

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة أبي بكر بلقايد- تلمسان

Université Aboubakr Belkaïd- Tlemcen –

FACULTE SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE, SCIENCES DE LA TERRE ET DE
L'UNIVERS

Département de Biologie



THESE

Présentée pour l'obtention du grade de **DOCTEUR EN SCIENCES**

En : Biologie

Spécialité : Physiologie et Biochimie de la Nutrition

Par : YUCEF Amina ép. ROSTANE

Sujet

**Évaluation du statut oxydant/antioxydant et des altérations
métaboliques chez les patients présentant un épisode aigu
d'infarctus du myocarde**

Soutenue publiquement, le 16 / 12 / 2021 , devant le jury composé de :

Mme MOKHTARI Nassima	Professeur	Univ. Tlemcen	Président
Mme MERZOUK Hafida	Professeur	Univ. Tlemcen	Directeur de thèse
Mme SAKER Meriem	Professeur	Univ. Tlemcen	Examineur
Mme BOUKORTT Farida	Professeur	Univ. Oran	Examineur
Mme ZAHZEH Touria	Professeur	Univ. SBA	Examineur

Année universitaire : 2021-2022

REMERCIEMENTS



En tout premier lieu, je remercie ALLAH, le tout puissant et miséricordieux, de m'avoir donné le courage, la force et la patience d'achever ce modeste travail.

A ma directrice de thèse : Professeur MERZOUK Hafida

Je tiens à lui exprimer toute ma gratitude et mes vifs remerciements pour la confiance et la patience dont elle a fait preuve à mon égard.

Son apport a été considérable, de par sa disponibilité constante, ses conseils judicieux et ses remarques constructives. Cette thèse n'aurait jamais pu voir le jour sans sa bienveillance.

Au-delà de son encadrement, j'ai amplement apprécié ses qualités humaines, sa sensibilité et son dévouement pour son travail.

Ces quelques lignes ne seront jamais suffisantes pour la remercier et lui témoigner toute mon estime et ma reconnaissance qu'elle mérite et le profond respect que je lui dois.

A la présidente de jury : Professeur MOKHTARI Nassima

Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury de thèse. Avec toute ma profonde et respectueuse reconnaissance.

Aux honorables membres de jury

Mme SAKER Meriem, Professeur à l'université de Tlemcen

Mme BOUKORTT Farida, Professeur à l'université d'Oran

Mme ZAHZEH Touria, Professeur à l'université de SBA

Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter de siéger à ce jury de thèse. Avec toute ma profonde et respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le professeur MERZOUK Sid Ahmed

Je tiens à lui exprimer toute ma gratitude pour l'aide précieuse qu'il m'a apportée pour la réalisation de l'analyse statistique des données de cette thèse.

Aux membres du laboratoire PPABIONUT

Merci pour leur accueil chaleureux, leur amabilité et l'aide que j'ai reçu pour la réalisation de la partie expérimentale, laquelle s'est déroulée dans une très bonne ambiance.

A l'ensemble des équipes médicales et paramédicales du service de cardiologie du CHU de Tlemcen

Merci pour leur accueil chaleureux et leur collaboration fructueuse.

A tous les patients et volontaires sains

Merci d'avoir eu la gentillesse d'accepter de participer à cette étude. Que Dieu les protège.



Je dédie ce modeste travail de thèse

A mes très chers parents

Les êtres les plus chers dans ma vie, mes sources de tendresse et de force. Leurs prières et leur bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien ce travail. Ils m'ont toujours donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance. Ils m'ont appris le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité. Aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, ma gratitude, ma considération et l'amour éternel que je leur porte pour tous les sacrifices qu'ils n'ont cessé de me donner depuis ma naissance. Que Dieu, le tout puissant, les protège et les accorde santé, longue vie et bonheur...

A mes chers frères et leur épouse

Qui m'ont chaleureusement supporté et encouragé tout au long de mon parcours.

A ma belle famille

Merci pour leur encouragement et leur soutien.

A mon très cher mari

Merci de m'avoir épaulé dans les instants les plus difficiles. Qu'Allah nous garde à jamais unis dans la joie et la prospérité.

A mes adorables enfants Mohammed et Manel

Ma raison de vivre et ma source de bonheur, que Dieu les protège.

Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce projet soit possible...

Résumé :

L'infarctus du myocarde (IDM) est l'une des principales causes de mortalité et d'invalidité dans le monde. Ce syndrome coronarien aigu fait référence à une pathologie multifactorielle secondaire à la conjonction de plusieurs facteurs de risques cardiovasculaires et nombreux troubles métaboliques. Le stress oxydant est aussi un facteur crucial impliqué dans la pathogénèse de l'IDM.

En vue de mettre en exergue les facteurs pouvant concourir à la survenue et à la progression de cette pathologie, nous avons mené notre étude, cas-témoin, chez les patients hospitalisés avec un épisode aigu d'infarctus du myocarde au niveau du service de cardiologie du CHU de Tlemcen.

Notre étude a montré un statut socioéconomique défavorable et une forte représentation des facteurs de risque cardiovasculaire pour l'ensemble des patients. Les explorations biochimiques ont mis en évidence une perturbation de l'homéostasie des métabolismes lipidiques et lipoprotéiques, soit une augmentation des concentrations du CT, TG et LDL-C ainsi qu'une diminution concomitante des HDL-C, suggérant ainsi un profil lipidique athérogène chez ces patients. De plus, chez ces patients, une forte élévation du taux sérique d'acide urique est notée, marqueur de l'ischémie tissulaire et de l'infarctus du myocarde.

Notre étude a aussi démontré l'existence d'un état de stress oxydatif marqué par une augmentation significative du niveau de marqueurs oxydatifs notamment le malondialdéhyde, les protéines carbonylées, l'oxyde nitrique et les radicaux superoxydes chez les patients atteints d'IDM. Parallèlement, il y avait une altération des défenses antioxydantes tels que le glutathion, la catalase et la vitamine C. L'ampleur du déséquilibre lipidique et celui du statut oxydant/antioxydant est plus marquée chez les patients avec STEMI, en comparaison avec ceux atteints de NSTEMI, très probablement en raison de l'occlusion supérieure de leurs artères coronaires. En conclusion, cette étude permet la connaissance des mécanismes responsables des lésions myocardiques lors d'une ischémie, ce qui constitue l'une des avancées importantes dans la compréhension de la physiopathologie de l'IDM dans la perspective d'une meilleure prise en charge des personnes atteintes et d'une amélioration des conduites thérapeutiques.

Mots clés : Infarctus du Myocarde, stress oxydant, altérations métaboliques, profil lipidique, acide urique.

Abstract:

Acute myocardial infarction (AMI) is one of the leading causes of death and disability worldwide. This acute coronary syndrome refers to a multifactorial pathology secondary to the conjunction of several cardiovascular risk factors and numerous metabolic disorders. Oxidative stress is also a crucial factor involved in the pathogenesis of AMI. In order to highlight the factors that may contribute to the onset and progression of this pathology, we conducted a case-control study in patients hospitalized with an acute episode of myocardial infarction at the cardiology department of Tlemcen University Hospital. Our study showed an unfavorable socioeconomic status and a strong representation of cardiovascular risk factors for all of patients. Biochemical investigations revealed a disturbance of the homeostasis of lipid and lipoprotein metabolisms such as an increase in the concentrations of TC, TG and LDL-C with a concomitant decrease in HDL-C, suggesting an atherogenic lipid profile in patients. The present study also revealed a marked increase in serum uric acid levels in patients as a marker for tissue ischemia and myocardial infarction. Our study also demonstrated the existence of a state of oxidative stress marked by a significant increase in the level of oxidative markers including malondialdehyde, carbonylated proteins, nitric oxide and superoxide radicals in patients with AMI. At the same time, there was an alteration of antioxidant defenses such as glutathione, catalase and vitamin C. The extent of the lipid imbalance and that of the oxidant / antioxidant status is notably more marked in patients with STEMI, in comparison with those affected with NSTEMI, most likely due to the superior occlusion of their coronary arteries and the expansion of myocardial injury. In conclusion, this study provides insight into the mechanisms responsible for myocardial damage during ischemia, which is one of the important advances in understanding the pathophysiology of AMI with a view to provide a better care for patients and enhance therapeutic behavior.

Keywords: Acute myocardial infarction, oxidative stress, metabolic alterations, lipid profile, uric acid.

الملخص

احتشاء عضلة القلب الحاد هو أحد الأسباب الرئيسية للوفاة والعجز في جميع أنحاء العالم. تشير متلازمة الشريان التاجي الحادة إلى مرض متعدد العوامل ثانوي لاقتتران العديد من عوامل الخطر القلبية الوعائية والإضرابات الأيضية. يعد الإجهاد التأكسدي أيضا عاملا حاسما في ظهور هذا المرض.

من أجل تسليط الضوء على العوامل التي قد تشارك في التسبب في ظهور هذه الحالة المرضية وتطورها، أجرينا دراسة على المرضى الذين يعانون من نوبة حادة من احتشاء عضلة القلب على مستوى قسم أمراض القلب بالمستشفى الجامعي بتلمسان. أظهرت دراستنا حالة اجتماعية اقتصادية غير مواتية وانتشارا ملحوظا لعوامل الخطر القلبية الوعائية لجميع المرضى كما كشفت التحقيقات البيوكيميائية عن حدوث خلل في توازن التمثيل الغذائي للدهون والبروتين الدهني من خلال زيادة تركيزات الكوليسترول، الدهون قليلة الكثافة والدهون الثلاثية إضافة إلى انخفاض الدهون عالية الكثافة مما يشير إلى وجود حالة دهنية معبرة عن الإصابة بتصلب الشرايين لدى المرضى. كما كشفت الدراسة أيضا عن زيادة ملحوظة في مستويات حمض اليوريك في الدم لدى المرضى، معبرا عن نقص تروية الأنسجة واحتشاء عضلة القلب.

أظهرت دراستنا أيضا وجود حالة من الإجهاد التأكسدي تتميز بزيادة كبيرة في مستوى علامات الأوكسدة بما في ذلك البروتينات الكربونية، المالنديهيد، أكسيد النيتريك وجذور الأوكسيد الفائق لدى المرضى. في الوقت نفسه، كان هناك نقص في الدفاعات المضادة للأوكسدة مثل الجلوتاثيون والكتالاز وفيتامين سي.

كان مدى عدم توازن الدهون وحالة الأوكسدة / مضادات الأوكسدة أكثر وضوحًا لدى المرضى الذين يعانون من احتشاء عضلة القلب الحاد المقترن بارتفاع جزء ST على مستوى تخطيط القلب، على الأرجح، نتيجة الانسداد الفائق للشرايين التاجية لديهم وبسبب توسع أكبر لإصابة عضلة القلب. في الخاتمة، قدمت هذه الدراسة نظرة وجيزة عن الآليات المسؤولة عن تلف عضلة القلب أثناء الإصابة بنقص التروية، والذي يعد أحد التطورات المهمة في فهم الفيزيولوجيا المرضية بهدف توفير رعاية أفضل للمرضى وتعزيز السلوك العلاجي.

الكلمات المفتاحية: احتشاء عضلة القلب الحاد، الإجهاد التأكسدي، التغيرات الأيضية، الدهون، حمض اليوريك

LISTE ES TABLEAUX

Tableau 1: Caractéristiques démographiques et cliniques des groupes d'étude.....	52
Tableau 2: Facteurs socio-économiques des patients comparés aux témoins.....	55
Tableau 3: Répartition des patients des deux groupes selon le nombre de facteurs de risque	56
Tableau 4: Répartition des facteurs de risques au sein des deux groupes de patients	57
Tableau 5: Corrélacion entre la troponine et les marqueurs oxydants dans le groupe STEMI	68
Tableau 6: Corrélacion entre troponine et les marqueurs oxydants dans le groupe NSTEMI	68

Tableaux en Annexe

Tableau A1 : Paramètres Biochimiques chez les patients ayant IDM et leurs témoins.....	118
Tableau A2 : Marqueurs oxydants chez les patients ayant IDM et leurs témoins.....	119
Tableau A3 : Marqueurs antioxydants chez les patients ayant IDM et leurs témoins.....	119

LISTE DES FIGURES

Figure 1: 10 principales causes de mortalité dans le monde	7
Figure 2: Physiopathologie de l'IDM.....	9
Figure 3 : De la plaque vulnérable à la rupture.	9
Figure 4: Représentation schématique synoptique de la pathogenèse de l'IDM.	10
Figure 5: Classification nosologique des syndromes coronariens aigus.	12
Figure 6 : Profil évolutif dans le temps des taux sanguins des différents marqueurs cardiaques d'ischémie.	19
Figure 7: Rôle du système ROS dans le cœur dans la physiologie et la pathologie.	22
Figure 8: Aperçu schématique des interrelations entre les ROS /RNS les plus pertinentes qui affectent la paroi vasculaire.....	25
Figure 9: Les principales sources de ROS et RNS dans le système cardiovasculaire.....	26
Figure 10: Réactions de peroxydation lipidique	30
Figure 11: Cascade radicalaire et les niveaux d'action de certains antioxydants	31
Figure 12: Dysfonction endothélial et développement de lésions vasculaires.....	37
Figure 13 : Évolution de la plaque d'athérosclérose sous l'action des ROS.....	39
Figure 14 : Rôle du stress oxydatif et de la défense antioxydante dans le cœur suite à une ischémie/reperfusion	40
Figure 15: Schéma récapitulatif des mécanismes potentiels des lésions d'ischémie/reperfusion myocardique.....	41
Figure 16 : Génération des ROS sous ischémie-reperfusion, au cours de l'IDM	42
Figure 17: Répartition des patients selon la tranche d'âge.	53
Figure 18 : Répartition des patients selon le sexe.	53
Figure 19 : Répartition des patients selon le type d'IDM.	54
Figure 20 : Répartition des patients des deux groupes selon le nombre de facteurs de risque	56
Figure 21 : Teneurs plasmatiques en cholestérol et en triglycérides chez les patients avec IDM et leurs témoins.....	59
Figure 22 : Teneurs lipoprotéiques en HDL-C et LDL-C chez les patients avec IDM et leurs témoins.	60
Figure 23 : Rapports d'athérogénicité chez les patients avec IDM et leurs témoins.	61

Figure 24 : Teneur plasmatique en acide urique chez les patients avec IDM et leurs témoins.	62
Figure 25 : Teneurs plasmatiques en monoxyde d'azote et érythrocytaires en anion superoxyde chez les patients avec IDM et leurs témoins.	63
Figure 26 : Teneurs érythrocytaires en MDA et PC chez les patients avec IDM et leurs témoins.	64
Figure 27 : Teneurs érythrocytaires en catalase et GSH réduit chez les patients avec IDM et leurs témoins.	66
Figure 28 : Teneurs plasmatiques en vitamine C chez les patients avec IDM et leurs témoins	67

LISTE DES ABREVIATIONS

- ACC** : American College of Cardiology
- ADN** : Acide désoxyribonucléique
- ADP** : Adénosine diphosphate
- AGPI** : Acides gras polyinsaturés
- AHA** : American Heart Association
- ASAT** : Aspartate Aminotransférase
- ATP** : Adénosine triphosphate
- CK-MB** : Créatine Kinase de type MB
- CML** : Cellules musculaires lisses
- CRP** : Protéine C-réactive
- CSF** : Facteur de stimulation des colonies de macrophages
- CT** : Cholestérol total
- ECG** : Electrocardiogramme
- EDTA** : Acide éthylène diamine tétra acétique
- ESC** : Société européenne de cardiologie
- ETC** : Chaînes de transport d'électrons
- FDRCV** : Facteur de risque cardiovasculaire
- GPx** : Glutathion peroxydase
- GR** : Glutathion réductase
- GSH** : Glutathion réduit
- GSSG** : Glutathion disulfure
- H₂O₂** : Peroxyde d'hydrogène
- HDL-C** : High Density Lipoprotein -Cholesterol
- HNE** : Hydroxynonenal
- HTA** : Hypertension Artérielle
- IDM** : infarctus du myocarde
- IEC** : Inhibiteur Enzyme de conversion
- IMC** : Indice de Masse Corporelle
- LDH** : Lactate Déhydrogénase
- LDL-C** : Low Density Lipoprotein- Cholesterol
- LDL-Ox** : LDL oxydé

LOX : Lipoxygénase
LPL : Lipoprotéine lipase
MCV : Maladies cardiovasculaires
MDA : Malondialdéhyde
MHD : Mesures hygiéno-diététiques
MMT : Métalloprotéase matricielles
MPO : Myéloperoxydase
NADPH : Nicotinamide adénine diphosphate réduit
NO: Monoxide d'azote (ou oxyde nitrique)
NOS : Oxyde nitrique synthase
NOX : NADPH oxydoréductase
NSTEMI : Non ST segment elevation myocardial infraction
O₂^{•-} : Anion superoxyde
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OONO⁻ : Peroxynitrite
PAD : Pression artérielle diastolique
PAS : Pression artérielle systolique
PC : Protéine carbonylée
RCV : Risque cardiovasculaire
RNS : Reactive nitrogen species (espèces réactives à l'azote)
ROS : Reactive oxygen species (espèces réactives à l'oxygène)
SCA : Syndrome Coronarien Aigu
SOD : Superoxyde dismutase
SPSS : Statistical Package for the Social Sciences
STEME : ST segment elevation myocardial infraction
TBARS : Thiobarbituric acid reactive substances
TG : Triglycérides
Tnc : Troponine cardiaque
TnIc : Troponine I cardiaque
WHF : World Heart Federation
XOR : Xanthine oxydoréductase

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION GENERALE.....	1
-----------------------------------	----------

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I : Aperçu global sur l'infarctus du myocarde

1. Définitions.....	6
2. Épidémiologie	7
3. Physiopathologie.....	8
4. Aspects nosologiques : classification.....	11
5. Étiologies.....	12
6. Facteurs de risque cardiovasculaire.....	13
7. Critères de diagnostic.....	17
8. Prise en charge thérapeutique de l'infarctus du myocarde.....	20

CHAPITRE II : Aperçu global sur le stress oxydatif dans le système cardiovasculaire

1. Définition.....	21
2. Concept de l'homéostasie oxydative	21
3. Principaux composants pro oxydants.....	22
4. Sources potentielles de génération de ROS dans le cœur.....	25
5. Effets moléculaires du stress oxydatif.....	29
6. Régulation du stress oxydatif par les systèmes antioxydants.....	31

CHAPITRE III : Lien entre le stress oxydant et l'infarctus du myocarde

1. Le rôle et la valeur du stress oxydant dans la pathogenèse de l'IDM.....	35
2. Implication du stress oxydant dans l'athérosclérose.....	35
3. Stress oxydatif dans l'infarctus du myocarde et les lésions d'ischémie-reperfusion.....	39

PARTIE PRATIQUE

MATERIELS ET METHODES

1. Type de l'étude.....	45
2. Population de l'étude.....	45
3. Outils de recueil des données de l'étude.....	45
4. Prélèvements sanguins.....	47
5. Analyses biochimiques.....	47
5.1. Profile lipidique.....	47
5.1.1. Séparation des lipoprotéines	47
5.1.2. Dosage du cholestérol total.....	47
5.1.3. Dosage des triglycérides.....	48
5.2. Dosage de l'acide urique sérique.....	48
6. Détermination des marqueurs du statut oxydant.....	48
6.1. Dosage de l'anion superoxyde.....	48
6.2. Dosage du monoxyde d'azote.....	48

6.3. Dosage du malondialdéhyde.....	49
6.4. Dosage des protéines carbonylées.....	49
7. Détermination des marqueurs du statut antioxydant.....	50
7.1. Détermination de l'activité de la catalase.....	50
7.2. Dosage du glutathion réduit.....	50
7.3. Dosage de la vitamines C.....	50
8. Analyse et exploitation des données.....	50

RESULTATS ET INTERPRETATIONS

1. Données descriptives de la population étudiée.....	52
1.1. Caractéristiques démographiques et cliniques.....	52
1.2. Caractéristiques socioéconomiques.....	54
2. Facteurs de risque cardiovasculaire (FDRCV).....	55
2.1. Estimation du nombre de facteurs de risque dans chaque groupe de patients.....	55
2.2. Evaluation des différents facteurs de risque dans chaque groupe de patients.....	57
3. Paramètres biochimiques chez les patients ayant IDM et leurs témoins.....	58
3.1. Teneurs lipoprotéiques et plasmatiques en cholestérol et triglycérides chez les patients ayant IDM et leurs témoins.....	58
3.2. Rapports d'athérogénicité chez les patients hypertendus comparés aux témoins.....	58
3.3. Teneurs en acide urique chez les patients et les témoins.....	62
4. Marqueurs du statut oxydant chez les patients comparés aux témoins.....	62
5. Marqueurs du statut antioxydant chez les patients comparés aux témoins.....	65
5.1. Teneurs érythrocytaires en catalase et GSH réduit.....	65
5.2. Teneurs plasmatiques en vitamine C	65
6. Corrélation entre troponine et marqueurs du stress oxydatif.....	67

DISCUSSION.....	69
------------------------	-----------

CONCLUSIONS.....	91
-------------------------	-----------

LIMITES ET PERSPECTIVES.....	93
-------------------------------------	-----------

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	94
---	-----------

ANNEXES.....	115
---------------------	------------

A decorative blue border that resembles a scroll, with curved ends at the top and bottom, framing the central text.

INTRODUCTION GENERALE

Les maladies cardiovasculaires (MCV) constituent la première cause de morbidité et de mortalité dans le monde entier. En 2016, environ 17,6 millions de décès, dans le monde, ont été attribués aux maladies cardiovasculaires, ce qui représente une augmentation spectaculaire de 14,5 % par rapport à 2006 (Benjamin et al., 2019).

La cardiopathie ischémique représente la maladie cardiovasculaire la plus courante. Dans les décennies à venir, avec le vieillissement de la population et l'augmentation de l'incidence de l'obésité et du diabète, le fardeau et les coûts médicaux des maladies cardiovasculaires devraient augmenter considérablement dans le monde (Senoner et Dichtl, 2019).

Selon les dernières données de l'OMS, les décès en Algérie, dus aux cardiopathies ischémiques, ont atteint 44 336, soit 26,02% du total des décès, ce qui classe l'Algérie au 76ème rang mondial (OMS, 2018).

L'infarctus du myocarde (IDM) est une manifestation potentiellement mortelle de la cardiopathie ischémique. Il représente un élément clé du fardeau des maladies cardiovasculaires. Ceci est dû à sa grande fréquence et à sa mortalité élevée et ce, malgré l'amélioration de sa prise en charge (Matin et al., 2020). Sa prévalence approche les trois millions de personnes dans le monde, dont plus d'un million de décès chaque année, devenant ainsi un véritable problème de santé publique. Le risque de décès le plus élevé survient dans les premières heures suivant l'apparition de l'IDM. Ainsi, le diagnostic précoce de l'ischémie cardiaque est critique pour la prise en charge efficace des patients atteints d'IDM. Une évaluation complète des risques des patients présentant des douleurs thoraciques et l'élimination des résultats indésirables devraient réduire les taux de morbidité et de mortalité, augmenter la qualité de vie des patients et diminuer les dépenses de santé dans de nombreux pays (Aydin et al., 2019).

L'IDM est un syndrome coronarien aigu qui survient quand le myocarde est sujet à une carence prolongée en oxygène, conduisant à une nécrose cellulaire irréversible. Cette carence s'observe le plus souvent à la suite d'une constitution d'un thrombus au niveau de l'artère coronaire après rupture d'une plaque d'athérome. Ce mécanisme représente l'étiologie principale de la quasi-totalité des cas d'IDM (Scheen, 2018).

L'IDM peut être divisé cliniquement en deux catégories : infarctus du myocarde sans élévation du segment ST (NSTEMI) et infarctus du myocarde avec élévation du segment ST (STEMI) selon l'absence ou la présence d'un sus-décalage du segment ST sur l'électrocardiogramme

(ECG). Bien que STEMI et NSTEMI aient une pathogenèse similaire, leurs stratégies de traitement sont différentes et leur pronostic est dissemblable. L'ischémie est plus sévère dans le STEMI car il y a un blocage total par rapport au NSTEMI. Le STEMI survient lorsqu'il y a un infarctus transmural du myocarde dû à l'occlusion totale d'une artère coronaire et l'étendue des lésions myocardiques ou de la nécrose est ubiquitaire, ce qui nécessite une intervention coronarienne percutanée urgente ou une thrombolyse immédiate pour le traitement. En revanche, NSTEMI se produit lorsqu'il y a une occlusion partielle des artères coronaires sans infarctus transmural, conduisant à un blocage limité et transitoire de l'artère coronaire (Kingma et al., 2018 ; Sekunda et al., 2021).

L'IDM fait référence à une pathologie multifactorielle secondaire à la conjonction de plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires. Cette multiplicité des facteurs de risque traduit le nombre élevé des acteurs, métaboliques et environnementaux impliqués dans l'étiologie, la physiopathologie et les diverses complications (Ferdinandy et al., 2007).

Jusqu'à 90 % des risques d'infarctus du myocarde aigu ont été attribués aux facteurs de risque modifiables. Selon l'étude INTERHEART, le risque d'avoir un IDM aigu augmente avec l'âge, le sexe masculin, le tabagisme, la dyslipidémie, le diabète, l'hypertension, l'obésité abdominale, le manque d'activité physique, la faible consommation quotidienne de fruits et légumes, la surconsommation d'alcool et l'indice psychosocial défavorable (Yusuf et al., 2004).

La pathogenèse de l'IDM est très complexe et pas entièrement élucidée. Les causes sous-jacentes sont diverses. Un rôle crucial, entre autres, est joué par le stress oxydatif qui résulte d'une production excessive d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), submergeant les mécanismes antioxydants endogènes (Marchegiani, 2013).

Le stress oxydatif est aussi le mécanisme unificateur pour de nombreux facteurs de risque cardiovasculaire, ce qui renforce encore son rôle central dans l'infarctus du myocarde (Ferdinandy et al., 2007).

Le stress oxydatif est le mécanisme majeur du développement et de l'évolution de l'athérosclérose, principale étiologie de l'insuffisance coronarienne (Kundi et al., 2015). Il a été généralement considéré comme un facteur contribuant aux différentes étapes de la progression du syndrome et est étroitement lié aux lésions myocardiques ischémiques et à la nécrose (He et Zuo, 2015). En effet, suite à une ischémie, des ROS sont générés lors de la phase de reperfusion (Khan et al., 2013). De plus grandes quantités de ROS sont produites après une cascade

consécutives d'épisodes thrombotiques subséquemment à la rupture d'une plaque d'athérome. Ceux-ci provoquent l'occlusion de l'artère coronaire, perturbent le flux sanguin et l'apport d'oxygène au myocarde et favorisent l'ischémie des tissus adjacents, entraînant ainsi des lésions cellulaires et une nécrose (Vichova et Motovska, 2013).

Le stress oxydatif, via les ROS, peut avoir plusieurs effets délétères sur le cœur. L'effet, le plus communément reconnu, est l'oxydation et les dommages des macromolécules telles que les protéines, les lipides, l'ADN et les enzymes impliquées dans la production d'énergie, contribuant ainsi aux dommages cellulaires, au déficit énergétique et à l'accélération de la mort cellulaire par apoptose et nécrose (Ben Ali et al., 2019).

Les premières molécules biologiques, à subir des dommages oxydatifs dans les cellules cardiaques sont les protéines et leurs chaînes latérales peuvent être carbonylées par des composés carbonylés réactifs (Bagatini et al., 2011). La protéine carbonylée (PC) est un biomarqueur couramment utilisé pour estimer le stress oxydatif. C'est une protéine modifiée par oxydation avec un potentiel diagnostique dans l'infarctus aigu du myocarde. Chez les patients atteints d'un épisode aigu d'IDM, testés dans les 24 à 96 heures suivant l'événement aigu, des taux élevés de protéine carbonylée ont été détectés (Kalaivanam et al., 2016).

De plus, les membranes sont principalement composées de phospholipides et de protéines. Les altérations des protéines membranaires par les radicaux libres sont importantes dans l'évolution des lésions myocardiques (Bagatini et al., 2011).

En outre, l'augmentation des ROS provoque la peroxydation des lipides membranaires induisant, en conséquence, une perte de l'intégrité des membranes, suivie d'une nécrose et de mort cellulaire. Le malondialdéhyde (MDA), un produit final caractéristique de la peroxydation lipidique, est considéré comme le meilleur marqueur des dommages de la membrane cellulaire.

De nombreuses études ont établi le niveau élevé de MDA érythrocytaire chez les patients après un épisode aigu d'infarctus, démontrant un lien entre le stress oxydatif et l'IDM (Ismail et al., 2018 ; Aladağ et al., 2021). De plus, Bagatini et al. (2011) et Al-Fartosi et al. (2010) ont démontré une augmentation significative dans le niveau de MDA lequel est positivement corrélé avec les niveaux sériques de biomarqueurs de l'infarctus du myocarde.

Il faut noter que les lipides sont également l'une des principales cibles des ROS (oxydation du LDL-C), jouant ainsi un rôle central dans la pathogenèse de l'IDM. La dyslipidémie associée au stress oxydatif est un processus clé dans la formation et le développement de lésions

athéromateuses, induisant une sténose ou une occlusion des lumières artérielles (Yang et al., 2017).

L'étendue des dommages oxydatifs induits par les ROS peut être exacerbée par une diminution de l'efficacité des mécanismes de défense antioxydants. Ces dernières années, nous constatons un intérêt croissant pour l'étude du statut antioxydant chez les patients atteints d'infarctus du myocarde. Ces systèmes anti oxydants comprennent, entre autres, la catalase, le glutathion réduit (GSH) et la vitamine C. L'ischémie provoque encore des altérations de ces mécanismes de défense antioxydante contre les ROS (Madole et al., 2015).

Plusieurs études ont montré que, les concentrations érythrocytaires de GSH, système de défense vital contre les dommages oxydatifs, est sévèrement épuisé en post infarctus du myocarde (Gaucher et al.,2018).

Avec le glutathion, la vitamine C constitue une première ligne de défense non enzymatique contre les ROS. Elle neutralise et empêche l'oxydation des lipides, des protéines et de l'ADN, protégeant ainsi leur structure et leur fonction biologique (Rodrigo et al., 2013). Plusieurs études suggèrent une forte corrélation inverse entre les taux plasmatiques de vitamine C et la mortalité cardiovasculaire (Sesso et al., 2008)

De plus, la catalase est censée jouer un rôle majeur dans la première ligne de défense antioxydante enzymatique. Elle joue un rôle de premier plan dans le maintien de l'intégrité de la membrane cellulaire en interagissant avec les phospholipides membranaires et en limitant ainsi la peroxydation lipidique par les ROS. Des preuves substantielles existent en faveur d'une altération de l'activité de la catalase chez les patients présentant un infarctus du myocarde (Noichiri et al., 2013 ; Lubrano et al., 2019).

A la lumière des faits établis ci-dessus, nous avons mené notre étude, cas-témoin, chez les patients hospitalisés avec un épisode aigu d'infarctus du myocarde au niveau du service de cardiologie du CHU de Tlemcen, en vue de mettre en exergue les facteurs pouvant concourir à la survenue et la progression de cette pathologie.

Ce travail de thèse se propose, ainsi, d'explorer l'infarctus du myocarde selon 3 approches :

- Approche épidémiologique dans le but de mettre en évidence le profil démographique et socioéconomique des patients présentant un épisode aigu d'infarctus du myocarde.
- Approche clinique : via l'évaluation du profil de risque des patients en mettant l'accent sur les principaux facteurs de risque cardiovasculaires prédictifs de l'IDM. Une

évaluation comparative de la prévalence de ces facteurs entre les deux types d'infarctus fera aussi l'objet de notre étude.

- Approche biochimique : par l'évaluation du statut oxydant/antioxydant et les altérations métaboliques, à savoir le profil lipidique et la fluctuation sérique d'acide urique.

Il convient de noter, bien évidemment, que la partie capitale de ce travail de recherche sera consacrée à l'évaluation du stress oxydatif, eu égard à sa grande implication dans la survenue et la progression de l'infarctus du myocarde.

Notre étude vise aussi à explorer l'ampleur du déséquilibre entre les pro oxydant et les défenses antioxydantes chez les patients ayant un IDM avec élévation du segment ST (STEMI) versus ceux ayant un IDM sans élévation du segment ST (NSTEMI). Notre étude testera ainsi l'hypothèse admettant que la disparité de sévérité entre les deux syndromes, suivant le degré d'occlusion de l'artère coronaire et l'extension de la nécrose myocardique, peut être liée aux différents niveaux d'espèces réactives de l'oxygène et à un profil oxydatif différent entre les deux syndromes.

Par notre travail, nous avons l'ambition, aussi petite soit-elle, de contribuer aux investigations visant, en définitive, une meilleure exploration biochimique de l'IDM dans la perspective d'une meilleure prise en charge des personnes atteintes et d'une amélioration des conduites thérapeutiques.



Synthèse bibliographique

Chapitre I : Aperçu global sur l'infarctus du myocarde

1. Définitions

1.1 Définition classique (ancienne)

L'infarctus du myocarde (IDM) est défini comme étant une nécrose myocardique d'origine ischémique dont l'étendue est supérieure ou égale à 2 cm². Il fait référence généralement à une thrombose occlusive brutale d'une artère coronaire (Alpert et al., 2000). Cette définition classique correspond à une réelle entité diagnostique (alliant douleur avec sus décalage persistant du segment ST) et thérapeutique.

1.2 Définition consensuelle actuelle (quatrième définition)

Les progrès apportés en termes de connaissances physiopathologiques, d'aptitudes diagnostiques (particulièrement biologiques) et thérapeutiques ont mené à reconsidérer et actualiser la définition de l'IDM. En partant du postulat que l'IDM se définissait physiologiquement comme une nécrose myocardique induite par une ischémie étendue et prolongée et que toute nécrose myocardique, même la plus minimale, devait être appelé infarctus du myocarde, un groupe d'experts de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) et l'American College of Cardiology (ACC) ont collaboré pour redéfinir l'IDM par une approche biochimique (suite à la découverte de biomarqueurs plus précoces), assemblée à une approche clinique (Agirbasli et al., 2019). Par la suite, l'American Heart Association (AHA) et le World Heart Federation (WHF) ont rejoint l'ACC et l'ESC pour proposer une nouvelle définition de l'IDM.

Selon la quatrième définition universelle de l'infarctus du myocarde (Thygesen et al., 2018 ; Agirbasli, 2019), le terme d'IDM doit être utilisé lorsqu'il existe des preuves de nécrose myocardique dans un contexte clinique conciliable avec une ischémie myocardique aigüe. Sous ces conditions plus rigoureuses, le diagnostic d'IDM à la phase aigüe requiert l'association de la détection d'une fluctuation, défini par l'augmentation puis la diminution de la valeur d'un biomarqueur cardiaque (créatinine kinase de type MB(CK-MB) ou de préférence la troponine cardiaque (Tnc) avec au moins une valeur supérieure au 99ème centile), associée à au moins un des cinq critères suivants :

- 1- Les symptômes d'ischémie myocardique ;
- 2- Nouveaux changements significatifs à l'électrocardiogramme (ECG) intéressant le segment ST ;
- 3- Apparition d'une onde Q pathologique sur l'ECG ;
- 4- Preuve, par angiographie coronaire, d'une perte de tissu myocardique viable ou de l'apparition d'une anomalie de la cinétique segmentaire ;
- 5- Identification, par coronarographie, d'un thrombus intra coronaire.

