

République algérienne démocratique et populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique



Université Abou bekr belkaid Tlemcen

Faculté Sciences de la Nature et de la Vie, Sciences de la Terre et de l'Univers

Département de Biologie



Laboratoire de recherche de Physiologie,
Physiopathologie et Biochimie de la Nutrition

Thèse

En vue de l'obtention du diplôme de Doctorat
En Physiologie et Biochimie de la Nutrition

Etude des dysfonctionnements lipidiques et du statut redox au cours du syndrome coronarien

Présentée par : **GHEDDOUCHI Sabah**

Devant le jury :

Présidente :

MERZOUK Hafida

Professeur, Université de Tlemcen

Directrice :

MOKHTARI-SOULIMANE

Professeur, Université de Tlemcen

Nassima

Examineurs :

BOUCHERIT-OTMANI Zahia

Professeur, Université de Tlemcen

BOUKORT Farida

Professeur, Université d'Oran

LAMRI-SENHADJI Meriem

Professeur, Université d'Oran

2017-2018

Dédicace

Arrivée au terme du parcours universitaire, J'exprime toute ma gratitude, ma reconnaissance et ma tendresse à mes parents, qui m'ont accompagné tout au long de mon cursus, qui ont su me supporter et me soutenir dans toute circonstance,

Durant toutes ces années d'étude, Vous avez cru en moi et vous m'avez fait confiance totale. si je suis arrivée ici ce n'est que grâce à votre patience, encouragements et prières.

Le mot merci ne suffirait pas et je ne saurais jamais vous récompenser.

Si le bonheur pour vous est de me voir réussir, mon bonheur à moi se résume en un sourire permanent qui illumine votre visage

Je dédie cette thèse à ma mère,

À l'âme de mon père toujours présent dans mon cœur,

Et à mes frères

"I am among those who think that science has great beauty. A scientist in his laboratory is not only a technician: he is also a child placed before natural phenomena which impress him like a fairy tale."

Marie CURIE (the first femal Nobel Laureate)

"Nothing splendid has ever been achieved except by those who dared believe that something inside of them was superior to circumstance."

Bruce BARTON (American author)

Remerciements

Tout d'abord, Merci au bon Dieu de m'avoir guidé vers le bon chemin, celui de la science, de m'avoir donné la santé, la volonté, la patience et la motivation, d'avoir mis dans mon chemin des personnes qui m'ont donné goût à la science et à la recherche. Sans elles je ne serais pas là, et surtout je ne serais pas moi-même.

*Je tiens à remercier principalement ma directrice de thèse madame le Professeur **MOKHTARI-SOULIMANE Nassima**, professeur au département de Biologie, faculté SNV-STU, Université de Tlemcen, qui malgré ses multiples occupations, a su être disponible et a su encadrer avec rigueur ce travail de thèse tout en m'apprenant la rigueur nécessaire au déroulement d'un tel travail scientifique, Qu'elle trouve ici l'assurance de ma sincère reconnaissance et de ma profonde admiration pour son infatigable dévouement, ses qualités scientifiques et humaines qui m'ont profondément marquées, ainsi que sa gentillesse et sa patience sans limites (ou loin d'être atteintes).*

*Votre soutien moral, vos encouragements et votre compréhension lors des moments difficiles, votre vision lointaine et vos précieux conseils m'on beaucoup aidé
Merci de m'avoir confiée ce travail et de m'avoir permise de le mener à bien malgré tout
Vous m'avez accordé votre confiance et vous avez su m'épauler tout au long de cette aventure, j'espère en être digne et ne pas vous avoir déçu,
A titre personnel, je vous dois beaucoup.*

*Je voudrais exprimer ma profonde gratitude à madame le professeur **MERZOUK Hafida**, Directrice du Laboratoire de Recherche Physiologie, Physiopathologie et Biochimie de la Nutrition de m'avoir accueilli au sein de son laboratoire de recherche. Dès mon tout premier pas à Tlemcen, j'ai été très sensible à l'extrême courtoisie de votre contact, au laboratoire, un jeudi à 16 :30, vous m'avez accueilli dans votre bureau et vous m'avez expliqué ce qui est un travail de thèse de la manière la plus simple. Vous m'avez donné l'impression d'une personne simple, compétente et correcte (Je l'ai confirmé après toutes ces années passées à Tlemcen), ce qui m'a encouragé encore de vivre cette aventure à Tlemcen.*

Je vous remercie pour votre confiance, votre compréhension et vos encouragements. Je vous exprime mon admiration pour vos qualités tant scientifiques qu'humaines.

*Vous me faites l'honneur de présider ce jury,
Recevez ici l'expression de mon plus grand respect*

Je tiens à remercier chaleureusement les membres de jury qui ont bien voulu consacrer une partie de leur temps précieux pour l'examen de ce travail:

*M me **BOUCHERIT-OTHMANI Zahia** Professeur à l'université de Tlemcen*

*Mme **BOUKORT Farida** Professeur à l'université d'Oran*

*Mme **LAMRI-SENHADJI Meriem** Professeur à l'université d'Oran*

*Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de siéger à ce jury de thèse,
Soyez assurées de ma sincère reconnaissance pour l'intérêt que vous avez bien voulu témoigner pour l'évaluation de ce travail, ainsi que de mon profond respect.*

*J'adresse mes sincères remerciements à Madame **BEKHTI-SARI Fadia**, Maître de conférences à l'université de Tlemcen. Vous m'avez accompagné durant mes premières manipulations et même lors de la finalisation du manuscrit d'une façon très agréable et instructive. Les fructueuses discussions qu'on entreprenait au sujet de la science, de la foi, de la vie, m'ont beaucoup inspiré, Ces pauses là m'ont permis de "prendre le temps", de m'apaiser, de m'écouter, de patienter et de réfléchir... Loin de chez moi, et à chaque fois que j'avais le moral en ruine, vous étiez là pour le remonter, merci pour votre présence, votre écoute, votre générosité et votre aide dans toutes ses formes. Un grand Merci pour la merveilleuse sortie à sidi Boumediene, c'était un voyage spirituel où se mêlait nature fascinante et un historique très riche. J'ai vraiment apprécié ces moments magiques. Merci pour ces agréables escapades sur des lieux que je n'avais pas visité, les chemins (les raccourcis) que je ne connaissais pas et les paysages que je garderais longtemps en mémoire. Merci pour m'avoir permis de profiter à ce point de la beauté de la ville de Tlemcen. Votre bonne humeur, votre énergie positive et votre spiritualité m'ont toujours contaminé. Je vous exprime, madame, mon immense admiration pour vos grandes qualités scientifiques et humaines.*

*Je remercie tout particulièrement Monsieur le Dr **Elhabiri Mourad** qui lors de mon séjour au Laboratoire de Chimie Bioorganique et Médicinale à l'Université de Strasbourg sous sa supervision, m'a tant appris sur le plan technique et méthodologique. Vous m'avez appris que la science c'est la patience, Trouvez ici les marques de ma reconnaissance et de mon plus grand respect. Je remercie aussi les doctorants ; Parastou, xavier et mathieu pour leur aide, sympathie et leur gentillesse extrême.*

Merci aux membres du laboratoire physiologie et biochimie de la nutrition (PPABIONUT), aux enseignants et à toutes les personnes avec qui j'ai pu collaborer de près ou de loin. Je remercie également mes collègues et amies du laboratoire ; les stagiaires master (bouchra, wafaa, aïcha,...) ; les thésards: Selma, Amel, Hafida, Farah, Djamilia, Meriem, Amina, Fadia, Asma, naima, je n'oublierai jamais les bons moments qu'on a passé ensemble ; les échanges scientifiques que nous avons pu avoir tout au long de ces années de thèse, merci pour vos encouragements et soutiens, trouvez ici l'expression de ma profonde amitié.

*Merci à mes amies fidèles; **chahra, ghania, khadidja, lila et zahia**. Chacune de vous avait su être si présente à sa manière, durant toutes ces années vous étiez pour moi une source d'encouragements, de soutien moral et de motivation, vous m'avez fait preuve d'amitié profonde et sincère. Milles Merci*

Un grand merci aux patients et volontaires sains qui ont bien voulu participer à cette étude, merci aussi au personnel médical de l'unité de cardiologie CHU de Tlemcen.

Arrivé au terme de cette aventure qui a été si longue, une expérience qui m'a beaucoup apporté, je ne regrette jamais l'avoir mené, surtout que j'ai beaucoup aimé cette belle ville, avec ses ruelles, ses mosquées, ses mausolées, ses librairies, ses gents gentils. Merci Tlemcen, Merci à toute personne que j'ai pu connaître ou côtoyer, ceux qui m'ont aidé, ceux qui m'ont chaleureusement accueilli chez eux. MERCI

Merci à tous ceux qui ont cru en moi et m'ont encouragé, soutenu et aidé par un geste, un avis, une prière ou un simple sourire, merci à ceux qui n'ont rien fait de tout ça, ceux qui m'ont découragé aussi, c'est grâce à vous tous que je suis arrivée.

Activité scientifique

Publications:

Sabah Gheddouchi, Nassima Mokhtari-Soulimane, Hafida Merzouk, Fadia Bekhti, Fayçal Soulimane, Baya Guermouche, Abderrahim Meziane Tani, Michel Narce. (2015). Low SOD activity is associated with overproduction of peroxynitrite and nitric oxide in patients with acute coronary syndrome. *Nitric Oxide: Biology and Chemistry*, 49: 40-46.

Communication internationales:

Premier congrès international de biotoxicologie et bioactivité, 2014, Oran. Marqueurs du stress oxydatif au niveau érythrocytaire au cours de l'insuffisance coronaire dans l'ouest Algérien. GHEDDOUCHI S., MOKHTARI-SOULIMANE N., SOULIMANE F., MERZOUK H.

3^{ème} congrès international sur les molécules bioactives, aliments fonctionnels et maladies associées au stress oxydant, 2014, Hammamet, Tunisie. Déséquilibre de la balance oxydants/antioxydants au cours du syndrome coronarien aigu. GHEDDOUCHI S., MOKHTARI-SOULIMANE N., MERZOUK H., BEKHTI F., SOULIMANE F., MEZIANE TANI A.

Journées internationales Nutrition et Santé, 2014, Constantine. Anomalie du métabolisme de l'oxygène au cours d'un syndrome coronarien aigu ST positif. GHEDDOUCHI S., MOKHTARI-SOULIMANE N., MERZOUK H., BEKHTI F., SOULIMANE F., MEZIANE TANI A.

II^{ème} congrès international de biotechnologie et valorisation des bio-ressources (BVBR), 2014, Tabarka, Tunisie. Evaluation du statut redox plasmatique chez des sujets coronariens de l'ouest algérien. GHEDDOUCHI S., MOKHTARI-SOULIMANE N., SOULIMANE F., MERZOUK H.

2^{ème} congrès international CI-SAN, 2015, Alger. Evaluation of the antioxydant défense in coronary patients GHEDDOUCHI S., MOKHTARI-SOULIMANE N., SOULIMANE F., MEZIANE TANI A., MERZOUK H.

1er Congrès de Physiologie et Biologie Intégrative (CPBI), 2015, Strasbourg, France. Iron-quercetin complexes reduce lipide peroxydation and enhance catalase activity in organs target of diabetes complications. BERROUKECHE F., MOKHTARI-SOULIMANE N., IMASSAOUDEN A., GHEDDOUCHI S., MERZOUK H., ELHABIRI M.

International Conference on Medical Genetics, Cellular & Molecular Biology, Pharmaceutical and Food Sciences (GCMBPF-2015), 2015, Istanbul, turkey. Oxidative and nitrosative stress in acute coronary syndrome. MOKHTARI-SOULIMANE N., GHEDDOUCHI S., BERROUKECHE F., BEKHTI F., MERZOUK H., SOULIMANE F., MEZIANE TANI A.

Communications nationales :

1er séminaire national sur la biotechnologie des molécules bioactives et pathologies cellulaires Batna 2013 Etude du statut redox intracellulaire au cours du syndrome coronarien. GHEDDOUCHI S., MOKHTARI-SOULIMANE N., MERZOUK H., SOULIMANE F., MEZIANE TANI A., BEKHTI F., MEZIANE TANI A.

5eme congrès de biologie médicale et médecine de laboratoire, 2015, Alger. Evaluation du stress oxydant en pathologie coronaire : exemple du syndrome coronarien aigu. GHEDDOUCHI S., MOKHTARI-SOULIMANE N., BEKHTI F., MEZIANE TANI A., MERZOUK H.

Résumé :

Le syndrome coronarien constitue une des premières causes de mortalité dans le monde. Le stress oxydatif est actuellement reconnu comme étant à l'origine de plusieurs pathologies, y compris les maladies cardiovasculaires. Cette étude cas-témoins réalisée à Tlemcen sur un échantillon de 100 sujets a pour but d'évaluer l'impact du statut oxydant/antioxydant et du profil nutritionnel ainsi que métabolique sur la formation de la plaque d'athérome responsable du syndrome coronarien. Les patients atteints de syndrome coronarien ont été recrutés au niveau du service de cardiologie du CHU de Tlemcen. La partie pratique comprend une évaluation des statuts socioéconomiques, des aspects nutritionnels et l'activité physique d'un côté. D'un autre côté, des prélèvements sanguins ont été réalisés, les paramètres biochimiques sont étudiés, à savoir ; l'urée, la créatinine, l'acide urique, les minéraux (potassium, calcium et magnésium). Les modifications du métabolisme des lipides et des lipoprotéines ont été déterminées via le dosage du cholestérol total et des triglycérides au niveau du plasma et au niveau des lipoprotéines. L'évaluation du statut oxydant /antioxydant a été réalisée par la mesure des taux plasmatique et érythrocytaires de radicaux libres (anion superoxyde, monoxyde d'azote et peroxydant) et de leurs produits d'oxydation (malondialdéhyde et protéines carbonylées). Par

ailleurs, du taux des vitamines (A, C et E), du glutathion réduit, les enzymes à pouvoir antioxydant (SOD, catalase) et du pouvoir antioxydant total du plasma ont été évalués. Le syndrome coronarien aigu semble être à l'origine d'un ensemble de perturbations nutritionnelles et métaboliques, caractérisés principalement par une hypercholestérolémie et une dyslipidémie, associé à un statut économique et un niveau d'instruction faible avec une activité physique diminué. L'ensemble aboutissants à l'installation d'un état de stress oxydatif marqué par une altération de la balance oxydants/ antioxydants en faveur des pro-oxydants, menant aux lésions vasculaires caractéristiques de la pathologie. La compréhension de la physiopathologie de cette maladie et des interactions entre anomalies métaboliques, carence nutritionnelles et stress oxydatif représente une approche permettant une intervention précoce et ouvre de nouvelles voies à la prévention des coronaropathies.

Mots clés : maladie coronaire, espèces réactives de l'oxygène, antioxydants, stress oxydant.

Abstract:

Acute Coronary Syndrome (ACS) is the first cause of death in the world. Oxidative stress is currently recognized as the cause of many diseases, including cardiovascular diseases. This case-control study conducted in Tlemcen on a sample of 100 subjects aims to evaluate the impact of oxidant / antioxidant status, nutritional and metabolic profile on the formation of atheromatous plaque responsible for ACS. Patients with coronary syndrome were recruited at the cardiology department of Tlemcen University Hospital Center. The practical part includes an assessment of socioeconomic status, nutritional aspects and physical activity on one side. On the other hand, blood samples have been taken, the biochemical parameters are studied, namely; urea, creatinine, uric acid, minerals (potassium, calcium and magnesium). The modifications in lipid and lipoprotein metabolism were determined by the determination of total cholesterol, triglycerides, and lipoproteins. The evaluation of the oxidant / antioxidant status was carried out by measuring the plasma and erythrocyte levels of free radicals (superoxide, nitric oxide and peroxynitrite) and their oxidation products (malondialdehyde and carbonylated proteins). Otherwise, the levels of vitamins (A, C and E), reduced glutathione, antioxidant enzymes (SOD, catalase) and the total antioxidant capacity of the plasma were evaluated. ACS appear to be associated with nutritional and metabolic disturbances, mainly characterized by hypercholesterolemia and dyslipidemia, consequence of low economic status, low education and decreased physical activity. Whole resulted in the installation of a state of oxidative stress marked by an alteration of the oxidants / antioxidants balance in favor of oxidants, leading to vascular lesions characteristic of the pathology. Understanding the pathophysiology of this disease and the interactions between metabolic abnormalities, nutritional deficiency and oxidative stress represents an approach for early intervention and opens new avenues for the prevention of coronary artery disease.

Key words: coronary artery disease, reactive oxygen species, antioxidants, oxidative stress.

ملخص :

مرض الشريان التاجي الحاد هو أحد الأسباب الرئيسية للوفيات في العالم. يعرف الإجهاد التأكسدي حاليا انه يسبب العديد من الأمراض، بما في ذلك أمراض القلب والأوعية الدموية. هذه الدراسة حالة/شاهد أجريت في تلمسان على عينة من 100 شخصا لتقييم أثر حالة الأكسدة / المضادة للأكسدة، الحالة التغذوية والأيضية في تشكل و تصلب الشرايين المتسببة في مرض الشريان التاجي الحاد. تم تجنيد المرضى الذين يعانون مرض الشريان التاجي الحاد في قسم أمراض القلب بمستشفى تلمسان الجامعي. ويتضمن الجزء العملي تقييما للحالة الاجتماعية والاقتصادية، الجوانب التغذوية والنشاط البدني من جهة. ومن ناحية أخرى، تم أخذ عينات الدم، ودرست المعلمات البيوكيميائية، وهي: اليوريا، الكرياتينين، حمض اليوريك، المعادن (البوتاسيوم، الكالسيوم والمغنيسيوم). تم تقييم التغييرات في تركيز الدهون والدهون البروتينية عن طريق تحديد الكوليسترول الكلي والدهون الثلاثية والبروتينات الدهنية. تم إجراء تقييم لحالة أكسدة / المضادة للأكسدة في البلازما وداخل الخلايا الحمراء للأيونات الحرة (مونوكسيد النيتريك، أنيون الفائق الفعالة و البيروكسي نيتريت) ومنتجات الأكسدة الخاصة بهم (البروتينات الكربونيلية، المالون دي ألدهيد). وبالإضافة إلى ذلك، تم تقييم مستويات الفيتامينات (فيتامين الف سي و آي) ، الجلوتاثيون المختزل، نشاط الأنزيمات المضادة للأكسدة (السوبرأوكسيد ديسموتاز ، الكاتالاز) و القدرة الشاملة المضادة للأكسدة. يبدو أن مرض الشريان التاجي الحاد وراء مجموعة من الاضطرابات الغذائية والأيضية ، تتميز أساسا من ارتفاع الكوليسترول واضطراب شحوم الدم و هذا مرتبط مع الوضع الاقتصادي وانخفاض المستوى العلمي مع قلة النشاط البدني. كل هذا أدى إلى تركيب حالة من الأكسدة التي تميزت بتغيير التوازن بين مؤكسدات / مضادات الأكسدة لصالح الأكسدة، مما يؤدي إلى إصابات بالأوعية الدموية مميزة لهذا المرض. فهم الفيزيولوجيا المرضية لهذا المرض و تفاعلات حالات الاختلال الأيضي مع نقص التغذية والإجهاد التأكسدي يمثل منهجية التدخل المبكر ويفتح آفاقا جديدة للوقاية من أمراض الأوعية.

الكلمات المفتاحية: مرض الشريان التاجي، مضادات الأكسدة، المواد المؤكسدة، الإجهاد التأكسدي .

Liste des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques de la population étudiée.....	44
Tableau 2 : Variables socio-économiques	46
Tableau 3 : Consommation journalière des principaux aliments	47

Liste des tableaux en annexe

Tableau A1 : Questionnaire de fréquence de consommation	99
Tableau A2 : Questionnaire d'activité physique et de la sédentarité	101

Liste des Figures

Figure 1 : Classification des syndromes coronariens aigus.....	8
Figure 2 : Structure et évolution de la plaque d'athérosclérose.....	13
Figure 3 : Physiopathologie des syndromes coronariens aigus	13
Figure 4 : Les quatre étapes de la réduction de l'oxygène	23
Figure 5: Différentes formes de ROS	23
Figure 6 : Sources cellulaires de radicaux libres	26
Figure 7 : Répartition des principales défenses antioxydantes dans la cellule.....	27
Figure 8: Schéma des défenses antioxydantes enzymatiques	27
Figure 9 : Aperçu des différentes espèces oxygénées activées (EOA) et des antioxydants régulateurs de leur production.....	30
Figure 10 : Glycémie à jeun et teneurs plasmatiques en protéines totales chez les hommes témoins et coronariens.....	49
Figure 11 : Teneurs plasmatiques en urée, créatinine et acide urique chez les hommes témoins et coronariens.....	49
Figure 12 : Teneurs sériques en calcium, magnésium et phosphore chez les hommes témoins et coronariens.....	50
Figure 13: Teneurs plasmatiques en cholestérol total et en LDL-cholestérol chez les hommes témoins et coronariens.....	50
Figure 14: Teneurs plasmatiques en HDL-cholestérol et rapport LDL/ HDL – cholestérol chez les hommes témoins et coronariens.....	51
Figure 15: Teneurs plasmatiques en triglycérides chez les hommes témoins et coronariens.....	51
Figure 16: Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en monoxyde d'azote chez les hommes témoins et coronariens.....	53
Figure 17: Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en monoxyde d'azote chez les hommes témoins et coronariens.....	53
Figure 18: Teneurs sériques et érythrocytaires en peroxyde d'azote chez les hommes témoins et coronariens.....	54
Figure 19: Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en malondialdéhyde chez les hommes témoins et coronariens.....	54
Figure 20: Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en protéines carbonylées chez les hommes témoins et coronariens.....	55

Figure 21: Teneurs plasmatiques en vitamines C, A et E chez les hommes témoins et coronariens.....	55
Figure 22: Teneurs érythrocytaires en glutathion réduit chez les hommes témoins et coronariens.....	56
Figure 23: Activité antioxydante érythrocytaire et plasmatique de la SOD chez les hommes témoins et coronariens.....	56
Figure 24: Pouvoir antioxydant total et activité érythrocytaire de la catalase chez les hommes témoins et coronariens.....	57
Figure 25: Corrélation entre l'activité de la superoxyde dismutase et les teneurs en peroxynitrite érythrocytes chez les hommes coronariens.....	57

Liste des abréviations

$^1\text{O}_2$: l'oxygène singulet

ADN : Acide désoxyribonucléique

AGMI : Acides gras mono-insaturés

Apo-B : Apoprotéine-B

ATP: Adénosine triphosphate

AVC : Accident vasculaire cérébral

CAT: Catalase.

CETP : Protéine de transfert des esters de cholestérol (cholesterol ester transfer protein)

CK : créatine kinase

CoA : Coenzyme A

CPK : créatinine Phospho-Kinase

CRP : protéine C réactive (C-reactive protein)

Cu/Zn-SOD : Superoxyde dismutase associée aux ions cuivre et zinc

DTNB : Acide 5,5dithiodis-2-nitrobenzoïque

ECG : électrocardiogramme

EC-SOD : Superoxyde dismutase extracellulaire

EDTA : Acide éthylène diamine tétra acétique

EOA : Espèces oxygénées activées

ERN : Espèces réactives de l'azote (espèces oxygénées et azotées).

ERO : Espèces réactives oxygénées non azotées

FDR : facteur de risque

GPx : glutathion peroxydase

GSH : Glutathione réduit

H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène

HCL : Chlorure d'hydrogène

HDL: Lipoprotéines de haute densité (High densitylipoprotein)

HDL-c: HDL cholestérol

HMG-CoA : L'hydroxy-3- méthylglutaryl-coenzyme A

HPLC : Chromatographie liquide haute performance

HTA : hypertension artérielle

IDM : Infarctus du myocarde

IL : Interleukine

IMC : Indice de Masse Corporel

IPAQ : International Physical Activity Questionnaire

LDL : Lipoprotéines de basse densité (Low density lipoprotein)

LDL-c : LDL cholestérol

MC : Maladie coronaire

MCV : Maladie cardiovasculaire

MDA : Malondialdéhyde

MET : Energie utilisée par le corps humain au repos (metabolic equivalent task)

MMP : Matrix metalloproteinase (métalloprotéinase matricielle)

Mn-SOD : Superoxyde dismutase associée au manganèse

mUI : Milli Unité International

NADPH : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate réduit

NaOH : Hydroxyde de sodium

NBT : Nitrobluetetrazolium

NO•: Monoxyde d'azote

NO₂• : dioxyde d'azote

NSTEMI : syndromes coronariens aigus sans élévation du segment ST (ST-elevation myocardial infarction)

O₂•- : Anion superoxide

OH•: radical hydroxyle

OMS : Organisation Mondiale de la santé

OONO⁻ : peroxy nitrite

ORAC : Capacité antioxydante totale (Oxygen Radical Absorbance Capacity)

PC : Protéines carbonylées

ROS : Radicaux libres de l'oxygène (Reactive Oxygen Species)

SCA : syndrome coronarien aigu

Score AP : Dépense énergétique hebdomadaire liée à l'activité physique

SED : Indice de sédentarité

SOD : Superoxyde dismutase

STEMI : syndromes coronariens aigus avec élévation du segment ST (ST-elevation myocardial infarction)

TBA : Acide thiobarbiturique

TiOSO₄: Titanium oxyde sulfate

TNB: Acide thionitrobenzoïque

UA : Angor instable (unstable angina).

UI : Unité internationale

VLDL : Lipoprotéines de très faible densité (Very low density lipoprotein)

Sommaire

Introduction	1
Etat actuel du sujet	
I. La pathologie coronarienne	8
I.1. Syndrome coronarien aigu (SCA)	8
1) Syndromes coronariens aigus avec élévation du segment ST	9
2) Syndromes coronariens aigus sans élévation du segment ST	9
I.2. Physiopathologie des syndromes coronaires aigus	10
I.3. L'athéromatose	11
I.4. La plaque d'athérosclérose	13
I.5. Modes évolutifs de la plaque	13
II. Facteurs de risque cardiovasculaire	16
II.1. Facteurs de risque cardiovasculaire modifiables	16
1) Les dyslipidémies	16
2) Le tabagisme	16
3) Le diabète	17
4) L'obésité	18
5) La sédentarité	19
6) Le stress	19
II.2. Facteurs de risque cardiovasculaire non modifiables	19
1) Age et sexe	19
2) Hérité	20
3) Autres facteurs de risque cardiovasculaire	21
4) Les facteurs prédisposants	21
III. Le stress oxydant	22
III.1. Généralités	22
III.2. Espèces réactives oxygénées : le paradoxe	23
III.3. Différentes formes de radicaux libres de l'oxygène	24
III.4. Sources cellulaires des radicaux libres de l'oxygène :	26
1) La xanthine oxydase	27
2) La NADPH oxydase	27
3) Le réticulum endoplasmique lisse	27
4) Les peroxyosomes	27
5) La chaîne respiratoire mitochondriale	27
III.5. Systèmes antioxydants	28

1) Systèmes antioxydants enzymatiques.....	29
2) Systèmes antioxydants non enzymatiques.....	30
IV. Pathologies associées au stress oxydant	33
V. Rôle du stress oxydant dans la physiopathologie de l'athérosclérose	33
Matériel et méthodes.....	33
I. Protocole expérimental.....	36
I.1. Population étudiée	36
1) Les critères d'inclusion	36
2) Les critères d'exclusion	36
I.2. Réalisation de différentes enquêtes	37
1) Enquête sur les facteurs prédictifs	37
2) Enquête socioéconomique	37
3) Enquête nutritionnelle	37
4) Détermination de l'activité physique et de la sédentarité	37
1. Activité physique :.....	37
2. Sédentarité.....	38
II. Prélèvements et préparation des échantillons	38
II.1. Prélèvements sanguins	38
II.2. Analyses biochimiques.....	39
1) Dosage du glucose.....	39
2) Détermination des protéines totales.....	39
3) Détermination des teneurs en urée	39
4) Détermination des teneurs en créatinine.....	39
5) Détermination des teneurs en acide urique.....	39
6) Dosage du calcium	40
7) Dosage du magnésium.....	40
8) Dosage du phosphore	40
II.3. Détermination des paramètres lipidiques	40
1) Séparation des lipoprotéines.....	40
2) Détermination des teneurs en cholestérol et triglycérides	41
3. Dosage du cholestérol total, du LDL-cholestérol et du HDL-cholestérol	41
4. Dosage des triglycérides.....	41
II.4. Evaluation du statut oxydant/antioxydant	41
1) Dosage des pro-oxydants.....	41
1. Dosage du monoxyde d'azote	41

2.	Dosage de l'anion superoxyde.....	42
3.	Dosage du peroxydrite	42
4.	Détermination du malondialdéhyde	42
5.	Détermination des protéines carbonylées	42
2)	Dosage des antioxydants	43
1.	Dosage de la vitamine C.....	43
2.	Dosage des vitamines A et E.....	43
3.	Dosage du glutathion réduit.....	43
4.	Détermination de l'activité enzymatique antioxydante de la Superoxyde dismutase	44
5.	Détermination de l'activité enzymatique antioxydante de la catalase.....	44
6.	Détermination du pouvoir antioxydant total du plasma (ORAC).....	45
III.	Analyse statistique	46
Résultats et interprétation.....		44
I.	Caractéristiques de la population étudiée	48
II.	Variables socio-économiques de la population étudiée.....	49
III.	Consommation journalière des principaux aliments chez les hommes atteints du syndrome coronarien et les témoins	49
IV.	Paramètres biochimiques	52
IV.1.	Teneurs plasmatiques en glucose, protéines totales, urée, créatinine et acide urique chez les coronariens et les témoins	52
IV.2.	Teneur sérique en calcium, magnésium et phosphore chez les coronariens et les témoins.....	52
IV.3.	Teneurs en cholestérol et triglycérides au niveau du plasma et des différentes fractions lipidiques chez les coronariens et témoins	52
V.	Statut oxydant / antioxydant chez hommes témoins et coronariens	56
V.1.	Statut oxydant chez hommes témoins et coronariens	56
V.2.	Statut antioxydant chez les chez hommes témoins et coronariens	56
VI.	Corrélation entre l'activité de la superoxyde dismutase et les teneurs érythrocytaires en peroxydrite chez les hommes coronariens	56
Discussion.....		58
Conclusion		72
Références bibliographiques.....		75
Annexes.....		95

Introduction

Le cœur, est une pompe musculaire puissante, en perpétuelle activité qui fournit le corps en oxygène et en substances nutritives que le sang transporte via le système vasculaire. Ainsi, le système cardiovasculaire est d'une importance extrême vue sa fonction vitale dont dépendent tous les organes du corps. Pour pouvoir accomplir cet énorme travail, la musculature du cœur (myocarde) est irriguée en permanence par les artères coronaires qui lui fournissent le sang nécessaire à son oxygénation (Katz, 2011).

Lorsque l'on considère l'incroyable complexité de l'organisme humain et la multiplicité de ses fonctions, il semble difficile d'admettre que la vie d'autant de gens puisse dépendre de l'état de deux petites artères. Constituant la seule voie d'apport de sang au myocarde, les artères coronaires sont d'une extrême importance (Opie, 2004). Toute lésion ou trouble fonctionnel menant à une perturbation de la circulation dans ces vaisseaux, se répercute sur la fonction entière du myocarde allant à de graves conséquences, y compris la mort subite.

Les maladies cardiovasculaires (MCV) comprennent les maladies coronariennes, l'infarctus et les maladies vasculaires périphériques (Lloyd-Jones *et al.*, 2010 ; OMS, 2011). Les pathologies coronariennes regroupent les maladies qui se déclenchent lorsque l'approvisionnement en sang du myocarde est interrompu ou bloqué. Cet état se manifeste par une douleur ou inconfort à la poitrine, principale symptôme caractérisant le syndrome coronarien aigu (SCA) anciennement appelé infarctus de myocarde (IDM) (Cervellin *et al.*, 2014). La cause la plus courante de l'obstruction des artères coronaires est la formation de la plaque d'athérome (Fuster *et al.*, 2014). Le développement des syndromes coronaires aigus repose sur une érosion ou une rupture de cette plaque, conduisant à la formation d'un thrombus responsable d'une ischémie soudaine. Les composants de la réponse immuno-inflammatoire et les molécules pro-coagulantes jouent un rôle important dans l'initiation et l'évolution des syndromes coronariens aigus (Morrow *et al.*, 1998 ; Finn *et al.*, 2010). Le mécanisme pathologique touchant les artères coronaires constitue l'athéromatose, une interaction entre deux processus distincts ; l'athérosclérose qui est un processus chronique et la thrombose, un processus aigu et soudain (Bentzon *et al.*, 2014 ; Fuster *et al.*, 2014).

La maladie des artères coronaires est devenue l'une des plus graves menaces sur la vie ; en 2012, il a été rapporté un total de 17,3 million de décès par MCV dans le monde entier, un chiffre qui est supposé dépasser les 23,6 million de décès en 2030 (Laslett *et al.*, 2012). En 2009, Les MCV ont fait plus de 700.000 décès- soit d'un tiers de tous les décès- aux états unis d'Amérique (Mozaffarian *et al.*, 2013). En 2011, 375 295 américains sont décédés suite à une atteinte coronaire (Mozaffarian *et al.*, 2015). En France, 100 000 cas de SCA (ST+) sont notés par année. L'incidence des MCV, en particulier les cardiopathies ischémiques, tend à augmenter dans les pays en voie de développement (Baudin *et al.*, 2009). Selon l'OMS (2014), de nombreux pays en

voie de développement sont confrontés à une double charge de morbidité, associant les maladies transmissibles présentes depuis longtemps et une épidémie nouvelle représentée par les maladies cardio-vasculaires qui les affectent.

En Algérie, comme dans le monde entier, les MCV dont le syndrome coronarien aigu constituent la première cause de décès (INSP, 2002). En Algérie, cette seule cause était responsable de la mort de plus de 34 100 personnes au cours de l'année 2012, pour la plupart dans la période la plus productive de leur vie. L'importance de ce taux de mortalité apparaît encore plus nettement lorsque l'on sait que toutes les formes de cancer réunies ont entraîné moins de 10% de décès. Selon les résultats d'une étude réalisée par l'Institut national de santé publique (INSP) et l'Organisation mondiale de la santé (OMS), et d'après la Société algérienne de cardiologie (SAC), un habitant sur quatre meurt d'un problème cardiaque en Algérie. C'est ainsi que les maladies liées au cœur représentent 46.2% du taux de mortalité (INSP, 2007 ; OMS, 2015). Une étude épidémiologique portant sur la prévalence des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires, menée à Tlemcen auprès de 1,088 sujets, a permis de mieux comprendre la répartition des principaux facteurs favorisant ces maladies (Yahia-Berrouiguet *et al.*, 2011). Une mauvaise hygiène de vie, une alimentation déséquilibrée et le tabagisme, sont les facteurs qui impactent fortement sur la santé des algériens (Boukli Hacène *et al.*, 2010).

La raison pour laquelle la maladie coronaire est la principale cause de décès se comprend aisément ; la cause de l'athérosclérose n'est pas encore connue ; il n'existe aucun moyen efficace d'en arrêter la progression. De plus, on ne dispose pas à l'heure actuelle de moyens de diagnostic permettant de découvrir cette maladie avant qu'elle ne soit très avancée. L'athérosclérose coronaire constitue l'une des pathologies les plus importantes en termes de santé publique par sa fréquence, en particulier dans la population de plus de 40 ans. Les syndromes coronaires aigus en sont la complication aiguë la plus fréquente et la plus grave à l'origine de plus de 100 000 décès annuels (Danchin *et al.*, 2010 ; Bonnefoy et Kirkorian, 2011).

Pendant plus de 50 ans on a cherché à savoir pourquoi et comment les artères coronaires sont atteints par l'athérosclérose. Bien que jusqu'ici aucune cause spécifique d'athérosclérose coronaire n'ait été trouvée, plusieurs théories étiologiques ont été proposées (Nabel et Braunwald, 2012). Tout d'abord on pensait que l'athérosclérose coronaire était un simple phénomène de vieillissement et que le dépôt de plaques dans les artères était, en fait, un processus dégénératif. Il s'est avéré que cette conception n'était pas exacte, la maladie coronaire étant de plus en plus souvent observée chez des sujets relativement jeunes. Du fait que les plaques présentes sur les artères coronaires contenaient des matières grasses (principalement du cholestérol), les recherches ultérieures ont tenté d'établir une relation de cause à effet entre l'ingestion de graisses alimentaires et le développement de la maladie coronaire. Plusieurs études épidémiologiques ont montré que

l'incidence de la maladie coronaire précoce (avant l'âge de 60 ans) peut être en rapport avec les habitudes alimentaires des divers groupes de population. Ainsi, dans les pays riches comme les Etats Unis, où les graisses animales constituent une large fraction de l'apport alimentaire, la maladie coronaire est très fréquente ; dans des pays plus pauvres au contraire, où l'ingestion de graisses animales est beaucoup moins importante, l'incidence de la maladie est basse. On admet que cette disparité au point de vue de l'ingestion de graisses (beurre, d'œufs, de lait et d'autres graisses animales) explique le fait qu'aux USA les taux normaux du cholestérol sérique peuvent atteindre 200-250 mg tandis que dans les pays où la maladie coronaire n'est pas fréquente, les taux de cholestérol normaux sont de l'ordre de 100-150 mg seulement. En effet, beaucoup d'auteurs ont conclu qu'une nourriture surabondante (surtout en aliments gras) joue un rôle important dans l'étiologie de la maladie coronaire.

Après plusieurs décades de recherches sur cette seule approche du problème, ce dernier n'est toujours pas résolu (Nabel et Braunwald, 2012). Ainsi, bien que certains facteurs de risque d'athérosclérose coronaire aient été identifiés (hypercholestérolémie, le diabète, l'excès de poids, le tabac, l'hypertension...), il n'est pas certain que l'un ou l'autre de ces facteurs soit une cause spécifique de l'athérosclérose ; il n'est pas prouvé non plus qu'en éliminant ces risques on puisse prévenir la maladie coronaire. A l'heure actuelle tout semble indiquer qu'il faudra encore attendre de nombreuses années avant de pouvoir éclaircir entièrement ce processus complexe et rendre l'athérosclérose évitable ou réversible. Si nous sommes contraints d'accepter la conclusion selon laquelle à ce jour l'athérosclérose coronaire n'est ni évitable ni réversible, que pouvons nous faire d'autres pour diminuer la mortalité liée à la maladie coronaire ?

