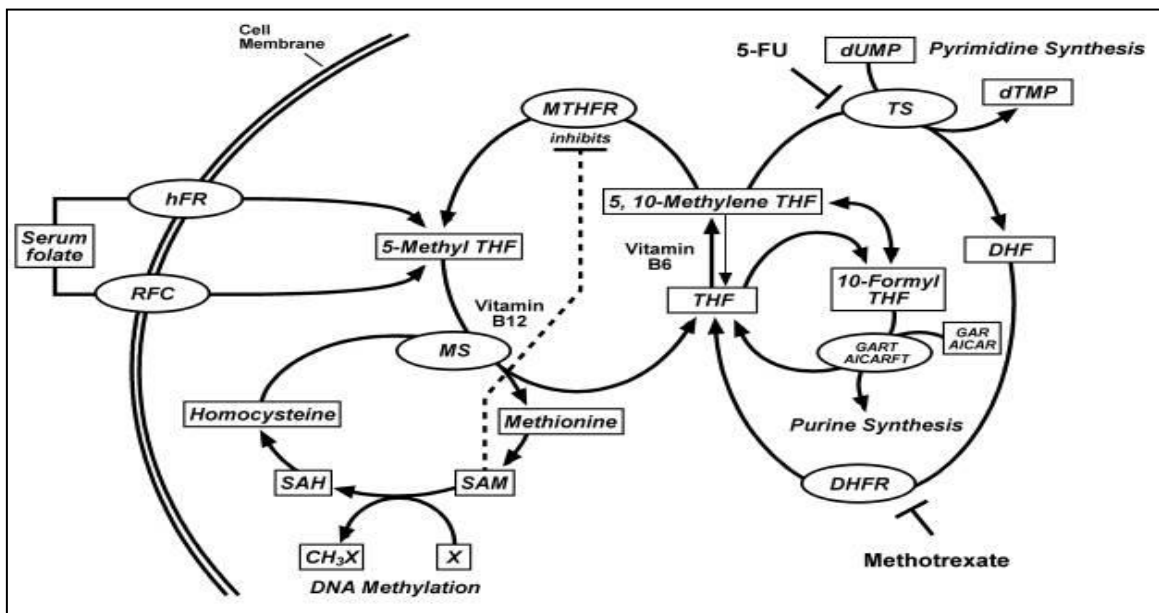


SAM. La protéine s'exprime fortement dans les testicules, modérément dans le cerveau et les reins et faiblement dans les autres tissus. Une iso-forme plus petite de cette protéine, approximativement de 70 KDa, a été trouvée dans certains tissus (Saffroy R et al., 2005).

### III-4-1-5-4- Fonction de la protéine :

La 5,10-MTHFR catalyse la conversion du 5, 10-méthylènetétrahydrofolate (5,10-CH<sub>2</sub>-FH<sub>4</sub>) en 5-méthyltétrahydrofolate (5-CH<sub>3</sub>-FH<sub>4</sub>), qui est la forme biologique majeure des folates et la principale source du carbone nécessaire pour la conversion de l'homocystéine en méthionine (Saffroy R et al., 2005).

Cette conversion est très importante pour la biosynthèse des nucléosides, la méthylation de l'ADN, et ainsi le métabolisme de l'homocystéine. Le processus métabolique de la 5,10-MTHFR dépend de plusieurs activateurs et inhibiteurs dont la S-adénosyl méthionine (SAM) est un inhibiteur allostérique et le FAD un coenzyme (Lorenzo D et al., 2000). Une activité normale de la protéine MTHFR maintient un pool adéquat en folates circulants et prévient l'augmentation des concentrations de l'homocystéine. Contrairement une activité diminuée de la protéine induit une diminution des niveaux des folates, une diminution de la biodisponibilité de méthionine ainsi qu'une augmentation des concentrations de l'homocystéine (Fig.6) (Saffroy R et al., 2005).



**Figure. 6** : Fonction de la protéine MTHFR (Saffroy R et al., 2005).

### **III-4-1-5-5- La mutation C677T :**

Un variant thermolabile du gène MTHFR corrélé avec des concentrations modérément élevées de l'homocystéine. Ce variant est dû à la mutation C677T du gène MTHFR qui correspond à une conversion d'une cytosine en une thymine au niveau de l'exon 4 du gène MTHFR, transmise de façon autosomique récessive (Cortese C et *al.*, 2001 ; Cassandra L et *al.*, 2002 ; Robien K et *al.*, 2003).

Cette mutation se traduit par une substitution d'une alanine en une valine en position 222 de la protéine MTHFR et se situe dans le domaine catalytique de l'enzyme au niveau du site de liaison avec le cofacteur Flavine Adénine Di-nucléotide (FAD). La protéine résultante de ce polymorphisme présente une activité enzymatique réduite à 37°C et plus, pour cela la protéine est souvent appelée thermolabile. In vitro il a été démontré que la mutation C677T réduit l'activité enzymatique de la protéine MTHFR jusqu'à 70% chez les individus homozygotes (TT) et 40% chez les individus hétérozygotes (CT) (Robien K et *al.*, 2003).

### **III-4-1-5-6- La mutation C677T et l'hyperhomocystéinémie :**

Il est décrit que le polymorphisme C677T du gène de la MTHFR est associé à des concentrations élevées d'Hcy dans la voie de la reméthylation de l'Hcy, le groupement méthyl est apporté par le 5, méthylènetétrahydrofolate qui est sous la dépendance de la 5,10MTHFR. La mutation C677T du gène MTHFR engendre une diminution de l'activité enzymatique et une augmentation de la thermolabilité de la protéine MTHFR et ainsi perturbe l'apport du groupement méthyl ; nécessaire pour la reméthylation de l'Hcy en méthionine et donc sera responsable d'une augmentation des taux d'Hcy. La forme hétérozygote s'observe chez 43 % de la population et s'accompagne d'une hyperhomocystéinémie modérée méthylène-tétrahydrofolate-réductase (MTHFR) ou de degré intermédiaire. La forme homozygote (677TT) s'observe chez 10% de la population et entraîne une hyperhomocystéinémie sévère et des complications vasculaires redoutables (Födinger M et *al.*, 2006).

### **III-4-1-5-7- Le polymorphisme A1298C :**

Il s'agit d'une mutation résultant en un glutamate au lieu d'une alanine, au niveau du codon 429 (E429A) de la protéine MTHFR ; la protéine résultante est caractérisée par une diminution modérée de son activité enzymatique (60%). Contrairement aux individus avec la mutation C677T, les homozygotes et les hétérozygotes pour A1298C ne présentent pas des concentrations élevées en homocystéine, ni des concentrations basses en folates. L'association des deux variantes génétiques C677T et A1298C chez les mêmes sujets présente un profil similaire à celui présent chez les (MTHFR) homozygotes C677T avec élévation des concentrations d'homocystéine et une diminution des concentrations en folates (Robien K et *al.*, 2003).

La présence simultanée des deux variantes génétiques, le C677T et C1298A, est associée à des maladies cardiovasculaires, à des anomalies de la coagulation et à des malformations congénitales (Cassandra L et *al.*, 2002 ; Goyette P et *al.*, 2004).

### **III-4-1-5-8- Autres polymorphismes du gène MTHFR :**

Un défaut d'activité de la protéine 5,10 MTHFR avec une activité résiduelle est dû à plusieurs autres polymorphismes, la majorité d'entre eux sont découverts chez seulement une ou deux familles, il s'agit des polymorphismes T1317C, G1793A, T1081C, A983G, G1027T, T1084C et T1711C. Certains de ces polymorphismes ont été décrits en association avec le polymorphisme C677T et ceci diminue l'activité enzymatique de la protéine MTHFR de façon remarquable, alors que d'autres n'altèrent pas la séquence des acides aminés et leur rôle n'est pas bien décrit (Tonetti C et *al.*, 2000 ; Robien K et *al.*, 2003).

### **III-4-2- La migraine :**

La migraine est reconnue comme FR des AIC depuis plusieurs années et surtout chez les femmes de moins de 35 ans avec un RR de 2,16, il est à 2,76 chez les femmes de moins de 45ans, il est majoré avec l'utilisation des contraceptifs oraux (RR= 8,72(5,05 à 15,05 IC=95%) (Etminan M et *al.*, 2005 ; Kurth T et *al.*, 2008).

### **III-4-3- La contraception orale (CO) :**

L'incidence des accidents vasculaires cérébraux ischémiques chez les femmes jeunes est estimée à 0,9 à 10 /100000h/an. Le risque cérébro-vasculaire et surtout l'AIC est plus important avec les contraceptifs oraux de première et de deuxième génération, l'OR est de 2,75 (Gillum L et *al.*, 2000 ; Chan Wet *al.*, 2004).

### **III-4-4- Grossesse et ischémie cérébrale :**

La grossesse est un état physiologique qui peut augmenter le risque d'AVC surtout en période du péri-partum (Lanska DJ et *al.*, 2000 ; Salonenross et *al.*, 2001).

Les AVC sont la cause de plus de 12% de l'ensemble de la mortalité maternelle, (Treadwell S D et *al.*, 2008).

## **IV- Mécanismes étiopathogéniques et physiopathologie des ischémies cérébrales :**

### **IV-1- Mécanismes étiopathogéniques des IC :**

#### **IV-1-1- Mécanismes occlusifs :**

L'occlusion d'une artère cérébrale peut être due à plusieurs phénomènes : la thrombose et/ou l'embolie à distance, ainsi que d'autres anomalies artérielles ou hématologiques.

#### **IV-1-1-1- Phénomène thrombo-embolique :**

Ce mécanisme concerne surtout les AIC du sujet âgé alors qu'il est en deuxième position dans l'IC du sujet jeune. Les embolies sont d'origine cardiaque ou d'une lésion de la paroi des artères cervico-encéphalique ou de l'aorte (Wang TJ et *al.*, 2003).

#### **IV-1-1-2- La lipohyalinose :**

Conséquence de l'hypertension artérielle, elle entraîne une perte de l'élasticité de la paroi des artérioles de moins de 200µm. Ce processus pathologique se situe au-delà des embranchements artériels et l'artériole peut être occluse par un thrombus local ou des micro-embolies (Wang TJ et *al.*, 2003).

### **IV-1-1-3- Autres mécanismes occlusifs :**

La dissection des artères cervicales ou intracrâniennes est une des premières causes des IC du sujet jeune.

### **IV-1-2- Mécanisme hémodynamique :**

La réduction du débit sanguin cérébral peut résulter d'une sténose serrée d'une artère principale telle l'artère carotide interne ou d'une artère intracrânienne comme l'artère cérébrale moyenne (hypo perfusion focale) (Dr.Fekraoui, 2013).

#### **IV-1-2-1- Hypo-perfusion focale :**

Elle est la conséquence souvent d'une sténose extra crânienne de la carotide interne de plus de 70% ou d'une lumière résiduelle <2mm (Dr.Fekraoui, 2013).

#### **IV-1-2-2- hypoperfusion globale :**

Une réduction du débit sanguin cérébral secondaire à une diminution globale de la perfusion systémique entraîne des IC dans les zones jonctionnelles, Cette hypo perfusion cérébrale peut résulter d'une hypotension aigue, d'une insuffisance cardiaque sévère, d'un arrêt cardiaque prolongé ou d'une Hyperviscosité sanguine (hématocrite élevée) (Dr.Fekraoui, 2013).

### **IV-2- Physiopathologie des AVC ischémiques :**

La physiopathologie de l'ischémie cérébrale ainsi que les mécanismes de l'obstruction artérielle, qui sont à l'origine de l'IC, n'ont pas de spécificité chez le sujet adulte jeune.

#### **IV-2-1- Concept de l'unité neuro-vasculaire :**

Depuis plus d'une décennie une nouvelle conception de la physiopathologie de l'ischémie cérébrale est adoptée par la communauté scientifique. Elle repose sur les données récentes de la régulation locale du débit sanguin cérébral, qui se fait selon une organisation appelée unité neuro-vasculaire, constituée par une connexion des différents éléments (Wang X et *al.*, 2001):

- Les cellules endothéliales des capillaires
- Membrane basale (basal lamina)
- les protéines tissulaires de la matrice extracellulaire (tissue matrix proteins)
- Les astrocytes

- Les cellules micro gliales
- Le neurone
- Les microcytes
- Les oligodendrocytes

La régulation du débit sanguin local dépend de l'état fonctionnel des neurones.

Dans l'ischémie cérébrale, une cascade d'événements entraîne une perturbation du fonctionnement de l'unité neuro-vasculaire et une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique. Le signal précurseur est le stress oxydatif associé à l'interaction des plaquettes et /ou les neutrophiles qui entraînent l'activation des métalloprotéinases de la matrice extracellulaires (MMPs : matrix métalloprotéinases). L'activateur du plasminogène (PA) et d'autres protéases entraînent la dégradation de la matrice et l'ouverture d'une brèche dans la barrière hémato encéphalique qui augmente sa perméabilité, à travers laquelle un infiltrat inflammatoire passe et majore les lésions tissulaires cérébrales (Dr.Fekraoui, 2013).

### **IV-2-2- Physiopathologie de l'ischémie cellulaire :**

La mort cellulaire par ischémie est tributaire du débit sanguin cérébral. A l'état normal le débit sanguin cortical moyen est de 50ml/100g/min, entre 10ml/100g/min et 22ml /100g/min il entraîne l'abolition de l'activité synaptique et des potentiels somesthésiques de façon réversible, par contre l'intégrité physique des cellules neuronales et les gradients ioniques de la membrane cellulaire sont conservés. Un débit cortical >22ml préserve le tissu cérébral et évite la nécrose, entre 10 et 22 ml/100g/mn il entraîne un état d'ischémie avec perte de fonction neuronale constituant une zone appelée la pénombre ischémique. La neuro-imagerie et notamment l'IRM de diffusion et de perfusion permet de mesurer le volume de cette zone par un rapport appelé Perfusion-Diffusion Mismatch. Cette zone peut être récupérée si le débit sanguin est rétabli par la thrombolyse (Chelsea S et al., 2004).

### **IV-2-2-1- Excitotoxicité et déséquilibre ionique :**

L'ischémie est responsable d'une carence énergétique cellulaire entraînant une importante perturbation et même une défaillance de la pompe Na-K ATPase dépendante.

La perte ionique cellulaire entraîne la libération des neurotransmetteurs et l'inhibition de la recapture des neuromédiateurs excitateurs tel le glutamate (Wang X *et al.*, 2001).

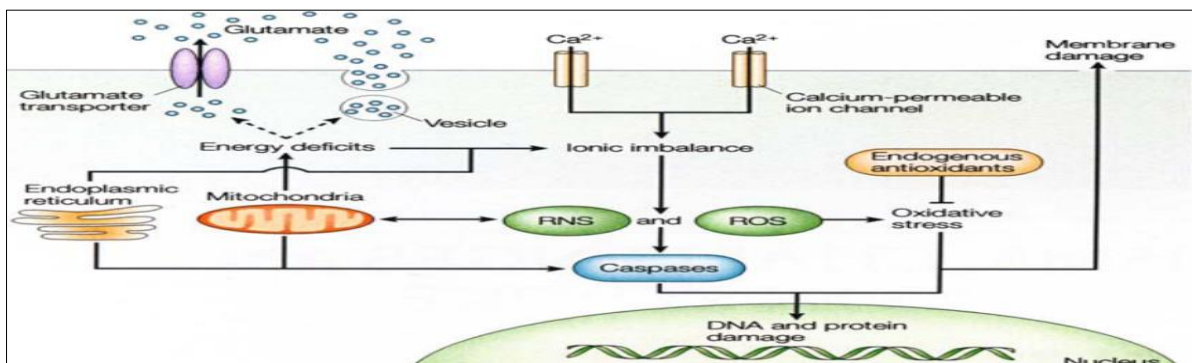
Le glutamate agissant sur les récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) et AMPA ( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique) favorise l'influx excessif du calcium à l'intérieur du neurone. Le calcium active les phospholipases et les protéases qui dégradent les protéines membranaires et entraîne la perte de l'intégrité de la membrane cellulaire (Wang X *et al.*, 2001).

### IV-2-2-2- Le stress oxydatif et nitratif :

Les radicaux libres sont normalement produits par les mitochondries pendant le transport d'électrons. Après une ischémie, des niveaux élevés de calcium intracellulaire, de  $\text{Na}^+$ , et de l'ADP stimulent excessivement la production mitochondriale d'oxygène radicalaire qui peut être particulièrement nocif pour le cerveau lésé car les niveaux des enzymes anti oxydantes endogènes neutralisantes (la super oxyde dismutase (SOD), catalase, glutathion, les vitamines anti-oxydantes) ne sont pas assez élevés (Kroemer G et Reed JC, 2000).

### IV-2-2-3- L'apoptose :

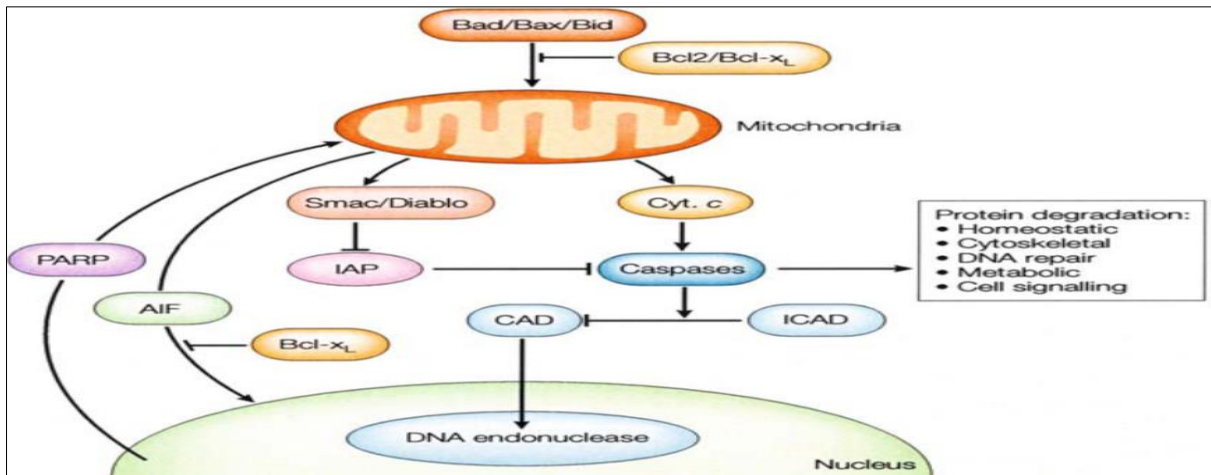
L'apoptose, ou mort cellulaire programmée est caractérisée histologiquement par des cellules positives pour le marqueur terminal-deoxynucleotidyl-transférase médié par l'UTP « terminal-deoxynucleotidyl-transférase-mediated dUTP nick end labeling (TUNEL) » et qui présentent une fragmentation de leurs ADN (L. Hirt M *et al.*, 2005 ; Aneesh B *et al.*, 2010).



**Figure.7:** principaux mécanismes de la mort cellulaire après une ischémie (Hirt M *et al.*, 2005).



Une ischémie Légère induit la mort cellulaire apoptotique plutôt que la nécrose. L'apoptose se produit par la voie des caspases ainsi que par la voie caspase-indépendante (Fig.7 et 8). Elles sont présentes dans le cerveau adulte, mais en particulier au niveau des cellules cérébrales du nouveau-né et spécialement les neurones. L'apoptose se produit principalement dans la zone de pénombre ischémique plutôt que dans le cor de l'ischémie où les niveaux d'ATP sont épuisés rapidement (Hirt M et al., 2005).



**Figure. 8:** Mécanisme de l'apoptose lors de l'ischémie cérébrale (Hirt M et al., 2005).

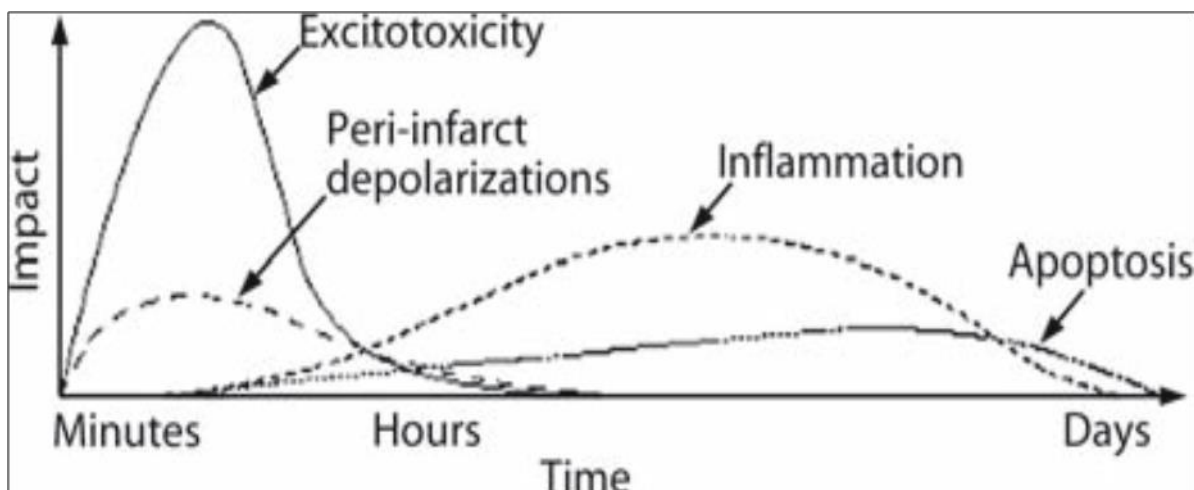
#### IV-2-2-4- L'inflammation :

L'inflammation est étroitement liée à l'apparition de l'AVC, et à des lésions tissulaires ischémiques. Le risque d'IC augmente en présence de taux élevés des marqueurs sérologiques de l'inflammation (CRP, VS, l'interleukine-6 et TNF). La lésion cérébrale ischémique liée à l'AIC déclenche des cascades inflammatoires dans le parenchyme cérébral et amplifie les dommages tissulaires (WHO, 2011).

#### IV-2-2-5- La dépolarisation péri-infarctus :

Après une IC, une dépolarisation du tissu cérébral apparaît ; joue un rôle essentiel dans l'extension de la pénombre et le passage du parenchyme cérébral adjacent vers l'infarctus. La dépression corticale propagée (*Cortical spreading depression (CSD)*) ; La CSD est une onde d'activité électrochimique qui s'auto-propage à travers les tissus neuronaux provoquant ainsi une dépolarisation cellulaire prolongée et une dépression de l'activité électrique neuronale (Fig. 9) (Hartings JA et al., 2003).





**Figure. 9 :** La répartition temporelle de la survenue des différents mécanismes aboutissant à la mort cellulaire (Aneesh B et *al.*, 2010).

#### IV-3- La fréquence de différentes causes des IC chez le sujet jeune :

**Tableau. 3 :** Différentes étiologies chez l'adulte jeune entre 16 et 49 ans (Registre des AVC du sujet jeune d'Helsinki) (Jukka P et *al.*, 2009).

CATEGORIES ETIOLOGIQUES SELON TOAST CLASSIFICATION	Fréquence (%)
1 .ATHEROSCLEROSE DES ARTERES DE GROS DIAMETRE	7,5
2. CARDIOEMBOLIQUE	19,6
3. PATHOLOGIE DES PETITS VAISSEAUX	13,8
4. AUTRES CAUSES DETERMINEES	26,0
5a. MULTIPLE POSSIBLE ETIOLOGIE	2,1
5b. ETIOLOGIE INDETERMINEE AVEC BILAN EXHAUSTIF	22,4
5c. ETIOLOGIE INDETERMINEE AVEC BILAN INCOMPLET	8,5

### IV-4- Répartition des étiologies des IC selon la classification de TOAST :

**Tableau. 4** : Répartition selon les catégories étiologiques de TOAST10172 de la cohorte hospitalière (Dr.Fekraoui, 2013).

	athérosclérose	cardiaque	lacune	autres causes	cause indéterminée	multiples causes	total
Homme	19	42	17	32	41	3	154
Femmes	9	42	35	40	80	6	212
Total	28	84	52	72	121	9	366

### IV-5- Les étiologies des IC du sujet jeune :

**Tableau. 5** : Catégories étiologiques dans la classification de Baltimore (Henner et al, 2009).

Catégorie étiologique	Causes
1. Athérosclérose des artères de gros diamètre	Sténose Intracrânienne ou extra crânienne hémodynamiquement significative ou présence d'une plaque avec thrombus intra-luminale objectivé par angiographie ou examen non invasif(Doppler)
2. Vasculopathie non liée à l'athérosclérose	une dissection, une vascularite, dysplasie fibro-musculaire ou autre vascularite spécifique
3. infarctus lacunaire	Lésion profonde d'infarctus <15mm objectivée par une imagerie (TDM ou IRM) ou imagerie normale avec syndrome lacunaire clinique

## Chapitre 1 : Analyse Bibliographique.

4. Embole d'origine cardiaque	FA, IDM récent <de 6 semaines, akinésie cardiaque segmentaire, thrombus intracardiaque, endocardite avec végétation valvulaire, prothèse valvulaire, tumeurs intracardiaques, cardiomyopathie dilatée, embolie paradoxale avec thrombose veineuse profonde, valvulopathie, FOP et Anévrysme du septum inter auriculaire
5. Autres causes	Hématologique, immunologique, les coagulopathies (thrombocytémie, polycythémie, déficit en inhibiteur de coagulation, APL), CADASIL, autres causes documentées
6.AIC migraine(migrainous stroke)	AIC survenant au cours de la crise migraineuse ou immédiatement après
7. Contraception ou oestrogène exogène	En l'absence d'autre cause
8. AIC a l'utilisation de drogue	L'AIC survient <48h après la consommation ou utilisation de la drogue ou la présence d'une preuve biologique (toxicologique) de consommation
9. Cause indéterminée	bilan exhaustif des étiologies des AIC négatif

## **Chapitre 2 :**

# **Matériel et Méthodes**

## PATIENTS ET METHODES

Nous avons réalisé une étude transversale à visé étiologique avec cas témoins, réalisée entre le 15 février et le 15 juin 2014 au niveau du Service de neurologie du CHU de Constantine CHU-C.

### I- Population :

#### I-1- Le groupe d'étude :

Il est représenté par les cas de patients jeunes atteints d'IC hospitalisés au service de neurologie du CHUC ou suivis en consultation de neuro-vasculaire.

#### I-2- Le groupe cas témoins :

Il est constitué par des jeunes indemnes d'IC tirés de la population générale pris selon la méthode de sondage aléatoire stratifié concernant la tranche d'âge 18 à 50ans.

#### I-3- Calcul de la taille de l'échantillon :

Le caractère étudié est qualitatif ; est la formule utilisé est la suivante :

$$n = 1,96^2 \times pq / i^2 = 3,84 \times 0,12 \times 0,88 / 0,004 = 101,42$$

Vu que les IC sont relativement rare chez le sujet jeune (13,4cas/100000h) et les contraintes de temps et le type de notre étude (transversale à visé étiologique) nous avons recruté tous les patients qui se sont présenter à la consultation de neuro-vasculaire où hospitalisés au service de neurologie du CHU-C durant cette période.

Nous avons choisi un intervalle de confiance de 95% avec une précision de 0,02.

### II- Recrutement de la population :

#### II-1- Recrutement des patients :

Afin de regrouper les éléments de notre échantillon, nous avons effectués un stage pratique au sein service de neurologie au niveau du CHU-C et dans les

consultations périphériques. L'étude que nous avons entreprise regroupe 40 sujets algériens présentant une ischémie cérébrale (IC).

- **Critères d'inclusions des patients :**
  - ✓ Des patients atteints l'IC récent confirmé par imagerie (TDM, IRM), diagnostiqué par des neurologues.
  - ✓ l'âge  $\geq 18$  et  $\leq 50$ ans.
- **Critères d'exclusion des patients :**
  - ✓ Nous avons, exclu de notre étude, tous les patients avec autres type d'AVC.
  - ✓ Sujets refusant de faire le prélèvement.
  - ✓ âge  $\leq 18$ ans et  $\geq 50$ ans.

### II-2- Recrutement des témoins :

Les sujets témoins sains sont en nombre de 61, recrutés à partir de la population générale.

- **Critères d'inclusion :**
  - ✓ Absence d'IC ou AIT ou un infarctus de myocarde IDM dans les antécédents, âgés entre 18 et 50ans.
- **Critères d'exclusion :**
  - ✓ Sujets présentant des antécédents personnels de maladies cardiovasculaires (IDM, AVC).
  - ✓ Sujets sous traitement médical (vitaminothérapie ; B6, B9, B12).

### III- Méthodologie :

#### III-1- Questionnaire :

- **Questionnaires des patients :**

Etablissement d'une fiche spéciale pour un questionnaire des patients (annexe1) clinique comprenant toutes les données nécessaires est établi pour la population d'étude. Tous les renseignements nécessaires sont

enregistrés dans ce questionnaire après une consultation du dossier médicale du malade et un interrogatoire du patient réalisé par nous-même.

- **Questionnaires des témoins :**

Prise des gens jeunes selon notre choix d'étude au hasard ; au niveau de notre faculté de biologie, dans un institut d'étude professionnel, membre de la famille et des voisins.

Etablissement d'une fiche spéciale pour un questionnaire des témoins (annexe2) comprenant toutes les données nécessaires est établi pour la population d'étude. Tous les renseignements nécessaires sont enregistrés dans cet interrogatoire du témoin réalisé par nous-même.

### **III-2- Paramètres anthropométriques :**

Effectués par nous-mêmes lors du questionnaire.

- ✓ mesures de périmètre abdominale (PAB) ou tour de taille (TT) (annexe 3).
- ✓ mesure de poids par une pèse Personne (microlife) (annexe 4).
- ✓ mesure de taille par une toise (annexe 5).

### **III-3- Prélèvement sanguin :**

Le prélèvement sanguin est programmé avec le patient ou le témoin lors de la première consultation.

Les sujets doivent être à jeun (jeun de 12 heures) - Tous les prélèvements s'effectuent avec pose de garrot - Nous prélevons les sujets en position semi- assise. Au niveau du service de neurologie CHU-C ; Les prélèvements sont réalisés dans deux tubes : EDTAK3E (6 à 10ml) pour l'extraction d'ADN, et un tube hépariné (4ml) pour le dosage des paramètres biochimiques.

Le tube héparine (4ml) est centrifugé à 4000 tr/mn pendant 10 mn le jour même du prélèvement, le sérum est divisé en deux tubes secs étiquetés pour

le dosage des paramètres lipidiques et le dosage de l'homocystéine au sein du laboratoire de biochimie CHU-C.

### **III-4- Enregistrement :**

Tous les prélèvements recrutés sont étiquetés soigneusement, portant le nom et prénom des sujets associés à la numérotation (1, 2, 3, 4...) sur chaque questionnaire, est mentionnés le numéro de dossier et le lieu de prélèvement, ainsi que le numéro d'enregistrement de chaque sujet correspondant à celui sur notre registre.