2. Épidémiologie

En 2019, sept des 10 principales causes de décès à l'échelle mondiale étaient des maladies non transmissibles. Elles ont été responsables de 44 % de tous les décès enregistrés, et de 80 % des décès provoqués par les 10 principales causes de mortalité.

Responsables de 16 % de tous les décès enregistrés dans le monde, les cardiopathies ischémiques sont la première cause de mortalité à l'échelle mondiale. Les décès dus à ces maladies sont ceux qui ont le plus augmenté depuis 2000, passant de 2 millions cette année-là à 8,9 millions en 2019 (OMS, 2019) (Figure 1).

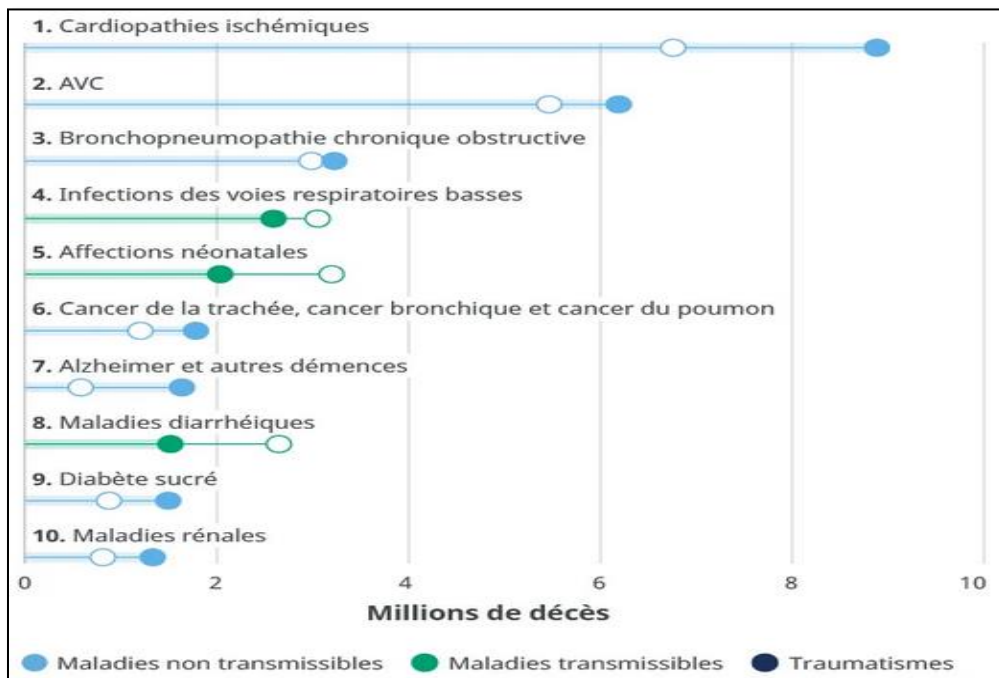


Figure 1: 10 principales causes de mortalité dans le monde (OMS, 2019)

La forme la plus commune des cardiopathies ischémiques est l'infarctus du myocarde (IDM). Il est responsable de plus de 15 % de la mortalité chaque année, à l'échelle mondiale. La

prévalence de l'infarctus du myocarde est plus élevée chez les hommes dans tous les groupes d'âge que chez les femmes. Bien que l'incidence de l'IDM ait diminué dans les pays industrialisés, en partie grâce à l'amélioration des systèmes de santé et à la mise en œuvre de stratégies de santé publique efficaces, les taux augmentent néanmoins dans les pays en voie de développement (Jayaraj et al., 2018).

Selon les dernières données de l'OMS publiées en 2018, les décès dus aux cardiopathies ischémiques coronariennes en Algérie ont atteint 44 336, soit 26,02% du total des décès, ce qui classe l'Algérie au 76ème rang mondial (OMS, 2018).

En Algérie, le pronostic de l'IDM reste grave puisqu'il est responsable de 8 % de la mortalité totale annuelle chez l'adulte. A cette mortalité, il faut ajouter une morbidité importante et un retentissement socioéconomique défavorable (Raiah et al., 2020).

3. Physiopathologie

L'infarctus du myocarde (IDM) est un syndrome coronarien aigu qui survient généralement lorsque le myocarde est sujet à une carence prolongée en oxygène, conduisant à une nécrose cellulaire irréversible. Cette carence s'observe le plus fréquemment suite à la constitution d'une occlusion thrombotique au niveau de l'artère coronaire après rupture d'une plaque d'athérome. Ce mécanisme représente l'étiologie principale de la quasi-totalité des cas d'IDM (Scheen, 2018).

Dans la majorité des cas, l'IDM est le résultat de la formation de plaques athéromateuses dans la paroi des artères coronaires. Les plaques athéromateuses sont composées de lipides et de cellules inflammatoires, et sont assez couramment asymptomatiques lorsqu'elles subsistent localisées dans la paroi artérielle (plaque stable = athérosclérose asymptomatique) (Figure 2). À l'occasion d'une rupture (ulcération, érosion ou fissuration), peut se produire un thrombus soit d'emblée occlusif, soit non occlusif primitivement, mais qui en migrant, se fragmentant, deviendra complètement occlusif secondairement (Akoudad et al., 2004).

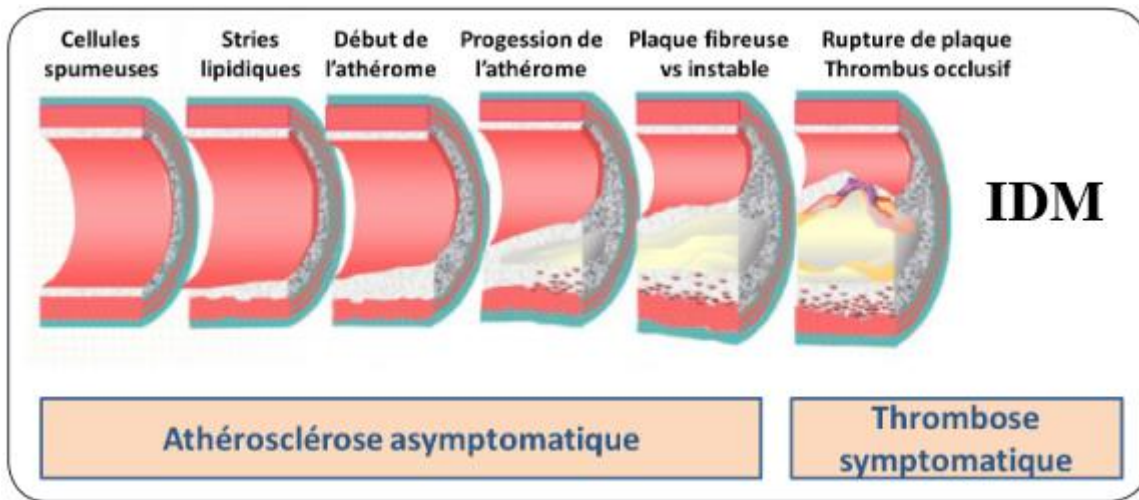


Figure 2: Physiopathologie de l'IDM (Scheen, 2018).

Une plaque d'athérome vulnérable est formée d'une chape fibreuse fine, un gros cœur lipidique, une accumulation de cellules musculaires lisses (cellules ML) et un substrat inflammatoire important. La Figure 3 illustre et résume les différents facteurs incriminés dans la fragilité et la rupture de la plaque (Akoudad et al., 2004).

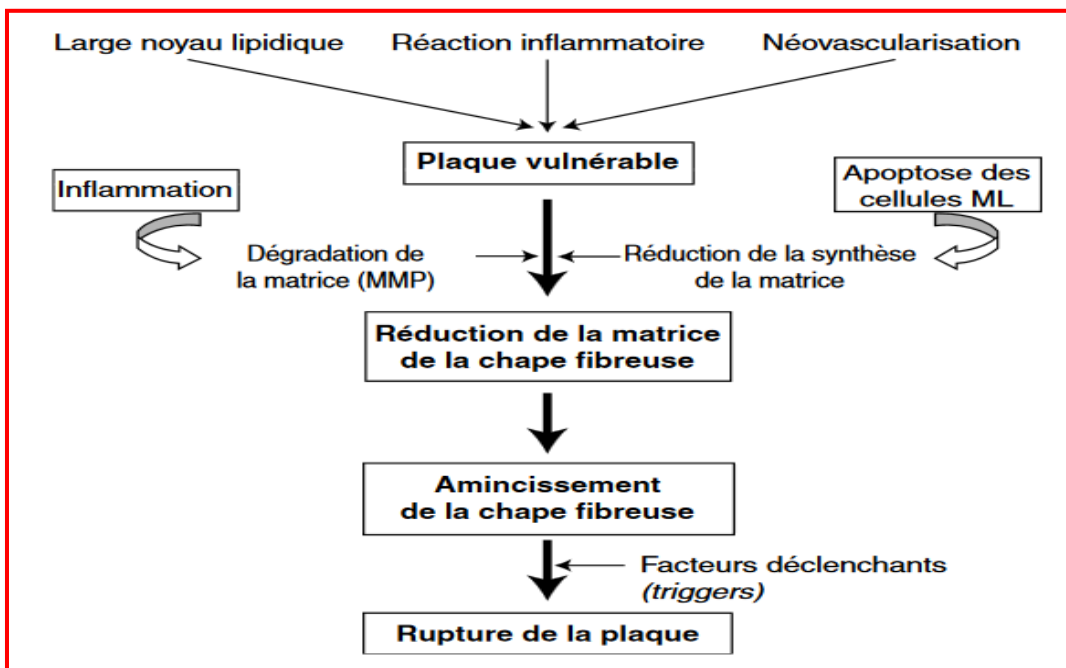


Figure 3 : De la plaque vulnérable à la rupture (Akoudad et al., 2004).

La rupture des plaques athéromateuse entraîne une cascade inflammatoire de monocytes et de macrophages, la formation de thrombus et l'agrégation plaquettaire. Cela conduit à une diminution de l'apport d'oxygène par l'artère coronaire, entraînant une diminution du flux sanguin coronaire et donc de l'oxygénation du myocarde. Une ischémie persistante peut

développer un déficit sévère en ATP, et donc l'apoptose et la mort des cellules myocardiques ou l'infarctus du myocarde (Zeitouni et al., 2017).

Les différentes étapes sont regroupées dans la représentation schématique suivante (Figure 4).

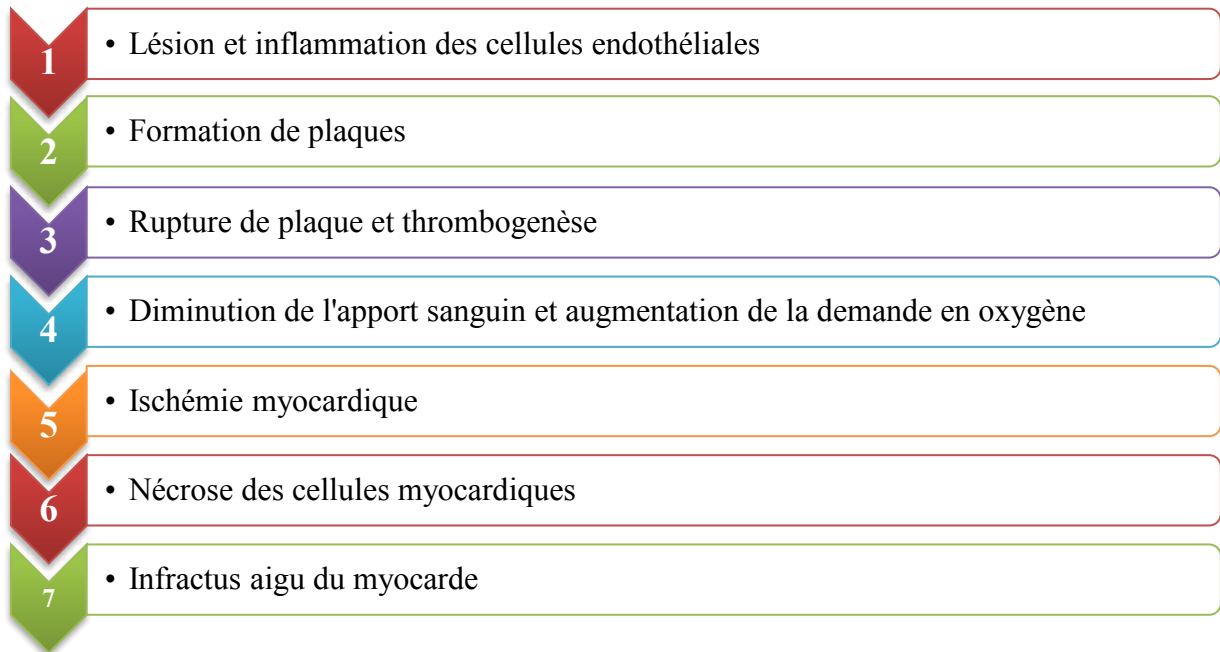


Figure 4: Représentation schématique synoptique de la pathogenèse de l'IDM

La taille de l'infarctus résultant dépend (i) de la taille de la zone ischémique à risque, (ii) de la durée et de l'intermittence de l'occlusion coronaire, et (iii) de l'ampleur du flux sanguin collatéral résiduel et de l'étendue du dysfonctionnement micro vasculaire coronaire. Usuellement, après 40 min d'occlusion, les premières cellules myocardiques commencent à se nécroser. Le maximum de nécrose cellulaire est souvent atteint à la 6^oh après le début de l'ischémie. Le % de cellules myocardiques nécrosées dans la zone de l'infarctus n'est pas toujours de 100%, du fait de la présence possible de voies de suppléance (Scheen, 2018).

Ces mécanismes expliquent la survenue de l'ischémie myocardique sévère de type primaire dont la présentation clinique et l'intensité sont fonction du caractère complet ou incomplet, transitoire ou permanent de l'occlusion.

- En cas d'occlusion coronaire brutale et complète, l'ischémie est prolongée et persistante, évolue vers la lésion puis vers la nécrose myocytaire pour aboutir à terme à une nécrose transmurale, avec comme conséquence une élévation très significative des taux de troponine I cardiaque. L'infarctus transmural atteint toute l'épaisseur du myocarde, de l'épicarde à l'endocarde et est habituellement caractérisé par la présence du segment ST et d'ondes Q pathologiques à l'ECG (défini dans la littérature anglo-saxonne par STEMI :

ST segment Elevation Myocardial Infarction). Le STEMI est la forme la plus grave du syndrome coronarien aigu (Kingma et al., 2018 ; Gundogdu et al., 2019).

- En cas d'occlusion thrombotique partielle ou transitoire, l'ischémie est modérément sévère et peut s'exprimer sur le plan clinique par une angor instable. Des fragments de thrombus peuvent emboliser les artérioles distales et seront responsables de foyers de micro nécrose cellulaire avec comme conséquence une élévation des troponines I cardiaques. On parle dans ce cas-là d'un infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST, ou IDM sans onde Q ou sous endocardique, ou encore défini dans la littérature anglo-saxonne par NSTEMI (Non ST segment Elevation Myocardial Infarction) (Kingma et al., 2018 ; Gundogdu et al., 2019).

4. Aspects nosologiques : classification

L'infarctus aigu du myocarde est considéré de manière plus appropriée comme faisant partie d'un spectre appelé syndromes coronariens aigus (SCA), qui comprend 3 formes distinctes.

La classification est fondée sur l'ECG et varie selon la présence ou non d'un sus-décalage du segment ST (Figure 5). En effet le SCA est divisé en deux groupes :

- Le SCA avec sus-décalage du segment ST (SCA ST+) ou infarctus du myocarde ST+ (STEMI).
- Le SCA sans sus-décalage du segment ST (SCA ST-). Celui-ci se divise en 2 catégories : l'angor instable et l'infarctus du myocarde non ST+ (ou NSTEMI) (Azab et Elsayed, 2017).

4.1 L'infarctus du myocarde avec élévation du segment ST (STEMI)

Il résulte d'une occlusion coronarienne complète donnant lieu à un segment ST (flèche bleue à droite, Figure 5). Il exige la mise en œuvre la plus rapide possible d'un traitement, soit par thrombolyse ou par angioplastie transluminale, pour dégager le vaisseau obstrué. L'onde Q synchronise à la cicatrice de l'infarctus du myocarde qui occupe toute l'épaisseur du muscle cardiaque (Collet et al., 2004 ; Bellemain et al., 2010).

4.2 L'infarctus du myocarde sans élévation du segment ST (NSTEMI)

C'est un infarctus sans onde Q qui correspond à un infarctus sous-endocardique, avec sous décalage du segment ST (flèche mauve au milieu, Figure 5). Une élévation des marqueurs de nécrose myocardique CK-MB [créatinine kinase de type MB] et troponine I) est notée dans ce type de syndrome à la différence de l'angor (Collet et al., 2004 ; Bellemain et al., 2010).

4.3 Angor instable

C'est un syndrome coronarien réversible, dans lequel le segment ST reste isoélectrique. L'onde T fait référence à la repolarisation des cellules myocardiques (après leur contraction). Elle est normalement positive (vers le haut). Elle s'inverse en cas de souffrance myocardique (flèche courbe épaisse mauve, Figure 5). Le segment ST s'abaisse en dessous de la ligne isoélectrique lorsqu'il existe une souffrance étendue à l'ensemble de la couche la plus interne du myocarde (endocarde). On remarque, à la différence des syndromes précédents, une absence d'élévation des marqueurs de nécrose myocardique CK-MB et troponine I (Collet et al., 2004 ; Bellemain et al., 2010).

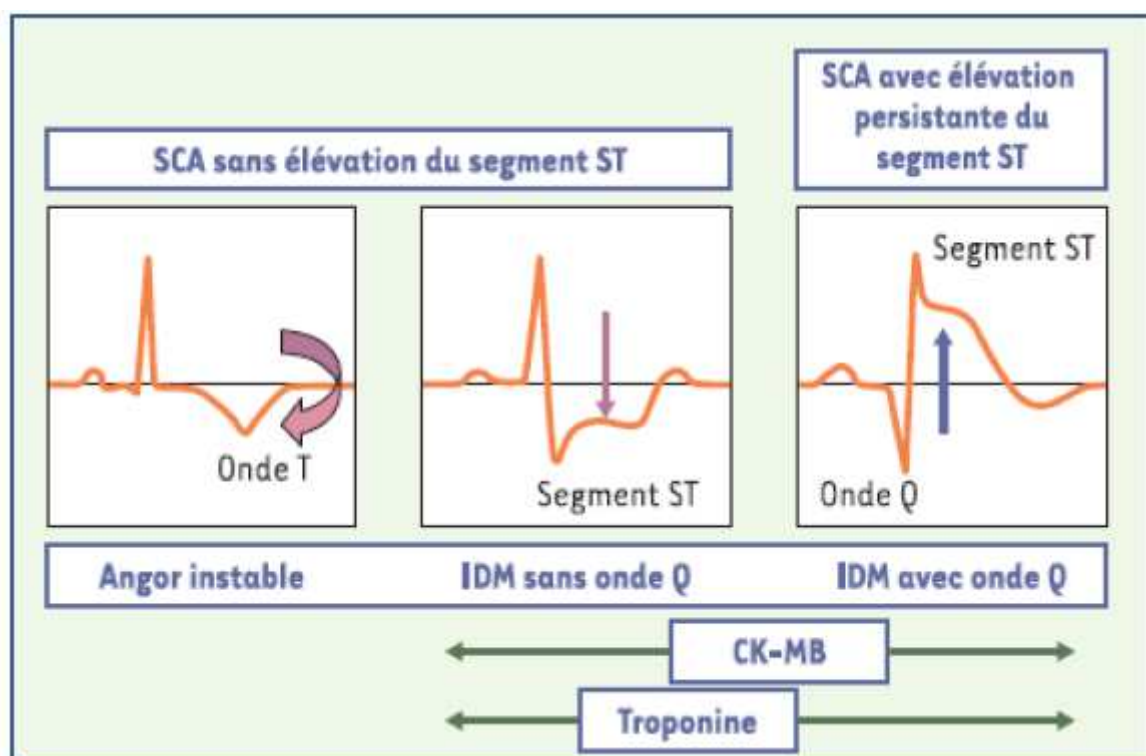


Figure 5: Classification nosologique des syndromes coronariens aigus (Collet et al., 2004).

5. Étiologies

L'athérosclérose coronaire est, de loin, l'étiologie principale (95 %) de la quasi-totalité des cas de l'infarctus du myocarde. Les plaques athéromateuses se rompent classiquement et mènent à une athéromatose, concourant à une diminution aiguë du flux sanguin dans les artères coronaires et menant par la suite à la nécrose myocardique.

Cependant, la réduction du débit sanguin coronaire peut être multifactorielle. Les autres étiologies plausibles de l'ischémie myocardique comprennent l'embolie coronarienne, qui représente 2,9 % des cas, et la dissection coronarienne. Dans un petit nombre de cas, un IDM peut être déclenché par un vasospasme dont la cause peut être variée (effort physique excessif, exposition violente au froid intense, cocaïne, etc.). Cette ischémie non liée à une rupture de plaque d'athérome rentre dans le cadre de l'ischémie myocardique secondaire (Massberg et al., 2018).

6. Facteurs de risque cardiovasculaire (FDRCV)

Comme l'athérosclérose est la cause prédominante d'infarctus aigu du myocarde, tous les facteurs de risque de la maladie athéroscléreuse sont donc indirectement impliqués dans l'étiopathogénie de l'infarctus (Akoudad et al., 2004).

6.1 Facteurs de risque non modifiables (intrinsèques ou constitutionnels)

L'âge, le sexe et les antécédents familiaux sont des facteurs de risque (FDR) non modifiables d'athérosclérose.

6.1.1 Age

L'âge est le facteur de risque dominant des maladies cardiovasculaires. Les lésions d'athérosclérose apparaissent très précocement et s'aggravent avec l'âge. Ce risque devient significatif, où le risque de survenue d'accident coronarien aigu est maximal, à partir de 50 ans chez l'homme et 60 ans chez la femme (Akoudad et al., 2004). Ce facteur de risque est associé à des altérations d'un certain nombre de propriétés structurales et fonctionnelles des artères de gros calibres, notamment le diamètre, l'épaisseur de la paroi, la rigidité de la paroi et la fonction endothéliale (Najjar et al., 2005).

6.1.2 Sexe

Le sexe fait partie des facteurs de risque classiques de l'IDM. Les femmes sont moins susceptibles que les hommes aux maladies cardiovasculaires. L'infarctus intéresse la population masculine dans deux tiers des cas (Akoudad et al., 2004). Suivant des études épidémiologiques, l'âge moyen de survenue d'un IDM est 10 ans plus élevé chez la femme par rapport à l'homme (73 ans contre 63 ans en moyenne, respectivement) (Joussein et al., 2006). Cette différence « homme-femme » s'explique par le rôle protecteur des œstrogènes endogènes. Cette tendance s'inverse après la ménopause, le taux de maladies

cardiovasculaires s'accroît, rattrape voire dépasse celui des hommes à partir de la tranche d'âge 65-75 ans (Andre, 2009).

6.1.3 L'hérédité ou les antécédents familiaux

La prédisposition familiale est un facteur de risque majeur. Les antécédents familiaux d'infarctus du myocarde sont considérés comme étant un facteur de risque indépendant d'IDM. Cela veut dire que les maladies cardiovasculaires (MCV) chez un parent de premier degré confèrent une augmentation du risque de MCV, indépendamment des facteurs de risque conventionnels tels que l'hypertension artérielle, les dyslipidémies...etc. En effet, les antécédents familiaux d'IDM chez un parent de premier degré sont associés à un risque d'environ 1,5 à 2 fois plus élevé de survenue d'IDM chez leurs progénitures (Safarova et al., 2016). Les antécédents qui ont touché un ou plusieurs parents de premier degré sont un facteur de risque d'autant plus important que l'âge de survenue des événements a été précoce dans la famille (< 55 ans chez le père et < 65 ans chez la mère) (Ranthe et al., 2015). Ils reflètent à la fois la susceptibilité génétique et les habitudes de vie familiale (alimentaire par exemple).

6.2 Facteurs de risque modifiables (extrinsèques)

L'étude INTERHEART (Yusuf et al., 2004), étude cas-témoins internationale incluant 52 régions du monde, confirme que 9 facteurs expliquent 90 % des cas d'IDM, ceci dans toutes les classes d'âge et dans les deux sexes. Ces FDR englobent le tabagisme, la dyslipidémie, l'HTA, le diabète, l'obésité (surtout abdominale), le stress, la consommation d'alcool, l'insuffisance d'apport alimentaire en fruits et légumes et l'inactivité physique. La dyslipidémie et le tabagisme représentent, à eux seuls, les deux tiers des accidents cardiovasculaires.

6.2.1 Les dyslipidémies

La dyslipidémie est l'un des principaux facteurs de risque des syndromes coronariens aigus. L'étude INTERHEART (Yusuf et al., 2004) a confirmé que, sur le plan internationale, la dyslipidémie, par ordre d'importance, est le premier facteur de risque d'infarctus du myocarde.

La dyslipidémie joue rôle crucial dans l'athérosclérose. L'élévation du cholestérol total, du LDL-C et des triglycérides est délétère sur le plan cardiovasculaire. Elle est associée à une augmentation du risque coronarien de façon linéaire. En fait, une élévation de 10% du taux de LDL-C entraîne une augmentation d'environ 20% du risque de cardiopathie ischémique. De

plus, une élévation de 0,26 mmol/l du HDL-C minimise de 30% le risque de l'IDM, ce qui attribue le rôle protecteur à cette fraction lipidique (Dhungana et al., 2020).

La dyslipidémie peut être plus dangereuse pour les hommes que pour les femmes en tant que facteur de risque d'IDM. En effet, les œstrogènes endogènes empêchent la peroxydation lipidique, qui est essentielle à l'athérogenèse (Madssen et al., 2013).

Les dyslipidémies, notamment les hypertriglycémies, augmentent le taux de facteur VII et contribuent, éventuellement par ce biais, à l'augmentation du risque thrombotique. Chez la femme, le taux de facteur VII est plus élevé que chez l'homme et augmente de façon significative après la ménopause (Akoudad et al., 2004).

6.2.2 Le tabagisme

Le tabagisme est un facteur de risque cardiovasculaire majeur. Plus d'un décès cardiovasculaire sur dix dans le monde peut être attribué au tabagisme, ce qui représente la plus sérieuse cause de mortalité cardiovasculaire évitable.

L'étude INTERHEART (Yusuf et al., 2004) a confirmé que, de façon universelle, le tabagisme est, par ordre d'importance, le deuxième facteur de risque d'infarctus du myocarde, juste derrière les dyslipidémies.

Plusieurs constituants du tabac ont un rôle néfaste favorisant les complications de l'athérosclérose et augmentent ainsi le risque d'infarctus (Abdenbi, 2002) :

- L'oxyde de carbone (CO) provoque l'athérogenèse en favorisant l'hypoxie au niveau de l'intima des artères.
- La fumée du tabac a un effet extrêmement toxique sur la vasomotricité endothéliale par inactivation du NO, puissant agent vasodilatateur, ainsi que par l'oxydation des LDL.
- Le tabac présente aussi un facteur thrombogène majeur via l'incitation d'une activation plaquettaire.
- La nicotine peut déclencher une libération importante de catécholamines ce qui entraîne une hausse de la fréquence cardiaque et par conséquent une élévation de la pression artérielle.

Le risque d'infarctus myocardique est multiplié par 2 à 3 fois chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs, et le fait de poursuivre de fumer après un infarctus myocardique peut doubler le risque de récurrence d'IDM et de mortalité (Rivers et al. 1990).

L'exploration de la relation entre le taux de risque relatif de survenue d'un IDM et le nombre de cigarettes prises quotidiennement a révélé une corrélation linéaire pour une quantité de cigarettes comprise entre 1 et 25. Ce risque se culmine pour un nombre supérieur à 25 cigarettes par jour (Scheen et al., 2004).

6.2.3 Diabète

Le diabète est bien connu comme étant équivalent à une pathologie coronarienne et un facteur de risque cardiovasculaire majeur. Le diabète est incriminé dans l'initiation de la plaque d'athérome, sa progression et ses complications (Akoudad et al., 2004). Après un premier épisode d'IDM, les taux de mortalité à court et à long terme sont deux fois plus élevés pour les patients avec diabète que pour ceux sans diabète (Park et al., 2012).

De nombreuses études épidémiologiques prospectives effectuées sur une large cohorte de patients diabétiques ont pu apercevoir une forte association entre le niveau de la glycémie et le risque coronarien. Le risque de développer un syndrome coronarien aigu est 2 à 4 fois plus élevé chez les sujets diabétiques (Kvan et al., 2007). Dans le diabète de type II, les perturbations de la glycorégulation ne sont habituellement qu'un élément parmi d'autres perturbations (dyslipidémie, HTA...) entrant dans le cadre du syndrome métabolique.

Conformément à la célèbre étude UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), une baisse de 0,9% du taux d'hémoglobine glyquée entraîne une réduction de 16% du risque de survenue d'IDM (Dujardin et Cambou, 2005).

6.2.4 Hypertension artérielle

L'action délétère de l'HTA était clairement démontrée dans l'enquête de Framingham. Il existe une relation linéaire entre l'élévation de la pression artérielle et le développement de l'athérosclérose, en plus de son rôle comme facteur extrinsèque de vulnérabilité de la plaque d'athérome (Mahmood et al., 2014).

Dans une méta-analyse ayant réuni 61 études avec 1 million de patients, la pression artérielle élevée était un facteur de risque majeur de survenue d'une cardiopathie ischémique fatale. Il a été aussi démontré que le risque relatif d'un accident coronarien est 5 fois plus élevé chez les hypertendus par rapport aux sujets normaux (Lewington et al., 2002). Chaque augmentation de 20 mm Hg de pression artérielle systolique (PAS) et de 10 mm Hg de pression diastolique (PAD) entraîne un doublement du risque de décès par infarctus du myocarde (Dujardin et Cambou, 2006). La PAS a la signification pronostique la plus puissante. La pression pulsée (Pression différentielle = PAS – PAD) reflète bien le niveau de rigidité artérielle dans les gros vaisseaux. Son augmentation (suite à l'augmentation de la rigidité artérielle) pourrait être un meilleur prédicteur des événements cardiovasculaires chez les personnes âgées que la pression artérielle moyenne (Kondo et al., 2006).

6.2.5 Obésité

L'indice de la masse corporelle (IMC), calculé en divisant le poids du sujet par le carré de sa taille, est le critère de base pour juger l'obésité. Si cet indice est supérieur à 25kg/m^2 , le sujet est considéré en surpoids et s'il dépasse 30kg/m^2 , le sujet est considéré comme étant obèse. L'obésité est un facteur de risque indépendant de l'IDM. L'association entre le surpoids ou l'obésité et la cardiopathie ischémique est bien établie dans des études observationnelles. Il a été démontré qu'il existe une relation de causalité bien évidente entre la surcharge pondérale et le risque cardiovasculaire. En effet, un excédent de poids de 10 à 30% favorise l'augmentation du risque relatif de développer une cardiopathie ischémique de 1,4. Ce risque est majoré à 2 lorsque l'excès de poids dépasse 30% (Julian et al., 2021).

6.2.6 Sédentarité

L'inactivité physique est un facteur de risque bien établi pour les maladies cardiovasculaires. L'inactivité physique a été citée comme l'un des 9 principaux contributeurs à la mortalité par une maladie cardiaque dans le monde, dans l'étude INTERHEART (Yusuf et al., 2004). Les auteurs ont estimé que la proportion d'IDM attribuable à l'inactivité physique était 12 %, une proportion de risque qui se situe entre l'hypertension (18 %) et le diabète de type II (10 %), des facteurs de risque de maladie cardiaque avérés dont la prévalence est également inversement associée aux niveaux d'activité physique (Carnethon, 2009).

7. Critères de diagnostic

Le diagnostic doit être établi d'une manière très précoce. Il doit s'appuyer sur l'évaluation des signes cliniques, et paracliniques (électrocardiographiques et biologiques).

7.1 Critères cliniques

La douleur thoracique, d'allure angineuse typique, est le maître symptôme (Azab et al., 2017).

Traditionnellement, cette douleur est :

- De siège : Médiane, rétrosternal, en Barre.
- De type : constrictif (d'écrasement thoracique, angoissant).
- De début : brutal, parfois en dehors de tout effort, généralement nocturne.
- D'irradiation étendue : Cou, mâchoire, nuque, épaules, bras gauche, poignets et parfois même dans le dos.
- De durée : prolongée, évoluant depuis plus de 20 à 30 minutes et résistante à 3 prises de trinitrine sublinguale.

7.2 Critères para cliniques

7.2.1 Critères électrocardiographiques

Dans un premier temps, un ECG est pratiqué. C'est un test rapide et non invasif devant être réalisé, le plus rapidement possible, devant toute suspicion d'IDM. Il permet de déterminer un IDM avec ou sans sus-décalage du segment ST.

L'ECG permet aussi de dater et localiser l'infarctus. Lors de l'infarctus en phase aiguë, on observe une élévation du segment ST en dôme (dans les cas du STEMI), puis, après plusieurs heures, on observe une onde Q témoignant d'une nécrose qui sera le marqueur de séquelle d'un infarctus. L'onde T va aussi s'inverser et passer en dessous de la ligne principale. Dans le cas du NSTEMI, le segment ST et l'onde Q ne sont pas décelables.

L'ECG va mesurer aussi plusieurs paramètres, notamment le débit sanguin et la quantité de sang éjecté, permettant ainsi de surveiller le bon fonctionnement du cœur et d'estimer l'étendue de la zone détruite (Bellemain et al., 2010).

7.2.2 Critères biologiques

Le diagnostic doit être confirmé par la détection des marqueurs biologiques spécifiques. En effet, l'ischémie myocardique sévère et la nécrose myocardique qui en résulte conduisent à la libération d'une pléthore d'enzymes cardiaques dans la circulation. Ainsi, des marqueurs tels que la myoglobine, la lactate déshydrogénase (LDH), l'aspartate aminotransférase (ASAT) et la créatine kinase (CK), ont été introduits comme indicateurs initiaux de l'IDM. Ces marqueurs sont capables de nous renseigner concernant la taille de la zone nécrosée puisque l'augmentation de ces marqueurs cardiaques est proportionnelle à l'étendue de la nécrose (Parsanathan et Jain, 2020 ; Collet et al., 2021).

Cependant, en pratique, ce sont particulièrement la CK-MB ainsi que la troponine T ou Ic, vue leur sensibilité et spécificité, qui sont le plus fréquemment dosés, dans le contexte d'un diagnostic confirmatif d'un IDM.

Les marqueurs de nécrose cellulaire, sont libérés selon une chronologie cinétique et une intensité variable après un IDM (Figure 6).