Des progrès considérables peuvent être constatés dans la connaissance des processus physiopathologiques, dans la prise en charge clinique et dans le développement des techniques diagnostiques et thérapeutiques des différentes formes d'angor. On sait maintenant que l'on peut modifier l'évolution de la maladie athéromateuse par les effets des traitements hypolipémiantes et antithrombotiques, probablement en modifiant la nature de la plaque athéromateuse et les interactions entre le sang et la paroi (Nabel et Braunwald 2012). L'avenir déterminera si ces interventions permettront de diminuer le recours aux techniques interventionnelles très onéreuses qui ne peuvent constituer la base du traitement, à long terme, de l'athérosclérose coronarienne. Il est donc urgent de mettre fin à la mortalité croissante due à la maladie coronaire. Jusqu'à ce jour l'essentiel de la lutte contre cette maladie a consisté en une recherche obstinée de la cause de l'athérosclérose, dans l'espoir qu'une fois identifiée, la maladie se trouverait être évitable ou du moins réversible.

Le présent travail rentre dans le cadre d'un projet national de recherche (PNR; 185 ANDRS, 2011) s'insérant dans l'une des thématiques de recherche du laboratoire physiologie, physiopathologie et biochimie de la nutrition (PPABIONUT, Université Abou bekr belkaid Tlemcen), qui consiste à analyser le statut oxydant /antioxydant, les déséquilibres nutritionnels et les altérations biochimiques en association avec les maladies métaboliques. Des travaux antérieurs ont permis de mettre en évidence l'implication du stress oxydant et des déséquilibres métaboliques ou nutritionnels dans l'obésité (Malti-Boudilmi *et al.*, 2014), le cancer (Badid *et al.*, 2010) le diabète de type 1 (Karaouzene *et al.*, 2011 ; Boudghene-Stambouli *et al.*, 2015) et l'hypertension (El Hassar *et al.*, 2015). Dans le cadre du présent travail, nous nous sommes intéressés à l'étude de l'interrelation du statut oxydant, la nutrition et le syndrome coronarien aigu. Bien que l'association entre le stress oxydant, les dyslipidémies et les MCV soit bien documentée, les mécanismes responsables de cette prévalence accrue d'athérosclérose dans la population, n'ont pas encore été complètement élucidés, c'est pourquoi cette thèse de doctorat intitulé « **Etude des dysfonctionnements lipidiques et du statut redox au cours du syndrome coronarien** » a pour objectif d'évaluer l'impact du statut oxydant/antioxydant sur les dyslipidémies et en l'occurrence dans la formation de la plaque d'athérome responsable du syndrome coronarien.

Cette étude réalisée sur un échantillon de 50 patients et 50 sujets sains recrutés durant 14 mois a permis d'effectuer une estimation du risque cardio-vasculaire global et des options thérapeutiques utilisées dans la prise en charge du SCA. La compréhension de la physiopathologie de cette maladie et des interactions entre anomalies métaboliques, carence nutritionnelle et stress oxydatif dans l'évolution de l'insuffisance coronaire représente une approche importante permettant une intervention précoce et ouvre de nouvelles voies à la prévention des coronaropathies.

Par conséquent, le syndrome coronarien est ainsi évalué selon 2 approches :

- Une approche épidémiologique et clinique qui consiste à étudier ; l'IMC, des enquêtes socioéconomiques, les risques associés, les aspects nutritionnels et l'activité physique.
- Une deuxième approche biologique qui présente la partie expérimentale et comprend la réalisation de prélèvements sanguins, dont les paramètres étudiés sont répartis en deux volets :
 - La détermination des taux plasmatiques et sériques de paramètres biochimiques à savoir ; l'urée, la créatinine, l'acide urique, les minéraux (potassium, calcium et magnésium). Les modifications du métabolisme des lipides et des lipoprotéines ont été déterminées via le dosage du cholestérol total, des triglycérides au niveau du plasma, et au niveau des lipoprotéines.

- L'évaluation du statut oxydant /antioxydant a été réalisée par la détermination du pouvoir antioxydant total du plasma (ORAC), du taux des vitamines (A, C et E), des teneurs en glutathion réduit ainsi que les enzymes à pouvoir antioxydant (SOD, catalase). Par ailleurs, la mesure des taux plasmatiques et érythrocytaires de radicaux libres (superoxyde, monoxyde d'azote et peroxynitrite) et de leurs produits d'oxydation ; MDA (marqueurs de l'oxydation lipidique), protéines carbonylées (marqueurs de l'oxydation des protéines), a été effectuée.

Etat actuel du sujet

I. La pathologie coronarienne

La maladie coronarienne, également connue sous le nom de cardiopathie ischémique, est la maladie cardiaque la plus fréquente. Sur 56 millions de décès estimés dans le monde en 2001, plus de 29% ont été attribués à une maladie cardiovasculaire, et 2% à une cardiopathie ischémique. La maladie coronarienne est la manifestation la plus courante de la maladie cardiovasculaire et représente plus de la moitié des cas d'insuffisance cardiaque dans la population générale de moins de 75 ans (OMS, 2002). C'est une maladie qui s'installe progressivement par accumulation de dépôts graisseux et d'autres déchets sanguins sur l'intima des artères. Elle est initiée par des lésions au niveau des parois des vaisseaux qui irriguent le cœur. Ces lésions déclenchent un processus complexe de remodelage et d'athérosclérose qui entraîne l'épaississement de la paroi artérielle et la formation de plaques dont la taille peut croître au point de réduire le flux sanguin dans l'artère et ainsi réduire l'apport en oxygène au muscle cardiaque, et donc une diminution du flux sanguin vers le cœur. Ce processus entraîne un rétrécissement ou une obstruction complète des artères coronaires qui amènent le sang porteur d'oxygène au muscle cardiaque. Ce qui entraîne une souffrance du muscle cardiaque et par conséquent la perte de son activité (Collet *et al.*, 2004 ; Baudin, 2006 ; Paul & Baudin, 2008 ; Fuster & Kovacic, 2014). Le problème clé de la maladie coronarienne est qu'étant donné que de nombreuses personnes restent asymptomatiques, elles n'ont pas conscience de souffrir de cette maladie avant la survenue de la crise cardiaque (Fox *et al.*, 2001 ; Baudin & cohen, 2009).

I.1.Syndrome coronarien aigu (SCA)

Le syndrome coronarien aigu (SCA) est l'obstruction d'une ou plusieurs artères coronaires. Il se différencie de la crise d'angor stable par la persistance d'une douleur thoracique malgré l'arrêt du facteur déclenchant (activité sportive, froid, stress...). Il s'agit souvent d'une douleur angineuse typique: rétro sternale et constrictive (Hunziker *et al.*, 2003). On distingue les syndromes coronariens aigus avec ou sans élévation du segment ST. Les premiers correspondent à une occlusion complète durable d'une artère coronaire nécessitant un traitement de désobstruction en urgence, par thrombolyse intraveineuse ou par angioplastie (Bassand, 2003). Les syndromes coronariens aigus, en particulier dans leurs formes les plus graves, surviennent en effet la plupart du temps au repos, avec des douleurs fréquemment prolongées, résistant à la prise de trinitrine; c'est le cas, en particulier, des syndromes coronariens aigus avec élévation du segment ST, correspondant à l'infarctus aigu du myocarde des anciennes définitions où la douleur dure souvent plusieurs heures. À l'inverse, dans les syndromes coronariens aigus sans élévation du segment ST, dont l'obstruction de l'artère est incomplète, les douleurs sont de plus courte durée (inférieure à 15-20 minutes), mais souvent récidivantes (Bensouda *et al.*, 2004 ; Bode & Zirlik, 2007 ;

Falconnet *et al.*, 2009 ; Fuster & Kovacic, 2014). Le diagnostic clinique reste cependant souvent difficile, une surveillance appropriée de l'évolutivité clinique, électrocardiographique et biologique reste essentielle. De plus, le contexte général aide évidemment à orienter le diagnostic: âge et sexe, présence de facteurs de risque, histoire personnelle ou familiale de maladie coronarienne (Bensoud *et al.*, 2004 ; Collet *et al.*, 2004 ; Fuster & Kovacic, 2014 ; Kumar & Cannon, 2009).

1) **Syndromes coronariens aigus avec élévation du segment ST :**

L'électrocardiogramme enregistré au stade aigu révèle la présence d'une élévation du segment ST, dans au moins deux dérivations contiguës, correspondant au territoire en train de se nécroser (Hunziker *et al.*, 2003 ; Bensoud *et al.*, 2004). Ultérieurement, le diagnostic sera confirmé par l'augmentation des marqueurs biologiques de la nécrose myocardique: créatine kinases (CK), en particulier l'isoforme MB (CK-MB), et troponines Ic ou T (Bensoud *et al.*, 2004 ; Collet *et al.*, 2004). Lorsque le diagnostic est porté dans les premières heures qui suivent le début de la douleur, l'objectif de la prise en charge est de désobstruer l'artère occluse le plus rapidement possible. Il convient surtout de choisir, selon chaque situation, le traitement de désobstruction pouvant être mis en œuvre le plus rapidement et avec le plus de chances d'être efficace. Deux options sont possibles: la thrombolyse par voie intraveineuse, ou la réalisation d'une angioplastie primaire (Rickenbacher *et al.*, 2001 ; Bensoud *et al.*, 2004 ; Fuster & Kovacic, 2014).

2) **Syndromes coronariens aigus sans élévation du segment ST :**

Les syndromes coronariens aigus sans élévation du segment ST font encore partie de ces situations cliniques paradoxales, où le doute diagnostique peut persister entre une maladie coronarienne, susceptible d'aboutir à court terme à des accidents évolutifs graves, et de banales douleurs thoraciques n'ayant aucun lien avec le cœur. L'interrogatoire est essentiel dans la démarche diagnostique, mais il est souvent nécessaire d'utiliser des méthodes complémentaires pour affirmer le diagnostic. L'électrocardiogramme permet d'abord de vérifier l'absence d'élévation du segment ST (Bensoud *et al.*, 2004 ; Collet *et al.*, 2004 ; Kumar & Cannon, 2009). Il peut également révéler un sous-décalage du segment ST, fréquemment observé pendant les douleurs. Les autres examens nécessaires sont peu nombreux. Il s'agit de l'évaluation des marqueurs de souffrance myocardique (troponine Ic ou T, CK-MB et myoglobine), de la surveillance continue du segment ST, et enfin de l'échocardiographie, qui a l'intérêt de pouvoir fournir rapidement une évaluation de l'activité cardiaque, tout en éliminant certains diagnostics différentiels (péricardite, dissection aortique) (Bensoud *et al.*, 2004 ; Lefèvre & Laperche, 2009 ;

Fuster & Kovacic, 2014). Ainsi, une stratification pronostique, reposant sur des éléments cliniques, électrocardiographiques et biologiques, guidera la stratégie de prise en charge (bensoud *et al.*, 2004 ; Fuster & Kovacic, 2014). La surveillance du segment ST permet de répertorier le nombres de «crises » (souvent silencieuses cliniquement), s’accompagnant d’un sous-décalage du segment ST: la présence de tels épisodes chez des malades admis pour suspicion de syndrome coronarien aigu est un facteur de mauvais pronostic, intervenant indépendamment de l’élévation des marqueurs biologiques d’atteinte myocardique (Jernberg *et al.*, 2000 ; Bode & Zirlik, 2007 ; Kumar & Cannon, 2009 ; Zeng *et al.*, 2010). (Figure 1)

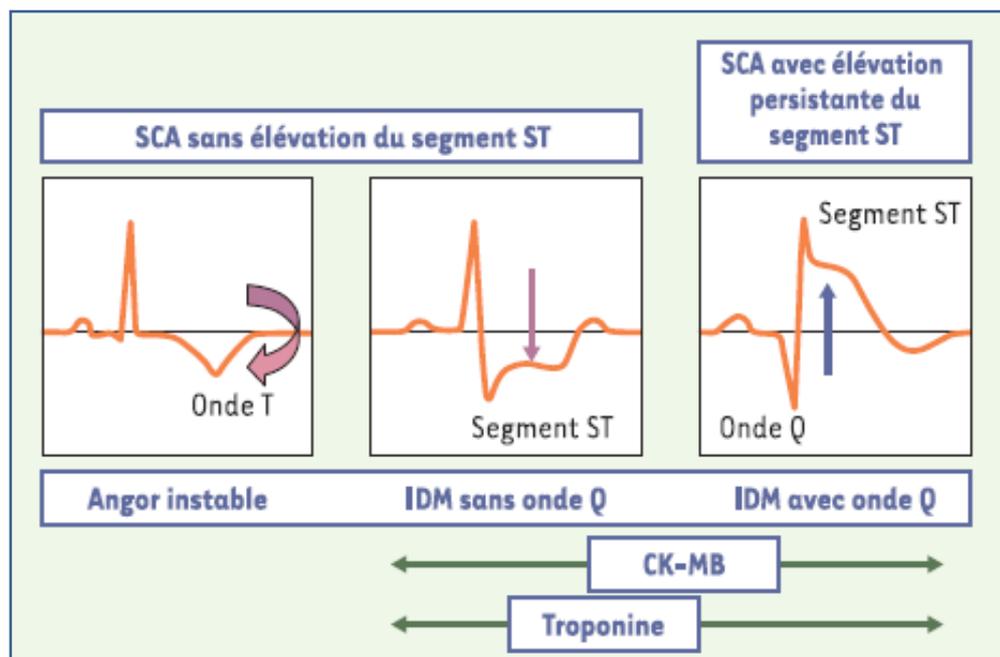


Figure 1: Classification des syndromes coronariens aigus (Collet *et al.*, 2004).

I.2. Physiopathologie des syndromes coronaires aigus : (Figure 3)

La rupture ou l'érosion de la plaque athéroscléreuse instable est le mécanisme commun à tous les SCA (Libby, 2001 ; Mallat et Tedgui, 2004). La rupture d'une plaque entraîne l'activation plaquettaire induite par le facteur tissulaire et une activation de la cascade de la coagulation, conduisant à la formation de thrombus partiellement, transitoirement ou durablement occlusif de l'artère responsable. Les études angioscopiques et les autopsies ont montré que le thrombus est plutôt de type plaquettaire en cas d'angine de poitrine instable et d'infarctus sans onde Q, mais riche en fibrine en cas d'infarctus avec onde Q (Falk *et al.*, 1995 ; Mizuno *et al.*, 1992). L'embolisation distale du matériel plaquettaire athéromateux est une composante importante des SCA sans élévation du segment ST (Falk, 1985 ; Collet *et al.*, 2004 ; Bode & Zirlik, 2007). Ce phénomène entraîne la constitution de multiples foyers de nécrose myocardique, de taille souvent insuffisante pour être détectés par les méthodes traditionnelles, en particulier les

dosages enzymatiques classiques, créatinine Phospho-Kinase (CPK) et son iso-enzyme CPK-MB. Par contre, ils sont détectables par les mesures de la troponine T et de la troponine I. La libération de la troponine dans un contexte de SCA est un marqueur direct de rupture de plaque et de formation de thrombus (Bassand, 2003).

Au mécanisme de rupture ou d'érosion s'ajoutent d'autres facteurs aggravant la lésion artérielle, en particulier une vasoconstriction induite par la libération de substances vasoactives telles que la sérotonine ou le thromboxane A₂ à partir du thrombus riche en plaquettes (Fuster, 1992). L'inflammation joue ainsi un rôle fondamental (Nakbi, 2011). Les plaques rompues par opposition aux plaques stables sont des foyers d'inflammation aiguë (Libby, 1995). Ainsi, les marqueurs biologiques de l'inflammation influencent le pronostic et la survenue de complication à long terme d'une occlusion (Toss *et al.*, 1997). La nécrose complète du territoire myocardique est un processus lent qui peut prendre jusqu'à 6 heures. La reperfusion artérielle précoce permet en fait de limiter l'étendue de la nécrose et l'altération de la fonction ventriculaire gauche. La limitation de la taille de la nécrose et la préservation de la fonction ventriculaire gauche sont d'autant plus importantes que la reperfusion est plus précoce et complète (Bassand, 2003). Le nombre de vies sauvées par la reperfusion précoce est d'autant plus important que le traitement est administré plus précocement (Boersma *et al.*, 1996).

I.3.L'athérombose

La paroi artérielle à l'état physiologique se constitue de trois tuniques principales ; L'intima qui est la tunique interne de la paroi artérielle en contact direct avec le sang. Subdivisée en deux parties, l'endothélium et la couche sous endothéliale. L'intima est avasculaire, les substances nutritives diffusent directement grâce au transport actif sous forme de vésicules. L'endothélium joue un rôle anti-thrombosant et une fonction de filtre empêchant le sang circulant de se coaguler au contact de la paroi artérielle. Cette fonction est assurée grâce à la synthèse des composants du facteur VIII, de plasminogène, d'urokinase, de PGI₂ (prostacycline antiagrégant plaquettaire et vasodilatatrice), et d'endothélines (vasorégulatrice), la synthèse de facteurs de croissance et de cytokines, des molécules anti-oxydantes. La tunique moyenne de l'artère représente la média, faite d'unités lamellaires superposées ; chaque unité comprend un réseau fibreux enserrant des cellules musculaires lisses. Le réseau fibreux est fait d'élastine, de collagène arrangé en fibrilles et orienté selon la circonférence de l'artère. Cette trame fibreuse assure la résistance et l'élasticité de la paroi artérielle. L'adventice, la couche la plus externe de la paroi artérielle est formée d'un tissu conjonctif (cellules adipeuses, fibroblastes, collagène) et de vaso-vasorums. Sa fonction principale est d'assurer l'arrimage de l'artère aux tissus voisins (Belmin *et al.*, 1999 ; Bruneval en 2003 ; Brami, 2007). Selon l'O.M.S (2014), l'athérombose se définit comme une association

de l'athérosclérose et de la thrombose artérielles. Le remaniement de l'intima des artères consiste en une accumulation locale de lipides, de complexe glucidiques, de produits d'origine sanguine, de tissu fibreux et de dépôts de calcaires, le tout accompagné de modifications de la média. L'athérosclérose est une maladie évolutive, la formation de la lésion élémentaire qui la caractérise, à savoir la plaque fibreuse est très lente s'étalant sur des dizaines d'années, son évolution, est asymptomatique, peut être émaillée par des complications aiguës de nature ischémique liées, en règle générale, à l'obstruction artérielle par une thrombose (Davies & Thomas, 1985 ; Collet *et al.*, 2004). La classification évolutive du Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis de l'American Heart Association, établie à partir des travaux de Stary (1992), a permis une classification anatomo-pathologique de l'athérosclérose :

° *Le type I ou lésion initiale*

Il est caractérisé par la présence dans l'intima de quelques macrophages dont le cytoplasme contient des lipides réalisant des cellules spumeuses.

• *Le type II ou strie lipidique*

Les cellules spumeuses, plus nombreuses, sont regroupées en amas visibles sous forme de traînées jaunâtres orientées selon le sens du courant sanguin et épaississant discrètement la paroi artérielle. On note aussi des cellules musculaires lisses issues de la média. Les stries lipidiques deviennent fréquentes à partir de la puberté.

• *Le type III ou pré athérome*

Aux lésions précédentes, s'ajoutent des dépôts de lipides extracellulaires, réalisant des élevures blanchâtres ne réduisant pas la lumière artérielle.

• *Le type IV ou athérome*

A ce stade on assiste à une confluence des lipides intra et extracellulaires, réalisant un véritable noyau lipidique ou cœur lipidique. La fibrose est absente.

° *Le type V ou fibroathérome ou plaque d'athérosclérose*

Autour du noyau lipidique se développe un tissu fibreux de collagène riche en cellules musculaires lisses, réalisant une véritable chape. On note aussi des débris nécrotiques et un important infiltrat inflammatoire fait de lymphocytes.

• *Le type VI ou plaque compliquée*

- *Via* : rupture de la plaque fibreuse par érosion ou ulcération ;
- *Vib* : hémorragie intra plaque donnant lieu à un hématome ;
- *Vic* : athérombose avec formation d'une thrombose au sein de la plaque, c'est un mécanisme de colmatage de la rupture de la chape. Ce stade donne lieu à des symptômes cliniques avec possibilité d'accidents ischémiques aigus pouvant survenir indépendamment de toute sténose artérielle (Davies & Thomas, 1985).

I.4. La plaque d'athérosclérose

- Le centre graisseux

Le centre graisseux ou athérome est constitué de cellules spumeuses baignant dans les lipides avec des débris nécrotiques résultant de la dégénérescence des cellules spumeuses (Davies & Thomas, 1985).

- Le tissu fibreux

Le tissu fibreux est constitué de structures lamellaires qui recouvrent le centre graisseux en surface, réalisant ainsi une chape fibreuse ; en profondeur, il refoule la limitante élastique interne et la média. Ce tissu est formé de collagène, de mucopolysaccharides, d'élastine et de fibrine avec quelques rares cellules musculaires lisses et des cellules inflammatoires agencées en granulome. Ceci souligne le caractère inflammatoire de l'athérosclérose. A un stade avancé, la plaque va être vascularisée avec formation de néo-vaisseaux à parois très fines provenant des vaso-vasorum de l'adventice. Ces néo-vaisseaux prédominent dans le tissu fibreux de la plaque dont le centre reste avasculaire (Collet *et al.*, 2004). Toutefois ils peuvent se rompre, créant ainsi de petits foyers hémorragiques ou des hématomes dans la partie profonde de la plaque : c'est la plaque compliquée (Davies & Thomas, 1985)(figure 2).

I.5. Modes évolutifs de la plaque

- La sténose (Figure 2)

Avec l'âge, la plaque va augmenter progressivement de volume par incorporation de lipides, prolifération de cellules musculaires lisses et épaississement de la matrice extravasculaire. Elle va soulever l'endothélium, faisant protrusion dans la lumière artérielle dont elle va réduire progressivement le diamètre (Mallat & Tedgui, 2004). Cette évolution lente, étalée sur des années va se faire en trois phases :

° *Une phase infra clinique*, ne donnant lieu à aucun symptôme. Seul un examen clinique soigneux peut révéler une abolition d'un pouls ou l'existence d'un souffle sur un trajet artériel. A ce stade les examens d'imagerie sont très utiles pour détecter les plaques d'athérosclérose et apprécier le degré de réduction du calibre artériel.

° *La phase d'ischémie transitoire*, les symptômes n'apparaissent qu'à l'effort à type d'angor, de claudication intermittente des membres inférieures ou d'accident vasculaire transitoire.

° *A un stade avancé*, les manifestations ischémiques deviennent permanentes. Ce stade est réalisé lorsque la réduction de la lumière artérielle devient significative, supérieure à 70%.

- La calcification

La majorité des plaques athéroscléreuses se calcifient par dépôts calciques au niveau du tissu fibreux. Cette calcification ne semble pas avoir de conséquences cliniques.

- L'ulcération

L'endothélium et la chape fibreuse, qui recouvrent la plaque, peuvent se rompre, réalisant une ulcération mettant en contact le centre graisseux avec la lumière vasculaire. Cette ouverture de la plaque est à l'origine d'embolies athéromateuses par migration du contenu de la plaque réalisant ainsi, le point de départ d'une thrombose. Embolies et thromboses sont à l'origine d'accidents ischémiques aigus. Les mécanismes de la rupture d'une plaque sont mal connus : certains répondent à des contraintes physiques à la jonction entre la plaque rigide et la paroi artérielle saine qui est souple ou d'un hématome au sein de la plaque par rupture d'un néo-vaisseau avec augmentation brusque de volume de la plaque et distension de l'endothélium et de la chape qui finissent par se rompre, ou dans certains cas c'est l'évolution de l'ulcération qui est variable soit par la formation d'un thrombus, soit par une réparation avec reconstruction d'un tissu fibreux et de l'endothélium (Collet *et al.*, 2004).

- La thrombose (Figure 2)

C'est un accident aigu dans l'histoire naturelle de l'athérosclérose. Une thrombose se forme chaque fois que l'endothélium est lésé anatomiquement, en particulier en cas d'ulcération ou de dysfonctionnement modifiant le rôle anti-thrombosant de l'endothélium. L'évolution du thrombus va se faire selon trois modes. Il peut :

- *S'étendre* in situ jusqu'à oblitération totale de l'artère : c'est l'occlusion thrombotique ;
- *Se détacher* en totalité ou par fragments et migrer dans la circulation pour oblitérer une artère : c'est l'occlusion embolique (Davies & Thomas, 1985).
- *Etre incorporé* dans la plaque en se couvrant d'un endothélium. Ce phénomène est suivi d'une digestion du thrombus par la paroi artérielle. C'est l'un des modes de croissance de la plaque d'athérosclérose avec comme conséquence une ulcération (Mallat & Tedgui, 2004).

- L'hémorragie (Figure 3) est liée à la rupture des vaisseaux avec formation d'un hématome dans la profondeur de la plaque avec deux évolutions :

- Distension de la plaque, qui va augmenter sa protrusion dans la lumière artérielle et accentuer la sténose, ce qui peut donner lieu à une ischémie aiguë si l'oblitération artérielle est importante.
- Distension de la plaque avec rupture de l'endothélium et formation d'une ulcération avec thrombus (Collet *et al.*, 2004).

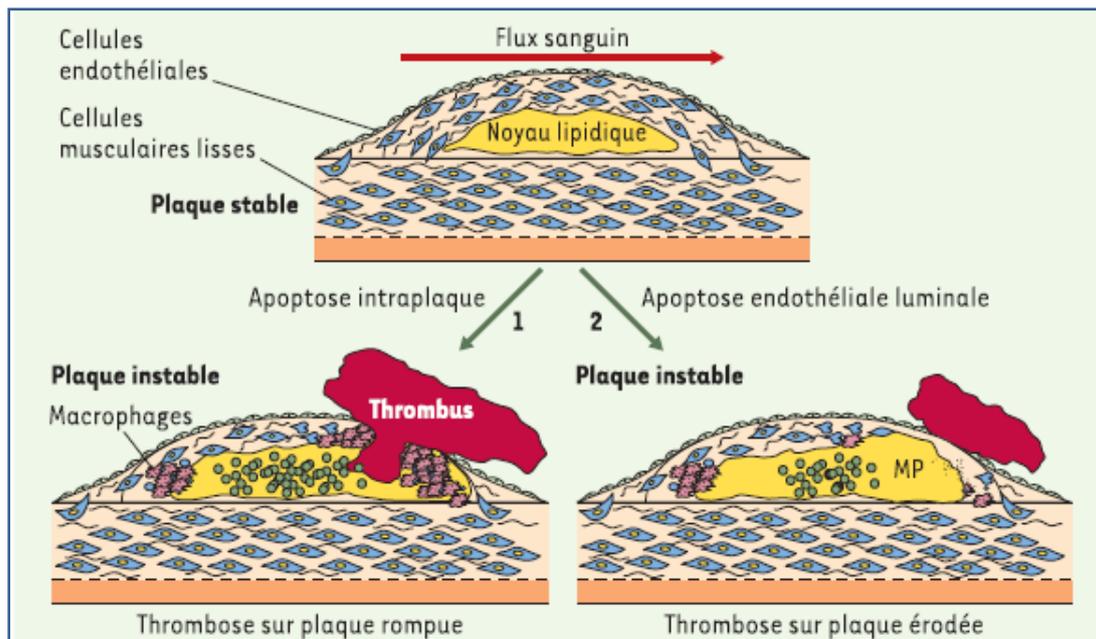


Figure 2 : Structure et évolution de la plaque d'athérosclérose (Mallat & Tedgui, 2004).

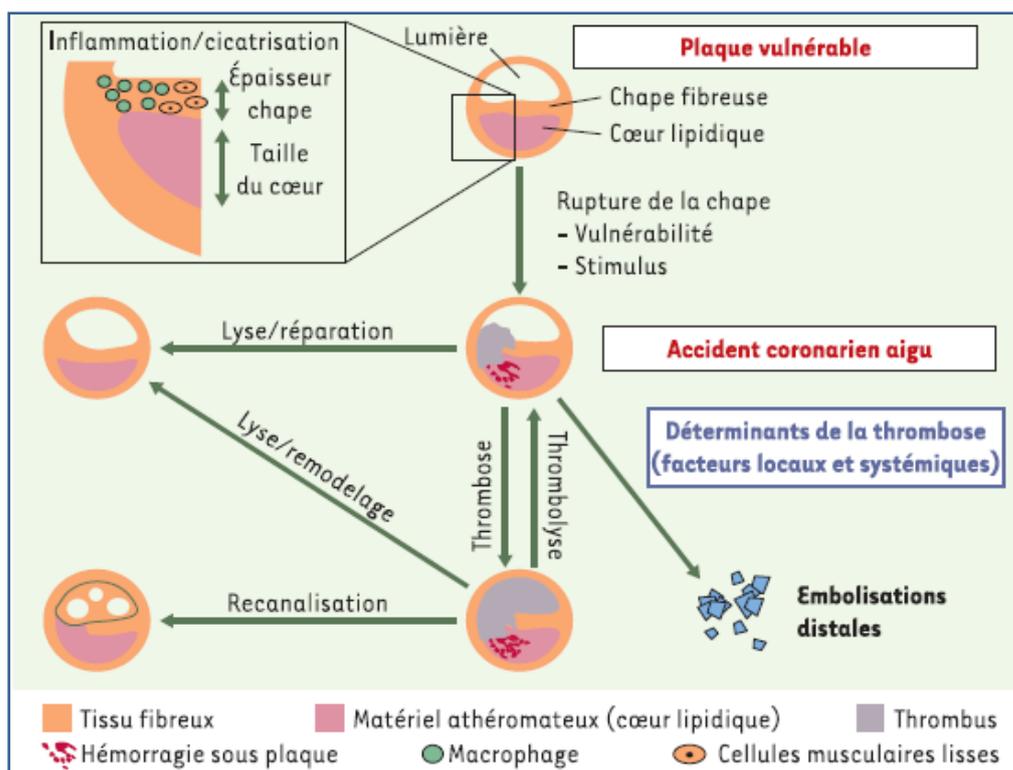


Figure 3 : Physiopathologie des syndromes coronariens aigus (Collet *et al.*, 2004).

II. Facteurs de risque cardiovasculaire

Un facteur de risque (FDR) peut être défini comme un état physiologique (âge, sexe, hérédité), un état pathologique (HTA, diabète, hypercholestérolémie) ou une habitude de vie (tabac, alimentation, sédentarité), qui s'associe à une incidence accrue de la maladie (Bougherbal, 2006). Dans la maladie coronarienne, un nombre considérable de FDR a été déterminé (Framingham, 2001).

II.1. Facteurs de risque cardiovasculaire modifiables

1) Les dyslipidémies

Le lien entre l'hypercholestérolémie et la survenue d'une athérosclérose prématurée est connu depuis plus de 70 ans, en particulier à partir des études sur les hypercholestérolémies familiales. La relation entre des élévations modérées du taux de cholestérol et la survenue de complications cardiovasculaires a été clairement établie (kannel *et al.*, 1971). Les travaux ultérieurs ont permis d'établir les données suivantes :

- le LDL-c est un marqueur essentiel de l'athérosclérose et de ses complications et toute action abaissant son taux entraîne une diminution du risque cardiovasculaire ;
- le HDL-c est un marqueur important mais on ne peut affirmer que son augmentation s'accompagne d'une diminution du risque cardiovasculaire.

La preuve d'une réduction de la survenue d'événements coronariens par des mesures de prévention secondaire thérapeutiques par les statines a été rapportée, selon l'étude HPS publié dans le journal « *the lancet* » en 2002. Ainsi, il suffit de traiter 1 000 patients pendant 1 an pour éviter neuf infarctus non mortels, 12 événements coronariens et 6,5 décès coronariens.

2) Le tabagisme

L'étude de Framingham (2001) a clairement montré que le tabagisme représente un FDR cardiovasculaire puissant car il favorise à la fois le développement de l'athérosclérose et la survenue de ses complications aiguës dont l'infarctus du myocarde. Retrouvé avec une très grande fréquence dans les cas d'infarctus myocardique du sujet jeune, le tabagisme multiplie par 5 le risque d'arrêt cardiaque chez les fumeurs entre 30 et 40 ans (Holtrop *et al.*, 2009). Le tabagisme de la femme paraît encore plus dangereux, puisque à l'âge moyen et à exposition égale de 20 cigarettes par jour, le risque de survenue d'un IDM est plus important que chez l'homme de même âge. A l'inverse, l'arrêt du tabac se révèle très efficace en prévention secondaire, puisque le risque cardiovasculaire diminue de 50 % après une année de sevrage et redevient égal à celui de la population générale après 5 ans. Comparé aux autres mesures thérapeutiques prises après un

premier infarctus du myocarde, le sevrage tabagique permet de sauver 16 vies pour 1 000 patients traités (Hill & Laplanche, 2003).

3) Le diabète

Selon l'American Diabetes Association (2001), le diabète est défini par une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,26 g / l (7,0 mmol / l). L'intolérance au glucose est définie par une glycémie à jeun comprise entre 1,10 et 1,25g/l (6.0 – 6.9 mmol/l). La prévalence du diabète de type 2 est variable ; comprise entre 1 et 16 % de la population selon les pays, elle est de 2 à 5 % en Europe, 6 à 8 % aux États-Unis, 5% à 6% dans la population algérienne et 3 à 4 % en France. Le diabète de type 2 est le plus fréquent; cette incidence augmente avec l'âge et constitue une véritable épidémie dans les pays développés. Les complications cardiovasculaires du diabète de type 2 représentent 30 % de l'ensemble des complications sévères de cette maladie. Les patients diabétiques développent deux à trois fois plus souvent des maladies liées à l'athérome et une mortalité plus importante que la population générale, indépendamment des autres FDR que sont le tabac, l'HTA et l'hyper-cholestérolémie. Le diabète augmente l'incidence de l'infarctus du myocarde, avec une fréquence plus élevée de l'ischémie myocardique silencieuse et augmente aussi le risque des complications liées à la coronarographie et à l'angioplastie (Stahl & Sies, 1997 ; Buse et al., 2007).

Les coronaropathies sont la principale cause de mortalité dans le diabète de type 2. La prise en charge thérapeutique montre qu'une baisse de 0,9 % du taux d'hémoglobine glyquée entraîne une diminution de 16 % du risque de survenue d'un infarctus du myocarde (l'UKPDS, 1998). De plus, la correction des autres FDR modifiables de l'infarctus du myocarde associés au diabète, tels que le LDL-c élevé, le HDL-c bas, le tabagisme et l'HTA, entraîne une réduction du risque de coronaropathie chez les diabétiques de type 2. Par ailleurs, le diabète aggrave le pronostic à court et à long terme des SCA. De plus, les anomalies métaboliques du diabète sucré constituent non seulement des signes biologiques informatifs, mais aussi des facteurs de complications dégénératives. Ainsi, l'hyperglycémie augmente l'intensité de la glycation non enzymatique, caractérisée par la fixation de glucose sur les groupements aminés des protéines. Cette réaction conduit à la formation de composés complexes, les produits de glycation avancés (AGE), qui modifient la structure et les fonctions des protéines. Par ailleurs, les protéines glyquées, *via* les AGE, activent des récepteurs membranaires, induisant un stress oxydant intracellulaire et un état pro-inflammatoire (Gillery, 2006).

Dans une étude, menée chez des patients qui ont fait un infarctus du myocarde aigu, ayant été traité par des fibrinolytiques, la présence d'un diabète multiplie le risque de décès par 1,4 chez l'homme et 1,9 chez la femme (Hallstrom *et al.*, 1990). Dans l'étude Tunstall-Pedoe *et al.*, (1994)

menée à partir des données du registre finlandais *MONICA*, la présence d'un diabète augmente la mortalité de 58 % chez les hommes et de 60 % chez les femmes dans le mois qui suit le premier IDM. A 1 an, la mortalité comparée des patients diabétiques et non diabétiques est respectivement de 44,2% et 32,6% chez les hommes et 36,9 % et 20,2 % chez les femmes. A 5 ans, le taux de mortalité peut atteindre 50 % chez les patients diabétiques soit deux fois plus que chez les sujets non diabétiques.

4) L'obésité

La surcharge pondérale et l'obésité se définissent par une augmentation de l'indice de masse corporelle. La surcharge pondérale se définit par un indice de masse corporelle = 25-30 kg/m²

$$\text{Indice de masse corporelle} = \frac{\text{Poids (en kg)}}{\text{Taille (en mètre)}^2}$$

Selon la classification de l'International Obesity Task Force, l'obésité se définit par un indice ≥ 30 kg/m², elle est dite ;

- Modérée 30-34,9 kg/m²
- Sévère 35-39,9 kg/m²
- Massive ≥ 40 kg/m²

Il existe deux grands types d'obésité :

- L'obésité de type gynoïde concerne essentiellement la femme (la masse adipeuse se situe autour des hanches) ; l'obésité de type androïde concerne essentiellement les hommes (la masse adipeuse se localise essentiellement sur le tronc et l'abdomen).

- L'obésité abdominale est définie par un tour de taille supérieur à 102 cm chez l'homme, et à 88 cm chez la femme. Le risque de maladie cardiovasculaire augmente franchement lorsque le rapport taille/hanches est supérieur à 0,95 chez l'homme et à 0,80 chez la femme.