### **III-5- Méthode de dosage des différents paramètres biologiques :**

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

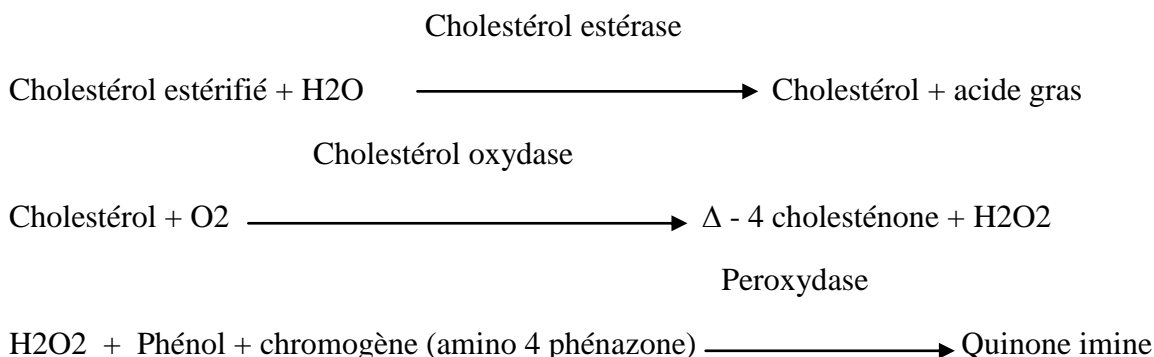
#### **III-5-1- Le dosage des paramètres lipidiques :**

Un bilan lipidique comprenant le dosage du cholestérol total (CT), triglycéride (TG), Cholestérol HDL (HDL-C) et Cholestérol LDL (LDL-C) qui ont des valeurs normales spécifiques à la machine (annexe6) ce dosage a été réalisé de la manière suivante :

##### **❖ Dosage du cholestérol total :**

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

##### **Principe :**





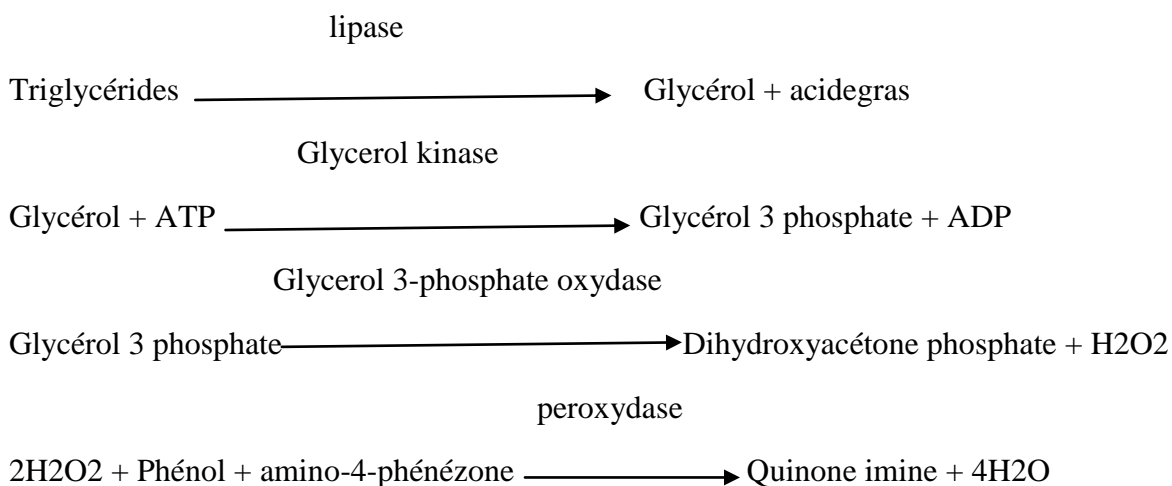
L'intensité de la coloration de la quinone imine mesuré à 500 nm, est directement proportionnelle à la quantité de cholestérol présente dans l'échantillon du sérum.

❖ **Dosage des triglycérides :**

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

**Principe :**

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



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

❖ **Dosage du cholestérol HDL :**

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

❖ **Dosage du cholestérol LDL :**

Le dosage se fait selon une méthode de calcul directe par la formule de Friedwald à condition que les valeurs des TG soient inférieures à 3.5 g/l. La formule de Friedewald:

$$\text{LDL-C} = \text{CT} - [(\text{TG}/5) + \text{HDL-C}]$$

### **III-5-2- Dosage de l'homocystéine :**

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

Dans notre travail, le dosage de l'homocystéine total a été fait selon la technique immuno-chimiluminescente effectué par l'analyseur IMMULITE 2000 (Ref : L2KH02 08-02-2013). Le principe du test est immunodosage par compétition. Le test inclut une étape préliminaire Peroxydase manuelle de prétraitement des échantillons. L'homocystéine des échantillons est séparée des protéines de liaison et convertie en S adénosyl homocystéine (SAH) après une incubation de 30 mn à 37°C en dehors du système et en présence de S adénosyl-L-Hcy Hydrolase et de dithiothreitol (DTT). L'échantillon prétraité et l'anticorps anti SAH marqué à la phosphatase alcaline sont introduits simultanément dans l'unité test qui contient une bille de polystyrène recouverte de SAH. Pendant une incubation de 30 mn, le SAH provenant de l'échantillon prétraité entre en compétition avec le SAH fixé pour se lier à l'anticorps anti-SAH marqué à la phosphatase alcaline. Le conjugué non lié est éliminé par lavage et séparé par centrifugation. Le substrat est ajouté et la procédure continue comme décrite pour les immunodosages classiques.

Les valeurs normales de l'Hcy sont spécifiques à la machine (annexe6).

Cycles d'incubation : 2×30min 2 positions d'incubation par dosage.

1 godet pour le prétraitement ; 1 godet pour la réaction immunologique.

Cycle1 : libération de l'Hcy liée et transformation en SAH.

Cycle2 : réaction immunologique.

Volume nécessaire 15µl de plasma ou de sérum

Conditions de conservation : 14jours à 2-8°C ou 6mois à -20°C.

### **III-6- Etude moléculaire :**

Notre étude moléculaire s'est effectuée selon deux étapes :

#### **III-6-1- Extraction d'ADN :**

L'étape d'extraction d'ADN suivit d'un génotypage de la MTHFR.

##### **• Principe :**

L'ADN de chaque patient est extrait à partir de leucocytes du sang périphérique recueillis sur tube EDTA, suivant la technique au NaCl. Ainsi les leucocytes sont séparés du sang total par lyse hypotonique et traités ensuite par un détergent (SDS) et une protéinase K. L'ADN nucléaire est libéré dans le milieu et les protéines qui lui sont associés sont digérées et éliminées par précipitation au NaCl. La pelote est formée dans le surnageant par précipitation avec l'éthanol. L'ADN est solubilisé en phase aqueuse par Tris EDTA 10 :1 (annexe 7).

##### **• Détermination de la pureté et de la concentration d'ADN :**

-Détermination de la pureté :

260 nm et 280 nm sont respectivement les longueurs d'onde d'absorption des acides nucléiques et des protéines. Le rapport de la DO à 260 nm sur la DO à 280 nm est utilisé pour s'assurer de la pureté d'ADN de tout contaminant d'ADN soit protéine ou ARN. - Ce rapport (DO260/DO280) doit être compris entre 1.6 et 2 pour que l'ADN soit suffisamment pur - Si ce rapport est supérieur à 2 ( $DO_{260}/DO_{280} > 2$ ) cela veut dire que l'ADN est contaminé par les ARN - Si ce rapport est inférieur à 1.6 ( $DO_{260}/DO_{280} < 1.6$ ), cela veut dire que l'ADN est contaminé par les protéines. Si l'ADN est contaminé il faut procéder à la réextraction d'ADN pour un bon usage et un bon résultat dans l'étape suivante de la PCR. Enfin L'ADN pur est conservé à +4°C jusqu'à utilisation.

-Détermination de la concentration :

A 206 nm une unité de densité optique correspond à :

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

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

$[C] (\mu\text{g} / \text{ml}) = \text{facteur de dilution} \times \text{DO}_{260} \times 50 \mu\text{g} / \text{ml}$   $[C] (\mu\text{g} / \text{ml}) = \text{DO} / \Sigma L \times \text{Vol total} / \text{vol d'ADN}$  Donc le facteur de dilution est égal à : Vol total / vol d'ADN, considérant que l'ADN est dilué au 1/100 ème donc le facteur de dilution est égal à 100 (1000 du volume total /10 volume d'ADN).

### **III-6-2- Génotypage de la MTHFR :**

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

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

### **III-6-3- Amplification par PCR (Polymérase Chaîne Réaction) :**

La PCR est une méthode de biologie moléculaire permettant d'amplifier des séquences d'ADN cibles et définies (l'Amplicon) en plusieurs millions d'exemplaires. La PCR est une réaction en chaîne qui consiste à effectuer des cycles successifs d'amplification, au cours desquels deux amorces dirigent l'amplification du fragment d'ADN double brin qu'elles encadrent. Un cycle d'amplification est composé de trois étapes : dénaturation, hybridation et élongation. Avant de procéder à notre PCR, nous avons préparés un mix de PCR (ou milieu réactionnel) comprenant des désoxyribonucléotides triphosphates (dNtp 2.5mM), une enzyme d'amplification in vitro (Taq polymérase), un environnement réactionnel (tampons, MgCl<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O) et deux amorces oligonucléotidiques (Annexe 8). Les amorces utilisées sont:

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

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

Après avoir préparé le mix de la PCR, nous avons pris 49µl de ce mélange avec 2 µl d'ADN pour chaque tube. Ensuite le déroulement des cycles de la PCR a été assuré par le

thermocycleur (techne Genius) et les conditions d'amplification étaient comme suit : une dénaturation initiale à 94 °C pendant 5 minutes, suivie de 30 cycles de PCR, comprenant chacun une dénaturation à 94 °C, une hybridation à 65 °C et une élongation à 72 °C et enfin une élongation finale à 72°C pendant 10 minutes (Tab.6).

**Tableau. 6 :** Déroulement des cycles de la PCR dans le thermocycleur.

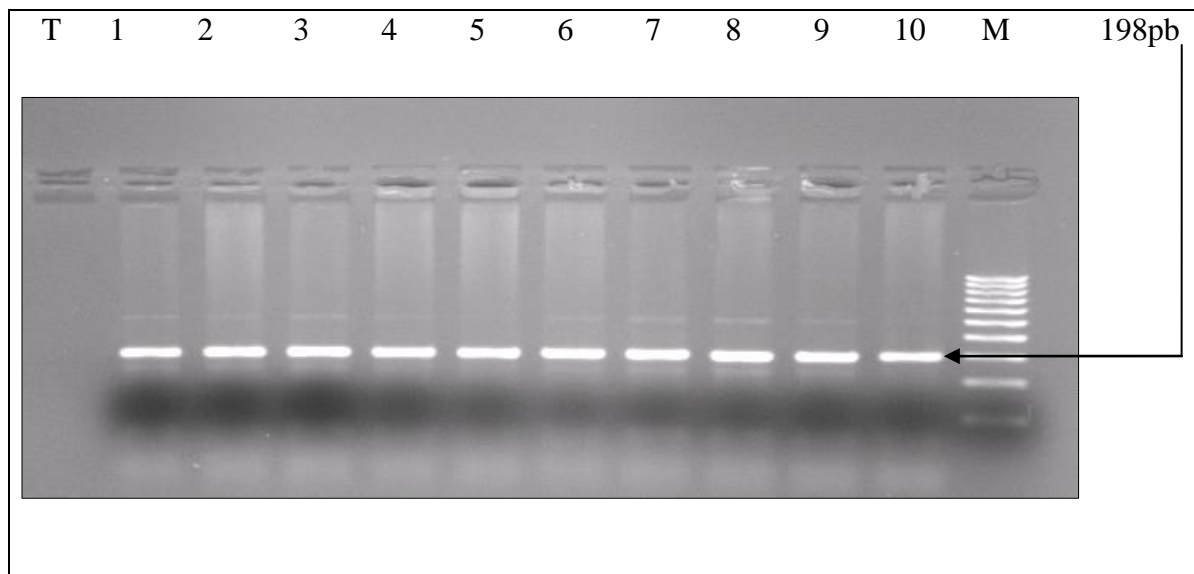
Nombre de cycles	étapes	Température	durée
X 1	Dénaturation	94	5min
X 30	Dénaturation	94	30s
	Hybridation	65	30s
	Elongation	72	40s
		72	10min
		4	5min-24h

Le contrôle de la PCR s'effectue par une électrophorèse sur un gel d'agarose 1.5 % (1.5g d'agarose et 100 ml du TBE 1X) additionné de 10 µl du BET (Bromure d'éthidium) (Annexe 9). Le gel est déposé sur une plaque d'une cuve horizontale. Dans chaque puit du gel, nous déposons 10 µl d'amplificat en présence de 3 µl du colorant Bleu de Bromophénol (BBP) qui permet de suivre le front de migration. Parallèlement un échantillon sans ADN (blanc), est inclus dans la série à amplifier et sert de control négatif. Le dépôt se fait du côté cathode et le système est soumis à une migration sous un courant de 60 à 120 volts pendant 45 mn. Après la migration, le gel est soumis au rayon UV. Les molécules de bromure d'éthidium fixées aux ADN émettent une lumière visible et photographiable et permettent de visualiser les fragments amplifiés sous forme de bandes fluorescents de même taille (Fig.10). Ce control permet aussi de vérifier si une éventuelle contamination de l'ADN est survenue au cours de la PCR grâce au puit contenant le blanc.

### **III-6-4- Digestion des produits de PCR :**

Les produits de la PCR sont soumis à une digestion enzymatique par l'enzyme de restriction HinfI. Pour cela nous préparons une quantité d'un mix pour digestion selon le nombre des amplificats à être digérés + 1. Ce mix contient un tampon, H<sub>2</sub>O, l'enzyme de restriction HinfI et la BSA (Bovine serum albumine) (Annexe 10). Nous prenons 10 µl du

mix pour digestion et 30  $\mu$ l du produit de PCR. Le tout est incubé pendant une nuit dans un bain marie à 37°C. Après incubation nous concentrons les ADN digérés au speed -vac (System ISS 40-SAranta) pendant quelques minutes.



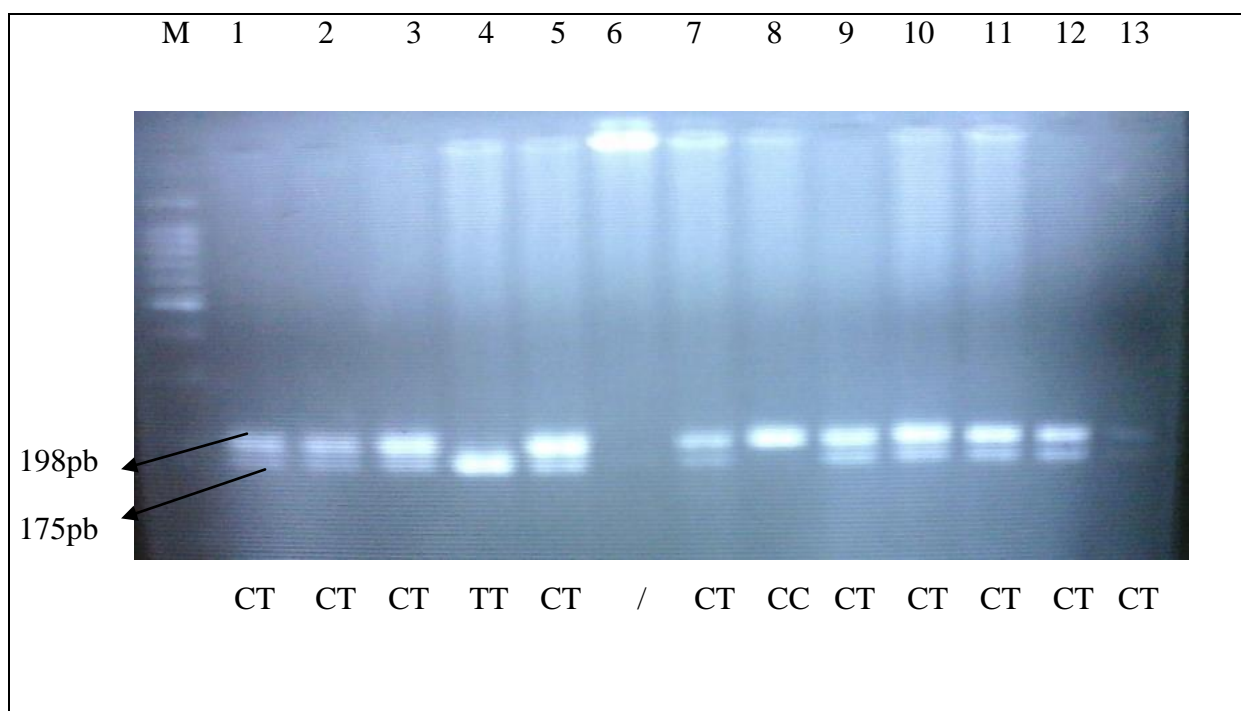
**Figure. 10 :** Profil électrophorétique des fragments amplifiés (198pb) par PCR du gène MTHFR sur gel d'agarose 1.5%.

### III-6-5- Electrophorèse :

Les fragments d'ADN digérés par l'enzyme de restriction sont séparés par électrophorèse sur gel d'agarose 3% (3g d'agarose + 100ml du TBE1X) (annexe 11). Le gel est visualisé grâce à l'addition du Bromure d'Ethidium BET (10 $\mu$ l), réactif intercalant qui se fixe entre les bases nucléiques à l'intérieur de la double hélice et qui rendra les ADN fluorescents par exposition aux UV, en plus du colorant bleu (3 $\mu$ l) qui sert à marquer le front de migration. Nous déposons dans chaque puit du gel qui est déposé sur une cuve horizontale, le produit digéré après speed vac (12-14  $\mu$ l) et 3  $\mu$ l du bleu de Bromophénol. La migration se fait en parallèle avec des fragments d'ADN appelés marqueurs de taille (leurs tailles sont connues).

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

différents fragments du marqueur (après 2 h 30 mn de migration), le gel est photographié après transi-lumination aux UV (Fig.11).



**Figure. 11** : Profil électrophorétique des fragments digérés par l'enzyme HinfI sur gel d'agarose 3%.

- Profils RFLP obtenus

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

#### IV- Etude statistique :

##### IV-1- Les paramètres statistiques :

##### IV-1-1- Calcul de l'odds ratio :

Pour calculer l'odds ratio nous avons établi un tableau de contingence : Il est présenté sous forme de tableau croisé 2×2. Le statut malade/non malade des sujets de l'étude est présenté en colonne et le caractère exposé/non exposé en ligne.

	Malades	Témoins	
Exposé (E+)	A	b	a+b
Non exposé (E-)	C	d	c+d
Totale	a+c	b+d	

Le calcul de l'Odds ratio se fait par la formule suivante :

$$OR = a*d / b*c$$

L'Odds ratio représente une mesure d'association épidémiologique entre un facteur et une maladie, en particulier lorsque la maladie est rare parmi la population (Prévalence <5%). Dans ce cas l'Odds ratio peut être une bonne approximation du risque relatif que donnerait une enquête de cohorte pour la population.

##### IV-1-2- Les intervalles de confiance :

L'approche estimative de l'analyse statistique vise à quantifier l'effet étudié et le degré de certitude de cette estimation grâce à un intervalle de confiance, qui identifie généralement une fourchette de valeurs situées de part et d'autre de l'estimation et l'on peut être sûr à 95% de trouver la valeur réelle.

La notion d'un intervalle de confiance repose sur l'idée suivante : Si la même étude était réalisée sur un échantillon différent de patients, les résultats ne seraient pas identiques, mais seraient proches du résultat véritable qui reste inconnu. L'intervalle de confiance estime cette variation due à l'échantillon (100).

Il a été calculé selon la méthode de Woolf (méthode des logits) pour la probabilité = 0.05 : Intervalle de confiance Odds Ratio =  $(e)LN(OR) \pm 1,96(1/A+1/B+1/C+1/D) 1/2 (e)$   
= 2.71828182845904

##### IV-1-3- P-value :

Le seuil critique a priori est de 0.05 (risque  $\alpha$ ). Si la valeur de p calculée à posteriori est inférieure à ce seuil, la différence entre les paramètres est déclarée statistiquement



significative pour apparemment arbitraire est nécessaire pour l'homogénéité de la présentation des résultats.

L'usage a retenu de manière consensuelle l'ensemble des seuils (0.05, 0.01, 0.001) qui représentent des risques raisonnables pour prendre une décision.

Le seuil 0.01 doit d'être choisi lorsqu'en complément d'une étude épidémiologique descriptive; on teste le lien entre deux variables sans que l'on puisse a priori argumenter quand il existe une relation logique entre ces variables.

### **V- Analyse statistique :**

Notre enquête transversale de type cas-témoins consiste à comparer la fréquence d'exposition antérieure à un (ou plusieurs) facteur(s) de risque dans un groupe de «cas » atteints de la maladie étudiée, et dans un groupe de « témoins » indemnes de celle-ci. La mesure du facteur de risque est effectuée rétrospectivement et prospectivement.

Les résultats statistiques de tous les échantillons obtenus ainsi que tous les paramètres considérés ont été traités par le logiciel SPSS 20.0 et Excel 2010.

Différentes méthodes, ainsi que différents tests ont été utilisées dans cette étude.

#### **V-1- Statistique descriptive :**

Dans cette étude descriptive nous avons utilisé:

- Le calcul de la moyenne arithmétique, l'écart type.

$$Xa = \frac{Sx S(X - Xa)^2}{na \quad na - 1}$$

Les variables quantitatives sont décrites par la moyenne  $\pm$  1 écart type, sauf exception qu'on précisera dans le texte.

- Des comparaisons de moyenne avec formulation de l'hypothèse nulle, la comparaison de deux proportions observées.
- 
- ✓ na et nb sont les tailles de deux échantillons
  - ✓  $\varepsilon$  = écart réduit
  - ✓ sa2 et sb2 variances de la moyenne dans le groupe A et B

$$e = \frac{(Xa - Xb)}{\sqrt{sa^2/na + sb^2/nb}}$$

La valeur  $\varepsilon$  calculée est comparée à la valeur lue dans la table de l'écart réduit.

Si  $\varepsilon < 1.96$ , la différence n'est pas significative au seuil de 5% et on ne peut rejeter l'hypothèse nulle d'absence de différence entre  $Xa$  et  $Xb$  (où  $p1$  et  $p2$  pour des proportions).

Si  $\varepsilon \geq 1.96$  la différence est significative au risque  $\alpha = 0.05$ , on peut conclure que  $X1$  (ou  $p1$ ) est statistiquement différent de  $X2$  (ou  $p2$ ).

- Tests de comparaison de variances :

L'égalité des variances est la condition de base pour les tests de comparaisons de moyennes. C'est le test de L'ANOVA.

Nous avons utilisé donc L'ANOVA en cas de distribution normale. Dans le cas où les variances différentes, objectivées grâce au test d'homogénéité des variances de Bartlett, nous avons utilisé le test non paramétrique de Mann-Whitney.

### **V-2- L'enquête analytique :**

Dans l'enquête analytique: pour étudier la relation entre un facteur d'exposition et la maladie, et en plus des tests déjà cités nous avons :

- Comparé la moyenne de la variable mesurant l'exposition chez les malades et les non malades.
- Nous avons créé des classes et utilisé des méthodes qualitatives .Ces méthodes permettent de décrire la relation entre le facteur d'exposition et la maladie de manière plus concrète et permet l'utilisation de méthodes statiques plus simples.

Le test utilisé dans ces conditions est le  $\chi^2$ .

# **Chapitre 3 :**

## **Résultats et Discussion**

## ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE

Les données ont été collectées à partir des archives du service neurologie au CHU-C Benbadis traitant 415 patients.

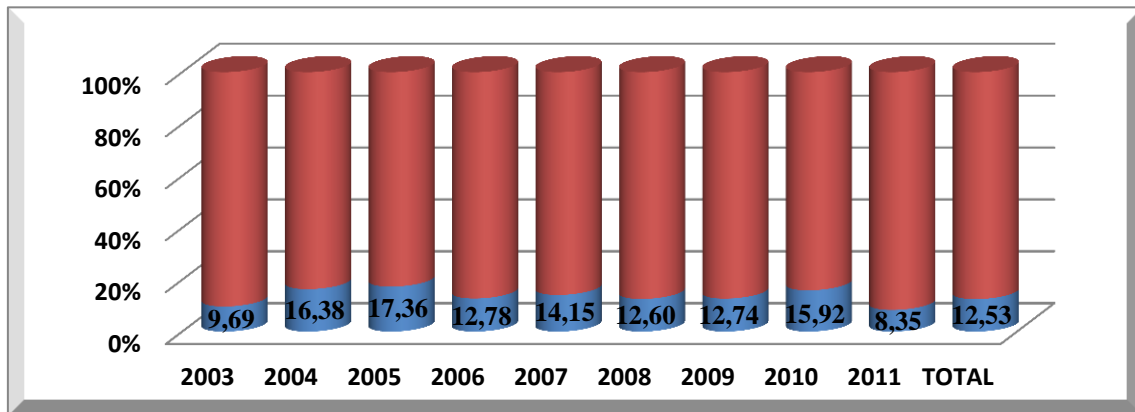
### I- LA FREQUENCE DES IC DU SUJET JEUNE PARMIL'ENSEMBLE DES IC HOSPITALISES :

Le calcul du pourcentage global des adultes jeunes de l'ensemble des IC hospitalisés entre le premier janvier 2003 et le 31 décembre 2011 au service de neurologie du CHU Benbadis Constantine a retrouvé : (Fig. 12 et 13)

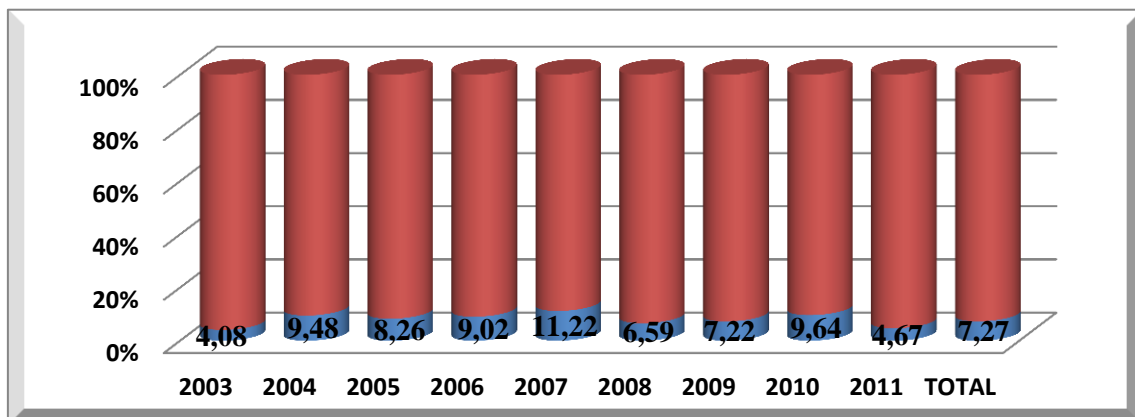
- ✓ Les patients âgés entre 16 et 50 ans représentaient 12,53% de l'ensemble des IC hospitalisés.
- ✓ Les sujets jeunes âgés entre 16 et 44 ans représentaient 7,27% des IC hospitalisés.

L'évolution du nombre des patients adultes jeunes hospitalisés au service de neurologie du CHU BenBadis entre le premier janvier 2003 et 31 décembre 2011 ; augmente de la proportion des sujets jeunes par rapport à l'ensemble des IC hospitalisés (Tab. 7).

On observe également une augmentation constante et importante du nombre d'IC hospitalisés qui a progressé de 415% en 9 ans.



**Figure. 12 :** évolution de la fréquence des IC des sujets adultes jeunes entre 16-50ans parmi les IC hospitalisés ( $p < 0.0001$ ).



**Figure. 13 :** évolution de la fréquence des IC des sujets adultes jeunes entre 16-44ans parmi les IC hospitalisés ( $p < 0.0001$ ).

**Tableau.7** : progression du nombre de patients jeunes atteint d'IC hospitalises entre 2003 et 2011 au service de neurologie CHU-C Benbadis.

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	211	TOT
hommes	8	5	10	8	11	27	28	48	28	173
femmes	11	14	11	9	18	38	32	66	40	239
total	19	19	21	17	29	65	60	114	68	412
total IC hospitalise	196	116	121	133	205	516	471	716	814	3288
% AIC entre 16-50 ans	9,69	16,38	17,36	12,78	14,15	12,60	12,74	15,92	8,35	12,53
total IC hospitalise âge de 16 à 44 ans	8	11	10	12	23	34	34	69	38	239
% des IC âge de 16 à 44 ans	4,08	9,48	8,26	9,02	11,22	6,59	7,22	9,64	4,67	7,27

## II- Population de l'étude :

Elle a comporté une cohorte de 415 patients dont 366 cas hospitalisés au service de neurologie du CHU BenBadis entre le 1 janvier 2003 et le 30 juin 2011 et 49 patients recrutés au niveau de la consultation spécialisée de neuro-vasculaire.

321 patients ont été suivis de façon régulière, 69 cas ont été perdus de vue et 25 décès.

### II-1- Cohorte hospitalière :

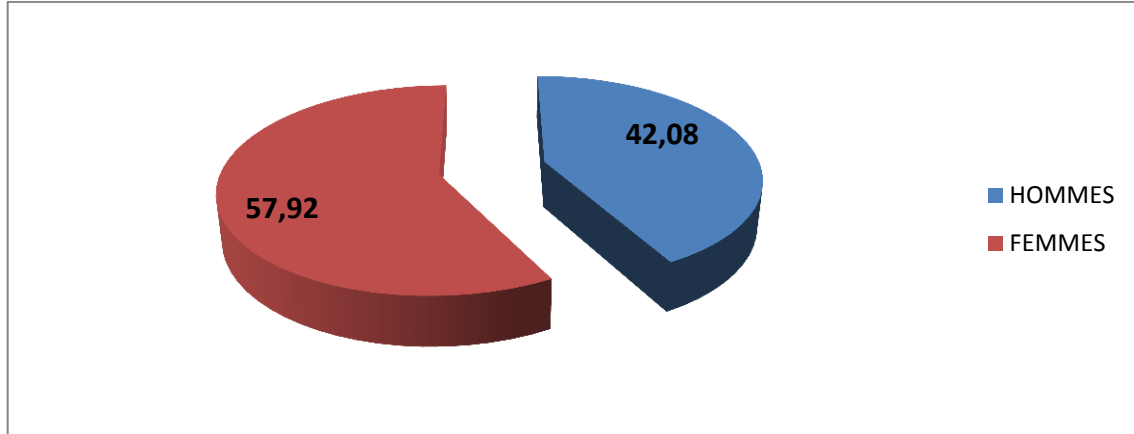
Dans la cohorte hospitalière le nombre des patients a été stable durant les trois premières années avec une augmentation rapide à partir de 2007 et un pic en 2010 (Tab. 8). La progression dans la catégorie d'âge entre 16 et 50 ans s'explique en partie par notre campagne de sensibilisation et par l'impact de la consultation spécialisée qui nous a permis de constater que l'incidence de cette affection chez l'adulte jeune est sous-estimée.

**Tableau. 8** : Progression du nombre d'IC de l'adulte jeune hospitalisés au service de neurologie et recrutés dans l'étude.

	Hommes	Femmes	Total
2003	8	11	19
2004	6	13	19
2005	10	11	21
2006	8	9	17
2007	11	18	29
2008	25	40	65
2009	28	31	59
2010	49	65	114
Du 1/1 au 30/06/2011	9	14	23
Total	151	205	366

**II-1-1- Répartition selon le sexe :**

Dans cette cohorte il y a 212 femmes et 154 hommes avec un sexe ratio homme /femme de à 0,72 (Fig. 14).



**Figure. 14 :** Répartition selon le sexe de la cohorte hospitalière.

**II-1-2- Répartition selon les tranches d'âge :**

Nous avons établi une standardisation des catégories d'âge de notre cohorte en sept intervalles (Tab. 9).

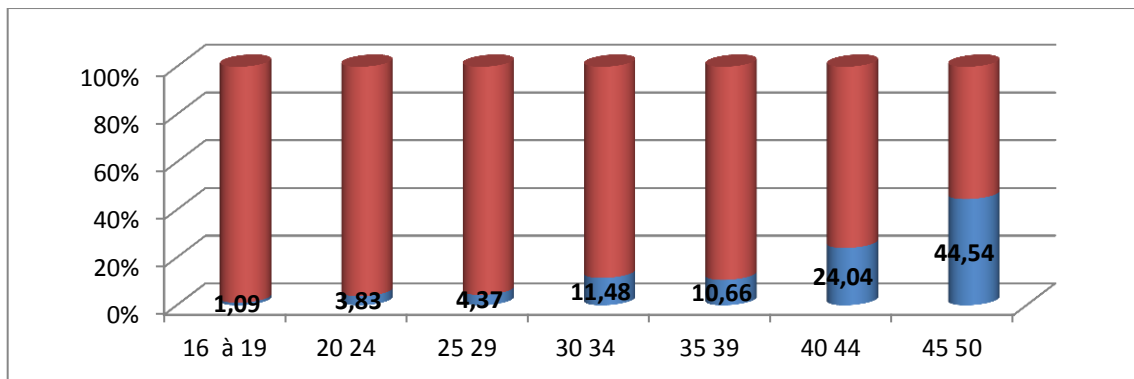
L'âge moyen était de 41,20 ans avec une médiane de  $43 \pm 7,84$ .