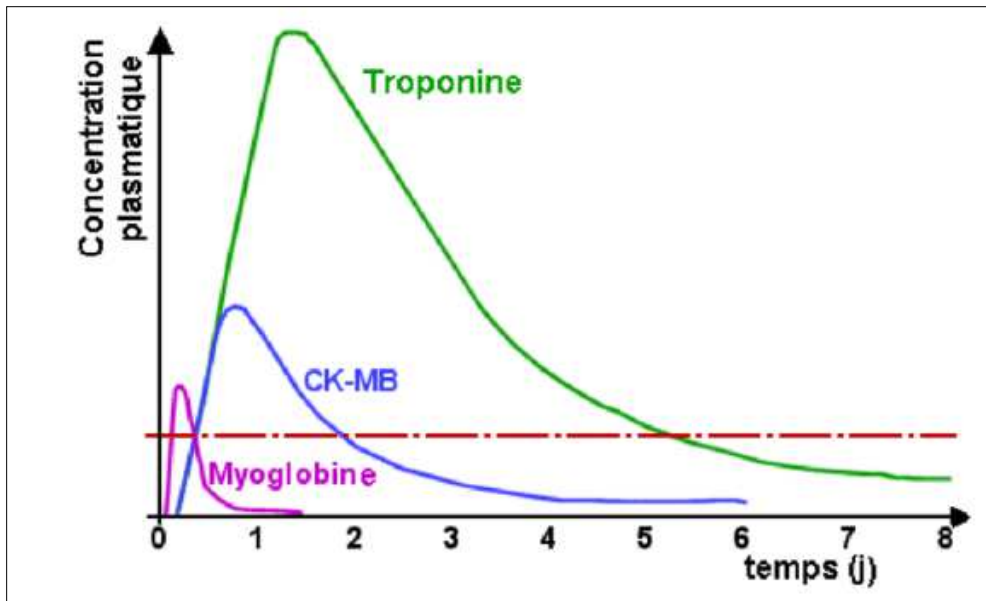


Figure 6 : Profil évolutif dans le temps des taux sanguins des différents marqueurs cardiaques d'ischémie.

Cinétique des marqueurs biologiques de l'infarctus du myocarde :

- **Myoglobine** : non spécifique d'IDM, elle peut s'élever en cas de traumatisme musculaire (rhabdomyolyse) ou d'insuffisance rénale. Début : 2-3 h après un IDM.
- **CK-MB** : s'accroît dans le sérum 4 à 9 h après le début d'une douleur thoracique relative à un IDM, culmine vers 24 h et revient aux valeurs de base vers 8-72 h. Le seul avantage de la CK-MB par rapport aux troponines est leur élimination précoce qui aide à la détection d'un ré infarctus (Mythili et al., 2015).
- **Troponines T et Ic** : 100 % cardiospécifiques, elles sont très utiles notamment quand l'ECG n'est pas contributif. Le dosage est particulièrement utile lorsqu'il est réalisé à 6h du début des symptômes ou bien sur 2 dosages réalisés à 4h d'intervalle. Ce délai peut être raccourci avec les nouvelles troponines de haute sensibilité (HS ou US) (Biaz et al., 2018).
- **Transaminase ASAT et Lactate déshydrogénase (LDH)** : s'élèvent de façon retardée (24ème heure) mais durable (permettant un diagnostic rétrospectif d'IDM) : maximale vers la 36ème heure et persiste jusqu'à 4-6 jours (Mythili et al., 2015).

Il faut savoir que la détection de ces marqueurs est retardée par rapport au début clinique de 4 à 6 heures. Un dosage biologique négatif à l'admission ne permet pas d'exclure la probabilité d'un NSTEMI. Il doit être répété dans un délai de 6 à 12 heures. Deux dosages négatifs permettent alors d'affirmer qu'il ne s'agit pas d'un IDM en cours d'évolution. Cette

notion est particulièrement importante puisqu'elle est à la base de la stratification du risque et de la prise en charge des patients (Collet et al., 2021).

8. Prise en charge thérapeutique de l'infarctus du myocarde

8.1 Traitement à la phase aigüe (Prise en charge hospitalière)

Une fois le diagnostic est certain, une thérapie de reperfusion sera recommandée pour assurer la réouverture de l'artère responsable de l'infarctus en ayant recours soit à la thrombolyse soit à l'angioplastie, voire l'association des 2 traitements : plus la restauration du flux coronaire est précoce, plus les complications et l'étendue de la nécrose seront limitées. La revascularisation doit avoir lieu, impérieusement, dans les 6 premières heures suivant l'apparition des signes cliniques évocateurs d'un IDM. Elle est, cependant, inutile après la 12^{ème} heure (Collet et al., 2021).

8.2 Traitement au long cours (prévention secondaire)

La médication prescrite à la sortie du patient peut varier selon la situation clinique et le profil de chaque patient. Néanmoins, une association de 5 thérapeutiques nommée « **BASIC** » est le plus souvent considérée comme un standard dans le traitement post-infarctus. Elle est prescrite, dans le cadre d'une prévention secondaire, pour minimiser les risques de récives et de complications (Collet et al., 2021).

Les initiales « BASIC » correspondent à :

B= Béta-bloquant : prescrit pour son effet anti-ischémique par la diminution de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle, de la contractilité et de la consommation d'oxygène par le myocarde.

A= Antiagrégants plaquettaires, notamment l'aspirine et le clopidogrel, pour empêcher la formation d'un nouveau caillot sanguin thrombogène.

S= Statine, dont le but est d'abaisser le taux de LDL cholestérol athérogène ($LDL < 0.7$ g/l) et en conséquence limiter la progression de plaque d'athérome.

I =IEC (Inhibiteur de l'enzyme de conversion) : prescrit dans l'intention de prévenir le remodelage et la dilatation du ventricule gauche.

C= Contrôle des facteurs de risque (arrêt du tabac, perte de poids si nécessaire, activité physique régulière + prise en charge des facteurs de risque modifiables notamment l'HTA et le diabète).

Chapitre II : Aperçu global sur le stress oxydatif dans le système cardiovasculaire

1. Définition

Le stress oxydatif désigne un état où il existe une perturbation de l'homéostasie redox physiologique au profit d'un excès de radicaux libres oxydants et de leurs dérivés (espèces radicalaires réactives de l'oxygène et dérivés ou ROS). Autrement dit, il s'agit d'un déséquilibre profond de la balance entre les pro oxydants et les antioxydants en faveur des premiers, ce qui conduit à des dégâts cellulaires irréversibles (D'Oria et al., 2020). Ce déséquilibre entraîne des lésions biochimiques au niveau des cellules cardiaques du fait de leurs conséquences sur le plan moléculaire, telles que les altérations au niveau des protéines, l'apparition de cassures au niveau de l'ADN, ou des atteintes de l'intégrité de la membrane cellulaire par l'induction de la peroxydation lipidique (Moris et al., 2017).

2. Concept de l'homéostasie oxydative

Dans le système cardiovasculaire, les ROS jouent un rôle fondamental dans l'homéostasie cellulaire lorsqu'ils sont présents à faibles concentrations, car ils régulent de multiples voies de signalisation physiologiques et processus biologiques notamment la régulation de la différenciation, la prolifération et le couplage excitation-contraction dans le cœur (Figure 7) (D'Oria et al., 2020).

Produits en quantité importante, les ROS deviennent « pathologiques » en activant l'expression de gènes codant pour des cytokines pro-inflammatoires ou des protéines d'adhésion. De plus, leur nature labile les rend très réactifs vis-à-vis de substrats biologiques et susceptibles de provoquer des dommages oxydatifs aux cellules, soit directement, soit en tant qu'intermédiaires dans diverses voies de signalisation, ce qui entraîne un dysfonctionnement cellulaire, une apoptose et une nécrose (Shahzed et al., 2018).

De nombreuses preuves ont montré que les ROS ont la capacité d'affecter l'intégrité de l'ADN génomique en induisant des mutations, de provoquer des modifications structurelles des protéines par le biais d'altérations enzymatiques ou d'une inactivation, et d'altérer les lipides intracellulaires par peroxydation lipidique (Weidinger et Kozlov, 2015 ; Moris et al., 2017).

De l'autre côté de la balance, plusieurs processus de défense contre les ROS existent de manière à contrecarrer leurs effets délétères sur les fonctions cardiaques. La première ligne de défense

est leur captage par des systèmes non enzymatiques tels que les vitamines C et E, les caroténoïdes, les polyphénols et le glutathion réduit, et plusieurs enzymes dont les plus importantes sont : la superoxyde dismutase (SOD), la glutathion peroxydase, la catalase et les peroxyrédoxines. Des concentrations tissulaires normales d'antioxydants annulent les processus oxydatifs et protègent les tissus. Par contre, quand cette première ligne de défense antioxydante n'est plus suffisante, des mécanismes secondaires sont recrutés pour réparer les dommages subis et préparer les tissus contre les futures attaques oxydantes. Ces mécanismes incluent les gènes et les protéines induits par le stress tels que les protéines de choc thermique et les enzymes de réparations oxydantes comme les glycosylases d'ADN qui sont activées une fois les dommages subis (Haleng et al., 2007).

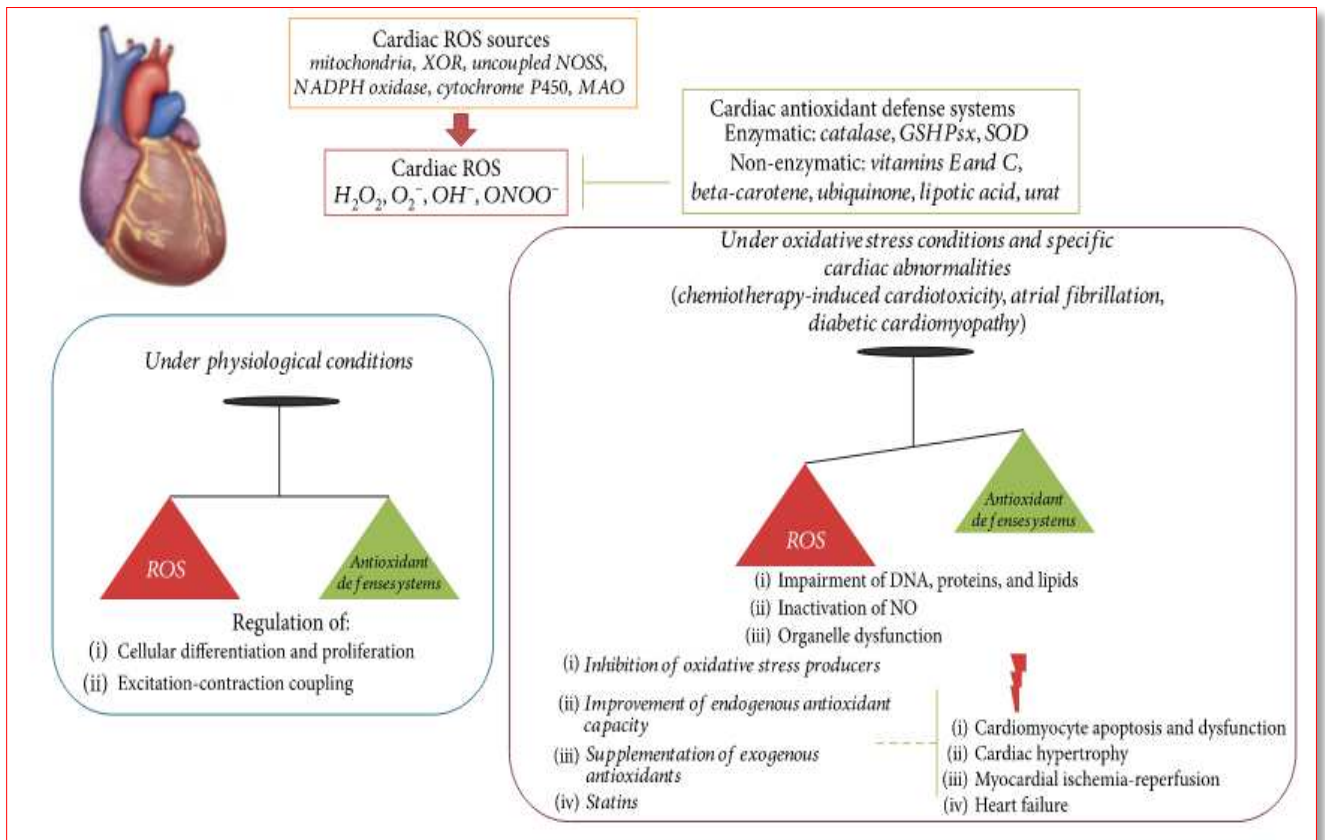


Figure 7 : Rôle du système ROS dans le cœur dans la physiologie et la pathologie (D'Oria et al., 2020).

3. Principaux composants pro oxydants

Le mot pro oxydant indique toute espèce réactive de l'oxygène (ROS) et de l'azote, radicalaire ou non radicalaire (Afonso et al., 2007). Le terme ROS fait référence à plusieurs types de métabolites réactifs à l'oxygène tels que les radicaux libres et d'autres non-radicalaires tel que le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). Les radicaux libres sont des molécules hautement réactives

qui correspondent à des espèces chimiques possédant au moins un électron célibataire sur leur couche périphérique, tels que : l'anion superoxyde ($O_2^{\bullet-}$), le radical hydroxyle (OH^{\bullet}), le radical peroxy (ROO^{\bullet}) et le radical alkoxy (RO^{\bullet}) (Opara, 2006).

En outre, les ROS ne sont pas les seules espèces radicalaires importantes. Le monoxyde d'azote radicalaire (NO^{\bullet}) est aussi un élément réactif qui peut aussi réagir avec l' $O_2^{\bullet-}$ pour produire du peroxyde d'azote et d'autres RNS (espèces radicalaires réactives de l'azote) qui sont hautement réactifs, exerçant un effet oxydant à distance du site auquel ils sont générés (Favier et al., 2003).

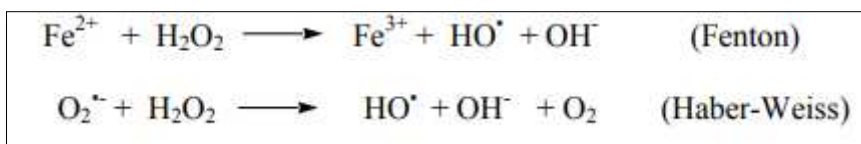
➤ **Anion superoxyde $O_2^{\bullet-}$:**

L'anion superoxyde est formé à partir de la réduction d'un électron au niveau d'une molécule d'oxygène selon la réaction suivante : $O_2 + \text{électron} \rightarrow O_2^{\bullet-}$

Il s'agit d'un radical assez stable, de durée de vie extrêmement courte, capable de provoquer des réactions d'oxydation dans les cellules et dans les lipides membranaires. L'anion superoxyde $O_2^{\bullet-}$ joue un rôle très important dans la génération d'autres radicaux libres tels que le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 , le radical hydroxyle OH^{\bullet} , et l'oxygène singulet O_2 et peut aussi se combiner avec l'oxyde nitrique (NO) pour former le peroxyde d'azote ($ONOO^-$) (Magder et al., 2006). La formation des ions superoxydes se produit dans de multiples localisations cellulaires sous l'effet de l'oxygène et par divers systèmes enzymatiques de transfert d'électrons. L'anion superoxyde est généré par la NADPH oxydase présente au niveau des cellules vasculaires endothéliales. Les macrophages et les polynucléaires sont particulièrement équipés d'une NADPH-oxydase flavinique membranaire qui synthétise des ions superoxydes utiles pour détruire les substances phagocytées. L'anion superoxyde se forme aussi par la réaction d'oxydation de la xanthine catalysée par la xanthine-oxydase, lorsque cette enzyme devient active au cours de la réoxygénation d'un tissu anoxique (Migdal et Serres, 2011).

➤ **Radical hydroxyl (OH^{\bullet}) :**

Le radical hydroxyl représente le radical le plus hautement délétère. Il est doté d'une extrême instabilité et d'une durée de vie très courte (10^{-9} S). Il semble être l'espèce radicalaire ayant le rôle majeur dans la cytotoxicité des ROS. Le radical OH^{\bullet} est produit au sein des cellules, suite à la réaction de Haber-Weiss, ou à la réaction de Fenton qui nécessite des catalyseurs métalliques (Genestra, 2007).

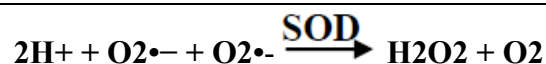


➤ **Radical peroxy (ROO•) :**

Il dérive de l'action d'un radical libre sur un acide organique, notamment les lipides membranaires. Le radical peroxy est extrêmement réactif, réagissant avec la molécule d'hydrogène la plus adjacente ou avec les composés comprenant des doubles liaisons dans leur environnement (Spiteller, 2006).

➤ **Peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) :**

La source capitale du peroxyde d'hydrogène est la dismutation de l'anion superoxyde sous l'action de l'enzyme superoxyde dismutase (SOD), selon la réaction suivante :



Le peroxyde d'hydrogène est un puissant oxydant, très liposoluble ce qui le rend facilement diffusible à travers les membranes cellulaires (Genestra, 2007).

➤ **Le monoxyde d'azote radicalaire (NO•) :**

Il constitue aussi un élément réactif important. Il est synthétisé, particulièrement, par les cellules endothéliales via l'action de NO synthétases sur la L- arginine. C'est une molécule labile très diffusible, dont les effets régulateurs s'exercent sur plusieurs fonctions physiologiques de l'organisme notamment le maintien du tonus vasculaire (Hare, 2004).

Néanmoins, le NO• peut former, avec l'anion superoxyde, le peroxyde d'azote (ONOO•) selon la réaction suivante : $\text{NO}^\bullet + \text{O}_2^{\bullet-} \rightarrow \text{ONOO}^\bullet$. Le peroxyde d'azote est un oxydant puissant et toxique, apte à diffuser aisément à travers les membranes cellulaires et à altérer de multiples molécules organiques (Pacher et al., 2007).

La Figure 8 récapitule les processus de formation des ROS à partir de l'O₂ ainsi que les interrelations entre les ROS /RNS les plus pertinentes qui affectent la paroi vasculaire. Physiologiquement, les ROS contrôlent la fonction vasculaire en modulant diverses voies de signalisation sensibles à l'oxydoréduction. Dans les troubles vasculaires, le stress oxydatif provoque un dysfonctionnement endothélial et une inflammation, affectant plusieurs cellules de la paroi vasculaire (Sena et al., 2018).

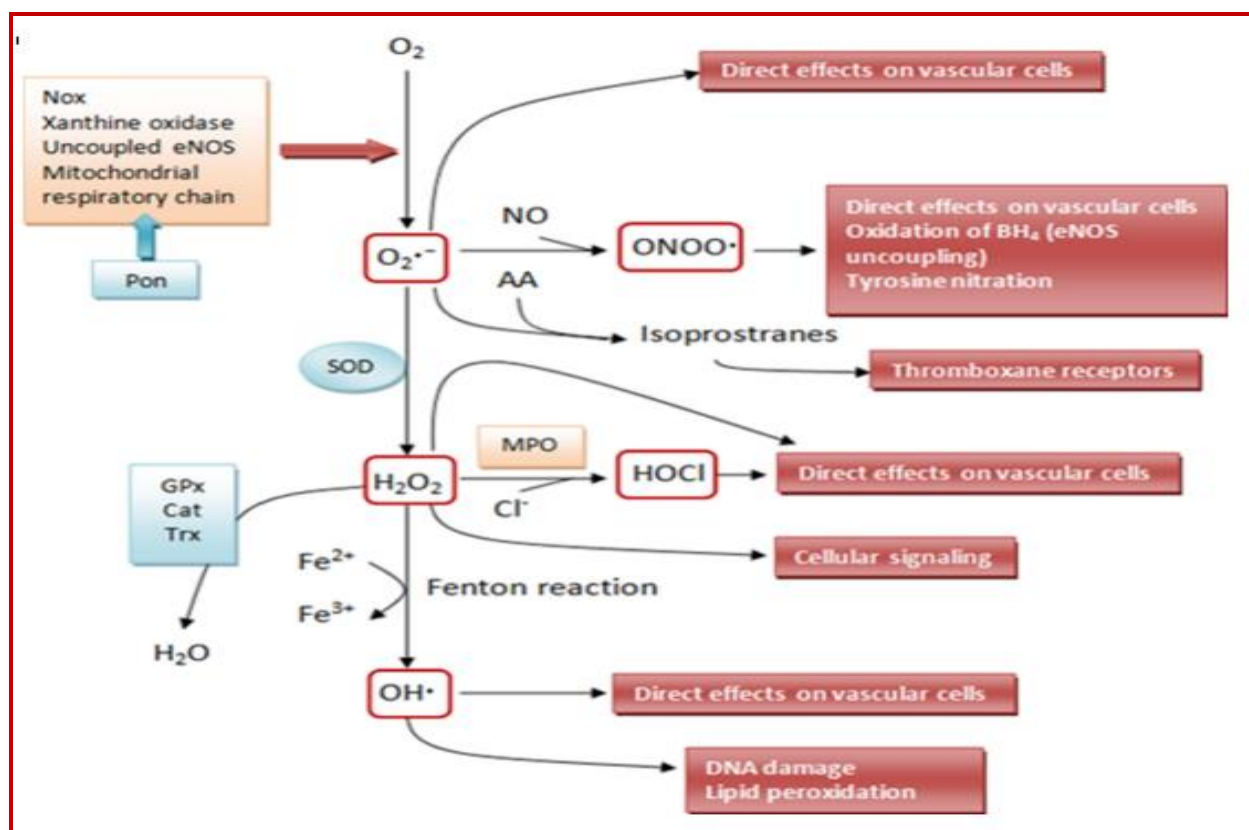


Figure 8 : Aperçu schématique des interrelations entre les ROS /RNS les plus pertinentes qui affectent la paroi vasculaire (Sena et al., 2018).

4. Sources potentielles de génération de ROS dans le cœur

4.1 Les sources oxydantes endogènes

Il existe plusieurs sources potentielles de ROS dans le cœur. La plupart des ROS sont générés à partir des mitochondries (Moris et al., 2017). Le dysfonctionnement mitochondrial est une cause importante dans le développement et la progression de plusieurs pathologies cardiovasculaires. D'autres sources incluent la NADPH oxydase, la xanthine oxydoréductase (XOR), le cytochrome P450, le monoxyde d'azote synthase endothéliale (NOSe) non couplée, les myéloperoxydases (MPO) et les lipoxygénases (Santilli et al., 2015). La Figure 9 récapitule les différentes sources cellulaires et inter conversions des ROS et RNS dans le système cardiovasculaire.

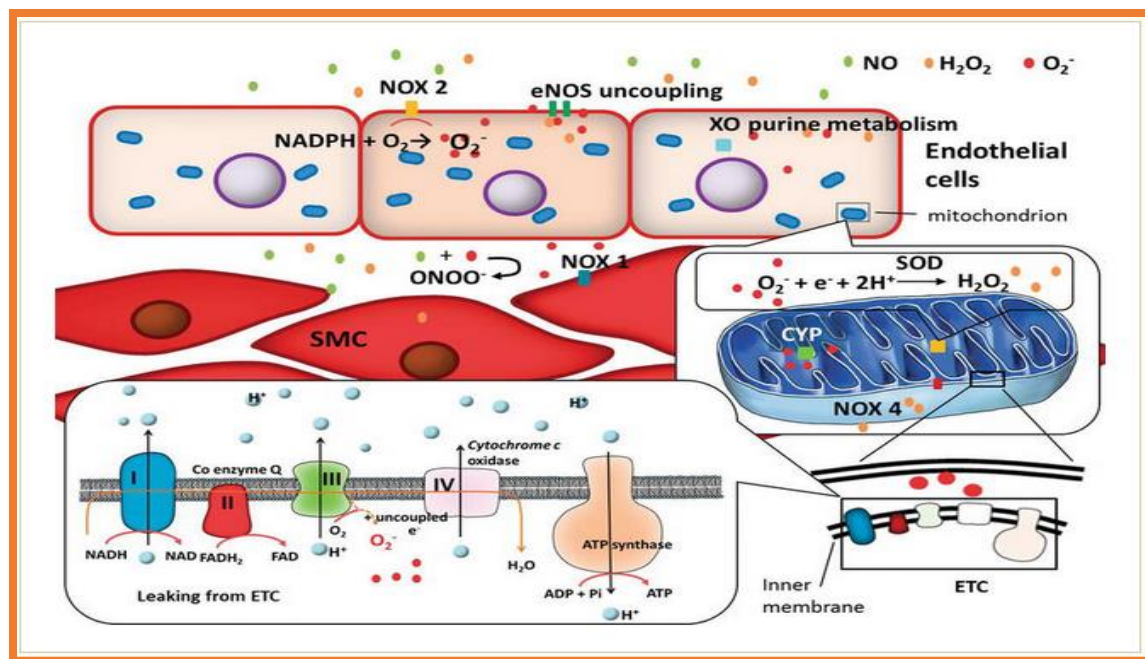


Figure 9 : Les principales sources de ROS et RNS dans le système cardiovasculaire (He et al., 2019).

4.1.1 La chaîne respiratoire mitochondriale

Les mitochondries sont considérées comme une source majeure de production intracellulaire de ROS, en particulier dans les cellules cardiaques, en raison de leur rôle principal dans la production d'ATP oxydative par l'intermédiaire de chaînes de transport d'électrons (ETC) situées dans la membrane interne des mitochondries, dans laquelle l'oxygène moléculaire (O_2) est réduit en eau (Dunn et al., 2015). Cependant, dans des conditions pathologiques, les électrons se découplent de la chaîne et réagissent avec l'oxygène, sans passer par le cytochrome C oxydase, pour former du superoxyde (Chen et al., 2014). Plusieurs pathologies, dont l'athérosclérose et les cardiopathies ischémiques, ont été associées à un dysfonctionnement mitochondrial et au stress oxydatif qui en découle (He et al., 2019).

4.1.2 NADPH oxydase

Les NADPH oxydases (NOX) sont des enzymes liées à la membrane et représentent les principales sources de ROS qui sont impliquées dans la physiopathologie de nombreuses maladies cardiovasculaires. Elles catalysent la réduction de l'oxygène moléculaire en superoxydes en utilisant le NADPH comme donneur d'électrons (Griendling et al., 2000), selon la réaction suivante : $\boxed{NADPH + 2O_2 \rightarrow NADP^+ + H^+ + 2O_2^{\bullet -}}$

Les NADPH oxydases contribuent de manière cruciale au stress oxydatif dans les cellules vasculaires, y compris les cellules endothéliales, les cellules musculaire lisses vasculaires (CMLV), les fibroblastes et les adipocytes péri vasculaires (Griendling et al., 2000). L'expression et l'activité des NOX sont étroitement liées aux facteurs de risque classiques d'athérosclérose (Beaudeux et al., 2006).

Sept membres distincts de la famille NOX, caractérisées par leurs différentes sous-unités catalytiques, ont été identifiés dont quatre (à savoir NOX1, 2, 4 et 5) peuvent avoir des fonctions cardiovasculaires (He et al., 2019).

Le système rénine-angiotensine stimule également l'activité de la NADPH oxydase, contribuant au stress oxydatif, à la dysfonction endothéliale et aux modifications vasculaires structurelles typiques de l'athérosclérose (Sirker et al., 2011).

4.1.3 Xanthine oxydoréductase

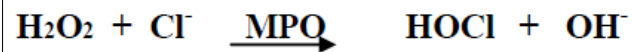
La xanthine oxydoréductase (XOR) représente une autre source importante de ROS dans le cœur humain. Cette enzyme est normalement exprimée sous la forme déshydrogénase (XDH) mais dans des conditions inflammatoires, suite à une oxydation réversible des résidus cystéine ou suite à une protéolyse limitée, elle passe de la forme réductase à la forme oxydase (XO) (D'Oria et al., 2020). Les deux formes sont responsables de l'oxydation de la xanthine en acide urique, favorisant ainsi un flux d'électrons qui sont utilisés pour réduire le NAD⁺ en NADH, dans le cas de la forme XDH, et l'oxygène moléculaire en H₂O₂ et O₂⁻ dans le cas de la forme XO. Celle-ci est impliquée dans la catalyse de l'oxydation de l'hypoxanthine, générant ainsi de l'acide urique et des anions superoxydes (Kelley et al., 2006).

La dysfonction endothéliale est liée à une augmentation de l'expression de la xanthine oxydase endothéliale en raison de la production accrue de superoxyde et de H₂O₂. L'activité de cette enzyme est augmentée chez les patients atteints de maladie coronarienne (Landmesser et al., 2007).

4.1.4 Myéloperoxydase

La myéloperoxydase (MPO) est une enzyme qui appartient à la superfamille des peroxydases hémiques des mammifères, présente dans les polynucléaires neutrophiles et dans les monocytes/macrophages (Lefkowitz et al., 2010).

La myéloperoxydase est une oxydoréductase qui catalyse la formation du radical hydroxyl, un puissant oxydant dommageable, selon la réaction :



Ces produits peuvent, eux même, donner naissance à d'autres composés aux propriétés pro-oxydantes contribuant au stress oxydatif en oxydant le LDL et en diminuant la biodisponibilité du NO (Pitanga et al., 2014). Cette enzyme est impliquée dans la formation de produits issus de l'oxydation de l'acide arachidonique, impliqués dans la réponse inflammatoire et la peroxydation lipidique (Kubala et al., 2010).

De plus, la MPO favorise l'athérogenèse grâce à la production de sous-types modifiés de lipoprotéines LDL et HDL (Sena et al., 2018).

4.1.5 Cytochromes P450

Les enzymes du cytochrome P450 (CYP 450) appartiennent à une famille de protéines hèmes qui catalysent le métabolisme d'un grand nombre de substrats endogènes et exogènes.

Le cytochrome CYP2E1 est principalement localisé dans le réticulum endoplasmique et fait partie des CYP les plus actifs dans la production de ROS (Cederbaum et al., 2001). Le niveau d'expression du CYP2E1 augmente significativement dans les tissus cardiaques sous ischémie (Lu et al., 2012).

4.1.6 Lipoxygénases

Les lipoxygénases (LOX) sont des enzymes intracellulaires qui peroxydent les acides gras polyinsaturés en lipides bioactifs avec un rôle potentiellement important dans la pathogenèse de l'athérosclérose. Les LOX, en particulier 5-LOX, 12 et 15-LOX se sont avérées surexprimées dans les lésions athéroscléreuses avancées. La 5-LOX convertit l'acide arachidonique en leucotriène B₄, un puissant facteur chimiotactique et activateur des leucocytes (Sena et al., 2018).

4.2 Les sources exogènes de ROS

Les sources exogènes sont majoritairement des pro-oxydants environnementaux tels que les pesticides, les métaux lourds, la fumée de cigarettes, les polluants, la poussière (d'amiante, de silice), et les composés induits par la prise de certains xénobiotiques, par le rayonnement électromagnétique (radiation ionisante, lumière ultraviolette), ou lors d'un coup de chaleur (Pizzino et al., 2017).

5. Effets moléculaires du stress oxydatif (cibles de ROS)

La production excessive des radicaux libres provoque des dommages cellulaires, la nécrose et l'apoptose des composantes cellulaires en raison de leurs effets oxydants directs sur tous les types de molécules biologiques, notamment les protéines, les lipides et l'ADN. Les conséquences biologiques qui en découlent sont très variables selon la dose et le type cellulaire soumis à cette action toxique (Moris et al., 2017).

5.1 Oxydation des protéines

Les protéines sont susceptibles d'être le véhicule le plus immédiat à subir des dommages oxydatifs dans les cellules et leurs chaînes latérales peuvent être carbonylées par des composés carbonylés réactifs. La protéine carbonylée (PC) est un biomarqueur, couramment utilisé, du stress oxydatif. C'est une protéine modifiée par oxydation irréversible qui se développe lorsque des aldéhydes ou des cétones réactifs sont ajoutés aux résidus d'acides aminés en particulier, les résidus cystéine et méthionine (Garcia-Garcia et al., 2012). La protéine carbonylée possède un potentiel diagnostique dans l'infarctus aigu du myocarde. Chez les patients atteints d'IDM, testés dans les 24 à 96 heures suivant l'événement aigu, des niveaux élevés de protéine carbonylée ont été détectés (Kalaivanam et al., 2016).

5.2 Oxydation des lipides

Les lipides, et plus particulièrement les acides gras polyinsaturés (AGPI), constituent une cible privilégiée de l'attaque radicalaire, notamment par le radical hydroxyl, et vont former un radical peroxy (Suresh et al., 2010). Ceci peut concerner les phospholipides membranaires ou les lipides circulants. En fonction du type de lipide concerné, les conséquences seront différentes. L'oxydation des lipides circulants aboutit à la formation de LDL oxydées qui seront captées par des macrophages. Ces dernières se transforment en cellules spumeuses, qui jouent un rôle important dans le développement de l'athérosclérose. De plus la présence de LDL oxydées entraîne une production de cytokines pro-inflammatoires (Jawalekar et al., 2010). L'oxydation des phospholipides membranaires va entraîner une perte de l'intégrité des membranes suite à l'altération de la fluidité et de la perméabilité membranaire, mais aussi une perte d'activité des récepteurs. Lors de l'interaction avec les lipides membranaires, les ROS sont capables d'initier les réactions en chaîne de la peroxydation lipidique dans les membranes qui se déroule en trois principales étapes : Initiation, propagation et terminaison (Figure 10) (Cillard et Cillard, 2006). Les radicaux hydroxyles $\text{OH}\cdot$ sont capables d'extraire un hydrogène sur les carbones localisés entre deux doubles liaisons des AGPI : c'est la phase d'initiation. Le radical lipidique interagit

ensuite avec une molécule d'oxygène pour composer un radical peroxyde ($\text{ROO}\cdot$), assez réactif pour extraire un H^+ à un AGPI voisin, propageant ainsi la réaction. Il en découle un endommagement de la fluidité membranaire qui conduit, indubitablement, à la mort cellulaire. Les peroxydes générés seront neutralisés par l'enzyme glutathion peroxydase ou continueront à s'oxyder et à se fragmenter en aldéhydes (malondialdéhyde, 4-hydroxynonéanal ou 4-HNE) dont les activités pro-athérogènes sont bien connues (Haleng et al., 2007). Le malondialdéhyde (MDA), un produit final de la peroxydation lipidique, est considéré comme l'un des marqueurs des dommages à la membrane cellulaire (Michel et al., 2008). La preuve d'une augmentation de la production MDA a été démontrée dans nombreuses études chez les patients atteints d'infarctus du myocarde (Muzakova et al., 2000 ; Khan et al., 2013).