Dans le monde, plus d'un milliard d'adultes sont en surcharge pondérale et trois millions au moins sont cliniquement obèses. Dans les pays industrialisés, l'obésité touche désormais les enfants et les adolescents (Hoppin et *al.*, 2006). Les principales altérations métaboliques diabétogènes et/ou athérogènes (Barton & Furrer, 2003 ; Bramlage et *al.*, 2004) liées à l'obésité sont représentées par l'insulino-résistance, l'hyperinsulinémie, l'intolérance au glucose, le diabète de type 2, l'hypertriglycéridémie, l'hypo-alphalipoprotéïnémie, l'augmentation de l'apolipoprotéine B, la proportion accrue de particules LDL et HDL petites et denses, l'hyperlipémie post-prandiale, la réduction de la biodisponibilité du NO et l'augmentation de la susceptibilité à la thrombose, l'augmentation des marqueurs inflammatoires et l'augmentation de la pression artérielle (Poirier & Després, 2003 ; Furukawa et *al.*, 2004 ; Husmann et *al.*, 2007).

5) **La sédentarité**

Les risques associés à l'inactivité sont bien documentés (Husmann *et al.*, 2007). Paffenbarger *et al.*, (1989) ont étudié l'effet de l'activité sur la santé en examinant le risque accru de décès prématuré associé au mode de vie inactif. Leur étude a montré, par rapport aux personnes actives, les personnes qui dépensent moins de 2 000 kilocalories par semaine voient le risque de décès prématuré augmenter de 1,43 compte tenu de l'âge, du tabagisme, de l'hypertension, de l'excès de poids par rapport à la taille et du décès des parents avant l'âge de 65 ans. De plus, la sédentarité compte parmi les facteurs de risque cardiovasculaire ayant des conséquences négatives sur la biodisponibilité du NO (Husmann *et al.*, 2007).

6) **Le stress**

Le stress demeure un concept-clé dans le domaine de la psychologie de la santé. Des liens entre la pathologie et le stress ont permis de mettre en avant l'influence psychologique sur la santé mais également sur la pathologie en général. Certains auteurs se sont attachés à poursuivre des investigations sur les variables qui peuvent déterminer quels individus sont les plus vulnérables face aux expériences de vie négatives (Kobasa *et al.*, 1982 ; Fontaine *et al.*, 1996 ; Yusuf *et al.*, 2001).

Des domaines aussi divers que la cardiologie, l'anxiété ou encore l'infertilité ont été explorés, dans leur symptomatologie et leur étiologie, à la lumière du concept de stress. Cette perception de stress est significativement plus élevée chez les hommes 32,3% par rapport aux femmes est de 8,7% (Fontaine *et al.*, 1996). Ainsi, trois grands types d'atteintes à la santé sont couramment reliés au stress professionnel dans les analyses épidémiologiques. Ce sont les maladies cardiovasculaires, les dépressions et les troubles musculo-squelettiques (TMS). Dans les trois cas, l'inflammation et le stress oxydant font le lien entre la souffrance psychique et les atteintes à la santé. La prise en charge du stress est donc un élément important de la réadaptation et de la prévention secondaire (Husmann *et al.*, 2007).

II.2. Facteurs de risque cardiovasculaire non modifiables

1) **Age et sexe**

L'âge influence à la fois la fréquence de survenue d'un infarctus du myocarde et la mortalité de celui-ci. En 1992, Les maladies cardiovasculaires sont responsables de 75 % des décès des sujets âgés de plus de 75 ans; par ailleurs la maladie coronarienne est responsable de 85 % des décès des sujets âgés de plus de 65 ans (De Gevigney *et al.*, 2003). L'incidence des événements coronaires sévères (infarctus du myocarde et décès coronaires selon la définition de l'OMS) varie

selon l'âge et le sexe. Les décès par maladie coronarienne surviennent en moyenne 10 ans plus tard chez la femme que chez l'homme mais le nombre absolu de décès est le même chez les deux sexes du fait de la longévité plus grande des femmes (McLaughlin & Cassel, 1999). L'âge moyen des patients hospitalisés pour un infarctus du myocarde est très comparable dans les différentes études mondiales: il est voisin de 65 ans. La fréquence des infarctus passés inaperçus est plus élevée chez le sujet âgé; elle atteint 22 % chez les sujets âgés de 65. Si les FDR cardiovasculaires sont les mêmes chez les sujets jeunes et âgés, il existe toutefois des prévalences relatives différentes caractérisée par plus d'HTA et moins de tabagisme chez les sujets âgés. L'âge constitue à lui seul un FDR majeur et indépendant de tous les autres facteurs (De Gevigney *et al.*, 2003). Le délai de prise en charge hospitalière des sujets âgés est plus élevé que chez les sujets jeunes. Ce délai est de 210 minutes en moyenne chez les patients âgés plus de 75 ans contre 155 minutes chez les moins de 75 ans dans le registre (Haase *et al.*, 2000). De plus, la gravité des complications de l'infarctus du myocarde s'accroît avec l'âge. La mortalité de l'infarctus du myocarde est fortement influencée par l'âge (De Gevigney *et al.*, 2000). La mortalité hospitalière est de 2 % avant 62 ans et de 27% après 75 ans. Ainsi il apparait clairement qu'un taux de mortalité élevé est lié à l'âge (Mehta *et al.*, 2001). Par ailleurs, avec la pratique de la thrombolyse, la mortalité a également été réduite chez les sujets âgés, passant de 28,9 % à 21,8 % chez les sujets âgés de plus de 75 ans et de 38,5 % à 29,4 % chez les sujets âgés de plus de 85 ans (Mocetti *et al.*, 1997).

2) **Hérédité**

Les antécédents familiaux de la maladie coronarienne augmentent le risque de survenue d'un infarctus dans la descendance. L'enquête Euroaspire (2001), faite sur la descendance (3322 frères et sœurs) de 1 289 patients ayant fait un accident coronarien aigu prématuré, montre à la fois le lien héréditaire et l'insuffisance de la prise en charge puisque seulement 11 % des descendants étaient explorés en vue d'une prévention. Comme le souligne Swynghedauw (2003), parmi les FDR aisément détectables figurent l'hypercholestérolémie, en particulier familiale, le diabète, l'obésité et l'HTA. Il existe cependant des insuffisances coronariennes à caractère familial sans FDR commun. Pour ce type de patients la frontière entre l'hérédité et l'environnement est difficile à préciser. Cependant, l'étude INTERHEART (Yusuf *et al.*, 2004), montre que dans toute population confondue, les FDR (le tabagisme, l'HTA, le diabète, l'obésité abdominale, le stress, l'insuffisance d'apport alimentaire en fruits et légumes, le manque d'exercice) représentent 90 % des causes des accidents cardio-vasculaires. Le tabagisme et la dyslipidémie représentent à eux seuls les deux tiers des accidents cardiovasculaires. De nombreux marqueurs biologiques ont été

étudiés sur le plan génétique sans certitude de responsabilité (Morel, 2006 ; Lefèvre & Laperche, 2009 ; Gammoudi *et al.*, 2013).

3) **Autres facteurs de risque cardiovasculaire**

- L'augmentation de l'épaisseur intima-média des carotides primitives accroît significativement le risque relatif de survenue d'un infarctus du myocarde ou d'un AVC.
- Les études expérimentales ont montré que les molécules de lipoprotéines riches en triglycérides de grande taille (chylomicrons), non métabolisées, sont moins athérogènes que les particules plus petites; il n'est pas toujours aisé de définir la frontière entre les molécules athérogènes et celles qui ne le sont pas. En pratique, la diminution du taux des lipoprotéines riches en Apo B et l'augmentation du taux des lipoprotéines riches en Apo A1 constituent une mesure bénéfique (Ginsberg, 2002).
- L'insulino-résistance représente un FDR cardiovasculaire chez tous les sujets qu'ils soient diabétiques ou non. Le développement d'une résistance à l'insuline est favorisé par la sédentarité et la surcharge pondérale, notamment l'obésité abdominale ; il peut cependant être d'origine génétique chez certains sujets (Danesh, 2000).
- L'homocystéine facilite l'oxydation du LDL-c, et intervient dans la formation de radicaux libres. L'hyperhomocystéinémie se définit par un taux d'homocystéine ≥ 16 micromoles/l. Elle est habituellement d'origine génétique mais elle peut être également la conséquence d'une altération du métabolisme de la vit B12 ou d'un déficit en folates alimentaires (Merkel, 2004 ; Wang *et al.*, 2005 ; Lazzarini *et al.*, 2007).
- L'augmentation du taux du fibrinogène et de la protéine C réactive (CRP) (Recio-Mayoral *et al.*, 2009). Chez les coronariens, une élévation même relative du taux de fibrinogène peut être considérée comme un facteur prédictif puissant et indépendant du risque cardiovasculaire. Dans l'étude ECAT (Thompson *et al.*, 1995) menée sur 3 043 patients coronariens âgés de 45 à 69 ans, avec un suivi de deux ans, l'étendue des lésions coronaires évaluée par coronarographie était corrélée positivement aux taux plasmatiques du fibrinogène, de la CRP et de l'antigène du tPA. Ainsi, l'incidence des événements coronaires a été plus grande chez les patients qui présentaient une élévation du taux du fibrinogène.

4) **Les facteurs prédisposants**

- Facteurs comportementaux. Chez les patients coronariens, la dépression est un facteur majeur indépendant de risque de morbi-mortalité (Rugulies, 2002).
- Facteurs socio-économiques : de nombreuses études épidémiologiques ont montré que la mortalité est plus élevée chez les sujets qui ont le niveau d'instruction le plus bas, le plus

faible revenu et qui exercent les métiers les plus pénibles ou qui se trouvent en chômage (Winkleby *et al.*, 1992 ; Kaplan & Khil, 1993 ; Kivimäki *et al.*, 2007).

– La mortalité totale et cardiovasculaire est inversement corrélée au niveau d’instruction, au revenu, au métier exercé et à l’activité professionnelle (Winkleby *et al.*, 1992).

– La ménopause ; chez les femmes coronariennes ménopausées, le traitement hormonal substitutif ne modifie pas le pronostic cardiovasculaire. L’étude HERS menée sur 2763 femmes âgées de 66,7 ans, présentant une maladie coronaire, a rapporté que le traitement œstroprogestatif versus placebo n’a pas modifié significativement le taux d’infarctus du myocarde ou de décès d’origine coronaire (Hulley *et al.*, 1998 ; Rossouw *et al.*, 2007).

III. Le stress oxydant

III.1. Généralités

Les ERO sont considérées comme des sous-produits toxiques du métabolisme de l’oxygène et impliquées dans de nombreuses pathologies. Cependant, la production contrôlée de ces radicaux apparaît comme un mécanisme essentiel de la signalisation cellulaire qui participe au maintien de l’homéostasie de la cellule (Migdal & Serres, 2011). On distingue fréquemment les ERO (désignant toutes les espèces réactives oxygénées non azotées) et les ERN espèces réactives de l’azote (espèces oxygénées et azotées). L’appellation ROS (Reactive Oxygen Species : ROS) inclut les radicaux libres de l’oxygène : anion superoxyde ($O_2^{\bullet-}$), radical hydroxyle (OH^{\bullet}) mais aussi certains dérivés oxygénés non radicalaires dont la toxicité est importante tels que le peroxyde d’hydrogène (H_2O_2) (Defraigne & Pincemail, 2007).

À l’état quiescent, la balance antioxydants/ pro-oxydants (balance rédox) est maintenue en équilibre. Cependant cette homéostasie rédox peut être rompue, soit par une production excessive d’ERO comme dans le vieillissement ou l’athérosclérose, soit par une diminution des capacités antioxydantes, comme chez les personnes souffrant d’obésité et les fumeurs. On parle alors de stress oxydant qui se définit par un déséquilibre entre la production d’espèces radicalaires (réactives) de l’oxygène (ERO) et les capacités cellulaires antioxydantes (Beaudeau *et al.*, 2006 ; Migdal & Serres, 2011). Un tel déséquilibre peut être provoqué de façon régulée par l’activation de systèmes de production d’ERO. Si la réponse antioxydante est efficace pour compenser la présence excessive de radicaux oxygénés toxiques, une telle situation représente une production modérée et contrôlée d’ERO qui peut entraîner une oxydation réversible des molécules environnantes. Le déséquilibre est donc transitoire. En revanche, si la production d’ERO est plus importante et prolongée, et la réponse antioxydante insuffisante, le déséquilibre est durable. Ce qui

entraîne l'apparition d'un stress qui provoque l'oxydation, de manière non spécifique et irréversible de molécules biologiques, conduisant à une perte de fonction (dans certaines situations pathologiques tel que le cancer) (Haleng *et al.*, 2007). Cette rupture de l'homéostasie rédox peut avoir plusieurs origines : stress d'origine exogène (agents environnementaux pro-oxydants), intoxication aux métaux lourds, irradiations, carence en antioxydants apportés par l'alimentation ou anomalies génétiques (Bonfont-Rousselot *et al.*, 2002 ; Defraigne & Pincemail, 2007).

III.2. Espèces réactives oxygénées ; le paradoxe

Le paradoxe des ERO est qu'elles constituent des produits potentiellement toxiques du métabolisme et sont en même temps des molécules essentielles à la signalisation et à la régulation cellulaires. On sait qu'aujourd'hui que les ERO et les espèces réactives de l'azote (ERN), tel que le monoxyde d'azote (NO), sont avant tout des acteurs importants de la signalisation cellulaire et de la régulation des métabolismes. L'importance de ces ERO/ERN dans les fonctions cellulaires est telle que de nombreux processus physiologiques possèdent une « composante radicalaire » importante, démontrée *in vitro* et *in vivo*. Toutefois ces même espèces sont potentiellement impliquées dans le développement du vieillissement ou de pathologies associées au vieillissement (maladies cardio-vasculaires et neuro-dégénératives, cancer, diabète, asthme, ...). Cette double potentialité peut être expliquée, par le fait que les réponses cellulaires varient de manière très sensible et très différente en fonction de la nature chimique de l'ERO, de son niveau de production (effet dose-dépendant) ou encore du site producteur (Beaudeau *et al.*, 2006 ; Haleng *et al.*, 2007 ; Migdal & Serres, 2011).

De nombreuses molécules sont susceptibles d'être attaquées ou modifiées par les ERO. Les acides aminés et les protéines en sont les premières cibles. On a estimé que 50% à 70% des ERO produites par une cellule peuvent être piégées par les protéines (Gardès-Albet, 2006). Les modifications oxydatives créées peuvent être de plusieurs types (Migdal & Serres, 2011):

- L'oxydation des chaînes latérales des acides aminés. Tous les acides aminés sont des cibles potentielles pour les ERO; néanmoins les cibles majeures sont les acides aminés soufrés (cystéine, méthionine), basiques (arginine, histidine, lysine) et aromatiques (phénylalanine, tyrosine, tryptophane).
- L'oxydation de la chaîne polypeptidique potentiellement suivie d'une fragmentation et/ou de la formation de liaisons croisées intra ou inter chaînes.
- La formation de protéines carbonylées (issues de la fragmentation de chaînes polypeptidiques, de l'oxydation de certains acides aminés ou de l'interaction de leur chaîne latérale avec des produits de la peroxydation lipidique) (Therond, 2006).

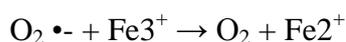
III.3. Différentes formes de radicaux libres de l'oxygène

Un radical libre est une espèce chimique, atome ou molécule, contenant un électron non apparié (Kehrer, 1993). Extrêmement instable, ce composé peut réagir avec les molécules les plus stables pour appairer son électron. Il peut soit arracher un électron (jouant le rôle d'un oxydant), soit en céder un (agissant alors comme un réducteur) (Gardès-Albet, 2006). Cette réaction conduit généralement à la formation en chaîne de nouveaux radicaux ; ceci explique que la production d'un premier radical libre puisse causer d'importantes lésions dans une cellule (Evans *et al.*, 2002, Bonnefont-Rousselot *et al.*, 2003).

L'O₂ est une molécule biradicalaire formée de deux atomes, présentant sur leur orbitale externe deux électrons non appariés. Il est donc susceptible de capter facilement 1 puis 2 électrons pour être partiellement réduit en O₂ •- puis en H₂O₂. Il est ainsi à l'origine de la formation d'espèces réactives oxygénées (figure 4). L'anion superoxyde (O₂•-) est un radical chargé négativement provenant de la réduction monovalente de l'oxygène moléculaire qui capte un électron. La dismutation de cet O₂ •- entraîne la formation d'oxygène fondamental et de peroxyde d'hydrogène (H₂O₂). L'H₂O₂ n'est pas un radical libre au sens propre mais il est extrêmement réactif et possède un fort pouvoir oxydant. De plus, sa capacité à traverser les membranes biologiques fait qu'il peut se retrouver à une grande distance de son lieu de production. Selon la réaction de Fenton, l'H₂O₂ se décompose, en présence d'ions ferreux (Fe²⁺), en un ion OH⁻ et un radical hydroxyle (OH•) (Gardès-Albet, 2006).



Cette réaction s'interrompt rapidement par épuisement du fer ferreux, excepté en présence d'anion superoxyde (O₂ •-) qui régénère Fe³⁺ en Fe²⁺ selon la réaction d'Haber-Weiss (Kehrer *et al.*, 2000).



Ainsi, la présence simultanée de peroxyde d'hydrogène (H₂O₂), d'anion superoxyde (O₂ •-) et de fer permet la production de radical hydroxyle (OH•). L'OH•, avec une demi-vie de l'ordre de la nanoseconde, est la plus instable et la plus réactive de toutes les espèces dérivées de l'oxygène. La diffusion limitée de ce radical lui permet de réagir avec de nombreuses espèces moléculaires se trouvant à proximité (protéines, lipides, ADN...) entraînant ainsi de multiples dommages cellulaires. L'OH• apparaît comme l'espèce radicalaire ayant un rôle majeur dans la cytotoxicité des ROS (Gutteridge & Halliwell, 1993) (figure 5).

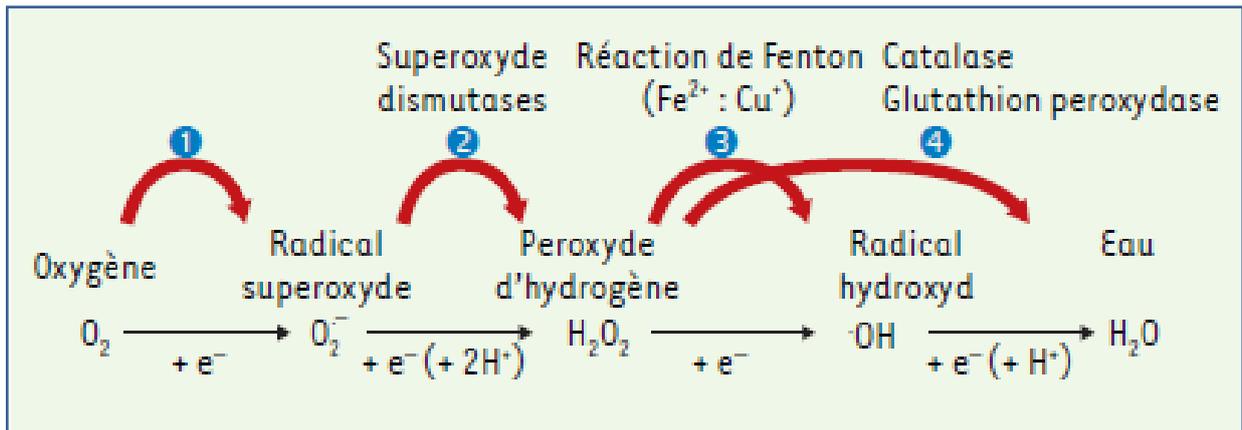


Figure 4 : Les quatre étapes de la réduction de l'oxygène (Migdal & Serres, 2011).

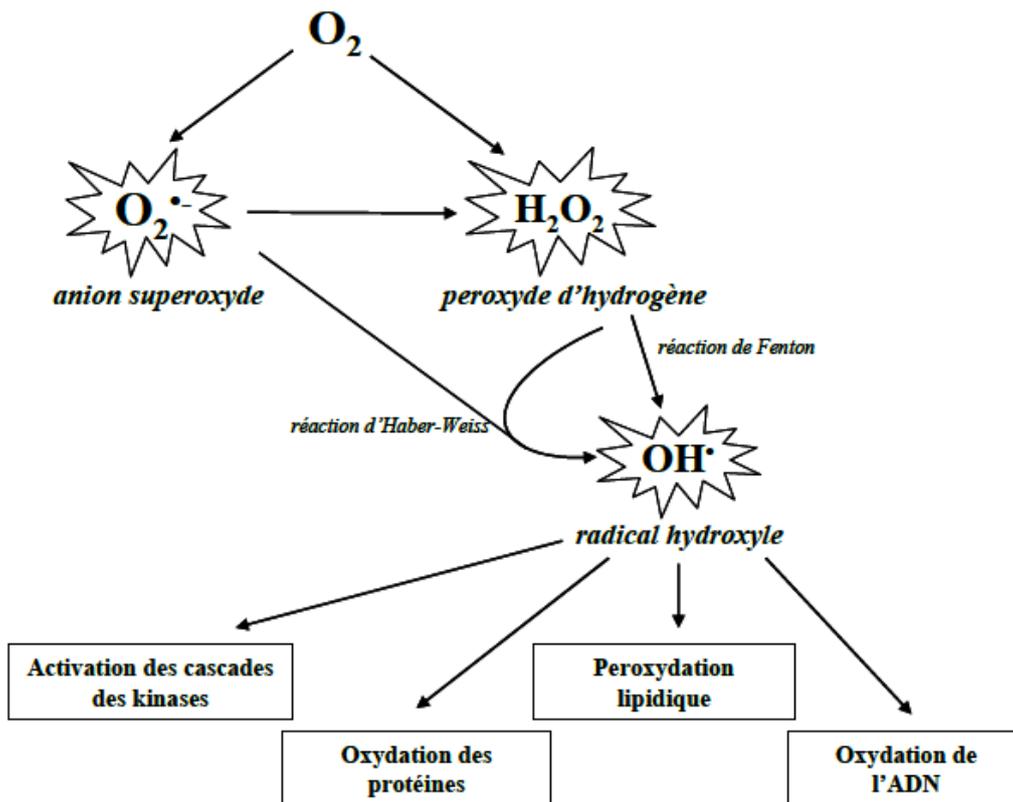


Figure 5 : Différentes formes de ROS (Gutteridge & Halliwell, 1993).

Le monoxyde d'azote $\text{NO}\bullet$ est un gaz connu depuis bien longtemps, mais sa grande importance biologique n'a été révélée que depuis les travaux d'Ignarro (Ignarro et al., 1981; 1987) et de ses collaborateurs (Gruetter et al., 1979) qui ont découvert en 1979 son rôle vasodilatateur. Le $\text{NO}\bullet$ est produit par les $\text{NO}\bullet$ synthases (NOS) qui constituent une famille d'enzymes hémiques présentes dans de nombreux types cellulaires (l'endothélium vasculaire, les monocytes, les granulocytes, les hépatocytes, etc.). Ce radical réagit très rapidement avec les doublets et les triplets et peut former des liaisons de coordination avec les métaux de transition, avec le fer de l'hémoglobine par exemple. Ainsi, il ne peut pas coexister avec l'oxygène. De même, il forme un composé très instable et endothermique, le peroxy-nitrite, par réaction avec l'anion superoxyde. De ces propriétés, il découle que la propagation du $\text{NO}\bullet$ depuis son lieu d'apparition est rapide. Il possède les qualités d'un messager de courte durée de vie dont l'effet s'arrête très rapidement dès que la source qui l'émet cesse de fonctionner (Ignarro, 1989 ; Moncada et al., 1991 ; Kröncke et al., 1997).

Le peroxy-nitrite ONOO^- était connu depuis quelques décennies par les spécialistes de chimie minérale lorsqu'en 1990, Beckmann et son équipe publièrent des résultats expérimentaux laissant supposer que cette molécule pouvait se former *in vivo* (Beckman et al., 1990). La formation *in vivo* de ONOO^- était confirmée en 2002 (Augusto et al. 2002), bien que des doutes récents aient été émis. Elle a donné un regain d'importance à la SOD puisque celle-ci diminue considérablement la durée d'existence de l'anion superoxyde et par là, les chances de rencontre des partenaires de l'équation de formation du peroxy-nitrite (monoxyde d'azote et anion superoxyde).

Le dioxyde d'azote $\text{NO}_2\bullet$, Ce composé a intéressé les biologistes bien avant le $\text{NO}\bullet$ car il constitue une fraction importante des polluants atmosphériques des villes. Mais l'étude de ses propriétés autres que toxicologiques n'a commencé que depuis quelques années, bien après l'engouement pour $\text{NO}\bullet$. Il est probable que NO_2 puisse se former *in vivo* (Massion et al., 2002).

III.4. Sources cellulaires des radicaux libres de l'oxygène :

Dans l'organisme, il existe de nombreuses sources de ROS : la xanthine oxydase et la NADPH oxydase, le réticulum endoplasmique et les peroxysomes. De même, l'auto-oxydation de plusieurs molécules telles que la dopamine, l'adrénaline, les flavines et les hydroquinones est une importante source de ROS (Beaudeux et al., 2006). Le produit direct de ces auto-oxydations est souvent $\text{O}_2\bullet^-$. Ainsi, l'auto-oxydation de la dopamine est en partie impliquée dans le processus apoptotique lors de pathologies neurodégénératives, notamment lors de la maladie de Parkinson (Thannickal & Fanburg, 2000) (figure 6).

1) **La xanthine oxydase**

La xanthine oxydase catalyse la dégradation de l'hypoxanthine en acide urique en condition de forte demande d'ATP et de déficit en oxygène. Elle peut également catalyser l'oxydation de la xanthine en acide urique, notamment lors d'ischémie-reperfusion ou d'hypoxie. Dans cette réaction, l'oxygène moléculaire agit comme un accepteur d'électron produisant ainsi l'O₂•⁻ (McKelvey *et al.*, 1988 ; Parks *et al.*, 1988 ; Beaudoux *et al.*, 2006).

2) **La NADPH oxydase**

Cette enzyme joue un rôle fondamental dans la réponse immunitaire et plus précisément dans la lutte contre les micro-organismes. En effet, lors de la phagocytose, cette enzyme présente dans la membrane plasmique des phagocytes, catalyse la formation d'O₂•⁻. Il existe aussi une NADPH oxydase dans des cellules non phagocytaires dont le rôle serait de réguler la croissance cellulaire (Krause, 2004 ; Beaudoux *et al.*, 2006).

3) **Le réticulum endoplasmique lisse**

Le réticulum renferme des enzymes de la famille des cytochromes P-450, qui assurent l'oxydation des acides gras insaturés et de certains xénobiotiques, réduisant l'oxygène moléculaire pour former du superoxyde et/ou du peroxyde d'hydrogène. Les ERO ainsi produits semblent intervenir dans la régulation redox de certaines fonctions essentielles du réticulum endoplasmique telles que l'adressage et la sécrétion des protéines (Morel *et al.*, 1999 ; Beaudoux *et al.*, 2006).

4) **Les peroxysomes**

Ces organites sont une importante source de production d'H₂O₂ cellulaire. Toutefois, l'H₂O₂ est utilisé comme substrat de la catalase peroxysomale afin de réaliser des réactions de peroxydation d'autres substrats. Ces réactions sont importantes dans le processus de détoxification présent dans le foie et le rein. Seule une faible quantité d'H₂O₂ produit au niveau du peroxysome pourrait échapper à la catalase (Boveris *et al.*, 1972 ; Beaudoux *et al.*, 2006).

5) **La chaîne respiratoire mitochondriale**

L'énergie métabolique issue du catabolisme oxydatif des glucides, lipides et protéines est utilisée pour la formation de coenzymes réduits (NADH, H⁺) et de flavoprotéines réduites (FADH₂). La chaîne mitochondriale de transport des électrons oxyde ces coenzymes réduits et libère de l'énergie servant à la synthèse d'ATP (Liu *et al.*, 2002). L'oxydation de ces coenzymes s'accompagne d'une perte de protons et d'électrons qui, par l'intermédiaire de différents complexes sont transférés à l'oxygène moléculaire O₂, accepteur terminal de la chaîne. Cependant, la fuite des électrons dans cette chaîne de transport est limitée. Ainsi, environ 1 à 3% de l'oxygène

utilisés par la mitochondrie sont incomplètement réduits et produisent des ROS (Boveris *et al.*, 1972 ; Boveris & Chance, 1973 ; Adam-Vizi, 2005 ; Beaudoux *et al.*, 2006). La mitochondrie est une source permanente de ROS, compte tenu de l'intense activité de la chaîne respiratoire dans les organismes aérobies, la fuite d'électrons d'origine mitochondriale semble être la source majoritaire d'ERO dans la cellule. Les effets biologiques (favorables ou délétères) de ces ERO mitochondriaux sont multiples (Beaudoux *et al.*, 2006).

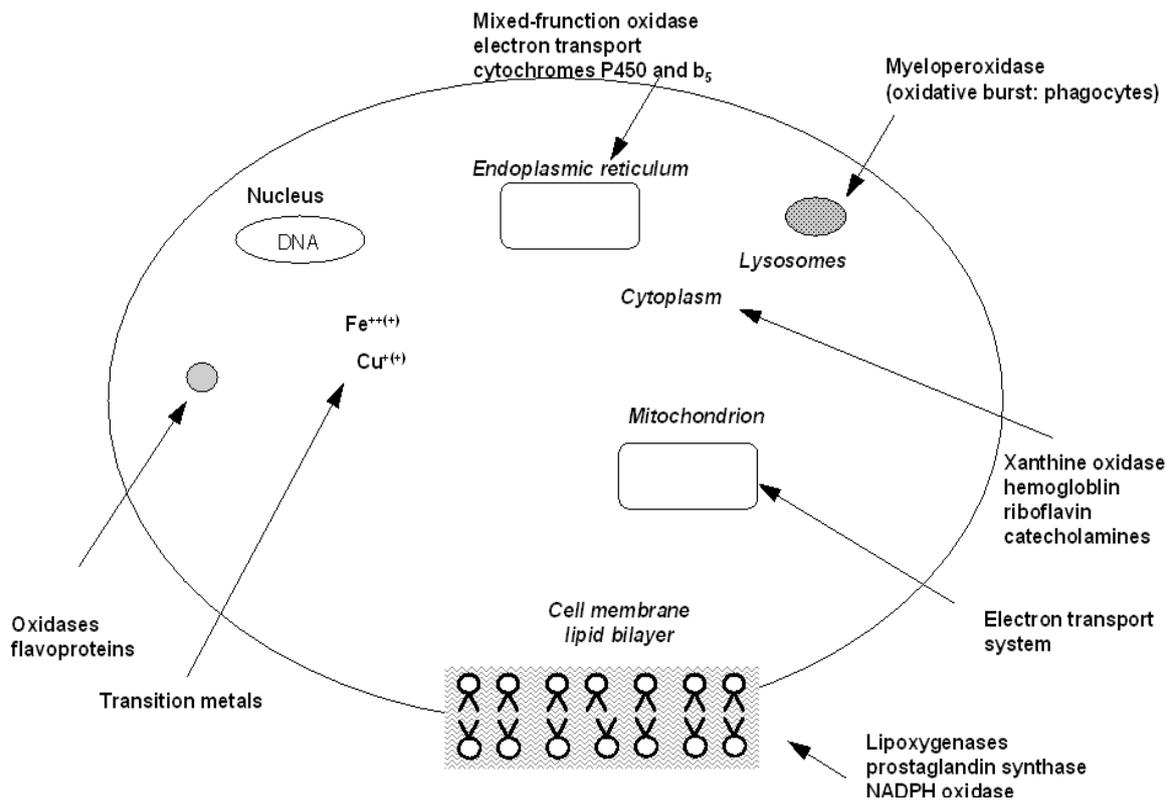


Figure 6 : Sources cellulaires de radicaux libres (Kehrer, 1993)

III.5. Systèmes antioxydants

Les radicaux libres sont produits spontanément et de manière continue au sein de notre organisme. Dans des conditions physiologiques, la production des EOA est parfaitement maîtrisée par les systèmes de défense de notre organisme : la balance antioxydants / pro-oxydants est en équilibre. Le maintien d'un niveau non cytotoxique de ROS est assuré par des systèmes antioxydants. Un déficit ou un dysfonctionnement de ces systèmes engendre une augmentation des dommages tissulaires. Les antioxydants sont des systèmes enzymatiques ou non-enzymatiques (Haleng et al., 2007)(figure 7).

1) Systèmes antioxydants enzymatiques

Les antioxydants sont considérés comme la première ligne de défense de notre organisme contre les ROS (figure 8).

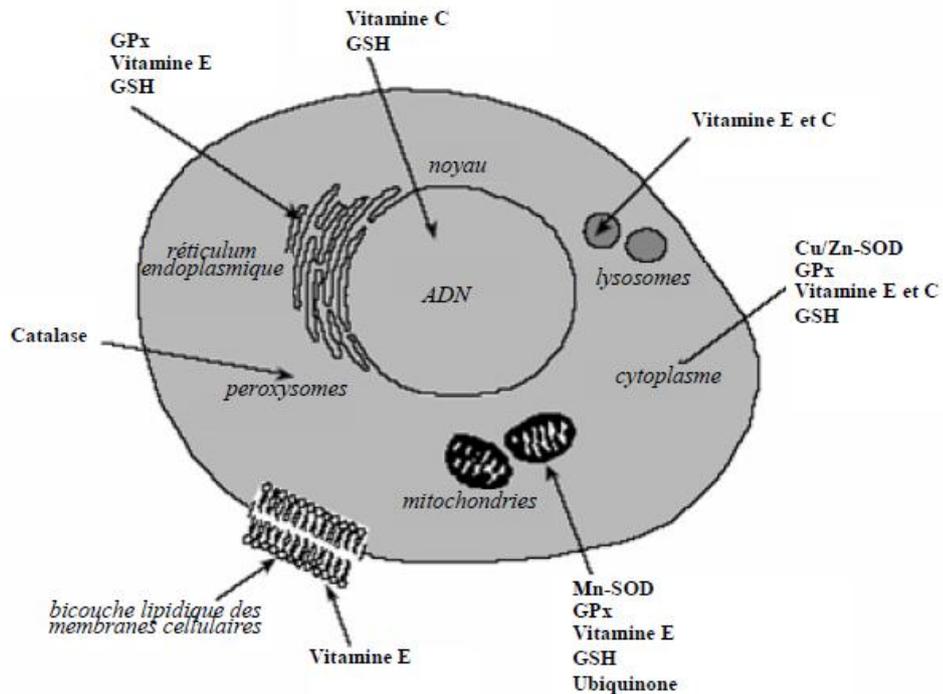


Figure 7: Répartition des principales défenses antioxydantes dans la cellule (Morel *et al*, 1999).

(Mn-SOD) : superoxyde dismutase mitochondriale, (Cu/Zn-SOD) : superoxyde dismutase cytosolique, (GPx): glutathion peroxydase, (GSH) : glutathion réduit.

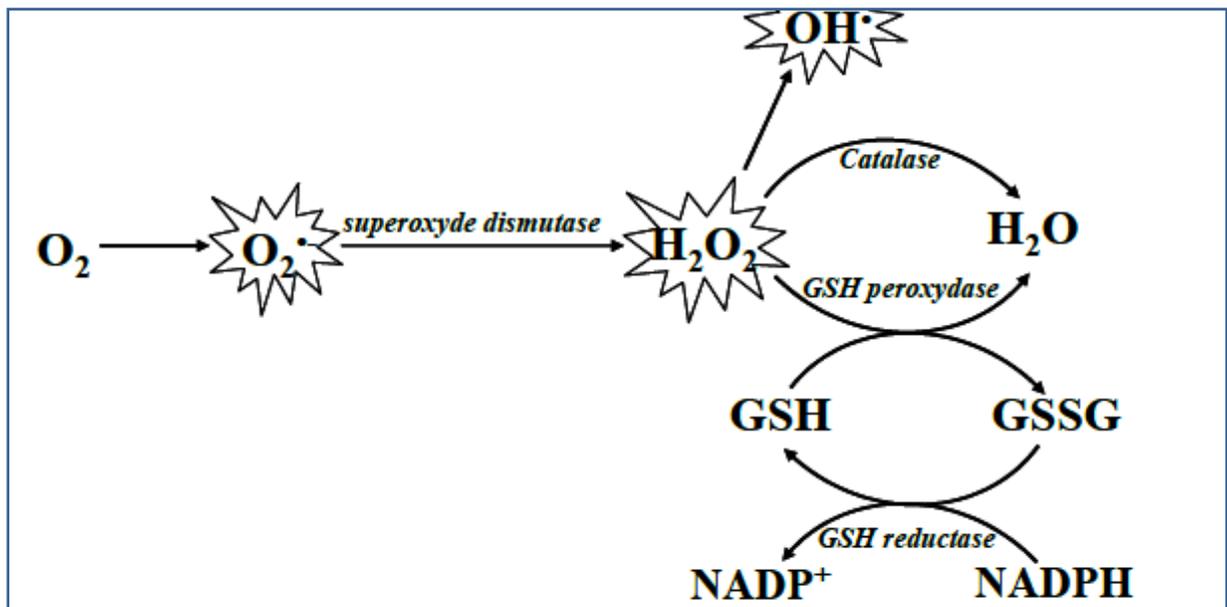


Figure 8 : Schéma des défenses antioxydantes enzymatiques (Morel *et al*, 1999)

- **La superoxyde dismutase (SOD)**

Cette enzyme catalyse la dismutation de l' $O_2^{\bullet-}$ en H_2O_2 . La SOD existe sous trois isoformes qui se différencient par leur localisation cellulaire et par leur cofacteur métallique : une forme cytosolique et nucléaire associée aux ions cuivre et zinc (Cu/Zn-SOD), une forme mitochondriale associée au manganèse (Mn-SOD) et une forme extracellulaire (EC-SOD). Il a été récemment montré que la Cu/Zn-SOD était également présente dans l'espace intermembranaire (Okado-Matsumoto & Fridovich, 2001 ; Sturtz *et al.*, 2001). Dans le muscle, environ 65 à 85% de l'activité de la SOD se trouvent dans le cytosol tandis que les 15 à 35% restants sont localisés dans les mitochondries.