L'âge moyen pour les hommes était de 41,64 ans et de 40,92 ans pour les femmes.

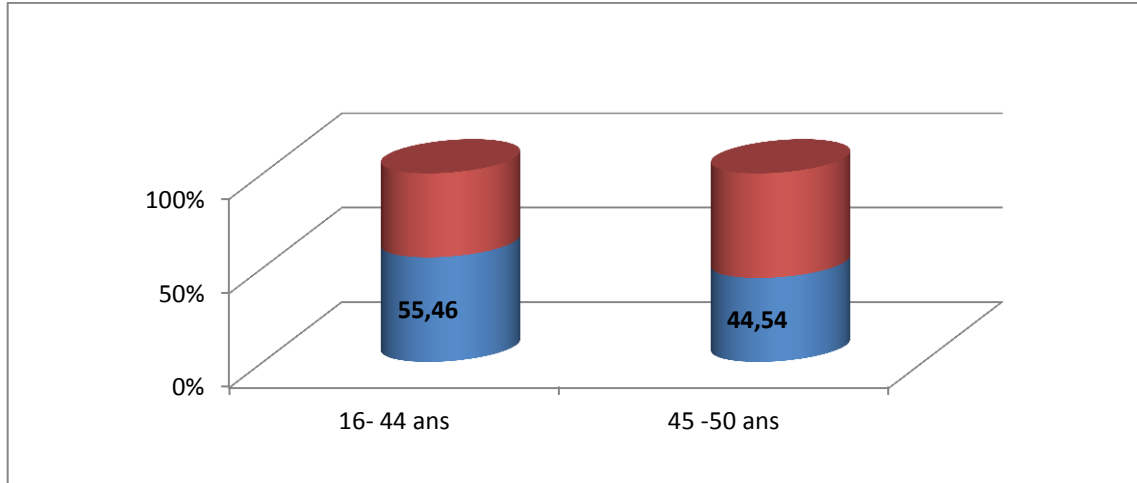
**Tableau. 9 :** Répartition selon les tranches d'âge et le sexe de la cohorte hospitalière.

	16 à 19	20 à 24	25 à 29	30 à 34	35 à 39	40 à 44	45 à 50
Hommes	2	6	5	14	19	37	71
Femmes	2	8	11	28	20	51	92
Total	4	14	16	42	39	88	163

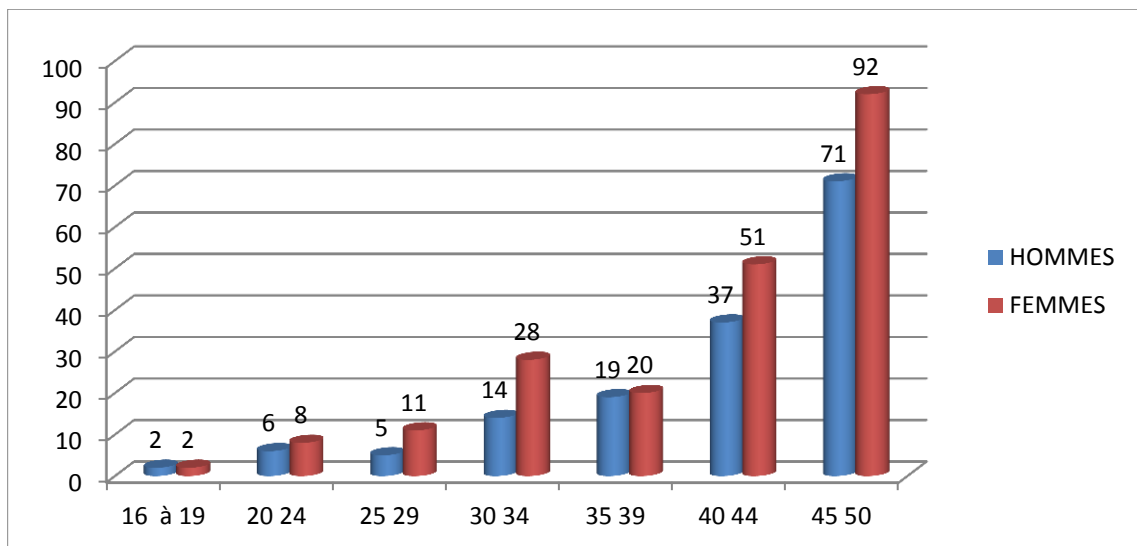
La catégorie d'âge 45 -50 ans représentait 44,54 %, et celle entre 16 et 19 elle était de 1,09% et entre 16 – 44 ans elle était de 55,56% (Fig. 15, 16,17).



**Figure. 15 :** Fréquence des différentes tranches d'âge dans la cohorte hospitalière.



**Figure. 16 :** Répartition selon les tranches d'âge 16-44ans et 45-50ans dans la cohorte hospitalière.



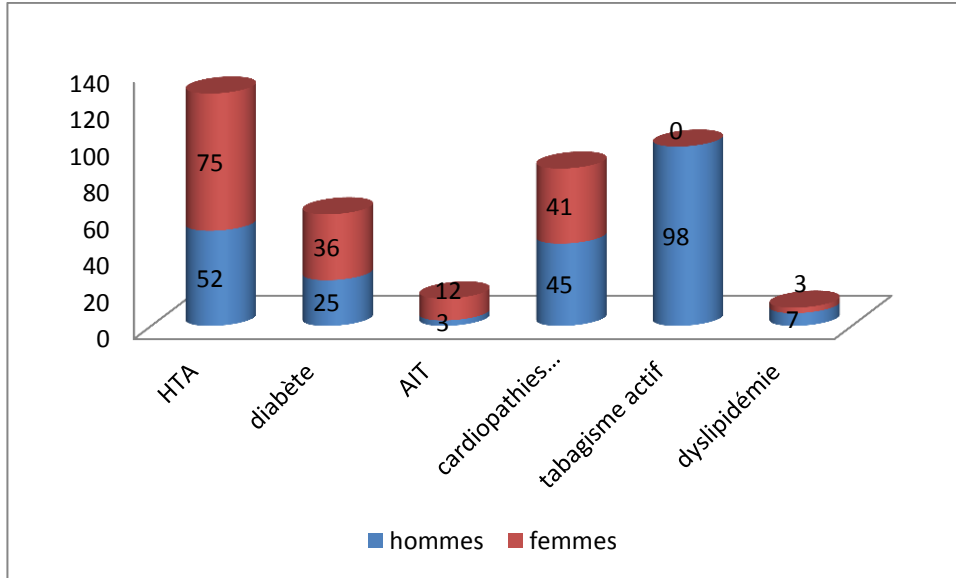
**Figure. 17:** Répartition selon le sexe des tranches d'âge de la cohorte hospitalière.

La prédominance féminine concernant toutes les catégories d'âge sauf la tranche 16-19ans, où le sexe ratio était égal à 1 (Fig. 17).

### II-1-3- Fréquence des principaux facteurs de risque :

**Tableau. 10 :** Principaux facteurs de risque vasculaires dans la cohorte hospitalière (p<0,03).

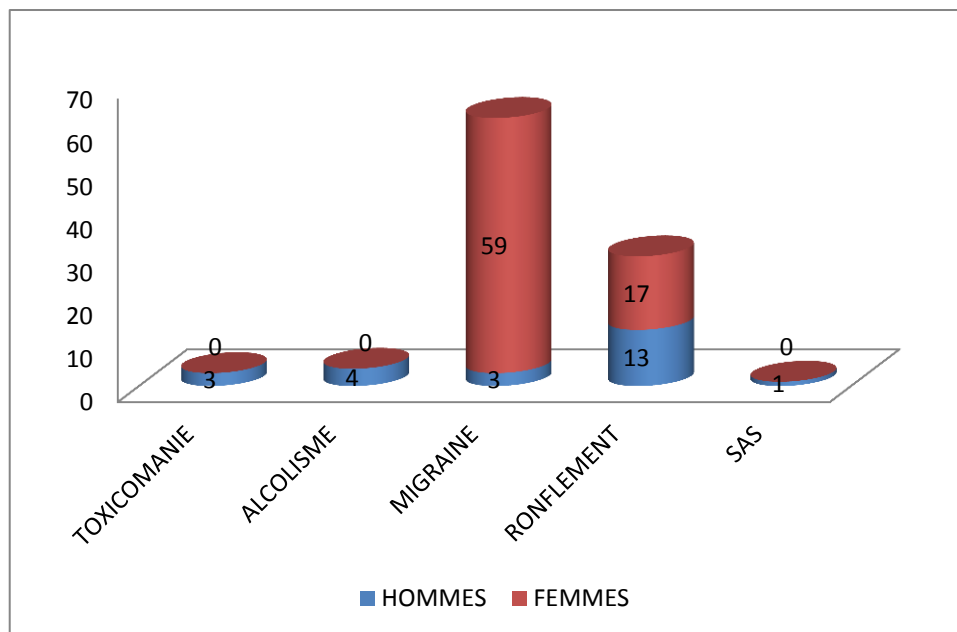
	HTA	Diabète	AIT	Cardiopathies emboligènes	Tabagisme actif	Dyslipidémie
Hommes	52	25	3	45	98	7
Femmes	75	36	12	41	0	3
Total	127	61	14	86	98	10
%	34,70	16,67	3,83	23,50	26,78	2,73



**Figure. 18:** Répartition selon le sexe des principaux facteurs de risqué vasculaire dans la cohorte hospitalière.

**Tableau. 11 :** Autres facteurs de risque vasculaires dans la cohorte hospitalière.

	Toxicomanie	Alcoolisme	Migraine	Ronflement	SAS
Hommes	3	4	3	13	1
Femmes	0	0	59	17	0
Total	3	4	62	30	1
%	0,82	1,09	16,94	8,20	0,27



**Figure. 19:** Répartition selon le sexe d'autres facteurs de risqué vasculaire dans la cohorte hospitalière.



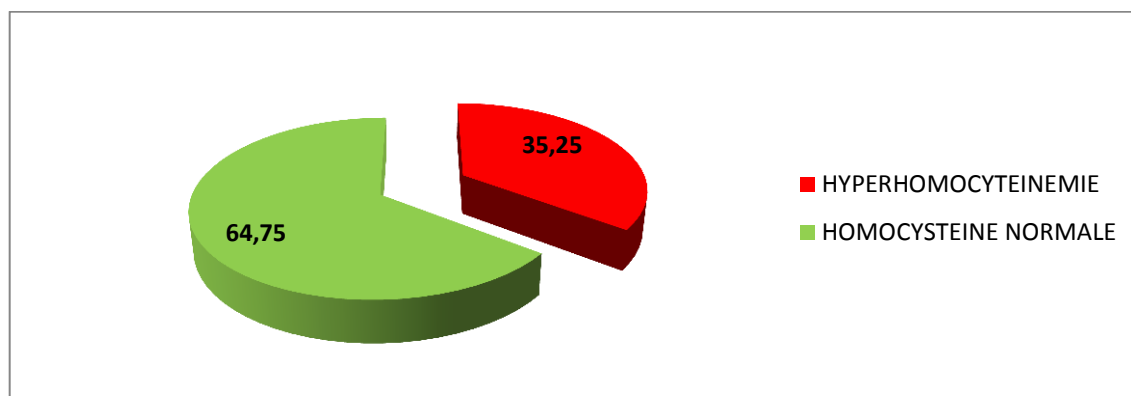
**II-2- L'hyperhomocystéinémie :**

Le taux moyen d'homocystéinémie de notre cohorte était de  $14,15 \pm 8,26 \mu\text{mol/l}$ ,  $12,71 \pm 6,59 \mu\text{mol/l}$  pour les femmes et  $16,05 \pm 9,76 \mu\text{mol/l}$  pour les hommes (Tab. 12).

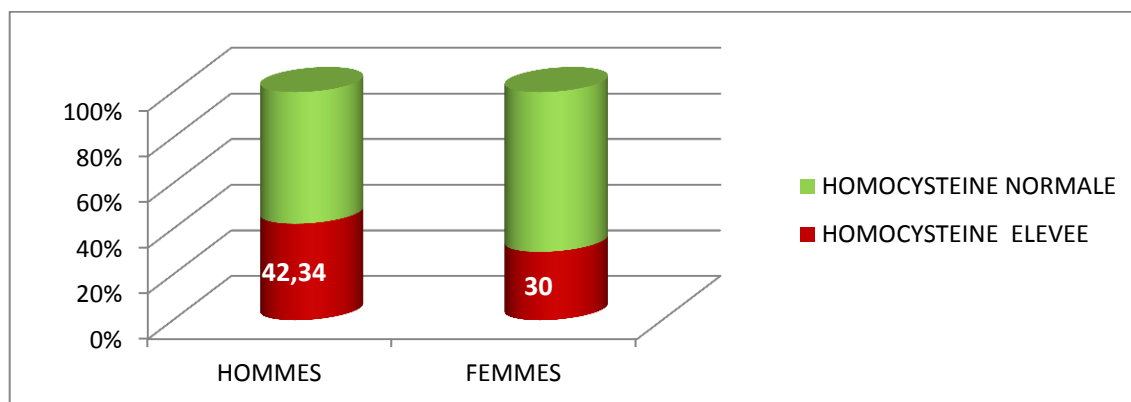
**Tableau. 12 :** La fréquence de hyperhomocystéinémie et l'IC.

	hyperhomocystéinémie	HOMOCYSTEINE >50 $\mu\text{mol/l}$
HOMMES	47	4
FEMMES	45	2
TOTAL	92	6
% HOMME	42,34	3,60
%FEMME	30,00	1,33
%TOTAL VALIDE	35,25	2,30
% DE LA COHORTE TOTAL	28,66	1,87

L'hyperhomocystéinémie était retrouvée dans 35,25% ( $p < 0,01$ ) des cas prélevés. Elle était plus fréquente chez les hommes avec 42,34% que chez les femmes 30% (Fig. 20,21).

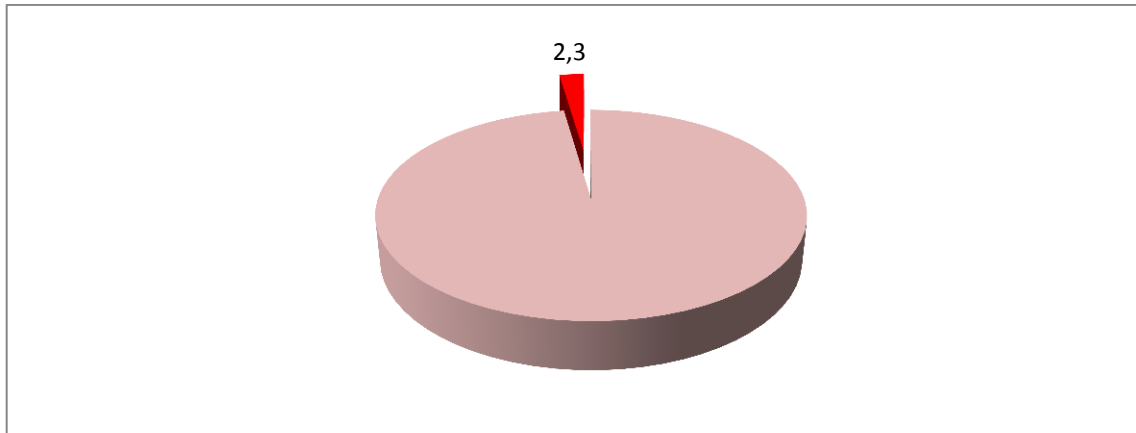


**Figure. 20 :** Fréquence de l'hyperhomocystéinémie dans la cohorte hospitalière.



**Figure. 21 :** Fréquence selon le sexe de l'hyperhomocystéinémie dans la cohorte hospitalière.

Une cause génétique probable devrait être recherchée dans les six cas (2,30%,  $p < 0,001$ ) avec hyperhomocystéinémie  $> 50 \mu\text{mol/l}$  et dont l'âge moyen était de 44,5ans (Fig. 22).



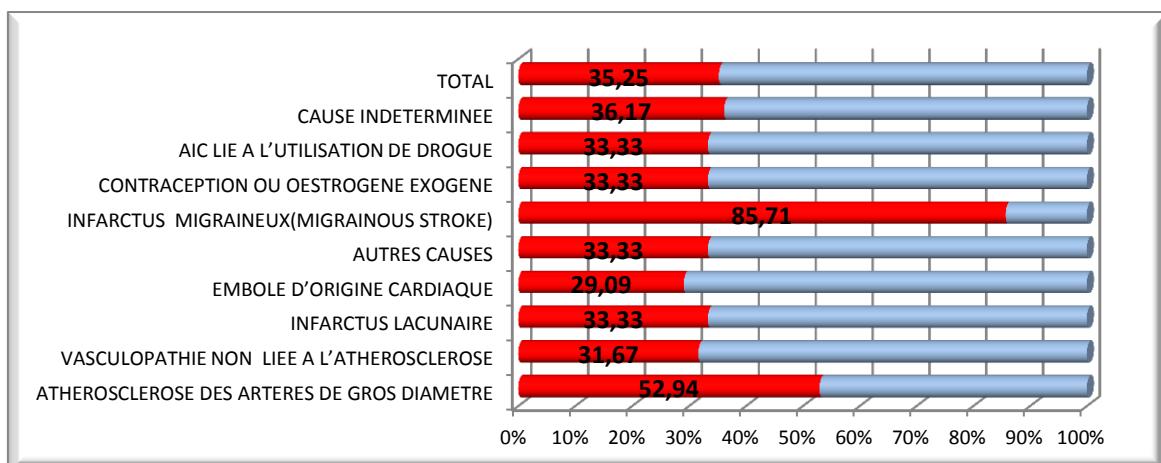
**Figure. 22 :** Fréquence de l'hyperhomocystéinémie  $> 50 \mu\text{mol/l}$  dans la cohorte hospitalière.

**II-2-1- hyperhomocystéinémie et étiologies des IC selon la classification de BALTIMORE :**

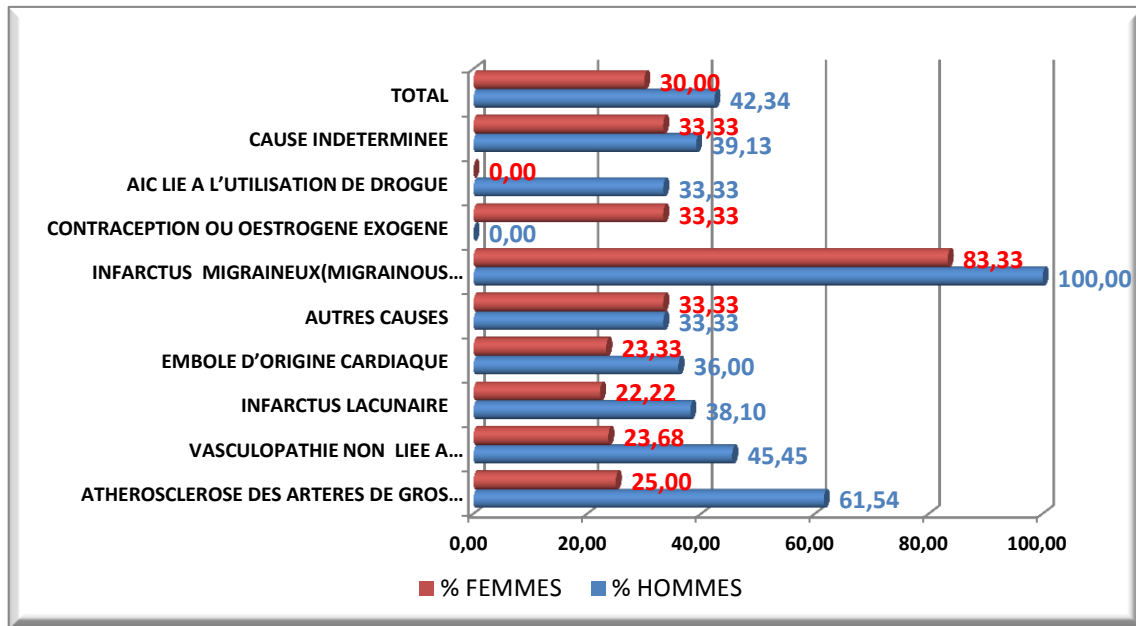
En comparant les fréquences de l'hyperhomocystéinémie selon la cause de l'IC nous avons constaté son augmentation dans certaines catégories étiologiques (Tab. 13) (Fig. 23,24):

**Tableau. 13 :** Fréquence de l'hyperhomocystéinémie et classification de BALTIMORE.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Total
Hommes	15	28	22	28	5	1	0	4	32	135
Femmes	4	43	13	42	26	6	20	0	32	186
Total	19	71	35	70	31	7	20	4	64	321



**Figure. 23 :** Fréquence de l'hyperhomocystéinémie selon les étiologies de BALTIMOR.



**Figure. 24 :** Fréquence selon le sexe de l'hypohomocystéinémie selon les étiologies de BALTIMOR dans la cohorte hospitalière.

**II-3- les étiologies de l'IC dans la cohorte hospitalière :**

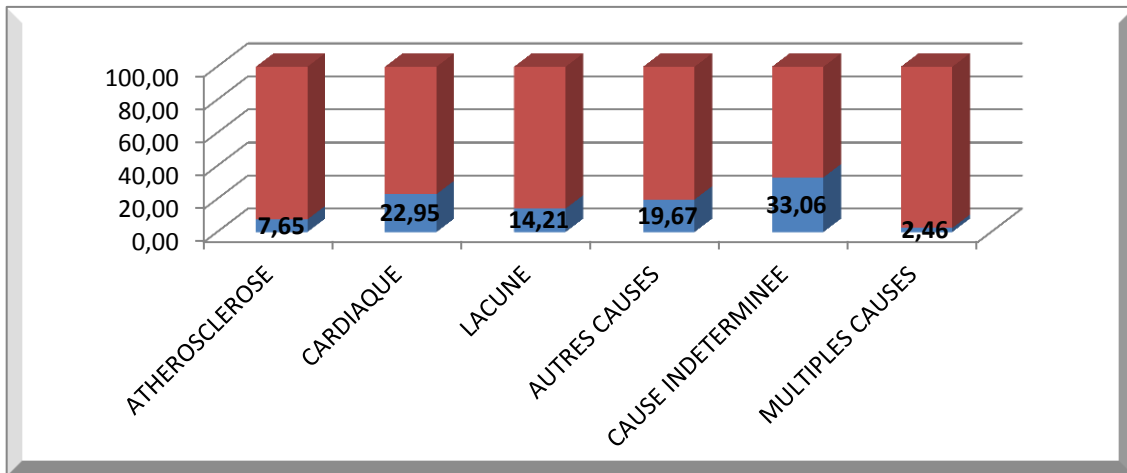
Selon la classification de TOAST 10172 la fréquence des différentes catégories étiologiques est résumée sur (Fig. 25).

L'origine cardiaque des IC a été la plus retrouvée aussi bien chez les hommes que chez les femmes (Tab. 14) (Fig. 25, 26,27).

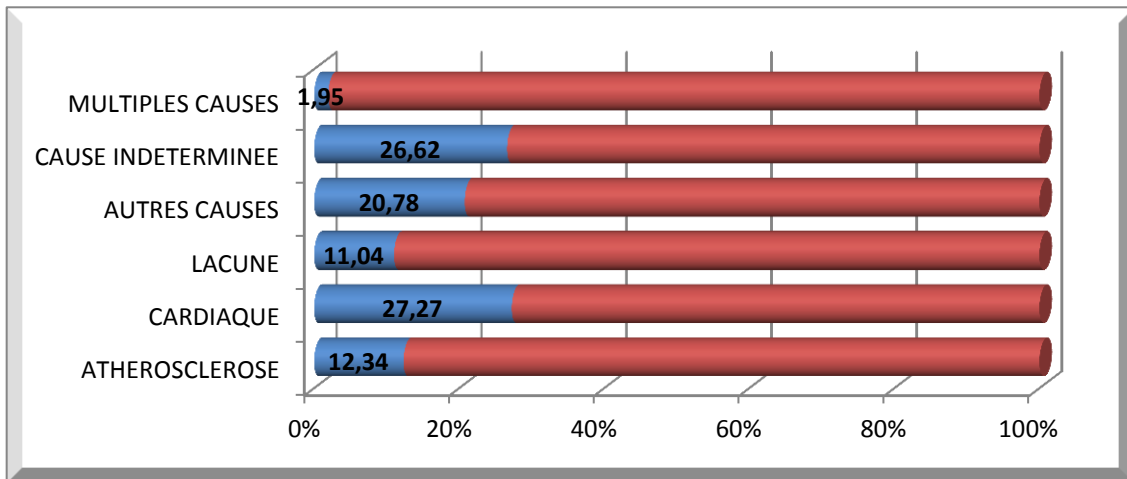
**Tableau. 14 :** Répartition selon les catégories étiologiques de TOAST10172 de la cohorte hospitalière.

	Athérosclérose	Cardiaque	Lacune	Autres causes	Cause indéterminée	causes multiples	Total
Homme	19	42	17	32	41	3	154
Femmes	9	42	35	40	80	6	212
Total	28	84	52	72	121	9	366

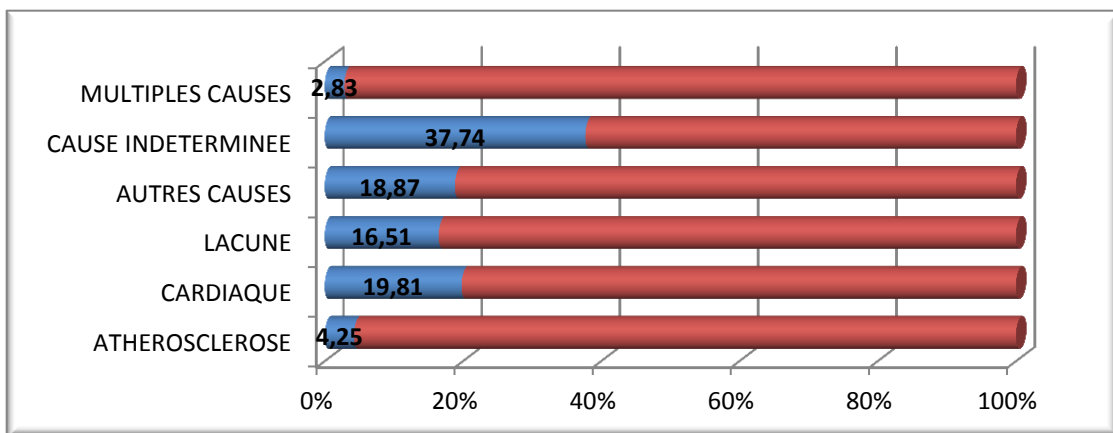
L'athérosclérose était une cause plus fréquente chez les hommes (12,34% contre 4,25% pour les femmes). Dans Le tiers des cas (33,06%) aucune étiologie n'a été identifiée durant la période d'hospitalisation. Cette catégorie de cause indéterminée était particulièrement plus importante dans le sexe féminin (37,74% contre 26,62% chez les hommes).



**Figure. 25 :** Répartition des étiologies des IC selon la classification de TOAST 10172 dans la cohorte hospitalière.



**Figure. 26 :** Fréquence des différentes étiologies d'IC selon TOAST 10172 chez les hommes dans la cohorte hospitalière.



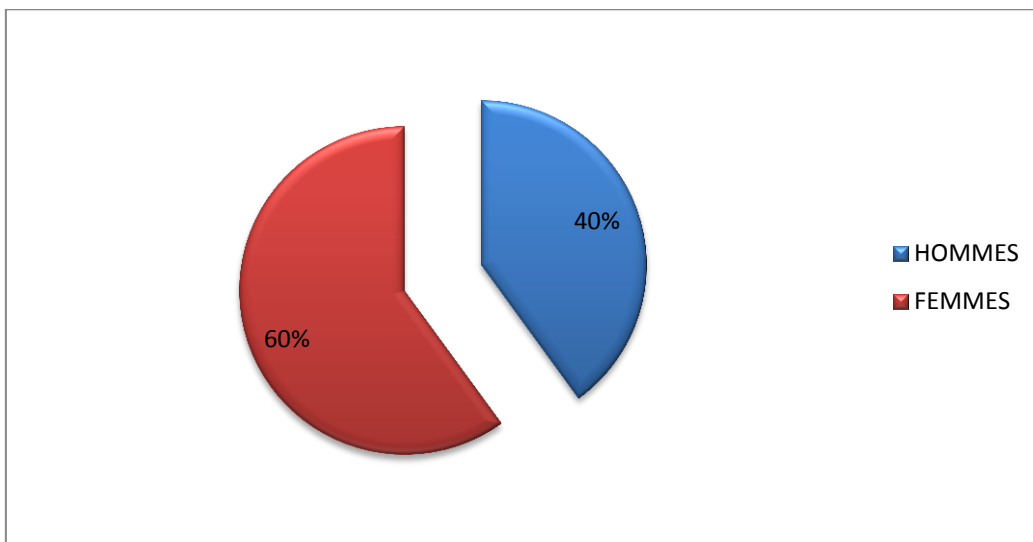
**Figure. 27 :** Fréquence des différentes catégories étiologiques d'IC selon TOAST 10172 chez les femmes dans la cohorte hospitalière.

## ETUDE PROSPECTIVE

Pour la réalisation de ce travail 40 patients ont été recrutés dont 20 sont suivis en consultation de la neuro-vasculaire au sein du service de neurologie CHU Benbadis, et 20 patients sont recrutés récemment âgés entre 18 et 50 ans et 61 cas témoins.

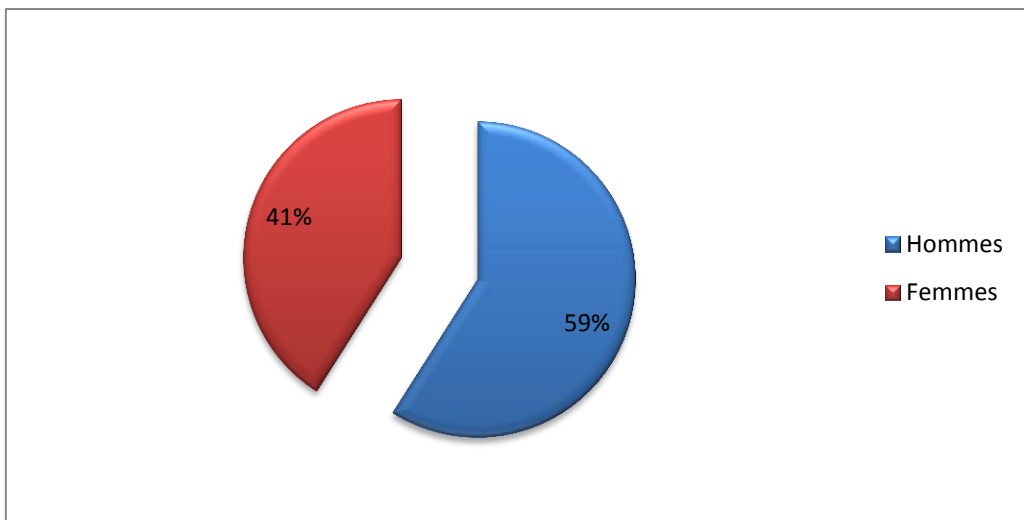
### I- REPARTITION SELON LE SEXE :

Dans les cas patients il y'a 24 femmes et 16 hommes avec un sexe ratio homme /femme de à 0,66 (Fig. 28).



**Figure. 28 :** Répartition selon le sexe dans les cas patients.

Dans les cas témoins on compte 25 femmes et 36 hommes soit un sexe ratio homme /femme de 1.44 (Fig. 29).