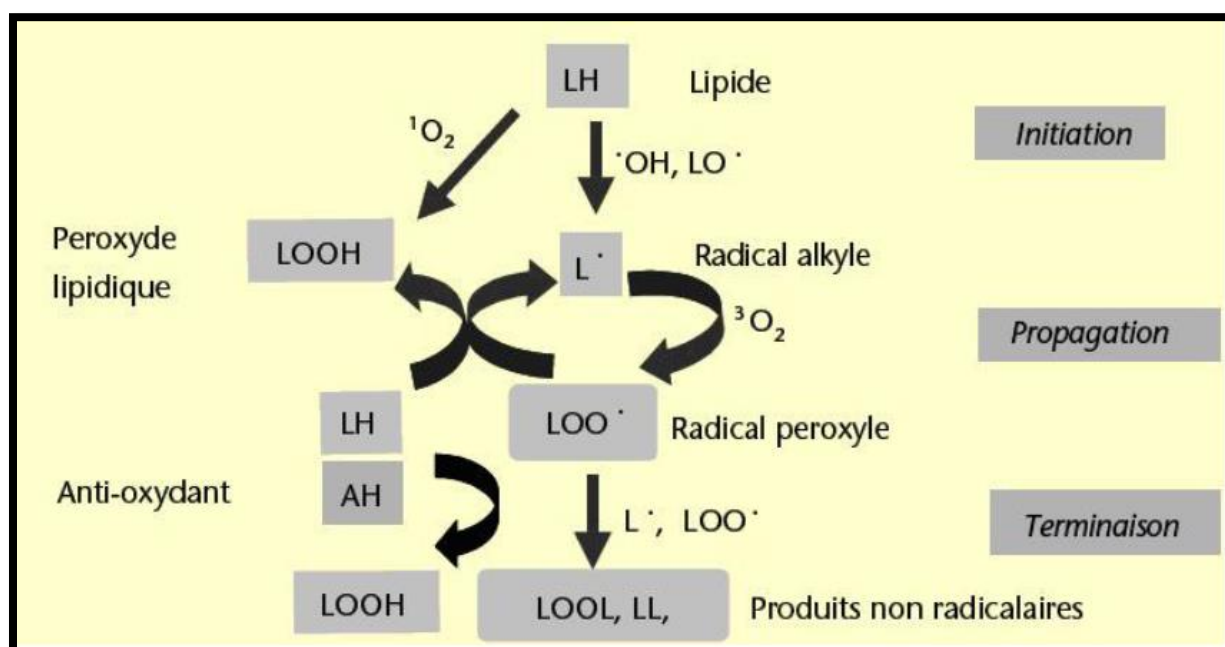


Figure 10 : Réactions de peroxydation lipidique (Cillard et Cillard, 2006)

5.3 Oxydation de l'acide désoxyribonucléique (ADN)

L'ADN constitue une cible privilégiée pour les ROS. La guanine, à titre d'exemple, est la plus facile à être oxydée. Elle peut réagir avec les radicaux hydroxyles $\text{OH}\cdot$ pour donner la 8-hydroxy-2'-déoxyguanosine qui, au lieu de s'accoupler avec la cytosine, s'appariera avec l'adénine, entraînant ainsi des mutations au sein de l'ADN et menant à des altérations du message génétique impliquées dans le déclenchement de plusieurs pathologies, notamment les cardiopathies ischémiques (Haleng et al., 2007).

6. Régulation du stress oxydatif par les systèmes antioxydants

Le maintien d'un niveau non cytotoxique de ROS est assuré par des systèmes antioxydants. Le corps humain est équipé d'une variété d'antioxydants qui servent à contrebalancer l'effet des oxydants et lutter ainsi contre le stress oxydatif. Ceux-ci peuvent être divisés en 2 catégories : enzymatiques et non enzymatiques.

6.1 Systèmes de défense antioxydants enzymatiques

Dans la paroi vasculaire, les principaux systèmes de défense antioxydants pour neutraliser la production de ROS sont les détoxifiants enzymatiques tels que la superoxyde dismutase, la catalase et la glutathion peroxydase. La superoxyde dismutase catalyse la dismutation de l'anion superoxyde (O_2^-) en H_2O_2 . Par la suite, le H_2O_2 est réduit en H_2O et O_2 par des peroxydases telles que la glutathion peroxydase ou la catalase (Santilli et al., 2015).

Les principaux systèmes enzymatiques antioxydants, et de leurs modes d'action, sont représentés dans la Figure 11.

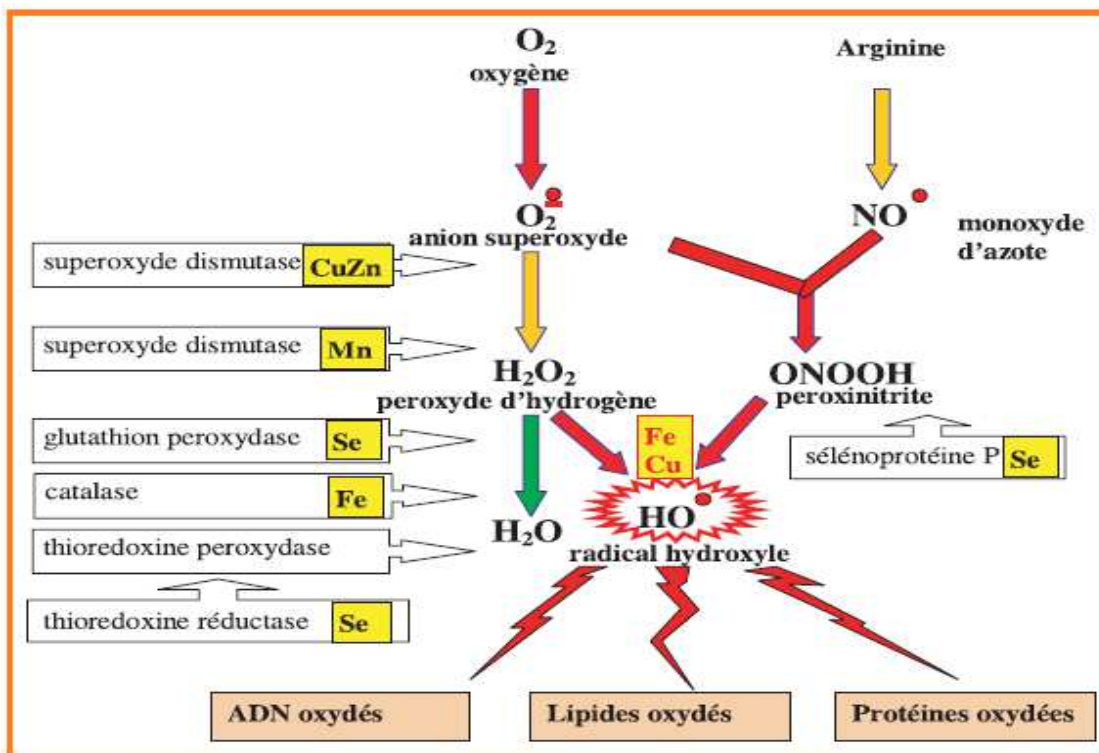


Figure 11 : Cascade radicalaire et les niveaux d'action de certains antioxydants (Favier et al., 2003)

6.1.1 Les superoxyde dismutases (SOD)

Ce sont des métalloprotéines, qui représentent une des premières lignes de défense contre le stress oxydant. Elles catalysent la dégradation de l'anion superoxyde $O_2^{\bullet-}$, par une réaction de dismutation, en le transformant en peroxyde d'hydrogène et en oxygène (Negre-Salvayre et al., 2005).



Chez l'homme, on décrit 3 isoformes de SOD, avec différents cofacteurs métalliques qui diffèrent par la localisation chromosomique du gène, leur contenu métallique, leur structure quaternaire et leur localisation cellulaire (Afonso et al., 2007) :

- La Cu/Zn-SOD1 cytosolique : située dans le cytoplasme, le noyau et l'espace inter membranaire mitochondrial, ayant pour cofacteur le zinc et le cuivre.
- La Mn-SOD2 mitochondriale : située dans les mitochondries et ayant pour cofacteur le manganèse.
- La Cu/Zn-SOD3 : il s'agit d'une structure tétraédrique dont la localisation est extracellulaire, ayant pour cofacteur le zinc et le cuivre. Elle est produite et sécrétée par les cellules musculaires lisses vasculaires et constitue le système antioxydant majeur de la paroi artérielle. Elle se lie aux composants de la matrice extracellulaire pour réguler l'état redox interstitiel (Wassmann et al., 2004).

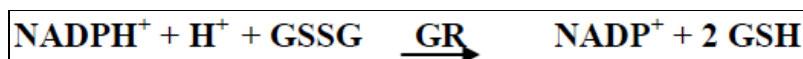
6.1.2 Les glutathion peroxydases

La glutathion peroxydase (GPx) est une sélénoprotéine qui existe sous 5 isoformes de localisations tissulaires différentes. La GPx utilise le glutathion réduit (GSH) en tant que cofacteur qui est oxydé par réaction avec du peroxyde d'hydrogène (Wolonciej et al., 2016). La plus abondante est l'isoforme 1 (GPx1), présente au niveau cytoplasmique et mitochondriale et exprimée dans la plupart des cellules. C'est une enzyme antioxydante clé dans la plupart des cellules, y compris l'endothélium vasculaire. Son rôle principal consiste en l'élimination des peroxydes lipidiques résultant de l'action du stress oxydant sur les acides gras polyinsaturés et elle agit également comme une peroxy-nitrite réductase. Le déficit en glutathion peroxydase 1 entraîne une fonction et une structure vasculaires et cardiaques anormales. La GPx est effondrée en cas de déficit majeur en sélénium, elle est donc un bon reflet de cette carence (Blankenberg et al., 2003 ; Sarıkaya et Doğan, 2020).

Chez les patients atteints de maladie coronarienne, un faible niveau d'activité de la GPx érythrocytaire est indépendamment associé à un risque accru d'événements cardiovasculaires. L'activité de la GPx peut aussi avoir une valeur pronostique, en plus de celle des facteurs de risque traditionnels. De plus, l'augmentation de l'activité de la glutathion peroxydase 1 pourrait réduire le risque d'événements cardiovasculaires (Holley et al., 2016 ; Sarikaya, 2020).

6.1.3 La glutathion réductase (GR)

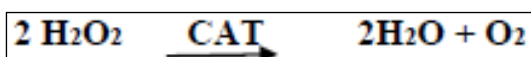
La glutathion réductase (GR), est une enzyme flavoprotéique, qui régénère le GSH à partir de l'interaction de sa forme oxydée (glutathion-disulfure ou GSSG), avec le NADPH comme source de pouvoir réducteur :



La glutathion réductase assure le maintien du ration GSH/GSSG intracellulaire (Couto et al., 2016). Zuzak et al. (2017) ont révélé que le niveau de glutathion réductase, chez les patients avec infarctus du myocarde, a été considérablement réduit par rapport aux sujets sains. Un tel résultat indique une diminution de la capacité de la GR à régénérer le glutathion et donc une efficacité réduite pour éliminer le peroxyde d'hydrogène chez les patients atteints d'IDM.

6.1.4 La Catalase

La catalase est l'une des enzymes antioxydantes les plus importantes (Nandi et al., 2019). La catalase est particulièrement présente dans les érythrocytes, le foie et parfois les reins plus particulièrement au niveau des peroxysomes (Matés et al., 1999). La catalase va catalyser la transformation du peroxyde d'hydrogène en eau et oxygène, afin que la réaction de Fenton ne puisse pas s'amplifier.



La GPx permet la dégradation de faible concentration d'H₂O₂ alors que la catalase joue un rôle important dans la dismutation de fortes concentrations d'H₂O₂. Une diminution de l'activité de la catalase a été observée chez des patients atteints d'infarctus du myocarde (Noichri et al., 2013).

6.2 Systèmes de défense antioxydants non enzymatiques

6.2.1 Le glutathion réduit

Le glutathion est un tripeptide (acide glutamique-cystéine-glycine). Il est le thiol (-SH) majoritaire au niveau intracellulaires (l'albumine étant son équivalent plasmatique) où il est présent sous forme essentiellement réduite (GSH). Le GSH réduit représente l'antioxydant

naturel le plus célèbre (Zuzak et al., 2017). Dans des conditions physiologiques, sa forme oxydée (GSSG) est en concentration très faible. Puisque le glutathion joue un rôle fondamental dans l'homéostasie cellulaire, les modifications du rapport et des concentrations GSH/GSSG sont particulièrement importantes dans l'évaluation et le diagnostic de nombreuses pathologies liées à l'oxydoréduction, y compris les pathologies cardiovasculaires. Le rapport GSH/GSSG est considéré comme un excellent marqueur de la peroxydation lipidique et permet d'objectiver l'importance du stress oxydatif (Gaucher et al., 2018). Les autres propriétés antioxydantes du GSH sont nombreuses, notamment : cofacteur de la GPx et régénérateur final des vitamines E et C, à partir de leur forme radicalaire (Zuzak et al., 2017).

6.2.2 La vitamine E

La vitamine E possède une très forte capacité antioxydante et a été utilisée dans plusieurs études d'ischémie-reperfusion. Elle désigne un ensemble d'isomères, les tocophérols et les tocotriénols. D'un point de vue biologique, deux isomères sont particulièrement intéressants, l' α - et le γ -tocophérol. Leur caractère hydrophobe leur permet de s'insérer au sein des membranes riches en acides gras polyinsaturés, où ils jouent un rôle protecteur en réagissant avec les radicaux peroxydes ($\text{ROO}\cdot$) pour former un radical tocophéryle. Il joue ainsi un rôle majeur dans le maintien de l'intégrité de la membrane cellulaire en limitant la propagation de la peroxydation lipidique (Canbaz S et al., 2003).

6.2.3 La vitamine C

La plupart des mammifères sont capables de synthétiser la vitamine C dans leur foie ou dans leurs reins. Ce n'est pas le cas de l'homme qui doit assurer un apport journalier d'environ 100 mg, via une alimentation riche en fruits. La vitamine C est, avant tout, un puissant agent réducteur et un excellent piègeur des ROS ($\text{HO}\cdot$ ou $\text{O}_2\cdot^-$) (Duarte et Lunec, 2005). Elle est impliquée dans la première ligne de défense antioxydante, protégeant les membranes lipidiques et les protéines des dommages oxydatifs. En tant que molécule hydrosoluble, la vitamine C peut agir à la fois à l'intérieur et à l'extérieur des cellules, et peut neutraliser les radicaux libres et prévenir les dommages causés par les radicaux libres. Elle inhibe également la peroxydation lipidique en régénérant la vitamine E à partir de la forme radicalaire issue de sa réaction avec des radicaux lipidiques (Pehlivan, 2017).

CHAPITRE III : Lien entre le stress oxydant et l'infarctus du myocarde

1. Le rôle et la valeur du stress oxydant dans la pathogenèse de l'IDM

Le stress oxydant est l'un des facteurs qui potentialisent l'apparition des maladies plurifactorielles, notamment les pathologies cardiovasculaires (D'Oria et al., 2020 ; Sabatino et al., 2021). De nombreuses preuves suggèrent que le stress oxydant joue un rôle important dans la physiopathologie de l'infarctus du myocarde (Shahzed et al., 2018 ; Ismail et al., 2018 ; Ben Ali et al., 2019).

Dans l'IDM, deux types différents de dommages surviennent au cœur : les lésions ischémiques et les lésions de reperfusion, qui contribuent, toutes les deux, de manière significative à la production de ROS (Xiang et al., 2021). Les ROS réagissent alors avec la bicouche lipidique des cardiomyocytes, favorisant ainsi les réactions auto-entretenues en chaîne de la peroxydation des molécules lipidiques dans les membranes. Les ROS provoquent également un dysfonctionnement mitochondrial dans les cellules cardiaques et peuvent aussi entraîner le développement de complications graves telles que le remodelage du ventricule gauche et l'expansion de l'infarctus après un épisode aigu d'IDM (Ohsawa et al., 2004). De plus, l'état redox du sang artériel peut être un facteur prédictif du fonctionnement cardiaque après un IDM. En outre, le stress oxydatif est le mécanisme unificateur pour de nombreux facteurs de risque cardiovasculaire, ce qui renforce encore son rôle central dans l'infarctus du myocarde (Ferdinandy et al., 2007).

2. Implication du stress oxydant dans l'athérosclérose

Le stress oxydatif joue un rôle majeur dans la genèse et la progression de la plaque d'athérome, principale étiologie de l'insuffisance coronarienne et de l'infarctus du myocarde (Madamanchhi et al., 2005 ; Bonomini et al., 2008 ; Ben Ali et al., 2019).

L'athérosclérose est un processus multifactoriel dans lequel le stress oxydatif aggrave le caractère délétère des hyperlipidémies (Duriez et al., 2021). Il fait référence à un rétrécissement partiel ou total des artères, qui est consécutif à l'accumulation de corps gras (cholestérol) au niveau de la lumière interne (intima) des artères (Libby et al., 2002).

L'athérosclérose correspond à une maladie inflammatoire chronique multi systémique évolutive caractérisée par l'interaction de cellules immunitaires et endothéliales, qui est médiée par

l'adhésion de molécules à la surface de l'endothélium vasculaire menant à la libération de nombreux médiateurs pro-inflammatoires (Bonomini et al., 2008).

Plus précisément, il a été démontré qu'il existe une interaction étroite entre l'inflammation endothéliale vasculaire et le stress oxydatif intense dans le déclenchement du processus athéroscléreuse. Les ROS assurent la médiation de diverses voies de signalisation qui soutiennent l'inflammation vasculaire dans l'athérogenèse : de l'initiation du développement des stries graisseuses à la progression de la lésion jusqu'à la rupture ultime de la plaque d'athérome et la thrombose (Madamanchhi et al., 2005). Une diminution de l'apport sanguin au cœur causée par l'athérosclérose ou la thrombose est connue pour induire une ischémie myocardique (Bagatini et al., 2011).

Initiation de l'athérogenèse :

L'apparition des lésions athéromateuses est liée principalement à deux événements majeurs : d'une part le dysfonctionnement des cellules endothéliales entraînant l'activation de l'endothélium, et d'autre part la présence de LDL oxydées dans l'espace sous-intimal (Badimon et al., 2012).

Stress oxydatif et dysfonction endothéliale :

A l'état basal, les ROS et les RNS sont également présentes en faible quantité dans l'endothélium. Elles sont, entre autres, des régulateurs des voies de signalisation et de l'expression des gènes au niveau des cellules vasculaires. La dysfonction endothéliale causée par le stress oxydatif est considérée comme un événement précoce dans la pathogenèse de nombreuses maladies cardiovasculaires, y compris les lésions d'ischémie/reperfusion de l'infarctus du myocarde, et c'est une caractéristique distinctive des maladies vasculaires (Kibel et al., 2021).

En effet, une production excessive de ROS dépassant les systèmes de défense antioxydants entraîne un stress oxydatif endothélial. La première étape de la dysfonction endothéliale est appelée activation endothéliale, qui représente l'expression de caractéristiques prothrombotiques et pro inflammatoires anormales des cellules endothéliales, conduisant à d'autres changements chroniques, comme l'illustre la Figure 12 (Kibel et al., 2021). La dysfonction endothéliale comprend une altération de la vasodilatation médiée par l'endothélium; une réactivité vasculaire anormale et un vasospasme; une plus grande expression des molécules chimiotactiques et adhésives ; augmentation de l'activation plaquettaire et de la formation de thrombus; augmentation de la perméabilité de l'endothélium, de l'adhésion des leucocytes et de la migration des monocytes dans la paroi vasculaire ; et altération de la

régénération des cellules endothéliales avec prolifération et migration des cellules musculaires lisses, entraînant ainsi des lésions vasculaires (Förstermann, 2010; Montezano et Touyz, 2012).

En effet, Il a été établi que l'étape initiale de l'athérogenèse est une lésion de la paroi vasculaire entraînant un dysfonctionnement endothélial. Ceci est suivi d'événements impliqués dans la formation de plaques athéroscléreuses tels que les réponses inflammatoires, la prolifération cellulaire et le remodelage du système vasculaire et enfin la rupture de plaques suivie d'une thrombose et de l'infarctus du myocarde (Pashkow et al., 2011). Une relation causale existe entre ces caractéristiques et le stress oxydatif dans la paroi vasculaire, car les événements pathologiques cruciaux dans l'apparition et la progression des maladies vasculaires telles que l'oxydation des LDL, la réduction de la biodisponibilité de l'oxyde nitrique (NO) et l'inflammation vasculaire sont tous modulés par le stress oxydatif et la génération de radicaux libres (Vassalle et al., 2004).

La dysfonction endothéliale prédispose aux lésions athéroscléreuses à long terme et elle a été proposée comme un facteur diagnostique et pronostique important pour les syndromes coronariens (Stocker et Keaney, 2005).

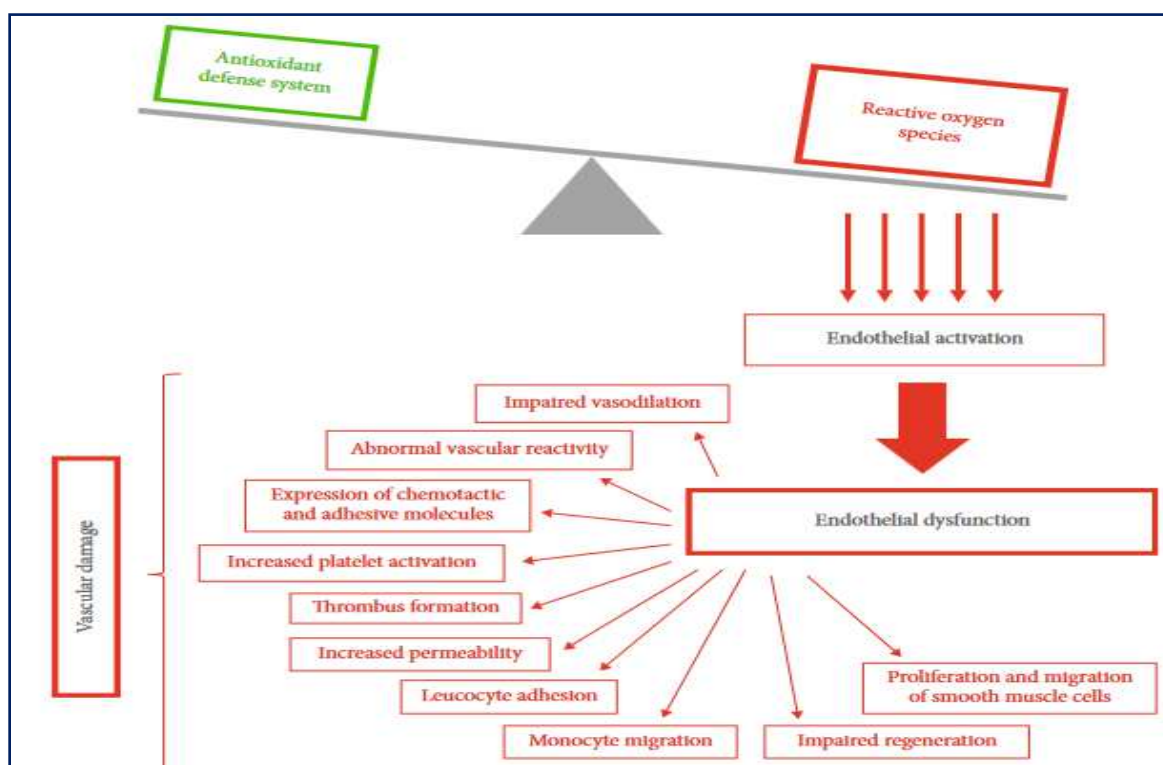


Figure 12 : Dysfonction endothéliale et développement de lésions vasculaires (Kibel et al., 2020).

Oxydation des LDL et évolution de la plaque d'athérosclérose :

Un événement déclencheur important de l'athérosclérose pourrait bien être le transport de LDL-Ox à travers l'endothélium jusqu'à la paroi de l'artère. Cela est susceptible de se produire sur les sites de lésions endothéliales causées par le LDL-Ox lui-même ainsi que par des forces physiques ou chimiques ou une éventuelle infection (Irani, 2000). Les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses (CML) et les macrophages sont les sources majeures de ROS qui entraînent la modification oxydative des phospholipides. Les LDL-Ox peuvent endommager les cellules endothéliales et induire l'expression de molécules d'adhésion telles que la P-sélectine et des facteurs chimiotactiques tels que la protéine chimiotactique des monocytes-1 et le facteur de stimulation des colonies de macrophages (CSF) (Vora et al., 1997). Ces processus conduisent à l'adhésion, l'activation, et fixation des monocytes et des lymphocytes T aux cellules endothéliales. Les cellules endothéliales, les leucocytes et les CML sécrètent alors des facteurs de croissance et des agents chimiotactiques qui effectuent la migration des monocytes et des leucocytes dans l'espace sous-endothélial. Les monocytes ingèrent des lipoprotéines et se transforment en macrophages ; les macrophages génèrent des ROS, qui convertissent les LDL-ox en LDL hautement oxydées, qui sont à leur tour absorbées par les macrophages pour former des cellules spumeuses qui constituent les stries lipidiques et donc la première étape de la formation de la plaque d'athérome (Yang et al., 2017)

Les cellules spumeuses se combinent ensuite avec les leucocytes pour former la traînée graisseuse et, au fur et à mesure que le processus se poursuit, les cellules spumeuses sécrètent des facteurs de croissance qui induisent la migration des CML dans l'intima. La prolifération des CML, associée à l'afflux et à la propagation continue des monocytes et des macrophages, convertit les stries graisseuses en lésions plus avancées et finalement en une plaque fibreuse qui fera saillie dans la lumière artérielle. Plus tard, une calcification peut se produire et la fibrose se poursuit, produisant une chape fibreuse qui entoure un noyau riche en lipides. Cette formation peut également contenir des CML morts ou mourants (Madamanchhi et al., 2005).

Dans les syndromes coronariens aigus notamment l'infarctus du myocarde, lorsque les plaques fibreuses se rompent, la formation et la libération de thrombus peuvent finalement obstruer les vaisseaux. La Figure 13 illustre les différentes étapes impliquées dans l'évolution de l'athérosclérose sous l'action du stress oxydatif.

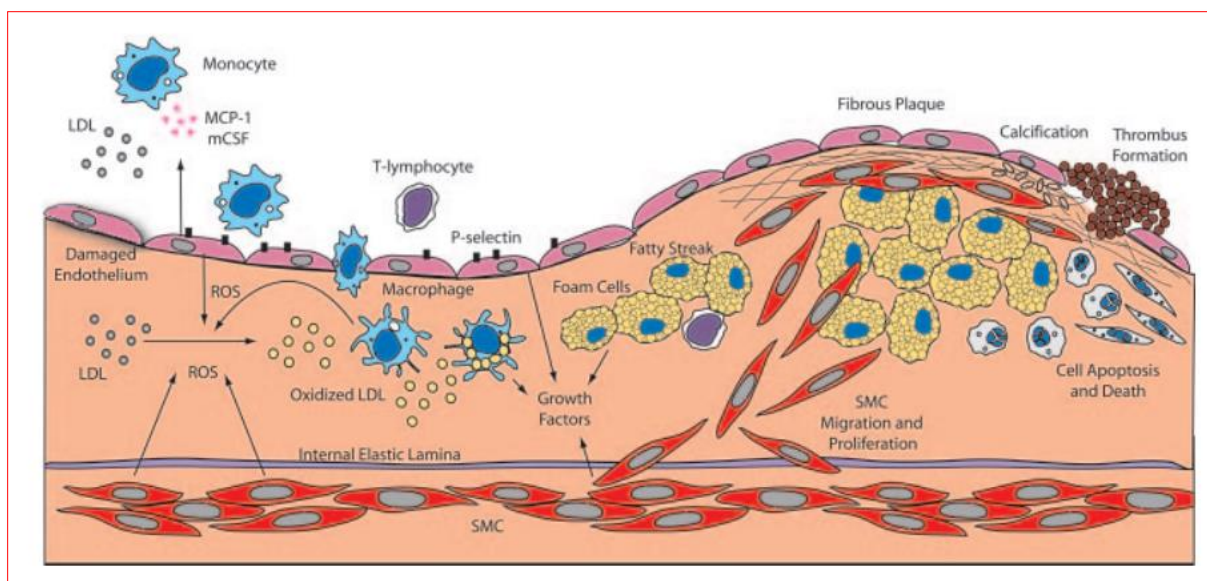


Figure 13 : Évolution de la plaque d'athérosclérose sous l'action des ROS (Madamanchhi et al., 2005).

3. Stress oxydatif dans l'infarctus du myocarde et les lésions d'ischémie-reperfusion

Dans l'IDM, deux types de lésions distinctes surviennent au cœur : les lésions ischémiques et les lésions de reperfusion, qui entraînent un dysfonctionnement mitochondrial dans les cellules cardiaques (Khan et al., 2013).

Suite à l'ischémie, il y aura une reperfusion dans le myocarde où l'interaction entre l'oxygène moléculaire et la chaîne respiratoire réduite conduit à la formation de ROS. Cependant, les ROS peuvent également provenir d'autres sources. Les ROS peuvent avoir plusieurs effets délétères différents sur le cœur. L'effet d'un stress oxydatif accru est le dommage oxydatif des protéines, des lipides, de l'ADN et des enzymes des cellules myocardiques impliquées dans la production d'énergie. Ces facteurs contribuent aux lésions des cellules myocardiques, à la nécrose étendue et à l'œdème cellulaire (Bashar et al., 2014)

Il y a trois principales hypothèses qui ont été proposées pour expliquer la pathogenèse des lésions d'ischémie reperfusion : stress oxydatif résultant du déséquilibre entre les ROS générés et les systèmes de défense antioxydante, mobilisation du fer et surcharge en Ca^{2+} . Tous ces mécanismes sont très probablement liés, mais on ne sait pas s'ils opèrent simultanément ou l'un précède l'autre (Figure 14).

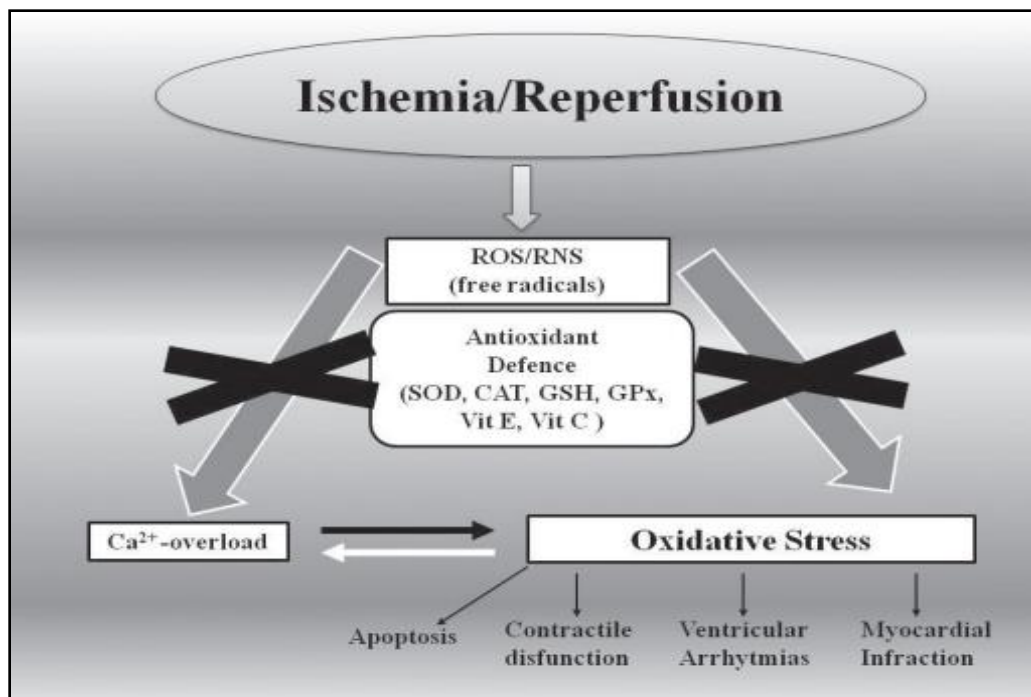


Figure 14 : Rôle du stress oxydatif et de la défense antioxydante dans le cœur suite à une ischémie/reperfusion (Neri et al, 2015).

Bien que la restauration rapide du flux sanguin antérograde dans l'artère coronaire liée à l'infarctus soit le seul moyen de sauver un organe ischémique et l'issue principale pour améliorer la survie, la reperfusion elle-même induit une production massive d'espèces réactives de l'oxygène et peut endommager le tissu myocardique ischémique et des lésions organiques réversibles et irréversibles importantes sont initiées. Cet événement est bien connu sous le nom de « lésion de reperfusion ». Les médiateurs cruciaux des dommages cardiaques dans les phases de reperfusion sont le stress oxydatif, l'inflammation et l'infiltration leucocytaire (González-Montero et al., 2018).

Mécanismes potentiels de lésions myocardique :

Le stress oxydatif joue un rôle clé dans les lésions d'ischémie-reperfusion et la réparation cardiaque ultérieure. L'interruption du flux sanguin dans les artères coronaires provoque une ischémie des tissus adjacents, entraînant des lésions cellulaires pouvant entraîner une nécrose cellulaire et une apoptose (Cadenas, 2018).

Les mécanismes cellulaires impliqués dans la pathogenèse des lésions d'ischémie/reperfusion myocardique sont complexes et impliquent l'interaction d'un certain nombre de types de cellules, y compris les cellules endothéliales coronariennes, les cellules sanguines circulantes (leucocytes, plaquettes) et les myocytes cardiaques, dont la plupart sont capables de générer des

ROS. En effet, le niveau d'oxygénation du tissu myocardique augmente après la restauration du flux sanguin. Cela induit une production massive d'espèces réactives toxiques de l'oxygène (González-Montero et al., 2018). Ces derniers peuvent induire directement des lésions des myocytes cardiaques, entraînant un « étourdissement » myocardique et une nécrose des cellules myocardiques. De plus, les radicaux oxygénés peuvent également déclencher une série d'événements qui peuvent finalement conduire à des lésions et à une nécrose des cellules myocardiques au moyen de l'amplification de la cascade inflammatoire impliquant le facteur de transcription nucléaire kappa bêta (NF- κ B), la production de cytokines, des molécules d'adhésion des cellules endothéliales, l'infiltration des neutrophiles et enfin l'interaction entre les leucocyte et les cellule endothéliale (Lefer et Granger, 2000).