- **La glutathion peroxydase (GPx) et reductase (GR) :**

La glutathion peroxydase (GPx) agit en synergie avec la SOD puisque son rôle est d'accélérer la dismutation du H_2O_2 en H_2O et O_2 . Lors de cette réaction deux molécules de glutathion réduit (GSH) sont oxydées en glutathion-disulfure (GSSG). Il existe également une glutathion peroxydase associée à la membrane mitochondriale qui est spécifiquement impliquée dans la diminution de la peroxydation lipidique (Mates *et al.*, 1999 ; Powers & Lennon, 1999 ; Nomura *et al.*, 2000). La glutathion reductase, quant à elle, a pour rôle de régénérer le GSH à partir du GSSG grâce au NADPH qui est utilisé comme donneur d'électrons.

- **La catalase**

La catalase est également responsable de l'élimination d' H_2O_2 par une transformation en H_2O et O_2 . Contrairement à la GPx, l'affinité de la catalase pour l' H_2O_2 est élevée seulement lorsque les teneurs en peroxyde d'hydrogène sont accrues (Mates *et al.*, 1999 ; Powers & Lennon, 1999). Cette enzyme est abondante dans le foie et les globules rouges. Elle se retrouve préférentiellement dans les peroxysomes et en plus faible quantité dans le cytosol.

2) **Systèmes antioxydants non enzymatiques**

Contrairement aux enzymes antioxydantes, la plupart de ces composants ne sont pas synthétisés par l'organisme et doivent être apportés par l'alimentation. Cette catégorie d'antioxydant comporte les oligoéléments, la glutathion réduit (GSH), l'ubiquinone, le cytochrome c et les vitamines E et C (Leverve, 2009) (figure 9).

- **Oligoéléments**

Le cuivre (Cu), le zinc (Zn), le manganèse (Mn), le sélénium (Se) et le fer (Fe) sont des métaux essentiels dans la défense contre le stress oxydant. Toutes les enzymes antioxydantes requièrent un cofacteur pour maintenir leur activité catalytique. Ainsi, la SOD mitochondriale a besoin de manganèse, la SOD cytosolique de cuivre et de zinc, la catalase de fer et la GPx de sélénium (Favier, 2003 ; Neve & Pincemail, 2008).

- **Glutathion**

Le glutathion réduit le peroxyde d'hydrogène et/ou les peroxydes organiques grâce à la réaction catalysée par la glutathion peroxydase (GPx). Il peut aussi réduire les radicaux formés par l'oxydation des vitamines E et C, baissant ainsi les niveaux de peroxydation lipidique. Le rapport glutathion réduit/glutathion oxydé (GSH/GSSG) est souvent utilisé comme un marqueur du stress oxydant car plus le flux d'H₂O₂ est important, plus le glutathion réduit est consommé et le glutathion oxydé augmenté (Ji & Fu, 1992 ; Power & Lennon, 1999).

- **Ubiquinones et cytochrome C**

Il a été décrit précédemment que les ubiquinones, sous leur forme semi-radicalaire, jouaient un rôle fondamental dans la production de ROS. Inversement, il a pu être défini que la forme "ubiquinol" agissait comme antioxydant. L'ubiquinol protège les membranes de la peroxydation lipidique par une diminution de la formation et de la propagation de radicaux peroxy. L'ubiquinone est également impliquée dans la régénération de la vitamine E, ce qui amplifie son rôle protecteur. Le cytochrome c présent dans l'espace intermembranaire a un rôle de détoxification en captant l'électron libre d'O₂•⁻ produit au niveau de la chaîne respiratoire (Skulachev, 1998 ; Power & Lennon, 1999 ; Haleng *et al.*, 2007).

- **Vitamine E et vitamine C** Les vitamines E (α -tocophérol) et C (acide ascorbique) semblent être des plus importants dans la lutte contre le stress oxydant. La vitamine E étant liposoluble, elle se fixe aux membranes et peut ainsi séquestrer les radicaux libres empêchant la propagation des réactions de peroxydation lipidique (Evans, 2000). La vitamine C, hydrosoluble, se trouve dans le cytosol et dans le liquide extracellulaire ; elle peut capter directement l'O₂•⁻ et l'OH•. Elle peut aussi réduire le radical α -tocophérol et ainsi permettre une meilleure efficacité de la vitamine E (Evans, 2000 ; Packer *et al.*, 2001 ; Haleng *et al.*, 2007).

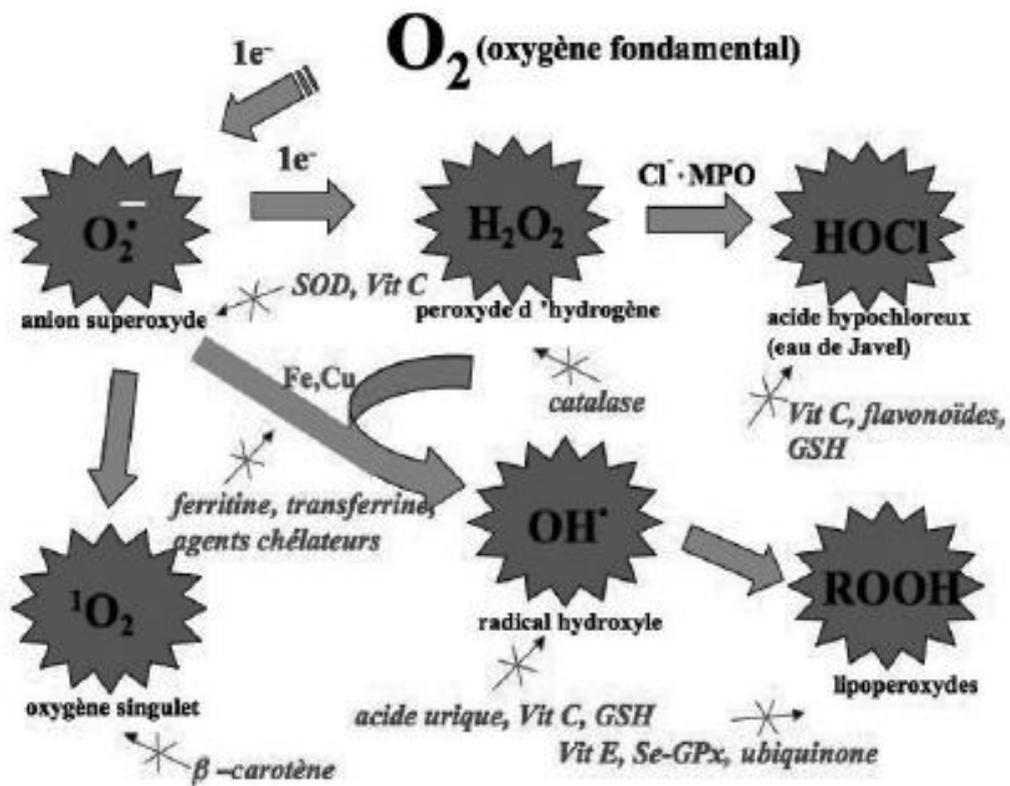


Figure 9: Aperçu des différentes espèces oxygénées activées (EOA) et des antioxydants régulateurs de leur production (Haleng *et al.*, 2007).

IV. Pathologies associées au stress oxydant

Des avancées spectaculaires ont été réalisées au cours des dernières années mettant en évidence que pratiquement toutes les agressions et perturbations de l'organisme se traduisent par la production d'espèces réactives de l'oxygène et/ou un déficit des systèmes de la défense antioxydante. Les ERO sont ainsi susceptibles de contribuer à l'installation d'un état de stress oxydant dont la responsabilité dans l'apparition et/ou l'évolution des pathologies chroniques est établi. Il est particulièrement lié au développement des maladies cardio-vasculaires incluant les maladies coronariennes et les accidents vasculaires cérébraux (AVC) caractérisées principalement par l'oxydation des lipides, le cancer (Larsson *et al.*, 2004) dont l'oxydation de l'ADN constitue l'élément clés, et le diabète fortement marqué par les dyslipidémies, l'obésité et le syndrome métabolique, de même que les maladies neurodégénératives dont la maladie d'Alzheimer (Lyras *et al.*, 1997 ; Temple, 2000 ; haleng *et al.*, 2007 ; Migdal & Serres, 2011).

V. Rôle du stress oxydant dans la physiopathologie de l'athérosclérose

L'athérosclérose est une pathologie inflammatoire chronique et multifactorielle qui se définit par un remaniement de l'intima des grosses et moyennes artères conduisant à la formation de plaques athéromateuses. De nombreux facteurs de risque de l'athérosclérose sont des pro-oxydants, augmentant la production d'ERO par les cellules et créant ainsi un environnement oxydant dans la paroi artérielle. Il est bien admis que l'incidence des accidents coronariens est associée aux taux plasmatique de cholestérol-LDL. Toutefois, la théorie oxydative de l'athérosclérose décrit l'importance des ERO dans la formation des plaques. Ainsi, le stress oxydant intervient dans toutes les phases du développement de l'athérosclérose et de multiples manières, à savoir ; l'oxydation des LDL, les propriétés chimiotactiques et génotoxiques des produits de la peroxydation lipidique, la formation d'advanced glycation end-products (AGE) et la production de monoxyde d'azote. Par ailleurs, le stress oxydant est une conséquence majeure de l'ischémie myocardique, en particulier par activation de la xanthine-oxydase endothéliale (Baudin 2006 ; Abou-Raya *et al.*, 2007). En effet, Le stress oxydant perturbe le métabolisme du cholestérol. À l'état normal, ce dernier est transporté vers les cellules par les lipoprotéines de faible densité (LDL-cholestérol), il est rapporté vers le foie, pour élimination, par les lipoprotéines de haute densité (le HDL-cholestérol). En situation de stress, les LDL circulantes diffusent dans la paroi vasculaire où elles vont subir des modifications oxydatives. l'attaque oxydante des LDL les fait capturer par les cellules inflammatoires (monocytes et macrophages) dites « éboueurs » (scavenger) venant accumuler les lipides dans le sous-endothélium de la paroi vasculaire. Une réaction inflammatoire se développe au sein de la paroi vasculaire et donne naissance à la plaque d'athérome. Les accidents surviennent lorsque, sous l'influence des métalloprotéinases (MMP) de

la matrice extracellulaire, cette plaque se rompt. Ce processus est sous l'influence des cytokines pro-inflammatoires, des ERO et des MMP de la matrice (Peynet, 2005). Ainsi, les ERO agissent sur l'endothélium vasculaire en réduisant la biodisponibilité de l'oxyde nitrique (NO), perturbant ainsi la régulation du tonus vasculaire. Il en résulte non seulement une vasoconstriction, mais aussi une prolifération et une migration des cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire ainsi qu'un renforcement du stress oxydant. Tous ces mécanismes ont pour résultat un dysfonctionnement de l'endothélium vasculaire et un remodelage hypertrophique de la paroi (Migdal & Serres, 2011 ; Briet, 2012 ; Montezano et *al.*, 2015).

Matériel et méthodes

I. Protocole expérimental

I.1. Population étudiée

Notre étude a porté sur des patients diagnostiqués pour un syndrome coronarien aigu admis au niveau du service de cardiologie du centre hospitalo-universitaire de Tlemcen. Durant la période entre mars 2012 à mai 2013.

Deux groupes sont choisis et inclus dans ce travail : des patients atteints du syndrome coronarien aigu (SCA) et des volontaires indemnes de toute pathologie.

1) Les critères d'inclusion

Le 1^{er} groupe de patients ayant été nouvellement diagnostiqués pour un syndrome coronarien aigu et n'ayant bénéficié d'aucun traitement, ou nouvellement admis au service de cardiologie et ayant présenté une douleur thoracique typique correspondant à l'une des trois formes de SCA, à savoir : le STSEMI (ST-elevation myocardial infarction) ou infarctus de myocarde avec sus décalage du segment ST, NSTEMI (Non ST-elevation myocardial infarction) ou infarctus de myocarde sans élévation du segment ST ou angine instable UA (unstable angina). La détermination du type de syndrome coronarien est basée initialement sur l'analyse de l'ECG et le dosage de la troponine I ainsi que la créatine kinase (CK). Ainsi, une élévation du segment ST sur l'ECG correspond à un STEMI ; Des taux de troponine I et de CK au dessus des normes physiologiques avec absence de sus décalage du segment ST témoigne d'un NSTEMI, le reste des cas correspond à l'angine instable. L'objectif de l'étude a été expliqué à tout participant et un consentement éclairé a été obtenu.

Le deuxième groupe constitué de donneurs de sang bénévoles, pris comme témoins, après un questionnaire à la recherche d'une symptomatologie clinique et des facteurs de risque. Après entretien, tous les sujets ayant une obésité, un diabète, une MCV ou une hypertension artérielle sont exclus de l'étude. Tous les participants à l'étude ont signé un formulaire de consentement éclairé.

2) Les critères d'exclusion :

Sont exclus de l'étude tous les patients présentant des pathologies susceptibles d'entraîner des modifications du métabolisme lipidique et le statut redox : lithiase biliaire, insuffisance cardiaque, néphropathie définie par une protéinurie >300 mg/L, patients traités à l'insuline, pathologies thyroïdiennes.

I.2. Réalisation de différentes enquêtes :

Dans un premier temps, le nom, l'âge et le sexe de chaque patient sont notés. Ainsi, après avoir informé tous les sujets sur le but de l'étude, un interrogatoire minutieux est mené auprès des témoins ainsi que les coronariens sélectionnés afin de définir les caractéristiques suivantes : Taille, Poids, IMC, Tension artérielle, Antécédents familiaux et Conditions socioéconomiques. L'obésité est définie par le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC) en divisant le poids par la taille au carré ($\text{poids}/\text{taille}^2$, Kg/m^2). Les patients dont l'IMC est au delà 26 sont considérés comme obèses. Par la suite, différentes enquêtes sont réalisées auprès des sujets sur le comportement et la consommation alimentaire, sur les conditions socioéconomiques et sur les facteurs prédictifs. Les enquêtes menées auprès des patients, ainsi que les conditions de prélèvement d'échantillons sanguins suivent rigoureusement les règles fondamentales d'éthique.

1) Enquête sur les facteurs prédictifs :

L'objectif de cette enquête est de déterminer les facteurs génétiques et environnementaux qui pourraient être à l'origine de l'apparition de la pathologie. Un questionnaire portant sur ces différents facteurs (individuels ou familiaux) est mené auprès des patients, nous permettant de mieux relier la cause à l'effet (voir questionnaire détaillé en annexe).

2) Enquête socioéconomique :

L'objectif de cette enquête est de contribuer à la connaissance des conditions socioéconomiques des coronariens. Un questionnaire est mené auprès des patients, leur niveau d'instruction, leur activité professionnelle, leurs revenus, les conditions du logement (typologie de l'habitat, équipement sanitaire) (voir questionnaire détaillé en annexe).

3) Enquête nutritionnelle :

L'objectif de cette enquête est de contribuer à la connaissance des habitudes alimentaires des témoins et coronariens. L'enquête alimentaire comprend le questionnaire de fréquence de consommation des principaux groupes d'aliments (Montgomery et *al.*, 2005) et le baromètre santé (voir questionnaire détaillé en annexe).

4) Détermination de l'activité physique et de la sédentarité :

1. Activité physique :

Un questionnaire utilisé est validé pour les sujets de 15 à 69 ans, selon International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) (Craig et *al.*, 2003). L'activité physique est prise en compte dans sa globalité: elle inclut la marche, l'activité physique au travail, à la maison, dans le cadre des

transports et des loisirs. Les questions permettent aussi d'évaluer la fréquence (nombre de jours/semaine) et la durée des activités physiques. L'intégration des données de fréquence, de durée, ainsi que d'intensité selon les règles préconisées du IPAQ a notamment permis d'évaluer une variable quantitative continue représentant la dépense énergétique hebdomadaire en équivalents métaboliques, exprimée en MET-heure/semaine (MET « metabolic equivalent task », 1 MET = énergie utilisée par le corps humain au repos (position assise) estimée à 1 kcal/kg/h). Les niveaux d'AP sont définis selon l'ensemble des dépenses énergétiques, traduits en équivalents métaboliques (METs/semaine) : Faible (Mets/semaine) = 3,3 x durée marche (heure) x fréquence marche (jours) ; AP modérée (Mets/semaine) = 4,0 x durée AP modérée (heure) x fréquence AP modérée (jours) ; AP intense (Mets/semaine) = 8,0 x durée AP intense (heure) x fréquence AP intense (jours). Score AP totale (Mets/semaine) = Marche (Mets/semaine) + AP modérée (Mets/semaine) + AP intense (Mets/semaine) (voir questionnaire détaillé en annexe).

2. Sédentarité

Les loisirs d'écran sont l'une des composantes de la sédentarité et ont souvent été utilisés comme marqueurs du comportement sédentaire (Guillaume et *al.*, 1997). Deux variables de sédentarité ont été distinguées:

- le temps passé devant la télévision, DVD ou cassettes vidéo (min/jour);
- le temps passé devant un ordinateur pour les loisirs, ou devant des jeux vidéo (min/jour).

La somme des deux précédents indices (min/jour) est considérée comme indice de sédentarité (voir questionnaire détaillé en annexe).

II. Prélèvements et préparation des échantillons

II.1. Prélèvements sanguins

Chez les patients et leurs témoins associés, les prélèvements sanguins sont réalisés au niveau des veines du pli du coude. Le sang prélevé est recueilli sur des tubes secs et des tubes à EDTA. Après centrifugation à 3000 tr/min pendant 15 min, le plasma est obtenu et est conservé pour le dosage des paramètres biochimiques, les paramètres lipidiques et les marqueurs du statut oxydant/antioxydant. Le culot est récupéré, lysé avec 2 volumes d'eau distillée glacée puis incubé pendant 15 min au réfrigérateur (2-8°C). Celui-ci est ensuite centrifugé à 4000 t/min pendant 10 min afin d'éliminer les débris cellulaires. Le surnageant récupéré constitue le lysat érythrocytaire qui servira pour le dosage des marqueurs érythrocytaires du statut oxydant/antioxydant. Le sérum est utilisé pour le dosage du peroxy-nitrite et la séparation des fractions lipoprotéique afin de doser le cholestérol au niveau des différentes fractions.

II.2. Analyses biochimiques

1) Dosage du glucose

Le dosage du glucose est réalisé par méthode enzymatique colorimétrique (Kit PROCHIMA). En présence de la glucose-oxydase, le glucose est oxydé en acide gluconique et peroxyde d'hydrogène. Ce dernier, en présence de la peroxydase et du phénol, oxyde un chromogène (4-aminoantipyrine) incolore en un colorant rouge à structure quinoneimine. L'absorption est mesurée à 505 nm et l'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration du glucose.

2) Détermination des protéines totales

Les protéines totales sont dosées par la méthode colorimétrique de Biuret (Kits QUIMICA CLININICA APLICADA S. A, Espagne) sur le plasma. Les protéines forment avec les ions cuivriques, en milieu alcalin, un complexe coloré dont l'intensité est proportionnelle à la concentration en protéines. L'absorption est mesurée à 550 nm.

3) Détermination des teneurs en urée

L'urée plasmatique est dosée par méthode colorimétrique (Kits PROCHIMA). En présence d'un réducteur et d'ion Fe^{3+} , l'urée réagit sur la diacétylmonoxime pour donner un complexe coloré rose. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration en urée qui est mesurée à une longueur d'onde de 590 nm.

4) Détermination des teneurs en créatinine

Le dosage de la créatinine est effectué sur le plasma selon la réaction de Jaffé. Il se fait par une méthode colorimétrique avec déprotéinisation, en présence d'acide trichloroacétique ou d'acide tungstique (Kits BIOMAGHREB). La créatinine forme avec l'acide picrique en milieu alcalin un complexe coloré dont l'intensité est proportionnelle à la concentration qui est mesurée à une longueur d'onde de 520 nm.

5) Détermination des teneurs en acide urique

L'acide urique sérique est dosé par une méthode colorimétrique. Il est ainsi dosé par réduction d'un réactif phosphotungstique en milieu alcalinisé par le carbonate de sodium. L'intensité de la coloration bleue obtenue est proportionnelle à la quantité d'acide urique présent et est mesurée à une longueur d'onde égale à 620 nm (Kit PROCHIMA).

6) Dosage du calcium

La mesure du calcium au niveau du sérum est basée sur la formation de complexe coloré pourpre entre le calcium et l'ortho crésolphtaléine dans le milieu alcalin grâce à un groupement OH. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration de calcium dans l'échantillon. La lecture se fait à 550 nm (Kit SIGMA).

7) Dosage du magnésium

Le magnésium réagit avec le calmagite et forme un complexe de couleur pourpre dans une solution alcaline. L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration du magnésium dans l'échantillon. Lire l'absorbance de l'échantillon et de l'étalon contre le blanc à 520nm. (Kit SPINREACT)

8) Dosage du phosphore

En milieu alcalin, le complexe phospho-molybdate est réduit en complexe phosphomolybdique de couleur bleue dont l'intensité est proportionnelle à la concentration en phosphore. La lecture se fait à 680 nm (Kit BIOMAGHREB).

II.3. Détermination des paramètres lipidiques

1) Séparation des lipoprotéines

Les lipoprotéines totales sont isolées à partir du sérum. La séparation des différentes fractions de lipoprotéines est réalisée par une méthode de précipitation selon Burstein et al. (1970). A pH neutre, et en présence de cations divalents, les poly anions peuvent former des complexes insolubles avec les lipoprotéines (lipopoly anion-cation). La précipitation des lipoprotéines se fait donc grâce aux poly anions qui se combinent non pas aux apolipoprotéines mais aux lipides. Les poly anions souvent utilisés sont les sulfates (SO_3^-), polysaccharides (héparine) et l'acide phosphotungstique, alors que les cations les plus souvent utilisés sont le Ca^{2+} , le Mn^{2+} ou le Mg^{2+} .

Ce qui permet la précipitation sélective des fractions lipoprotéique est l'utilisation d'un même réactif de précipitation à différentes concentrations. En augmentant la concentration du réactif au fur et à mesure, ce dernier permet de séparer à partir du sérum, d'abord les VLDL, puis les LDL et enfin les HDL. Les lipoprotéines précipitées de manière sélective sont solubilisées grâce à une solution de solubilisation contenant du tampon tris.

2) Détermination des teneurs en cholestérol et triglycérides

3. Dosage du cholestérol total, du LDL-cholestérol et du HDL-cholestérol

Le dosage du cholestérol total, du LDL-cholestérol et du HDL cholestérol est réalisé par méthode enzymatique (Kits QUIMICA CLINICA APLICADA S. A, Espagne). La réaction consiste à libérer le cholestérol de la liaison ester par la cholestérol-estérase, et d'oxyder le cholestérol libre non estérifié par la cholestérol-oxydase. L'indicateur est une quinonéimine formée à partir de peroxyde d'hydrogène, de la 4-aminophénazone, sous l'action catalytique de la peroxydase. La concentration en quinonéimine colorée est mesurée à 510 nm, elle est proportionnelle à la concentration en cholestérol total.

4. Dosage des triglycérides

Les triglycérides sont dosés par méthode enzymatique (Kits QUIMICA CLINICA APLICADA S. A, Espagne) sur le plasma. Les triglycérides sont dosés après hydrolyse enzymatique par des lipases en glycérol et acides gras libres. L'indicateur est une quinonéimine formée à partir de peroxyde d'hydrogène, de la 4- aminoantipyrine et du 4-chlorophénol sous l'action catalytique de la peroxydase. Le taux des triglycérides est déterminé à une longueur d'ondes de 505 nm. La concentration en quinonéimine est proportionnelle à la concentration totale en triglycérides.

II.4. Evaluation du statut oxydant/antioxydant

1) Dosage des pro-oxydants

1. Dosage du monoxyde d'azote

Le monoxyde d'azote (NO) est dosé sur le plasma ainsi que sur le lysat érythrocytaire selon la méthode décrite par Guevara et al. (1998). La formation du NO est évaluée de manière indirecte via la détermination des concentrations de nitrites (NO_2^-) et de nitrates (NO_3^-), qui constituent les produits de dégradation oxydatives du NO. En effet, le NO réagit rapidement avec des molécules telles que l'oxygène pour donner des nitrites et des nitrates. La technique utilisée pour le dosage des nitrites (et les nitrates après réduction) est la réaction de Griess qui représente une réaction de diazotation en deux étapes : les nitrites forment un sel de diazonium avec l'acide sulfanilique qui est ensuite couplé à une amine (N-naphtyléthylène diamine) pour donner un colorant azoïque qui absorbe la lumière à 540 nm. L'échantillon déprotéinisé par le sulfate de zinc est incubé à 37°C avec l'acide sulfanilique dissout dans du HCL puis avec la N-naphtyléthylène diamine. La réaction de Griess permet uniquement la mesure des nitrites. Les nitrates devront être préalablement réduits en nitrites pour être quantifiés par une réaction de réduction par le cadmium (les granules de cadmium sont régénérées à l'aide d'une solution de sulfate de cuivre dans un

tampon glycine-NaOH à pH 9,7). La concentration ainsi mesurée représente la somme des nitrites et des nitrates. La concentration du NO est calculée en utilisant le coefficient d'extinction molaire : $\epsilon = 38.10^3 \text{M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$.

2. Dosage de l'anion superoxyde

L'anion superoxyde chez les coronariens et témoins est dosé sur le lysat érythrocytaire et le plasma par la méthode d'Auclair et Voisin (1985). Le principe est basé sur la réduction du NBT (Nitroblue tetrazolium) en monoformazon par l'anion superoxyde (O_2^-). La couleur jaune est mesurée à 550 nm. Les concentrations en anion superoxyde sont calculées en utilisant le coefficient d'extinction $\epsilon = 21,1 \text{ m M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$.

3. Dosage du peroxyde

La détermination du taux de peroxyde se fait au niveau du sérum selon la méthode de Beckman et *al.* (1992) citée par Van Uffelen et *al.* (1998). La nitration du phénol par le peroxyde est mesurée au spectrophotomètre à 412 nm. La concentration en peroxyde est calculée selon un coefficient d'extinction : $\epsilon = 4400 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$.

4. Détermination du malondialdéhyde

Le malondialdéhyde (MDA) au niveau plasmatique et érythrocytaire est mesuré selon la méthode de Nourooz-Zadeh et *al.* (1996). Il représente le marqueur le plus utilisé en peroxydation lipidique, notamment par la simplicité et la sensibilité de la méthode de dosage. Après traitement par l'acide à chaud, les aldéhydes réagissent avec l'acide thiobarbiturique (TBA) pour former un produit de condensation chromogénique consistant en 2 molécules de TBA et une molécule de MDA. L'absorption intense de ce chromogène se fait à une longueur d'onde de 532 nm. La concentration du MDA est calculée en utilisant le coefficient d'extinction du complexe MDA-TBA ($\epsilon = 1.56 \times 10^5 \text{ mol}^{-1}.\text{l}.\text{cm}^{-1}$ à 532 nm).

5. Détermination des protéines carbonylées

Les protéines carbonylées, marqueurs de l'oxydation protéique, sont dosées au niveau du plasma et du lysat. La mesure se fait par la réaction au 2,4- dinitrophénylhydrazine selon la méthode de Levine et *al.* (1990). La réaction aboutit à la formation de la dinitrophényl hydrazone colorée. Les concentrations des groupements carbonylés sont déterminées par lectures à 350 et 375 nm et calculées selon un coefficient d'extinction ($\epsilon = 21,5 \text{ (mmol/l). cm}^{-1}$).

2) Dosage des antioxydants

1. Dosage de la vitamine C

La concentration en vitamine C plasmatique est déterminée selon la méthode de Jagota et Dani (1982) utilisant le réactif de Folin et une gamme d'acide ascorbique. Après précipitation des protéines plasmatiques par l'acide trichloroacétique (10%) et centrifugation, le réactif de Folin est ajouté au surnageant. La vitamine C présente dans le surnageant réduit le réactif de Folin donnant une coloration jaune. L'intensité de la coloration obtenue est proportionnelle à la concentration en vitamine C à une longueur d'onde de 769 nm présente dans l'échantillon. La concentration est déterminée à partir de la courbe étalon obtenue grâce à une solution d'acide ascorbique.

2. Dosage des vitamines A et E

Les vitamines A (rétinol) et E (α tocophérol), sont analysées sur le plasma des patients et témoins par chromatographie liquide haute performance (HPLC) en phase inverse selon la méthode de Zaman *et al.* (1993). Cette méthode permet une analyse quantitative basée sur le fait que l'aire des pics chromatographiques est proportionnelle à la concentration des vitamines présentes dans l'échantillon, par comparaison au pic de l'étalon interne, le Tocol (Lara Spiral, Couternon, France), introduit dans l'échantillon avant l'injection dans le chromatographe.

La phase stationnaire inverse est composée de silice greffée par des chaînes linéaires de 18 atomes de carbones (colonne C18; HP ODS Hypersil C18 ; 200 mm x 4,6 mm; Lara Spiral, maintenance temperature of analytical column, 35°C). La phase mobile est constituée par le mélange méthanol/eau (98/2, V/V), délivrée à un débit constant, 1ml/min grâce à une pompe (Waters 501 HPLC Pomp). Après précipitation des protéines par l'éthanol et addition de l'étalon interne, les vitamines A et E, sont extraites de l'échantillon par l'hexane. Les dosages des vitamines A et E sont réalisés par HPLC équipé d'un détecteur (à barettes de diodes) à absorption UV qui permet de détecter simultanément le pic correspondant à la vitamine E à 292 nm, celui de la vitamine A à 325 nm.

3. Dosage du glutathion réduit

Le taux du glutathion réduit (GSH) est mesuré sur le lysat érythrocytaire, le dosage est réalisé par le réactif d'Ellman (DTNB) (Ellman, 1959). La réaction consiste à couper la molécule d'acide 5,5dithiodis-2-nitrobenzoïque (DTNB) par le GSH, ce qui libère l'acide thionitrobenzoïque (TNB). Ce dernier à pH (8-9) alcalin présente une absorbance à 412 nm avec un coefficient d'extinction égal à 13,6 mM⁻¹.cm⁻¹.

4. Détermination de l'activité enzymatique antioxydante de la Superoxyde dismutase (SOD; EC 1.15.1.1)

L'activité de cette enzyme est mesurée selon la méthode d'Elstner *et al.* (1983). Le principe est basé sur la réaction chimique qui génère l'ion superoxyde (O_2^-) à partir de l'oxygène moléculaire en présence d'EDTA, de $MnCl_2$ et du mercaptoéthanol. L'oxydation du NADPH est liée à la disponibilité des ions superoxyde dans le milieu. Dès que la SOD est ajoutée dans le milieu réactionnel, elle entraîne l'inhibition de l'oxydation du NADPH. Quatre cents (400) μ l de réactif (éthanol/ chloroforme ; 62,5/ 37,5 ; v/v) sont ajoutés à 250 μ l de lysat afin de précipiter les protéines. Après centrifugation à 4000 t/min pendant 5 min, le surnageant est récupéré. Le milieu réactionnel contient 5 μ l de lysat, 10 μ l de tampon et 100 μ l de réactif 1 (contenant 5 ml de tampon phosphate (0,2 mol/L, pH 7,8), 1 ml d'hydroxylamine chloride (0,69 mg/mL), 1 ml d'antraquinone (0,132 mg/mL) et 1 ml de diaphorase (1 mg/mL d'une solution de 15 U/mL)).

Le mélange est ensuite incubé avec 10 μ l de NADPH pendant 15 min à température ambiante. Ensuite, 100 μ l de réactif 2 (contenant 6 ml de sulfanilamide à 10 mg/ml d'HCl à 25 % et 6 ml de naphthylethylène diamine à 0,2 mg/mL) sont ajoutés. La lecture se fait à 540 nm, après incubation de 20 minutes. La gamme d'activité est réalisée avec la SOD étalon.

5. Détermination de l'activité enzymatique antioxydante de la catalase (CAT ; EC 1.11.1.6)

Le taux de l'activité de la catalase est mesuré au niveau du lysat érythrocytaire. Cette activité enzymatique est mesurée par analyse spectrophotométrique du taux de la décomposition du peroxyde d'hydrogène selon la méthode d'Aebi (1974). En présence de la catalase, la décomposition du peroxyde d'hydrogène conduit à une diminution de l'absorption de la solution de H_2O_2 en fonction du temps. Le milieu réactionnel contient la source enzymatique (plasma ou lysat), le H_2O_2 , et le tampon phosphate (50 mmol/l, pH 7,0). Après incubation de 5 min, le réactif Titanium oxyde sulfate ($TiOSO_4$) est ajouté. La lecture se fait à 420 nm. Les concentrations du H_2O_2 restant sont déterminées à partir d'une gamme étalon de H_2O_2 à des concentrations de 0,5 à 2 mmol/l.

Le calcul d'une unité d'activité enzymatique est :

$$A = \log A_1 - \log A_2.$$

A1 est la concentration de H_2O_2 de départ

A2 est la concentration de H_2O_2 après incubation (au bout de 5 min)

L'activité spécifique est exprimée en U/min/ml de sérum ou du lysat érythrocytaire.

6. Détermination du pouvoir antioxydant total du plasma (ORAC)

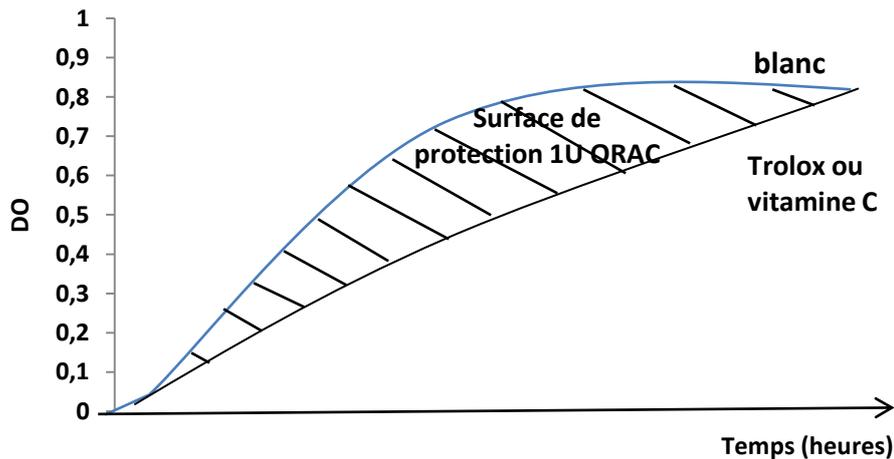
Le pouvoir antioxydant total du plasma, c'est à dire sa capacité à absorber les radicaux oxygènes libres (*ORAC* : Oxygen Radical Absorbance Capacity) est estimé par la capacité des hématies à résister à l'hémolyse induite par les radicaux libres *in vitro* en présence du plasma selon la méthode de Blache et Prost (1992). Cette méthode est basée sur le suivi en fonction du temps de l'hémolyse des globules rouges induite par un générateur de radicaux libres.

Il s'agit de soumettre une suspension d'hématies à une agression radicalaire dans des conditions strictement contrôlées et standardisées. Tous les systèmes enzymatiques et chimiques de l'échantillon se mobilisent pour protéger l'intégrité des cellules jusqu'à leur lyse. Ainsi l'hémolyse se fait graduellement en fonction du temps. La mesure, toutes les 5 minutes, de l'augmentation de l'absorbance à 450 nm permet de suivre la cinétique de l'hémolyse.

L'addition d'une quantité déterminée d'un antioxydant, vitamine E (Trolox) ou vitamine C (acide ascorbique) permet de neutraliser une quantité de radicaux libres dans le milieu d'incubation et permet donc la protection des globules rouges contre l'attaque des radicaux libres et l'hémolyse. La courbe de cinétique de lyse des globules rouges est donc déviée et un décalage de la courbe est observé en fonction du temps.

Le plasma contient plusieurs systèmes de défenses antioxydantes et permet ainsi la protection des globules rouges contre l'attaque radicalaire. En présence du plasma, un décalage de la courbe de la cinétique d'hémolyse des globules rouges est aussi observé. Le pouvoir antioxydant total du plasma représente donc la capacité du plasma à neutraliser les radicaux libres générés *in vitro* et donc à freiner l'hémolyse des globules rouges attaqués, donc indirectement, ralenti l'augmentation de la densité optique à 450 nm.

Afin de permettre une quantification de ce pouvoir antioxydant total, l'utilisation des antioxydants purifiés (Trolox, vitamine C) à concentrations connues permet l'étalonnage. Ainsi une unité ORAC correspond à la surface de protection donnée par 1 μM Trolox ou 2 μM vitamine C (concentration finale).



L'ORAC de chaque échantillon est calculé en mesurant la surface nette de protection sous courbe cinétique de l'hémolyse. Ainsi : $ORAC = S_{\text{blanc}} - S_{\text{échantillon}} / S_{\text{blanc}} - S_{\text{antioxydant}}$

Où S : aire sous la courbe cinétique de l'hémolyse

Antioxydant : Trolox (1 μM) ou vitamine C (2 μM)

Il existe une autre méthode de calcul : $1 \text{ U ORAC} = \sum (DO_{\text{Blanc}} - DO_{\text{Etalon}}) / \text{nombre DO}$.

$$ORAC_{\text{Echantillon}} = [\sum (DO_{\text{Blanc}} - DO_{\text{Echantillon}}) / \text{nombre DO}] / [\sum (DO_{\text{Blanc}} - DO_{\text{Etalon}}) / \text{nombre DO}] \times 1 \text{ U ORAC}.$$

NB : Les DO sont lues toutes les 5 minutes.

III. Analyse statistique

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm erreur standard. Après analyse de la variance, la comparaison des moyennes entre témoins et coronariens est réalisée par le test « t » de *Student* pour les différents paramètres. Les différences sont considérées significatives à * $P < 0,05$, très significatives à ** $P < 0,001$ et hautement significatives à *** $P < 0,001$.

Dans chaque groupe (témoin ou coronarien), des corrélations entre les différents paramètres sont déterminées afin d'analyser les interrelations.

Tous les calculs sont réalisés grâce à un logiciel STATISTICA, version 4.1 (STATSOFT, TULSA, OK).