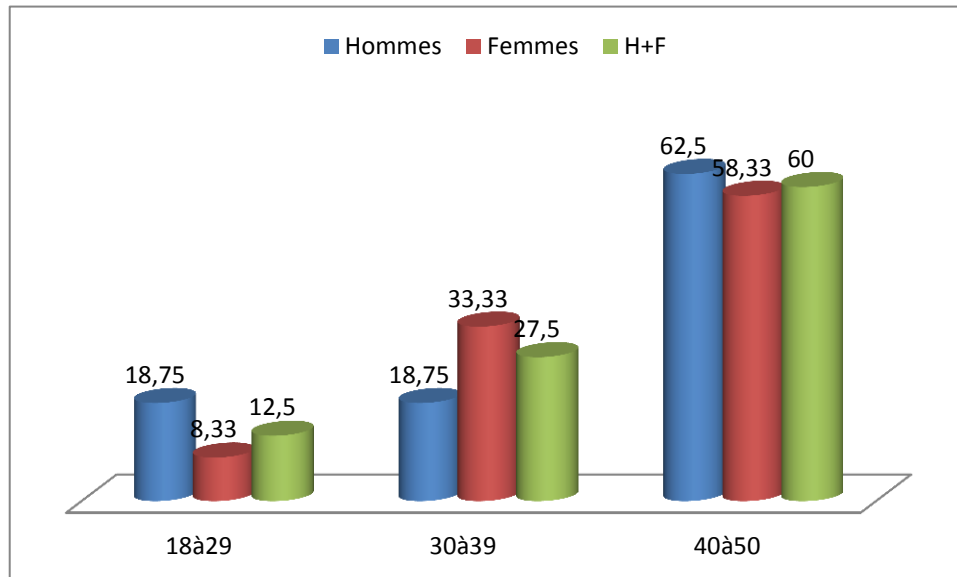
**Figure. 29 :** Répartition selon le sexe dans les cas témoins.

**II- Répartition selon les tranches d'âge :**

Nous avons établi une standardisation des catégories d'âge de cas témoins et cas patients en trois intervalles (Tab.15, 16) (Fig. 30,31).

**Tableau. 15 :** Répartition selon les tranches d'âge et le sexe des cas patients.

	18à29	30à39	40à50	%	MAX	MIN	moy	Ecart-type	médiane	VAR
Hommes	18,75	18,75	62,5	40	50	18	38,75	10,20	41,5	104,2
Femmes	8,33	33,33	58,33	60	50	18	39,62	8,28	40	68,59
H+F	12,5	27,5	60	100	50	18	37,37	9,07	40,5	82,29

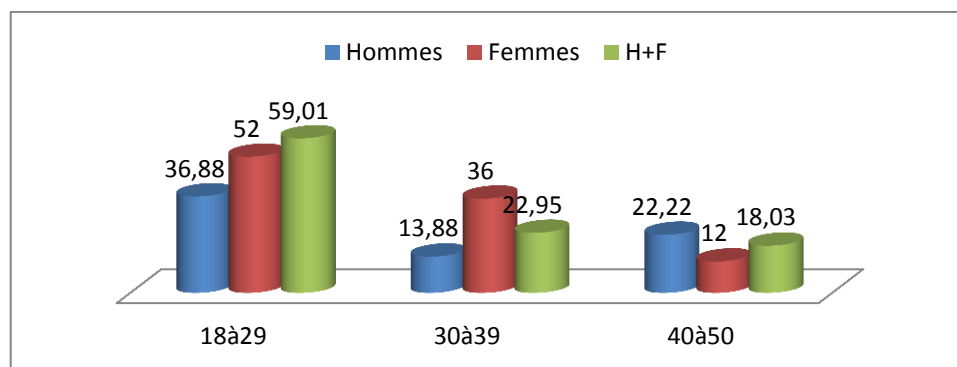


**Figure. 30 :** Répartition selon les tranches d'âge et le sexe dans les cas patients.

La prédominance féminine est observée dans toutes les tranches d'âge à l'exception de la tranche 18-29ans, où le sexe ratio est égal à 1,5.

**Tableau. 16 :** Répartition selon les tranches d'âge et le sexe des cas témoins.

	18à29	30à39	40à50	total	MAX	MIN	moy	Ecart-type	médiane	VAR
Hommes	36,88	13,88	22,22	59,01	49	18	29,36	10,05	25	101,15
Femmes	52	36	12	40,98	50	21	30,08	8,75	28	76,57
H+F	59,01	22,95	18,03	100	50	18	29,65	9,47	26	89,76



**Figure. 31** : Répartition selon les tranches d'âge et le sexe dans les cas témoins.

Une prédominance masculine est remarquée au niveau de toutes les catégories d'âge sauf celle allant de 30 à 39ans, où le sexe ratio est égal à 0,55.

### III- Fréquence des facteurs de risque :

La fréquence de ces facteurs de risque des cas témoins et patients est résumée dans (Tab. 17, 18, 19,20) (Fig. 32,33).

**Tableau. 17** : Répartition selon le sexe des principaux facteurs de risque vasculaires dans les cas patients.

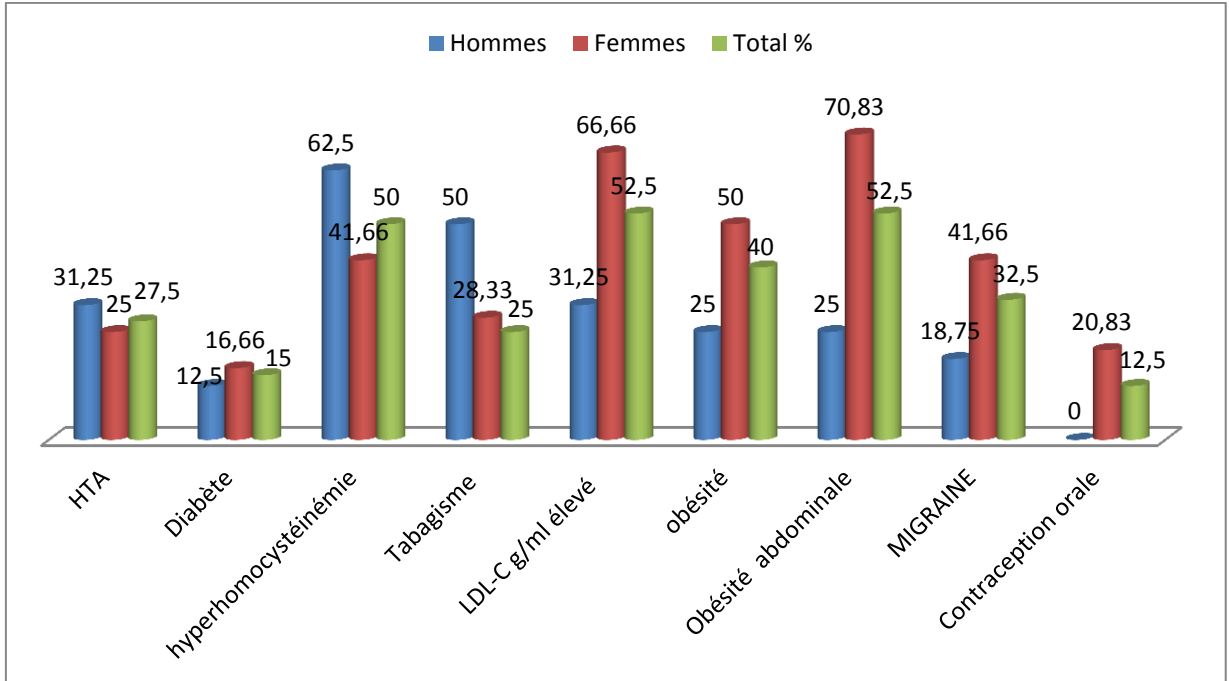
	HTA %	Diabète %	Hyperhomocystéinémie %	Tabagisme %	LDL-C g/ml élevé %
Hommes	31,25	12,5	62,5	50	31,25
Femmes	25	16,66	41,66	28,33	66,66
Total %	27,5	15	50	25	52,5

**Tableau. 18** : Répartition selon le sexe d'autres facteurs de risque vasculaire dans les cas patients.

	Obésité %	obésité abdominale %	Migraine %	contraception orale %
Hommes	25	25	18,75	0
Femmes	50	70,83	41,66	20,83
total%	40	52,5	32,5	12,5

**Tableau. 19** : Répartition selon le sexe des principaux facteurs de risque vasculaire dans les cas témoins.

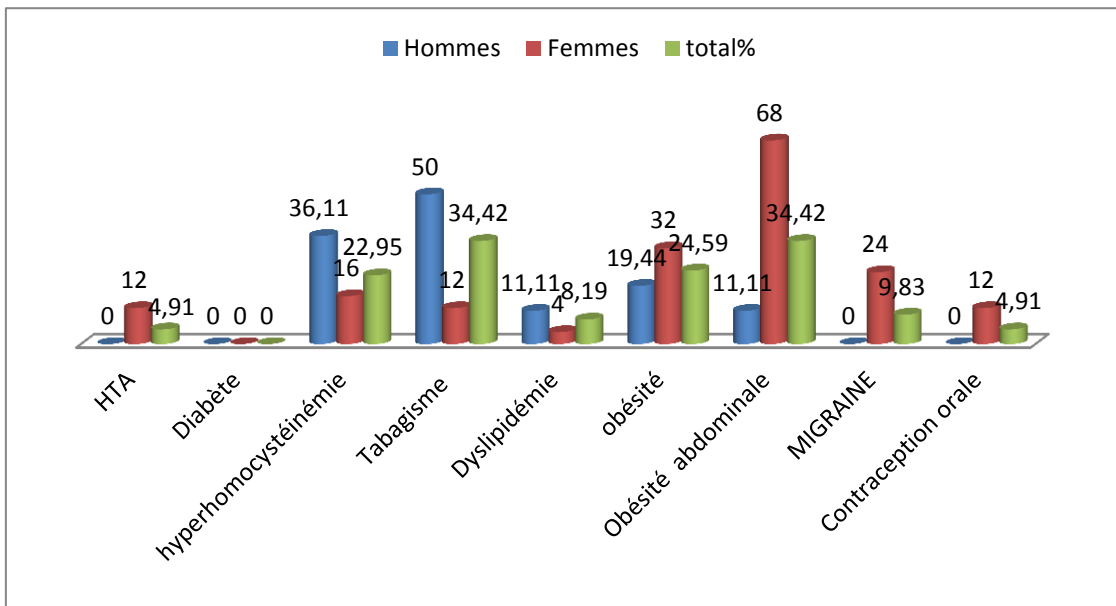
	HTA %	Diabète %	Hyperhomocystéinémie %	Tabagisme %	Dyslipidémie %
Hommes	0	0	36,11	50	11,11
Femmes	12	0	16	12	4
total%	4,91	0	22,95	34,42	8,19



**Figure. 32 :** Fréquence selon le sexe des facteurs de risques dans les cas patients.

**Tableau. 20 :** Répartition selon le sexe d'autres facteurs de risque vasculaire dans les cas témoins.

	Obésité %	Obésité abdominale %	Migraine %	Contraception orale %
Hommes	19,44	11,11	0	0
Femmes	32	68	24	12
total%	24,59	34,42	9,83	4,91

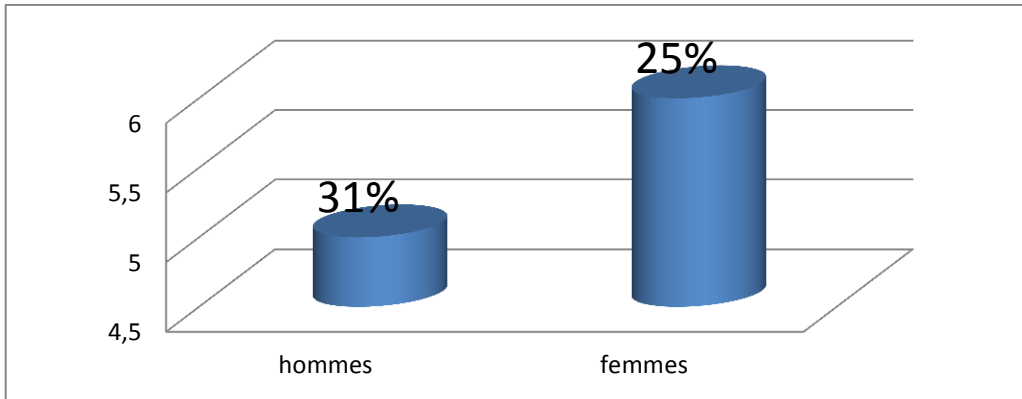


**Figure. 33 :** Fréquence selon le sexe des facteurs de risques dans les cas témoins.

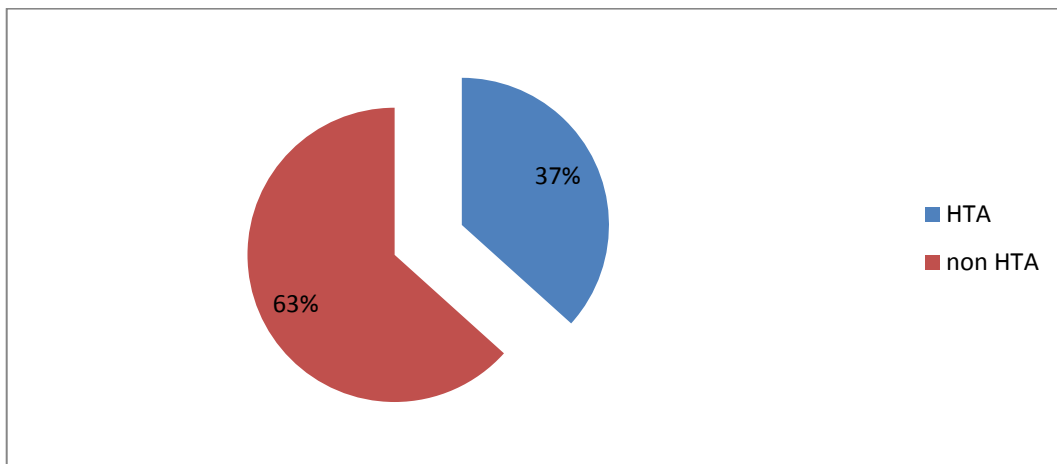


**III-1- Hypertension artérielle :**

37% dans les cas patients présente une HTA, elle est cependant moins fréquente chez les femmes 25% que chez les hommes 31% (Fig. 34,35).

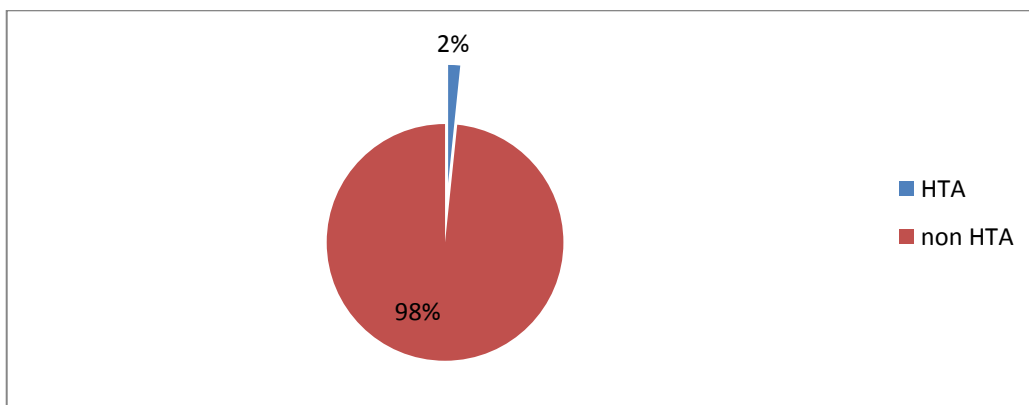


**Figure. 34 :** Fréquence selon le sexe de l'HTA dans les cas patients.

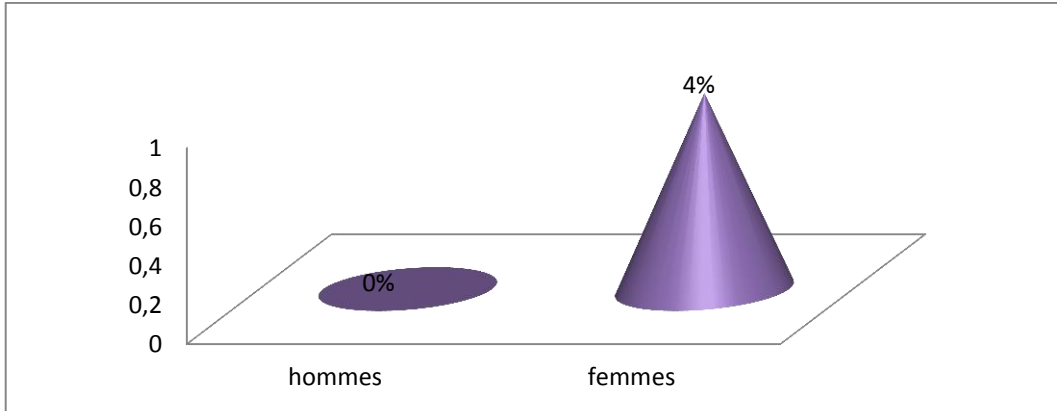


**Figure. 35 :** Répartition de l'HTA dans les cas patients.

L'HTA est retrouvée dans 2% des cas témoins avec 4% chez les femmes et 0% chez les hommes (Fig. 36,37).



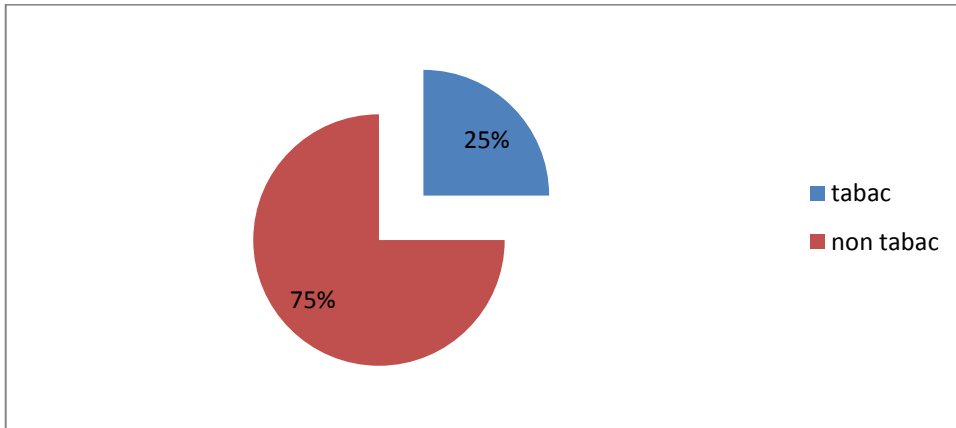
**Figure. 36 :** Répartition de l'HTA dans les cas témoins.



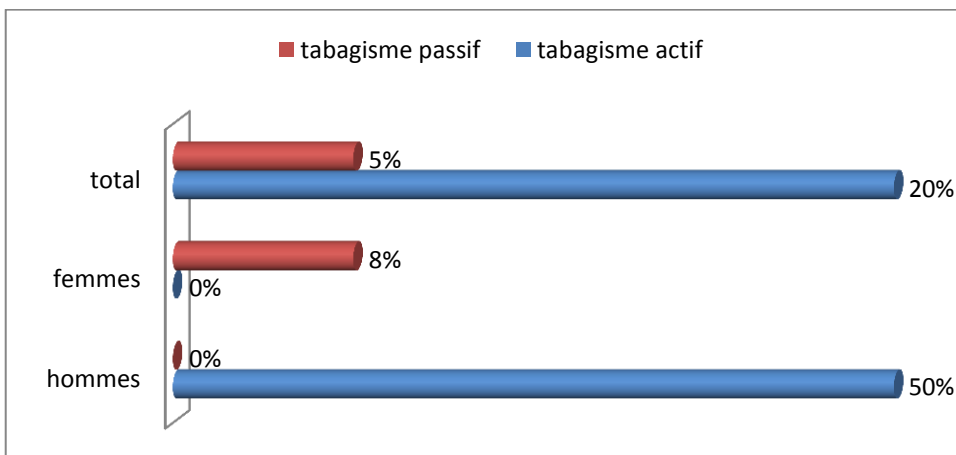
**Figure. 37 :** Fréquence selon le sexe de l'HTA dans les cas témoins.

**III-2- Tabagisme :**

Le tabagisme actif semble être exclusivement masculin dans les cas patients avec 50%. 2 femmes étaient exposées à un tabagisme passif à domicile soit 8% (Fig. 38,39).

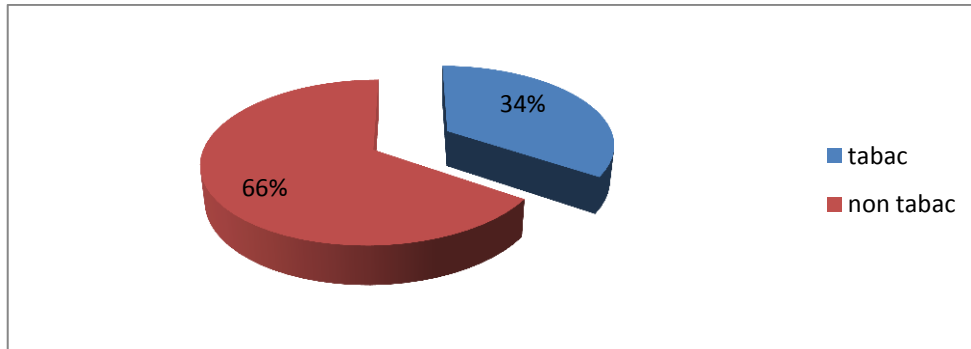


**Figure. 38 :** Répartition du tabac dans les cas patients.

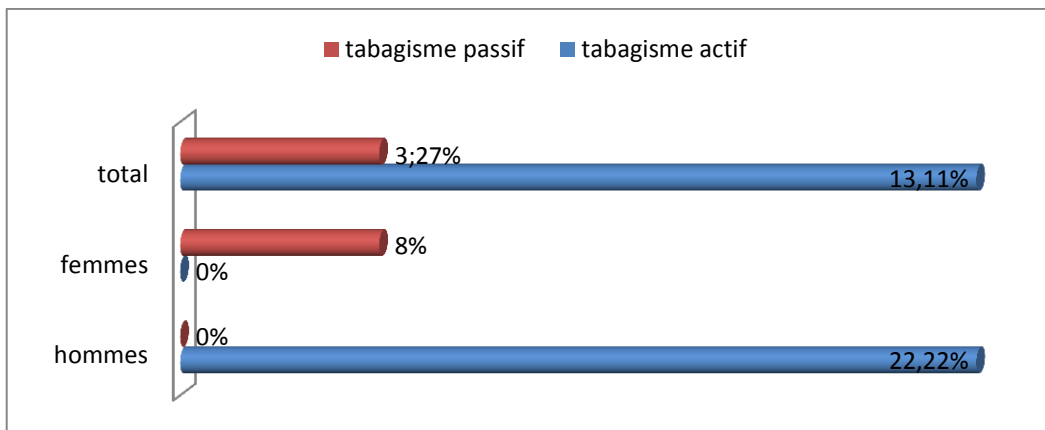


**Figure. 39 :** Fréquence selon le sexe du tabac dans les cas patients.

Sa fréquence dans les cas témoins est de 34% avec 12% du tabagisme passif retrouvé exclusivement chez les femmes et 50% du tabagisme actif chez les hommes (Fig. 40,41).



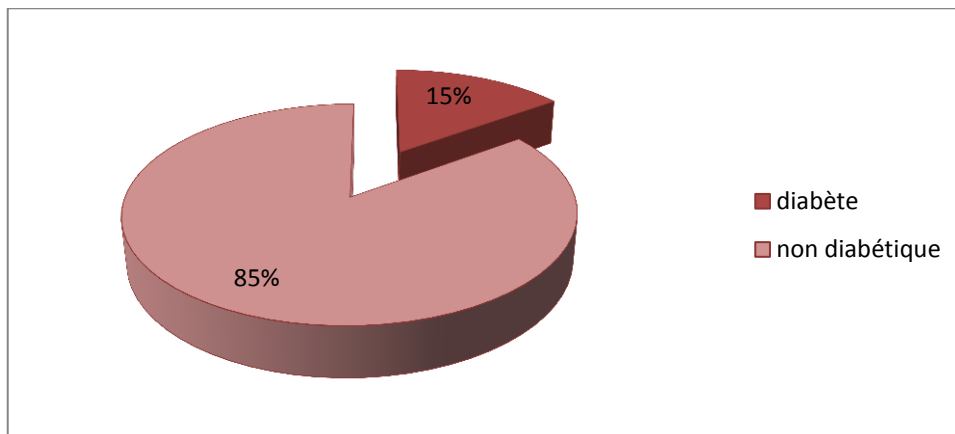
**Figure. 40** : Répartition du tabac dans les cas témoins.



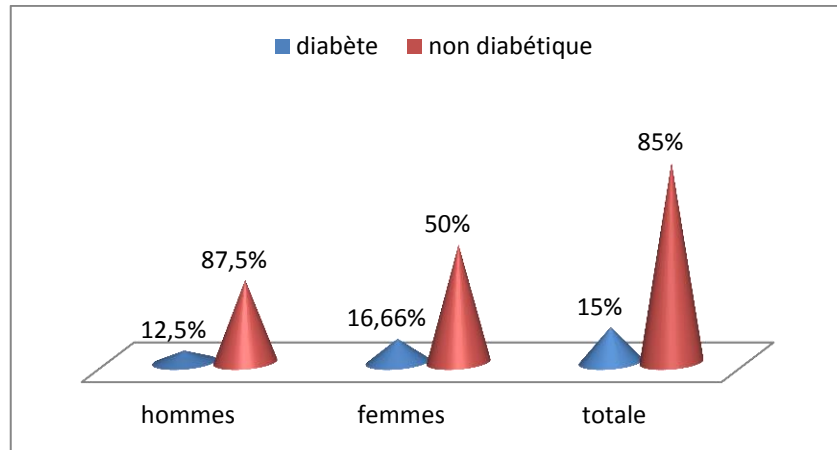
**Figure. 41** : Fréquence selon le sexe du tabac dans les cas témoins.

### III-3- Diabète :

La fréquence du diabète dans les cas témoins est nulle. La fréquence du diabète dans les cas patients est de 15% elle est légèrement élevée chez les femmes 17%, et 12% chez les hommes (Fig. 42,43).



**Figure. 42** : Répartition du diabète dans les cas patients.



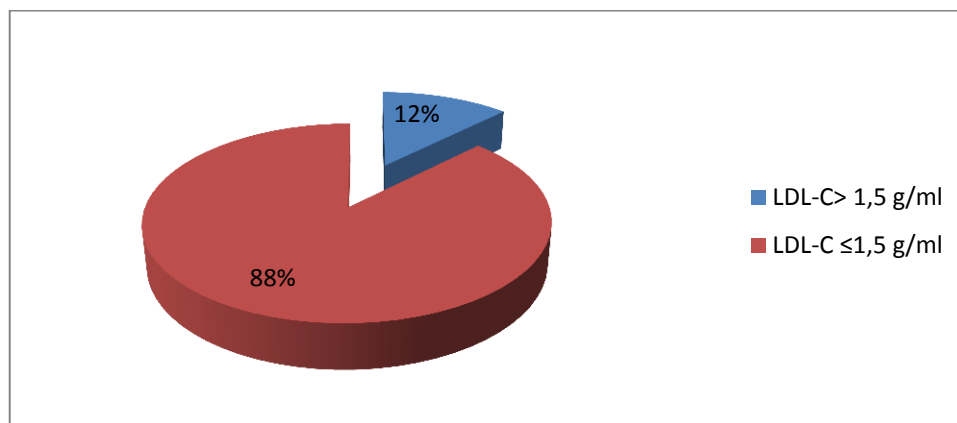
**Figure. 43 :** Répartition selon le sexe du diabète dans les cas patients.

**III-4- Hypercholestérolémie :**

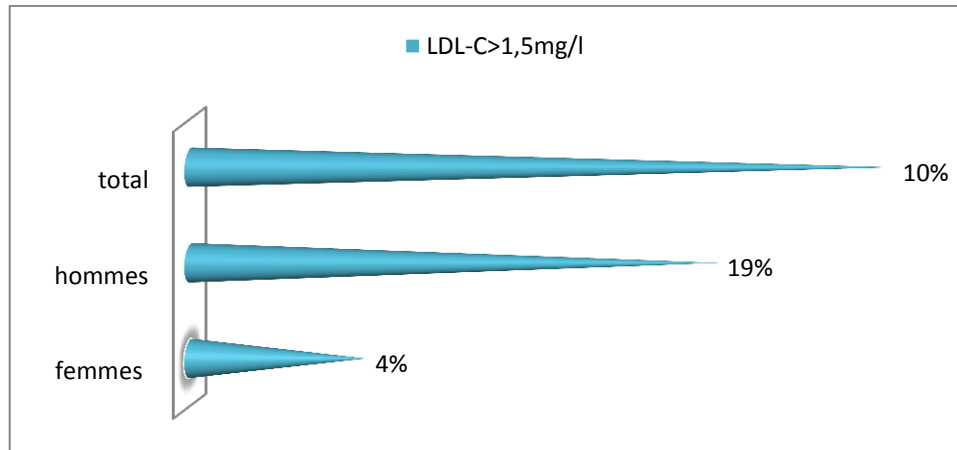
12% des cas patients montrent une quantité élevée du LDL-C soit 19% et 4% chez les hommes et les femmes respectivement (Fig. 44,45) (Tab. 21)

**Tableau. 21 :** Répartition selon le sexe de le LDL-C élevé dans les cas patients.

	Moyenne	Max	Min	Ecart-type	Médiane	VAR	LDL-C >1.5mg/l	%
H+F	1,15	1,84	0,54	0,32	1,13	0,11	4	10
Hommes	1,17	1,84	0,38	0,38	1,13	0,14	3	18,75
Femmes	1,08	1,82	0,28	0,28	1,13	0,083	1	4,16



**Figure. 44 :** Répartition du LDL-C dans les cas patients.

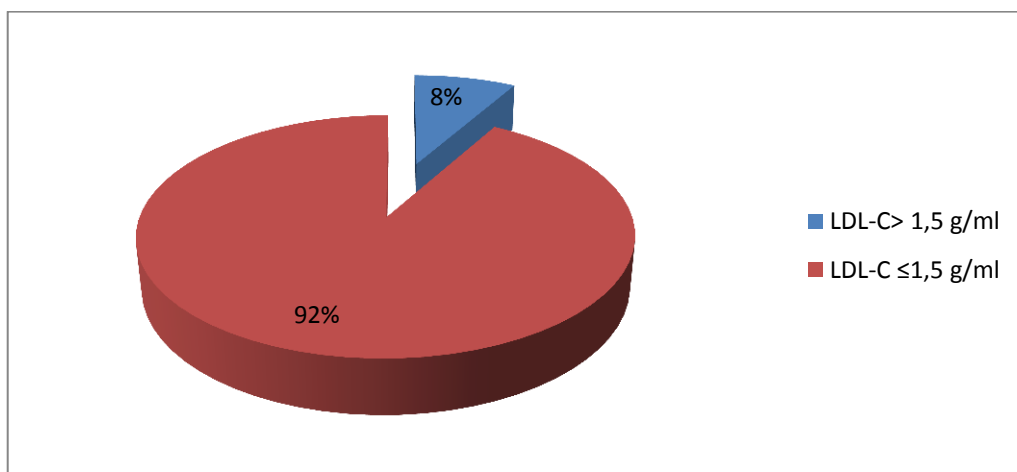


**Figure. 45 :** Fréquence selon le sexe du LDL-C dans les cas patients.

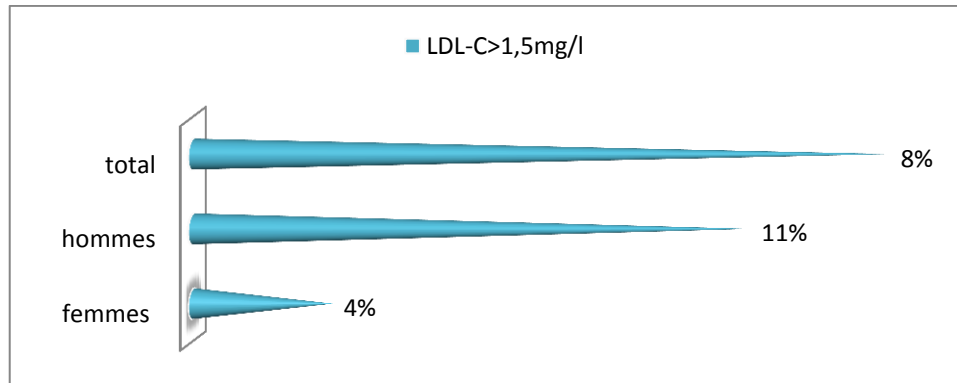
La quantité du LDL-C est rarement élevée dans les cas témoins soit 8% elle est plus marquée chez les hommes 11% que chez les femmes 4% (Fig. 46,47) (Tab. 22).