L'ensemble de ces mécanismes est illustré dans la Figure 15 :

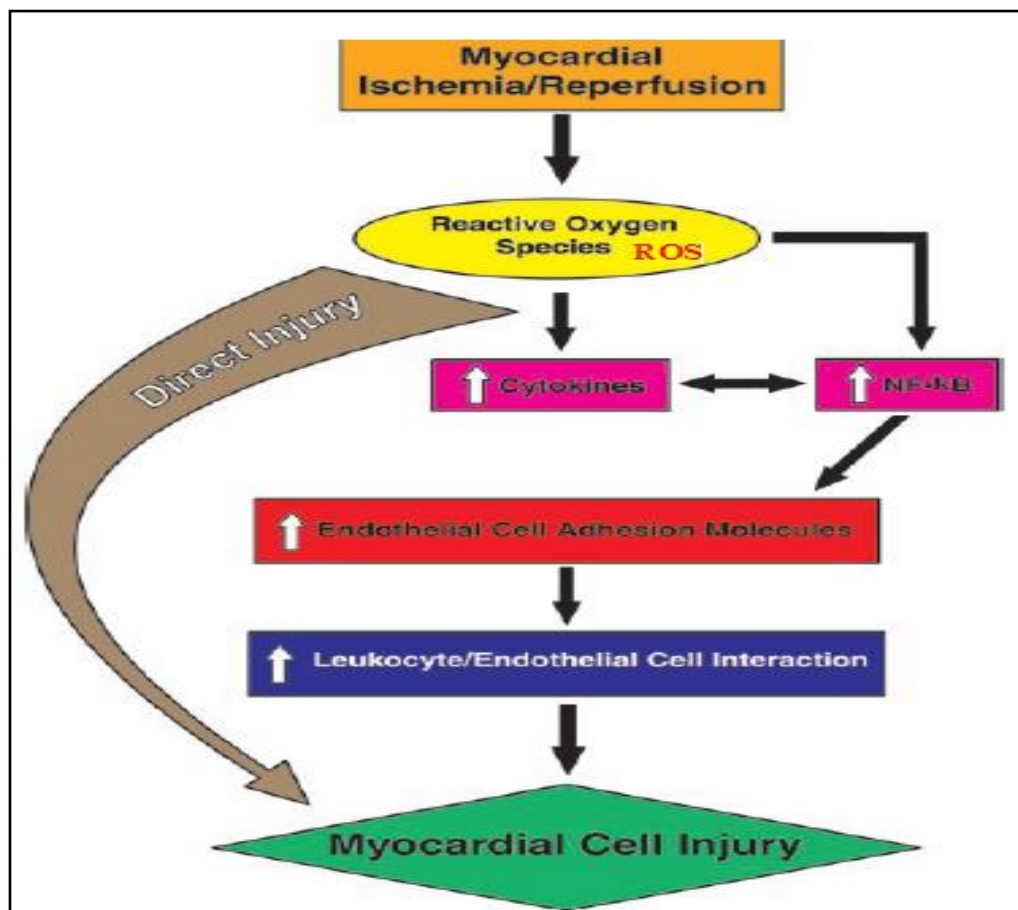


Figure 15 : Schéma récapitulatif des mécanismes potentiels des lésions d'ischémie/reperfusion myocardique (Lefer et Granger, 2000)

Sources de génération des ROS sous ischémie-reperfusion

Les ROS se forment à un rythme accéléré dans le myocarde post-ischémique. Divers mécanismes ont été proposés à l'origine d'une promotion exagérée en ROS. Ces derniers peuvent être générés dans le myocarde ischémique-reperfusé au moyen du découplage du système de transport d'électrons mitochondrial. De plus, les leucocytes polymorphonucléaires (PMN) circulants peuvent générer un anion superoxyde au moyen de la réaction du NADPH avec l'enzyme NADPH oxydase. Enfin, les cellules endothéliales coronaires contiennent l'enzyme xanthine oxydase, qui catalyse la conversion de l'hypoxanthine en radical superoxyde plus peroxyde d'hydrogène après ischémie et reperfusion. Les sources potentielles de ROS dans le myocarde ischémique reperfusé sont récapitulées dans la Figure 16 (Lefer et Granger, 2000).

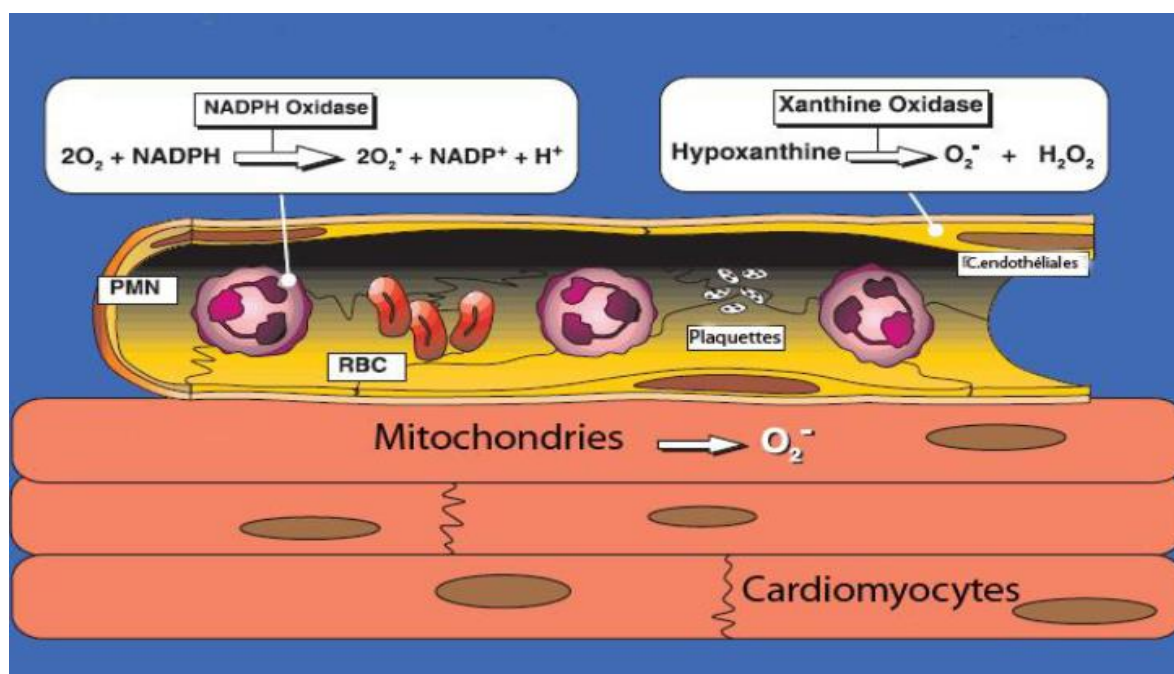


Figure 16 : Génération des ROS sous ischémie-reperfusion, au cours de l'IDM (Lefer et Granger, 2000)

- **Dysfonction de la chaîne de transport d'électron au niveau mitochondriale :**

Selon Wolff, le rapport entre l'apport d'oxygène et la consommation d'oxygène dans le cœur est environ 1,6 à 1,8 fois plus élevé que dans les autres tissus, ce qui suggère une consommation excessive d'oxygène dans le myocarde (Wolff, 2007). La carence en oxygène découlée de la phase d'ischémie myocardique, induit l'interruption du transport d'électrons au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale. La fuite d'électrons des complexes I et III de la chaîne de transport d'électrons (ETC) est principalement responsable de la génération d'anions

superoxydes dans les mitochondries (Tanaka-Esposito et al., 2012). Cela endommage à son tour la cardiolipine, le composant phospholipidique de la membrane mitochondriale interne, entraînant la déstabilisation des complexes et des super-complexes ETC, conduisant finalement à une diminution de la production d'ATP et à la désorganisation de la capacité fonctionnelle du transporteur dimère ADP/ATP (Paradies et al., 2002). Ainsi, le dysfonctionnement mitochondrial médié par les ROS et la séquence d'événements biochimiques après la revascularisation de la zone ischémique sont les caractéristiques cardinales de la lésion d'ischémie/reperfusion myocardique (Kurian et al., 2016).

- **Infiltration des cellules immunitaires :**

L'inflammation joue non seulement un rôle crucial dans les lésions cardiaques ischémiques aiguës, mais contribue également à la réparation et au remodelage post-infarctus. Généralement, l'expression des chimio attractants et des molécules d'adhésion cellulaire suite aux lésions du tissu myocardique provoque l'infiltration des cellules immunitaires notamment les polynucléaires neutrophiles (Puhl et Steffens, 2019). Celles-ci entraînent la libération de plus que 20 enzymes protéolytiques produisant l'anion superoxyde et l'acide hypochlorique à travers le système myéloperoxydase compris dans les granules azurophiles (Vinten-Johansen, 2004).

- **Activation de la NADPH oxydase (NOX) :**

Sous conditions ischémiques, la NADPH peut être activée par plusieurs stimuli tels que l'angiotensine II et le facteur de nécrose tumorale (TNF) (Qin et al., 2007). Il existe plusieurs raisons de suspecter une implication des NADPH oxydases dans l'athérosclérose. En plus d'être présente dans toutes les couches de la paroi des vaisseaux sanguins, l'enzyme est présente dans le macrophage, un acteur central de l'athérogenèse (Griendling, 2004 ; Dale et al., 2008). L'O₂^{•-} peut oxyder les LDL et les LDL oxydées athérogènes stimulent elles-mêmes la NADPH oxydase. L'inactivation du NO par l'O₂^{•-} favorise l'activation endothéliale et la prolifération des CML vasculaires, constituant également des étapes importantes de l'athérogenèse (Sirker et al., 2011).

Des études expérimentales ont montré une association entre l'inhibition de la NADPH oxydase via l'apocynine et la réduction de la génération des ROS au niveau du myocarde (Qin et al., 2007).

- **Activation de la Xanthine oxydase :**

Sous conditions ischémiques, l'élévation de la concentration calcique intracellulaire engendre l'activation de certaines protéases calcium dépendantes qui assurent, à leur tour, la conversion de la xanthine déhydrogénase (forme native de l'enzyme) en xanthine oxydase. Celle-ci favorise la génération abondante d'anions superoxydes en utilisant la xanthine comme substrat (Zweir et Talukder, 2006).

- **Activation de l'oxyde nitrique synthase (NOS) :**

Dans les conditions physiologiques, la production basale du monoxyde d'azote est assurée par la NOS, exprimée au niveau de l'endothélium coronaire, endocardique et cardiomyocytes. Suite à une ischémie cardiaque, ce processus est altéré conduisant à surélévation délétère du taux de la production du monoxyde d'azote. Cet élément pro oxydant peut interagir avec autres espèces réactives tels que l'anion superoxyde, donnant ainsi naissance au peroxyde nitrite L'activation de l'oxyde nitrique synthase est considérée comme étant le mécanisme majeur par lequel les cytokines induisent l'altération de la fonction contractile du myocarde (Wattanapitayakul et Bauer, 2001 ; Noichri, 2016).



Matériels et Méthodes

1) Type de l'étude

Il s'agit d'une étude cas- témoin, prospective, mono centrique réalisée au niveau du service de cardiologie du CHU de Tlemcen TIDJANI DAMERDJI.

2) Population de l'étude

Notre étude a porté sur des patients adultes ayant un diagnostic d'un premier incident d'infarctus aigu du myocarde, admis au service de cardiologie du CHU de Tlemcen, dans les 24 heures suivant le début des symptômes.

• Critères d'inclusion :

Les patients intégrés dans cette étude ont été sélectionnés consécutivement sur la base des critères suivants :

- ✓ Patients admis avec douleur thoracique en rapport avec un premier épisode d'infarctus du myocarde.
- ✓ Présentant un ECG compatible avec un épisode aigu d'IDM.
- ✓ Montrant une élévation significative de la concentration sérique des enzymes cardiaques (notamment la troponine I).

• Critère d'exclusion :

Ont été exclus de cette étude les patients avec les critères suivants :

- ✓ Les patients présentant des antécédents d'une pathologie coronarienne ou d'IDM, de maladie valvulaire, d'arythmie cardiaque, d'insuffisance cardiaque et de malignité.
- ✓ Les patients présentant une maladie rénale ou hépatique sévère.
- ✓ Les patients recevant un traitement pouvant affecter le métabolisme des lipides, la fonction rénale ou hépatique ainsi que n'importe quel traitement pouvant affecter les paramètres étudiés dans le cadre de cette étude.
- ✓ Les Patients refusant de participer à l'étude pour quelque raison (manque de temps pour répondre au questionnaire, refus de prélèvement...).

3) Outils de recueil de données de l'étude

Le recueil des données s'est fait par l'intermédiaire de fiches d'enquête et de questionnaires.

L'enquête comportait :

- Un volet démographique et socio-économique.
- Un volet axé sur les renseignements cliniques et para cliniques des patients.

- Un volet portant sur l'évaluation des principaux facteurs de risque cardiovasculaires prédicteurs de l'infarctus du myocarde.

Réalisation des différentes enquêtes :

Un interrogatoire minutieux était mené auprès des patients admis avec un épisode aigu d'infarctus du myocarde. Dans chaque dossier sont relevés les paramètres suivants : l'âge, la taille, le poids, l'indice de masse corporelle (IMC). Le profil clinique des patients, basé sur critères électrocardiographiques, et les analyses de laboratoire (Troponine I) ont été saisies pour tous les patients de l'étude (questionnaire donné en annexe).

Groupes patients : Les patients présentant des symptômes typiques et un taux sérique élevé de troponine ont eu un diagnostic confirmatif d'IDM, soit un total de 67 patients. Ils ont été subdivisés, selon la présence ou l'absence d'élévations du segment ST dans l'ECG initial, en deux groupes : le groupe STEMI (n=39) et le groupe NSTEMI (n=28).

Groupe témoin : Soixante-quinze sujets, volontaires sains, sans antécédent de douleur thoracique, sans signe clinique de maladie cardiaque et sans antécédent d'IDM ont été sélectionnés comme groupe témoin. Le profil sociodémographique était noté pour ces sujets, au même titre que les patients.

Enquête socio-économique :

L'enquête socio-économique a été menée à l'aide de questionnaire d'enquête (questionnaire donné en annexe) et d'entretien avec les patients permettant essentiellement d'évaluer les caractéristiques suivantes : situation matrimoniale, milieu de vie, niveau d'étude, emplois, revenu global et couverture sociale, dans le but de les rapprocher avec les risques de survenue d'un infarctus de myocarde.

Enquête sur les facteurs de risque cardiovasculaire :

L'objectif de cette enquête est de déterminer les facteurs de risque cardiovasculaire, prédicteurs de la pathologie d'infarctus, qui pourraient être à l'origine de son apparition. Un questionnaire portant sur les principaux facteurs, était mené auprès des patients, nous permettant ainsi d'établir le lien de causalité (questionnaire donné en annexe). Ces différents facteurs, bien décrits dans la littérature, englobent : le tabagisme, la dyslipidémie, l'hypertension artérielle, le diabète, l'obésité, l'activité physique et le mode alimentaire.

Le consentement éclairé a été obtenu de tous les participants qui ont été recrutés après une entière élucidation du but de l'étude (formulaire donné en annexe). Avant le début de l'étude, l'approbation éthique a été acquise.

4) Prélèvements sanguins

Les échantillons de sang ont été prélevés de tous les participants, par ponction de la veine antécubitale, dans les 24 heures suivant l'admission à l'hôpital et après un jeûne d'au moins 12h. Le sang prélevé était récupéré dans différents tubes.

Tube d'EDTA : 5 ml de sang ont été prélevés. Le plasma frais a été séparé par centrifugation pendant 15 min à 3000 tr/min et a été utilisé pour le dosage de l'oxyde nitrique (NO•) et de la vitamine C. Le culot érythrocytaire restant était récupéré, lavé trois fois de suite avec de l'eau physiologique, puis lysé par addition de 2 volumes d'eau distillée glacée puis incubé pendant 15 min au réfrigérateur (2-8°C). Les débris cellulaires ont été isolés par centrifugation à 4000 t/min pendant 15 min. L'hémolysat a été ensuite récupéré et exploité pour le dosage des marqueurs érythrocytaires du statut oxydant/antioxydant, notamment le taux du glutathion réduit, de la catalase, du MDA, du PC et de l'O₂•-.

Tube sec : après coagulation, un sérum a été séparé par centrifugation pendant 5 min à 5000 tr/mn et utilisé pour la détermination des divers paramètres biochimiques.

5) Analyses biochimiques

5.1. Profile lipidique

5.1.1. Séparation des lipoprotéines

Les différentes fractions lipoprotéiques sériques sont obtenues par un procédé rapide et fiable de précipitation en trois étapes (Burstein et al., 1989). Les lipoprotéines de haute densité (HDL) sont obtenues dans le surnageant après une précipitation au dextran sulfate et chlorure de magnésium. Les lipoprotéines de basse densité (LDL) sont sélectivement précipitées avec le citrate trisodique et l'héparine. Le culot contenant les fractions LDL est solubilisé dans une solution de chlorure de sodium et citrate disodique.

5.1.2. Dosage du cholestérol total

Le dosage du cholestérol total plasmatique et lipoprotéique est réalisé par une méthode enzymatique (Kit BIO ASSAY Systems, CA, USA). 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 du

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.

5.1.3. Dosage des triglycérides

Les triglycérides plasmatiques sont dosés par une méthode enzymatique (Kit BIO ASSAY Systems, CA, USA). Les triglycérides sont dosés après hydrolyse enzymatique par des lipases en glycérol et acides gras libres. L'indicateur est une quinonéimine formée à partir du 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'onde de 505 nm. La concentration en quinonéimine est proportionnelle à la concentration totale en triglycérides.

5.2. Dosage de l'acide urique sérique

L'acide urique est dosé par une méthode colorimétrique enzymatique. L'acide urique est oxydé par l'enzyme uricase en allantoiné et peroxyde d'hydrogène, qui sous l'influence de la peroxydase, de la 4-aminophénazone et du 2,4-dichlorosulfonate, forme un composé de couleur rouge (quinonéimine) quantifié par spectrophotométrie à 520 nm (kit SPINREACT).

6. Détermination des marqueurs du statut oxydant

6.1. Dosage de l'anion superoxyde

L'anion superoxyde est dosé sur le lysat érythrocytaire par la méthode spectrophotométrique d'Auclair et Voisin (1985). Le principe est basé sur la réduction du NBT (Nitro blue tetrazolium) en monoformazon par l'anion superoxyde. La couleur jaune est mesurée à 560 nm. Les concentrations en anion superoxyde sont calculées en utilisant le coefficient d'extinction $\epsilon = 21,1 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$.

6.2. Dosage du monoxyde d'azote

Le monoxyde d'azote (NO) plasmatique est dosé selon la méthode de Guevara et al. (1998). La formation du NO est évaluée de manière indirecte par la détermination des concentrations de nitrites (NO₂⁻) et de nitrates (NO₃⁻), qui constituent les produits de dégradation oxydatives du NO. En effet, le NO réagit rapidement avec des molécules telles que l'oxygène ou l'anion superoxyde pour donner des nitrites et des nitrates. La technique utilisée pour doser les 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 avec une amine (N-naphtyléthylène diamine) pour donner un colorant azoïque qui absorbe la lumière à 492 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 donc être préalablement réduits en nitrites pour être quantifiés par une réaction de réduction par le cadmium (les granules de cadmium sont régénérés 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 : $\epsilon = 38. 10^3 \text{ M}^{-1}. \text{ cm}^{-1}$.

6.3. Dosage du malondialdéhyde

Le malondialdéhyde (MDA) érythrocytaire est mesuré selon la méthode de Draper et Hadley (1990). Il représente le marqueur le plus utilisé en peroxydation lipidique, notamment pour 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 ; $\epsilon = 1,56. 10^5 \text{ M}^{-1}. \text{ cm}^{-1}$ à 532 nm.

Les taux en MDA sont aussi déterminés par le Kit SIGMA ALDRICH, basé sur le même principe que la méthode de Draper et Hadley.

6.4. Dosage des protéines carbonylées

Les protéines carbonylées, marqueurs de l'oxydation protéique, au niveau des lysats érythrocytaires sont mesurées par la réaction au 2,4-dinitrophénylhydrazine (DNPH) 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 ; $\epsilon = 21,5 \text{ mM}^{-1}. \text{ cm}^{-1}$.

Les taux en protéines carbonylées sont aussi déterminés par le Kit SIGMA ALDRICH, basé sur le même principe que la méthode de Levine et al.

7) Détermination des marqueurs du statut anti oxydant

7.1. Détermination de l'activité enzymatique antioxydante de la catalase (CAT ; EC

1.11.1.6)

L'activité de la catalase est mesurée, sur le lysat érythrocytaire, par l'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 H₂O₂ en fonction du temps. Après incubation, le réactif Titanium oxyde sulfate (TiOSO₄) est ajouté. La lecture se fait à 420 nm. Les concentrations du H₂O₂ restant sont déterminées à partir d'une gamme étalon de H₂O₂. L'activité spécifique est exprimée en U/min/ml de lysat érythrocytaire ou en U/g Hb (unité /gramme d'hémoglobine). L'activité catalase est aussi déterminée par le Kit SIGMA ALDRICH, basé sur le même principe que la méthode d'Aebi.

7.2. Dosage du Glutathion réduit

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

7.3. Dosage de la vitamine C

La vitamine C plasmatique est dosée selon la méthode de Jacota 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 présente dans l'échantillon. La lecture se fait à une longueur d'onde de 769 nm. La concentration est déterminée à partir de la courbe étalon obtenue grâce à une solution d'acide ascorbique.

8) Analyses et exploitation des données

Toutes les données ont été saisies et analysées à l'aide du logiciel Statistica (version 4.1 ; Stat soft, Paris, France). Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne ± écart type, et les variables qualitatives en effectifs ou pourcentages.

La comparaison statistique entre tous les groupes a été effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Toutes les valeurs de P inférieures à 0,05 ont été considérées comme étant statistiquement significatives.

Après vérification de la distribution des données selon la loi normale, le test de corrélation, R de Pearson est utilisé pour évaluer l'association entre les taux de troponine et les marqueurs du stress oxydatif chez les patients atteints d'IDM.



Résultats et Interprétation

1. Données descriptives de la population étudiée

1.1. Caractéristiques démographiques et cliniques

Les données anthropométriques et cliniques des patients et des témoins sont mentionnées dans le Tableau 1.

Tableau 1: Caractéristiques anthropométriques et cliniques des groupes d'étude

Groupes	Témoin (n=75)		Patients avec IDM			
			STEMI (n =39)		NSTEMI (n =28)	
	H (n=35)	F (n=40)	H (n=29)	F (n=10)	H (n=22)	F (n=6)
Age (ans)	50±3	48±4	59±13	61±5	62±11	66±9
Poids (kg)	75.94±2.11	65.33±3.14	82.86±7.43	79±14.26	81.5±6.32	77.17±8.84
Taille (m)	1.80±0.33	1.68±0.27	1.78±0.04	1.61±0.07	1,77±0.05	1.59±0.06
IMC (kg/m²)	23.44±0.62	23.15±0.52	25.99±1,86	30.39±3.95	25.95±1.78	30.48±2.44
Troponine I (ng/ml)	0		2.84 ±1.43	2,53 ±1.12	1.20±0.54	1.08±0.29

Age :

Dans notre étude, la population enquêtée se composait de 67 patients avec IDM et 75 témoins sains. L'âge des patients variait entre 29 et 83 ans avec une moyenne d'âge de 62 ans ± 9 ans. La moyenne d'âge des témoins était de 50±3ans. L'âge moyen des patients était plus élevé dans le groupe NSTEMI que dans le groupe STEMI, avec un âge de 64 ± 10 ans et 60 ± 9 ans, respectivement.

On a divisé notre échantillon de patients en 5 tranches d'âge. Les patients âgés de 51-70 ans représentaient la majorité de notre population d'étude (61,19%). L'atteinte du sujet jeune (moins de 40 ans) représentait 6 %.

La répartition des patients selon la tranche d'âge est illustrée par le graphique suivant (Figure 17) :

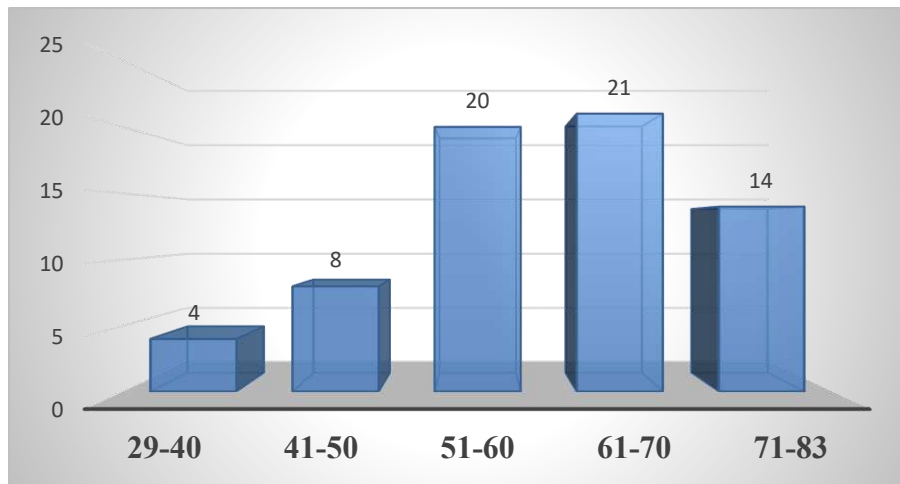


Figure 17 : Répartition des patients selon la tranche d'âge

Sexe :

On a noté une nette prédominance masculine parmi les patients avec IDM (76 % hommes /24 % femmes). Le sexe ratio H/F était de 3,18 (Figure 18).

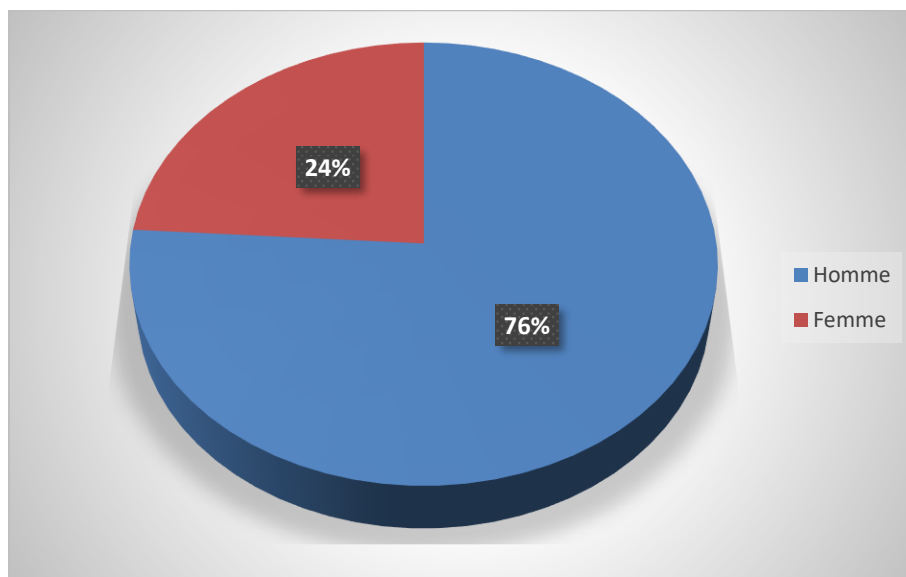


Figure 18 : Répartition des patients selon le sexe

L'indice de masse corporelle (IMC) : nous avons constaté que la majorité des témoins avait un poids normal avec un $IMC < 25 \text{ Kg/m}^2$. Le surpoids ($IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$) était noté chez les hommes dans les deux groupes de patients ayant un IDM. Cependant, l'IMC atteignait 30 Kg/m^2 chez les femmes, STEMI et NSTEMI, indiquant une obésité importante.

Troponine I : sur la base du Tableau 1, la valeur moyenne de la troponine I dans le groupe de patients avec STEMI était significativement plus élevée que dans le groupe de patients avec

NSTEMI. Une valeur maximale de 7,83 ng/ml était notée dans le groupe STEMI, témoignant d'une lésion cardiaque très importante, contre une valeur maximale de 2,25 ng/ml dans le groupe NSTEMI.

Caractéristiques électrocardiographiques :

L'examen électrocardiographique (ECG) des patients a révélé une légère prédominance du STEMI sur l'autre forme clinique du syndrome (39 cas STEMI contre 28 cas de NSTEMI). Cela témoigne d'une prévalence plus importante des STEMI comme le montre la Figure 19 :

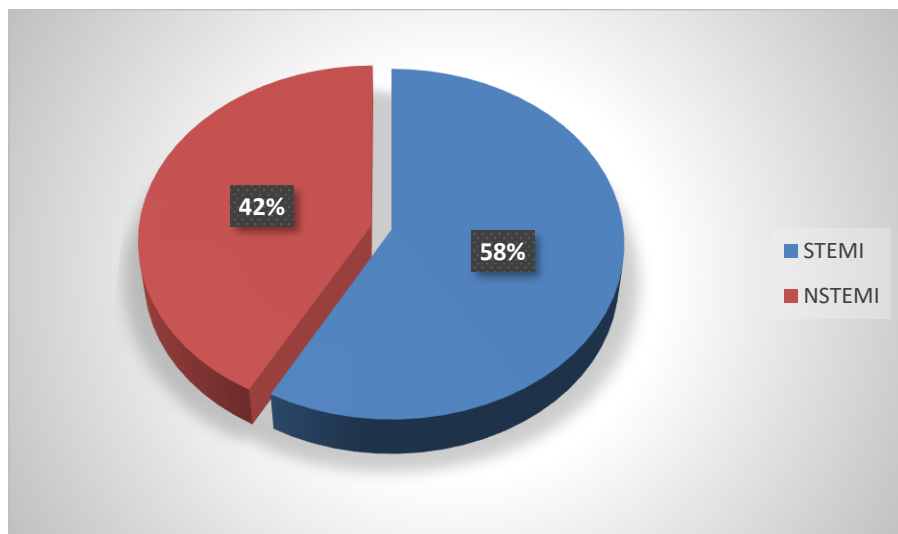


Figure 19 : Répartition des patients selon le type d'IDM

1.2. Caractéristiques socioéconomiques

Les principales variables socio-économiques de la population étudiée étaient déterminées à partir des enquêtes (questionnaire en annexe). Les résultats sont illustrés dans le Tableau 2. Nos résultats ont révélé un niveau d'instruction supérieur de 38,66% chez les témoins, contrairement aux patients où le niveau d'analphabétisme représentait 38,81%.

Les patients ainsi que les témoins occupaient différentes fonctions publiques ou privées (50,67% des témoins sont des cadres contre 11,94% seulement pour le groupe des patients). Par ailleurs, 40,30% des patients étaient chômeurs. Cette fréquence excède significativement celle des témoins ayant présenté un pourcentage de 13,33%.

Le revenu global des témoins était moyen dans l'ensemble (72%). Cependant, la grande partie des patients ayant un IDM (soit 47,76%) avait un revenu global faible.

Concernant le statut matrimonial, une grande part des patients faisant l'objet de notre étude étaient mariés, soit 68,66% pour les patients et 66,66 pour les témoins. Ceux célibataires,

divorcés ou veufs représentaient 8,95%, 10,45% et 11,94% respectivement dans le groupe des patients et 66,66%, 20,00%, 10,67% respectivement dans le groupe des témoins.

Concernant le milieu de vie, plus de la moitié des patients vivaient en milieu rural, ce qui représente 67,17%. Tandis que 78,67% des témoins vivait en milieu urbain.

A propos de la couverture sociale, la grande majorité des témoins, soit 73,33%, étaient assurés contre 41,79% seulement pour les patients.

Tableau 2: Facteurs socio-économiques des patients comparés aux témoins

Facteur socioéconomique		Témoins	IDM
Le milieu de vie	*Urbain	78,67%	32,83%
	*Rural	21,33%	67,17%
Situation matrimoniale	*Marié	66,66%	68,66 %
	*Célibataire	20,00%	8,95%
	* Divorcé	10,67%	10,45%
	*Veuf	2,67%	11,94%
Niveau d'instruction	* Analphabète	2,66%	38,81%
	* Niveau primaire	16,00%	17,91%
	* Niveau moyen	18,66%	26,86%
	* Niveau secondaire	24,00%	10,45%
	* Niveau supérieur	38,66%	5,97%
Emploi	* Retraité	/	14,92%
	* Sans emploi	13,33%	40,30%
	* Secteur étatique (cadre)	50,67%	11,94%
	* Secteur privé	36,00%	32,84%
Revenu global	* Faible	8,00%	47,76 %
	* Moyen	72,00 %	43,28 %
	* Élevé	20,00 %	8,96%
Couverture sociale	* Assuré	73,33%	41,79%
	*Non assuré	26,67%	58,21%

Chaque valeur représente le pourcentage des variables socio-économiques chez les patients ayant un IDM et leurs témoins.

2. Facteurs de risque cardiovasculaire (FDRCV)

2.1.Estimation du nombre de facteurs de risque dans chaque groupe de patients

Pour l'ensemble des patients de notre étude, il a été constaté une forte représentation des facteurs de risques parmi les deux groupes. En effet, respectivement 89,75% et 85,71% des

patients dans les groupes STEMI et NSTEMI possédaient au moins un facteur de risque (tabagisme, dyslipidémie, hypertension artérielle, diabète, obésité, activité physique ou non-respect des MHD). Cependant, 10,25% des patients dans le groupe STEMI et 14,29% pour le groupe NSTEMI ne possédaient aucune comorbidité prédisposant aux maladies cardiovasculaires, comme l'illustre le Tableau 3 et la Figure 20 :

Tableau 3: Répartition des patients des deux groupes selon le nombre de facteurs de risque

	Groupe STEMI (n=39)	Groupe NSTEMI(n=28)
0	4	4
1	9	10
2	12	9
≥ 3	14	5

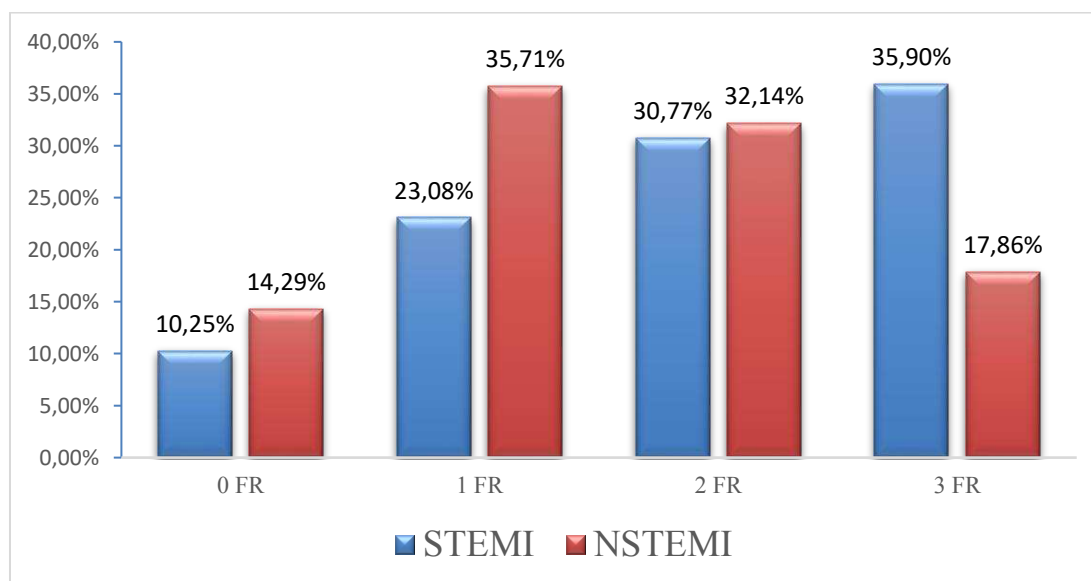


Figure 20 : Répartition des patients des deux groupes selon le nombre de facteurs de risque.

2.2. Evaluation des différents facteurs de risque dans chaque groupe de patients

Globalement, les facteurs de risque cardiovasculaire étaient plus fréquents dans le groupe STEMI (Tableau 4). Les fumeurs semblent plus représentés dans le groupe STEMI que dans le groupe NSTEMI (35,9% vs 10,71%). De même, il a été également noté la présence d'une proportion plus élevée de patients ayant un diabète (33,33% dans le groupe STEMI vs 25% dans le groupe NSTEMI) et une dyslipidémie (48,72% dans le groupe STEMI vs 39,29% dans le groupe NSTEMI). Toutefois, l'HTA était plus dominante dans le groupe NSTEMI soit 53,57% contre 43,59% dans le groupe STEMI. L'obésité était représentée avec des fréquences presque semblables dans les deux groupes de patients, particulièrement chez les femmes (17,94 dans le groupe STEMI vs 17,85% dans le groupe NSTEMI).

Plus que la moitié des patients ayant un IDM était sédentaire. On n'a pas noté une différence significative entre les deux groupes de patients (51,28% pour STEMI versus 53,57% NSTEMI). La majorité des patients, soit 71,79% des STEMI et 71,42% des NSTEMI, n'étaient pas adhérents aux mesures hygiéno-diététiques (MHD), particulièrement une alimentation riche en fruits et légumes et pauvre en acide gras trans.