Résultats et interprétation

I. Caractéristiques de la population étudiée (Tableau I)

L'analyse des caractéristiques de la population étudiée montre qu'il n'existe pas de différence significative entre les tranches d'âge des sujets témoins et coronariens. L'IMC chez les coronariens témoigne d'un état de surpoids. Un ensemble de 100 sujets ont été inclus dans cette étude, dont 50 patients coronariens et 50 sujets sains indemnes de toute pathologie cardiaque. 54,54% des patients étaient diagnostiqués pour un STEMI ; 18,18% pour un NSTEMI, et 07,27% pour l'angine instable. Chez les patients, le questionnaire a révélé un faible pourcentage (14,54 %) d'antécédents familiaux comparé à celui des témoins (12,5 %). La fréquence du diabète et de l'hypertension était 12,73% et 16,36% respectivement. Concernant les antécédents de maladie cardiovasculaire, 16,36% des coronariens avaient un historique d'un problème cardiaque dont 20 % étaient des fumeurs. Les teneurs en LDH et CK, deux enzymes marqueurs des lésions du tissu cardiaque affirment l'atteinte du myocarde. Quant à l'activité physique, nos résultats montrent un score d'activité physique diminué chez les coronariens comparées aux témoins.

Tableau I : Caractéristiques de la population étudiée.

Caractéristiques	Hommes témoins	Hommes coronariens
Effectif	50	50
Age (année)	57±2	58.103±2
IMC (kg/m ²)	24.45 ±2.08	25.56±0.48
Diabète (%)	Aucun	12.73
Hypertension (%)	Aucun	16.36
Dyslipidémie (%)	Aucun	09.09
Antécédant de MC (%)	Aucun	16.36
Hérédité (%)	12.5	14.54
Tabagisme (%)	Aucun	20
Alcool	Aucun	Aucun
STEMI (%)	/	54.54
NSTEMI (%)	/	18.18
UA (%)	/	07,27
LDH (UI/L)	230-460	851.91 ± 57.33
CK (U/L)	24-195	885.33 ± 128.98

MC: indice de masse corporelle ; MC : maladie cardiovasculaire; NSTEMI : non ST-elevation myocardial infarction; STEMI : ST-elevation myocardial infarction; UA : unstable angina ; CK : Creatine kinase; LDH : Lactate déshydrogénase. Chaque valeur représente la moyenne ± ES ou le pourcentage obtenu à partir de la population étudiée. La comparaison des moyennes entre témoins et coronariens est effectuée par le test « t » de Student après analyse de variance. ** (P < 0.01) Différence très significative.

II. Variables socio-économiques de la population étudiée (Tableau II)

Les variables socio-économiques de la population étudiée sont déterminées à partir des enquêtes, les résultats sont donnés dans le tableau II. Nos résultats montrent un niveau d'instruction supérieur de 76,92% chez les hommes témoins, contrairement aux hommes atteints du syndrome coronarien où le niveau d'analphabétisme représente 50%.

Le revenu global des hommes coronariens et témoins est moyen dans la majorité des cas, cependant 33% des hommes coronariens ont un revenu faible contre 15,38% chez les témoins. Concernant l'habitat, 50% des coronariens habitent des villas, 33% habitent des immeubles, contrairement aux témoins où 38,46% habitent des immeubles et 23,07% habitent des maisons en ruines. Les patients ainsi que les témoins occupent différentes fonctions publiques ou privées (53,84% des témoins sont cadre moyen contre 25% seulement chez les coronariens).

III. Consommation journalière des principaux aliments chez les hommes atteints du syndrome coronarien et les témoins (Tableau III)

Nos résultats établis à partir des questionnaires de la fréquence de consommation ainsi que le baromètre santé nutrition montrent que la consommation journalière des principaux aliments diffère chez les hommes coronariens et les hommes témoins. Ainsi, 76,92% des témoins prennent au moins 3 portions de produits laitiers par jour contrairement aux coronariens dont la valeur est estimée à 83,33%. De même que pour les fruits et légumes dont 91,66% des témoins prennent au moins 5 portions par jour, contre 61,53% des coronariens.

D'autre part 84,61% des témoins prennent au moins 3 portions de féculents par jour contre seulement 50% des coronariens.

Concernant les viandes et œufs dont les recommandations sont de 1 à 2 portions par jour, la majorité est estimée à 76,92% chez les témoins contre 66,66% chez les patients. Pour les poissons (2 portions par semaine), leur valeur est estimée à 61,53% chez les témoins et de 50% chez les coronariens.

IV. Activité physique (Tableau IV):

Nos résultats montrent un score d'activité physique diminué chez les coronariens comparées aux témoins.

Tableau II : Variables socio-économiques.

Conditions	Caractères	Témoins	Coronariens
Niveau d'instruction (%)	Analphabète	/	50
	Moyen	7.69	8
	Secondaire	15.38	17
	Supérieur	76.92	25
Emploi (%)	Cadre moyen	53.84	25
	Artisan	7.69	8
	Autres	38.46	33
	Sans emploi	/	25
Habitat (%)	Immeuble	38.46	33
	Villa	23.07	50
	Villa semi collective	15.38	8
	Maison en ruine	23.07	8
Revenu global (%)	Faible	15.38	33
	Moyen	69.23	50
	Elevé	15.38	17
Situation matrimoniale (%)	Marié (e)	76.92	83
	Veuf (ve)	/	17
	Célibataire	23.07	/
Taille du ménage (%)	<3 personne	30.76	25
	4 à 6 personnes	53.84	42
	8 personnes	15.38	33
Milieu de vie(%)	Urbain	81.61	58
	Rural	15.38	42

Chaque valeur représente le pourcentage obtenu à partir de la population étudiée.

Tableau III : Consommation journalière des principaux aliments chez les hommes atteints du syndrome coronarien et les hommes témoins.

Les repères nutritionnels de consommation	Témoins	Coronariens
Au moins 3 portions de produits laitiers par jour (%)	76.92	83.33
Au moins 5 portions de fruits et légumes par jour (%)	91.66	61.53
Au moins 3 portions de féculents par jour (%)	84.61	50
1 à 2 portions de viande et œuf par jour (%)	76.92	66.66
Au moins 2 portions de poissons par semaine (%)	61.53	50
Plus de 3 portions de pâtisserie, gâteaux, sucreries par semaine (%)	58.33	69.23
Au moins 1,5 L d'eau par jour (%)	84.61	91.66

Chaque valeur représente le pourcentage obtenu à partir de la population étudiée.

Tableau IV : Activité physique

Activité physique	Témoins	coronariens
Score AP (METs/semaine)	36,81 ± 1,63	32,07 ± 1,19 **
SED (min/jour)	726 ± 11,12	686,08 ± 18,45

Score AP = représente la dépense énergétique hebdomadaire liée à l'activité physique (AP) ; SED = Indice de sédentarité.

V. Paramètres biochimiques

V.1. Teneurs plasmatiques en glucose, protéines totales, urée, créatinine et acide urique chez les coronariens et les témoins (Figures 10, 11, 12)

Chez les coronariens, aucune différence significative des taux plasmatiques en glucose n'est notée par rapport aux valeurs des témoins (Figure 10). Il en est de même pour les teneurs plasmatiques en protéines totales, par contre les taux plasmatiques en urée, créatinine et acide urique sont augmenté chez les patients comparés aux témoins (Figures 10, 11).

V.2. Teneur sérique en calcium, magnésium et phosphore chez les hommes coronariens et les hommes témoins (Figures 12)

Les teneurs sériques en calcium et en magnésium sont diminuées chez les coronariens comparés aux témoins. Cependant la concentration du phosphore ne varie pas pour la même comparaison.

V.3. Teneurs en cholestérol et triglycérides au niveau du plasma et des différentes fractions lipidiques chez les coronariens et témoins (Figures 13, 14, 15)

Les teneurs plasmatiques en cholestérol total montrent une augmentation significative chez le groupe coronarien comparé aux témoins. Concernant les lipoprotéines, le cholestérol présente des taux élevés au niveau des LDL chez les coronariens comparés à leurs témoins, alors que les HDL cholestérol sont diminués. Le risque athérogène représenté par le rapport LDL/HDL-cholestérol est élevé chez les coronariens comparés aux témoins. Les triglycérides exhibent une élévation chez coronarien comparé aux témoins.

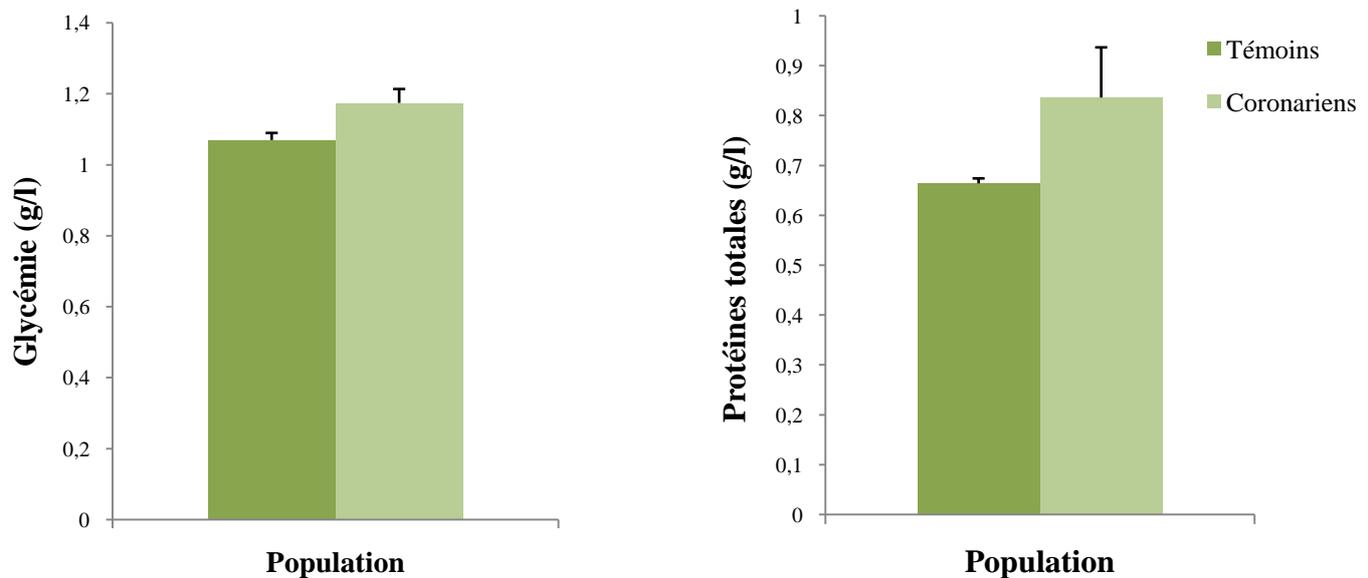


Figure 10 : Glycémie à jeun et teneurs plasmatiques en protéines totales chez les hommes témoins et coronariens.

Chaque valeur représente la moyenne \pm l'erreur standard. La comparaison des moyennes entre les coronariens et les témoins est effectuée par le test « t » de Student après analyse de variance.

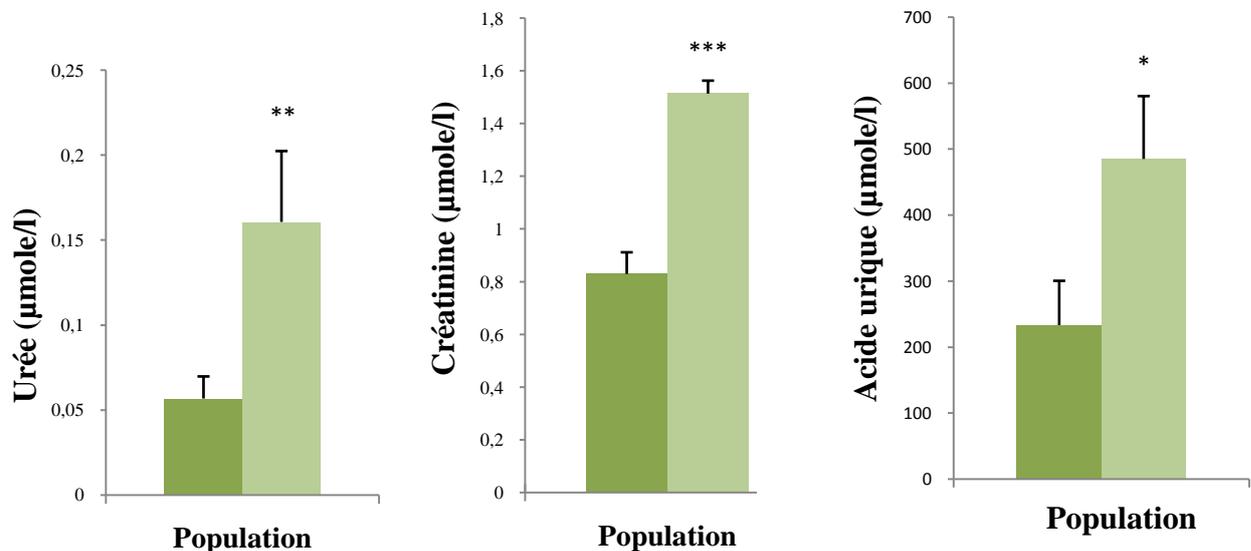


Figure 11: Teneurs plasmatiques en urée, créatinine et acide urique chez les hommes témoins et coronariens.

Chaque valeur représente la moyenne \pm l'erreur standard. La comparaison des moyennes entre les coronariens et les témoins est effectuée par le test « t » de Student après analyse de variance.

* (P < 0,05) différence significative; ** (P < 0,01) Différence très significative; *** (P < 0,001) Différence hautement significative.

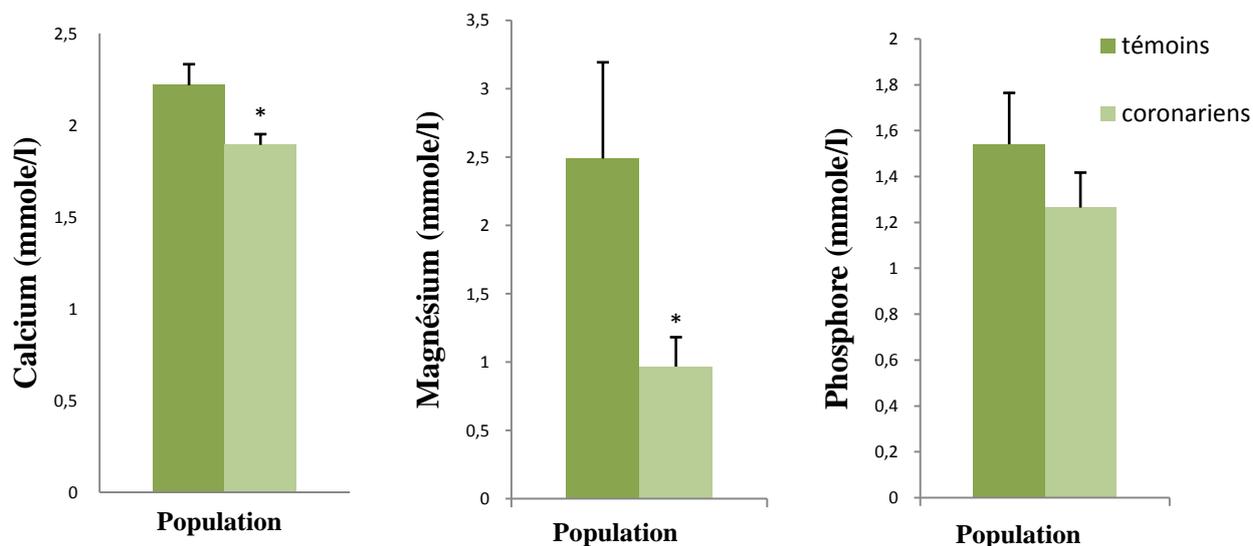


Figure 12 : Teneurs sériques en calcium, magnésium et phosphore chez les hommes témoins et coronariens.

Chaque valeur représente la moyenne \pm erreur standard. La comparaison des moyennes entre les hommes atteints du syndrome coronarien et les hommes témoins est effectuée par le test « t » de Student. *(P < 0,05) différence significative.

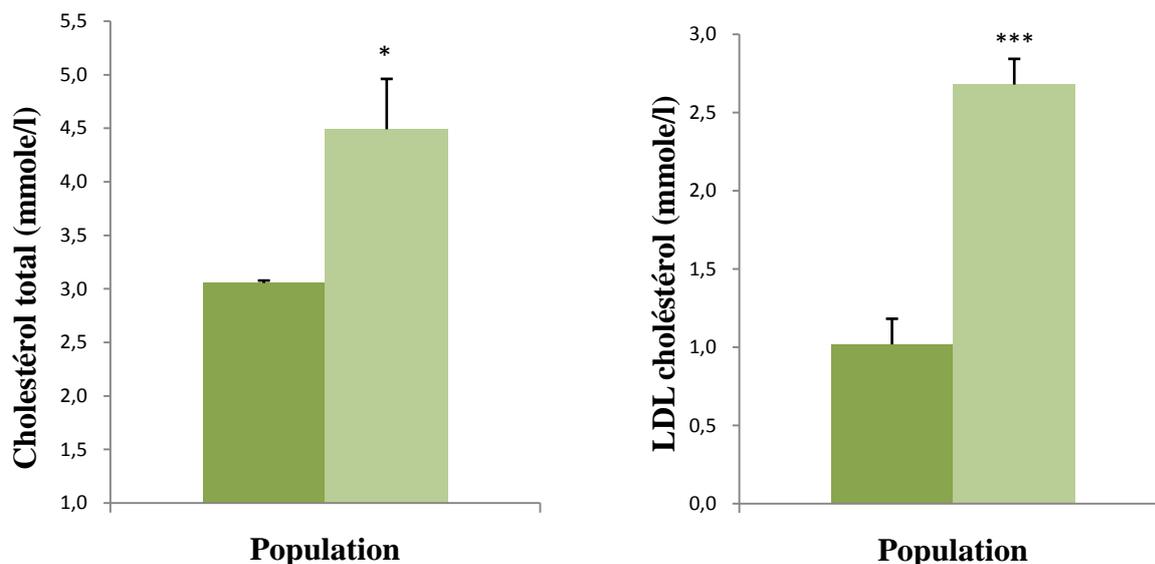


Figure 13: Teneurs plasmatiques en cholestérol total et en LDL-cholestérol chez les hommes témoins et coronariens.

Chaque valeur représente la moyenne \pm l'erreur standard. La comparaison des moyennes entre les coronariens et les témoins est effectuée par le test « t » de Student après analyse de variance. * (P < 0,05) Différence significative ;*** (P < 0,001) Différence hautement significative.

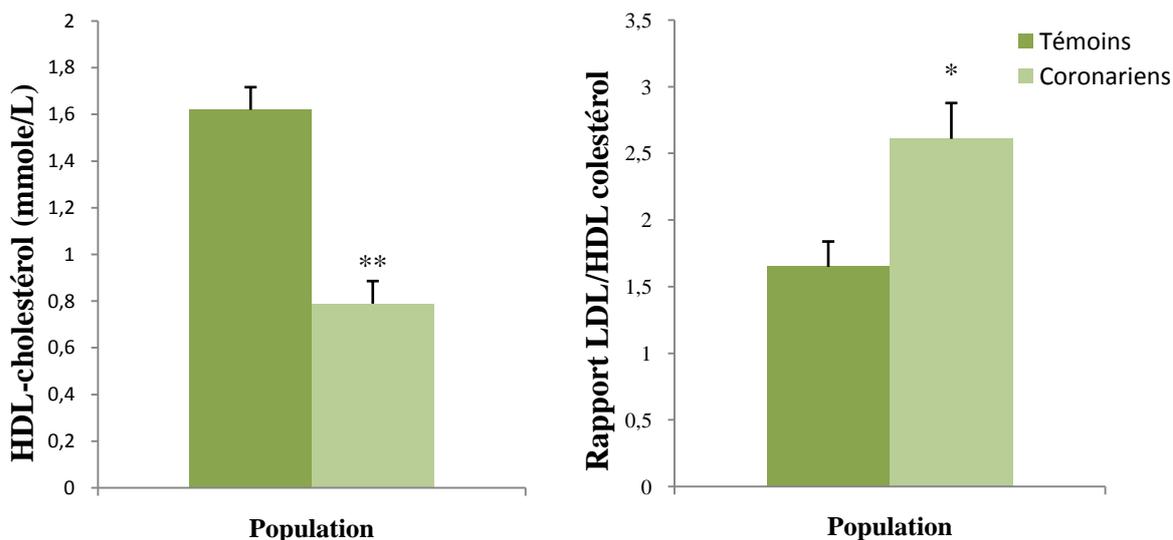


Figure 14: Teneurs plasmatiques en HDL-cholestérol et rapport LDL/ HDL -cholestérol chez les hommes témoins et coronariens.

Chaque valeur représente la moyenne \pm l'erreur standard. La comparaison des moyennes entre les coronariens et les témoins est effectuée par le test « t » de Student après analyse de variance. * (P < 0.05) Différence significative ; ** (P < 0.01) Différence très significative.

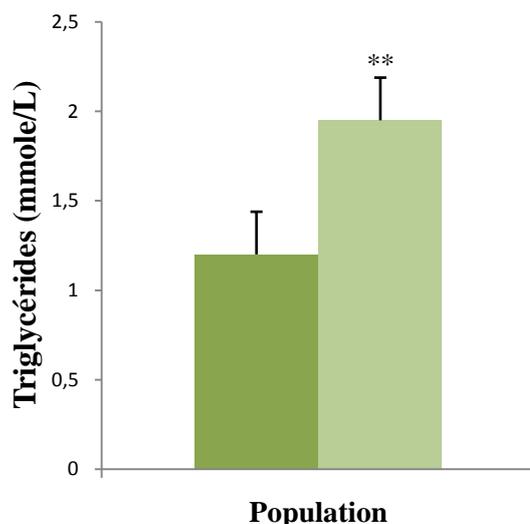


Figure 15 : Teneurs plasmatiques en triglycérides chez les hommes témoins et coronariens.

Chaque valeur représente la moyenne \pm l'erreur standard. La comparaison des moyennes entre les coronariens et les témoins est effectuée par le test « t » de Student après analyse de variance. ** (P < 0.01) Différence très significative entre témoins et coronariens.

VI. Statut oxydant / antioxydant chez hommes témoins et coronariens

VI.1. Statut oxydant chez hommes témoins et coronariens (figure 16, 17, 18, 19 et 20)

Une élévation très significative des radicaux libres (monoxyde d'azote et anion superoxyde) et leurs produit de réaction le peroxydinitrite, a été notée au niveau plasmatique et érythrocytaire chez les coronariens comparés aux témoins.

Concernant les produits de l'oxydation, malondialdéhyde et protéines carbonylées exhibent une élévation au niveau plasmatique et érythrocytaire chez les hommes coronariens comparés aux valeurs témoins.

VI.2. Statut antioxydant chez les chez hommes témoins et coronariens (figure 21, 22, 23 et 24)

Les teneurs en vitamines antioxydantes plasmatiques (vitamine C, A et E), une diminution est constatée chez les hommes coronariens comparés aux témoins. Le glutathion érythrocytaire montre également une diminution chez les patients comparés aux témoins.

Concernant l'activité antioxydante, la superoxyde dismutase plasmatique et érythrocytaire est diminuée chez les hommes coronariens comparés aux témoins. Les coronariens présentent aussi une réduction de l'activité de la catalase érythrocytaire comparée à celle des témoins.

La capacité du plasma à absorber les radicaux libres (ORAC) représentant le pouvoir antioxydant total est diminuée chez les coronariens comparés aux témoins.

VII. Corrélation entre l'activité de la superoxyde dismutase et les teneurs érythrocytaires en peroxydinitrite chez les hommes coronariens (figure 25)

Le résultat des corrélations montre que l'activité de la superoxyde dismutase est inversement corrélée à la concentration du peroxydinitrite chez les hommes coronariens.

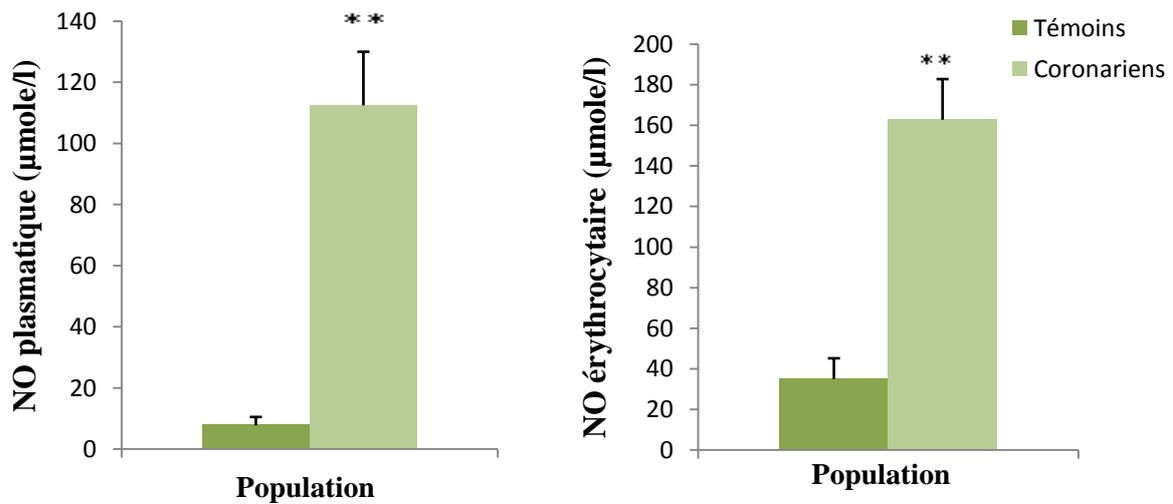


Figure 16 : Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en monoxyde d’azote chez les hommes témoins et coronariens.

Chaque valeur représente la moyenne \pm erreur standard. La comparaison des moyennes entre les coronariens et les témoins est effectuée par le test « t » de Student. ** (P < 0.01) Différence très significative.

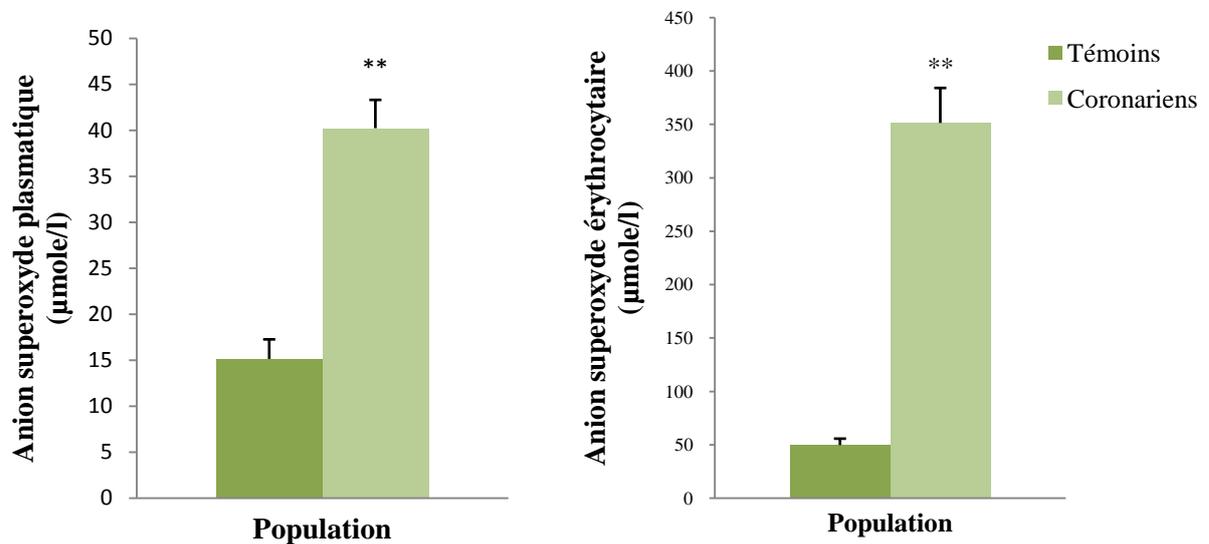


Figure 17 : Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en anion superoxyde chez les hommes témoins et coronariens.

Chaque valeur représente la moyenne \pm erreur standard. La comparaison des moyennes entre les coronariens et les témoins est effectuée par le test « t » de Student. ** (P < 0.01) Différence très significative.

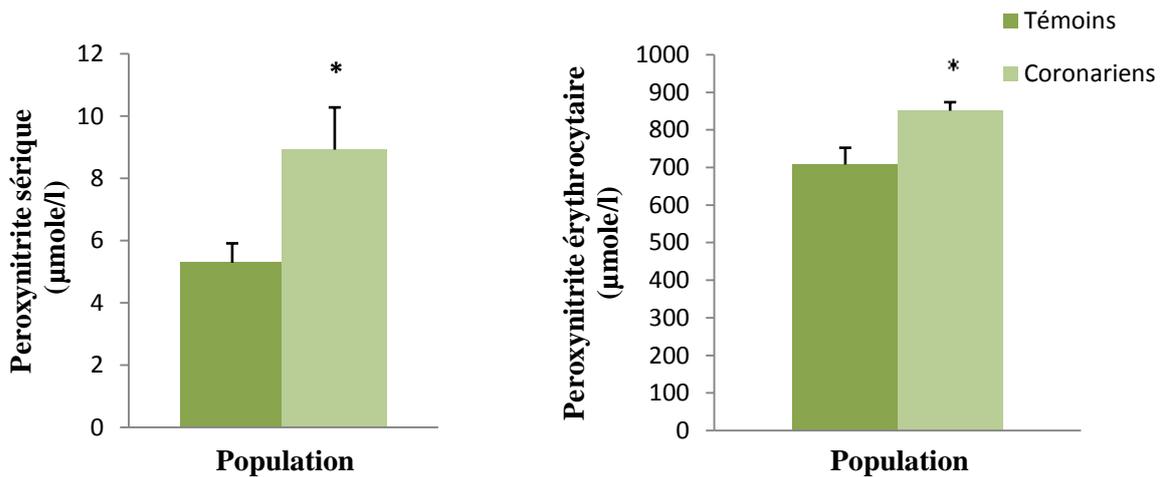


Figure 18: Teneurs sériques et érythrocytaires en peroxy nitrite chez les hommes témoins et coronariens.

Chaque valeur représente la moyenne \pm erreur standard. La comparaison des moyennes entre les coronariens et les témoins est effectuée par le test « t » de Student. * ($P < 0.05$) Différence significative.

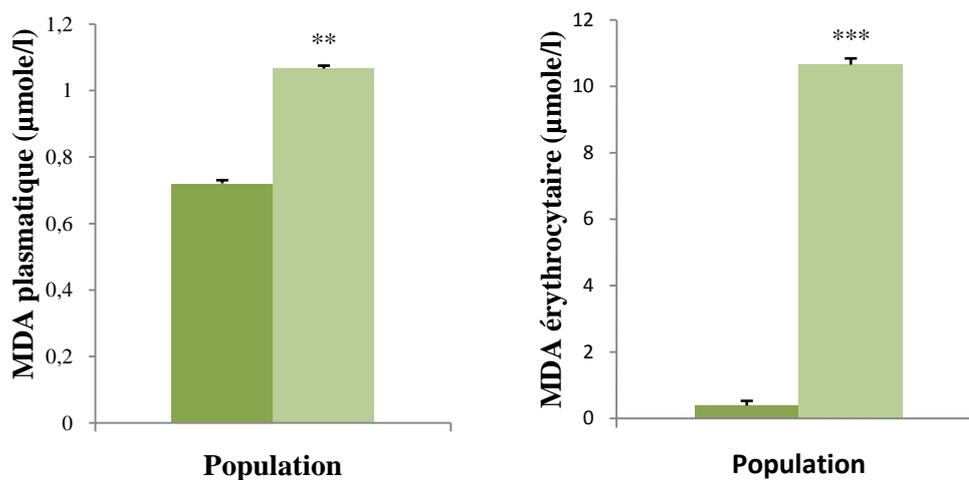


Figure 19 : Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en malondialdéhyde chez les hommes témoins et coronariens.

Chaque valeur représente la moyenne \pm l'erreur standard. La comparaison des moyennes entre les coronariens et les témoins est effectuée par le test « t » de Student après analyse de variance. ** ($P < 0.01$) Différence très significative ; *** ($P < 0.001$) Différence hautement significative.

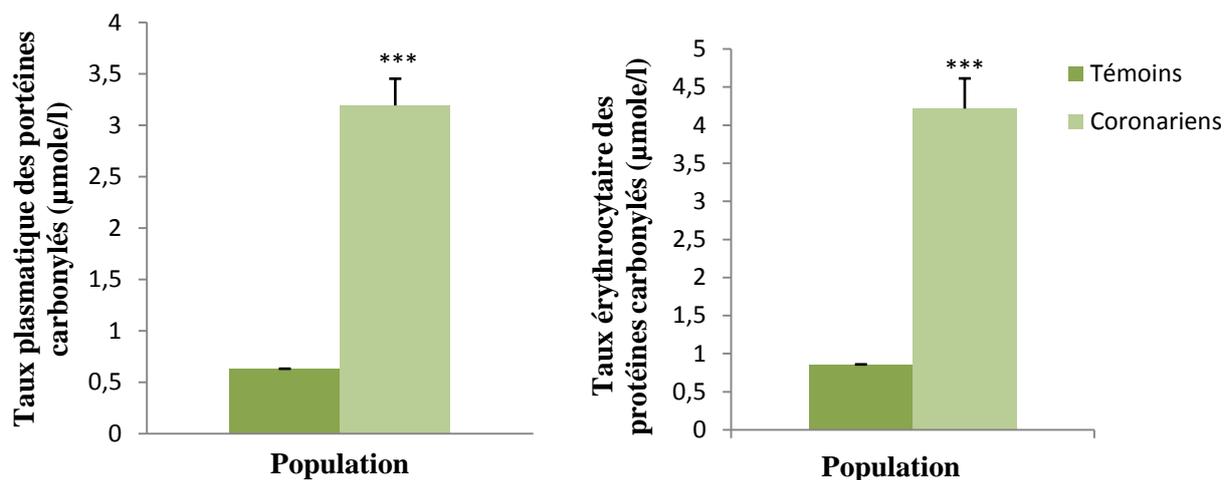


Figure 20 : Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en protéines carbonylées chez les hommes témoins et coronariens.

Chaque valeur représente la moyenne \pm erreur standard. La comparaison des moyennes entre les coronariens et les témoins est effectuée par le test « t » de Student après analyse de variance.

*** (P < 0.001) Différence hautement significative.

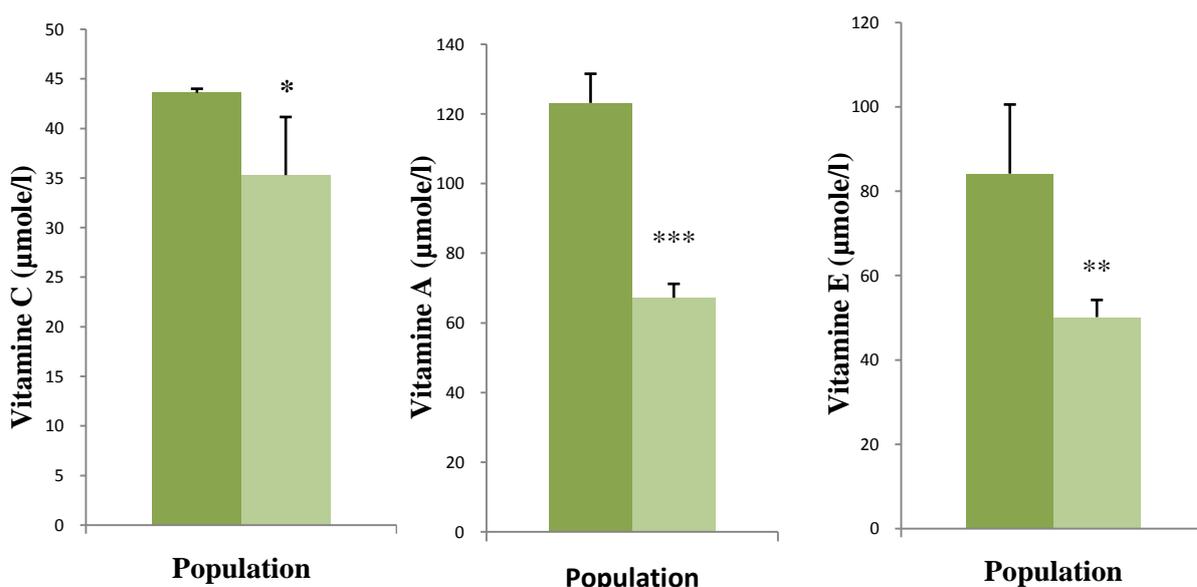


Figure 21 : Teneurs plasmatiques en vitamines C, A et E chez les hommes témoins et coronariens.

Chaque valeur représente la moyenne \pm erreur standard. La comparaison des moyennes entre les coronariens et les témoins est effectuée par le test « t » de Student après analyse de variance.

* (P < 0.05) Différence significative ; ** (P < 0.01) Différence très significative ; *** (P < 0.001) Différence hautement significative.

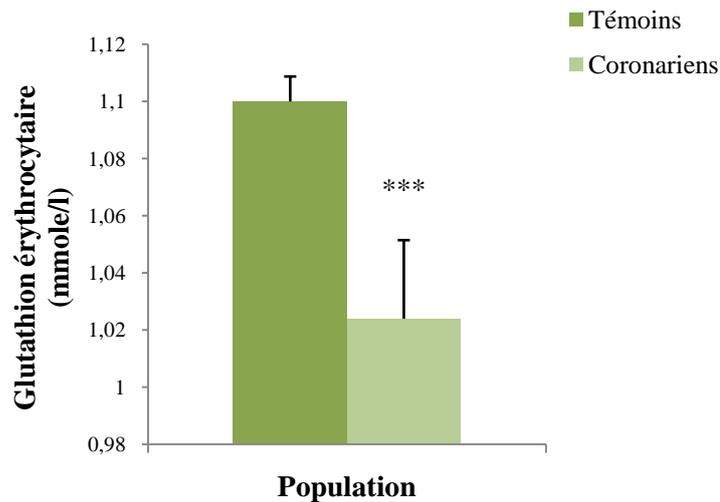


Figure 22 : Teneurs érythrocytaires en glutathion réduit chez les hommes témoins et coronariens.