**Tableau. 22 :** Répartition selon le sexe de le LDL-C dans les cas témoins.

.	Moyenne	Max	Min	Ecart-type	Médiane	Var	LDL-C >1.5 mg/l	%
H+F	1,05	1,93	0,56	0,30	1	0,092	5	8,19
Hommes	1,04	1,61	0,56	0,30	1,005	0,092	4	11,11
Femmes	1,06	1,93	0,63	0,31	0,96	0,096	1	4



**Figure. 46 :** Répartition du LDL-C dans les cas témoins.



**Figure. 47 :** Fréquence selon le sexe du LDL-C dans les cas témoins.

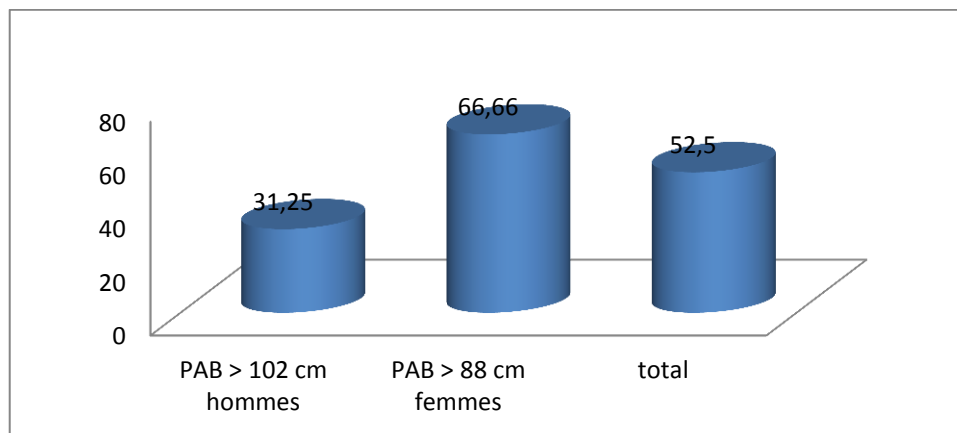
### III-5- Obésité abdominale :

Nous avons utilisé la définition de l'ATP III pour l'obésité abdominale.

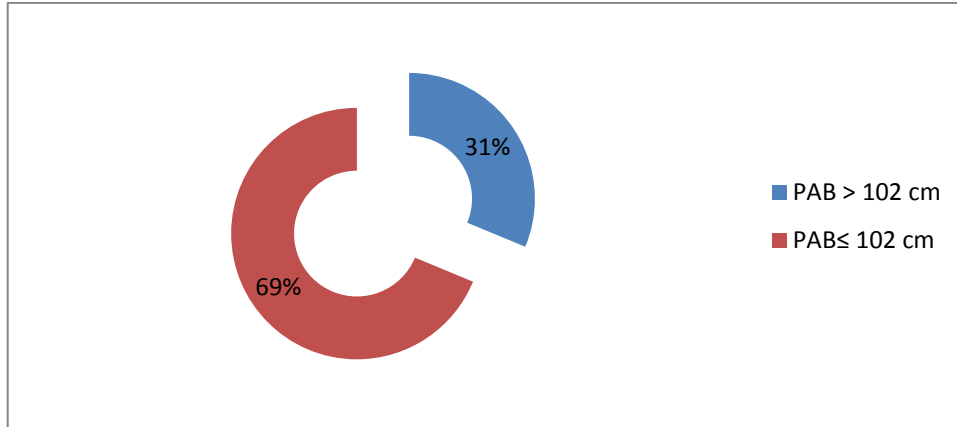
La fréquence de l'obésité abdominale dans les cas patients est de 52,5% ; 31,25% chez les hommes et 66,66% chez les femmes (Fig. 48, 49,50) (Tab. 23).

**Tableau. 23 :** Répartition selon le sexe de l'obésité abdominale dans les cas patients.

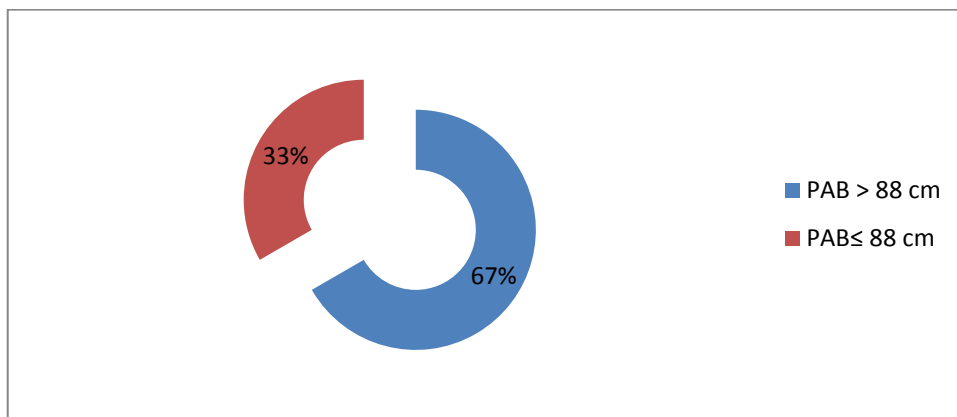
	Moyenne	Max	Min	Ecart-type	Médiane	Var	Obésité abdominale	%
H+F	92,31	113	69	11,33	91	128,41	21	52,5
Hommes	92,84	113	74,5	12,38	90,5	153,45	5	31,25
Femmes	88,71	113	69	10,83	91,5	117,34	16	66,66



**Figure. 48 :** Répartition selon le sexe de l'obésité abdominale dans les cas patients.



**Figure. 49** : Fréquence de l'obésité abdominale chez les hommes dans les cas patients.

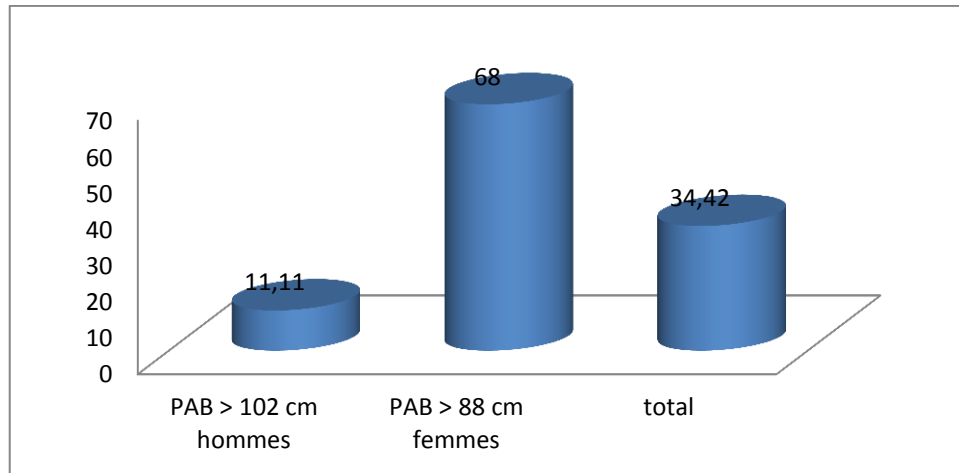


**Figure. 50** : Fréquences de l'obésité abdominale chez les femmes dans les cas patients.

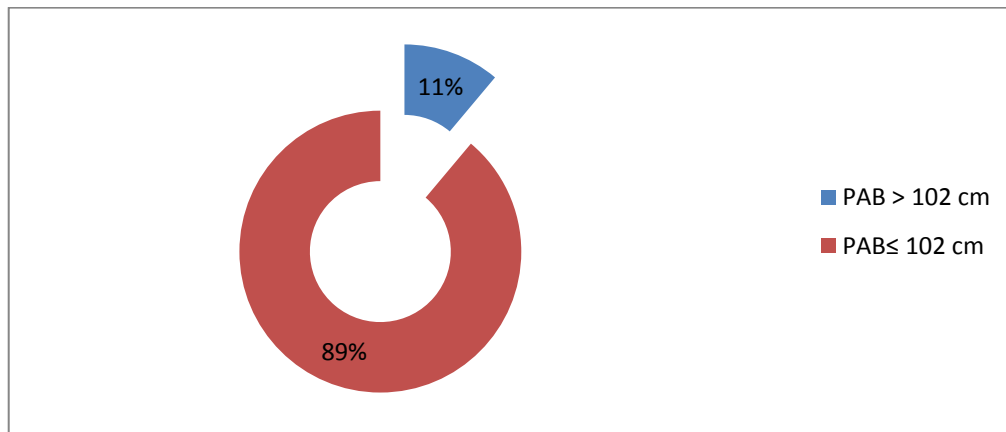
Les résultats montrent que l'obésité abdominale dans les cas témoins représente 34,42% soit 11% chez les hommes et 68% chez les femmes (Fig. 51, 52,53) (Tab. 24).

**Tableau. 24** : Répartition selon le sexe de l'obésité abdominale dans les cas témoins.

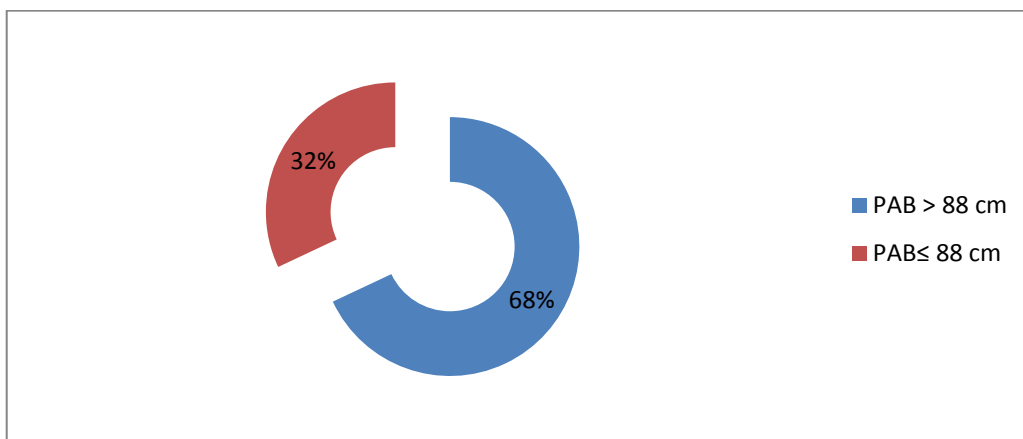
	Moyenne	Max	Min	Ecart-type	Médiane	Var	Obésité abdominale	%
H+F	94,03	125	72	12,28	90	150,99	21	34,42
Hommes	92,16	116	78	9,45	90	89,4	4	11,11
Femmes	96,72	125	72	15,30	91	234,37	17	68



**Figure. 51 :** Fréquence selon le sexe de l'obésité abdominale dans les cas témoins.



**Figure. 52 :** Répartition de l'obésité abdominale chez les hommes dans les cas témoins.



**Figure. 53 :** Fréquence de l'obésité abdominale chez les femmes dans les cas témoins.

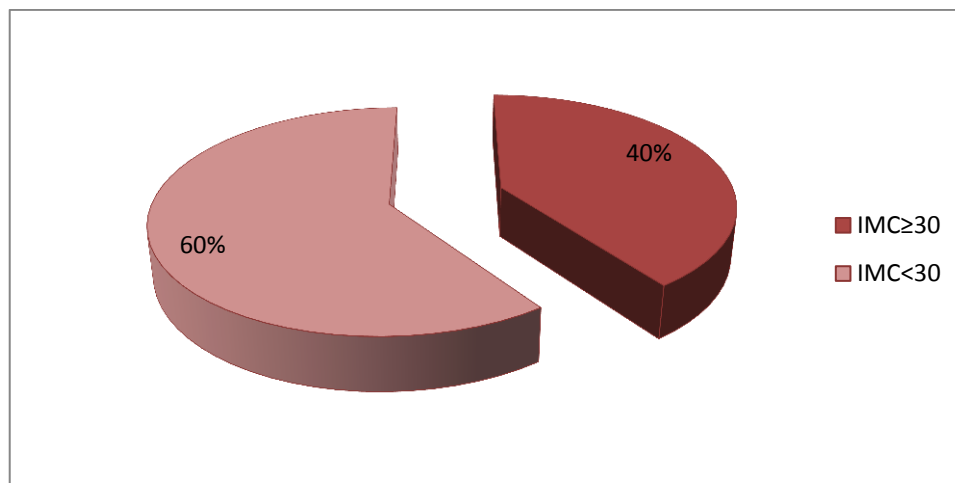
### III-6- Obésité :

La fréquence de l'obésité dans les cas patients est de 53% ; 25% chez les hommes et 50% chez les femmes (Fig. 54, 55,56) (Tab.25).

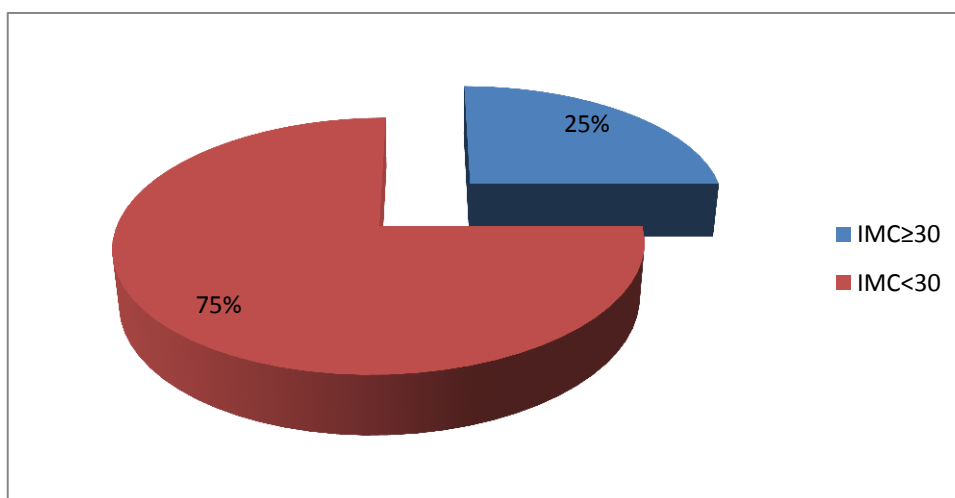


**Tableau. 25** : Répartition selon le sexe de l'obésité dans les cas patients.

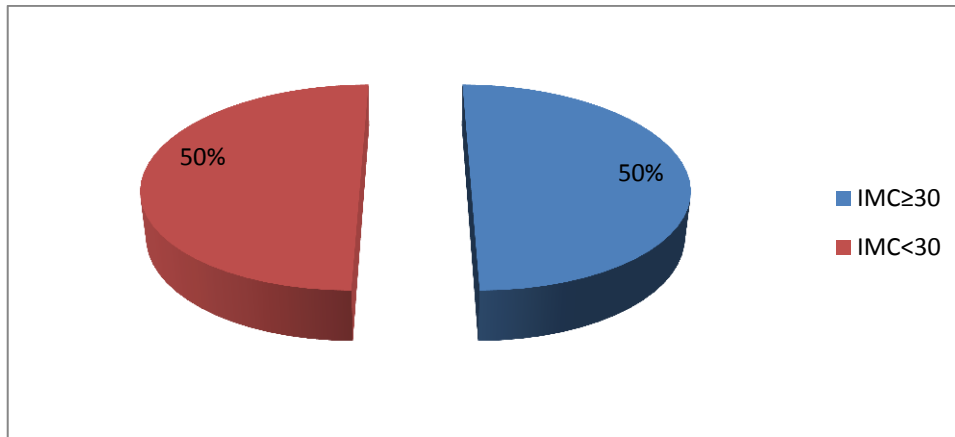
	Moyenne	Max	Min	Ecart-type	Médiane	Var	Obésité	%
H+F	25,32	42,22	16,12	5,73	24,41	32,85	16	40
Hommes	23,46	32,32	18,82	3,87	22,62	15	4	25
Femmes	25,76	42,22	16,12	6,47	25,01	41,91	12	50



**Figure. 54** : Fréquence de l'obésité dans les cas patients.



**Figure. 55** : Fréquence de l'obésité chez les hommes dans les cas patients.

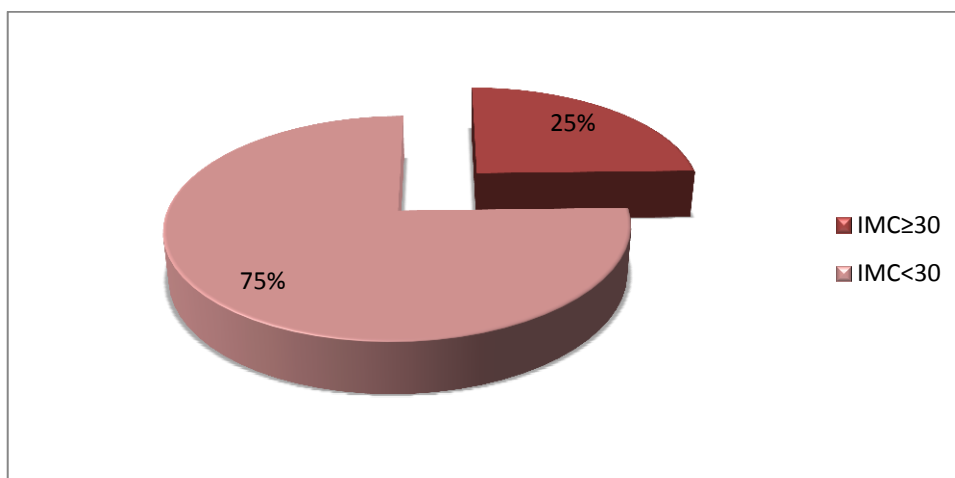


**Figure. 56 :** Fréquence de l'obésité chez les femmes dans les cas patients.

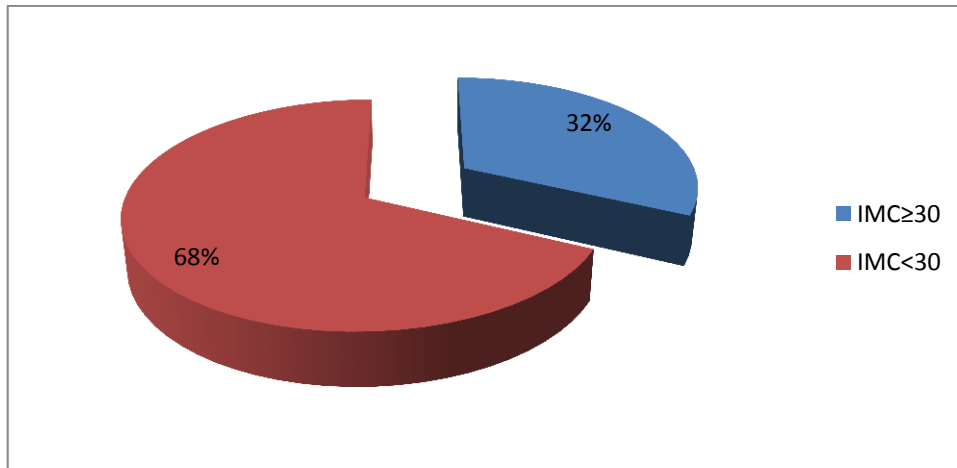
Les résultats obtenus montrent que 25% des cas témoins sont obèses, 19% chez les hommes et 32% chez les femmes (Fig. 57, 58,59) (Tab. 26).

**Tableau. 26 :** Répartition selon le sexe de l'obésité dans les cas témoins.

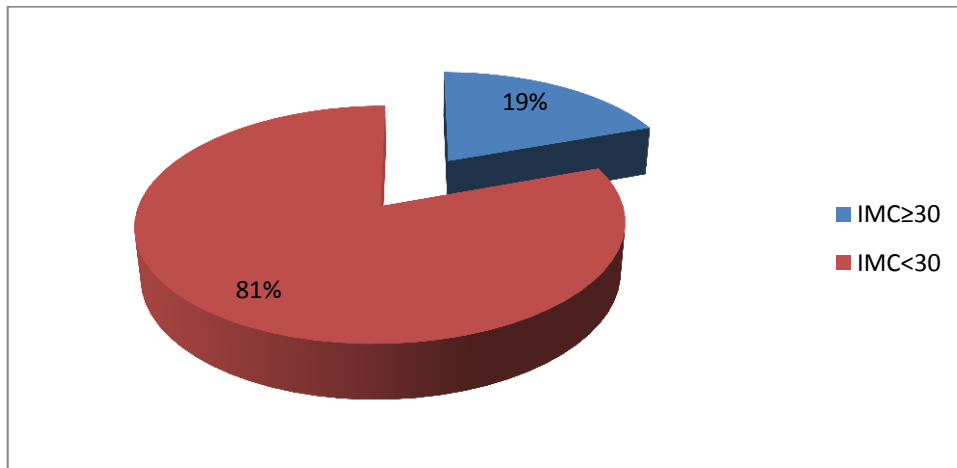
	Moyenne	Max	Min	Ecart-type	Médiane	Var	Obésité	%
H+F	22,44	35,25	15,48	4,78	21,5	22,85	15	24,59
Hommes	22,31	30,52	15,6	3,94	21,77	15,57	7	19,44
Femmes	22,64	35,29	15,48	5,86	20,58	34,36	8	32



**Figure. 57 :** Répartition de l'obésité dans les cas témoins.



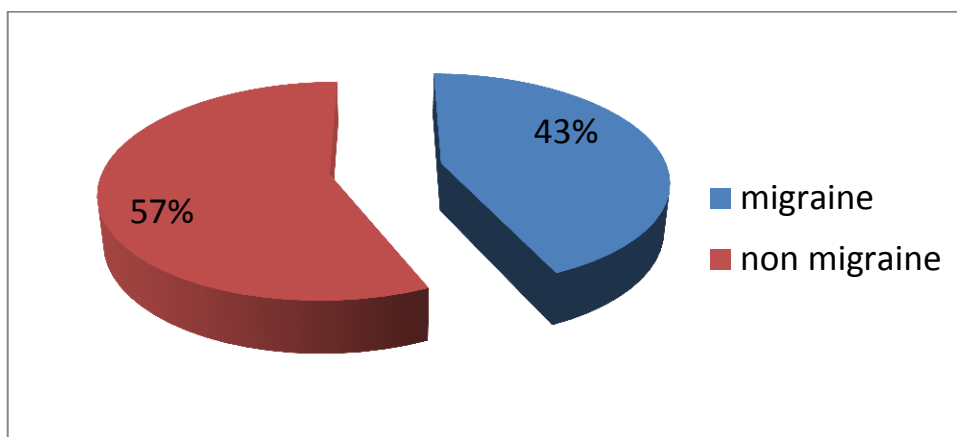
**Figure. 58** : Fréquence de l'obésité chez les femmes dans les cas témoins.



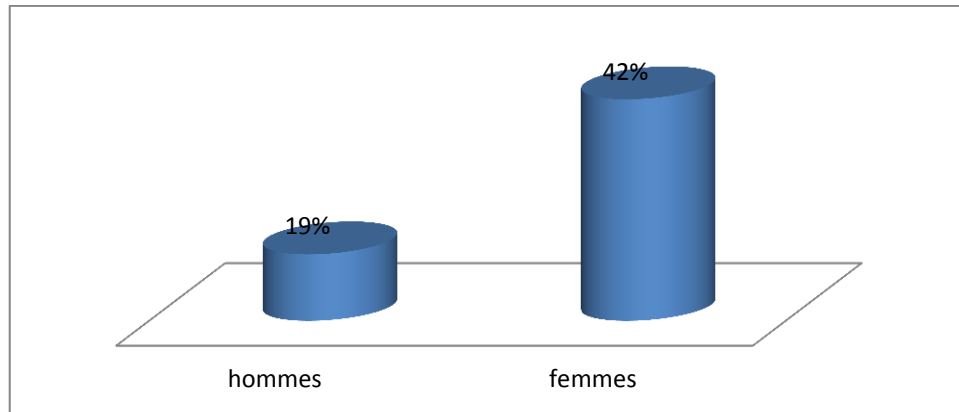
**Figure. 59** : Fréquence de l'obésité chez les hommes dans les cas témoins.

### III-7- Migraine :

43% des cas patients souffrent de migraine avec une nette prédominance féminine soit 42%, les hommes représentent 19% (Fig. 60,61).

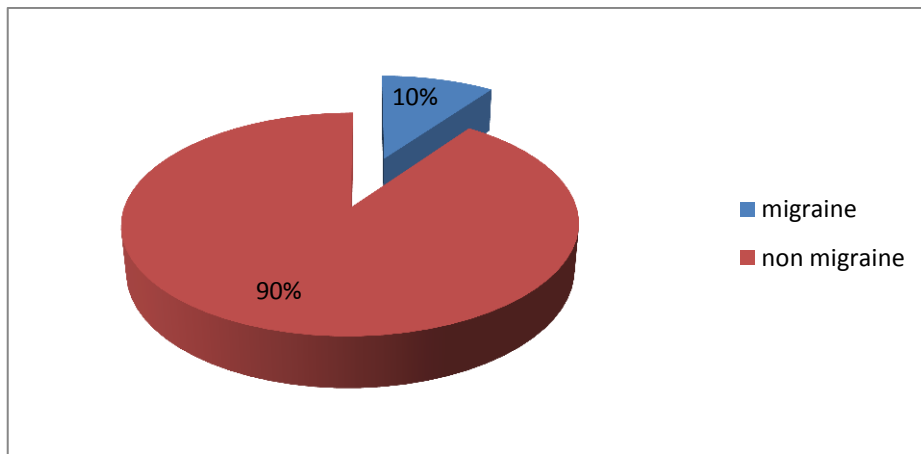


**Figure. 60** : Fréquence de la migraine dans les cas patients.

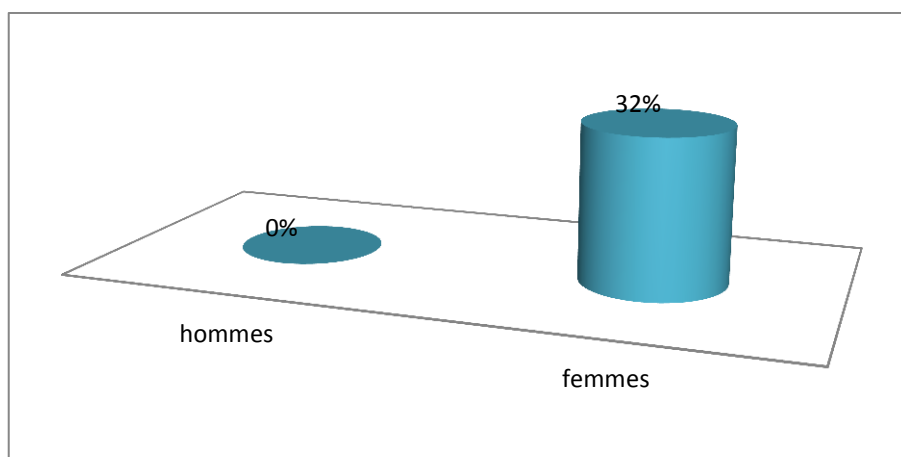


**Figure. 61** : Fréquence selon le sexe de la migraine dans les cas patients.

La migraine dans les cas témoins représente 10% soit 32% chez les femmes, elle n'a pas été observée chez les hommes (Fig. 62,63).



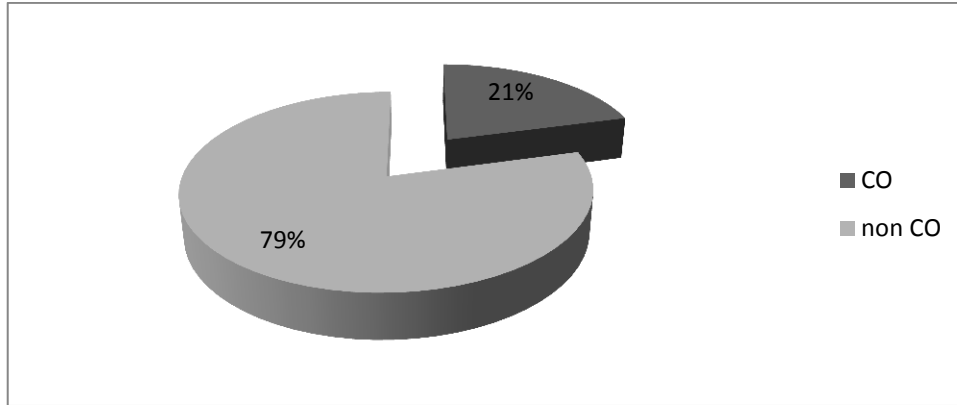
**Figure. 62** : Fréquence de la migraine dans les cas témoins.



**Figure. 63** : Fréquence selon le sexe de la migraine dans les cas témoins.

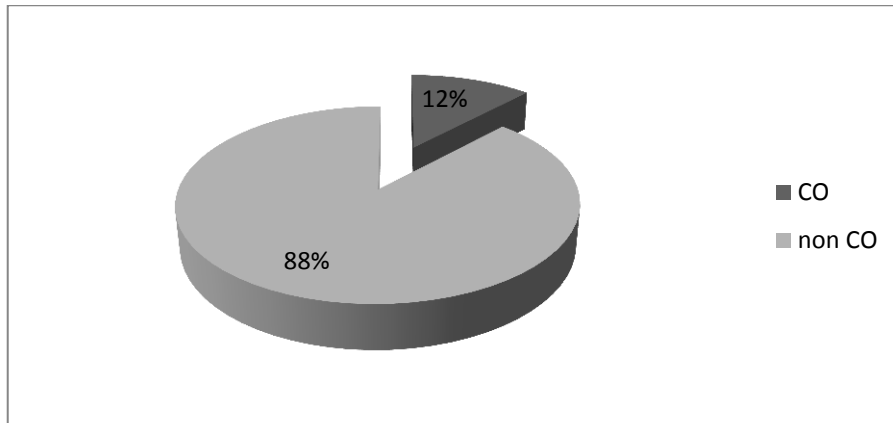
### III-8- Contraception orale :

21% des cas patientes sont sous contraceptif oral (Fig. 64).



**Figure. 64 :** Fréquence contraceptif oral chez les femmes dans les cas patients.

12% des femmes dans le cas témoin sont sous contraceptif oral (Fig. 65).



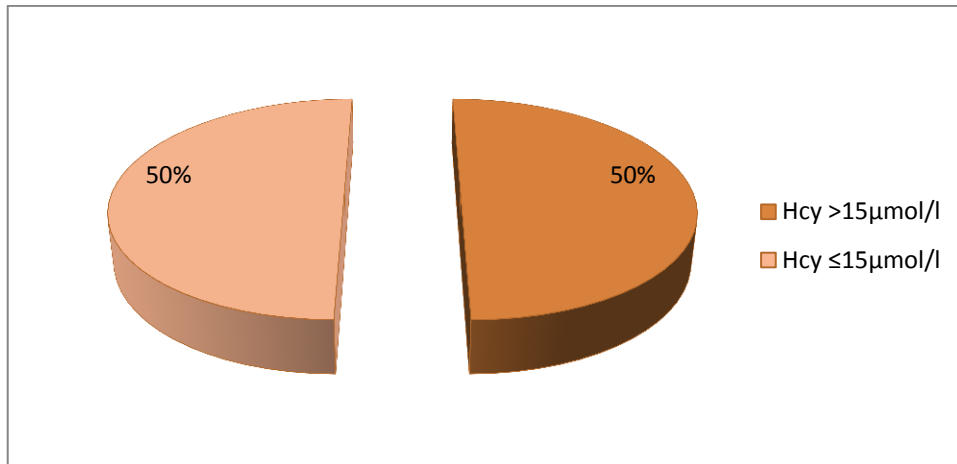
**Figure. 65 :** Prise de contraceptif oral chez les femmes dans les cas témoins.