Tableau 4: Répartition des facteurs de risques au sein des deux groupes de patients

Facteur de risque CV	STEMI (n=39)	NSTEMI (n=28)
Tabagisme	14 (35,90%)	3 (10,71%)
Dyslipidémie	19 (48,72%)	11 (39,29%)
Diabète	13 (33,33%)	7 (25%)
HTA	17(43,59%)	15 (53,57%)
Obésité (IMC > 30kg/m ²)	7 (17,94%)	5 (17,85%)
Sédentarité (absence de marche d'au moins 30 mn, 2-3 fois/semaine)	20 (51,28%)	15 (53,57%)
Non-respect des MHD (Alimentation riche en légumes et fruits et pauvre en acides gras trans)	28 (71,79%)	20 (71,42%)

3. Paramètres Biochimiques chez les patients ayant IDM et leurs témoins

3.1. Teneurs lipoprotéiques et plasmatiques en cholestérol et triglycérides chez les patients ayant IDM et leurs témoins

La comparaison des paramètres biochimiques chez les patients et les témoins est présentée dans le Tableau A1 en Annexe et les Figures 21 et 22.

Les concentrations en cholestérol total, en LDL-C et en TG étaient significativement supérieures dans les groupes des patients par rapport au groupe témoin, tandis que les niveaux de HDL-C étaient plus faibles ($p < 0,001$). Parmi les patients, des moyennes plus élevées de profil lipidique (CT, LDL-C et TG) ont été trouvées chez les patients STEMI par rapport à ceux avec NSTEMI. Le niveau moyen de HDL-C était légèrement plus élevé dans les cas de NSTEMI sans atteindre la signification statistique. Il y avait une différence statistiquement significative dans les concentrations moyennes de LDL-C et de CT chez les hommes et les femmes, tandis que les niveaux de TG n'étaient significativement élevés que chez les hommes atteints de STEMI par rapport à ceux avec NSTEMI ($p < 0,05$).

3.2. Rapports d'athérogénicité chez les patients hypertendus comparés aux témoins

Les rapports d'athérogénicité sont présentés dans le Tableau A1 en Annexe et la Figure 23.

La détermination des rapports LDL-C/HDL-C et CT/HDL-C renseigne sur le risque d'athérogénicité. En effet, les valeurs des rapports LDL-C/HDL-C et CT/HDL-C étaient augmentées de manière significative chez les patients ayant IDM comparés aux témoins ($p < 0,001$). En comparant les deux groupes de patients, on note que ces rapports étaient significativement plus élevés chez le groupe ayant un STEMI.

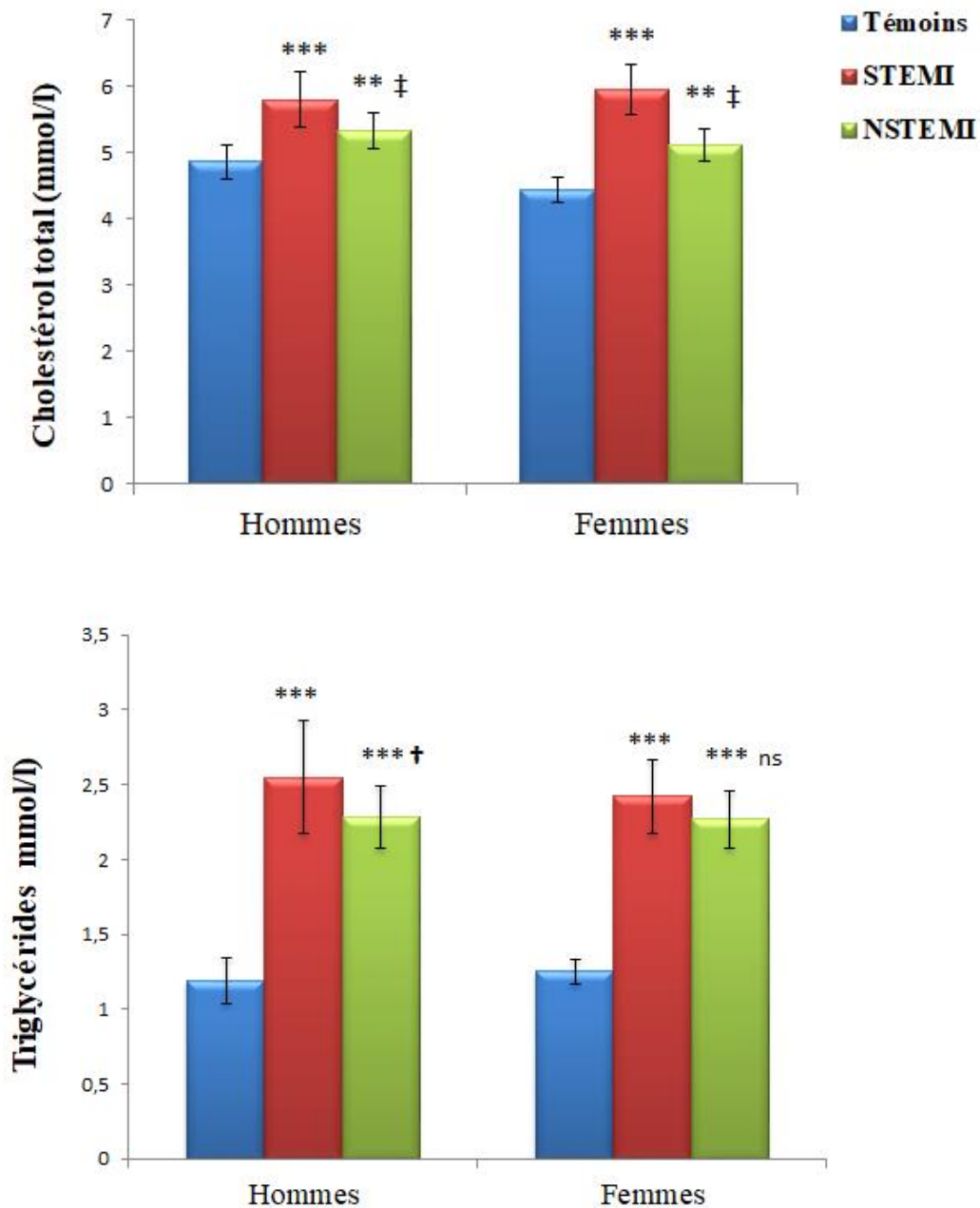


Figure 21. Teneurs plasmatiques en cholestérol total et en triglycérides chez les patients avec IDM et leurs témoins.

Les valeurs sont exprimées en moyennes \pm écart type. La comparaison des moyennes entre tous les groupes a été effectuée par un test ANOVA à un facteur suivi d'un test post hoc de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Cas versus témoins : ** significatif à $P < 0,01$, *** significatif à $P < 0,001$. STEMI versus NSTEMI : † pour $P < 0,05$, ‡ pour $P < 0,01$, ns = non significatif à $p > 0,05$.

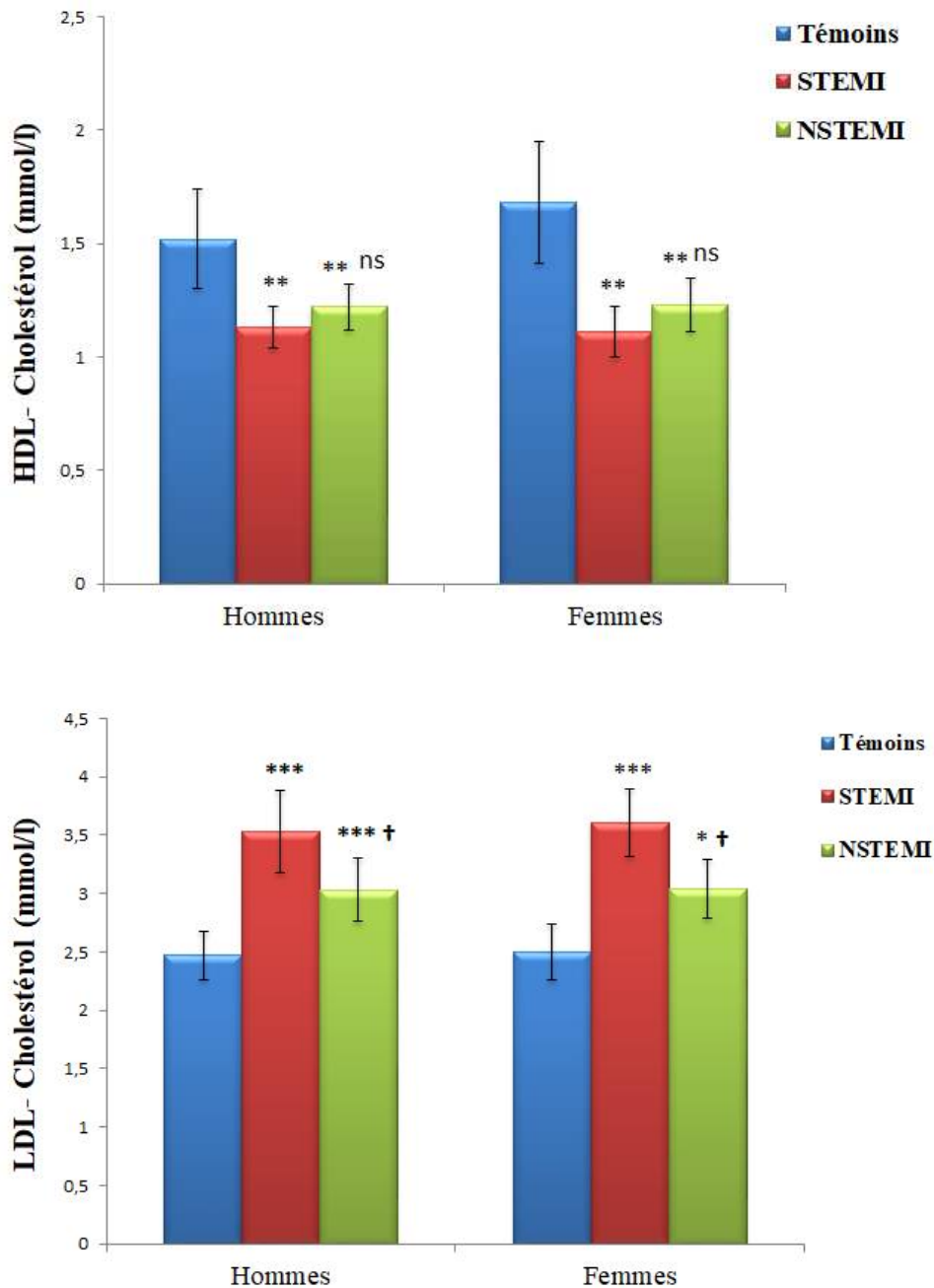


Figure 22. Teneurs lipoprotéiques en HDL-C et LDL-C chez les patients avec IDM et leurs témoins.

Les valeurs sont exprimées en moyennes \pm écart type. La comparaison des moyennes entre tous les groupes a été effectuée par un test ANOVA à un facteur suivi d'un test post hoc de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Cas versus témoins : * significatif à $P < 0,05$, ** significatif à $P < 0,01$, *** significatif à $P < 0,001$. STEMI versus STEMI : † pour $P < 0,05$, ns = non significatif à $p > 0,05$.

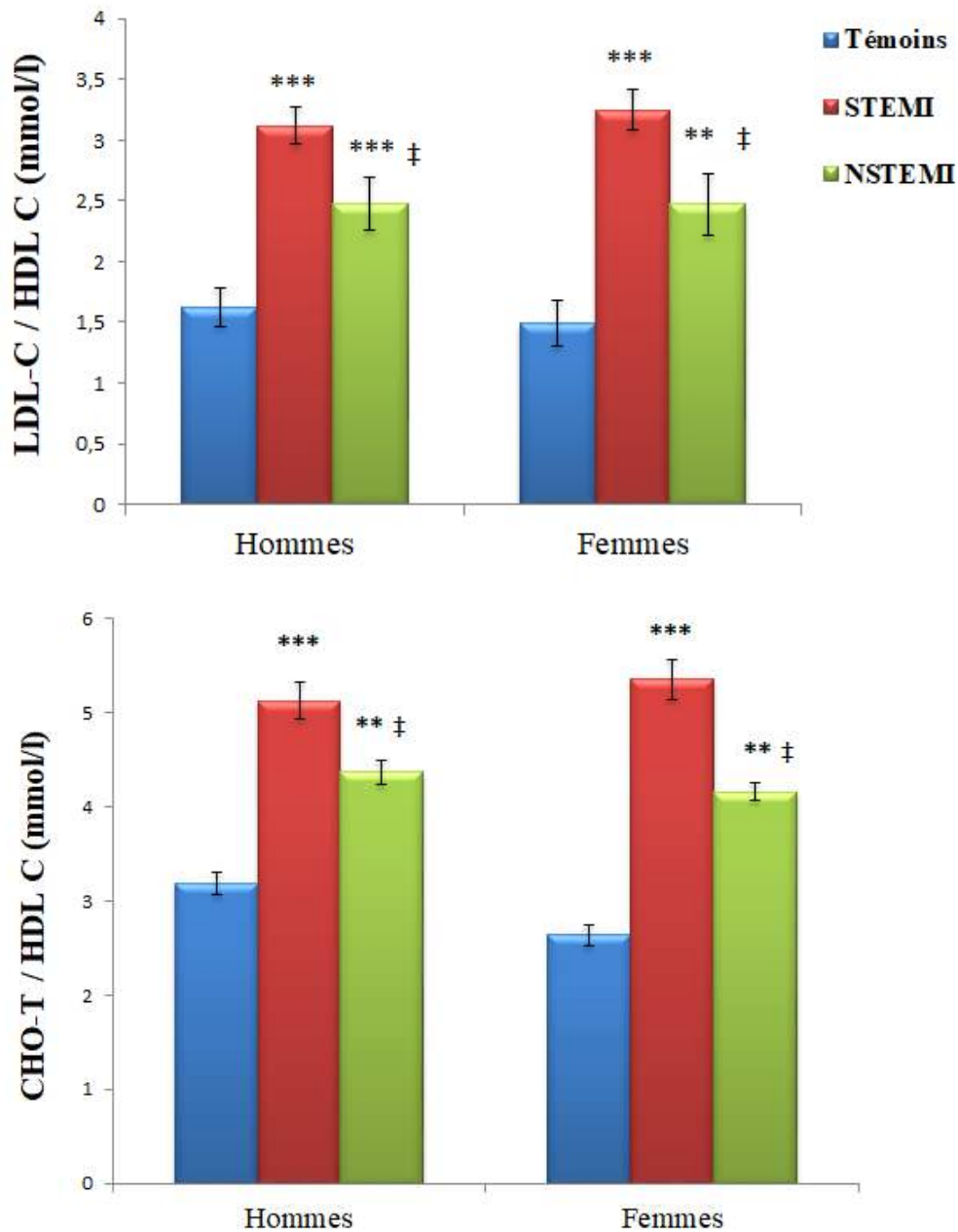


Figure 23. Rapports d'athérogénicité chez les patients avec IDM et leurs témoins.

Les valeurs sont exprimées en moyennes \pm écart type. La comparaison des moyennes entre tous les groupes a été effectuée par un test ANOVA à un facteur suivi d'un test post hoc de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Cas versus témoins : ** significatif à $P < 0,01$, *** significatif à $P < 0,001$. STEMI versus NSTEMI : ‡ pour $P < 0,01$.

3.3. Teneurs en acide urique chez les patients et les témoins

La concentration plasmatique en acide urique était significativement plus élevée chez les patients avec IDM par comparaison aux témoins (Tableau A1 en Annexe et Figure 24). Bien que le groupe STEMI ait des niveaux plus élevés que le groupe NSTEMI, les deux groupes de patients ne se sont pas révélés significativement différents.

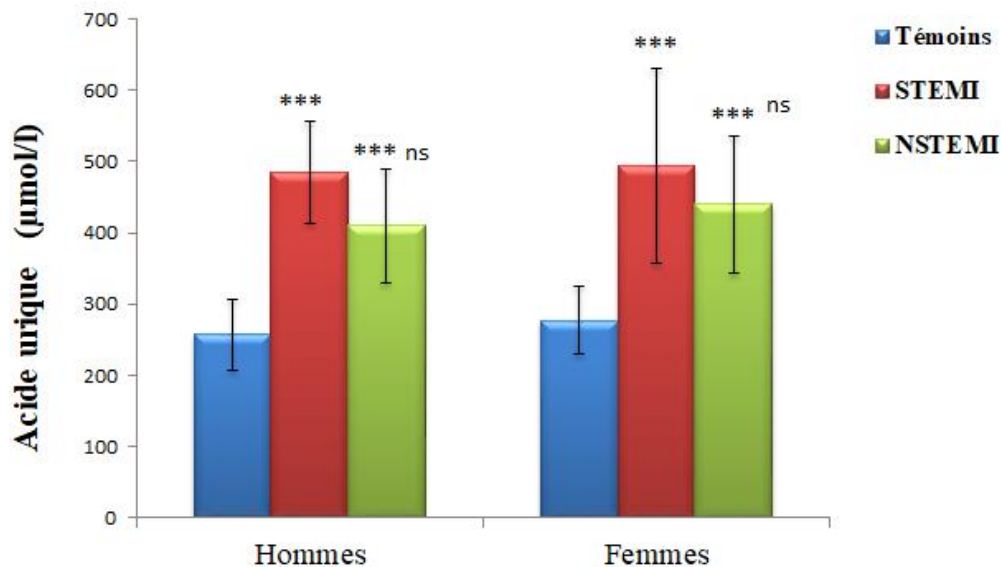


Figure 24. Teneurs plasmatiques en acide urique chez les patients avec IDM et leurs témoins.

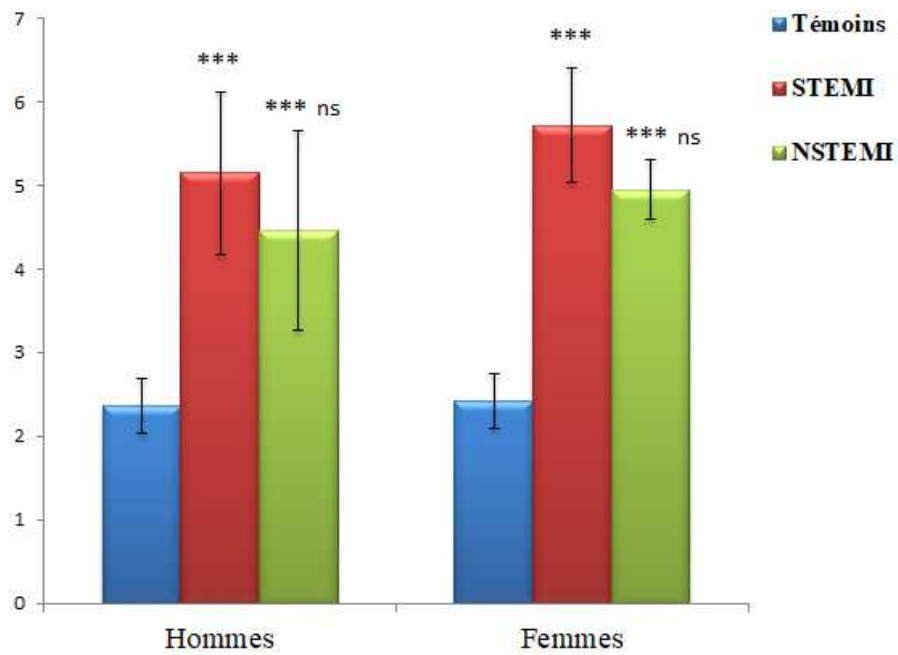
Les valeurs sont exprimées en moyennes \pm écart type. La comparaison des moyennes entre tous les groupes a été effectuée par un test ANOVA à un facteur suivi d'un test post hoc de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Cas versus témoins : *** significatif à $P < 0,001$. STEMI versus NSTEMI : ns = non significatif à $p > 0,05$.

4. Marqueurs du statut oxydant chez les patients comparés aux témoins :

Les valeurs des marqueurs du statut oxydant sont données dans le Tableau A2 en Annexe et les Figures 25 et 26.

Dans cette étude, le schéma d'augmentation de tous les marqueurs oxydants est le suivant : STEMI > NSTEMI > témoin, avec une élévation notable chez les femmes par rapport aux hommes dans tous les groupes d'étude. Par rapport aux témoins sains, les patients atteints d'IDM ont montré une augmentation extrêmement significative des marqueurs oxydants ($P < 0,001$). Cependant, il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans les niveaux d' $O_2^{\bullet-}$, NO^{\bullet} entre les patients avec STEMI et ceux NSTEMI, contrairement aux niveaux de MDA et de PC.

O₂^{•-} (μmol/l)



NO (μmol/l)

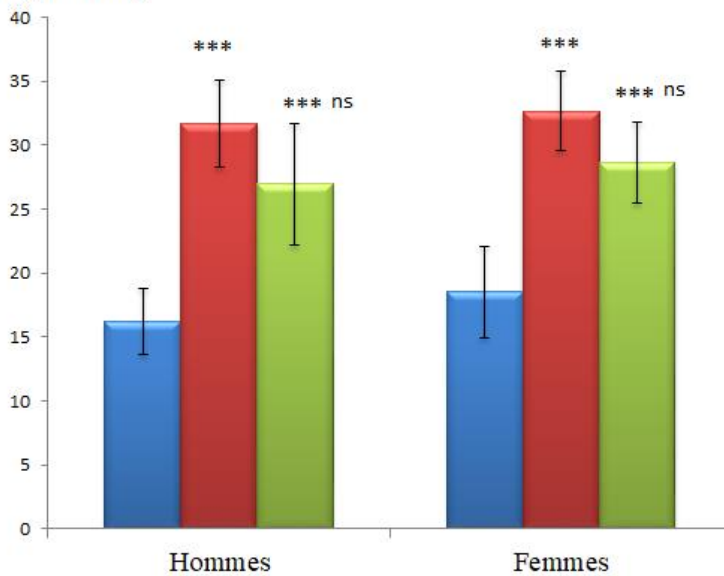


Figure 25. Teneurs plasmatiques en monoxyde d’azote et érythrocytaires en anion superoxyde chez les patients avec IDM et leurs témoins

Les valeurs sont exprimées en moyennes ± écart type. La comparaison des moyennes entre tous les groupes a été effectuée par un test ANOVA à un facteur suivi d'un test post hoc de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Cas versus témoins : *** significatif à P<0,001. STEMI versus NSTEMI : ns = non significatif à p>0,05.

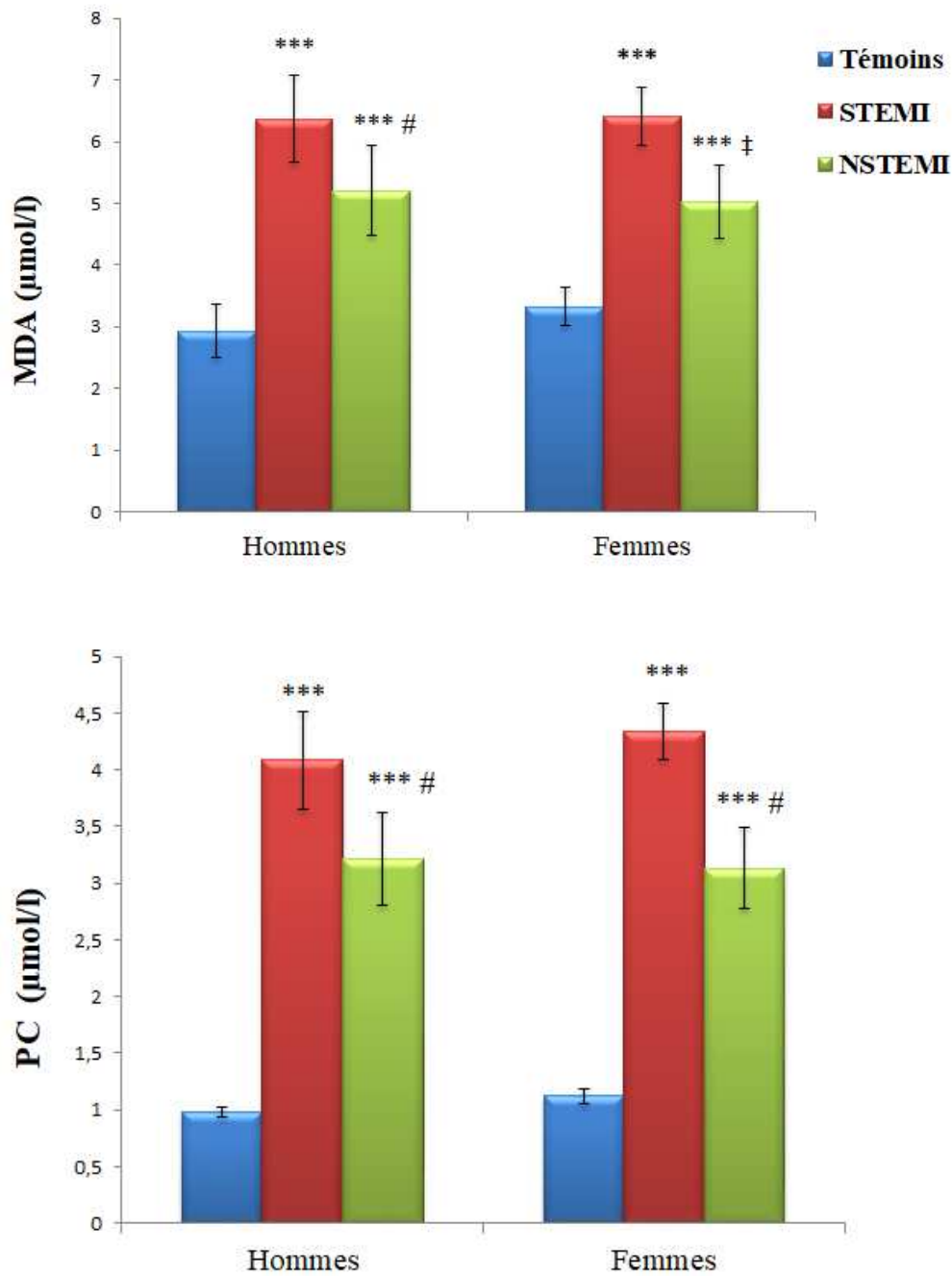


Figure 26. Teneurs érythrocytaires en MDA et PC chez les patients avec IDM et leurs témoins.

Les valeurs sont exprimées en moyennes \pm écart type. La comparaison des moyennes entre tous les groupes a été effectuée par un test ANOVA à un facteur suivi d'un test post hoc de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Cas versus témoins : *** significatif à $P < 0,001$. STEMI versus NSTEMI : ‡ pour $P < 0,01$, # pour $P < 0,001$.

5. Marqueurs du statut antioxydant chez les patients comparés aux témoins

Les valeurs des marqueurs du statut antioxydant sont données dans le Tableau A3 en Annexe et Figures 27 et 28.

5.1. Teneurs érythrocytaires en catalase et GSH réduit

Nos résultats illustrent que tous les patients atteints d'IDM aient une diminution significative des concentrations érythrocytaires de GSH et de catalase par rapport à leurs témoins respectifs, quel que soit leur sexe. En considérant séparément les deux groupes de patients, les taux de glutathion et de catalase ont été trouvés significativement inférieurs ($P < 0,01$ et $P < 0,001$ respectivement) dans les groupes STEMI, en particulier chez les hommes (Figure 27).

5.2. Teneurs plasmatiques en vitamine C

Les taux plasmatiques en vitamines C étaient significativement diminués chez les patients présentant un IDM par rapport aux témoins. En comparant les deux groupes de patients, le taux de vitamine C a été retrouvé significativement inférieur dans le groupe STEMI, uniquement chez les hommes (Figure 28).

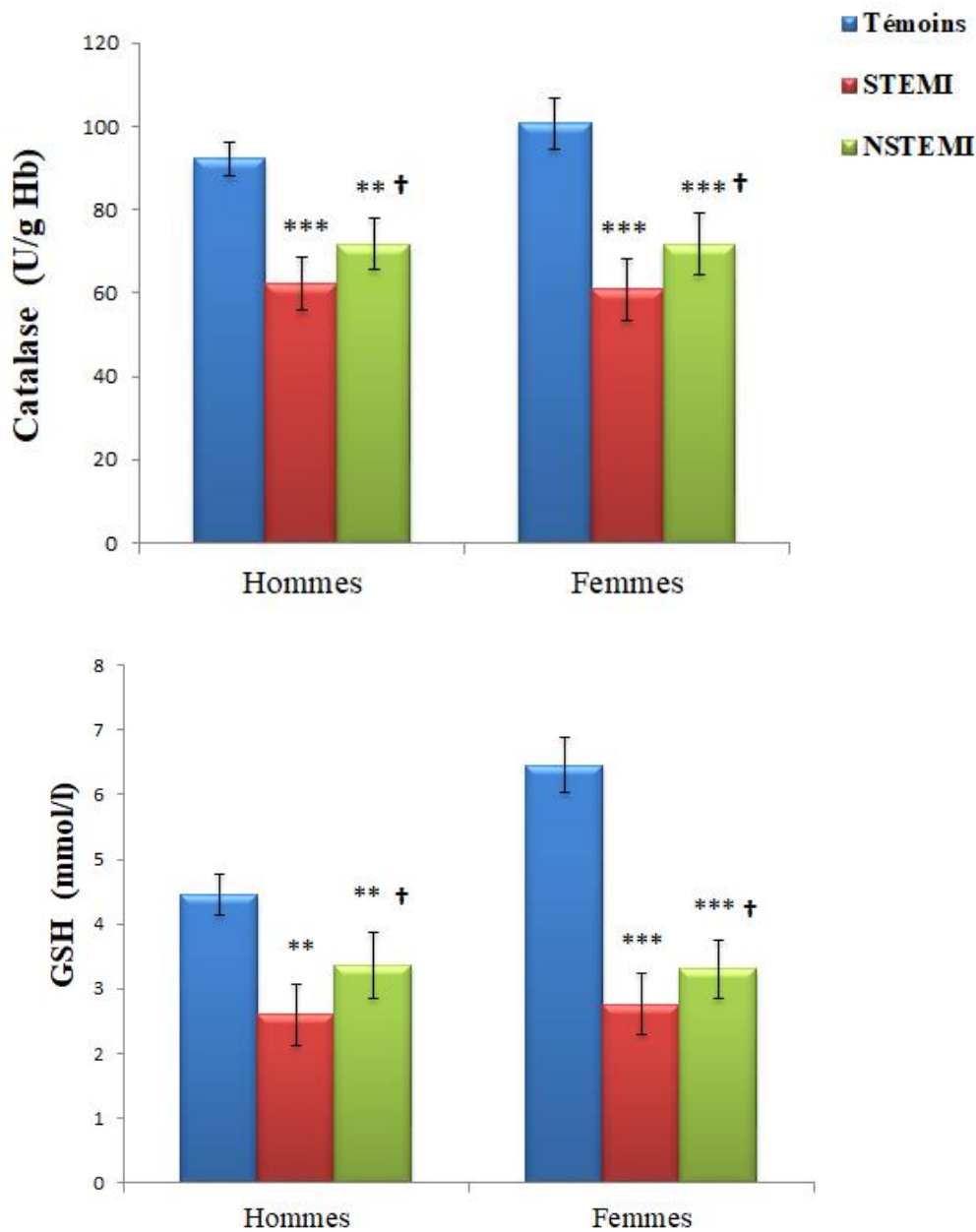


Figure 27. Teneurs érythrocytaires en catalase et GSH réduit chez les patients avec IDM et leurs témoins.

Les valeurs sont exprimées en moyennes \pm écart type. La comparaison des moyennes entre tous les groupes a été effectuée par un test ANOVA à un facteur suivi d'un test post hoc de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Cas versus témoins : ** significatif à $P < 0,01$, *** significatif à $P < 0,001$. STEMI versus NSTEMI : † pour $P < 0,05$.

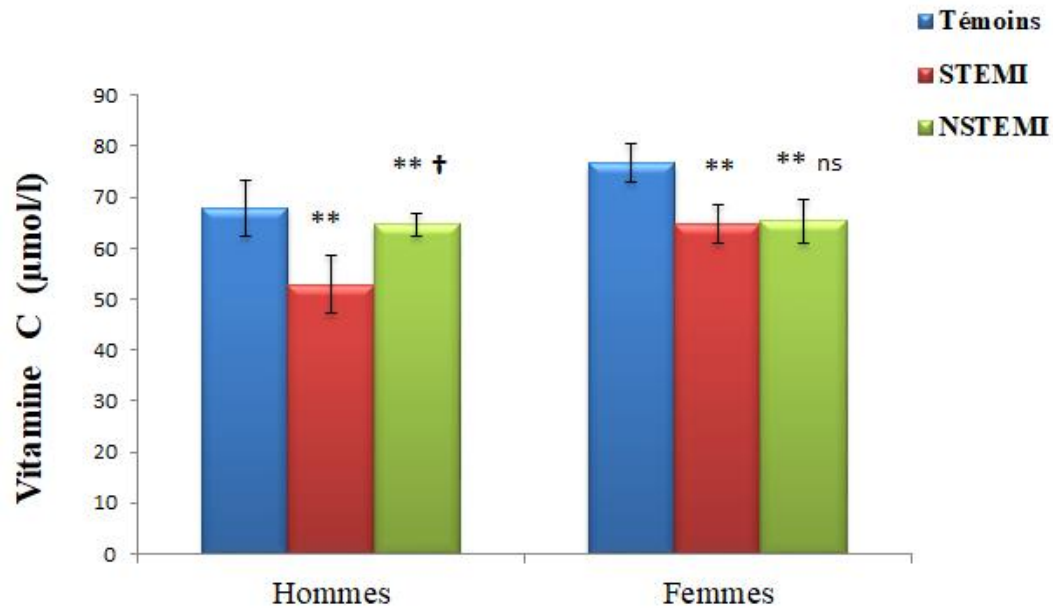


Figure 28. Teneurs plasmatiques en vitamine C chez les patients avec IDM et leurs témoins.

Les valeurs sont exprimées en moyennes \pm écart type. La comparaison des moyennes entre tous les groupes a été effectuée par un test ANOVA à un facteur suivi d'un test post hoc de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Cas versus témoins : ** significatif à $P < 0,01$. STEMI versus NSTEMI : † pour $P < 0,05$, ns = non significatif à $p > 0,05$.

6. Corrélation entre troponine et marqueurs du stress oxydatif

Les résultats des corrélations (coefficient R de Pearson) entre les concentrations en troponine et les marqueurs du stress oxydatif, pour le groupe STEMI et NSTEMI, sont données dans les Tableaux 5 et 6. Aucune corrélation n'est révélée statistiquement significative.

Tableau 5: Corrélation entre la troponine et les marqueurs oxydants dans le groupe STEMI

STEMI	Troponine		
	CI à 95%	P	R de Pearson
O2	-0.4568 à 0.2428	0,5128	-0,1221
NO	-0.5269 à 0.3497	0,6445	-0,1099
MDA	-0.3993 à 0.2266	0,5617	-0,09583
PC	-0.4735 à 0.1381	0,2580	-0,1856

Tableau 6: Corrélation entre la troponine et les marqueurs oxydants dans le groupe NSTEMI

NSTEMI	Troponine		
	CI à 95%	P	R de Pearson
O2	-0.3595 à 0.4457	0,8112	0,05146
NO	-0.4113 à 0.5447	0,7410	0,08660
MDA	-0.3292 à 0.4155	0,8000	0,05013
PC	-0.4735 à 0.1381	0,8794	0,03004



Discussion

Les maladies cardiovasculaires (MCV) sont connues comme étant la principale cause de décès et d'invalidité dans le monde. La cardiopathie ischémique est un contributeur majeur aux MCV en raison de sa fréquence croissante, ses complications redoutables et de la mortalité qui y sont associées (Senoner et Dichtl, 2019).