Chaque valeur représente la moyenne \pm erreur standard. La comparaison des moyennes entre les coronariens et les témoins est effectuée par le test « t » de Student après analyse de variance.

*** (P < 0.001) Différence hautement significative.

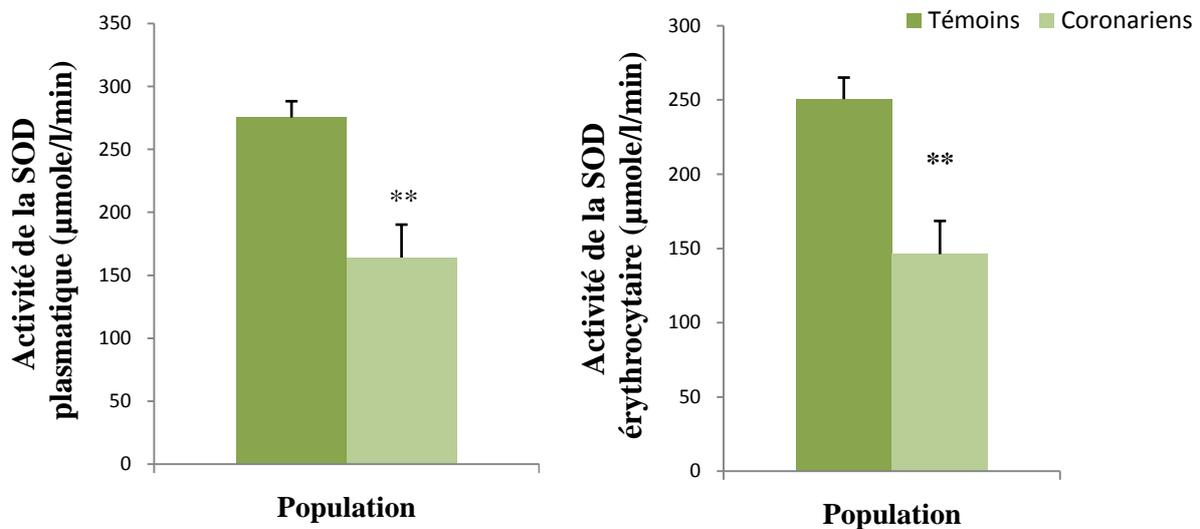


Figure 23 : Activité antioxydante plasmatique et érythrocytaire de la SOD chez les hommes témoins et coronariens.

Chaque valeur représente la moyenne \pm erreur standard. La comparaison des moyennes entre les coronariens et les témoins est effectuée par le test « t » de Student.

** (P < 0.01) Différence très significative.

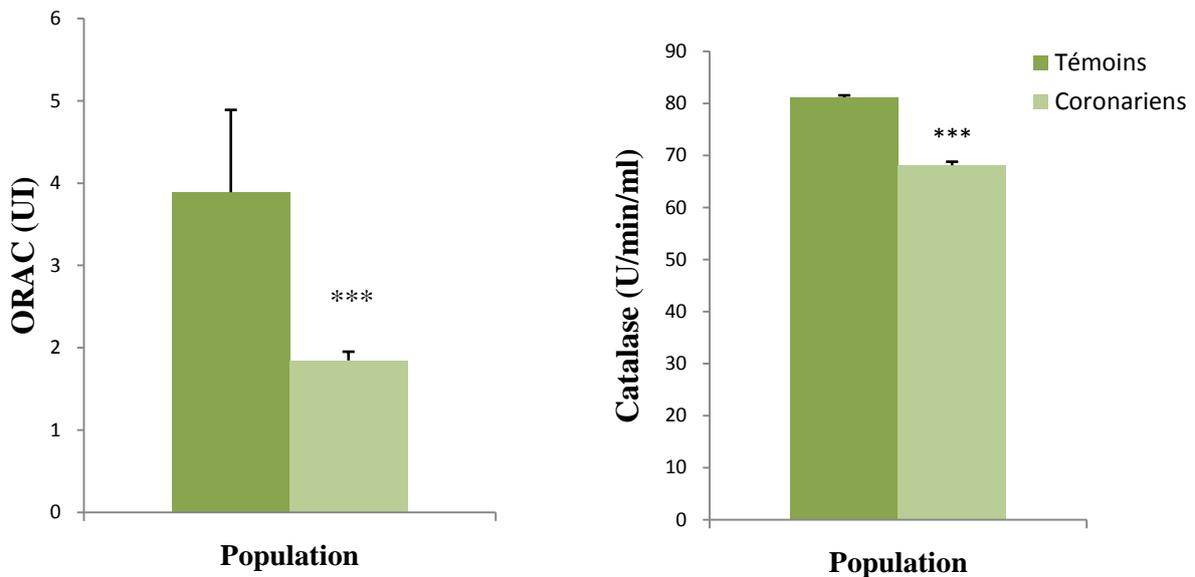


Figure 24 : Pouvoir antioxydant total et activité érythrocytaire de la catalase chez les hommes témoins et coronariens.

Chaque valeur représente la moyenne \pm erreur standard. La comparaison des moyennes entre les coronariens et les témoins est effectuée par le test « t » de Student après analyse de variance.

*** (P < 0.001) Différence hautement significative.

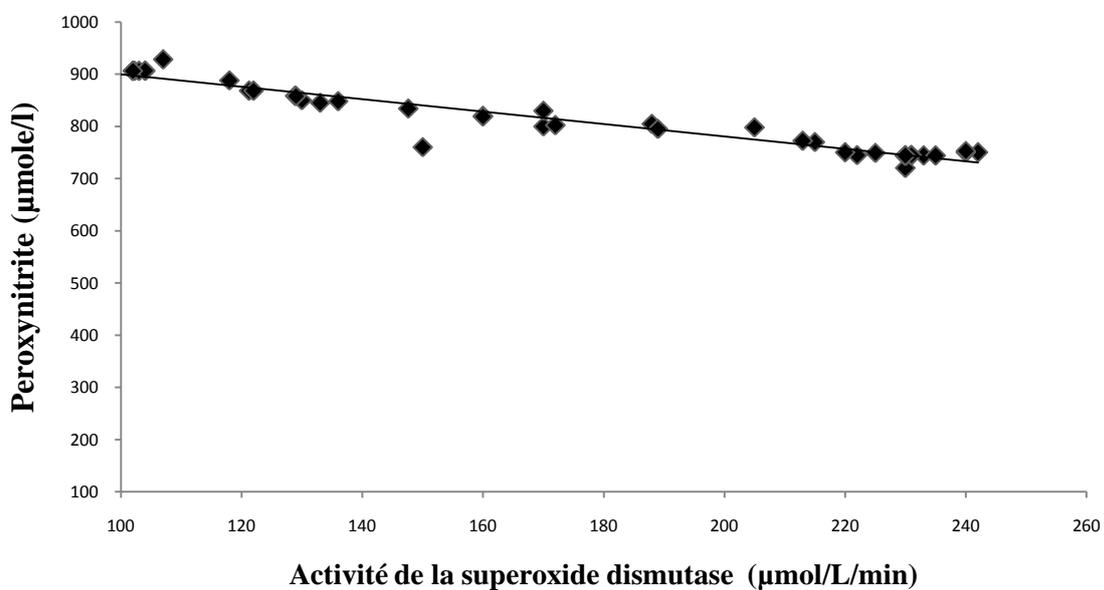


Figure 25: Corrélation entre l'activité de la superoxyde dismutase et les teneurs en peroxynitrite érythrocytes chez les hommes coronariens.

Discussion

Les maladies chroniques les plus fréquentes qui affectent de plus en plus la santé des algériens sont les maladies de l'appareil circulatoire, les infections respiratoires chroniques, le cancer, le diabète et les maladies rénales. L'amélioration des conditions de vie et de l'assainissement ainsi que les progrès enregistrés au niveau de la couverture vaccinale ont eu pour résultats une réduction notable des maladies transmissibles. Par ailleurs, les maladies non transmissibles prennent de plus en plus le pas sur les maladies transmissibles. Parmi, celles ci, un décès notifié sur trois est lié à une maladie cardio-vasculaire. Les maladies de l'appareil circulatoire tendent à se situer en première ligne du profil de morbidité des Algériens. Toutefois, l'incidence de ces maladies n'est toujours pas mesurée avec rigueur en raison de l'insuffisance de données nationales annuelles. Selon l'INSP, dans les pays en voie de développement, les maladies cardio-vasculaires, le problème mondiale du tabagisme et les effets directs et indirects de l'accroissement de la circulation routière, constituent les dimensions d'une véritable épidémie moins visible mais en pleine évolution (INSP, 2002 ; 2005 ; Lopez *et al.*, 2006).

La prise en charge des patients présentant un syndrome coronaire aigu a connu d'important progrès, grâce à l'amélioration des traitements pharmacologiques conjointement à un travail constant d'éducation des patients, ce qui tend à réduire le fléau que représente cette maladie (Connor *et al.*, 2010 ; Lilly et Wilensky, 2011). Toutefois, la mortalité demeure encore trop élevée, les chiffres ne cessent d'augmenter (Sanchis-Gomar *et al.*, 2016). Ainsi, les recherches se sont focalisées sur l'évaluation des divers facteurs de risque pouvant influencer la survenue de la maladie (OMS, 1994 ; Medienne-Benchekor *et al.*, 2001 ; Yusuf *et al.*, 2004 ; Boukli et Meguenni, 2007). Une meilleure compréhension de la physiopathologie du SCA, et donc de l'athérosclérose et thrombose coronaires constitue un nouvel espoir dans la lutte contre cette pathologie. Dans sa stricte définition, il n'existe aucune cause indispensable au développement de l'athérosclérose. Cependant de grandes enquêtes épidémiologiques réalisées depuis plusieurs décennies ont révélé que divers facteurs de risque étaient associés à la survenue de complications artérielles, en particulier coronaires (syndromes coronaires aigus), mais aussi des artères du cou et de la tête, causes d'accidents ischémiques cérébraux, et des membres inférieurs avec le développement d'artérite des membres inférieurs (Baudin, 2006).

C'est ainsi que le présent travail de thèse a porté sur l'évaluation des statuts ; socioéconomique, nutritionnel et métabolique parallèlement au profil oxydants /antioxydants chez des sujets atteint du syndrome coronarien aigu, en vue de mettre en évidence d'éventuelles anomalies responsables de la survenue et du développement de la maladie.

Dans une première partie, les données issues des questionnaires réalisés pour chaque patient au moment de l'admission, et les informations recueillies des dossiers médicaux au niveau du service de cardiologie, ont été analysées. L'étude a montré une prédominance des STEMI, par

rapport à la fréquence des NSTEMI et UA. Les principaux facteurs de risque identifiés sont le tabagisme (20%), l'hypertension (16.36%), les antécédents d'événements cardiovasculaires (16.36%) et le diabète (12.73%). De plus, les taux plasmatiques en LDH et CK, sont en faveur de lésions cardiaques. En effet, le lien entre les différents facteurs de risque et la maladie coronaire a été établi par de grandes études épidémiologiques prospectives (Boukli et Meguenni, 2007 ; Berrouiguet *et al.*, 2011 ; Boukli, 2010). Classiquement, on distingue les facteurs de risque non modifiables (âge, sexe masculin, antécédents familiaux de pathologies cardiovasculaires précoces) et les facteurs de risque modifiables, comme le tabagisme, l'hypertension artérielle, le diabète et les anomalies lipidiques.

Nos résultats concernant l'enquête socio-économique montrent un niveau d'instruction supérieur de 76,92% chez les hommes témoins, contrairement aux hommes atteints du syndrome coronarien où le niveau d'analphabétisme représente 50%. Les patients ainsi que les témoins occupent différentes fonctions publiques ou privées (53,84% des témoins sont cadre moyen contre 25% seulement chez les coronariens). Concernant l'habitat, 50% des coronariens habitent des villas, 33% habitent des immeubles, contrairement aux témoins où 38,46% habitent des immeubles et 23,07% habitent des maisons en ruines. Le revenu global des hommes coronariens et témoins est moyen dans la majorité des cas, cependant 33% des hommes coronariens ont un revenu faible contre 15,38% chez les témoins. L'ensemble de ces résultats permet d'évaluer les facteurs économiques ou sociaux qui influent fortement la qualité de vie des sujets, et par conséquent leur état de santé. Il est parfaitement établi que les facteurs psychologiques, génétiques et environnementaux interviennent dans l'initiation, le développement et l'expression clinique des maladies qui y sont aujourd'hui les plus répandues (cancers, maladies cardiovasculaires, obésité, diabète et ostéoporose...) (Boukli, 2007 ; Berrouiguet *et al.*, 2011). Toutefois, il existe peu d'études concernant la distribution des maladies non transmissibles et des facteurs de risque associés, selon le lieu de résidence ou le niveau socio-économique. Cependant, il est admis que l'obésité est deux fois plus élevée en zone urbaine, et parmi les personnes ayant peu ou pas d'éducation. Les résultats issus des enquêtes socio-économiques montrent que le revenu global et le niveau d'instruction peut influencer la nature des régimes alimentaires. De plus, la progression des maladies non transmissibles est en grande partie liée à une évolution marquée des modes de vie, notamment via des changements dans les modes de consommation alimentaire qui tient une grande place en tant que facteur de risques de ces pathologies (Ben Romdhane *et al.*, 2002 ; Méjean *et al.*, 2013).

Parmi les quatre catégories de méthodes de détermination de la consommation alimentaire, nous avons choisi le questionnaire de fréquence de consommation car lui seul permet d'avoir une idée sur les habitudes alimentaires. Les données alimentaires collectées avec un questionnaire de

fréquence alimentaire ne sont pas aussi précises que celles recueillies par des méthodes de rappel de consommation. Par ailleurs, l'objectif de notre étude n'est pas d'obtenir une description quantitative des aliments consommés, il s'agit en fait d'utiliser un outil susceptible de fournir une estimation globale de la qualité de l'alimentation afin de voir en quoi elle représente un risque en matière de santé. Nos résultats montrent que les coronariens ne suivent pas les recommandations décrites par l'Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé (INPES) (2004), selon lesquelles il faut consommer par jour au moins 5 fruits et légumes, 3 produits laitiers, 3 féculents, 1 à 2 portions de viande et oeufs, et au moins 1.5L d'eau, mais pas plus de 3 portions de gâteaux et pâtisserie par semaine, et au moins deux portions de poissons par semaine. L'alimentation est un facteur de cause de nombreuses pathologies (Maire *et al.*, 2002) et seule une alimentation équilibrée et variée peut couvrir les besoins énergétiques et répondre aux Apports Nutritionnels Conseillés (ANC), et que les principaux aliments ont des rôles très importants comme d'assurer l'entretien ; le fonctionnement métabolique et physiologique ; le renouvellement des tissus, des cellules; la conservation de la masse musculaire. Un excès de consommation de macronutriments ou à l'inverse une insuffisance en micronutriments résulterait en une anomalie (Lecerf *et al.*, 2014). La plupart des pays d'Afrique du Nord ont été confrontés à des changements démographiques, socio-économiques et culturels, durant les dernières décennies (Boukli, 2010). L'Algérie comme d'autres pays du Maghreb connaît ainsi depuis un certain nombre d'années un phénomène de transition épidémiologique et nutritionnelle (Maire *et al.*, 2002 ; Romdhane *et al.*, 2002 ; Delpeuch, 2004 ; El Rhazi, 2010 ; Mehio Sibai *et al.*, 2010), se traduisant par une diminution de la mortalité générale, une augmentation de l'espérance de vie et l'adoption de modes de vie associés à une augmentation des maladies non transmissibles, particulièrement des maladies cardiovasculaires (Maire *et al.*, 2002 ; Fahed *et al.*, 2011). L'émergence des maladies coronariennes au cours des dernières décennies est survenue après des modifications profondes de l'alimentation traditionnelle (Romdhane *et al.*, 2002). Il semble ainsi que la conservation d'habitudes alimentaires traditionnelles bénéfiques à la santé explique en partie le meilleur état de santé des migrants (Maire *et al.*, 2002 ; Méjean *et al.*, 2013).

Quant à l'activité physique, nos résultats montrent un score d'activité physique diminué chez les coronariens comparées aux témoins, ceci témoigne aussi d'une dépense énergétique moindre. L'augmentation de la dépense énergétique est proportionnelle à l'augmentation de l'activité physique. Cette dernière constitue un déterminant majeur de santé public (Lim *et al.*, 2013) et ne se réduit pas à la seule pratique sportive de loisir ; elle comprend tous les mouvements effectués au cours d'une journée, que ce soit dans un contexte de loisirs ou professionnel, qu'il s'agisse d'une activité spontanée ou organisée. Contrairement aux autres facteurs de risque des maladies non transmissibles liées à l'alimentation qui sont relativement faciles à mesurer (pression

artérielle) ou à classifier (tabac), l'activité physique est un comportement difficile à mesurer et quantifier. La contribution d'exercices réguliers et modérés dans la prévention des facteurs de risque des maladies chroniques ne devait pas être négligée car ces activités ont plus d'effet protecteur que les exercices de haute intensité. Le lien entre l'activité physique habituelle et une diminution du risque des maladies chroniques a suscité l'intérêt de la recherche, créant ainsi un besoin d'élaborer des moyens précis, pour mesurer l'activité physique et la dépense énergétique. Plusieurs études ont d'ailleurs montré qu'un niveau d'activité physique élevé peut réduire le risque de diabète de type 2 (Bassuk *et al.*, 2005 ; Meisinger *et al.*, 2005) et que l'effet positif de l'activité physique sur l'incidence de diabète est principalement due à l'effet de l'activité musculaire sur la sensibilité à l'insuline (Meisinger *et al.*, 2005). Cependant, on ne peut exclure que l'effet préventif de l'activité physique sur le diabète puisse passer par la réduction de l'Indice de Masse Corporelle (Hu *et al.*, 1999). Nos résultats montrent d'ailleurs un IMC de 25 kg/m², témoignant d'un état de surpoids. Ceci laisse supposer que le surpoids, résultat d'une faible activité physique, influence la santé des coronariens. De plus, l'activité physique associée au régime alimentaire peut influencer l'apparition de maladies chroniques de plusieurs façons via leur action sur l'obésité, ou encore sur des conditions de santé intermédiaires comme l'hypertension, la résistance à l'insuline ou la dyslipidémie. Contrairement à l'activité physique, la sédentarité inclut toute pratique de loisirs sédentaires, tels que la lecture et les loisirs d'écran en pleine expansion (télévision, DVD, jeux vidéo, ordinateur)(Who , 2003). Le « temps passé devant un écran » est un indice de sédentarité très utilisé dans les études épidémiologiques. Nos résultats ne montrent aucune différence entre coronariens et témoins concernant l'indice de sédentarité.

Une deuxième partie de cette thèse s'intéresse aux altérations métaboliques. Ainsi, des taux élevés en cholestérol total et triglycérides ont été notés chez les patients, ainsi qu'un rapport LDL/HDL cholestérol en faveur d'une accumulation du LDL cholestérol. En effet, des études de prévention tant primaire que secondaire ont montré que la baisse du cholestérol, en particulier du LDL-cholestérol, s'accompagnait d'une réduction de la morbidité et de la mortalité coronaires. Si le LDL-cholestérol est un facteur de risque majeur, l'athérogénicité de l'hypertriglycéridémie a fait l'objet de nombreux travaux souvent contradictoires. L'effet athéroprotecteur des HDL a été largement confirmé, d'où l'importance à l'heure actuelle de la détermination des rapports d'athérogénicité LDL-cholestérol/HDL-cholestérol. L'augmentation du LDL cholestérol et la diminution du HDL cholestérol augmente le rapport LDL/ HDL cholestérol qui caractérise le risque athérogène (Baudin 2006). Ces résultats sont en accord avec ceux de Hénaut *et al.*, (2015) et Avignon (2001) qui expliquent que le développement de l'athérosclérose est dû à l'accumulation de cholestérol et de molécule de calcium (Ca⁺²) et par la suite la formation d'athérome empêchant l'afflux du sang vers le myocarde. De plus le concept de dyslipidémie

athérogénique fait référence à une élévation en triglycérides, en LDL petites et denses, et de faibles concentrations en HDL cholestérol (Paul et Baudin, 2009).

Les lipides peuvent être la cible privilégiée des radicaux libres qui ont tendance à acquérir une certaine stabilité en retrouvant un nombre pair d'électrons. Les lipides membranaires, phospholipides, acides gras et cholestérol libre assurant l'intégrité des divers compartiments cellulaires et des lipoprotéines peuvent être la cible de réactions radicalaires (peroxydation) incontrôlées et génératrices de profonds désordres structuraux et fonctionnels (Migdal et Serres, 2011). L'étude des mécanismes participant à l'athérogenèse a bénéficié de nouvelles approches expérimentales, en particulier avec la culture cellulaire et les souris génétiquement modifiées. Le rôle clé de l'endothélium dans l'initiation et la progression de la plaque athéroscléreuse est maintenant bien défini. Dans les conditions normales, les cellules endothéliales contrôlent la vasomotricité et le profil non thrombotique du vaisseau. Très précocement au cours du processus d'athérogenèse, ces fonctions sont altérées avant même que n'apparaissent les lésions artérielles cliniquement détectables. Un événement majeur est la présence dans l'environnement cellulaire de dérivés potentiellement athérogènes, c'est le cas en particulier de l'accumulation des LDL dans l'espace sous-endothélial. Les LDL diffusent passivement, en particulier dans les zones vulnérables soumises à un flux sanguin perturbé (courbures, bifurcations, là où les forces de cisaillement sont diminuées). La liaison avec les protéoglycanes de la matrice extracellulaire facilite leur rétention au sein de l'intima. Les lipoprotéines piégées sont l'objet de modifications progressives entraînant une réponse inflammatoire locale, essentiellement en interagissant avec les cellules de la paroi artérielle, cellules endothéliales et cellules musculaires lisses, qui répondent par la production de médiateurs pro-inflammatoires en particulier responsables du recrutement des leucocytes, monocytes et lymphocytes T essentiellement. Les monocytes subissent la différenciation en macrophages qui vont proliférer. La capture des lipoprotéines modifiées par les macrophages est à l'origine de la formation des cellules spumeuses ; en effet ces cellules présentent un récepteur aux LDL-modifiées (dit scavenger), qui accumule les lipides sous forme de vacuoles lipidiques. Celles-ci deviennent de plus en plus grandes, entraînant la mort cellulaire et la libération du contenu lipidique dans l'intima à l'origine de l'épaississement de l'intima puis du cœur lipidique de la plaque athéroscléreuse constituée. La libération de cytokines et de facteurs de croissance par les leucocytes activés et les différentes cellules de la paroi artérielle amplifie le processus et induit la migration, à partir de la média, et la prolifération des cellules musculaires lisses. Celles-ci s'accumulent dans l'intima et encapsulent progressivement le centre nécrotique, formant la chape fibreuse de la plaque maintenant fibro-lipidique et plus ou moins stable. Souvent le processus va continuer d'évoluer vers la plaque compliquée ; l'augmentation de la taille du centre nécrotique ainsi que la dégradation de la chape fibreuse par des métalloprotéases sont des

facteurs majeurs d'instabilité. Les macrophages produisent eux-mêmes les protéases responsables de la dégradation de la matrice extracellulaire alors que les cellules musculaires lisses, mourant par apoptose, sont incapables de compenser ce phénomène en produisant de nouvelles protéines matricielles (Defraigne & Pincemail, 2007).

Nos résultats montrent qu'il y a une augmentation de la concentration plasmatique en urée chez les patients comparés aux témoins. L'urée constitue le produit terminal, qui résulte du catabolisme des protéines. Elle est synthétisée par le foie et se diffuse dans les liquides corporels, pour être essentiellement éliminée par les reins (Weiner *et al.*, 2015). Young *et al.* (2000) ont rapporté l'existence d'une relation linéaire positive entre le taux de production d'urée et l'apport azoté alimentaire. La quantité d'urée produite chaque jour varie avec l'apport nutritionnel, elle augmente lors d'un apport protéique important et baisse par conséquent sous régime pauvre en protéines (Tsinalis & Binet, 2006).

Concernant la concentration plasmatique en créatinine, nos résultats montrent une élévation chez les coronariens comparés aux témoins. En effet, selon Wannamethee *et al.*, (1997), l'association de la concentration sérique en créatinine et le risque de maladies cardiovasculaires est bien établie. Cerne *et al.*, (2000) ont rapporté une élévation de la concentration plasmatique en créatinine, en corrélation avec l'extension des lésions athérosclérotiques. La concentration sérique en créatinine reflète la clairance rénale de la créatinine (Ishani *et al.*, 2011). Celle-ci semble être affectée au cours des malaises cardiaques. Chez les patients atteints de SCA, la clairance rénale de la créatinine est un signe prédictif indépendant de la mortalité et le risque d'hémorragie (Fried *et al.*, 2003 ; Santopinto *et al.*, 2003).

Nos résultats révèlent une accumulation de l'acide urique au niveau plasmatique. L'acide urique constitue le produit final du métabolisme des bases puriques provenant du catabolisme des acides nucléiques, mais aussi d'une synthèse endogène ou de l'alimentation (Maiuolo *et al.*, 2016). Il est totalement ionisé et présent au niveau du plasma sous forme d'urate de sodium. L'élimination de l'acide urique se fait par voie rénale au 2/3, et digestive au 1/3. L'uricémie dépend des apports exogènes, du métabolisme endogène et de la capacité d'excrétion urinaire de l'acide urique dont une partie provient du catabolisme des nucléoprotéines alimentaires (Merriman & Dalbeth, 2010). Il existe deux mécanismes à l'origine d'une hyperuricémie ; l'hyperproduction d'acide urique correspondant à 25% des cas ou bien la réduction de l'élimination urinaire correspondant à 75% des cas. Plusieurs études épidémiologiques ont rapporté l'association d'un état d'hyper uricémie aux maladies cardiovasculaires (Fang & Alderman, 2000 ; Hoiggen *et al.*, 2004 ; Borghi *et al.*, 2015). L'acide urique est considéré comme un puissant antioxydant extracellulaire (Lippi *et al.*, 2008 ; Fabbrini *et al.*, 2014 ; Kang et Ha, 2014). Cependant, un

certain nombre d'études lui attribuent un effet pro oxydant (Johnson *et al.*, 1999 ; Johnson, 2015). En effet, l'insuffisance cardiaque se caractérise par une suractivation de la xanthine oxydase à l'origine d'une augmentation de la libération de radicaux libres et d'une hyperuricémie (Berry & Hare, 2004). La xanthine oxydase est une oxydoréductase qui catalyse l'oxydation de l'hypoxanthine en xanthine ainsi que l'oxydation de la xanthine en acide urique (Maiuolo *et al.*, 2016). L'interaction des radicaux libres et de l'acide urique avec l'oxyde nitrique induit une dysfonction endothéliale au niveau des cellules endothéliales vasculaires (Doehner et Landmesser, 2011 ; Cantu-Medellin & Kelley, 2013). De plus, les radicaux libres par leurs interactions avec la signalisation cellulaire dans les cardiomyocytes (via un mécanisme Ca²⁺ dépendant) sont à l'origine d'une altération de la contractilité (Elaissaoui, 2014).

Les études ont permis de mettre en évidence l'impact de l'hyperuricémie sur l'altération de la fonction coronaire, la mortalité intra-hospitalière et à long terme, la survenue d'événements cardiovasculaires et le risque de réhospitalisations (Gouri *et al.*, 2013). Par ailleurs, ces effets sont médiés d'une part directement par les effets délétères de l'acide urique et d'autre part indirectement par la xanthine oxydase et les radicaux libres. Il existe un cercle vicieux entre l'hyperuricémie et l'insuffisance rénale chronique (Borghi *et al.*, 2015). L'hyperuricémie est à la fois cause et conséquence de l'insuffisance rénale chronique. De plus, Une métaanalyse récente a mis en évidence une association entre la goutte et la mortalité d'origine cardiovasculaire ainsi qu'avec la mortalité liée à la maladie coronaire, indépendamment des facteurs de risque cardiovasculaires (Clarson *et al.*, 2013). Comme indiqué dans les études, on retrouve un lien plus ou moins fort entre l'uricémie et la présence de facteurs de risque cardiovasculaire : La présence d'un tabagisme est associée à une uricémie plus élevée. En effet, les patients présentant un tabagisme actif ont une uricémie significativement plus élevée que les patients non fumeurs (Elaissaoui, 2014).

L'hyperuricémie peut être expliquée par plusieurs mécanismes dont la sur-régulation de l'activité de la XO, l'augmentation de la conversion de la XDH en XO, l'augmentation de l'hypoxanthine et de la xanthine. Par ailleurs, l'insuffisance cardiaque se caractérise par un état pro-inflammatoire. L'infarctus du myocarde est associé à une situation d'ischémie-hypoxie qui s'accompagne d'une dégradation accélérée d'ATP. Ceci est à l'origine d'une synthèse accrue d'acide urique et de radicaux libres-ROS et de l'effet délétère sur la fonction endothéliale régulant le flux coronaire. On retrouve une association entre l'uricémie et le risque cardiovasculaire (cardiopathie ischémique, SCA, IDM, AVC) chez 9139 sujets indemne de pathologie cardiovasculaire (maladie coronaire, accident vasculaire cérébrale, syndrome coronarien aigu et IDM) et sans diabète (Kivity *et al.*, 2013). L'augmentation de l'uricémie de 1 mg/dl est associée à une augmentation de l'incidence de l'insuffisance cardiaque de 12% (Ekundayo *et al.*, 2010). Au

cours de l'athérosclérose : l'entrée d'acide urique dans les cellules stimule la synthèse de protéine chémoattractant des monocytes par les cellules musculaires lisses vasculaires, à l'origine d'une infiltration des macrophages dans la plaque athéroscléreuse. Par ailleurs, l'acide urique joue un rôle dans l'oxygénation du LDL-C et facilite la peroxydation des lipides (Lippi *et al.*, 2008).

Les minéraux sont inégalement répartis dans divers tissus et jouent un rôle important dans le bon fonctionnement de l'organisme. Ils interviennent dans de nombreux processus biologiques, soit comme constituants, soit comme cofacteurs ou encore comme facteurs dans la signalisation cellulaire. Concernant le calcium, sa teneur sérique est diminuée chez les coronariens par rapport aux témoins. La calcification vasculaire est associée avec les perturbations du calcium (Ca^{+2}), or une accumulation du calcium dans le myocarde peut entraîner la mort, un IDM ou une ischémie chez les humains. De même que pour le phosphore (P^{+}) où un niveau sérique élevé est associé à une mortalité cardiovasculaire et que sa concentration est considérée comme un facteur de risque de maladies coronariennes chez les sujets atteints du syndrome coronarien aigu, en particulier chez les sujets de plus de 50 ans (WOO *et al.*, 2013). Nos résultats montrent que le taux en magnésium (Mg^{+2}) est significativement diminué chez les hommes atteints du syndrome coronarien comparés aux témoins, cela concorde avec les résultats de Hellerstein *et al.*, (1957) , Haaranen (2003), et Bain *al.*, (2015) qui montrent qu'une carence en magnésium entraînent des lésions cardiovasculaires, une hypocholesterolémie prévient les dépôts calciques et la fuite du potassium (K^{+}). Selon l'étude Framingham Heart Study, l'apport en magnésium est inversement corrélé au taux de calcification coronaire (Hruby *et al.*, 2014). Qu *et al.*, 2013 rapportent que les teneurs sériques en magnésium sont inversement corrélées au risque totale d'événements cardiovasculaires.

La troisième partie de ce travail concerne l'évaluation du statut oxydant/antioxydant. De nombreuses pathologies, impliquant le stress oxydant dans leur développement, ont été recensées (Vincent & Taylor, 2006; Migdal *et al.*, 2011). Mais aussi les mauvaises habitudes alimentaires, augmentent la production des EOA dans l'organisme (Haleng *et al.*, 2007). De plus, une mal nutrition engendre des carences en vitamines antioxydants (vitamine A, C et E) et en oligoéléments (cuivre, zinc, sélénium). Ces dernières jouent un rôle primordial comme cofacteur d'enzymes antioxydants. Toutes ces carences engendrent une diminution de la défense antioxydante (Galan *et al.*, 2005).

La principale source d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) est la mitochondrie, par l'intermédiaire de sa chaîne respiratoire (Barouki, 2006). Elle produirait en effet 90% des ROS cellulaires. Mais deux paramètres essentiels peuvent moduler cette production : la nature des équivalents réduits ($\text{NADH}, \text{H}^{+}$ et FADH_2) utilisée par la chaîne respiratoire et l'apport en oxygène. La production de ROS se fait via l'activité de différentes enzymes. Les ROS présentent

un effet pathogène qui varie avec le type, la concentration et le site de production. Il a été montré qu'à basse concentration, ils servent de second messager intracellulaire alors qu'à haute concentration, ils sont à l'origine de dommages cellulaires par interférence avec le signal cellulaire et la peroxydation des lipides qui est à l'origine d'une altération de l'architecture membranaire. De plus, il est montré que l'inhibition de la NOS et la diminution du NO ont pour conséquences une altération de la fonction contractile, une hypertrophie et un remodelage ventriculaire négatif (dilatation) (Bonnefont-Rousselot *et al.*, 2002 ; Tang *et al.*, 2014).

Nos résultats montrent chez les patients par rapport aux témoins, une élévation significative des taux érythrocytaires et plasmatiques en radicaux libres et une augmentation des marqueurs érythrocytaires de l'oxydation des protéines et des lipides. Parallèlement, une diminution de l'activité enzymatique antioxydante et des teneurs intracellulaires en glutathion réduit sont observées.

Une élévation des teneurs plasmatiques et érythrocytaires en monoxyde d'azote a été rapportée dans différents cas pathologiques à savoir ; l'hypertension, l'hypercholestérolémie, l'athérosclérose, l'arthrite rhumatoïde, le diabète et l'angine de poitrine (Henrotin *et al.*, 2003 ; Choi *et al.*, 2003 ; Naseem, 2005; Napoli *et al.*, 2009). Ceci pourrait être expliqué par une anomalie au niveau de sa synthèse ou de son action (Dobutovic *et al.*, 2011). De plus, il est probable que l'excès de sa synthèse serait dû à un mécanisme de compensation en réponse à une diminution de sa biodisponibilité ou une augmentation de sa dégradation suite à une oxydation (Fukai & Ushio-Fukai, 2011). Cet agent pro-oxydant est généré par deux iso-formes de l'enzyme oxyde nitrique synthase : l'inductible (iNOS) et l'endothéliale (eNOS). Il est bien admis que des concentrations élevées en NO• sont associées à une hyperactivité de la NOS inductible (Kimura *et al.*, 1997 ; Liu *et al.*, 2000 ; Sanz-Cameno *et al.*, 2002 ; Aktan *et al.*, 2004). Selon Deliconstantinos *et al.*, (1995), une altération de l'activité de la NOS membranaire endothéliale serait la conséquence d'une surcharge en cholestérol. D'autres part, Pandolfi & Defilippis (2007) suggèrent qu'une dysfonction endothéliale suite à l'hyperglycémie et l'accumulation du NO• aurait un rôle crucial dans le développement des lésions endothéliales à l'origine des plaques athéroscléreuses. Ainsi, le glucose serait impliqué dans la modulation de l'activité de la NOS. Nos résultats, rapportant plus de 12% de sujets diabétiques et une hypercholestérolémie chez les coronariens, ceci laisse supposer que l'accumulation du NO• est en partie dû aux lésions endothéliales sous l'action du cholestérol et du glucose.

Les effets délétères du NO• sur les cellules dépendent aussi bien de sa concentration (Al-Nimer & Jaleel, 2012) et la composition du milieu en radicaux libres (Squadrito & Pryor, 1998 ; Pacher *et al.*, 2006). Ainsi, de nombreuses études attribuent les effets nocifs du NO• à sa réaction avec l'anion superoxyde (O₂⁻) (Guzik *et al.*, 2003 ; Naseem, 2005). Il a été démontré *in vitro*, qu'à un

excès en $O_2\cdot^-$ la réaction avec le $NO\cdot$ est privilégiée (Naseem, 2005). La réaction n'est possible qu'à des concentrations spécifiques des deux radicaux (Ducroq *et al.*, 1999 ; Szabo *et al.*, 2007). Le $O_2\cdot^-$, constitue le principal agent pro oxydant, produit également dans l'état physiologique et en cas de vieillissement ou pathologie ; asthme, athérome ou cancer (Beckman & Koppenol, 1996 ; Gaudable & Favier, 1997 ; Vasquez-Vivar *et al.*, 2002 ; Fukai *et al.*, 2002). Selon nos résultats, le $O_2\cdot^-$ montre également une élévation aux niveaux plasmatique et érythrocytaire chez les coronariens comparés au sujets sains. En effet, ce radical est impliqué dans la formation des lésions athéroscléreuses via l'oxydation des lipides (Baudin, 2006 ; Fukai & Ushio-Fukai, 2011). Au niveau des artères athérosclérotiques, la principale source du $O_2\cdot^-$ est représentée par les cellules impliquées dans la réaction inflammatoire ainsi que les cellules musculaires lisses. En cas d'hypertension, l'altération de la fonction endothéliale qui en résulte ferait de l'endothélium une source importante du radical $O_2\cdot^-$ (Fukai *et al.*, 2002). Les sources de l'anion superoxyde sont multiples : de nombreuses enzymes catalysent la réduction du dioxygène en $O_2\cdot^-$ comme la NADPH-oxydase (McIntyre *et al.*, 1999 ; Naseem, 2005), la xanthine-oxydase qui est activée au cours de la reperfusion après ischémie (Landmesser *et al.*, 2002), et même la NOS endothéliale (Vasquez-Vivar *et al.*, 1998 ; 2002), ainsi que la NADH-déshydrogénase du transport électronique dans la membrane interne mitochondriale, et le cytochrome P450 dans la membrane du réticulum endoplasmique, via son activité mono-oxygénase. De plus, une stimulation de la production du $O_2\cdot^-$ par un mécanisme d'auto oxydation suite à l'accumulation du $NO\cdot$ a été proposé par Poderoso *et al.*, (1996). Au cours de l'insuffisance cardiaque caractérisée par une dysfonction endothéliale et un état de stress oxydatif accru, une augmentation de l'activité de la xanthine-oxydase parallèlement à une activité réduite de la SOD ont été notées. Aussi, l'ensemble de la NADPH-oxydase et la NOS sont impliquées dans la réaction inflammatoire et la lésion endothéliale qui en résulte (Battelli *et al.*, 2014) ayant comme conséquence la formation puis la rupture de la plaque d'athérosclérose (Cannon *et al.*, 1998).