### III-9- Hyperhomocystéinémie :

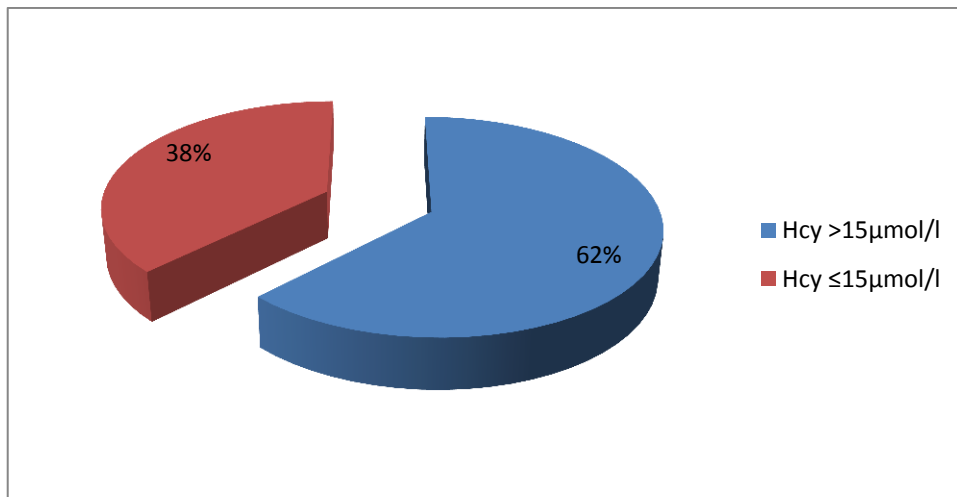
L'hyperhomocystéinémie est observée chez 50% des cas patients ; elle est plus fréquente chez les hommes 62% que chez les femmes soit 42% (Fig. 66, 67, 68,69) (Tab. 27).

**Tableau. 27 :** Répartition selon le sexe de l'hyperhomocystéinémie dans les cas patients.

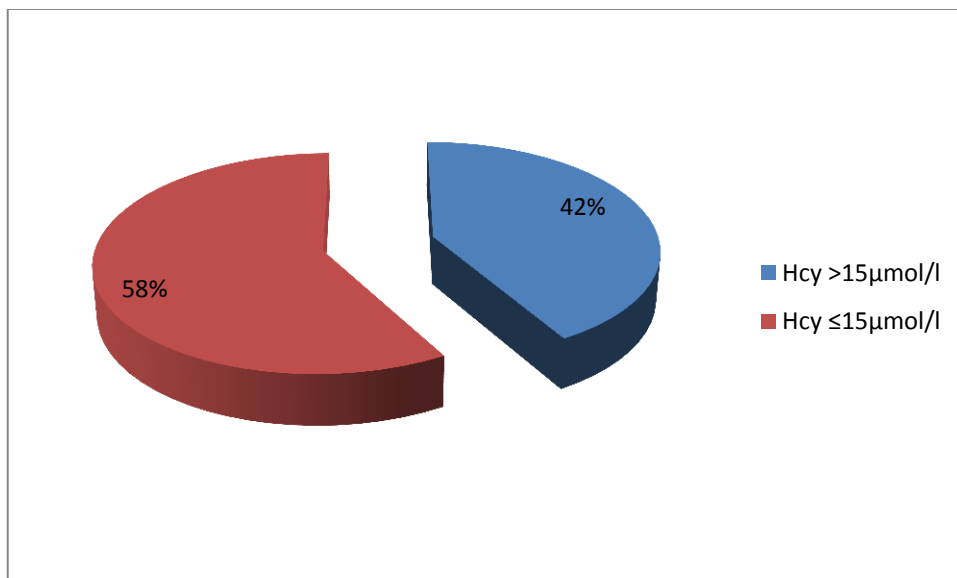
	Moyenne	Max	Min	Ecart-type	Médiane	VAR	Hcy >15µmol/l	%
H+F	19,13	>50	5,17	13,58	12,82	184,42	20	50
Hommes	23,5	>50	5,17	15,95	20,35	254,52	10	62,5
Femmes	16,28	>50	5,3	11,20	12,39	125,56	10	41,66



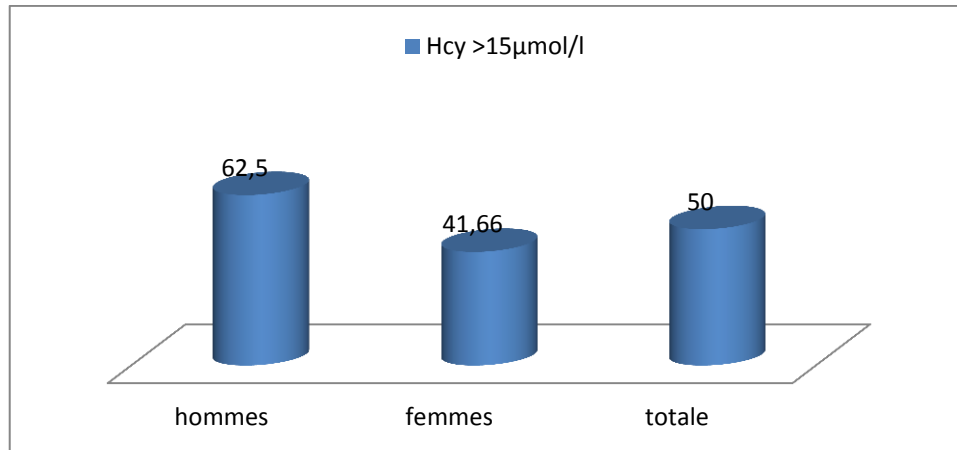
**Figure. 66** : Fréquence l'hyperhomocystéinémie dans les cas patients.



**Figure. 67** : Fréquence l'hyperhomocystéinémie chez les hommes dans les cas patients.



**Figure. 68** : Fréquence l'hyperhomocystéinémie chez les femmes dans les cas patients.

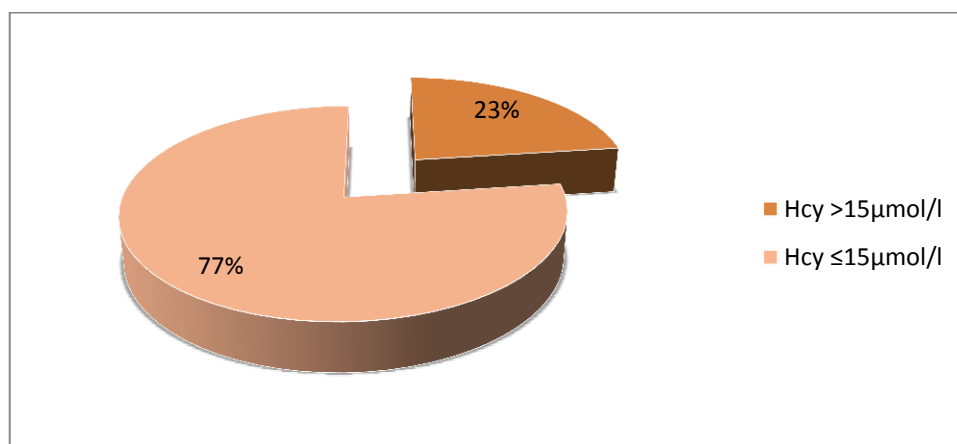


**Figure. 69 :** Fréquence l’hyperhomocystéinémie selon le sexe dans les cas patients.

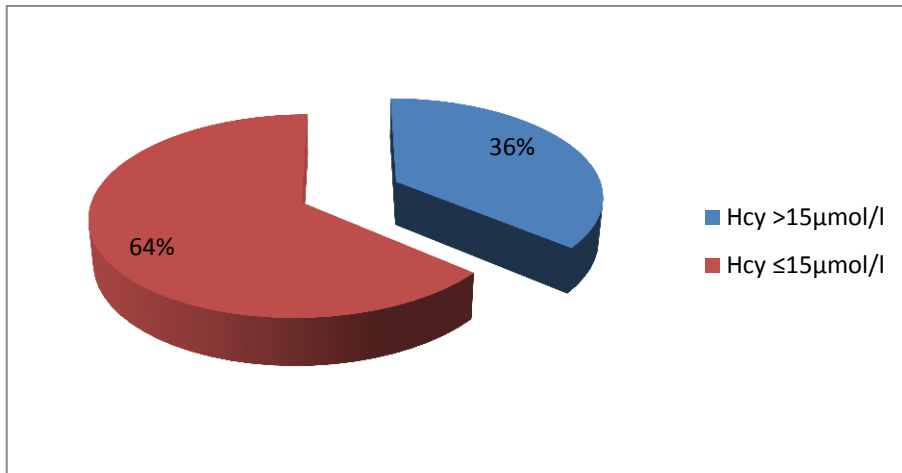
Les résultats montrent une hyperhomocystéinémie chez 23% des cas témoins ; elle est plus fréquente chez les hommes soit 36% contre seulement 4% chez les femmes (Fig. 70, 71,72 ,73) (Tab. 28).

**Tableau. 28 :** Répartition selon le sexe de l’hyperhomocystéinémie dans les cas témoins.

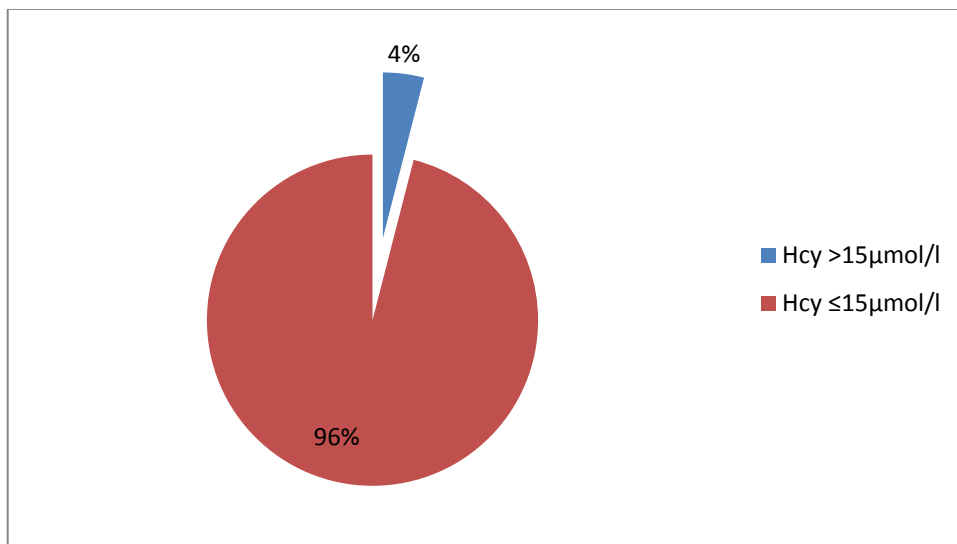
	moyenne	max	min	Ecart-type	médiane	VAR	Hcy >15µmol/l	%
H+F	13,08	>50	4,65	6,76	11,75	45,74	14	22,95
Hommes	16,04	42	6,55	7,22	13,3	52,21	13	36,11
Femmes	8,65	>50	4,65	1,91	8,42	3,66	1	4



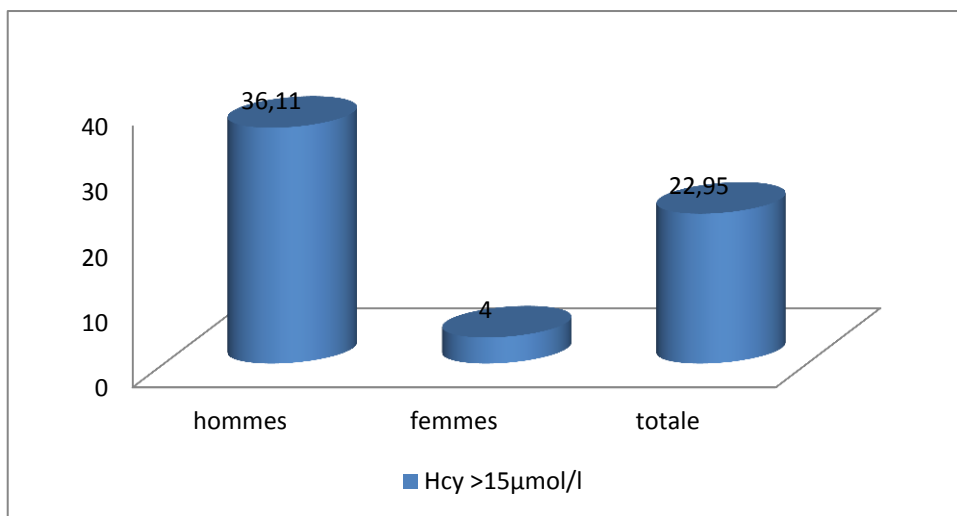
**Figure. 70 :** Fréquence l’hyperhomocystéinémie dans les cas témoins.



**Figure. 71** : Fréquence l'hyperhomocystéinémie chez les hommes dans les cas témoins.



**Figure. 72** : Fréquence l'hyperhomocystéinémie chez les femmes dans les cas témoins.



**Figure. 73** : Fréquence l'hyperhomocystéinémie selon le sexe dans les cas témoins.

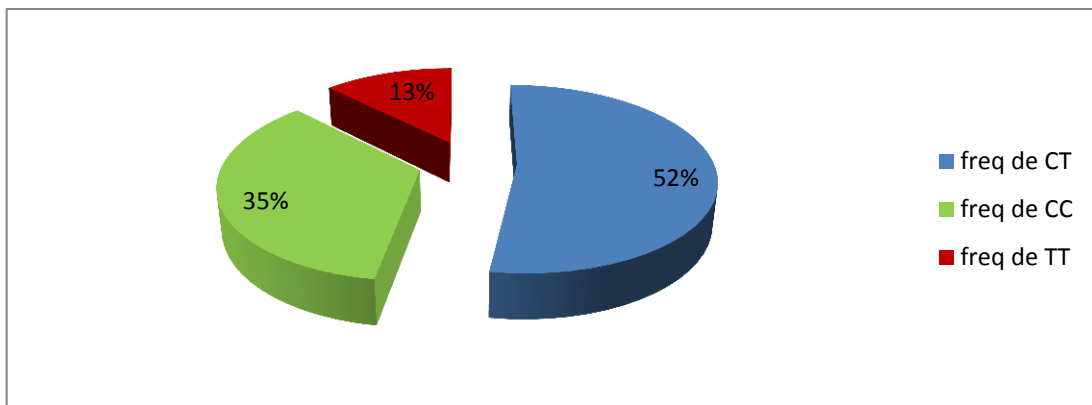


**III-10- Facteurs génétiques (polymorphisme C677T du gène de la MTHFR) :**

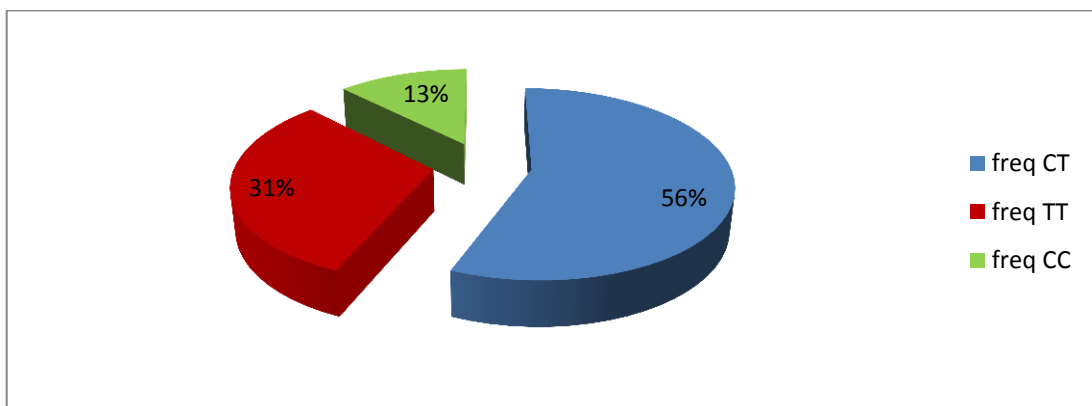
Le polymorphisme C677T du gène de la MTHFR de la forme homozygote (TT) est observé chez 13% des cas patients ; soit 0% chez les femmes et 31% chez les hommes (Fig. 74, 75,76) (Tab. 29).

**Tableau. 29 :** Fréquence du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR selon le sexe dans les cas patients.

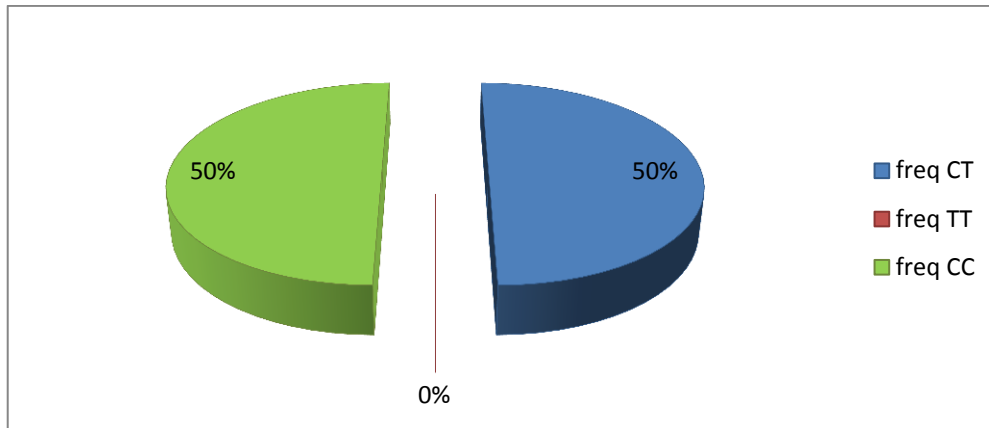
	Polymorphisme C677T (CC)%	Polymorphisme C677T (CT)%	Polymorphisme C677T (TT)%
Hommes	13	56	31
femmes	50	50	0
Total	35	52	13



**Figure. 74 :** Fréquence du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR dans les cas patients.



**Figure. 75 :** Fréquence du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR chez les hommes dans les cas patients.

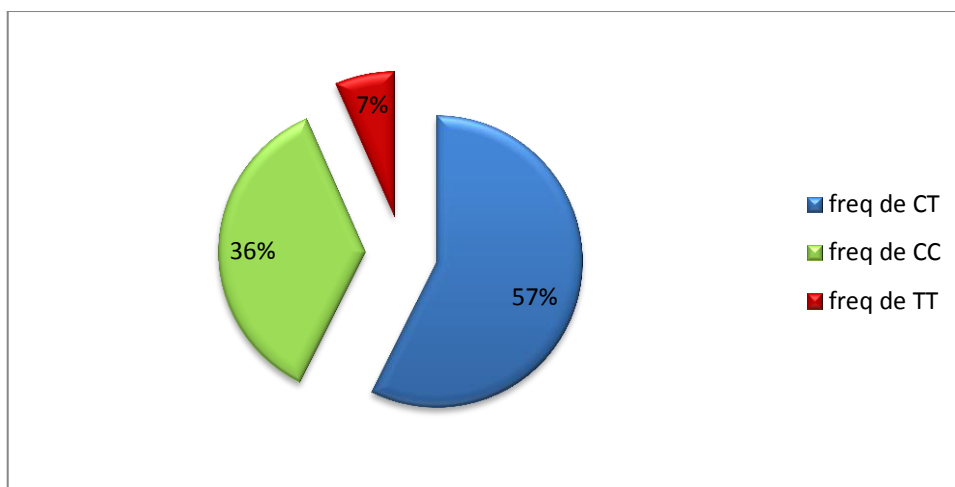


**Figure. 76 :** Fréquence du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR chez les femmes dans les cas patients.

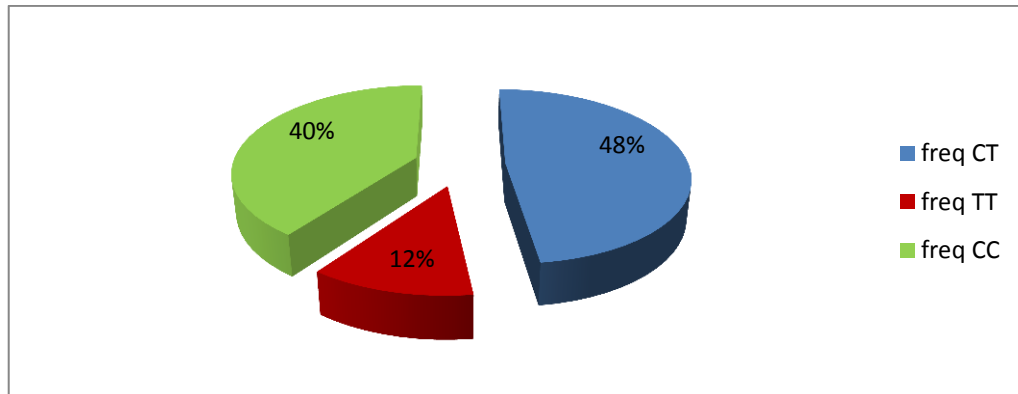
La fréquence du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR de la mutation ponctuelle homozygote (TT) dans les cas témoins est de 7% soit, 12% chez les femmes et 3% chez les hommes (Fig. 77, 78,79) (Tab. 30).

**Tableau. 30 :** Fréquence du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR selon le sexe dans les cas témoins.

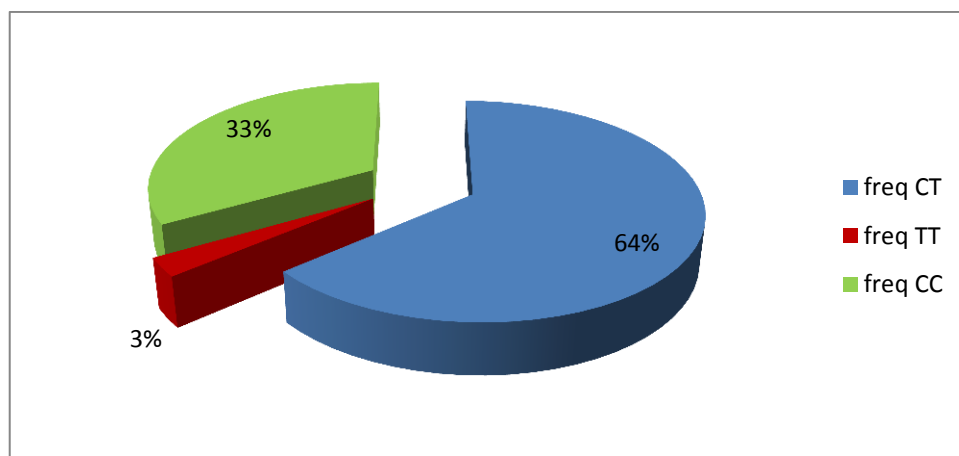
	Polymorphisme C677T (CC)%	Polymorphisme C677T (CT)%	Polymorphisme C677T (TT)%
Hommes	33	64	3
femmes	40	48	12
Total	36	57	7



**Figure. 77 :** Fréquence du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR dans les cas témoins.



**Figure. 78 :** Fréquence du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR chez les femmes dans les cas témoins.



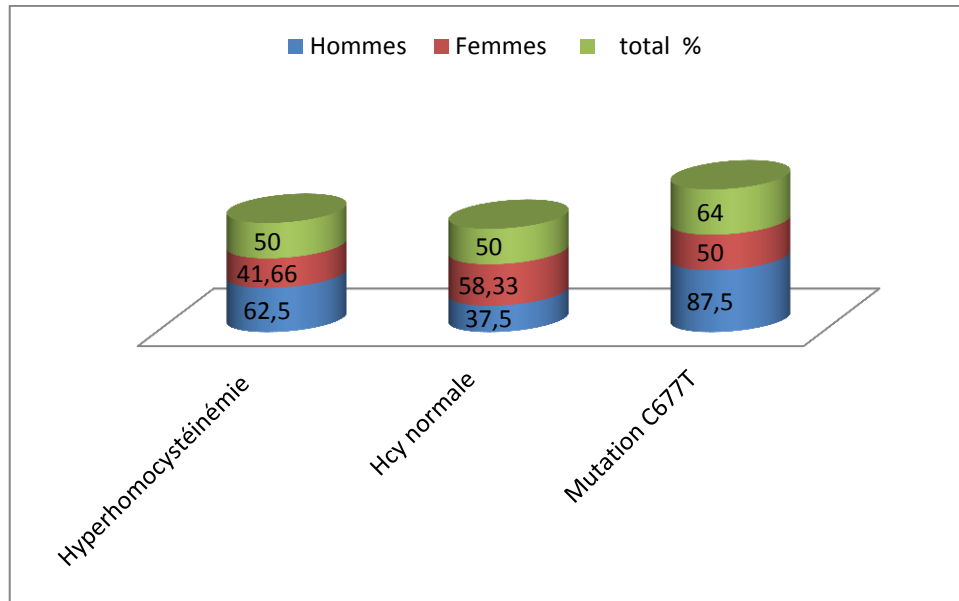
**Figure. 79 :** Fréquence du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR chez les hommes dans les cas témoins.

**III-11- Relation entre la mutation du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR et l'hyperhomocystéinémie :**

Les résultats obtenus montrent que le polymorphisme C677T du gène de la MTHFR est plus au moins relié à une hyperhomocystéinémie aussi bien dans les cas patients que témoin, dont un phénomène épigénétique trouvé n'exprimant pas l'hyperhomocystéinémie chez 50% des patients et 40,98% des témoins (Fig. 80,81) (Tab. 31,32).

**Tableau. 31 :** Relation selon le sexe du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR avec l'hyperhomocystéinémie dans les cas patients.

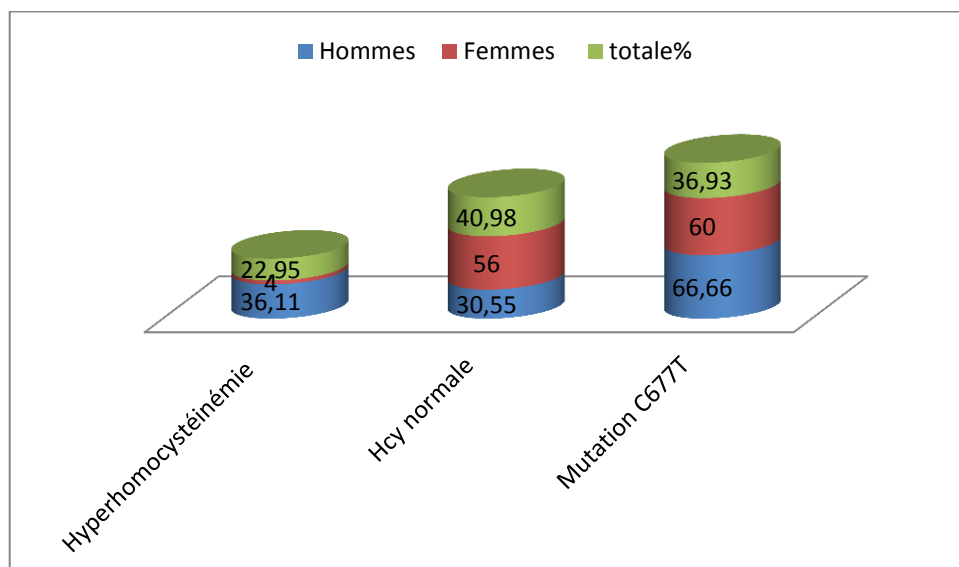
	Hyperhomocystéinémie%	Hcy normale%	Mutation C677T%
Hommes	62,5	37,5	87,5
Femmes	41,66	58,33	50
totale %	50	50	64



**Figure. 80** : Relation selon le sexe, le polymorphisme C677T du gène de la MTHFR et l'hyperhomocystéinémie dans les cas patients.

**Tableau. 32** : Relation selon le sexe du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR avec l'hyperhomocystéinémie dans les cas témoins.

	Hyperhomocystéinémie%	Hcy normale%	Mutation C677T%
Hommes	36,11	30,55	66,66
Femmes	4	56	60
%	22,95	40,98	36,93

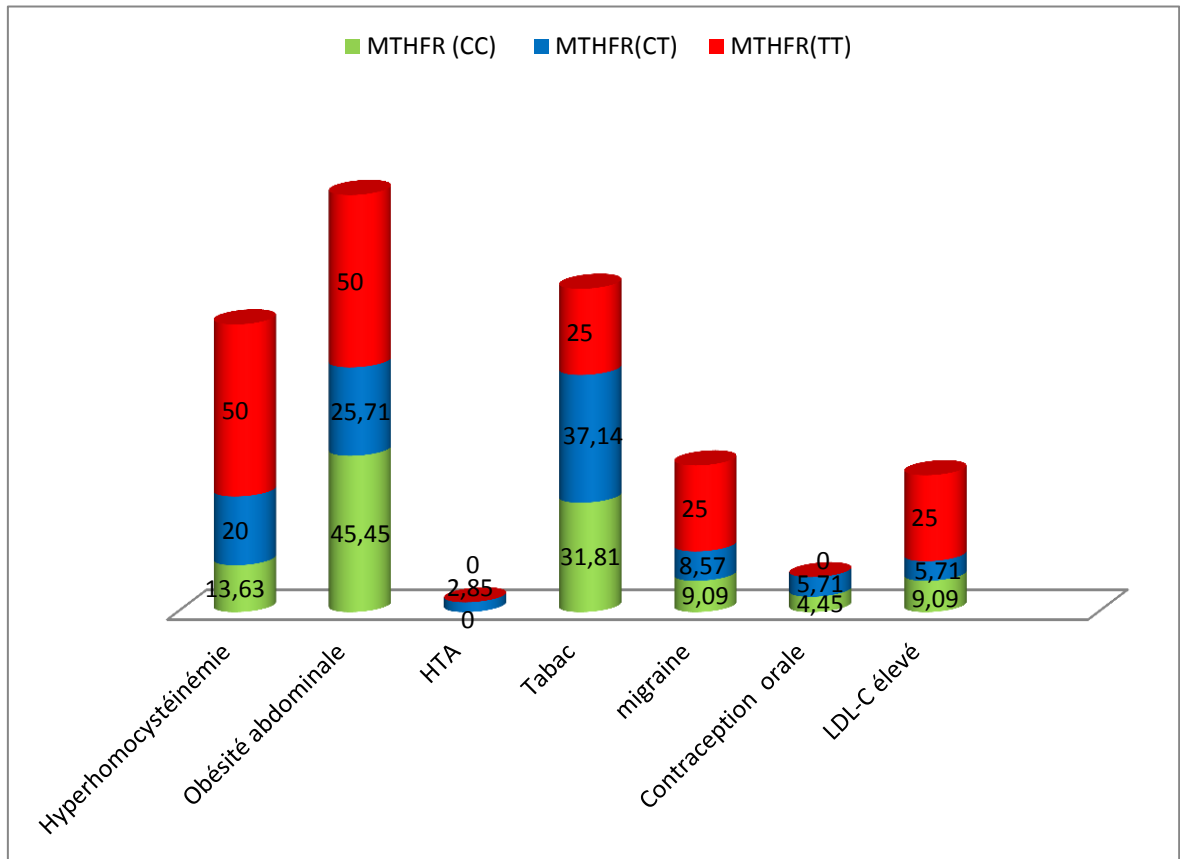


**Figure. 81** : Relation selon le sexe du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR avec l'hyperhomocystéinémie dans les cas témoins.

**III-12- La fréquence du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR selon les facteurs de risque :**

**Tableau. 33 :** La fréquence du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR selon les facteurs de risque dans les cas patients.