L'infarctus aigu du myocarde (IDM) est l'une des formes les plus répandues de cardiopathies ischémiques. C'est un élément clé du fardeau des maladies cardiovasculaires, du fait de sa grande fréquence et de sa mortalité élevée, malgré l'amélioration de sa prise en charge (Benjamin et al., 2019).

Les changements dans le mode de vie et les comportements humains ont conduit à une augmentation continue et rapide de l'incidence des IDM au cours des dernières décennies, avec des taux de croissance annuels de plus de 3,5 % (Benjamin et al., 2017). La pathologie cardiovasculaire et en l'occurrence l'IDM constituent l'une des principales causes d'hospitalisation. Environ 10 % des patients, qui se présentent aux urgences pour des douleurs thoraciques chaque année, reçoivent un diagnostic d'IDM (Tilea, 2021).

L'infarctus du myocarde est divisé cliniquement en deux catégories : un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (STEMI) et un infarctus sans sus-décalage du segment ST (NSTEMI) selon la présence ou l'absence d'une élévation du segment ST sur l'électrocardiogramme (ECG). Leur pathogenèse et leurs présentations cliniques sont comparables, mais elles divergent dans leur sévérité. Le STEMI se présente souvent avec une occlusion thrombotique totale des artères coronaires et l'étendue des lésions myocardiques ou de la nécrose est importante. En revanche, le NSTEMI se produit lorsqu'il y a une occlusion partielle des artères coronaires sans infarctus transmural, conduisant à un blocage limité et transitoire de l'artère coronaire (Park et al., 2013 ; Kingma, 2018).

L'IDM fait référence à une pathologie multifactorielle secondaire à la conciliation de plusieurs causes sous-jacentes. Il s'agit d'un trouble complexe associé à (ou causé par) de multiples facteurs de risque cardiovasculaire (Ferdinandy et al., 2007).

De ce fait, les recherches se sont centralisées sur l'évaluation des divers facteurs de risque susceptibles d'influencer la survenue de ce syndrome coronarien aigu. La prévention contre cette pathologie cardiovasculaire invalidante passe, en premier lieu, par une bonne gestion de la physiopathologie. Une meilleure compréhension des facteurs intervenants dans la genèse et la progression de l'IDM, et donc de de l'athérosclérose et de la thrombose, principales étiologies coronariennes, constitue un nouvel espoir dans la lutte contre cette pathologie.

Face à la gravité accrue de cette pathologie liée aux complications parfois fatales, des travaux capitaux concourent pour souligner l'implication des différents aspects associés à ce fléau mondial autant préoccupant qu'angoissant.

Dans ce contexte, ce travail de thèse avait pour objectifs d'étudier les aspects épidémiologiques, cliniques, socioéconomiques, nutritionnels et métaboliques ainsi que les différents facteurs de risque cardiovasculaires conjointement au profil oxydants /antioxydants chez des sujets atteints d'un épisode aigu d'infarctus du myocarde, en vue de mettre en évidence d'éventuelles anomalies responsables de la survenue et de la progression de cette pathologie. En second lieu, nous nous sommes intéressés à la comparaison de ces différents aspects entre les deux catégories d'infarctus du myocarde (STEMI vs NSTEMI).

Dans une première partie, les données issues des questionnaires réalisés pour chaque patient au moment de l'admission ainsi que les informations recueillies dans leurs dossiers médicaux, au niveau du service de cardiologie, ont été analysées et interprétées.

L'un des facteurs contributifs les plus largement étudiés associés à un risque accru de maladie cardiovasculaire est le faible statut socio-économique. Ce dernier est visible essentiellement par le niveau du revenu global, le statut professionnel, le niveau d'instruction et d'autres ressources. Il a également été démontré à plusieurs reprises que ce facteur s'allie à d'autres facteurs de risque cardiovasculaire classiques établis, ce qui contribue à augmenter davantage le risque cardiovasculaire (Manderbacka et Elovainio, 2010). Le statut socio-économique d'un individu peut être également considéré, en lui-même, comme un facteur de risque cardiovasculaire indépendant dans la mesure où il y a une forte relation inverse avec la fréquence des maladies cardiovasculaires. En effet, les résultats de notre investigation des différents variables socioéconomiques témoignent que le statut socioéconomique de l'ensemble de nos patients, dominé par un faible revenu global, une faible couverture sociale, un bas niveau d'instruction et un faible statut professionnel, est défavorable en comparaison avec les témoins.

Les résultats de González-Zobl et al. (2010), concernant l'association entre le statut socio-économique et le premier épisode d'infarctus aigu du myocarde, offrent aussi un soutien à l'hypothèse de causalité entre un statut socioéconomique défavorable et le risque élevé de survenue de l'infarctus du myocarde.

Nos résultats ont révélé un niveau d'instruction supérieur dominant de 38,66% chez les témoins, contrairement aux patients où le niveau d'analphabétisme était le plus marqué et représentait 38,81%. Ce constat est comparable à celui rapporté par Kiani et al., 2016 qui ont montré que

48,4% de leurs patients avec IDM étaient analphabètes. Il est indéniable que l'analphabétisme conduit à l'ignorance et les personnes sans instruction ont certainement des comportements de santé et des comportements préventifs de niveau inférieur. De ce fait, ces derniers sont exposés à un risque accru d'incidents cardiaques, notamment l'infarctus du myocarde.

Nos résultats ont aussi démontré que 40,30% des patients étaient chômeurs et 14,92% étaient retraités, ce qui expliquerait leur faible revenu globale.

Une étude rétrospective a été menée sur 1283 patients, atteints d'IDM, et hospitalisés au centre de cardiologie de Téhéran (Donyavi et al., 2011). Dans cette étude, les variables socio-économiques comprenant, l'analphabétisme et le chômage, étaient les facteurs contributifs les plus importants à l'augmentation de la mortalité après un infarctus du myocarde. Leurs résultats ont également indiqué que les retraités présentaient un risque de mortalité plus élevé après un IDM. Ce constat est le même pour le groupe de niveau d'instruction inférieur (analphabètes et primaires) qui présentait un risque de mortalité plus élevé que le groupe de niveau supérieur. L'association entre l'éducation et la mortalité due à l'IDM était aussi bien documentée dans de nombreuses études qui ont montré que les patients, ayant des niveaux d'éducation inférieurs, connaissaient des taux de survie inférieurs après une crise aiguë d'IDM (Rao et al., 2004 ; Chang et al., 2007).

Le niveau d'urbanisation représente aussi une caractéristique clé dans l'étude des disparités de santé. Notre étude a révélé que plus de la moitié des patients (67,17%) vivaient en milieu rural, tandis que 78,67% des témoins vivait en milieu urbain. Cela rejoint le constat des études antérieures, qui ont établi que le risque relatif de survenu de l'IDM était élevé dans les zones rurales, surtout reculées (Li et al., 2017). Ceci peut s'expliquer, en partie, par l'inégalité d'accès aux soins lié à la pauvreté et la littératie limitée en matière de santé des résidents ruraux. Des recherches précédentes ont montré une différence entre les soins de santé urbains et ruraux, généralement exprimée en termes d'accès et d'utilisation des soins de santé, de coût et de répartition géographique des prestataires et des services.

Notre étude a mis en évidence une légère prépondérance de l'infarctus du myocarde avec un sus-décalage persistant du segment ST (STEMI= 58%) sur l'autre forme clinique du syndrome sans sus-décalage du segment ST (NSTEMI=42%). Nous retrouvons la même répartition avec les résultats d'une étude antérieure similaire (Serdar et al., 2007). Toutefois, elle est en désaccord avec le résultat de l'étude de Alam et al. (2017), menée sur 100 patients, qui ont démontré une présentation clinique inverse (58% NSTEMI contre 42% STEMI).

La Troponine I cardiaque (TnIc), en tant que marqueur des lésions myocardiques, a une sensibilité et une spécificité élevées pour soutenir le diagnostic de l'IDM. Elle est considérée comme étant le « gold standard » par la Société Européenne de Cardiologie (ESC) (Fuster et Kovacic, 2014). Conformément à cela, nos résultats indiquaient des niveaux élevés de troponine sérique chez les patients atteints d'IDM dans le jour de l'admission.

De plus, la présente étude a mis en évidence que les patients atteints de STEMI avaient des taux de troponine I significativement supérieurs à ceux atteints de NSTEMI ($p < 0.001$). Ces résultats sont corroborés par des recherches antérieures qui ont montré que la vitesse d'augmentation de la Troponine I chez les patients avec STEMI était plus grande que chez les patients avec NSTEMI, permettant ainsi une valeur de troponine I plus élevée chez les patients STEMI (Henrie et al., 2017 ; Kurniawan et al., 2021).

La différence des valeurs de troponine I entre les patients atteints de STEMI et ceux de NSTEMI peut être imputée à la physiopathologie distinctive du STEMI. L'occlusion totale chez les patients STEMI entraînera une diminution plus importante de l'apport d'oxygène aux cellules du muscle cardiaque par rapport aux patients NSTEMI où l'occlusion est partielle (Kingma et al., 2018). La diminution importante de l'apport en oxygène entraînera une réduction importante de l'ATP en raison du métabolisme compensatoire de la glycolyse anaérobie. Cette dernière provoquera l'accumulation d'ions hydrogène et de lactate entraînant ainsi une acidose intracellulaire. Par la suite, il se produit un déséquilibre ionique et osmotique dans les cellules qui peut provoquer une nécrose. La nécrose va perturber la membrane du sarcolemme des cardiomyocytes, ce qui provoque une dégradation protéolytique du complexe protéique troponine-tropomyosine de sorte que la troponine du cytoplasme sera libérée. Par conséquent, plus de troponines sont libérées chez les patients STEMI en raison du nombre plus élevé de dommages cellulaires. Plus l'infarctus du myocarde est large, plus la valeur de la troponine I est élevée (Kurniawan et al., 2021).

L'âge moyen des patients était de 62 ans avec des extrêmes d'âge de 29 et 83 ans. La tranche d'âge prédominante était entre 51 et 70 ans. Ce qui rejoint les données de la littérature. Boyer et al. (2012) ont trouvé une augmentation significative de la proportion relative de patients atteints d'IDM entre 45 et 65 ans. L'âge moyen des sujets était plus élevé dans le groupe NSTEMI que dans le groupe STEMI, avec un âge de 64 ± 10 ans et 60 ± 9 ans, respectivement. Toutefois, cette différence d'âge entre les deux groupes n'est pas statistiquement significative. Dans notre série, l'atteinte du sujet jeune (moins de 40 ans) représentait 6 %, ce qui témoigne que la pathologie d'infarctus est diagnostiquée de plus en plus chez le sujet jeune.

Selon Eisenmann et Malina (2002), l'âge est un facteur très déterminant auquel les maladies cardiovasculaires sont étroitement liées. L'incidence des maladies cardiovasculaires augmente de façon exponentielle avec l'âge. Parmi les personnes d'âge moyen, les maladies cardiovasculaires sont de 2 à 5 fois plus fréquentes chez les hommes que chez les femmes (Akoudad et al., 2004). L'âge avancé s'est avéré être le facteur de risque le plus habituel chez les hommes et les femmes, bien qu'il y ait un délai allant jusqu'à 7 à 10 ans pour que les femmes développent un IDM par rapport aux hommes (Joussein et al., 2006). Cette divergence « homme-femme » s'explique par le rôle protecteur des œstrogènes endogènes et par une exposition moins marquée aux facteurs de risque cardiovasculaires chez la femme, notamment le tabagisme. Cette tendance s'inverse après la ménopause, le taux de maladies cardiovasculaires s'accroît, rattrape voire dépasse celui des hommes à partir de la tranche d'âge 65-75 ans (André, 2009).

Notre étude a révélé une nette prédominance masculine de l'IDM avec un sexe ratio proche de 3 :1. Cette répartition par sexe était pareillement documentée dans plusieurs études antérieures. (Khan et al., 2013 ; Ismail et al., 2018).

Mohseni et al. (2017) ont suggéré que les hommes souffrent davantage d'IDM que les femmes en raison de la fréquence des facteurs de risque associés à la coronaropathie chez les hommes. Parmi les divers facteurs de risques, le tabagisme, principal déterminant des cardiopathies ischémiques, et la dyslipidémie jouent le plus grand rôle. Ces deux facteurs de risque sont le plus souvent plus fréquents chez les hommes. La part attribuable au tabagisme dans la survenue d'un infarctus est d'autant plus importante que les sujets sont jeunes : chez les hommes de moins de 55 ans, 58 % des infarctus sont attribuables au tabagisme (avec un risque multiplié par 7 par rapport à un non-fumeur). En outre, les femmes ont des facteurs de protection tels que l'hormone endogène œstrogène (17- β -estradiol qui est biologiquement active) qui s'avère protéger le cœur contre d'éventuels dommages (Moshki et al., 2015).

L'infarctus aigu du myocarde fait référence à une pathologie multifactorielle qui est affectée par de multiples facteurs environnementaux et génétiques. Il s'agit d'un trouble complexe associé à (ou causé par) des facteurs de risque cardiovasculaire (Ferdinandy et al., 2007).

Pour l'ensemble des patients de notre étude, il a été constaté une forte représentation des facteurs de risques cardiovasculaires parmi les deux groupes de patients. Nous avons constaté que, respectivement 89,75% et 85,71% des patients dans les groupes STEMI et NSTEMI

possédaient au moins un facteur de risque. Cependant, seulement 10,24% de patients pour le groupe STEMI et 14,29% pour le groupe NSTEMI ne possédaient pas de comorbidités prédisposant aux maladies cardiovasculaires.

Communément, on différencie les facteurs de risque non modifiables et incontrôlables (âge avancé, sexe masculin, antécédents familiaux de pathologies cardiovasculaires précoces) et les facteurs de risque commutables, comme le tabagisme, les dyslipidémies, l'hypertension artérielle, le diabète, l'obésité, la sédentarité et le non-respect des MHD.

La gravité de l'IDM et la mortalité qui en résulte peuvent être réduites en contrôlant les facteurs de risque modifiables.

La distribution des différents facteurs de risque modifiables identifiés chez nos patients, deux types d'IDM confondus, était comme suit : non-respect des MHD (71,6 %) suivie de la sédentarité (52,42%), de l'hypertension artérielle (48,58%) de la dyslipidémie (44%), du diabète (29.16%), du tabagisme (23,3%) et enfin de l'obésité (17,89 %).

Les trois principaux facteurs de risque, identifiés dans l'étude de Framingham (Oppenheimer, 2010), étaient la dyslipidémie, l'hypertension et le tabagisme. Kawano et al. (2006) ont examiné 1353 patients atteints d'infarctus aigu du myocarde et ont constaté que les trois principaux facteurs de risque étaient séquentiellement l'hypertension, le tabagisme et le diabète.

En outre, l'étude INTERHEART (Yusuf et al., 2004) a confirmé que, par ordre d'importance, la dyslipidémie, le tabagisme et l'hypertension représentaient les facteurs de risques les plus dominants de survenue d'un épisode aigu d'IDM.

Globalement, nos résultats ont démontré que les facteurs de risque cardiovasculaires étaient plus fréquents dans le groupe STEMI. Les fumeurs semblent plus représentés dans le groupe STEMI que dans le groupe NSTEMI (35,9% vs 10,71%). De même, il a été également noté la présence d'une proportion plus élevée de patients atteints de diabète (33,33% dans le groupe STEMI vs 25% dans le groupe NSTEMI) et de dyslipidémie (48,72% dans le groupe STEMI vs 39,29% dans le groupe NSTEMI).

A l'opposé, l'hypertension artérielle était plus dominante dans le groupe NSTEMI soit 53,57% contre 43,59% dans le groupe STEMI.

En effet, le lien entre les différents facteurs de risque et la cardiopathie ischémique a été bien établi par de grandes études épidémiologiques prospectives dont l'étude INTERHEART ; une étude internationale cas-témoins des facteurs de risque d'infarctus du myocarde incluant 52 pays (Yusuf et al., 2004). Cette étude a confirmé que 9 facteurs expliquent 90 % des cas d'IDM, ceci dans toutes les classes d'âge et dans les deux sexes. Ces FDR englobent la dyslipidémie, le

tabagisme, l'HTA, le diabète, l'obésité (surtout abdominale), le stress, la consommation d'alcool, l'insuffisance d'apport alimentaire en fruits et légumes et l'inactivité physique.

La présence de tout facteur de risque est associée à un doublement du risque relatif de développer une maladie coronarienne athéroscléreuse. Tous ces facteurs de risques cardiovasculaires sont donc étroitement impliqués dans l'étiopathogénie de l'infarctus (Akoudad et al., 2004 ; Zhan et al., 2019).

L'hypertension artérielle (HTA) était largement répandue chez nos patients. Environ 48,58 % de tous les patients ayant un infarctus avaient une HTA. Cela reflète l'incidence élevée de l'hypertension chez les patients admis avec un IDM, ce qui concorde avec les constats qui ont établi l'imputation de l'HTA dans la survenue d'un épisode aigu d'IDM (Majahalme et al., 2003 ; Pandit, 2017).

Le registre NHANES (National Health and Nutrition Examination Surveys) a recensé 17.6 millions d'américains porteurs d'une cardiopathie ischémique en 2006. Parmi cette population, la moitié des patients ayant présenté un premier incident d'infarctus du myocarde (IDM) avaient des chiffres tensionnels supérieurs à 160/95 mm Hg (Lewington, 2002).

Dans une méta-analyse ayant réuni 61 études avec 1 million de patients, la pression artérielle était un facteur de risque prédictif de survenue d'une cardiopathie ischémique fatale. Il a été démontré que le risque relatif d'un accident coronarien est de 5 fois plus élevé chez les hypertendus par rapport aux sujets normaux (Lewington, 2002). De plus, chaque augmentation de 20 mm Hg de pression artérielle systolique et de 10 mm Hg de pression diastolique entraîne un doublement du risque de décès par infarctus de myocarde (Dujardin et al., 2006).

L'action délétère de l'HTA était aussi clairement objectivée par l'enquête de Framingham où il a été démontré qu'il existe une relation linéaire entre l'élévation de la pression artérielle et le développement de l'athérosclérose, en plus de son rôle comme facteur extrinsèque de vulnérabilité de la plaque d'athérome (Mahmood et al., 2014).

L'IDM est un syndrome coronarien aigu lié à l'occlusion d'un vaisseau coronaire responsable d'une ischémie myocardique sévère puis d'une nécrose. La rupture d'une plaque d'athérome suivie de la formation d'un thrombus occlusif est le principal phénomène physiopathologique. Celui-ci est associé à une vasoconstriction distale et à un phénomène de micro embolisation qui aggravent l'ischémie d'aval (les plaques vulnérables peuvent se rompre sous l'effet de forces biomécaniques ou hémodynamiques). La pression artérielle entraîne une tension circonférentielle de la paroi artérielle avec un effet de stress qui est d'autant plus important que la chape fibreuse est mince (Palasubramaniam et al., 2019).

D'autre part, l'HTA est associée à un stress oxydatif accru. Elle peut endommager l'endothélium et altérer la relaxation vasculaire dépendante de l'endothélium. Les ROS peuvent agir sur l'enzyme de conversion de l'angiotensine pour augmenter son activité catalytique, entraînant une augmentation de la production d'angiotensine II, qui, à son tour, est un inducteur endogène majeur de la NADPH oxydase (Meera et Marcus, 2012). Cette dernière contribue, de manière cruciale, au stress oxydatif dans les cellules vasculaires, à l'origine de la production extracellulaire d'anions superoxydes. Subséquemment, le stress oxydatif, la dysfonction endothéliale et l'inflammation représentent une triade clé pour le développement et la progression de la maladie coronarienne, voir la survenue d'un infarctus du myocarde (Noichiri et al., 2013).

Par ailleurs, l'âge avancé, le diabète et l'association concomitante d'autres facteurs de risque cardiovasculaire constituent des facteurs qui aggravent le pronostic coronaire du patient hypertendu (Roger et al., 2012).

Nos résultats ont révélé que 29,16% de nos patients étaient diabétiques (33,33% dans le groupe STEMI vs 25% dans le groupe NSTEMI).

Le diabète, quant à lui, est considéré comme le principal médiateur d'une cascade d'événements cardiaques dommageables, commençant par la formation de radicaux libres réactives à l'oxygène, source majeure de dysfonctionnement vasculaire, et conduisant à une ischémie myocardique, une inflammation et la mort des myocytes. Le diabète sucré est bien connu comme étant équivalent à une pathologie coronarienne et un facteur de risque cardiovasculaire majeur (Park et al., 2012). Les patients diabétiques ont un risque considérablement plus élevé de maladie vasculaire athéroscléreuse dans le cœur ainsi que dans d'autres zones du système vasculaire. Le diabète augmente le risque d'infarctus du myocarde car il augmente le taux de progression de l'athérosclérose et affecte négativement les taux de cholestérol sanguin. Cette forme accélérée d'athérosclérose survient indépendamment du fait qu'un patient souffre de diabète insulino-dépendant ou non insulino-dépendant (Akoudad et al., 2004).

En outre, les patients diabétiques ont un risque élevé de morbi-mortalité. La mortalité à court terme, après un IDM, est généralement augmentée de 1,5 à deux fois par rapport aux patients n'ayant aucune anomalie du métabolisme glucidique (Fagour et al., 2008).

Le risque d'hyperglycémie en tant que facteur déclenchant des complications coronariennes aiguës a également été abordé par Haidara et al. (2006). Les auteurs ont suggéré que l'hyperglycémie et la glycation des protéines, conciliés avec une inflammation accrue, un état prothrombotique et une dysfonction endothéliale, ont tous été impliqués comme mécanismes possibles de telles complications.

Le tabagisme était aussi assez évoqué chez nos patients (28,35%), exclusivement chez les hommes. Il semble significativement plus représenté dans le groupe STEMI que dans le groupe NSTEMI (35,9% vs 10,71%, exclusivement hommes). Le tabagisme est considéré comme un facteur de risque important d'athérosclérose prématurée, principale étiologie de l'infarctus, et de mort subite d'origine cardiaque. Le tabagisme entraîne un STEMI précoce, en particulier chez les patients, par ailleurs, en meilleure santé (Björck et al., 2009).

De nombreuses études ont montré que le tabagisme n'est pas seulement un facteur de risque d'apparition d'IDM, mais également un prédicteur d'un mauvais pronostic d'IDM (Huang et al., 2019 ; Steel et al., 2017).

Le tabagisme augmente le risque d'IDM par des mécanismes multiples et complexes. En ce qui concerne le risque athérogène, le tabagisme augmente les concentrations sériques de cholestérol LDL et de triglycérides et réduit le cholestérol HDL sérique. De plus, la fumée de cigarette favorise les dommages causés par les radicaux libres aux LDL, entraînant une accumulation de cholestérol LDL oxydé dans la paroi artérielle. Il semble aussi contribuer à l'inflammation vasculaire caractéristique de l'athérosclérose, comme le témoignent les taux sériques de protéine C-réactive (CRP) plus élevés chez les fumeurs que chez les non-fumeurs (Attard et al., 2017). Le tabac est aussi un facteur thrombogène majeur, favorisant l'activation plaquettaire (Abdenbi, 2002).

Le tabagisme, principalement par sa teneur en nicotine, active le système nerveux sympathique (SNS), augmentant à la fois la fréquence cardiaque et la pression artérielle systolique. Cette augmentation du produit débit-pression entraîne une augmentation des demandes en oxygène du myocarde. L'augmentation de l'activité du SNS entraîne également une vasoconstriction artérielle coronarienne, diminuant le flux sanguin myocardique à un moment où la demande en oxygène augmente. Cela peut être un déclencheur d'événements cardiovasculaires aigus chez l'homme, tels qu'un infarctus aigu du myocarde et/ou des tachyarythmies ventriculaires potentiellement mortelles (Haass et Kübler, 1997 ; Middlekauff et al., 2014).

Kiani et al. (2016) ont prouvé que l'effet du sevrage tabagique chez les fumeurs présentant une sténose des artères coronaires est équivalent à celui de la chirurgie.

Un autre facteur de risque d'athérosclérose et de ses complications cardiovasculaires remarquablement noté chez nos patients était l'absence d'activité physique régulière (52,42% étaient sédentaires soit respectivement 51,28% et 53,57% dans les groupes STEMI et NSTEMI).

L'inactivité physique est un facteur de risque bien établi pour les maladies cardiovasculaires (Carnethon, 2009). Elle a d'ailleurs été citée comme l'un des 9 principaux contributeurs à la

mortalité par maladie cardiaque dans le monde dans l'étude INTERHEART (Yusuf et al., 2004). Les auteurs ont estimé que la proportion d'infarctus du myocarde attribuable à l'inactivité physique était 12 %, une proportion de risque attribuable qui se situait entre l'hypertension (18 %) et le diabète (10 %), des facteurs de risque de maladie cardiaque établis dont la prévalence est également inversement associée aux niveaux d'activité physique.

L'inactivité physique entraîne l'accumulation de graisse viscérale et par conséquent l'activation de la cascade stress oxydatif/inflammation, ce qui favorise le développement de l'athérosclérose (Booth et al., 2008).

Plusieurs mécanismes peuvent être impliqués dans l'effet bénéfique de l'activité physique sur les cardiopathies ischémiques et en l'occurrence l'infarctus du myocarde.

Il a d'ailleurs été bien établi que l'activité physique réduit tous les facteurs de risque d'athérosclérose qui émergent avec les troubles métabolique, à savoir une pression artérielle élevée, une résistance à l'insuline et une intolérance au glucose, une diminution des concentrations de cholestérol HDL (lipoprotéines de haute densité), une dyslipidémie et l'obésité, notamment si elle est associée à d'autres changements de mode de vie, tels que le régime alimentaire et la perte de poids (Thompson et al., 2003). Cependant, plusieurs études plaident en faveur d'un effet direct de l'activité physique. En effet, l'activité physique empêche le développement de la plaque d'athérome et induit la régression de la sténose coronaire. Des études expérimentales ont révélé que l'exercice prévient la conversion des plaques stables en un phénotype vulnérable, empêchant ainsi l'apparition de lésions cardiaques mortelles (Joyner et al., 2009). De plus, l'exercice favorise l'athéro-protection éventuellement en réduisant ou en prévenant le stress oxydatif et l'inflammation par au moins deux voies distinctes. L'exercice régule à la baisse l'expression endothéliale de l'AT1R (récepteur de l'angiotensine II de type 1), entraînant une diminution de l'activité de la NADPH oxydase et de la production d'anions superoxydes, ce qui à son tour diminue la génération de ROS et préserve le NO endothélial. La sédentarité entraîne des effets biologiques délétères, par le biais de la production excessive des ROS et une réduction de la biodisponibilité de NO, contribuant ainsi à la dysfonction endothéliale et le développement de l'athérosclérose (Szostak et Laurant, 2011).

L'obésité, un facteur de risque indépendant d'IDM largement décrit dans la littérature, était comparablement fréquente dans les deux groupes de patients, particulièrement chez les femmes (17,94% dans le groupe STEMI vs 17,85% dans le groupe NSTEMI) et significativement remarquable en comparaison avec les témoins. L'association entre l'obésité et la cardiopathie ischémique était bien établie dans plusieurs études observationnelles (Julian et Wilson, 2021).

Quant au respect du régime alimentaire dans notre série d'étude, la grande majorité de nos patients (71.6%) ne respectait pas les recommandations concernant les mesures diététiques. Or, l'hygiène de vie est primordiale pour ce type de patients et cela à travers le suivi d'un régime particulièrement riche en fruits et légumes et pauvre en acide gras trans. Les preuves actuelles indiquent que les fruits et légumes, consommés dans le cadre de l'alimentation quotidienne, peuvent contribuer significativement à réduire le risque de maladie coronarienne grâce à la disponibilité accrue de divers nutriments et à leur capacité à moduler les facteurs de risque cardiovasculaires associés (Mellendick et al., 2018).

La seconde partie de cette thèse s'intéresse aux altérations métaboliques chez les patients diagnostiqués avec IDM, à savoir le statut lipidique et le taux sérique d'acide urique.

En premier lieu, on a évalué le statut lipidique et le profil de dyslipidémie chez ces patients en comparaison à leurs témoins. Nous avons, par la suite, examiné et comparé le statut lipidique entre les deux types d'infarctus du myocarde.

Parmi les nombreux facteurs de risque de maladies cardiovasculaires, la dyslipidémie demeure le facteur le plus déterminant. Cette dernière est un puissant prédicteur, avec signification pronostique, de l'infarctus du myocarde (Dhungana et al.,2020). L'étude INTERHEART (Yusuf et al., 2004) a confirmé que, sur le plan international, la dyslipidémie, par ordre d'importance, est le premier facteur de risque d'infarctus du myocarde.

Des preuves substantielles indiquent que des concentrations élevées de TG, TC, LDL-C et une diminution du HDL-C favorisent l'athérosclérose et accélèrent le développement de plaques d'athérome.

Ainsi, la dyslipidémie, telle que définie par une augmentation des CT, TG et LDL ainsi qu'une diminution concomitante des HDL, était évidente dans cette étude chez les patients avec un IDM par rapport aux témoins, en accord avec les études précédentes (Serdar et al.,2007, Dhungana et al.,2020). De plus, le statut lipidique semble plus incontrôlé dans le groupe STEMI ; ce qui rejoint parfaitement le résultat d'une étude similaire antérieure (Alam et al., 2017).

De faibles niveaux de HDL-C ont été trouvés dans les deux types d'IDM en comparaison avec les témoins. Les plus faibles taux sériques de HDL étaient retrouvés, notamment, chez les patients avec STEMI en comparaison avec les NSTEMI. Néanmoins, il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans les taux de HDL entre les deux types d'infarctus. Des niveaux élevés de LDL-C et de Cholestérol total ont été également remarqués dans les deux types d'IDM en comparaison avec les témoins. Les taux sériques de LDL et de CT étaient

retrouvés significativement plus élevés chez les patients avec STEMI en comparaison avec le NSTEMI, indépendamment du sexe, ce qui rejoint le résultat d'une étude précédente (Alam et al., 2017).

Plusieurs études ont démontré le rôle délétère des concentrations élevées de cholestérol total et de LDL-C vis à vis de l'intégrité fonctionnelle de la cellule endothéliale. Cet effet serait en partie lié au stress oxydatif, et en particulier au processus d'oxydation des LDL.

La rétention de LDL dans la paroi artérielle conduit à sa modification en particules hautement athérogènes qui initient des réponses inflammatoires. Un point global clé est que la rétention de LDL conduit à une modification oxydative de LDL, permettant à cette LDL oxydée (LDL-ox) d'être reconnue par les récepteurs « éboueurs » (scavenger) sur les macrophages et d'autres cellules. L'absorption des LDL-ox par les macrophages conduit à une accumulation marquée du cholestérol, les convertissant en cellules spumeuses et initiant le développement de lésions athéroscléreuses (yang et al., 2017).

L'anomalie lipidique est l'un des facteurs de risque importants de maladie cardiovasculaire. En particulier, le LDL-C et le HDL-C sont des facteurs importants pour le développement de l'athérosclérose et des maladies cardiovasculaires. De plus en plus de preuves affirment qu'une diminution des taux de LDL-C ou une augmentation des taux de HDL peuvent prévenir l'apparition de maladies cardiovasculaires (Ohm et al., 2019).

De ce fait, la détermination des rapports LDL-C/HDL-C et CT/HDL-C renseigne, encore mieux, sur le risque d'athérogénicité. En effet, les valeurs des rapports LDL-C/HDL-C et CT/HDL-C étaient augmentées de manière significative chez nos patients, en comparaison aux témoins ($p < 0,001$). En comparant les deux groupes de patients, on note que ces rapports étaient significativement plus élevés dans le STEMI.

Nos résultats ont également révélé que le rapport CT/HDL était supérieur à cinq ($CT/HDL > 5$) particulièrement chez le groupe STEMI, résultat comparable à une étude précédente (Alam et al., 2017). Selon l'American Heart Association (AHA), l'objectif est de maintenir le rapport $CT/HDL < 5$ pour prévenir les complications cardiovasculaires. Ce rapport est un indicateur majeur de prédisposition aux maladies cardiovasculaires généralement et aux cardiopathies ischémiques spécialement. Un rapport plus élevé indique un risque plus élevé de maladie cardiaque ; un ratio plus faible indique un risque plus faible (Alam et al., 2017).

Nous avons aussi remarqué des taux sanguins de TG significativement élevés chez les patients atteints d'IDM par rapport aux témoins, ce qui est concordant avec les rapports précédents (Serdar et al., 2007). En comparant les deux groupes de patients, les taux de TG semblent être

nettement plus prononcés chez les patients atteints de STEMI, en particulier chez les hommes. Les taux de TG chez les femmes avec STEMI n'étaient pas statistiquement différents de celles avec NSTEMI. Il a été suggéré que l'hypertriglycéridémie prédispose à la thrombose en augmentant l'activité coagulante du facteur VII (Negria et al.,1993). Ce dernier est le premier facteur de la voie extrinsèque de la coagulation. Il est activé par le facteur tissulaire, dont la concentration est augmentée au site de rupture d'une plaque athéroscléreuse, notamment à la surface des macrophages activés. D'après l'étude Northwick park heart study, l'augmentation de l'activité du facteur VII permet de prédire la survenue d'un événement cardiaque avec un risque relatif de 1,8 pour le décès et 1,4 pour l'infarctus non fatal (Hoffman et al.,1989).

En outre, le principal déterminant de la taille des sous-fractions lipoprotéiques est la concentration de triglycérides dans le sérum ; plus la concentration en triglycérides est importante, plus la proportion de petites particules de LDL athérogènes est grande (Linton et al., 2019). L'hypertriglycéridémie est généralement le résultat d'augmentations d'une ou plusieurs des lipoprotéines riches en triglycérides (chylomicrons, VLDL). L'augmentation se produit en raison d'une synthèse accrue, d'une diminution du catabolisme ou des deux. La cause sous-jacente étant généralement le résultat d'altérations des facteurs métaboliques tels que l'apolipoprotéine C-II, l'apolipoprotéine C-III, et la lipoprotéine lipase.

D'un autre côté, les conditions environnementales, en particulier un régime alimentaire riche en graisses ou à index glycémique élevé et dans lequel l'apport énergétique est en déséquilibre avec l'utilisation de l'énergie, sont aussi associées à l'hypertriglycéridémie. En fait, les mauvaises habitudes alimentaires et le manque d'exercice sont largement considérés comme des contributeurs majeurs à l'augmentation des taux de triglycérides circulants (Hafiz et al.,2004).

En somme, nos résultats montrent que les deux groupes de patients présentaient un profil lipidique a priori athérogène. Ce constat avait déjà été rapporté dans la littérature (Serdar et al., 2007, Alam et al., 2017). Des taux sériques anormaux de lipoprotéines sont des facteurs de risque substantiels de développer de l'athérosclérose (Bonomini et al.,2008).