Vu que nos résultats montrent une élévation à la fois du $O_2\cdot^-$ et $NO\cdot$, et puisque les deux radicaux sont instables et d'une durée de vie assez réduite nous avons jugé nécessaire la détermination de la concentration de leur produit de réaction plus stable (Koppenol *et al.*, 1992) ; le peroxy-nitrite ($ONOO^-$). Ainsi des teneurs plasmatiques assez élevées en $ONOO^-$ ont été enregistrées chez les coronariens comparés aux témoins. Ce résultat concorde bien avec celui d'autres auteurs rapportant une augmentation de la production du $ONOO^-$ associée au développement de lésions vasculaires (Beckman *et al.*, 1990; Beckman & Koppenol 1996; Kondo *et al.*, 1997 ; Schrammel *et al.*, 2003 ; Naseem, 2005; Mohammed *et al.*, 2012). Le peroxy-nitrite est à l'origine de l'oxydation et la nitration des biomolécules (Koppenol *et al.*, 1992 ; Kondo *et al.*, 1997 ; Szabó *et al.*, 2007 ; Pall, 2013 ; Varga *et al.*, 2014). Il est ainsi impliqué dans le développement du stress

oxydant, et les lésions endothéliales et tissulaires (Beckman *et al.*, 1990; Ballinger *et al.*, 2000; Neha *et al.*, 2014). En effet, au cours de l'athérosclérose, le $O_2^{\bullet-}$ et NO^{\bullet} générés par les cellules inflammatoires, réagissent pour former le $ONOO^-$ qui est à l'origine de l'oxydation des lipoprotéines, initiant ainsi la formation de la plaque athéroscléreuse (Naseem, 2005 ; Pacher & Szabo, 2006). De plus, le peroxynitrite est considéré comme un agent cytotoxique, vis-à-vis des cellules endothéliales et des cellules musculaires lisses (Pall, 2013). Ceci laisse supposer que le $ONOO^-$ serait impliqué dans l'apoptose cellulaire qui est un élément clés dans la rupture de la plaque athéroscléreuse (Dusting *et al.*, 1998 ; Szabó *et al.*, 2007). Certaines études attribuent aux dommages cellulaires induits par le peroxynitrite, le stress nitrosant et l'inflammation, un rôle important dans la physiopathologie de l'insuffisance cardiaque et les complications cardiovasculaires du diabétique (Pacher & Szabo, 2006 ; Neha *et al.*, 2014). A l'état physiologique, la réaction du $O_2^{\bullet-}$ et du NO^{\bullet} est contrôlée d'une part grâce à la réaction du NO^{\bullet} avec l'oxyhémoglobine dans les globules rouges, et la neutralisation du $O_2^{\bullet-}$ catalysée par la SOD d'autre part (Beckman *et al.*, 1990 ; Naseem, 2005). En effet, la SOD catalyse la dismutation du $O_2^{\bullet-}$ en H_2O_2 . Elle permet également d'éviter la formation de dérivés plus toxiques comme le $ONOO^-$, médiateur important de la peroxydation lipidique et la nitration protéique. Ainsi, il été démontré qu'une faible activité de la SOD serait à l'origine de l'accumulation du superoxyde et du peroxynitrite menant au développement de lésions coronaires (Beckman *et al.*, 1990 ; Beckman & Koppenol 1996; Fukai *et al.*, 2002). Il est à noter que l'activité de la SOD peut augmenter dans certaines conditions pathologiques (McIntyre *et al.*, 1999 ; Fukai & Ushio-Fukai, 2011). Cependant, nos résultats rapportent une diminution significative de l'activité de la SOD chez les coronariens. Ceci est en accord avec les résultats de Gammoudi *et al.*, (2013) qui ont enregistré chez les coronariens une diminution statistiquement significative des activités érythrocytaires des enzymes antioxydantes représentées par la SOD et la GPx. En outre, Henrotin *al.*, (2003), ont démontré que l'activité de la SOD diminue sous l'action des cytokines pro-inflammatoires. Des concentrations élevées en agents pro oxydants (NO^{\bullet} et $O_2^{\bullet-}$) provoquent une atteinte des cellules endothéliales par la diminution de la biodisponibilité du monoxyde d'azote et affecte ainsi la vasomotricité dépendante de l'endothélium. Cet effet néfaste s'explique par la formation du peroxynitrite ($ONOO^-$) très toxique, généré lors de la réactivité du NO^{\bullet} avec l'anion superoxyde ($O_2^{\bullet-}$). Par la suite l' $ONOO^-$ induit la nitration et l'oxydation de nombreuses protéines et enzymes (fibrinogène, SOD, NOS, GS), menant ainsi à l'altération de leur fonction (Szabó *et al.*, 2007 ; Fukai & Ushio-Fukai, 2011). L'altération de l'activité enzymatique de la SOD sous l'action du peroxynitrite ou des cytokines pro inflammatoires, accentue l'accumulation du superoxyde. Il se produit ainsi un cercle vicieux, où s'enchaînent stress oxydant et nitrosant (Pacher *et al.*, 2005) , représenté dans la littérature par le cycle $NO^{\bullet} / ONOO^-$ (Pall, 2013). Ce cercle vicieux est

initialisé par plusieurs facteurs de stress qui augmentent la quantité d'oxyde nitrique et de peroxy-nitrite. En effet, l'étude statistique des corrélations dans ce travail vient confirmer ces données. En outre, l'activité de la SOD est inversement corrélée à la concentration du peroxy-nitrite.

Le deuxième système enzymatique de défense antioxydante évalué dans cette étude est la catalase. La catalase est localisée dans les peroxysomes et les hématies ; c'est une enzyme tétramérique et hémique capable d'éliminer le H_2O_2 *in situ* selon la réaction: $2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$. La GPX et la catalase agissent tardivement dans le processus oxydant en éliminant le H_2O_2 et les peroxydes membranaires alors que les SOD agissent un peu plus précocement dès que se forme le $O\cdot 2^-$, que ce soit dans le cytosol ou la mitochondrie. En effet, l'action antioxydante des SOD est incomplète car en éliminant l'anion superoxyde, elles produisent du peroxyde d'hydrogène. C'est ainsi que deux autres systèmes enzymatiques antioxydants ont pour rôle d'éliminer le peroxyde d'hydrogène produit par les SOD : la glutathion-peroxydase et la catalase. Tous ces éléments existent dans l'érythrocyte et sont d'ailleurs nécessaires à la détoxification de l'oxygène néfaste à l'intégrité membranaire érythrocytaire (Goudable & Favier, 1997 ; Baudin, 2006). L'activité érythrocytaire de la catalase est diminuée chez les coronariens comparés aux témoins. Ce résultat corrobore avec le précédent, rapportant une faible activité SOD. Effectivement, une activité catalase réduite témoigne des teneurs faibles en substrat, H_2O_2 , issu de la réaction de dismutation, qui présente une altération.

De nombreux antioxydants non enzymatiques sont facilement mesurables, tant les composés hydrophiles, comme le glutathion et l'acide ascorbique (vitamine C), que les lipophiles, comme l' α -tocophérol (vitamine E), le β -carotène (vitamine A) et l'ubiquinol. Nos résultats révèlent une diminution des teneurs plasmatiques en glutathion réduit, et vitamines (A, C, E)

Le glutathion est un tripeptide non-protéique constitué de glutamate, cystéine et glycine que l'on trouve en concentration assez élevée (1 -10 mM) dans les cellules des eucaryotes (Baudin, 2006). Grâce à la fonction thiol de la cystéine, le glutathion est un composé important pour le maintien de l'équilibre redox de la cellule. Plus sa concentration est élevée, plus le pouvoir réducteur (donc antioxydant) est fort, inversement quand il est bas il est le stigmate d'un stress oxydant ayant consommé la réserve de glutathion réduit. Au niveau cellulaire, le rapport du GSH/GSSG présente la même signification que le rapport NADPH/NADP. Des diminutions du statut vitaminique (A, C et E) et du rapport GSH/GSSG ont été décrites en pathologie cardiovasculaire et au cours du vieillissement (Pincemail *et al.*, 1998 ; Bonnefont-Rousselot *et al.*, 2003). En effet, dans le cadre de cette étude, les coronariens présentent des taux relativement diminués en vitamines (A, C, E). La vitamine C, hydrosoluble, agit aussi comme réducteur plus ou moins directement, en particulier

pour la préservation du glutathion, de la mélanine et du cytochrome P450 ; elle intervient aussi dans la maturation du collagène, au cours de la cicatrisation (Baudin, 2006).

L'élévation du taux des protéines carbonylées et du malondialdéhyde chez nos patients coronariens reflète le degré de peroxydation protéique ou lipidique. Nos résultats sont en accord avec les données de la littérature (Holvoet *et al.*, 1998 ; Nakbi *et al.*, 2011 ; Mohammed *et al.*, 2012). La peroxydation lipidique étant l'effet le plus anciennement connu des radicaux libres et le plus simple à mesurer, les dérivés de l'oxydation lipidique sont les composés les plus souvent étudiés lorsque l'on recherche un stress oxydatif.

On peut également estimer l'ensemble de ces composés en déterminant la capacité antioxydante totale du sérum : les techniques proposées pour cette estimation globale utilisent la mesure de la propriété antioxydante du plasma vis-à-vis d'une source de radicaux libres générés *in vitro*. La diminution de la capacité antioxydante indique un risque accru mais n'est pas une preuve absolue qu'un stress se soit passé (Goudable *et al.*, 1997). Toutefois, plusieurs études suggèrent que le pouvoir antioxydant total (ORAC) est altéré durant le stress oxydant (Serafini & Del Rio, 2004). Nos résultats révèlent une diminution du pouvoir antioxydant total, et une élévation du stress oxydant marqué par l'élévation des teneurs en $O_2^{\bullet-}$, NO^{\bullet} , MDA, PC et la diminution des antioxydants (vitamine C et GSH). L'accumulation des radicaux libres pourrait être dû à plusieurs raisons, entre autre l'augmentation des agents pro-oxydants, la diminution de la neutralisation de ces derniers, accompagnée d'une surcharge en substrat d'oxydation (lipides).

Ainsi, la formation des radicaux libres, la peroxydation lipidique et l'oxydation des protéines semblent augmentées face à un épuisement des mécanismes antioxydants en faveur d'un stress oxydant évident. Deux raisons expliqueraient le déséquilibre entre les facteurs oxydants et les antioxydants. Il surviendra, à la fois, une augmentation du stress oxydant (formation accrue de radicaux libres entraînant la peroxydation lipidique), à laquelle s'ajouterait une diminution des vitamines responsables de la neutralisation des radicaux libres (Carrière *et al.*, 2006 ; Higashi *et al.*, 2009; Imrie *et al.*, 2010).

Tous ces résultats suggèrent que le risque athérogène est associé à l'augmentation du stress oxydant. D'une part, la surproduction du $O_2^{\bullet-}$ et du NO^{\bullet} engendrent la formation des MDA et des PC, et d'autre part, le dépassement de l'activité de la SOD causé par la haute compétition du NO^{\bullet} pour le $O_2^{\bullet-}$, et la diminution en agents antioxydants (vitamine C et GSH) font que le pouvoir antioxydant total est fortement diminué chez les coronariens. Ainsi, Cette thèse a fait d'abord le point sur les substances biochimiques en cause (radicaux libres et produits d'oxydation), les systèmes de défense antioxydants, puis sont étudiés les lipoprotéines et les lipides, et en fin sur leurs relation avec la nutrition, les habitudes sociales, les états physiologiques.

Divers programmes d'action pour une meilleure politique de santé doivent intégrer la prévention, la prise en charge et l'éducation thérapeutique des maladies cardiovasculaires.

Au-delà de l'amélioration de l'organisation des soins et de la prise en charge des maladies cardiovasculaires, la politique de santé publique peut et doit s'employer à réduire les " facteurs de risque " essentiels : le tabagisme, la sédentarité et l'obésité, l'HTA, le diabète sucré, les dyslipidémies, et le stress... En épidémiologie, pour diminuer la mortalité cardiovasculaire, deux causes majeures devraient pouvoir être évitées : le tabagisme et l'hypercholestérolémie. Pour celle-ci, il faut un dépistage systématique des hyperlipémies, associé à une modification du régime alimentaire général. Ce dernier devrait comprendre 30 % seulement de la ration sous forme de graisses, elles mêmes représentées à parties égales de graisses saturées, mono-insaturées et polyinsaturées.

Conclusion

La maladie coronarienne est une épidémie mondiale. Le syndrome coronarien aigu est une condition potentiellement mortelle. On constate de plus en plus de Syndrome Coronarien chez des sujets jeunes avec des conséquences plus tragiques.

Cette étude cas-témoins réalisée à Tlemcen sur un échantillon de 50 témoins et 50 patients recrutés durant 14 mois nous a permis d'estimer le risque cardio-vasculaire global et les options thérapeutiques utilisées dans la prise en charge du SCA qui reste insuffisante. Le SCA est associé à plusieurs facteurs, des altérations métaboliques et un stress oxydant. La compréhension de la physiopathologie de cette maladie et des interactions entre anomalies métaboliques, carence nutritionnelle et stress oxydant dans l'évolution de l'insuffisance coronaire représente une approche permettant une intervention précoce et ouvre de nouvelles voies à la prévention des coronaropathies.

Le syndrome coronarien a été évalué au cours de ce travail selon 3 approches :

- Approche épidémiologique (IMC, données statistiques, enquêtes socioéconomiques, dimension sociales)
- Approche clinique (risques associés, aspects nutritionnels et activité physique)
- Approche biologique (paramètres du métabolisme des glucides, lipides, lipoprotéines, statut oxydant/antioxydant)

Les données recueillies de cette étude ont permis de mettre en évidence un ensemble de facteurs de risque relatifs à cette pathologie, à savoir le mode de vie, les facteurs environnementaux et alimentaires, la composante du syndrome métabolique et le statut oxydant/antioxydant.

Parmi les principaux résultats de cette étude on peut tout d'abord mentionner une identification des facteurs de risque de MCV, caractérisés principalement par une hypercholestérolémie, une dyslipidémie, un surpoids, associés à un statut économique faible ainsi qu'à un niveau d'instruction faible et sédentarité.

L'enquête nutritionnelle démontre une surconsommation d'aliments riches en lipides et en sucre. Une alimentation déséquilibrée est associée aux faibles niveaux d'instruction chez les coronariens. Le bilan lipidique montre une dyslipidémie caractérisée par une hypercholestérolémie et un rapport HDL cholestérol/LDL cholestérol faible.

Le statut redox montre que les coronariens présentent un stress oxydant intense, via l'accumulation des radicaux libres (monoxyde d'azote, superoxyde et peroxydinitrite), des produits de peroxydation lipidiques (malondialdéhyde), l'oxydation des protéines (protéines carbonylées), parallèlement à une baisse des capacités de défenses antioxydantes ; teneurs en vitamines A, C et E, et teneurs en glutathion réduit, activités enzymatiques de la catalase et celle de la SOD ainsi que la diminution significative du pouvoir antioxydant total. Nos résultats montrent un déséquilibre de la balance oxydants / antioxydants en faveur des premiers, témoignant d'un état de stress oxydant, mécanisme clés dans la physiopathologie de la plaque d'athérome responsable du syndrome coronarien aigu.

En conclusion, le syndrome coronarien aigu est associé à un ensemble de perturbations nutritionnelles et métaboliques aboutissant à l'installation d'un état de stress oxydant responsable des lésions vasculaires caractéristiques de la pathologie. Le contrôle de ces paramètres pourra contribuer à améliorer la stratégie d'intervention et les activités de lutte contre la maladie. Il convient alors d'établir un programme de prise en charge des différents facteurs de risque cardio-vasculaires en collaboration avec les services de médecine interne, les médecins généralistes, les nutritionnistes, les diabétologues et les services de biologie. Par ailleurs, il est nécessaire de participer activement à la politique de prévention primaire par le changement des habitudes de vie et la lutte contre la sédentarité et le déséquilibre alimentaire. La lutte contre la sédentarité, fléau des temps modernes recommande la pratique régulière d'une activité physique adaptée dans sa nature, son intensité et sa durée. Au-delà de l'amélioration de l'organisation des soins et de la prise en charge des maladies cardiovasculaires, la politique de santé publique doit s'employer à réduire les " facteurs de risque " essentiels : le tabagisme, la sédentarité et l'obésité, l'HTA, le diabète sucré, les dyslipidémies, et le stress...

Divers programmes d'action pour une meilleure politique de santé doivent intégrer la prévention, la prise en charge et l'éducation thérapeutique en matière de maladies cardiovasculaires.

- un programme national de nutrition et de santé visant à diminuer l'obésité par la promotion d'un bon équilibre nutritionnel avec consommation de fruits et légumes et une activité physique régulière;
- un plan de lutte contre le tabagisme;

Perspectives

L'étude SUVIMAX confirme la protection offerte vis-à-vis effet du cancer de la prostate par un cocktail d'antioxydants pris à des doses nutritionnelles lorsque le taux sanguin en antioxydants est naturellement bas au départ. Il serait intéressant d'extrapoler ces données au SCA et chercher un éventuel traitement par des antioxydants (ou oligoéléments) sous forme de compléments. Toutefois, ceci nécessite un nombre de travaux de recherches afin de déterminer le type d'antioxydant (vitamines ou oligoéléments), la concentration et dose d'antioxydants, les associations possibles et la durée de traitement. Ainsi, il serait important aussi d'évaluer l'effet de l'association ou non des médicaments conjointement aux compléments alimentaires.

De plus, dans la prise en charge du patient coronarien, les spécialistes préconisent entre autres, des donneurs de NO, connu comme un puissant vasodilatateur. Sans tenir compte du statut oxydant du patient. Chez qui la dysfonction endothéliale à l'origine des lésions athérosclérotiques, est caractérisée par une production accrue du superoxyde et monoxyde d'azote. L'apport exogène en monoxyde d'azote accentue le déséquilibre déjà existant, et aggrave encore la situation en favorisant la formation du peroxyde d'azote, radical à durée de vie plus longue et donc des répercussions bien néfastes. Des études proposent une panoplie de molécules à pouvoir chélateur du peroxyde d'azote qui serait la solution pour limiter les dégâts cellulaires. D'autres études suggèrent que le fait de limiter ou contrôler la production des deux radicaux (anion superoxyde et peroxyde d'azote) à l'origine du peroxyde d'azote serait la meilleure solution. De même, nos résultats laissent supposer qu'une évacuation du superoxyde via la SOD contribuerait à la diminution de la production du peroxyde d'azote. D'où l'idée d'utiliser des SOD mimétiques. Nous proposons donc une étude in vitro, pour vérifier cette hypothèse et étudier le comportement de ces radicaux.

Références bibliographiques

- Abou-Raya, S., Abou-Raya, A., Naim, A., & Abuelkheir, H. (2007).** Chronic inflammatory autoimmune disorders and atherosclerosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1107, 56.
- Adam-Vizi, V. (2005).** Production of reactive oxygen species in brain mitochondria: contribution by electron transport chain and non-electron transport chain sources. *Antioxidants & redox signaling*, 7 :1140-1149.
- Aebi, H. (1984)** Catalase in vitro. *Methods in enzymology*, 105, 121-126.
- Aktan F. (2004)** iNOS-mediated nitric oxide production and its regulation. *Life Sci.*, 75: 639-653.
- Al-Nimer M. S. M., Jaleel N. A. (2012)** Assessment of nitrogen radicals and their scavenging activity in patients with end-stage renal failure. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.*, 23: 290-295.
- Auclair C., Voisin E. (1985)** Nitroblue tetrazolium reduction In: Greenworld RA, editor. *Handbook of methods for oxygen radical research*, Boca Raton: CRC Press, Inc. 123-132.
- Augusto, O., Bonini, M. G., Amanso, A. M., Linares, E., Santos, C. C., & De Menezes, S. L. (2002).** Nitrogen dioxide and carbonate radical anion: two emerging radicals in biology. *Free Radical Biology and Medicine*, 32 : 841-859.
- Austin, M. A., King, M.-C., Vranizan, K. M. & Krauss, R. M. (1990)** Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation*, 82, 495-506.
- Avignon A., Barbe P., Basdevant A. (2001)** Besoin nutritionnels. *Cahier de nutrition et diététique*, 88-100.
- Badid N., Baba Ahmed F. Z., Merzouk H., Belbraouet S., Mokhtari N., Merzouk S. A., Benhabib R., Hamzaoui D., Narce M. (2010)** Relationships between oxidant/antioxidant status, lipids, fatty acid composition and leptin in overweight women with breast cancer. *Pathology Oncology Research*, 16: 159-167.
- Bain L. K., Myint P. K. , Jennings A., Lentjes M. A., Luben R. N. , Khaw T. K., Wareham N. J., Welch A. A. (2015)** The relationship between dietary magnesium intake, stroke and its major risk factors, blood pressure and cholesterol, in the EPIC-Norfolk cohort. *International Journal of Cardiology*, 196:108-114.
- Ballinger S. W., Patterson C., Yan C. N., Doan R., Burow D. L., Young C. G., Yakes F. M., Van Houten B., Ballinger C. A., Freeman B. A., Runge M. S. (2000)** Hydrogen peroxide and peroxynitrite-induced mitochondrial DNA damage and dysfunction in vascular endothelial and smooth muscle cells, *Circ. Res.*, 86 : 960-966.
- Barouki R. (2006)** Stress oxydant et vieillissement. *Medecine/Sciences*, 22 : 266-272.
- Barton M., Furrer J. (2003)** Cardiovascular consequences of the obesity pandemic: need for

action. *Exp Opin Invest Drugs*.**12**:1757–1759.

Bassand J.-P. (2003) Classification des syndromes coronaires aigus, *La Revue Du Praticien*, **53** : 597-601.

Battelli M.G., Polito L., Bolognesi A. (2014) Xanthine oxidoreductase in atherosclerosis pathogenesis: not only oxidative stress, *Atherosclerosis*, **237**: 562-567.

Baudin B. (2006) Stress oxydant et pathologies cardiovasculaires, *Mt. Cardio.*, **2**: 43-52.

Baudin B., Cohen A., (2009) Données épidémiologiques des maladies cardiovasculaires et prise en charge des accidents cardiovasculaires. *Revue Francophone Des Laboratoires*, **409** : 27-39.

Beaudeau, J. L., Delattre, J., Therond, P., Bonnefont-Rousselot, D., Legrand, A., & Peynet, J. (2006). Le stress oxydant, composante physiopathologique de l'athérosclérose. *Immuno-analyse & Biologie spécialisée*, **21**(3), 144-150.

Beaudeau, J. L., Peynet, J., Bonnefont-Rousselot, D., Therond, P., Delattre, J., & Legrand, A. (2006). Stress oxydant: Sources cellulaires des espèces réactives de l'oxygène et de l'azote. *Ann. Pharm. Fr.*, **64** : 373-381.

Beckman J. S., Beckman T. W., Chen J., Marshall P. A., Freeman B. A. (1990) Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **87**: 1620-1624.

Beckman J. S., Koppenol W. H. (1996) Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly, *Am. J. Physiol.*, **271**: 1424-1437.

Belmin J., Corman B., Merval R., Tedgui A. (1999). Age related changes in endothelial permeability and distribution volume of albumin in rat aorta. *Am J Physical* : 679-685.

Bensouda C., Otel I., Danchin N. (2004) Aspects cliniques des syndromes coronariens aigus, *Med Sci (Paris)*, **20** : 402–407.

Bentzon J. F., Otsuka F., Virmani R. S. (2014) Acute coronary syndromes compendium: mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ. Res.*, **114**: 1852-1866.

Berrouiguet Y. A., Benyoucef M., Meguenni K., Brouri M. (2011) Enquete sur la prevalence des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires a Tlemcen (Algerie). *Médecine des maladies Métaboliques*, **3**.

Berry, C. E., & Hare, J. M. (2004). Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications. *The Journal of physiology*, **555**: 589-606.

Blache, D. & Prost, M. (1992) Free radical attack- Biological test for human resistance capability. *A lunar-based chemical analysis laboratory(A 93-17426 04-51)*. Hampton, VA, A. Deepak Publishing, 1992, 82-98.

- Bode C., Zirlik A. (2007)** STEMI and NSTEMI: the dangerous brothers. *European Heart Journal*. **28**:1403-1404.
- Boersma E., Maas A. C., Deckers J. W., Simoons M. L. (1996)** Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction:reappraisal of the golden hour. *Lancet*, 348: 771-5.
- Bonnefont-Rousselot D., Peynet J., Beaudeau J.L., Thérond P., Legrand A., Delattre J. (2002)** Oxidative stress, vascular function and atherosclerosis. *Nutr. Clinique métabolisme*, **16** : 260-267.
- Bonnefoy É., Kirkorian G. (2011)** La mortalité des syndromes coronariens aigus ; Mortality of myocardial infarction. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, **60** :311–316.
- Borghi C., Rosei E. A., Bardin T., et al. (2015)** Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J. Hypertens*, **33**: 1729-1741.
- Boudghene Stambouli Guerriche A., Mokhtari Soulimane N., Merzouk H., Merzouk S. A., Bendedouche A. S. (2015)**. Elevation of oxidative stress markers in Type 1 diabetic children. *J Diabetes Endocrinology*. **6**:5-11.
- Bougherbal R, 2006.** La transition épidémiologique en Algérie : les enjeux. www.santetropicale.com.
- Boukli H. L, Meguenni K. (2007)** Facteurs de risque cardiovasculaire dans la communauté urbaine de Tlemcen (Algérie). *Cah Sante*, **17**(3):153–157.
- Boukli H. L. (2010)** Associations des facteurs environnementaux avec le risque de la maladie coronaire à Tlemcen (Algérie). *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, **59** : 205-208.
- Boveris, A., & Chance, B. (1973)**. The mitochondrial generation of hydrogen peroxide. General properties and effect of hyperbaric oxygen. *Biochemical Journal*, **134** :707-716.
- Boveris, A., Oshino, N., & Chance, B. (1972)**. The cellular production of hydrogen peroxide. *Biochemical Journal*, **128** :617-630.
- Brami M. (2007)**. Infarctus du myocarde. *Pathologie vasculaire impact*: 59-70.
- Bramlage P., Wittchen H. U., Pittrow D., Kirch W., Krause P., Lehnert H., et al. (2004)** Recognition and management of overweight and obesity in primary care in Germany. *Int J Obes Relat Metab Disord*.**28**:1299–1308.
- Briet, M., Boutouyrie, P., Laurent, S., & London, G. M. (2012)**. Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD. *Kidney international*, **82** : 388-400.
- Bruneval P., Toussaint J. F., Jacob M. P., Lagrost L., Chapman J. (2003)**. Structure de la paroi artérielle normale : notions pratiques. L'athérosclérose : physiopathologie diagnostic,

thérapeutiques. *Masson* : 5-11.

Burstein, M., Fine, A., Atger, V., Wirbel, E. & Girard-Globa, A. (1989) Rapid method for the isolation of two purified subfractions of high density lipoproteins by differential dextran sulfate-magnesium chloride precipitation. *Biochimie*, **71**, 741-746.

Cannon R.O. (1998) Role of nitric oxide in cardiovascular disease: focus on the endothelium, *Clin. Chem.*, **44**:1809-1819.

Cantu-Medellin N., Kelley Eric E. (2013) Xanthine oxidoreductase-catalyzed reactive species generation: A process in critical need of reevaluation. *Redox Biology*, **1**: 353-358.

Carrière A., Galinier A., Fernandez Y., Carmona M.-C., Pénicaud L., Casteilla L. (2006) Les espèces actives de l'oxygène : le yin et le yang de la mitochondrie. *Medecine/Sciences*, **22**: 47- 53.

Cerne, D., Kaplan-Pavlovic, S., Kranjec, I., & Jurgens, G. (2000). Mildly elevated serum creatinine concentration correlates with the extent of coronary atherosclerosis. *Renal failure*, **22** : 799-808.

Cervellin G, Lippi G. Of MIs and men. (2014) A historical perspective on the diagnostics of acute myocardial infarction. *Semin Thromb Hemost*; **40**:535-43.

Choi J.W. (2003) Nitric oxide production is increased in patients with rheumatoid arthritis but does not correlate with laboratory parameters of disease activity, *Clin. Chim. Acta*, **336**: 83-87.

Clarson L., Chandratre P., Hider S.L.M., Heneghan C., Belcher J., Roddy E., Mallen C.D. (2013) Increased cardiovascular mortality associated with gout: a systematic review and metaanalysis. *Eur J prev Card*, **00**: 1-9.

Collet J.-P., Choussat R., Montalescot G. (2004) L'agrégation plaquettaire et ses inhibiteurs dans les syndromes coronariens aigus. *Medecine/Sciences*, **20** : 291-297.

Connor R. E. O., Brady W., Brooks S. C., Diercks D., Egan J., Ghaemmaghami C., Menon V., O'Neil Brian J., Travers A. H., Yannopoulos D. (2010) Part 10: Acute Coronary Syndromes 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*, **122**: S787–S817.

Craig C. L., Marshall A. L., Sjostrom M., Bauman A. E., Booth M. L., Ainsworth B. E., and Oja P. (2003) International physical activity questionnaire: 12 country reliability and validity. *Medicine & science in sport & exercise*, **35**; 1381-1395.

Danchin N., Puymirat E., Aissaoui N., Adavane S., Durand E. (2010) Épidémiologie des syndromes coronaires aigus en France et en Europe ; Epidemiology of acute coronary syndromes in France and in Europe. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, **59** : S37-S41.

- Danesh (2000)** Méta analyse. *Circulation*, **102**:1082-1085.
- Davies M. J., Thomas A. C. (1985)** Plaque fissuring--the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina. *Br Heart J*, **53**: 363-373.
- De Gevigney G., Delahaye F., Roth O., Staat P. (2003)** Épidémiologie de l'infarctus du myocarde chez le sujet âgé. *Lettre Thrombolyse*, **38**:77-82.
- De Gevigney G., Ecochard R., Colin C., Rabilloud M., Excoffier S., Cao D., et al. (2000)** Characteristics, management and in-hospital mortality of acute myocardial infarction in the "real world" in France. *Alta Cardiol*, **55**:357-366.
- Defraigne J.O., Pincemail J. (2007)** Stress oxydant et antioxydants: mythes et réalités. *Rev Med Liege*, **62**.
- Deliconstantinos G., Villiotou V., Stavrides J. (1995)** Modulation of particulate nitric oxide synthase activity and peroxynitrite synthesis in cholesterol enriched endothelial cell membranes. *Biochem. Pharmacol.*, **11**: 1589-1600.
- Delpeuch, B. M. F. (2004).** La transition nutritionnelle, l'alimentation et les villes dans les pays en développement. *Cahiers Agricultures*, **13** : 23-30.
- Diabetes*, **46**: 14-18.
- Dobutovic B., Smiljanic K., Soskic S., Düngen H.D., Isenovic E.R. (2011)** Nitric oxide and its role in cardiovascular diseases, *The Open Nitric Oxide Journal*, **3**: 65-71.
- Doehner W., Landmesser, U. (2011)** Xanthine oxidase and uric acid in cardiovascular disease: clinical impact and therapeutic options. *Seminars in Nephrology*, **31**(5):433-440. *Drug Discovery Today : Disease Mechanisms*, **2** :25-31.
- Ducrocq C., Blanchard B., Pignatelli B., Ohshima H. (1999)** Peroxynitrite: an endogenous oxidizing and nitrating agent. *Cell. Mol. Life Sci. CMLS*, **55**: 1068-1077.
- Dusting G. J., Fennessy P., Yin Z. L., Gurevich V. (1998)** Nitric oxide in atherosclerosis: vascular protector or villain? *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, **25**: 34-41.
- Ekundayo O. J., Dell'Italia L., Sanders P. W., et al. (2010)** Association between hyperuricémie and incident Heart Failure among older adults: a propensity-matched study.
- El Aissaoui M. (2014)** L'hyperuricémie dans l'insuffisance cardiaque : prévalence, physiopathologie et implications cliniques. *Medecine humaine et pathologie*.<dumas-01114526>
- El Hassar Ch., Merzouk H., Merzouk S. A., Malti N., Meziane A., Narce M. (2015).** Long term use of angiotensin II receptor antagonists and calcium-channel antagonists in Algerian hypertensive patients: effects on metabolic and oxidative parameters. *Free radical biology & medicine*, **79**: 147-153.

El Rhazi, K. (2010). *Transition nutritionnelle, facteurs associés et émergence des maladies chroniques au Maroc: étude transversale en population générale adulte* (Doctoral dissertation, Bordeaux 2).

Ellman, G. L. (1959) Tissue sulfhydryl groups. *Archives of biochemistry and biophysics*, **82**, 70-77.

Elstner, E., Youngman, R. & Obwald, W. (1983) Superoxide dismutase. *Methods of enzymatic analysis*, **3** : 293-302.

European action on secondary prevention through intervention to reduce events (EUROASPIRE II). (2001) *Lancet*, **357**:995-1001.

Evans, J. L., Goldfine, I. D., Maddux, B. A., & Grodsky, G. M. (2002). Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocrine reviews*, **23** : 599-622.

Evans, W. J. (2000). Vitamin E, vitamin C, and exercise. *The American journal of clinical nutrition*, **72**:647-652.

Fabbrini E., Serafini M., Colic Baric I., Hazen S. L., and Klein S. (2014) Effect of Plasma Uric Acid on Antioxidant Capacity, Oxidative Stress, and Insulin Sensitivity in Obese Subjects. *Diabetes*, **63**:976–981.

Fahed Akl C., El-Hage-Sleiman Abdul-Karim M., Farhat T. I., and Nemer G. M. (2012) Diet, Genetics, and Disease: A Focus on the Middle East and North Africa Region. *Journal of Nutrition and Metabolism*, **19**.

Falconnet C., Carballo S., Roffi M, Keller P. F., Perrenoud J. J. (2009) Syndrome coronarien aigu : guidelines et spécificité gériatrique. *Rev Med Suisse*, **5**:1137-1147.

Falk E. (1985) Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation*, **71**: 699-708.

Falk E., Shah P. K., Fuster V. (1995) Coronary plaque disruption. *Circulation*, **92**: 657-671.

Fang , J. And Alderman M.H. (2000) Serum uric acid and cardiovascular mortality: The NHANES epidemiologic follow-up study, 1971-1992. *J. AM. Med. Assoc.*, **283**: 2404-2410.

Favier, A. (2003). Le stress oxydant. *L'actualité chimique*, **108**.

Finn A. V., Nakano M., Narula J., Kolodgie F. D., Virmani R. (2010) Concept of vulnerable/unstable plaque. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **30**: 1282-1292.

Fontaine O., Kulbertus H., Etienne A. M. (1996) Stress et cardiologie. Masson, Paris, 216 pp.

Fox K. F., Cowie M. R., Wood D. A. et al. (2001) Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. *Eur Heart J*, **22**:228-236.

- Framingham (2001)** Estimation du risque cardiovasculaire à 10 ans Score de Framingham. *JAMA*, **285** : 2486-2497.
- Fried, L. F., Shlipak, M. G., Crump, C., Kronmal, R. A., Bleyer, A. J., Gottdiener, J. S., ... & Newman, A. B. (2003).** Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and mortality in elderly individuals. *Journal of the American College of Cardiology*, **41** : 1364-1372.
- Fukai T., Folz R. J., Landmesser U., Harrison D. G. (2002)** Extracellular superoxide dismutase and cardiovascular disease, *Cardiovasc. Res.*, **55**: 239-249.
- Fukai T., Ushio-Fukai M. (2011)** Superoxide dismutases: role in redox signaling, vascular function, and diseases. *Antioxid. Redox Signal*, **15**: 1583-1606.
- Furukawa S., Fujita T., Shimabukuro M., Iwaki M., Yamada Y., Nakajima Y., et al. (2004)** Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest.***114**: 1752–1761.
- Fuster V., Badimon L., Badimon J. J., Chesebro J. H. (1992)** The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med*, **326** : 310-318.
- Fuster V., Kovacic J. C. (2014)** Acute coronary syndromes: pathology, diagnosis, genetics, prevention, and treatment. *Circ. Res.*, **114**: 1847-1851.
- Galan, P., Viteri, F., Bertrais, S., Czernichow, S., Faure, H., Arnaud, J., et al. (2005)** Serum concentrations of β -carotene, vitamins C and E, zinc and selenium are influenced by sex, age, diet, smoking status, alcohol consumption and corpulence in a general French adult population. *European journal of clinical nutrition*, **59** :1181-1190.
- Gammoudi I., Dandana A., Chahed H., Ferchichi S., Ernez S., Miled A. (2013)** Evaluation of oxidative stress among coronary patients, *Immuno Analyse Biologie Specialisee*, **28**: 39-42.
- Gardès-Albet, M. (2006).** Stress oxydant: Aspects physico-chimiques des espèces réactives de l'oxygène. *Ann. Pharm. Fr*, **64** : 365-372.
- Gillery P. (2006)** Stress oxydant et glycation des protéines au cours du diabète sucré Oxidative stress and protein glycation in diabetes mellitus. *Ann Biol Clin*, **64** : 309-314.
- Ginsberg . (2002)** *Circulation*, **106** :2137-2142.
- Go, A. S., Mozaffarian, D., Roger, V. L., et al., (2013)** Heart disease and stroke Statisticse 2013 update: a report from the American heart association. *Circulation*, **127** e6ee245.
- Goudable J., Favier A. (1997)** Radicaux libres oxygénés et antioxydants, *Nutr. Clin. Metabol.*, **11** : 115-120.
- Gouri A., Dekaken A., Bentorki A. A., Touaref A., Yekhlif A., Sekkache F. and Kouicem N., (2013).** Serum uric acid level and cardiovascular risks in hemodialysis patients: An Algerian cohort study. *Pakistan Journal of Biological sciences*, **16** (17) : 852-858.