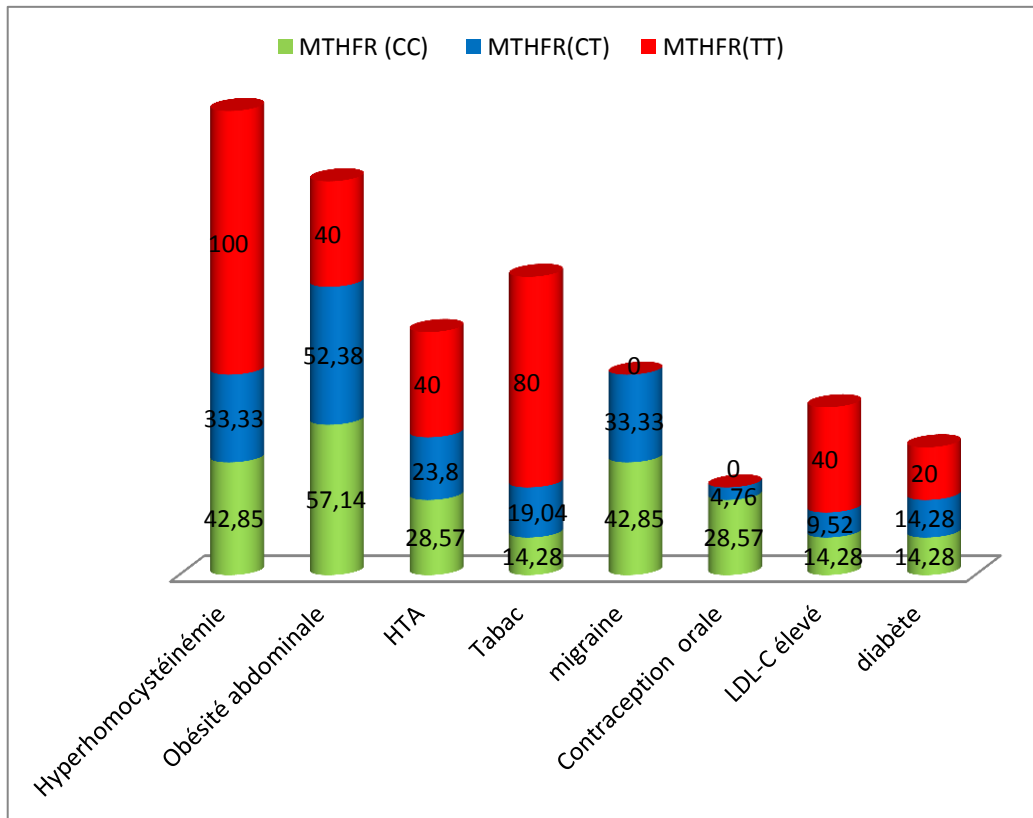
	MTHFR (CC) %	MTHFR(CT)%	MTHFR(TT)%
Hyperhomocystéinémie	13,63	20	50
Obésité abdominale	45,45	25,71	50
HTA	0	2,85	0
Tabac	31,81	37,14	25
Migraine	9,09	8,57	25
Contraception orale	4,45	5,71	0
LDL-C élevé	9,09	5,71	25



**Figure. 82 :** La fréquence du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR selon les facteurs de risque dans les cas témoins.

**Tableau. 34 :** La fréquence du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR selon les facteurs de risque dans les cas témoins.

	MTHFR (CC) %	MTHFR(CT)%	MTHFR(TT)%
Hyperhomocystéinémie	42,85	33,33	100
Obésité abdominale	57,14	52,38	40
HTA	28,57	23,80	40
Tabac	14,28	19,04	80
migraine	42,85	33,33	0
Contraception orale	28,57	4,76	0
LDL-C élevé	14,28	9,52	40
diabète	14,28	14,28	20

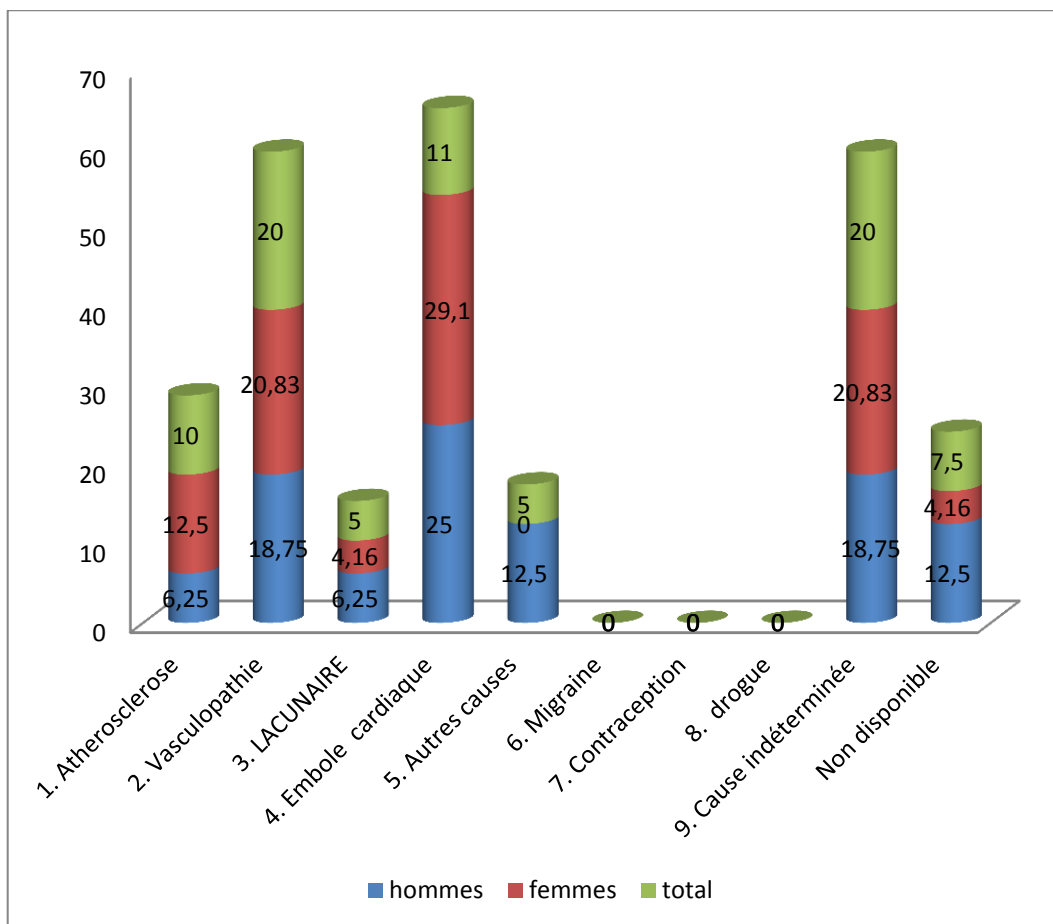


**Figure. 83 :** La fréquence du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR avec selon les facteurs de risque dans les cas témoins.

**III-13- La fréquence du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR dans les cas patients selon les étiologies d'IC selon la classification de BALTIMORE :**

**Tableau. 35 :** La fréquence du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR selon le sexe et les étiologies d'IC selon la classification de dans les cas patients.

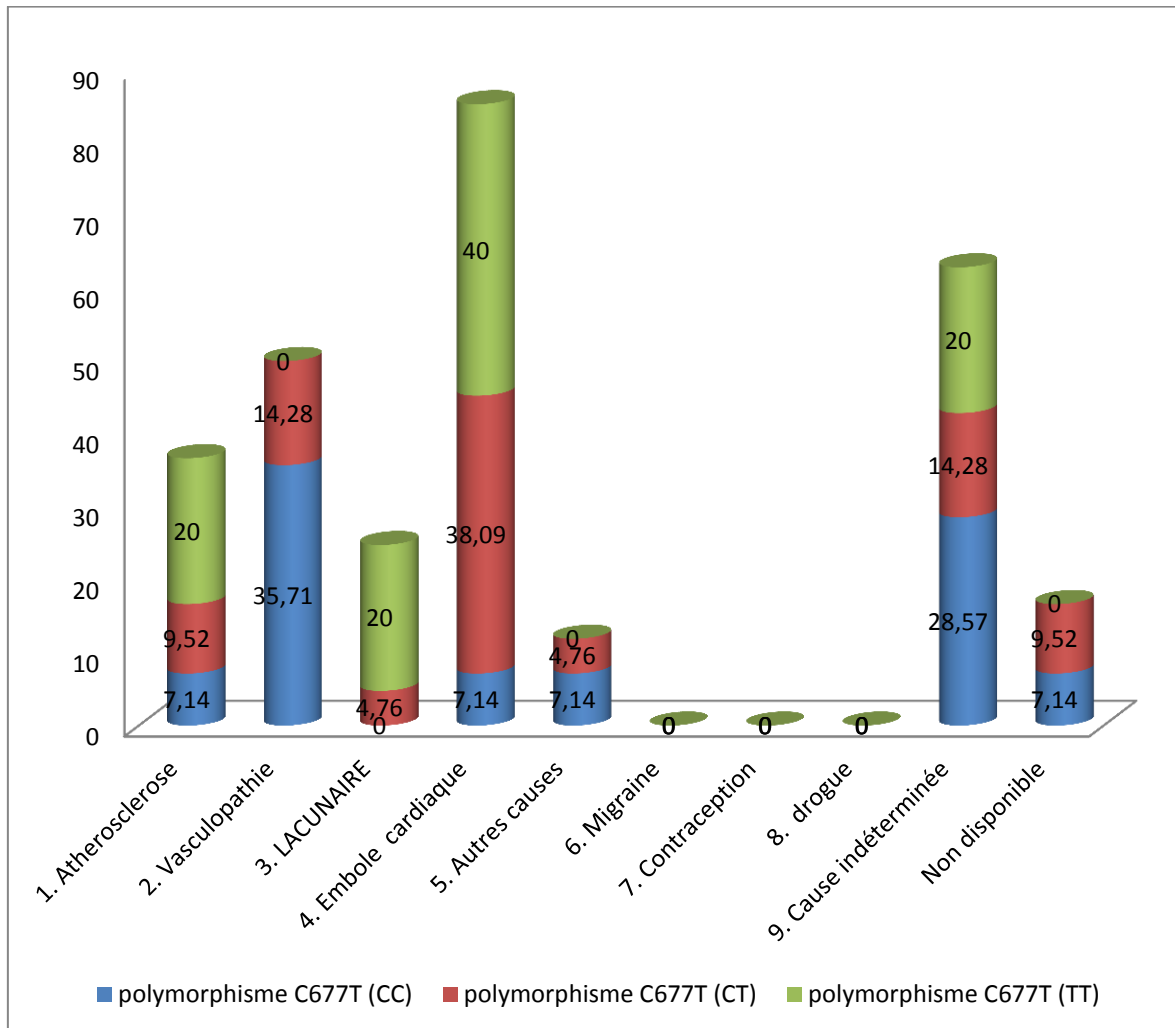
	hommes	femmes	total
1. Athérosclérose%	6,25	12,5	10
2. Vasculopathie%	18,75	20,83	20
3. Lacunaire%	6,25	4,16	5
4. Embole cardiaque%	25	29,1	11
5. Autres causes%	12,5	0	5
6. Migraine%	0	0	0
7. Contraception%	0	0	0
8. drogue%	0	0	0
9. Cause indéterminée %	18,75	20,83	20
Non disponible%	12,5	4,16	7,5



**Figure. 84 :** La fréquence du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR selon le sexe et les étiologies d'IC selon la classification de dans les cas patients.

**Tableau. 36 :** La fréquence du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR selon les étiologies d'IC selon la classification de BALTIMORE dans les cas patients.

	polymorphisme C677T (CC)	polymorphisme C677T (CT)	polymorphisme C677T (TT)
1. Athérosclérose%	7,14	9,52	20
2. Vasculopathie%	35,71	14,28	0
3. Lacunaire%	0	4,76	20
4. Embole cardiaque%	7,14	38,09	40
5. Autres causes%	7,14	4,76	0
6. Migraine%	0	0	0
7. Contraception%	0	0	0
8. drogue%	0	0	0
9. Cause indéterminée%	28,57	14,28	20
Non disponible%	7,14	9,52	0



**Figure. 85 :** La fréquence du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR selon les étiologies d'IC selon la classification de BALTIMORE dans les cas patients.



**III-14- Calcule de l'odds ratio :**

**Tableau. 37 :** Calcul de l'odds ratio du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR.

	Malades	Témoins	Totale
Polymorphisme C677T (CT+TT)	26	39	55
Polymorphisme C677T (CC)	14	22	36
Totale	40	61	

Le calcul de l'Odds ratio se fait par la formule suivante :  $OR = a \times d / b \times c$

$$OR = 26 \times 22 / 39 \times 14 = 1,04$$

Donc l'étude est significative exprimant une relation de causalité entre le polymorphisme C677T du gène de la MTHFR avec l'hyperhomocystéinémie d'où l'augmentation de risque de l'IC.

## **Discussion**

Dans notre travail on a constaté une prédominance féminine des IC dans les cas patients avec un sexe ratio homme/femme de à 0,66 ; notamment dans une étude américaine une légère prédominance masculine 50,6% comparativement avec les femmes 49,4% (Harland A et *al.*, 2009).

Notamment dans une étude italienne à trouver une nette prédominance masculine 64,5% (Alessandro P et *al.*, 2009).

Alors que dans ce travail une nette prédominance masculine dans les cas témoins est retrouvée avec un sexe ratio homme /femme de à 1.44.

Nous avons établi une standardisation des tranches d'âge de cas témoins et cas patients en trois intervalles d'où une prédominance féminine concernant toutes les catégories d'âge dans les cas patients sauf la tranche 18-29ans, où le sexe ratio était égal à 1,5 avec une moyenne d'âge de 37,37±9,07.

Deux études américaine et italienne retrouvent des moyennes proches de nos résultats soit respectivement 42±6,9 (Harland A et *al.*, 2009) , 39,9±4,2 (Alessandro P et *al.*, 2009).

La prédominance masculine concerne toutes les catégories d'âge sauf la tranche 30-39ans, où le sexe ratio était égal à 0,55.

L'HTA est trouvée chez 37% des cas patients dans d'autres études, elle est moins rencontrée dans les IC 12,9% chez les italiens (Alessandro P et *al.*, 2009) et de 10,06% chez les américains (Balogou et *al.*, 2011). Comparativement dans notre étude L'HTA est retrouvée dans 2% des cas témoins.

Le tabagisme actif paraît exclusivement masculin dans notre cas patients avec 50% seules 2 femmes étaient exposées à un tabagisme passif à domicile avec 8%, dans l'étude italienne (Alessandro P et *al.*, 2009) , ce FR paraît équivalant à 41,9% dans notre cohorte étudiée.

Dans notre population Algérienne le tabac est plus fréquent chez les hommes ; il de 34% dans les cas témoins avec 12% du tabagisme passif exclusivement chez les femmes et 50% actif chez les hommes.

La fréquence du diabète dans les cas témoins est nulle. Et dans les cas patients est de 15% elle est légèrement élevée chez les femmes 17% et 12% chez les hommes comparativement à l'étude italienne ce FR est de 6.5% (Alessandro P et *al.*, 2009).

Le LDL-C est élevé dans les cas patients de 12%. Cet LDL-C est plus fréquent chez les hommes que chez les femmes avec une moyenne de  $1,15 \pm 0,32$  Il est moins fréquent chez les africains soit 6,4% (Balogou et *al.*, 2011).

La quantité de LDL-C élevé dans les cas témoins est rare elle n'est retrouvée que chez 8% elle restait plus marquée chez les hommes.

La fréquence de l'obésité abdominale dans les cas patients est 52,5%, avec une moyenne de  $92,31 \pm 11,33$  ; soit 34,42% dans les cas témoins sa moyenne est  $94,03 \pm 12,22$  avec une prédominance féminine dans les deux populations étudiées.

La fréquence de l'obésité dans les cas patients est 53% avec une moyenne  $25,32 \pm 5,73$  contre 25% dans les cas témoins dont sa moyenne est  $22,44 \pm 4,78$  avec une nette prédominance féminine.

La fréquence de la migraine dans les cas patients est 43% et soit 10% dans les cas témoins avec une nette prédominance féminine.

La fréquence de la contraception orale dans les patientes est 21% contre 12% chez les femmes témoins.

La concentration d'Hcy plasmatique dépend pour une part notable des polymorphismes C677T du gène de la MTHFR, la mutation ponctuelle C677T la plus commune est associée à des pathologies cardiovasculaires et neurologique et présente une répartition ethnique très hétérogène (Hambaba et *al.*, 2008).

Nos résultats montrent qu'elle est de 50%, elle est seulement de 19,4% chez les italiens (Alessandro P et *al.*, 200) ; dont elle est plus fréquente chez les hommes tabagiques et les femmes migraineuses. Sa fréquence est légèrement modérée dans les cas témoins soit 23%. Elle est plus fréquente chez les hommes aussi bien chez les cas témoins que les patients.

La moyenne de l'hyperhomocystéinémie chez les témoins est de  $13,08 \pm 6,7$  elle est très proche de celle retrouvée dans la population tunisienne saine soit  $14,69 \pm 7,30 \mu\text{mol/l}$  ; dont 41% présentait une hyperhomocystéinémie modérée la moyenne d'âge était de  $26,24 \pm$

9,56 ans (Hambaba et *al.*, 2008), et de  $29,65 \pm 9,47$  de nos cas témoins. Elle est légèrement modérée dans les cas patients avec une moyenne de  $19,13 \pm 13,58$ .

La fréquence du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR de la mutation ponctuelle homozygote (TT) dans les cas patients est de 13%, chez les italiens il est de 12,9% (Alessandro P et *al.*, 2009).

Dans les cas témoins est de 7%, dont elle rejoint l'étude tunisienne chez une population saine soit 5,4% (Jerbi Z et *al.*, 2005).

Dans une étude algérienne sur une population saine la forme homozygote mutée TT représente 6% (Hambaba et *al.*, 2008).

D'autre part, le génotype TT à l'origine d'un phénotype d'homocystéine modérée peut probablement être lié à la réduction d'au moins 70 % de l'activité de la MTHFR par rapport aux génotypes CC et CT, même lorsque les apports en folates sont satisfaisants. Cette élévation, même modérée de l'homocystéine, est considérée comme un facteur de risque cardiovasculaire indépendant (Wald DSL et Morris J, 2002).

Concernant le déterminant génétique de l'homocystéine, les différentes études réalisées de par le monde ont montré une distribution très hétérogène du polymorphisme C677T de la MTHFR qui correspond à des variations ethniques et régionales dans différentes populations, selon un gradient croissant Nord-Sud, notamment en Europe et en Amérique du Nord. En Europe, la fréquence du génotype TT est faible au nord (4 % en Finlande, 7 % en Russie), intermédiaire au centre (8 à 10 % en France, 10 % en Allemagne, 12 à 15 % en Espagne, 18 % en Italie) et élevée au sud (20 à 26 % en Sicile). Un gradient similaire a été observé en Amérique du Nord, où la fréquence du génotype TT augmente de l'ouest du Canada au sud-est des États-Unis, pour atteindre un pic au Mexique (Wilken B et *al.*, 2003).

Dans les pays arabes du golfe, les fréquences restent semblables et tournent toutes autour de 2,5 % (Al Habboubi H et *al.*, 2004).

Nos résultats montrent que le polymorphisme C677T du gène de la MTHFR n'est pas toujours en relation avec l'hyperhomocystéinémie ; il y a donc un effet épigénétique. Ce qui confirme une hyperhomocystéinémie trouvée chez les cas tabagiques et chez les migraineux et ceux qui présentent une obésité abdominale.

L'Hcy est significativement plus élevé chez les sujets porteurs de l'allèle T : (CC vs CT :  $11,8 \pm 2,97 \mu\text{mol/l}$  vs  $15,47 \pm 6,74 \mu\text{mol/L}$ ,  $p=0,0004$ ) ; (CC vs TT :  $11,8 \pm 2,97 \mu\text{mol/L}$  vs  $30,05 \pm 13,35 \mu\text{mol/L}$ ,  $p=0,01$ ) et (CT vs TT :  $15,47 \pm 6,74 \mu\text{mol/L}$  vs  $30,05 \pm 13,35 \mu\text{mol/L}$ ,  $p=0,0021$ ). La fréquence allélique intermédiaire CT qui rejoint le gradient mondial Nord-Sud et une prévalence élevée d'Hyperhomocystéinémie ; le polymorphisme C677T de la MTHFR semble jouer un rôle prédominant dans l'hyperhomocystéinémie modérée (Al Habboubi H et *al.*, 2004).

La relation entre le polymorphisme C677T du gène de la MTHFR et les facteurs de risque est significative :

L'hyperhomocystéinémie, l'obésité abdominale, tabac, migraine et la dyslipédimie ce sont les FR respectivement les plus fréquents dans La forme homozygote mutée TT.

Le tabac, l'obésité abdominale sont respectivement sont les plus présents dans la forme hétérozygote CT.

La relation entre le polymorphisme C677T du gène de MTHFR et les étiologies selon la classification de BALTIMORE est exhaustive :

Chez les cas patients la forme homozygote mutée TT présente respectivement les étiologies les plus répandus ; embolies cardiaque, causes indéterminées, et les athéroscléroses. Et la forme hétérozygote CT présente fréquemment aussi bien les embolies cardiaques, causes indéterminés, vasculopathie et l'athérosclérose. On a trouvé un OR =1,04 donc l'étude est significative exprimant une relation de causalité entre le polymorphisme C677T du gène de la MTHFR avec l'hyperhomocystéinémie d'où l'augmentation de risque de l'IC.

# *Conclusion*

## **Conclusion**

L'hétérogénéité de distribution du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR est de cause multifactorielle et illustre bien les interactions gène-nutriments. Son effet sur l'homocystéine dépend de l'état nutritionnel, et de l'absorption intestinale des folates.

L'alimentation traditionnelle algérienne est plus pauvre en protéines animales que le régime occidental. Réciproquement, elle est beaucoup plus riche en céréales, fruits frais et légumes et rejoint la typologie alimentaire méditerranéenne. Cela pourrait représenter un facteur protecteur des effets morbides du polymorphisme étudié,

L'homocystéine est un marqueur biologique du statut nutritionnel qui peut renseigner sur l'état de santé des populations et doit être considéré dans son contexte global en prenant en compte ses déterminants génétiques et nutritionnels. Il ressort de notre étude une fréquence allélique intermédiaire qui rejoint le gradient Nord-Sud avec une prévalence élevée d'hyperhomocystéinémie.

Le polymorphisme C677T du gène de la MTHFR présenté sous les deux formes homozygote mutée (TT) et l'hétérozygote (CT) est une anomalie génétique fréquemment retrouvée chez les hommes notamment que chez les femmes atteints une AVCI.

L'absence du parallélisme entre le taux de l'homocystéine et la présence de ces mutations d'où la nécessité de faire une étude plus poussée avec un échantillon plus large afin d'étudier la relation de causalité entre polymorphisme du gène de la MTHFR et les IC.

Et éventuellement spécifier les facteurs épigénétique influençant cette relation.

L'odds ratio=1,04 dans les IC est significative et particulièrement avec certaines étiologies.

# *Annexes*



# Annexes

## Annexe 1 :



**CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE  
DR : BENBADIS – CONSTANTINE.**

**CLINIQUE DE /)/ EUROLOGIE**

**PROF. A . HAMRI**

## **FICHE ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL ISCHEMIQUE DU SUJET JEUNE**

NUMERO DU DOSSIER: .....

Numéro de téléphone:.....

NOM:.....

PRENOM .....

Age:........ SEXE :  homme

femme

Date de naissance: ...../...../..... à.....

ETAT CIVIL: célibataire

marié(e)

divorcé(e)

CONSANGUINITE : premier degré

deuxième degré

troisième

degré

PROFESSION: .....

non

Nombre d'enfants:..... si femme: G ..... P..... C.....

ABRT.....

Date de dernier accouchement :.....

NIVEAU D'INSTRUCTION : école coranique primaire moyen secondaire

universitaire

analphabète

SYMPTOMES

D'ADMISSION: .....

Mode de début :  brutal

rapidement progressif

Progressif

Date de début des symptômes:.....

Circonstances d'apparition: effort repos réveil

ANTECEDENTS : - personnel

maladies neurologiques oui

aucune

	<b>PATHOLOGIE</b>	<b>DATE D'APPARITION</b>
	<b>AIC</b>	
	<b>AIT</b>	
	<b>HIP</b>	
	<b>HSA</b>	

	<b>THROMBOPHLEBITE</b>	
	<b>EPILEPSIE</b>	
	<b>TRAUMATISME CRANIO-ENCEPHALIQUE</b>	
	<b>ENCEPHALITE</b>	
	<b>Autres :</b>	

Autre pathologies Oui

aucune

<b>PATHOLOGIE</b>	<b>DATE D'APPARITION</b>
<b>HTA</b>	
<b>DIABETE TYPE 2</b>	
<b>Obésité</b>	
<b>Hypercholestérolémie</b>	
<b>Insuffisance reinale</b>	
<b>DIABETE TYPE 1</b>	
<b>VALVULOPATHIE</b>	
<b>PROTHESE VALVULAIRE</b>	
<b>IDM</b>	
<b>Troubles du rythme cardiaque</b>	
<b>CIA COMPLICATONS INTER6AURICULAIRES</b>	
<b>Autres cardiopathies</b> .....	
<b>Autres :</b>	

**- habitudes toxiques:**

<b>FACTEUR DE RISQUE</b>	<b>DUREE D'EXPOSITION</b>	<b>DATE D'EVICION</b>
<b>Tabagisme</b>		
<b>Tabac à chiqué</b>		
<b>Alcoolisme</b>		
<b>Toxicomanie</b>		
<b>Autres toxiques</b> .....		

**- Activité physiques:**

régulier

occasionnelle

jamais

sport de compétition

**ANTECEDENTS : - familiaux :**

maladies neurologiques :  oui

aucune

<b>PATHOLOGIE</b>	<b>DATE D'APPARITION</b>
<b>AIC</b>	
<b>AIT</b>	
<b>HIP</b>	
<b>HSA</b>	
<b>THROMBOPHLEBITE</b>	
<b>DEMENCE</b>	

Autre pathologies :  Oui  aucune

.....  
 .....

**Mesures anthropométriques**

POIDS :..... TAILLE :..... BMI :..... Périmètre abdominale :.....  
 Tour de hanche :..... Tour de taille :.....

**Mesures tensionnelles**

PA systolique :..... PA diastolique :..... PAM :.....

**BILAN BIOLOGIQUE**

EXAMENS	RESULTATS		EXAMENS	RESULTATS	
	N	PATHOLOGIQUE		N	PATHOLOGIQUE
FNS		.....	Prot S		
		.....	Prot C		
		.....	Acide urique		
		.....	Homocysteine		
VS			Ac anti DNA		
CRP					
Glycémie			Bilan lipidique :		
Hb glyqué					
Ionogramme sanguin					
Autres FC 1-XIII, III			AUTRES :		
Bilan rénal					
Urée					
Bioch urines créat					

**DIAGNOSTIC RETENU**

.....  
 .....  
 Selon TOAST criteria :.....  
 .....

# BILAN GENITIQUE

Date du prélèvement :

1-Paroxonase 1(PON1) :

2-ACE :

3-MTHfr :

Annexe 2 :

## FICHE TEMOIN SAIN POUR ETUDE MTH Fr.

NOM:.....

NUMERO De FICHE: .....

PRENOM .....

numéro de téléphone:.....

AGE: .....

SEXE :  femme  homme

Date de naissance :.....à :.....

ETAT CIVIL: célibataire marié(e) divorcé(e)  Veuf (ve)

Nbre d'enfant.....

PROFESSION: .....  non

NIVEAU D'INSTRUCTION:  école coranique  primaire  moyen  secondaire  
universitaire  analphabète

ABSENCE D'AVC (AIC, AIT,HIP,HSA, thrombophlebite)  oui

ANTECEDENTS : - personnel : maladie neurologique :  aucune

- Oui: .....

.....

... autre pathologies : aucune

- Oui.....

.....

.....

ANTECEDENTS : - familiaux : maladie neurologique :

aucune

- Oui: .....

.....

Mesures anthropométriques :

Poids= ..... Taille=..... IMC=..... Périmètre abdominal=.....

**FACTEURS DE RISQUES :**

<b>HTA</b>		<b>RONFLEMENT AVEC APNEE</b>	
<b>DIABETE</b>		<b>Contraception</b>	
<b>Maladies cardiovasculaires</b>		<b>Alimentation riche en gras</b>	
<b>Insuffisance rénales</b>		<b>tabac</b>	
<b>MIGRAINE</b>		<b>Tabac à chiqué</b>	
<b>Inflammation chronique</b>		<b>ALCOOL</b>	
<b>Hormonothérapie substitutive</b>		<b>DROGUE</b>	

- **Activité physique:**     régulier                       occasionnelle                       jamais

**Prise médicamenteuse:**     Non

**antiépileptique:**     non     oui

**vitamineB:**     non     oui

**Autres médicament :**     Non

Oui

**antimitotique:**     non     oui

**anti-inflammatoire :**     non     oui

Oui

**Annexe 3 :****MESURE DE TOUR DE TAILLE :**

Selon la méthode de (OMS). Par un metre ruban consiste à : se repérer par la dernière cote et la crête iliaque on fait passer le metre ruban passant par le nombril puis en prenant la mesure à la fin d'une expiration normal et on lit.



Metre ruban

**Annexe 4 :**



Pèse personne

**Annexe 5 :**



Une toise

## **Annexe6 :**

\* Les valeurs normales du bilan lipidique

Cholestérol            1.50-2.10 g/l

Triglycérides        0.70-1.50 g/

C-HDL                > 0.38 g/l

C-LDL                < 1.30 g/

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

## **Annexe7 :**

### **Technique d'extraction d'ADN :**

#### 1- Préparation des leucocytes :

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

#### 2- Extraction de l'ADN :

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

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

### 3- Solubilisation :

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

### **Annexe 8 :**

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

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

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

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

### **Annexe 9 :**

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

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

▪ Dépôts des échantillons :

- 10 µl du produit de la PCR

- 3 µl du bleu de Bromophénol (BBP)



## **Annexe 10 :**

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

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

## **Annexe 11 :**

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

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

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

## **Annexe 12 :**

- **Réactif :**
  - TE 20 :5 : (Tris 20 mM, EDTA 5 mM, pH 7.5) auto clavé
    - Tris : 2.422 g/l
    - EDTA : 1.86 g/l
    - Ajuster le pH avec HCL 1 N
  - TE 10 :1 : (Tris 10 mM, EDTA 1mM, pH 7.4) autoclavé
    - Tris : 0.606 g
    - EDTA : 0.1869 g pour 500 ml

Ajuster le pH avec de l'HCL 1 N

- Tompon de lyse : NaCl 400mM

EDTA 2mM

Tris 10mM

pH 8.2

- SDS 10%

- Protéinase K : Protéinase K : 10 mg/ml H<sub>2</sub>O

Conservation aliquote de 1 ml à -20°C, tube entamés à +4°C

- NaCl 4M

- Ethanol absolu

- Ethanol 70%

- Bleu de Bromophénol (BBP) : BBP 20mg

Tris 0.5M : 2ml

Glycerol : 5ml

PH 7.5

Qsp (volume final) 10 ml H<sub>2</sub>O

- TBE 10X: Tris 108g

Acide borique 55g

Ajuster le PH à 8.3 avec l'acide acétique glacial

EDTA 9.3g

QSP 1L H<sub>2</sub>O

▪ **Dilutions des solutions mères utilisées pour la PCR :**

• dNTP solution mère (25 mM) :

dNTP solution fille 2.5 mM : 10 µl de dNTP solution mère + 90 µl H<sub>2</sub>O  
(dilution au 1/10 ième)

- MgCl<sub>2</sub> solution mère 50mM :

MgCl<sub>2</sub> solution fille 25mM : 1 volume MgCl<sub>2</sub> + 1 volume H<sub>2</sub>O (dilution 1/2).

## *Liste des tableaux*

**Tableau. 1** : Principales causes d'embolies à point de départ cardiaque (Pinto et *al.*, 2006).

**Tableau. 2** : étiologie des hyperhomocystéinémie selon les taux plasmatique (Guilland J et *al.*, 2003).

**Tableau. 3** : Répartition des différentes étiologies chez l'adulte jeune entre 16 et 49 ans (Registre des AVC du sujet jeune d'Helsinki) (Jukka P et *al.*, 2009).

**Tableau. 4** : Répartition selon les catégories étiologiques de TOAST10172 de la cohorte hospitalière (Dr.Fekraoui, 2013).

**Tableau. 5** : Catégories étiologiques dans la classification de Baltimore (Hennerici P et al, 2009).

**Tableau. 6** : Déroulement des cycles de la PCR dans le thermocycleur.

**Tableau. 7** : progression du nombre de patients jeunes atteint d'IC hospitalisés entre 2003 et 2011 au service de neurologie CHU Benbadis- Constantine.

**Tableau. 8** : Progression du nombre d'IC de l'adulte jeune hospitalisés au service de neurologie et recrutés dans l'étude.

**Tableau. 9** : Répartition selon les tranches d'âge et le sexe de la cohorte hospitalière.

**Tableau. 10** : Principaux facteurs de risque vasculaires dans la cohorte hospitalière ( $p < 0,03$ ).

**Tableau. 11** : Autres facteurs de risque vasculaires dans la cohorte hospitalière.

**Tableau. 12** : La fréquence de hyperhomocystéinémie et l'IC.

**Tableau. 13** : Fréquence de l'hyperhomocystéinémie et classification de BALTIMORE.

**Tableau. 14** : Répartition selon les catégories étiologiques de TOAST10172 de la cohorte hospitalière.

**Tableau. 15** : Répartition selon les tranches d'âge et le sexe des cas patients.

**Tableau. 16** : Répartition selon les tranches d'âge et le sexe des cas témoins.

**Tableau. 17** : Répartition selon le sexe des principaux facteurs de risque vasculaires dans les cas patients.

**Tableau. 18** : Répartition selon le sexe d'autres facteurs de risque vasculaires dans les cas patients.

**Tableau. 19** : Répartition selon le sexe des principaux facteurs de risque vasculaires dans les cas témoins.

**Tableau. 20** : Répartition selon le sexe d'autres facteurs de risque vasculaires dans les cas témoins.

**Tableau. 21** : Répartition selon le sexe de le LDL-C élevé dans les cas patients.

**Tableau. 22** : Répartition selon le sexe de le LDL-C élevé dans les cas témoins.

**Tableau. 23** : Répartition selon le sexe de l'obésité abdominale dans les cas patients.

**Tableau. 24** : Répartition selon le sexe de l'obésité abdominale dans les cas témoins.

**Tableau. 25** : Répartition selon le sexe de l'obésité dans les cas patients.

**Tableau. 26** : Répartition selon le sexe de l'obésité dans les cas témoins.

**Tableau. 27** : Répartition selon le sexe de l'hyperhomocystéinémie dans les cas patients.

**Tableau. 28** : Répartition selon le sexe de l'hyperhomocystéinémie dans les cas témoins.

**Tableau. 29** : Fréquence du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR selon le sexe dans les cas patients.

**Tableau. 30** : Fréquence du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR selon le sexe dans les cas témoins.

**Tableau. 31** : Relation selon le sexe du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR avec l'hyperhomocystéinémie dans les cas patients.

**Tableau. 32** : Relation selon le sexe du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR avec l'hyperhomocystéinémie dans les cas témoins.

**Tableau. 33** : La fréquence du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR selon les facteurs de risque dans les cas patients.

**Tableau. 34** : La fréquence du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR selon les facteurs de risque dans les cas témoins.

**Tableau. 35** : La fréquence du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR selon le sexe et les étiologies d'IC selon la classification de dans les cas patients.

**Tableau. 36** : La fréquence du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR selon les étiologies d'IC selon la classification de BALTIMORE dans les cas patients.

**Tableau. 37** : Calcul de l'odds ratio du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR.

## *Liste des figures*

**Figure. 1** : les principaux signaux annoncent l'AVC (Leys, 2003).

**Figure. 2** : Accident vasculaire cérébral ischémique (Griffiths1 et Sturm, 2011).

**Figure. 3** : Structure de l'homocystéine (Zoungas et *al.*, 2006).

**Figure. 4** : métabolisme de l'homocystéine (Steven R et Lentz M, 2004).

**Figure. 5** : Localisation du gène MTHFR sur le chromosome 1 (Saffroy R et *al.*, 2005).

**Figure. 6** : Fonction de la protéine MTHFR (Saffroy R et *al.*, 2005 ; Lorenzo D et *al.*, 2000).

**Figure. 7** : principaux mécanismes de la mort cellulaire après une ischémie (Hirt M et *al.*, 2005).

**Figure. 8** : Mécanisme de l'apoptose lors de l'ischémie cérébrale (Hirt M et *al.*, 2005).

**Figure. 9** : La répartition temporelle de la survenue des différents mécanismes aboutissant à la mort cellulaire (Aneesh .B et *al.*, 2010).

**Figure. 10** : Profil électrophorétique des fragments amplifiés (198pb) par PCR du gène MTHFR sur gel d'agarose 1.5%.

**Figure. 11** : Profil électrophorétique des fragments digérés par l'enzyme HinfI sur gel d'agarose 3%.

**Figure. 12** : évolution de la fréquence des IC des sujets adultes jeunes entre 16-50ans parmi les IC hospitalisés ( $p < 0.0001$ ).

**Figure. 13** : évolution de la fréquence des IC des sujets adultes jeunes entre 16-44ans parmi les IC hospitalisés ( $p < 0.0001$ ).

**Figure. 14** : Répartition selon le sexe de la cohorte hospitalière.

**Figure. 15** : Fréquence des différentes tranches d'âge dans la cohorte hospitalière.

**Figure. 16** : Répartition selon les tranches d'âge 16-44ans et 45-50ans dans la cohorte hospitalière.

**Figure. 17** : Répartition selon le sexe des tranches d'âge de la cohorte hospitalière.

**Figure. 18** : Répartition selon le sexe des principaux facteurs de risqué vasculaire dans la cohorte hospitalière.

**Figure. 19** : Répartition selon le sexe d'autres facteurs de risqué vasculaire dans la cohorte hospitalière.

**Figure. 20** : Fréquence de l'hyperhomocystéinémie dans la cohorte hospitalière.

**Figure. 21** : Fréquence selon le sexe de l'hyperhomocystéinémie dans la cohorte hospitalière.

**Figure. 22** : Fréquence de l'hyperhomocystéinémie  $>50\mu\text{mol/l}$  dans la cohorte hospitalière.

**Figure. 23** : Fréquence de l'hyperhomocystéinémie selon les étiologies de BALTIMOR.

**Figure. 24** : Fréquence selon le sexe de l'hyperhomocystéinémie selon les étiologies de BALTIMOR dans la cohorte hospitalière.

**Figure. 25** : Répartition des étiologies des IC selon la classification de TOAST 10172 dans la cohorte hospitalière.

**Figure. 26** : Fréquence des différentes étiologies d'IC selon TOAST 10172 chez les hommes dans la cohorte hospitalière.

**Figure. 27** : Fréquence des différentes catégories étiologiques d'IC selon TOAST 10172 chez les femmes dans la cohorte hospitalière.

**Figure. 28** : Répartition selon le sexe dans les cas patients.

**Figure. 29** : Répartition selon le sexe dans les cas témoins.

**Figure. 30** : Répartition selon les tranches d'âge et le sexe dans les cas patients.

**Figure. 31** : Répartition selon les tranches d'âge et le sexe dans les cas témoins.

**Figure. 32** : Fréquence selon le sexe des facteurs de risques dans les cas patients.

**Figure. 33** : Fréquence selon le sexe des facteurs de risques dans les cas témoins.

**Figure. 34** : Fréquence selon le sexe de l'HTA dans les cas patients.

**Figure. 35** : Répartition de l'HTA dans les cas patients.

**Figure. 36** : Répartition de l'HTA dans les cas témoins.

**Figure. 37** : Fréquence selon le sexe de l'HTA dans les cas témoins.



**Figure. 38** : Répartition du tabac dans les cas patients.

**Figure. 39** : Fréquence selon le sexe du tabac dans les cas patients.

**Figure. 40** : Répartition du tabac dans les cas témoins.

**Figure. 41** : Fréquence selon le sexe du tabac dans les cas témoins.

**Figure. 42** : Répartition du diabète dans les cas patients.

**Figure. 43** : Répartition selon le sexe du diabète dans les cas patients.

**Figure. 44** : Répartition du LDL-C élevé dans les cas patients.

**Figure. 45** : Fréquence selon le sexe du LDL-C élevé dans les cas patients.

**Figure. 46** : Répartition du LDL-C élevé dans les cas témoins.

**Figure. 47** : Fréquence selon le sexe du LDL-C élevé dans les cas témoins.

**Figure. 48** : Répartition selon le sexe de l'obésité abdominale dans les cas patients.

**Figure. 49** : Fréquence de l'obésité abdominale chez les hommes dans les cas patients.

**Figure. 50** : Fréquence de l'obésité abdominale chez les femmes dans les cas patients.

**Figure. 51** : Fréquence selon le sexe de l'obésité abdominale dans les cas témoins.

**Figure. 52** : Répartition de l'obésité abdominale chez les hommes dans les cas témoins.

**Figure. 53** : Fréquence de l'obésité abdominale chez les femmes dans les cas témoins.

**Figure. 54** : Fréquence de l'obésité dans les cas patients.

**Figure. 55** : Fréquence de l'obésité chez les hommes dans les cas patients.

**Figure. 56** : Fréquence de l'obésité chez les femmes dans les cas patients.

**Figure. 57** : Répartition de l'obésité dans les cas témoins.

**Figure. 58** : Fréquence de l'obésité chez les femmes dans les cas témoins.

**Figure. 59** : Fréquence de l'obésité chez les hommes dans les cas témoins.

**Figure. 60** : Fréquence de la migraine dans les cas patients.

**Figure. 61** : Fréquence selon le sexe de la migraine dans les cas patients.

**Figure. 62** : Fréquence de la migraine dans les cas témoins.

**Figure. 63** : Fréquence selon le sexe de la migraine dans les cas témoins.

**Figure. 64** : Fréquence contraceptif oral chez les femmes dans les cas patients.

**Figure. 65** : Fréquence du contraceptif oral chez les femmes dans les cas témoins.

**Figure. 66** : Fréquence l'hyperhomocystéinémie dans les cas patients.

**Figure. 67** : Fréquence l'hyperhomocystéinémie chez les hommes dans les cas patients.

**Figure. 68** : Fréquence l'hyperhomocystéinémie chez les femmes dans les cas patients.

**Figure. 69** : Fréquence l'hyperhomocystéinémie selon le sexe dans les cas patients.

**Figure. 70** : Fréquence l'hyperhomocystéinémie dans les cas témoins.

**Figure. 71** : Fréquence l'hyperhomocystéinémie chez les hommes dans les cas témoins.

**Figure. 72** : Fréquence l'hyperhomocystéinémie chez les femmes dans les cas témoins.

**Figure. 73** : Fréquence l'hyperhomocystéinémie selon le sexe dans les cas témoins.

**Figure. 74** : Fréquence du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR dans les cas patients.

**Figure. 75** : Fréquence du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR chez les hommes dans les cas patients.

**Figure. 76** : Fréquence du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR chez les femmes dans les cas patients.

**Figure. 77** : Fréquence du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR dans les cas témoins.

**Figure. 78** : Fréquence du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR chez les femmes dans les cas témoins.

**Figure. 79** : Fréquence du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR chez les hommes dans les cas témoins.

**Figure. 80** : Relation selon le sexe du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR avec l'hyperhomocystéinémie dans les cas patients.

**Figure. 81** : Relation selon le sexe du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR avec l'hyperhomocystéinémie dans les cas témoins.

**Figure. 82** : La fréquence du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR selon les facteurs de risque dans les cas témoins.

**Figure. 83** : La fréquence du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR avec selon les facteurs de risque dans les cas témoins.

**Figure. 84** : La fréquence du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR selon le sexe et les étiologies d'IC selon la classification de dans les cas patients.

**Figure. 85** : La fréquence du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR selon les étiologies d'IC selon la classification de BALTIMORE dans les cas patients.

# *Références Bibliographiques*

## *Références bibliographiques*

**A.Zaamouche** Prévalence du syndrome métabolique à constantine thèse de DSM en medecine interne, faculté de medecine de constantine 2012.

**AFSSAPS. L** ' homocystéine une révolution dans le traitement et la prévention des maladies cardiovasculaires. *Gestion santé* (2001) 7 : 1042-1049.

**Al .Habboubi H, Tammim H, Ammen G, Al Mawi WY.** C677T and A1289C single nucleotide polymorphisms in in the MTHFR gene among Bahraini arabs. *Thromb Haemost* 2004 ; 9:843-5.

Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *JAMA*. 2003;, Vol. 289:579–588.

**Alessandro P, Ellezabetta D.Z , Silvana A et al,** (2009) plasma homocysteine concentration ,C677T MTHFR genotype and 844ins68pb CBS genotype in yong adults xith spontaneous cervical artery dissection and atheroscleros strock.

**Annette Fromm, 1 UlrikeWaje-Andreassen,1 Lars Thomassen,1, 2 and Halvor Naess1.** Comparison between Ischemic Stroke Patients <50 Years and ≥50 Years Admitted to a Single Centre: The Bergen Stroke Study. *Stroke Research and Treatment*. 2011, Vol. Volume 2011, Article ID 183256, 8 pages, doi:10.4061/2011/183256.

**B. S. Jacobs, B. Boden-Albala, I. F. Lin, and R. L. Sacco.** “Stroke in the young in the Northern Manhattan stroke study,. *Stroke*,. AHA/ASA, 2002, Vol. vol. 33, no. 12, pp. 2789–2793, .

**Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM.** Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. . *JAMA*. . 2007;, Vol. 298:309 –316.

**Bowman TS, Sesso HD, Ma J, Kurth T, Kase CS, Stampfer MJ, GazianoJM.** **Cholesterol and the risk of ischemic stroke.** *Stroke*. . 2003;, Vol. 34:2930–2934.

**BUYSSCHAERT M., HERMANS M.** Comment je traite et prends en charge une hyperhomocustéinémie. *Flammarion médecine-science* (2003) 9:229-237.

**LEAUTAUD P.** Homocystéine. *Medipublishing SA* (2000).

**CC Cowie, PhD, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, KF Rust, PhD, Westat, Inc., Rockville et D Byrd-Holt, Social & Scientific Systems, Inc., Silver Spring, Maryland. MS Eberhardt, PhD, S Saydah, PhD, National CCD.** [preview/mmwrhtml/mm5235a1.htm](http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5235a1.htm). Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults United States, 1999–2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2003;52:833–837. <http://www.cdc.gov/mmwr/>. [En ligne] , National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotio, 7 AVRIL 2004. 52(35);833-837.

**Chen HJ, Bai CH, Yeh WT, Chiu HC, Pan WH.** Influence of metabolic syndrome and general obesity on the risk of ischemic stroke. *Stroke.* 2006;, Vol. 37:1060 –1064.

**Cole., Reena S Shah and John W.** Smoking and stroke: the more you smoke the more you stroke. NIH Public Access Author Manuscript Expert. *Rev Cardiovasc Ther.* 2010 July ;, Vol. 8(7): 917–932.

**Committee., The Women’s Health Initiative Steering.** Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA.* . 2004;, Vol. 291:1701–1712.

**Dayan Griffiths1 and Jonathan Sturm, ).** Review Article Epidemiology and Etiology of Young Stroke *Stroke . Research and Treatment,*. 2011, Vol. Volume 2011, Article ID 209370.

**DEMUTH K., DRUNAT S., PAUL J., MOATTI N.** Hyperhomocystéinémie et athérosclérose. *MS* (2000) 16 : 1081-90.

**Dr. M. ATEK, Dr. Y. LAID , Dr. N. MEZIMECHE, Dr. L. BOUTEKDJIRET, Dr. H. LEB CIR** Transition épidémiologique et système de santé Projet TAHINA L’ObésitéL’Obésité chez l’adulte de 35 à 70 ans en Algérie site Septe. publication. [www.inps-alger.dz](http://www.inps-alger.dz). [En ligne] septembre 2010. Contrat n° ICA3-CT-2002-10011.

**ELIZABETH A., VARGA., AMY C., STURM., CARON P., Moll S.** Homocysteine and MTHFR Mutations: Relation to Thrombosis and Coronary Artery Disease. *Circulation* (2005) 111:289-293

**ES., Ford.** Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care.* 2005;, Vol. 28:2745–2749.

**Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III).** . *JAMA*. . 2001;, Vol. 285:2486–2497.

**Fekraoui B.S.** (2013). Les accidents vasculaires cérébraux ischémiques de l'adulte jeune aspect Clinique etiologies ET évolutif. This de doctorat en science médicale faculté de la médecine.

**Flossmann E, Schulz UG, Rothwell PM.** Systematic review of methods and results of studies of the genetic epidemiology of ischemic stroke. *Stroke*. AHA/ASA, 2004;, Vol. 35:212–227.

**Folsom AR, Prineas RJ, Kaye SA, Munger RG.** Incidence of hypertension and stroke in relation to body fat distribution and other risk factors in older women. *Stroke*. 1990;, Vol. 21:701–706.

**Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Nordestgaard BG.** . Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. *JAMA*. . 2008;, Vol. 300:2142–2152.

**Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ.** Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110:227–239.

**GRUNITZKY Eric K, ASSOGBA Komi' APETSE Kossivi , KOMBATE Damelan , AMOUZOUVI Dodzi.** ACCIDENTS VASCULAIRES CEREBRAUX CHEZ LE SUJET JEUNE (15 A 45 ANS) DANS LE SERVICE DE NEUROLOGIE DU CHU CAMPUS DE LOME.

**H. Naess and col.** Incidence and Short-Term Outcome of Cerebral Infarction in Young Adults in Western Norway. *Stroke*. . AHA/ASA, 2002;, Vol. 33:2105-2108.

**Haute autorité de santé** [www.has-sante.fr/www.hsa.fr-2004](http://www.has-sante.fr/www.hsa.fr-2004) (ex ANAES)

**Haute autorité de santé,** Recommandation [www.has-sante.fr/www.hsa.fr-2008](http://www.has-sante.fr/www.hsa.fr-2008).

**He FJ, Nowson CA, MacGregor GA.** Fruit and vegetable consumption and stroke: meta-analysis of cohort studies. *Lancet*. . 2006;, Vol. 367:320–326.

**Herland A, Marc I, Chimowiz, Holly A.** et al (2009).cryptogenic strock in relation to genetic variation in clotting factors and other genetic polymorphism among yong men and women.

**J. Donald Easton, Jeffrey L. Saver, Gregory W. Albers, Mark J. Alberts, SeemantChaturvedi, Edward Feldmann, Thomas S. Hatsukami, Randall T. Higashida, S.Claiborne Johnston, Chelsea S. Kidwell, Helmi L. Lutsep, Elaine Miller and Ralph L.Sacco.** Definition and Evaluation of Transient Ischemic Attack. *Stroke*. doi: 10.1161, 2009, Vol. 40:2276-2293, doi: 10.1161

**Jerbi Z, Abdnebbi M, Douk et al** , (2005). Etude du polymorphysme C677T du gene de la MTHFR dans la population tunisienne.

**Karttunen V, Alfthan G, Hiltunen L, Rasi V, Kervinen K, Kesaniemi YA, Hillbom M.** Risk factors for cryptogenic ischaemic stroke. *EurJ Neurol.* . 2002;, Vol. 9:625– 632.

**Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD, Sidney S.** Alcohol drinking and risk of hospitalization for ischemic stroke. *Am J Cardiol.* . 2001;, Vol. 88.

**Koren-Morag N, Goldbourt U, Tanne D.** Relation between the metabolic syndrome and ischemic stroke or transient ischemic attack: a prospective cohort study in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *Stroke*. 2005;, Vol. 36:1366 –1371. .

**Kroemer G, Reed JC.** ) Mitochondrial control of celldeath. *Nat Med.* (2000, Vol. 6:513–519.

**Kurl S, Laukkanen JA, Niskanen L, Laaksonen D, Sivenius J, Nyysönen K, Salonen JT.** Metabolic syndrome and the risk of stroke in middle-aged men. . *Stroke*. . 2006;, Vol. 37:806–811.

**L. Hambaba, S. ABD Sammed , M Yahia, et al.** (2008). Relation entre l'hyperhomocystéinémie et le polymorphisme C677T du gene de la MTHFR dans la population algérienne saine.637.639.640.

**Larry B. Goldstein, MD, FAHA, Chair et col., and.** Guidelines for the Primary Prevention of Stroke A Guideline for Healthcare Professionals From the American HeartAssociation/American Stroke Association The American Academy of Neurology affirms the value of thIs an educational tool for neurologists. Str. *Stroke*. 2011,, Vol. 42:517.



**Lee CD, Folsom AR, Blair SN.** . Physical activity and stroke risk: a meta-analysis. *Stroke.* . 2003;, Vol. 34:2475–2481.

**Leys, D.** Les accidents ischémiques cérébraux du sujet jeune . *Revue Neurologique* . 2003.

**Marie-Joëlle COSSI. (2012).** Charge Des Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC) A Cotonou (Bénin) Institut d'épidémiologie Neurologique Et de Neurologie Tropicale UMR Inserm 1094, Neuroépidémiologie Tropicale Université De Limoges, Faculté De Médecine

**MD: Williams and Wilkins Available at: ibook\_hscps2ed1996&part\_A19920. Accessed.** Guide to Clinical Preventive Services: Report of the U. S. Preventive Services Task Force. Baltimore,; 1996. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>. [En ligne] 14, October 2010.

**Michel Deleau** , psychologie du développement collection grand Amphi psychologie Bréal 2006, consulté sur google book en 2007

**Michiel J. Bos, MD, MSc; Peter J. Koudstaal, MD, PhD; Albert Hofman, MD, PhD; Jacqueline C.M. Witteman, PhD; Monique M.B. Breteler, MD, PhD** Uric Acid Is a Risk Factor for Myocardial Infarction and Stroke The Rotterdam Study *Stroke.*2006; 37: 1503-1507,

**Michiel J. Bos, MD, MSc; Peter J. Koudstaal, MD, PhD; Albert Hofman, MD, PhD; Jacqueline C.M. Witteman, PhD; Monique M.B. Breteler, MD, PhD** Uric Acid Is a Risk Factor for Myocardial Infarction and Stroke The Rotterdam Study *Stroke.*2006; 37: 1503-1507,

**Mukamal KJ, Massaro JM, Ault KA, Mittleman MA, Sutherland PA, Lipinska I, Levy D, D'Agostino RB, Tofler GH.** y. Alcohol consumption and platelet activation and aggregation among women and men: the Framingham Offspring Stud. *Alcohol Clin Exp Res.* 2005;, Vol. 29:1906–1912.

**Munoz R, Duran-Cantolla J, Martinez-Vila E, Gallego J, Rubio R, Aizpuru F, De La Torre G.** Severe sleep apnea and risk of ischemic stroke in the elderly. *Stroke.* . 2006;, Vol. 37:2317–2321.

**Najarian RM, Sullivan LM, Kannel WB, Wilson PW, D'Agostino RB, Wolf PA.** Metabolic syndrome compared with type 2 diabetes mellitus as a risk factor for

stroke: the Framingham Offspring Study. *Arch InternMed.* . 2006;, Vol. 166:106 – 111.

**NR Burrows, MPH, S Parekh, MPH, Y Li, MPH, LS Geiss, MA, .** Prevalence of self-reported cardiovascular disease among persons aged >35 years with diabetes in USA. at <http://www.cdc.gov/nccdphp/publications>. [En ligne] 2007.

**Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. .** Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999–2004. *JAMA.* . 2006, Vol. ;295:1549 –1555.

**Organisation mondiale de la santé ; Pays, Algérie, données statistique,**  
[www.WHO.int](http://www.WHO.int), 2008.

**Patel A, Barzi F, Jamrozik K, Lam TH, Ueshima H, Whitlock G, Woodward M. .** Serum triglycerides as a risk factor for cardiovascular diseases in the Asia-Pacific region. *Circulation.* . 2004;, Vol. 110:2678 –2686.

**Peter A. Ringleb, Heidelberg, Germany; Marie-Germaine Bousser, Paris, France; et col. The Executive Committee and the ESO Writing Committee.** Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack . [www.ESO.org](http://www.ESO.org). [En ligne] 2008.

**Pinto A, Tuttolomondo A, Di Raimondo D, Fernandez P, Licata G.** Risk factors profile and clinical outcome of ischemic stroke patients admitted in a Department of Internal Medicine and classified by TOAST classification. *Int Angiol.* . 2006;, Vol. 25:261–267.).

**Prospective Studies Collaboration, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Collins R, Peto R.** Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet.* 2009;, Vol. 373:1083–1096.

**Psaty BM, Anderson M, Kronmal RA, Tracy RP, Orchard T, Fried LP, Lumley T, Robbins J, Burke G, Newman AB, Furberg CD. I.** The association between lipid levels and the risks of incident myocardial infarction, stroke, and total mortality: the Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc.* . 2004;, Vol. 52:1639 –1647.).

**Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, Weiss NS.** Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA*. 2003;, Vol. 289:2534–2544.

**Qureshi AI, Suri MF, Kirmani JF, Divani AA, Mohammad Y.** Is prehypertension a risk factor for cardiovascular diseases? *Stroke*. . 2005;, Vol. 36:1859–1863.

**R.Malek 2001, et al** Prévalence du diabète de type 2 et de l'intolérance au glucose dans la région de Sétif (Algérie) *EM consulte*. *EMconsulte.com*. [En ligne] elsevier, 2001.

**Register de Dijon** des AVC de l'adulte jeune au CHU 2008.

**Report, Physical Activity Guidelines Advisory Committee.** /paguidelines. Available at:<http://www.health.gov/>. [En ligne] 2008. [Citation : 14 Accessed August . 2010.]

**Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, Goldstein LB, Gorelick P, Halperin J, Harbaugh R, Johnston SC, Katzan I, Kelly-Hayes M, Kenton EJ, Marks M, Schwamm LH, Tomsick T.** Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Card. *Circulation*. . 2006;, Vol. 113:e409–449 .

**Shahar E, Chambless LE, Rosamond WD, Boland LL, Ballantyne CM, McGovern PG, Sharrett AR.** Plasma lipid profile and incident ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke*. 2003;, Vol. 34:623–631.

**STEVEN R., LENTZ M.** Homocysteine : is it a clinically important cardiovascular risk factor ? *Cleveland clinic journal of medicine* (2004) 9: 729-733.

**Stevenson IH, Teichtahl H, Cunningham D, Ciavarella S, Gordon I, Kalman JM.** . Prevalence of sleep disordered breathing in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients with normal left ventricular function. *Eur Heart J*. 2008;, Vol. 29:1662–1669.

**Sturm, Dayna Griffiths and Jonathan.** Epidemiology and Etiology of Young Stroke. *Stroke Research and Treatment*. Volume 2011,, Article ID 209370, 9 pages.

**Suk SH, Sacco RL, Boden-Albala B, Cheun JF, Pittman JG, Elkind MS, Paik MC.** Abdominal obesity and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke*. . AHA/ASA, 2003;, Vol. 34:1586–1592.

**TAHINA.** Etude épidémiologique de l'obésité de 35ans à 70ans e algérie.

**Thun MJ, Apicella LF, Henley SJ.** Smoking vs other risk factors as the cause of smoking-attributable deaths: confounding in the courtroom. *JAMA*. . 2000;, Vol. 284:706–712.

**Valham F, Mooe T, Rabben T, Stenlund H, Wiklund U, Franklin KA.** Increased risk of stroke in patients with coronary artery disease and sleep apnea: a 10-year follow-up. . *Circulation*. 2008;, Vol. 118:955–960.

**Wald DSL, Morris J,** homocysteine and cardiovascular disease : evidence on causality from a meta analysis .*BMJ* 2002 ; 325: 1202-8.

**Wald DSL, Morris J.** Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002 ; 325 : 1202-8. 15. Wilken B, Bamforth F, Li Z, et al. Geographical and ethnic variation of the 677 C>T allele of 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): findings from over 7000 newborns from 16 areas worldwide. *J Med Genet* 2003 ; 40 : 619-25. 16. Al Habboubi H, Tamim H, Ameen G, Al Mawi WY. C677T and A1298C single nucleotide polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene among Bahraini Arabs. *Thromb Haemost* 2004; 91 : 843-5.

**WHO Report on the Global Tobacco Epidemic.** Country profile Algeria. *www.WHO.org*. [En ligne] 2011 .

**Wilken B, Bamforth F Li Z, et al** geographical and ethnic variation of the 677 C>T allele of MTHFR 2003. 40. 619:25.

**WROSE .SJ, SANDERCOCK P, BAMFORD J, DENIS M, SLATTERY J, WARLOW C.** Diurnal variation in incidence of stroke : oxfordshire community stroke project. .*Br Med J* . 1992,, Vol. 304 :155-7.

**Y.Morikawa, H. Nakagawa, Y. Naruse et al.** “Trends in stroke incidence and acute case fatality in a Japanese rural area: the Oyabe study. ” *Stroke*, , . AHA/ASA, 2000, Vol. vol. 31, no. 7, pp. 1583–1587.

**Zhang X, Patel A, Horibe H, Wu Z, Barzi F, Rodgers A, MacMahon S, Woodward M.** Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region. *Int J Epidemiol.* 2003;, Vol. 32:563–572.

**ZOUNGAS S., MCGRATH B.P., BRANLEY P., KERR P.G., MUSKE C., WOLFE R., ATKINS R.C.** Homocystéine. *Wikipedia* (2006) 47 (6): 1108-16.

**La prévalence du polymorphisme C677T du gène de la MTHFR dans l'infarctus cérébral de l'adulte jeune.****Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Biochimie et biologie moléculaire et cellulaire.**  
**Option : *Biologie Cellulaire Physiologie et Physio-Pathologie*****Résumé**

Les AVC représentent la 1<sup>ère</sup> cause d'handicap acquis et la 2<sup>ème</sup> cause de démence et 3<sup>ème</sup> cause de mortalité après les affections cardiaques et les cancers. L'IC de l'adulte jeune est une pathologie rare avec des FR et des causes multiples, sa caractéristique est qu'ils sont sans causes déterminées 33,06%, d'où l'intérêt de rechercher de nouveaux FR. Le polymorphisme C677T du gène de la MTHFR est responsable de certaines mutations de la MTHFR qui sont à son rôle responsable de l'hyperhomocystéinémie qui est un FR vasculaire. Nous avons réalisé une étude transversale à visé étiologique avec cas témoins. Les patients ont été tirés sur une cohorte hospitalière d'IC au sein du service neurologie CHU-C. Et les témoins ont été recueillis au hasard de la population générale. Nous avons retrouvés une relation de causalité du gène de la MTHFR sous un OR=1,04. Nous avons recrutés 40 patients au niveau de la consultation neuro-vasculaire. Les 2 groupes des patients et témoins sont homogènes sur le plan représentatif avec une différence d'âge plus augmentée dans les tranches d'âges 40 et 50ans. L'hyperhomocystéinémie est la plus fréquente comparativement dans les cas témoins et patients respectivement en 50% et 23% qui est plus fréquente chez les hommes dans les 2 populations. La mutation CT était plus proche dans les 2 populations patientes et témoins sont respectivement à 52% et 57%. Alors que la mutation homozygote TT est notamment fréquente chez les cas. Ces mutations sont les plus fréquentes chez les patients avec certains FR ; hyperhomocystéinémie, migraine, tabac. On a constaté que le polymorphisme CT et TT sont plus fréquentent dans les cas sur causes ; cardiopathies emboligènes et causes indéterminées.

**Mots clés : accident vasculaire cérébral, homocystéine, MTHFR, ischémie cérébral.****Jury d'évaluation :**

<b>Mr. HAMRI A.</b>	<b>Professeur</b>	<b>CHU Constantine</b>	<b>Président</b>
<b>Mr. FEKRAOUI B.S.</b>	<b>Professeur</b>	<b>CHU Constantine</b>	<b>Encadreur</b>
<b>Mme. ROUABAH L.</b>	<b>Professeur</b>	<b>Université de Constantine 1</b>	<b>Coencadreur</b>
<b>Mr. MZAH'EM</b>	<b>Professeur</b>	<b>CHU Constantine</b>	<b>Examineur</b>