- Gruetter, C. A., Barry, B. K., McNamara, D. B., Gruetter, D. Y., Kadowitz, P. J., & Ignarro, L. (1979).** Relaxation of bovine coronary artery and activation of coronary arterial guanylate cyclase by nitric oxide, nitroprusside and a carcinogenic nitrosoamine. *Journal of cyclic nucleotide research*, **5**: 211-224.
- Guevara I., Iwanejko J., Dembinska-Kiec A., Pankiewicz J., Wanat A., Anna P., Gola bek I., Bartus S., Malczewska-Malec M., Szczudlik A. (1998)** Determination of nitrite / nitrate in human biological material by the simple Griess reaction. *Clinica Chimica Acta*, **274**:177-188.
- Gutteridge, J. M., & Halliwell, B. (1993).** Invited review free radicals in disease processes: a compilation of cause and consequence. *Free radical research communications*, **19** :141-158.
- Guzik T. J., Korbust R., Adamek-Guzik T. (2003)** Nitric oxide and superoxide in inflammation and immune regulation, *J. Physiol. Pharmacol.*, **54**: 469-487.
- Haaranen S. (2003).** Does high plant feed magnesium and potassium protect healthy ruminants from atherosclerosis? *Pathophysiology*, **10**(1):1-6.
- Haase K., Schiele R., Wagner S., Fischer F., Burczyk U., Zahn R., et al. (2000)** In-hospital mortality of elderly patients with acute myocardial infarction: data from MITRA registry. *Clin Cardiol*, **23**:831-836.
- Haleng, J., Pincemail, J., Defraigne, J. O., Charlier, C., & Chapelle, J. P. (2007).** Le stress oxydant. *Revue Médicale de Liège*, **62** : 628-38.
- Hallstrom A., Cobb L., Johnson E., Copass M. (1990)** *Gissi II. Lancet*, **336** : 65-71.
- Hellerstein E. E. , Vitale J. J. , White P. L. , Hegsted D. M. , Zamcheck N. , Nakamura M. (1957)** Influence of dietary magnesium on cardiac and renal lesions on young rats fed an atherogenic diet. *J Exp Med*, **106**(5): 767-776.
- Hénaut L., Mentaverri R., Liabeuf S., Bargnoux A.S., Delanaye P., Cavalier É., Cristol J-P, Massy Z., Kamel S. (2015)** Mécanismes physiopathologiques impliqués dans le développement des calcifications vasculaires. *Annales de Biologie Clinique*, **73** : 271-287.
- Henrotin Y.E., Bruckner P., Pujol J.P.L. (2003)** The role of reactive oxygen species in homeostasis and degradation of cartilage, *Osteo Arthritis Cartil.*, **11**: 747-755.
- Higashi Y., Noma K., Yoshizumi M. & Kihara Y. (2009)** Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Circulation journal*, **73**: 411-418.
- Hill C., Laplanche A. (2003)** Tabagisme et mortalité : aspects épidémiologiques. *BEH*, **22-23** : 97-100.
- Hoieggen A., M.H. Alderman, S.E. Kjelden, S. Julius and R.B. Devereux et AL.(2004)** The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int.*, **65**: 1041-

1049.

Holtrop J. S., Stommel M., Corser W., Holmes-Rovner M. (2009) Predictors of Smoking Cessation and Relapse after Hospitalization for Acute Coronary Syndrome. *Journal of Hospital Medicine*, **4**: 1-9.

Holvoet P., Vanhaecke J., Janssens S., Van de Werf F., Collen A D. (1998) Oxidized LDL and Malondialdehyde-Modified LDL in Patients With Acute Coronary Syndromes and Stable Coronary Artery Disease. *Circulation*, **98**:1487-1494.

Hoppin A. G., Katz E. S., Kaplan L. M., Lauwers G. Y. (2006) Case records of the Massachusetts General Hospital. A 15- year-old girl with severe obesity. *N Engl J Med*. **355**: 1593–1602.

HPS Collaborative Group. (2002) Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*; **360**:7-22.

Hruby A., O'Donnell C. J., Jacques James P. F. Meigs J. B., Hoffman U., McKeown N. M. (2014) Magnesium Intake Is Inversely Associated With Coronary Artery Calcification: The Framingham Heart Study. *JACC: Cardiovascular Imaging*, **7**: 59-69.

Hu F B, Sigal R J, Rich-Edwards J W, Colditz G A, Solomon C G, Willett W C, Speizer F E, Manson J E. (1999) Walking compared with vigorous physical activity and risk of type 2 diabetes in women: a prospective study. *Jama*, **282**: 1433-1439.

Hulley, S., Grady, D., Bush, T., Furberg, C., Herrington, D., Riggs, B., & Vittinghoff, E. (1998). for the Heart, and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *Jama*, **280** : 605-613.

Hunziker P., Pfisterer M., Marsch S. (2003) Syndrome coronaire aigu: diagnostic et stratification des risques. *Forum Med Suisse*, **25** :580-584.

Husmann M., Keller M., Barton M. (2007) Artériopathies athérosclérotiques et monoxyde d'azote (NO): l'importance clinique d'une espérance de vie plus longue et l'obésité. *Forum Med Suisse*, **7**:1008–1011.

Ignarro, L. J. (1989). Endothelium-derived nitric oxide: actions and properties. *The FASEB Journal*, **3** :31-36.

Ignarro, L. J., Buga, G. M., Wood, K. S., Byrns, R. E., & Chaudhuri, G. (1987). Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **84** :9265-9269.

Ignarro, L. J., Lippton, H. O. W. A. R. D., Edwards, J. C., Baricos, W. H., Hyman, A. L.,

Kadowitz, P. J., & Gruetter, C. A. (1981) Mechanism of vascular smooth muscle relaxation by organic nitrates, nitrites, nitroprusside and nitric oxide: evidence for the involvement of S-nitrosothiols as active intermediates. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **218** : 739-749.

Imrie H., Abbas A. & Kearney M. (2010) Insulin resistance, lipotoxicity and endothelial dysfunction. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, **1801**: 320-326.

INSP (Institut National de Sante Publique). Projet TAHINA (Transition epidemiologique et impact sur la sante en Afrique du Nord), enquête nationale de sante (2005) (Contrat N°ICA3-CT-2002-10011).

INSP Institut national de santé publique. (2008) Project INCO MED TAHINA Alger. Synthèse enquête mortalité. P 18.

INSP. Mortalité générale. Projet TAHINA, (2002) Institut national de santé publique Alger. Algérie 2002:1–20.

Ishani, A., Nelson, D., Clothier, B., Schult, T., Nugent, S., Greer, N., ... & Ensrud, K. E. (2011). The magnitude of acute serum creatinine increase after cardiac surgery and the risk of chronic kidney disease, progression of kidney disease, and death. *Archives of internal medicine*, **171** : 226-233.

Jagota, S. & Dani, H. (1982) A new colorimetric technique for the estimation of vitamin C using Folin phenol reagent. *Analytical biochemistry*, **127**, 178-182.

Jernberg T., Lindahl B., Wallentin L. (2000) The combination of a continuous 12- lead ECG and troponin T. A valuable tool for risk stratification during the first 6 hours in patients with chest pain and a non-diagnostic ECG. *Eur Heart J*, **21**: 1464-1472.

Ji, L. L., & Fu, R. (1992). Responses of glutathione system and antioxidant enzymes to exhaustive exercise and hydroperoxide. *Journal of Applied Physiology*, **72** :549-554.

Johnson R. J., Kivlighn S. D., Kim Y. G., Suga and Fogo A. B.(1999) Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricémie in hypertension, cardiovascular disease and renal disease. *Am. J. Kidney Dis.*, **33**: 225-234.

Johnson, R. J. (2015). Why focus on uric acid?. *Current medical research and opinion*, **31**: 3-7.

Kaartinen M., van der Wal A. C., van der Loos C.M. et al. (1998) Mast cell infiltration in acute coronary syndromes: implications for plaque rupture. *J Am Coll Cardiol* , **32** : 606- 612.

Kang D.-H. and Ha S.-K. (2014). Uric Acid Puzzle: Dual Role as Anti-oxidant and Pro-oxidant.

Electrolyte Blood Press, **12**:1-6.

Kannel W. B., Castelli W. P., Gordon T., Mc Namara P. M. (1971) Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham study. *Ann Intern Med*; **74**:1-2.

Kaplan, G. A., & Keil, J. E. (1993). Socioeconomic factors and cardiovascular disease: a review of the literature. *Circulation*, **88** : 1973-1998.

Karaouzene N., Merzouk H., Aribi M., Merzouk S. A., Yahia Berrouiguet A., Tessier C., Narce M. (2011) Effects of the association of aging and obesity on lipids, lipoproteins and oxidative stress biomarkers: A comparison of older with young men. *J nutrition metabolism cardiovascular diseases*. **21**: 792-799.

Katz A. M. (2011) Physiology of the Heart. Structure of the heart and cardiac muscle, The heart as a muscular pump, P 3-16; 279-300

Kehrer, J. P. (1993). Free radicals as mediators of tissue injury and disease. Critical reviews in toxicology, **23**: 21-48.

Kehrer, J. P. (2000). The Haber–Weiss reaction and mechanisms of toxicity. *Toxicology*, **149** : 43-50.

Kimura H., Miura S., Shigematsu T., Ohkubo N., Tsuzuki Y., Kurose I., Higuchi H., Akiba Y., Hokari R., Hirokawa M., Serizawa H., Ishii H. (1997) Increased nitric oxide production and inducible nitric oxide synthase activity in colonic mucosa of patients with active ulcerative colitis and crohn's disease. *Dig. Dis. Sci.*, **42**: 1047-1054.

Kivimäki, M., Lawlor, D. A., Smith, G. D., Kouvonen, A., Virtanen, M., Elovainio, M., & Vahtera, J. (2007). Socioeconomic position, co-occurrence of behavior-related risk factors, and coronary heart disease: the Finnish Public Sector study. *American journal of public health*, **97** : 874-879.

Kivity S., Kopel E., Maor E., Abu-Bachar F., et al. (2013) Association of serum uric acid and cardiovascular disease in healthy adults. *Am J Cardiol.*, **111**(8):1146-1151.

Kobasa S., Maddi S.R., Kahn S. (1982) Hardiness and health: a prospective study. *J Pers Soc Psychol*, **42**: 168-177.

Kondo H., Takahashi M., Niki E. (1997) Peroxynitrite-induced hemolysis of human erythrocytes and its inhibition by antioxidants, *FEBS Lett.*, **413**: 236-238.

Koppenol W. H., Moreno J. J., Pryor W. A., Ischiropoulos H., and Beckman J. S. (1992) Peroxynitrite, a Cloaked Oxidant Formed by Nitric Oxide and Superoxide. *Chem. Res. Toxicol.*, **5**: 834-842.

- Krause, K. H. (2004).** Tissue distribution and putative physiological function of NOX family NADPH oxidases. *Japanese journal of infectious diseases*, **57** : 28-29.
- Kröncke, K. D., Fehsel, K., & Kolb-Bachofen, V. (1997).** Nitric oxide: cytotoxicity versus cytoprotection—how, why, when, and where?. *Nitric oxide*, **1** :107-120.
- Kumar A., Cannon C. P. (2009)** Acute Coronary Syndromes: Diagnosis and Management, Part I. *Mayo Clin Proc*, **84**: 917-938.
- l'American Diabetes Association. (2001) *JAMA*, **285** : 2486-2497.
- Landmesser U., Spiekermann U., Dikalov S., Tatge H., Wilke R., Kohler C., Harrison D.G., Hornig B., Drexler H. (2002)**Vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: role of xanthine-oxidase and extracellular superoxide dismutase, *Circulation*, **106** : 3073-3078.
- Larsson, S. C., Kumlin, M., Ingelman-Sundberg, M., & Wolk, A. (2004).** Dietary long-chain n-3 fatty acids for the prevention of cancer: a review of potential mechanisms. *The American journal of clinical nutrition*, **79** : 935-945.
- Laslett L. J., Alagona Jr., Clark B. A., et al., (2012)** The worldwide environment of cardiovascular disease: prevalence, diagnosis, therapy, and policy issues: a report from the American college of cardiology, *J. Am. Coll. Cardiol.* **60** : 1-49.
- Lizzerini P. E., Leopoldo Capecchi P., Selvi E., Lorenzini S., Bisogno S., Galeazzi M., Laghi Pasini F. (2007)** Hyperhomocysteinemia, inflammation and autoimmunity. *Autoimmunity Reviews*, **6**: 503–509.
- Lecerf J. M., Caussy C., Hankard R., Raynaud-Simon A. (2014)** Grandes lignes de la nutrition de l'adulte en bonne santé (et qui souhaite le rester) et au cours du cycle de la vie. *Revue Francophone Des Laboratoires*, 35-45.
- Lefèvre G., Laperche T. (2009)** Marqueurs biochimiques du syndrome coronarien aigu (SCA). *Revue Francophone Des Laboratoires*, **409**:51-57.
- Leverve, X. (2009).** Stress oxydant et antioxydants?. *Cahiers de nutrition et de diététique*, **44** : 219-224.
- Levine, R. L., Garland, D., Oliver, C. N., Amici, A., Climent, I., Lenz, A.-G., et al. (1990)** Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods in enzymology*, **186**, 464-478.
- Libby P. (2001)** Current Concepts of the Pathogenesis of the Acute Coronary Syndromes. *Circulation*. **104**: 365-372.
- Libby P. (1995)** Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation*, **91** : 2844-2850.

- Lilly S. M. and Wilensky R. L. (2011)** Emerging therapies for acute coronary syndromes. *Front.Pharmacol.*, **24** : 2- 61.
- Lim, S. S., Vos, T., Flaxman, A. D., Danaei, G., Shibuya, K., Adair-Rohani, H., et al. (2013)** A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The lancet*, **380**: 2224-2260.
- Lippi G., Montagnana, Franchini M., Favaloro E., Targher G. (2008)** The paradoxical relationship between serum uric acid and cardiovascular disease. *Clinica Chimica Acta*, **392**: 1-7.
- Liu H., Ma Z., Lee S.S. (2000)** Contribution of nitric oxide to the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in bile ducteligated rats. *Gastroenterology*, **118**: 937-944.
- Liu, Y., Fiskum, G., & Schubert, D. (2002).** Generation of reactive oxygen species by the mitochondrial electron transport chain. *Journal of neurochemistry*, **80** : 780-787.
- Lloyd-Jones D., Adams R. J., Brown T. M., et al. (2010)** Executive summary: heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. **121**:948-54.
- Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, et al. (2006)** Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet*, **367**:1747-1757.
- Lurati Buse G., Zellweger M. J., Scheidegger D., Seeberger M. D., Filipovic M. (2007)** La prévention des complications cardiaques dans le cadre des interventions de chirurgie extracardiaque. *Forum Med Suisse*, **7**:496–503.
- Lyras, L., Cairns, N. J., Jenner, A., Jenner, P., & Halliwell, B. (1997).** An assessment of oxidative damage to proteins, lipids, and DNA in brain from patients with Alzheimer's disease. *Journal of neurochemistry*, **68** : 2061-2069.
- Maire B, Lioret S, Gartner A, Delpeuch F. (2002)** Transition nutritionnelle et maladies chroniques non transmissibles liées a l'alimentation dans les pays en développement. *Sante*, **12** : 45-55.
- Maiuolo J., Oppedisano F., Gratteri S., Muscoli C., Mollace V. (2016)** Regulation of uric acid metabolism and excretion. *International Journal of Cardiology*, **213**: 8–14.
- Mallat Z., Tedgui A. (2004)** Apoptose et syndromes coronariens aigus, *Medecine/Sciences*, **20** : 298-303.
- Malti N., Merzouk H., Merzouk S. A., Loukidi B., Karaouzene N., Malti A., Narce M. (2014).** Oxidative stress and maternal obesity: Feto-placental unit interaction. *Placenta*, 1-6.
- Massion, P., Preiser, J. C., & Balligand, J. L. (2002).** Les espèces réactives de l'azote: bénéfiques ou délétères?. *Nutrition clinique et métabolisme*, **16** : 248-252.

- MatÉs, J. M., Pérez-Gómez, C., & De Castro, I. N. (1999).** Antioxidant enzymes and human diseases. *Clinical biochemistry*, **32** : 595-603.
- Mc Laughlin M., Cassel C. (1999)** Demography and epidemiology of cardiovascular disease in old age. *Clinical cardiology in the elderly*. 3-16.
- McIntyre M., Bohr D. F., Dominiczak A. F. (1999)** Endothelial function in hypertension: the role of superoxide anion, *Hypertension*, **34**: 539-545.
- McKelvey, W., & Kerr, N. H. (1988).** Differences in conformity among friends and strangers. *Psychological Reports*, **62** :759-762.
- Mediene-Benchekor S., Brousseau T., Richard F., Benhamamouch S., Amouyel P. (2001)** The ECTIM study group. Blood lipid concentrations and risk of myocardial infarction. *Lancet*, **358**:1064–5.
- Mehio Sibai, A., Nasreddine, L., Mokdad, A. H., Adra, N., Tabet, M., & Hwalla, N. (2010).** Nutrition transition and cardiovascular disease risk factors in Middle East and North Africa countries: reviewing the evidence. *Annals of Nutrition and Metabolism*, **57** : 193-203.
- Mehta R., Rathore S., Radford M., Wang Y., Krumholz H. (2001)** Acute myocardial infarction in elderly: differences by age. *J Am Coll Cardiol*, **38**:736-741.
- Meisinger C, Lowel H, Thorand B, Doring A. (2005)** Leisure time physical activity and the risk of type 2 diabetes in men and women from the general population. The MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. *Diabetologia*, **48**: 27-34.
- Méjean C., Droomers M., van der Schouw Y. T., Sluijs I., Czernichow S., Grobbee D. E., Bueno-de-Mesquita H. B., Beulens J. W.J. (2013)** The contribution of diet and lifestyle to socioeconomic inequalities in cardiovascular morbidity and mortality. *International Journal of Cardiology* , **168** : 5190–5195.
- Merkel M. (2004)** Homocysteine as a risk factor of cardiovascular disease. *International Congress Series*, **1262** : 376-379.
- Merriman, T. R. & Dalbeth, N. (2010)** Bases génétiques de l’hyperuricémie et de la goutte. *Revue du Rhumatisme monographies*, **77**, 328-334.
- Migdal C. & Serres M.. (2011)** Espèces réactives de l’oxygène et stress oxydant. *Synthèse Revues, Médecine/Sciences*, **27** : 405-412.
- Mizuno K., Satomura K., Miyamoto A. et al. (1992)** Angioscopic evaluation of coronary-artery thrombi in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, **326** : 287-291.

- Mocetti T., Malacrida R., Pasotti E., Sessa F., Genoni M., Barlera S., et al. (1997).** Epidemiologic variables and outcome of 1 972 young patients with acute myocardial infarction. Data from the GISSI-2 database. *Arch Intern Med*, **157**:865-869.
- Mohammed S. M., Amin I. A., Sabri Z. Z. (2012)** Nitric oxide, peroxynitrite and malondialdehyde levels as markers for nitrosative/oxidative stress in Iraqi patients with systemic lupus erythematosus, *Iraqi J. Pharm. Sci.*, **21**: 87-92.
- Moncada, S. R. M. J., Palmer, R. M. L., & Higgs, E. (1991).** Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacological reviews*, **43** :109-142.
- Montezano, A. C., Dulak-Lis, M., Tsiropoulou, S., Harvey, A., Briones, A. M., & Touyz, R. M. (2015).** Oxidative stress and human hypertension: vascular mechanisms, biomarkers, and novel therapies. *Canadian Journal of Cardiology*, **31** : 631-641.
- Morel O. (2006)** Futurs marqueurs des syndromes coronariens aigus. *Réalités Cardiologiques*, **214**.
- Morel, Y., & Barouki, R. (1999).** Repression of gene expression by oxidative stress. *Biochemical Journal*, **342** : 481-496.
- Morrow D. A., Rifai N., Antman E. M., Weiner D. L., McCabe C. H., Cannon C. P., Braunwald E. (1998)** C-Reactive Protein Is a Potent Predictor of Mortality Independently of and in Combination With Troponin T in Acute Coronary Syndromes: A TIMI 11A Substudy , *J Am Coll Cardiol*, **31**: 1460 –1465.
- Mozaffarian D., Benjamin E. J., Go A. S., Arnett D. K., Blaha M. J., et al., (2015)** On behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*.**131**:434–441.
- Nabel E. G., and Braunwald E. (2012)** A Tale of Coronary Artery Disease and Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. **366**:54-63.
- Nakbi A., Koubaa N., Ben Hamda K., Hammam S., Attia N., Boumiza R., Ben Farhat M., Hammami M., Miled A. (2011)** Association entre les param_ètres du stress oxydatif et les marqueurs de l'inflammation selon la gravit_e du syndrome coronaire aigu, *La Tunis. Medicale*, **89**: 621-626.
- Napoli C., Ignarro L.J. (2009)** Nitric oxide and pathogenic mechanisms involved in the development of vascular diseases. *Arch. Pharm. Res.*, **32**:1103-1108.
- Naseem K.M. (2005)** The role of nitric oxide in cardiovascular diseases. *Mol. Aspects Med.*, **26**: 33-65.

Neha U., ViBha U., paNkaj U. (2014) Progression of coronary artery disease (CAD) from stable angina (SA) towards myocardial infarction (MI): role of oxidative stress, *J. Clin. Diagnostic Res.*, **8**: 40-43.

Neve, J., & Pincemail, J. (2008). Antioxydants alimentaires: vitamines, oligoéléments et non-nutriments. *Aliments fonctionnels. Paris: Lavoisier*, 203-41.

Nomura, K., Hirotaka, I. M. A. I., Koumura, T., Kobayashi, T., & Nakagawa, Y. (2000). Mitochondrial phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase inhibits the release of cytochrome c from mitochondria by suppressing the peroxidation of cardiolipin in hypoglycaemia-induced apoptosis. *Biochemical Journal*, **351** :183-193.

Nourooz-Zadeh, J. (1999). Ferrous ion oxidation in presence of xylenol orange for detection of lipid hydroperoxides in plasma. *Methods in enzymology*, **300**, 58-62

Okado-Matsumoto, A., & Fridovich, I. (2001). Subcellular distribution of superoxide dismutases (SOD) in rat liver Cu, Zn-SOD in mitochondria. *Journal of Biological Chemistry*, **276** : 38388-38393.

Opie L. H. (2004) Heart Physiology: From Cell to Circulation. P 279.

Pacher P., Obrosova I. G., Mabley J. G., and Szabó C. (2005) Role of Nitrosative Stress and Peroxynitrite in the Pathogenesis of Diabetic Complications. Emerging New Therapeutical Strategies. *Curr Med Chem.*, **12**(3): 267–275.

Pacher P., Szabo C. (2006) Role of peroxynitrite in the pathogenesis of cardiovascular complications of diabetes, *Curr. Opin. Pharmacol.*, **6**: 136-141.

Packer, L., Weber, S. U., & Rimbach, G. (2001). Molecular aspects of α -tocotrienol antioxidant action and cell signalling. *The Journal of nutrition*, **131** : 369-373.

Paffenbarger et al. (1989) Sudden coronary death in the United States: 1980-1985. *Circulation*, **79**:756-765.

Pall M. L. (2013) The NO/ONOO-cycle as the central cause of heart failure, *Int. J. Mol. Sci.*, **14**: 22274-22330.

Pandolfi A., De Filippis E. A. (2007) Chronic hyperglycemia and nitric oxide bioavailability play a pivotal role in pro-atherogenic vascular modifications. *Genes Nutr.*, **2** :195-208.

Parks, D. A., Williams, T. K., & Beckman, J. S. (1988). Conversion of xanthine dehydrogenase to oxidase in ischemic rat intestine: a reevaluation. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, **254** :768-774.

Paul J.-L., Baudin B. (2009). Physiopathologie de l'athérosclérose et marqueurs précoces *Revue Francophone Des Laboratoires*, **409**.

- Peynet, J., Beaudoux, J. L., & Legrand, A. (2005).** Stress oxydant et athérosclérose. *Radicaux libres et stress oxydant. Lavoisier, Paris*, 312-351.
- Pincemail J., Defraigne J. O., Meurisse M., & Limet R. (1998).** Antioxydants et prévention des maladies cardiovasculaires 2 ème partie: la vitamine E. *Medi-Sphere*, **89**, 27-30.
- Poderoso J.J., Carreras M.C., Lisdero C., Riobo N., Schopfer F., Boveris A. (1996)** Nitric oxide inhibits electron transfer and increases superoxide radical production in rat heart mitochondria and submitochondrial particles, *Arch. Biochem. Biophys.*, **328**: 85-92.
- Poirier P. et Després J.-P.(2003)** Obésité et maladies cardiovasculaires. *Médecine Sciences*, **19** : 943-949.
- Powers, S. K., & Lennon, S. L. (1999).** Analysis of cellular responses to free radicals: focus on exercise and skeletal muscle. *Proceedings of the Nutrition Society*, **58** : 1025-1033.
- Qu X., Jin F., Hao Y., Li H., Tang T., Wang H., et al. (2013)** Magnesium and the risk of cardiovascular events: a meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One*, **8**:57720.
- Recio-Mayoral, A., Mason, J. C., Kaski, J. C., Rubens, M. B., Harari, O. A., & Camici, P. G. (2009).** Chronic inflammation and coronary microvascular dysfunction in patients without risk factors for coronary artery disease. *European heart journal*, **30** : 1837-1843.
- Rickenbacher (2001).** Insuffisance cardiaque: diagnostic. *Swiss Medical Forum*, **1/2** : 10 -14.
- Romdhane, H. B., Khaldi, R., Oueslati, A., & Skhiri, H. (2002).** Transition épidémiologique et transition alimentaire et nutritionnelle en Tunisie. *Options Méditerranéennes B*, **41**.
- Rossouw, J. E., Prentice, R. L., Manson, J. E., Wu, L., Barad, D., Barnabei, V. M., ... & Stefanick, M. L. (2007).** Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *Jama*, **297** : 1465-1477.
- Rugulies, R. (2002).** Depression as a predictor for coronary heart disease: a review and meta-analysis1 1The full text of this article is available via AJPM Online at www.ajpm-online.net. *American journal of preventive medicine*, **23** : 51-61.
- Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, Lucia A. (2016).** Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med*; **4**(13):256.
- Santopinto, J. J., Fox, K. A., Goldberg, R. J., Budaj, A., Pinerio, G., Avezum, A., ... & Gurfinkel, E. P. (2003).** Creatinine clearance and adverse hospital outcomes in patients with acute coronary syndromes: findings from the global registry of acute coronary events (GRACE). *Heart*, **89**:1003-1008.
- Sanz-Cameno P., Medina J., Garcia-Buey L., Garcia-Sanchez A., Borque M. J., Martin-Vilchez S., Gamallo C., Jones E. A., Moreno-Otero R. (2002)** Enhanced intrahepatic inducible nitric oxide synthase expression and nitrotyrosine accumulation in primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis. *J. Hepatol.*, **37**: 723-729.

- Schrammel A., Gorren A. C. F., Schmidt K., Pfeiffer S., Mayer B. (2003)** S-nitrosation of glutathione by nitric oxide, peroxynitrite, and NO/O_2 , *Free Radic. Biol. Med.*, **34**: 1078-1088.
- Serafini M. & Del Rio D. (2004)** Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: is the total antioxidant capacity the right tool? *Redox report*, **9** : 145-152.
- Skulachev, V. P. (1998).** Cytochrome c in the apoptotic and antioxidant cascades. *FEBS letters*, **423** : 275-280.
- Squadrito G. L., Pryor W. A. (1998)** Oxidative chemistry of nitric oxide: the roles of superoxide, peroxynitrite, and carbon dioxide, *Free Radic. Biol. Med.*, **25**: 392-403.
- Stahl W. and Sies H. (1997)** Antioxidant Defense: Utamins E and C and Carotenoids
Stary, Américan Heart Association Committee on Vascular Lésions of the Concil on Arteriosclerosis.
- Sturtz, L. A., Diekert, K., Jensen, L. T., Lill, R., & Culotta, V. C. (2001).** A fraction of yeast cu, zn-superoxide dismutase and its metallochaperone, ccs, localize to the intermembrane space of mitochondria a physiological role for sod1 in guarding against mitochondrial oxidative damage. *Journal of Biological Chemistry*, **276** : 38084-38089.
- Swynghedauw B.** L'insuffisance coronarienne, maladie héréditaire? *Cardinale* 2003; **15**:4-7.
- Szabo C., Ischiropoulos H., Radi R., (2007)** Peroxynitrite: biochemistry, pathophysiology and development of therapeutics, *Nat. Reviews/Drug Discov.*, **6**: 663-680.
- Tang L, Wang H, Ziolo M. (2014)** Targeting NOS as a therapeutic approach for heart failure. *J pharm Therapeutic*, **142**(3):306-15.
- Temple, N. J. (2000).** Antioxidants and disease: more questions than answers. *Nutrition research*, **20** : 449-459.
- Thannickal, V. J., & Fanburg, B. L. (2000).** Reactive oxygen species in cell signaling. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, **279**: 1005-1028.
- The WHO (World Health Organization) MONICA project. (1994)** Ecological analysis of the association between mortality and major risk factors of cardiovascular disease. *Int J Epidemiol*, **23**:505–516.
- The World Health Report 2002:** Reducing risks, promoting healthy life. World Health Organization.
- Therond, P. (2006).** Dommages créés aux biomolécules (lipides, protéines, ADN) par le stress oxydant. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, **64** : 383-389.

- Thompson, S. G., Kienast, J., Pyke, S. D., Haverkate, F., & van de Loo, J. C. (1995).** Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *New England Journal of Medicine*, **332**: 635-641.
- Toss H., Lindahl B., Siegbahn A., Wallentin L. (1997)** Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during instability in coronary artery disease. *Circulation*, **96**: 4204-4210.
- Tsinalis, D. & Binet, I. (2006)** Appréciation de la fonction rénale: créatininémie, urée et filtration glomérulaire. *Proceedings of the Forum Med (Suisse)*, 414-419.
- Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A, (1994)** for the WHOMONICA Project. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project: registration procedures, event rates, and case fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation*, **90**: 583-612.
- UK Prospective Diabetes Study Group. (1998)** Tight blood pressure control and risk macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *BMJ*; **317**:703-13.
- Varga Z. V., Giricz Z., Liaudet L., Hasko G., Ferdinandy P., Pacher P. (2014)** Interplay of oxidative, nitrosative/nitrative stress, inflammation, cell death and autophagy in diabetic cardiomyopathy (abstract), *Biochim. Biophys. Acta.*, **1852**: 232-242.
- Vasquez-Vivar J., Kalyanaraman B., Martasek P., Hogg N., Siler Masters B.S., Karoui H., Tordo P., Pritchard K. A. (1998)** Superoxide generation by endothelial nitric oxide synthase: the influence of cofactors, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **95**: 9220-9225.
- Vasquez-Vivar J., Martasek P., Whitsett J., Joseph J., Kalyanaraman B. (2002)** The ratio between tetrahydrobiopterin and oxidized tetrahydrobiopterin analogues controls superoxide release from endothelial nitric oxide synthase: an EPR spin trapping study, *Biochem. J.*, **362**: 733-739.
- Vincent, H. K. & Taylor, A. G. (2006)** Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. *International journal of obesity*, **30**, 400-418.
- Wang H., Tan H., Yang F. (2005)** Mechanisms in homocysteine-induced vascular disease.
- Wannamethee, S. G., Shaper, A. G., & Perry, I. J. (1997).** Serum creatinine concentration and risk of cardiovascular disease. *Stroke*, **28** : 557-563.
- Weiner I. David, Mitch William E. and Sands Jeff M. (2015).** Urea and Ammonia Metabolism and the Control of Renal Nitrogen Excretion. *Clin J Am Soc Nephrol*, **10**: 1444-1458.
- Who, J. & Consultation, F. E. (2003)** Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. *World Health Organ Tech Rep Ser*, **916**.

Winkleby, M. A., Jatulis, D. E., Frank, E., & Fortmann, S. P. (1992). Socioeconomic status and health: how education, income, and occupation contribute to risk factors for cardiovascular disease. *American journal of public health*, **82** : 816-820.

Woo S K, Dong-Hyun L, Ho-Joong Y (2013). Calcium-phosphorus product concentration is risk factor of coronary artery disease in metabolic syndrome. *Atherosclerosis* , **229**: 253-257.

World Health Organization. (2011) Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. Geneva.

Young V. R., El-Khoury A. E., Raguso C. A., Forslund A. H. & Hambraeus L. (2000) Rates of urea production and hydrolysis and leucine oxidation change linearly over widely varying protein intakes in healthy adults. *J. Nutr.*, **130**: 761-766.

Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Dans T., Avezum A., Lanas F., et al. (2004) Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEARTstudy): case-control study. *Lancet*, **364**:937–952.

Yusuf S., Reddy S., Ôunpuu S., Anand S. (2001) Global burden of cardiovascular diseases. Part II: Variations in cardiovascular disease by specific ethnic groups and geographic regions and prevention strategies. *Circulation*, **104**:2855-2864.

Zaman, Z., Fielden, P. & Frost, P. G. (1993) Simultaneous determination of vitamins A and E and carotenoids in plasma by reversed-phase HPLC in elderly and younger subjects. *Clinical chemistry*, **39**, 2229-2234.

Zeng Q., Chen C., Sun X. N., Ye Z. Y., Ma L. H., Wu Z. H., Chen L., Li Y. Z., Wang Y., Xu, Y. (2010) Biomarkers for the Prediction of Major Adverse Cardiovascular Events in Patients with Acute Coronary Syndrome. *The Anatomical Record*, **293**:1512-1518.

Annexes

Tlemcen le.....

CONSENTEMENT ECLAIRE

Mr.....

...

Mme.....

Né(e) le.....à.....

Demeurant à.....

J'autorise Melle GHEDDOUCHI Sabah:

- 1- à me recruter en tant que sujet atteint d'un Syndrome coronarien aigu
- 2- à effectuer des prélèvements sanguins périphériques
- 3- à me faire une enquête socioéconomique et nutritionnelle
- 4- à publier et à communiquer les résultats obtenus.

Signature de l'intéressé

Fiche de renseignements

N° du patient Date :

Code :

Nom : Prénom :

Sexe : Féminin Masculin

Age : Poids : kg. Taille: cm

Tour de taille cm

IMC Kg/m²

- **TA (Systolique/Diastolique):**
- **Associations pathologiques:** Diabète , HTA , dysthyroïdie , dyslipidémie, Autres
(.....).
- **Antécédents pathologiques :** IDM

✓ **Antécédents familiaux :** Obésité, DNID, HTA, autres (.....).

▪ **Contraceptifs oraux :** Oui (depuis : ans), Non.

▪ **Autres traitements :**

▪ **Traitement après admission :**

- Beta-bloquant
- Anti-agrégant
- Statine
- IEC
- Contrôle des facteurs de
risque

**Enquête sur les variables socio-économiques
Et Caractéristiques démographiques**

▪ **Emploi:**

Travailleur instable Enseignant Commerçant Ouvrier
Cadre moyen Artisan Autre

▪ **Situation matrimoniale:** Célibataire Mariée Divorcé(e) Veuf (ve)

▪ **Taille de ménage :**

≤ 3 Personnes 4-6 Personnes 8 Personnes

▪ **Niveau d'instruction :**

Analphabète Moyen Supérieur
 Primaire Secondaire

▪ **Habitat :**

Immeuble , Maison semi-collective Villa , Maison en ruine , Bâche

▪ **Milieu de vie :** Rural Urbain

▪ **Revenu global de la famille :**

Faible Moyen Elevé

▪ **Tabagisme :**

Tabagisme passif
 Tabagisme actif
 tous les jours parfois jamais

▪ **Alcool :**

oui

non

Etat psychologique du patient : Gaieté Anxiété Dépression
 Ennui Stress Dégout Autres

▪ **Observations :**

-.....

-.....

-.....

Tableau A1 : Questionnaire de fréquence de consommation

Aliments	Nombre de fois semaine	Quantité /J	Observations
Maïs Pâtes Riz			
Pain Gâteaux Pâtisserie			
Laits Fromage Yaourt			
Œufs			
Beurre Huile d'olive Huile de tournesol			
Agneau Volaille			
Abats			
Poissons			
Charcuterie, salaison (Merguez, saucisse, Pâté)			
Crustacés et mollusques			
Légumes secs Légumes verts Macédoine			
Soupes			
Fruits			
Graines oléagineuse			
Chocolats Confiture Miel			

Bonbons			
Eau Tisane Café Thé Limonade Jus			
Condiments et sauces Cube pour bouillon Ketchup Mayonnaise- Moutarde Sauce béchamel Sauce tomate			

Tableau A2 : Questionnaire d'activité physique et de la sédentarité.

Nom :

Prénom :

Types d'activités	heures
Sommeil, sieste, repos en position allongée.	
En position assise : repos, TV, microordinateur, jeux vidéo, lecture écriture, transport, repas...	
En position debout : toilette, petits déplacements dans la maison, achat, travail laboratoire, vente, conduite d'engins...	
Activités professionnelles debout d'intensité moyenne (industrie chimique, industrie des machines....)	
Marche, jardinage, activités professionnelles d'intensité élevée (maçonnerie, platerie, réparation auto)	
Sport, activités professionnelles intenses (terrassment, travaux forestier....)	