Il faut noter que les lipides sont aussi l'une des principales cibles des ROS (oxydation du LDL-C), jouant ainsi un rôle central dans la pathogenèse de l'IDM. La dyslipidémie associée au stress oxydatif est un processus clé dans la formation et le développement de lésions athéromateuses, induisant une sténose ou une occlusion des lumières artérielles (Yang et al.,2017).

En ce qui concerne le taux sérique d'acide urique, notre étude a démontré un niveau accru chez les patients ayant un IDM par rapport aux témoins ($p < 0,001$). Nos résultats sont en accord avec

plusieurs études qui suggèrent qu'un taux élevé d'acide urique sérique peut agir comme un marqueur de l'ischémie tissulaire et de l'infarctus du myocarde (Chen et al., 2012 ; Mehrpooya et al., 2017). Néanmoins, les deux groupes de patients, STEMI et NSTEMI, ne se sont pas révélés significativement différents en termes de taux d'acide urique.

L'acide urique est le produit final du métabolisme provenant de la dégradation des purines par l'enzyme xanthine oxydase (XO). Sa production est contrôlée par une multitude de facteurs différents, notamment l'apport alimentaire de divers aliments, l'excrétion rénale et le taux de renouvellement cellulaire de l'acide urique. Une augmentation de sa concentration peut refléter une activité accrue de la voie de la xanthine oxydase, ainsi qu'une diminution de l'élimination par les reins (Timóteo et al., 2013). La voie XO est une source importante de ROS, avec plusieurs processus néfastes. Dans l'ischémie, les ATP sont considérablement réduites et sont dégradées en hypoxanthine puis en acide urique par la xanthine oxydase. Au cours de ce processus, d'énormes quantités de radicaux superoxydes se forment, ce qui peut stimuler la réaction de Haber-Weiss en générant des ROS, renforçant ainsi le processus de peroxydation lipidique et l'oxydation des LDL-C (Suresh et al., 2010). La production de ROS par la XO peut induire, également, un stress intracellulaire et une inflammation. Il peut également induire un dysfonctionnement endothélial en réduisant la biodisponibilité du monoxyde d'azote avec augmentation des effets vasoconstricteurs vasculaires (Omidvar et al., 2012). Le lien physiopathologique entre le taux sérique élevé d'acide urique et l'athérosclérose est la dysfonction endothéliale et l'inflammation. De plus, le niveau élevé d'acide urique augmente également l'agrégation plaquettaire et la formation de cristaux d'acide urique. Le dépôt de ces cristaux dans la paroi artérielle pourrait endommager la tunique intima des artères, favorisant la thrombose coronarienne (Mehrpooya et al., 2017).

Par conséquent, l'hyperuricémie a été impliquée comme marqueur de mauvais pronostic, à la fois dans la population générale et chez les patients ayant subi un infarctus du myocarde (Omidvar et al., 2012). Une méta-analyse publiée en 2014 a identifié que le taux d'acide urique était un facteur pronostique important de mortalité à l'hôpital chez les patients atteints d'IDM (Yan et al., 2014).

Malheureusement, la littérature demeure mitigée quant à son rôle comme facteur de risque de l'infarctus du myocarde.

L'acide urique est considéré comme un puissant pro oxydant (Nadkar et Jain, 2008 ; Omidvar et al., 2012 ; Mehrpooya et al., 2017). Cependant, un certain nombre d'études lui attribuent un effet antioxydant extracellulaire (Lippi et al., 2008 ; Kang et Ha, 2014 ; Fabbrini et al., 2014).

Cela indique que l'acide urique peut agir comme un indicateur de stress oxydatif, bien que le mécanisme reste incertain.

La troisième partie capitale de notre travail de recherche a été consacré à l'évaluation du stress oxydatif, eu égard à son implication dans la pathogénèse de l'infarctus du myocarde.

En fait, le stress oxydatif est un dénominateur commun dans plusieurs pathologies cardiovasculaires, notamment l'infarctus du myocarde. C'est un contributeur prévisible à cette pathologie, étant donnée sa forte implication dans l'athérosclérose, principale étiologie de la cardiopathie ischémique. Plusieurs études antérieures ont mis en évidence une altération du statut oxydant/antioxydant chez les patients atteints d'IDM (Srilakshmi et al., 2015 ; Ismail et al., 2018 ; Shahzad et al., 2018). Notre étude visait aussi à étudier l'ampleur des changements dans l'équilibre oxydant/antioxydant chez les patients ayant un IDM avec élévation du segment ST (STEMI) versus ceux ayant un IDM sans élévation du segment ST (NSTEMI).

Nos résultats montrent que, conjointement aux perturbations des paramètres métaboliques, il existe des modifications de la balance oxydante / antioxydante chez les patients ayant un épisode aigu d'infarctus du myocarde qui peuvent être à l'origine de l'apparition de redoutables complications cardiovasculaires et exposent aussi le patient au risque de récidives. Notre travail se base sur un concept important, le stress oxydatif, reconnu aujourd'hui comme étant la base moléculaire de toutes les pathologies. Le stress oxydatif s'installe quand il y a un déséquilibre de la balance oxydative de l'organisme en rapport avec une production exagérée de radicaux libres ou une diminution des défenses antioxydantes (Lubrano et al., 2015).

Le stress oxydatif, via les ROS, provoque des lésions oxydatives à l'ensemble des constituants cellulaires tels que les lipides, les protéines et les acides nucléiques, à l'origine de différentes pathologies cardiovasculaires (Ben Ali et al., 2019).

C'est dans cette optique que nous nous sommes penchées à déterminer les principaux marqueurs du statut oxydant (Anion superoxyde, monoxyde d'azote, malondialdéhyde, protéines carbonylées) et antioxydant (catalase, glutathion, vitamine C) au niveau du plasma et des érythrocytes chez les patients ayant un épisode aigu d'infarctus du myocarde dans la région de Tlemcen pour vérifier le lien entre l'IDM et le stress oxydatif.

Prises ensembles, nos résultats ont clairement démontré la présence d'un stress oxydatif marqué chez les patients ayant un épisode aigu d'infarctus, en accord avec plusieurs études antérieures. En outre, nos résultats ont révélé que le stress oxydatif était significativement plus important chez les patients ayant un STEMI par rapport aux patients ayant un NSTEMI. La présente étude confirme ce qui avait été rapporté dans l'étude de Serdar et al. (2007), affirmant ainsi le lien

entre le degré de perturbation du statut oxydant/ antioxydant et la disparité de sévérité entre le STEMI et le NSTEMI. Toutefois, elle contredit les constats de l'étude de Lavall et al. (2016) qui ont suggéré que le profil oxydatif produit au cours du STEMI et du NSTEMI est comparable quelle que soit la taille de l'occlusion artérielle générée par le thrombus.

Au cours de l'ischémie myocardique, les ROS peuvent être produits à la fois par les cellules endothéliales et les phagocytes circulants, et ils sont capables d'endommager les macromolécules, y compris les acides nucléiques, les protéines, les lipides, les lipoprotéines et les glucides. Les acides gras polyinsaturés tels que les acides arachidoniques, linoléiques et linoléniques constituent les cibles majeures de l'attaque des radicaux libres. Lors de l'interaction avec les lipides insaturés, les ROS sont capables d'initier une cascade de réactions en chaîne de la peroxydation lipidique dans les membranes (Suresh et al.,2010). Les produits de peroxydation, tels que le 4-hydroxynonéal (HNE) et le malondialdéhyde (MDA) sont toxiques. Le MDA, un produit final caractéristique de la peroxydation lipidique, est considéré comme le meilleur marqueur des dommages de la membrane cellulaire.

L'élévation marquée du MDA chez nos patients est ainsi un indicateur puissant d'une augmentation du stress oxydatif. Une peroxydation lipidique excessive peut être directement impliquée dans la nécrose myocardique se manifestant par un dysfonctionnement de la paroi myocardique. Il a également été suggéré que la peroxydation lipidique pourrait se produire non seulement dans les membranes plasmiques mais aussi dans les membranes nucléaires proche des chromosomes, en raison de la perte d'intégrité membranaire des membranes cellulaires constituées de phospholipides. Le MDA est aussi capable d'interagir avec les bases d'acides nucléiques pour former plusieurs adduits différents et pour exacerber les dommages oxydatifs de l'ADN, y compris les gènes codant pour des protéines antioxydantes telles que la catalase, la glutathion peroxydase et la SOD (Giuseppina et al.,2008).

Nos résultats ont révélé une augmentation significative des taux de MDA ($p < 0,001$), chez les deux groupes de patients, ce qui est révélateur d'un stress oxydatif notable chez les patients avec IDM. Ces résultats sont vraisemblables avec les découvertes des autres chercheurs qui ont montré une augmentation importante des produits de peroxydation lipidique (MDA, TBARS (prédicteur de MDA) en cas d'IDM.

Khan et al. (2013) et Muzakova et al. (2000) ont révélé que la concentration sérique de MDA commence à augmenter progressivement après un événement aigu d'infarctus du myocarde, atteignant un maximum 6 à 8 jours plus tard.

Dans le même ordre d'idées, Bagatini et al. (2011) et Al-Fartosi et al (2010) ont démontré une augmentation significative dans le niveau de MDA qui est positivement corrélé avec les niveaux sériques de biomarqueurs de l'infarctus du myocarde.

La pathogenèse de l'IDM est un processus multifactoriel qui comporte de nombreux facteurs de risque. Parmi les divers facteurs de risque, celui qui a le plus d'impact sur les niveaux de MDA est la dyslipidémie (Rathore et al., 2018). De nombreuses études ont montré que la MDA sérique, est plus élevée chez les sujets atteints d'hyperlipidémie. Une étude a révélé que la concentration de MDA dans le groupe hyperlipidémique était 2,48 fois plus élevée (Yang et al., 2008). Cela suggère une augmentation du stress oxydatif avec une hyperlipidémie progressive. Il est connu que l'état hyperlipidémique est associé à des modifications des propriétés physiques de la membrane cellulaire, ce qui peut faciliter la libération de radicaux libres de la chaîne de transport d'électrons mitochondriale ou l'activation de la NADPH oxydase. De là, l'augmentation de la peroxydation lipidique est une conséquence du stress oxydatif qui se produit lorsque l'équilibre dynamique entre le mécanisme pro oxydant et antioxydant est perturbé (Sekenda et al.,2021).

À cet égard et par un rapide coup d'œil à travers nos données, il est intéressant de noter que les niveaux les plus élevés de MDA ont été particulièrement constatés chez les patients atteints de STEMI, en accord avec d'autres études (Serdar et al., 2007, Aladağ et al.,2021). Il a été observé que les niveaux de MDA étaient 2 fois plus élevés dans le groupe STEMI par rapport aux témoins. Etant donné que le taux de MDA indique la quantité de membranes endommagées par les ROS, l'élévation de la MDA chez les patients avec STEMI est un indicateur d'un dommage sévère chez ce groupe. Une peroxydation lipidique excessive peut être directement impliquée dans la nécrose myocardique se manifestant par un dysfonctionnement de la paroi myocardique. La génération intense de peroxydes lipidiques au cours du STEMI semble être liée à l'extension des lésions myocardiques. Il peut s'agir d'un déclencheur important d'une thrombose coronarienne intense et d'une occlusion coronaire totale des vaisseaux qui conduisent à un blocage brutal et soudain de l'artère coronaire (Demirbag et al.,2007).

Paradoxalement, les résultats d'une étude récente (Sekunda et al., 2021) ont indiqué que les niveaux de MDA dans le groupe NSTEMI étaient plus élevés que le groupe STEMI. L'auteur a suggéré que le MDA, en tant que marqueur du stress oxydatif, ne décrit pas avec précision la disparité de sévérité entre le STEMI et le NSTEMI.

Les protéines, pareillement aux lipides, font partie des premières molécules biologiques à subir des dommages oxydatifs dans les cellules. Lorsque les protéines sont exposées aux ROS, cela provoque des changements physiques majeurs dans leur structure, entraînant une protéolyse et

une susceptibilité accrue à l'agrégation des cellules. Leurs chaînes latérales peuvent être modifiées par des composés carbonylés réactifs. La protéine carbonylée (PC) est considérée comme marqueur pertinent de l'oxydation des protéines, avec un potentiel diagnostique dans l'infarctus aigu du myocarde (Bagatini et al., 2011).

Dans notre étude, nous avons noté une élévation marquée des teneurs en protéines carbonylées érythrocytaires chez les patients ayant un IDM, comparés à leurs témoins, reflétant un stress oxydatif intracellulaire important. Ces données sont en accord avec ceux de Kalaivanam et al. (2016) qui ont aussi montré une élévation des protéines carbonylées chez les patients atteints d'IDM testés dans les 24 à 96 heures suivant un événement aigu, et que l'oxydation des protéines est un indice en faveur d'un endommagement tissulaire. De plus, Tatarkova et al. (2005) ont démontré que la dysfonction myocardique post-ischémique est associée à des modifications oxydatives des protéines cardiaques. En effet, les niveaux de PC étaient 4 fois plus élevés dans le groupe STEMI et 3 fois dans le groupe NSTEMI par rapport au groupe témoin. Cette dissemblance entre les deux groupes de patients est statistiquement significative, en accord avec le résultat d'une étude antérieure (Serdar et al., 2007). Cela peut révéler de graves dommages oxydatifs aux protéines en raison de la généralisation des lésions myocardiques dans le cas de STEMI.

La pathogenèse de l'athérosclérose, principale étiologie de l'IDM, a une forte corrélation avec les ROS. Ces derniers jouent un rôle important dans l'homéostasie des cellules vasculaires. Cependant, la production incontrôlée de ROS a des implications pour les lésions vasculaires (Sekunda et al., 2021). Les ROS se forment à un rythme accéléré dans le myocarde post-ischémique. Divers mécanismes ont été proposés à l'origine d'une promotion exagérée en ROS. Au cours de l'ischémie, les défenses cellulaires contre les lésions oxydatives sont altérées, avec des activités plus faibles des antioxydants tels que la superoxyde dismutase et la glutathion peroxydase. De plus, de plus grandes quantités de ROS sont produites, par exemple, par la xanthine déshydrogénase, qui est convertie en xanthine oxydase, un puissant générateur de superoxyde ($O_2^{\bullet-}$) et de peroxyde d'hydrogène (Vichova et Motovska, 2013).

La dysfonction endothéliale est liée à une augmentation de l'expression de la xanthine oxydase endothéliale en raison de la production accrue de superoxyde. L'activité de cette enzyme est augmentée chez les patients atteints de maladie coronarienne. La dysfonction endothéliale prédispose aux lésions athéroscléreuses et elle a été proposée comme un facteur diagnostique et pronostique important pour les syndromes coronariens (Landmesser et al., 2002 ; Stocker et Keaney, 2005).

D'autres sources enzymatiques et cellulaires sont suggérées pour être impliquées dans la génération de ROS. Certains d'entre eux sont liés au découplage du transport d'électrons mitochondrial en conséquence au manque d'apport d'oxygène sous ischémie, ou à l'altération de l'activité de la NO synthase (NOS) (He et al., 2019).

De plus, les leucocytes polymorphonucléaires (PMN) circulants peuvent générer un anion superoxyde au moyen de la réaction du NADPH avec l'enzyme NADPH oxydase.

Les ROS ne sont pas les seules espèces radicalaires importantes. Le monoxyde d'azote radicalaire (NO•) est aussi un élément réactif qui peut aussi réagir avec l'O₂⁻ pour produire du peroxy-nitrite. Ce dernier est un oxydant puissant et toxique, apte à diffuser aisément à travers les membranes cellulaires et à altérer de multiples molécules organiques.

Nos résultats ont, en effet, montré que les niveaux de radicaux libres tels que l'anion superoxyde (O₂^{•-}) et le monoxyde d'azote (NO•) étaient significativement plus élevés chez les patients présentant un épisode aigu d'IDM par rapport aux témoins ($p < 0,001$), ce qui est similaire aux études précédentes (Khan et al., 2013 ; Moris et al., 2017). Bien que les patients STEMI aient eu tendance à avoir des niveaux plus élevés d'O₂^{•-} et de NO•, cela n'a pas atteint la signification statistique par rapport aux patients NSTEMI.

Il existe plusieurs systèmes défensifs antioxydants pour contrecarrer l'accumulation des espèces réactives à l'oxygène en piégeant et en convertissant les ROS/RNS en molécules non toxiques. Ces systèmes comprennent, entre autres, la catalase, la glutathion peroxydase (GPx), le glutathion réduit (GSH) et la vitamine C.

Les résultats de la présente étude ont démontré l'existence d'un déséquilibre entre les mécanismes oxydatifs et protecteurs chez les patients atteints d'IDM, surtout chez les patients avec STEMI plutôt que ceux avec NSTEMI. Divers résultats antérieurs suggéraient une consommation accrue d'antioxydants au cours d'un épisode aigu d'infarctus, en grande partie, lors d'une lésion de reperfusion myocardique (Rodrigo et al., 2013 ; Lubrano et al., 2019).

En particulier, différentes vitamines, ainsi que des enzymes antioxydantes, ont été notablement diminuées dans les maladies ischémiques (Lubrano et al., 2019). Nos résultats ont confirmé la chute prononcée et les dommages aigus sévères du système antioxydant chez les patients atteints d'IDM. En effet, nous avons remarqué qu'il y avait une baisse significative de l'activité de catalase érythrocytaire, une des premières enzymes impliquées dans la défense antioxydante contre les ROS, chez les patients par rapport aux témoins. Ceci est en accord avec d'autres travaux (Noichri et al., 2013) suggérant que cette diminution de l'activité de la catalase est liée à l'accumulation de peroxyde d'hydrogène suite à la reperfusion myocardique, inhibant ainsi l'activité de la catalase (forte inhibition du substrat) et altérant sa conformation enzymatique.

Selon Senthil et al., la diminution de l'activité de la catalase chez les patients atteints de coronaropathie pourrait être due à l'inactivation de cette enzyme par réticulation ou altération de la NO synthase. L'oxyde nitrique (NO) peut se lier de manière réversible au fer ferrique, inhibant ensuite l'activité de la catalase (Senthil et al., 2004).

Cela a fourni la preuve d'un sérieux dommage du système antioxydant, qui est incapable de lutter contre le stress oxydatif et l'inflammation, comme le confirme d'autres auteurs (Shahzed et al., 2018). Les niveaux de catalase avaient tendance à être significativement effondrés dans les groupes STEMI, en particulier chez les hommes. Cette remarquable diminution peut refléter les dommages tissulaires importants dans ce groupe. Cela peut être expliqué, en partie, par une exposition plus marquée aux facteurs de risque cardiovasculaires, notamment, le tabagisme qui était exclusivement marqué chez nos patients du sexe masculin. Le tabagisme est le principal déterminant des cardiopathies ischémiques. La fumée de cigarette est une source abondante de radicaux libres. Elle contient plus de 10^{15} radicaux libres dont l'anion superoxyde ($O_2^{\bullet-}$) et NO^{\bullet} . Les oxydants chimiques dans la fumée de cigarette peuvent provoquer l'oxydation de l'ADN codant pour les enzymes antioxydantes, dont la catalase (Cano et al., 2010).

Au-delà de cela, les présents résultats ont confirmé que le système glutathion GSH, qui est le système de défense vital contre les dommages oxydatifs (Gaucher et al., 2018), est sévèrement épuisé chez les deux groupes de patients. Ces résultats sont cohérents avec d'autres études démontrant une diminution considérable du taux de GSH réduit chez les patients atteints d'IDM (Kharb, 2003 ; Khan et al., 2013). Cela peut impliquer que la diminution des niveaux de GSH est probablement associée à une potentialisation des mécanismes de protection visant à piéger et à détoxifier les ROS impliqués dans la rupture de la plaque athéroscléreuse qui provoquent l'occlusion de l'artère coronaire (Kharb, 2003). De ce fait, il est concevable que la diminution observée du GSH total chez les patients soit en réponse à la génération excessive de ROS après une lésion myocardique. Ainsi, nos résultats ont confirmé que l'étendue de la baisse du taux de GSH est affectée par l'étendue de la nécrose myocardique et la détérioration de la fonction myocardique, comme le montre la diminution progressive en allant du NSTEMI vers le STEMI. Parmi les patients atteints de STEMI, les hommes étaient plus susceptibles que les femmes de signaler des niveaux significativement réduits de GSH par rapport au groupe NSTEMI.

Avec le glutathion, la vitamine C constitue une première ligne de défense non enzymatique contre les ROS. Elle neutralise et empêche l'oxydation des lipides, des protéines et de l'ADN, protégeant ainsi leur structure et leur fonction biologique (Rodrigo et al., 2013).

Dans notre étude, les taux plasmatiques en vitamines C étaient significativement diminués chez les patients présentant un IDM, en comparaison avec les sujets sains. Ceci est consistant avec

le résultat de nombreux chercheurs, dont celui de Riemersma et al. (2000) et Ismail et al., (2018), qui ont montré que le statut vitaminique C est effondré lors d'un évènement aigu d'IDM. Ces résultats peuvent s'expliquer, en partie par l'apport alimentaire pauvre en vitamines C chez les patients, en plus de sa proclamation pour piéger et détoxifier les ROS induites par l'ischémie myocardique et faire face au stress oxydatif généré.

La vitamine C, acide ascorbique ou ascorbate, est un agent réducteur qui sert comme donneur d'électron, générant du semi déhydro ascorbate (DHA). Lorsqu'il agit comme antioxydant ou cofacteur enzymatique, il s'oxyde en DHA (Rodrigo et al., 2013). La capacité de la vitamine C à donner des électrons, aux différentes enzymes, en fait un puissant antioxydant hydrosoluble qui élimine facilement les radicaux libres tels que l'oxygène moléculaire, le superoxyde, le radical hydroxyle et l'acide hypochloreux. Dans ce contexte, plusieurs mécanismes pourraient expliquer un lien entre la vitamine C et les maladies cardiaques. L'un est la relation entre l'oxydation des LDL et les vitamines C et E. La vitamine C a une très forte capacité antioxydante et peut recycler ou régénérer la vitamine E et conduire à une oxydation réduite des LDL. Comme la vitamine E en phase lipidique est oxydée, elle peut être régénérée par la vitamine C aqueuse (Padayatty et Levine, 2000). L'effet antioxydant de la vitamine C ne se limite pas seulement à sa capacité à piéger les ROS. Elle peut également diminuer la production de ROS par régulation négative de la NADPH oxydase. Le potentiel thérapeutique de la vitamine C devient ainsi clair si l'on considère que la principale source de ROS dans l'IDM est leur production enzymatique via NADPH oxydase (Rodrigo et al., 2013).

Bien que la vitamine C soit un puissant antioxydant, les preuves épidémiologiques à l'appui de son rôle dans la réduction du risque de maladie cardiovasculaire sont incohérentes. Certains résultats d'études, menées dans différentes régions du monde, suggèrent une forte corrélation inverse entre les taux plasmatiques de vitamine C et la mortalité cardiovasculaire. Ces données sont importantes pour soutenir l'hypothèse antioxydante et pour stimuler de nouvelles recherches. Les auteurs ont conclu que leurs résultats soutiennent l'hypothèse selon laquelle le statut antioxydant peut affecter la maladie coronarienne par un effet sur l'activité des lésions plutôt que par une réduction du développement global de la maladie (Vita et al., 1998).

Dans notre étude, afin de vérifier l'association entre les lésions et le stress oxydatif, des corrélations (coefficient de Pearson) sont déterminées entre les taux de troponine et les marqueurs de stress oxydatif chez les patients atteints d'IDM. Quel que soit le groupe considéré (STEMI ou NSTEMI), aucune corrélation significative n'existe entre les taux de troponine et les marqueurs du statut oxydant à savoir l'anion superoxyde, le NO, le MDA et les protéines

carbonylées. Ces résultats indiquent que ce sont donc deux facteurs indépendants et non associés. Les taux de troponine augmentent chez les patients IDM indépendamment de la présence d'un stress oxydatif. Cependant, il faut noter que ce stress oxydatif peut être à l'origine d'une aggravation des lésions.



Conclusion

L'infarctus du myocarde est un élément clé du fardeau des maladies cardiovasculaires, du fait de sa grande fréquence et de sa mortalité élevée, malgré l'amélioration de sa prise en charge.

Ce syndrome coronarien aigu fait référence à une pathologie multifactorielle secondaire à la conjonction de plusieurs facteurs de risque. Sa pathogénèse est très complexe faisant appel à plusieurs causes sous-jacentes.

L'infarctus du myocarde a été exploré au cours de ce travail de thèse selon 3 approches :

- Approche épidémiologique (données démographiques, aspects socioéconomiques).
- Approche clinique (via la détermination des facteurs de risque prédictifs d'IDM, mode alimentaire et activité physique).
- Approche biochimique (évaluation du statut lipidique, acide urique et statut oxydant/antioxydant).

Cette étude fait ressortir trois constats majeurs :

- 1) L'enquête socioéconomique, appuyée par une enquête sur les facteurs de risques cardiovasculaires conventionnels, nous a permis de mettre en exergue les facteurs pouvant concourir à la survenue d'un infarctus de myocarde. Nos résultats offrent ainsi un soutien à l'hypothèse de causalité entre un statut socioéconomique défavorable et le risque élevé de survenue de l'infarctus du myocarde. En outre, notre étude a mis en évidence l'importance de la prévalence des facteurs de risque cardiovasculaires notamment chez les patients avec STEMI. Afin de prévenir d'éventuels récurrences d'infarctus du myocarde, ces facteurs suscités doivent être pris en charge, via un programme d'éducation thérapeutique des sujets en matière de maladies cardiovasculaires.
- 2) L'étude biochimique a révélé que les patients, admis en hospitalisation avec un infarctus aigu du myocarde, présentaient un profil lipidique à priori athérogène. Ce dernier est caractérisé par des altérations métaboliques marquées par une élévation des teneurs plasmatiques en cholestérol total, triglycérides et LDL-cholestérol conjointement à une baisse du HDL-cholestérol. Le statut lipidique était perturbé d'une façon plus prononcée dans le groupe avec STEMI par rapport au groupe avec NSTEMI. Forts de nos résultats obtenus, nous recommandons, notamment chez les patients à haut risque, de prêter plus d'attention aux lipides sériques pour la prévention primaire des épisodes aigus d'infarctus

du myocarde. De plus, il y a lieu de contrôler le profil lipidique de manière plus agressive dans le cas de STEMI afin d'éviter d'autres complications indésirables.

En ce qui concerne l'acide urique sérique, nos résultats affirment qu'un taux élevé d'acide urique sérique peut agir comme un marqueur de l'ischémie tissulaire et de l'infarctus du myocarde.

- 3) Dans l'ensemble, les résultats de la présente étude soutiennent le concept selon lequel le stress oxydatif est impliqué dans la pathogénèse de l'infarctus du myocarde. Ainsi prouvé, cette étude a révélé un déséquilibre entre les marqueurs oxydants et antioxydants chez les patients présentant un épisode aigu d'infarctus du myocarde. Le stress oxydatif, soit par l'augmentations des pro oxydants, soit par la diminution de l'activité des antioxydants, est à la base des conséquences délétères que peuvent subir les patients suite à l'ischémie myocardique. De plus, l'ampleur du déséquilibre entre les marqueurs oxydants et antioxydants est plus importante chez les patients STEMI, éventuellement en raison de l'étendue de la nécrose myocardique et de l'occlusion supérieure de leurs artères coronaires. Les marqueurs du stress oxydatif sont donc utiles pour affirmer la disparité de sévérité entre le STEMI et le NSTEMI.

La divergence du statut oxydant/antioxydant entre les patients avec STEMI et ceux avec NSTEMI prédit l'importance de mesurer le niveau de marqueurs sériques de stress oxydatif comme outil de diagnostic pour la prise en charge médicale de l'IDM. Dans ce cadre-là, une enquête continue reste nécessaire pour évaluer la valeur pronostique de ces marqueurs chez les patients atteints d'IDM.

Eu égard à ces résultats, de nombreux arguments justifient aujourd'hui l'intérêt d'apports d'antioxydants, à des niveaux de type nutritionnel, pour la prévention primaire des pathologies associées au stress oxydant. L'utilisation d'antioxydants est donc une voie de recherche prometteuse pour une thérapeutique complémentaire de ces pathologies.

Finalement, ce travail était également très intéressant, humainement parlant, du fait du contact avec les patients. Notre étude a mis en évidence une forte volonté des patients d'être informés sur les facteurs prédictifs et aggravant de leur pathologie. Notre étude a été favorablement accueillie par les patients. Nous avons ressenti leur confiance et leur satisfaction.



Limites et perspectives

Comme dit l'adage : « Aucune œuvre humaine n'est parfaite ». Le présent travail n'en fait pas l'exception.

Sans pour autant impacter sur la validité de nos résultats, notre travail présente quelques limites :

Il convient de mentionner principalement que la taille de l'échantillon était relativement petite. Cette étude mono centrique s'est intéressée à un nombre limité de patients (67 patients). En plus, elle a couvert un seul service clinique spécialisé en cardiologie au niveau du CHU de Tlemcen. Le nombre relativement restreint de patients pourrait limiter la solidité des résultats et les conclusions de cette étude. Néanmoins, le caractère consécutif et non sélectionné dans le recrutement des patients peut garantir leur bonne représentativité.

Une autre limitation réside dans le fait que nous nous sommes contentés du dosage des paramètres du stress oxydatif à la phase aigüe de l'infarctus du myocarde. Nous n'avons pas programmé un suivi pour étudier la variation de ces paramètres et déterminer ainsi leur valeur pronostique. Cela n'était pas envisageable dans notre étude en raison des contraintes de temps et de ressources.

Ceci pourrait faire l'objet d'une continuation par un autre travail de recherche analysant les taux des marqueurs du stress oxydatif lors du suivi des patients ainsi que l'impact de l'administration des antioxydants sur ces marqueurs. Des investigations futures, avec une plus grande taille d'échantillon, seraient aussi nécessaires.



Références bibliographiques

Abdenbi K (2002). L'arrêt de tabac chez les coronariens. *Ann Cardiol Angeiol.* 51 : 357-366.

Aebi H (1974). Catalase, in methods of enzymatic analysis. 2nd EG Bergmeyer Verlag chemie Weinheim. 2: 673-684.

Afonso V, Champy R, Mitrovic D, Collin P, Lomri A (2007). Reactive oxygen species and superoxide dismutase: Role in Joint disease: *Joint Bone Spine.* 74: 324-329.

Agirbasli M (2019). Universal Definition of MI : Above 99 Percentile of Upper Reference Limit (URL) for Hs-CTn : Yes, but Which URL?. *The American Journal of Emergency Medicine.* 37(3) : 510.

Akoudad H, Benamer H (2004). Physiopathologie et étiopathogénie de l'infarctus du myocarde. *EMC - Cardiologie-Angéiologie.*1(1) : 49-67.

Aladağ N, Asoğlu R, Özdemir M, Asoğlu E, Atabey RD, Demir C, Demir H (2021). Oxidants and antioxidants in myocardial infarction (MI): investigation of ischemia modified albumin, malondialdehyde, superoxide dismutase and catalase in individuals diagnosed with ST elevated myocardial infarction (STEMI) and non-STEMI (NSTEMI). *Journal of Medical Biochemistry.*40 (3): 286-294.

Alam, MZ, Rahman A, Hoque SJ, Irfan SR, Miah MB, Hossain MS (2017). Pattern of dyslipidemia in different type of myocardial infarction. *Bangladesh Critical Care Journal.* 5(2) :106-109.

Al-Fartosi K, Al-Salih R, Batah SJ (2010). Study of relationship between blood parameters and oxidant-antioxidant status of patients with unstable angina pectoris and myocardial infarctions. *Thi-Qar Medical Journal.* 4 (1): 47-64.

Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP (2000). Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology.* 36 (3) :959- 969.

Andre G (2009). Rôle des estrogènes dans la protection cardio-vasculaire et du système nerveux central. *La lettre du sénologue.* 46 : 8 -14

Attard R, Dingli P, Doggen CJ, Cassar K, Farrugia R, Wettinger SB (2017). The impact of passive and active smoking on inflammation, lipid profile and the risk of myocardial infarction. *Open Heart*. 4(2) : e000620.

Auclaire C, Voisin E (1985). Nitroblue tetrazolium reduction. In: Greenworld R A, *Handbook of Methods for Oxygen Radical Research*. Boca Raton : CRC Press. 123-132.

Aydin S, Ugur K, Aydin S, Sahin I, Yardim M (2019). Biomarkers in acute myocardial infarction : current perspectives. *Vascular Health and Risk Management*. 15 : 1-10.

Azab AE, Elsayed ASI (2017). Acute myocardial infarction risk factors and correlation of its markers with serum lipids. *J Appl Biotechnol Bioeng*. 3(4) :385-391.

Badimon L, Padró T, Vilahur G (2012). Atherosclerosis, platelets and thrombosis in acute ischemic heart disease. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 1(1): 60-74.

Bagatini MD, Martins CC, Battisti V, Gasparetto D, Da Rosa CS, Spanevello RM, Morsch VM (2011). Oxidative stress versus antioxidant defenses in patients with acute myocardial infarction. *Heart Vessels*. 26 (1): 55-63.

Bashar T, Akhter N (2014). Study on oxidative stress and antioxidant level in patients of acute myocardial infarction before and after regular treatment. *Bangladesh Med Res Counc Bull*. 40 (2): 79-84.

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

Bellemain AA, Collet JP, Montalescot G (2010). Syndromes coronaires aigus. *EMC-Cardiol*. 5(3) : 1-21.

Ben Ali ZE, Abid L, Gtifi I, Charfeddine S, Hammemi R, Kharrat N, Kammoun S (2019). Etude du stress oxydatif chez les patients admis pour suspicion de syndrome coronarien aigu. *Cardiologie Tunisienne*. 15 (1) :12-18.

Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, Muntner, P (2017). Heart disease and stroke statistics-2017 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 135 (10): e146-e603.

Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee (2019). Heart disease and stroke statistics-2019 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 139 (10): e56-e528.

Biaz A, Drissi M, El Maataoui A, Idrissi SE, Bouhsain S, Dami A, Boulahya A, Ouzzif, Z (2018). Seuil de positivité de la troponine I cardiaque dans le diagnostic de l'IDM péri-opératoire après chirurgie cardiaque sous circulation extra-corporelle chez l'adulte. *The Pan African Medical Journal*. 29: 40.

Björck L, Rosengren A, Wallentin L, Stenestrand U (2009). Smoking in relation to ST-segment elevation acute myocardial infarction : findings from the register of information and knowledge about Swedish heart intensive care admissions. *Heart (British Cardiac Society)*. 95(12) : 1006-1011.

Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, Torzewski M, Hafner G, Tiret L, Smieja M, Cambien F, Meyer J, Lackner KJ (2003). Glutathione peroxidase 1 activity and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *New England Journal of Medicine*. 349(17) : 1605-1613.

Bonomini F, Tengattini S, Fabiano A, Bianchi R, Rezzani R (2008). Atherosclerosis and Oxidative Stress. *Histol Histopathol*. 23: 381-390

Booth FW, Laye MJ, Lees SJ, Rector RS, Thyfault JP (2008). Reduced physical activity and risk of chronic disease: the biology behind the consequences. *Eur J Appl Physiol*. 102 :381–390.

Boyer NM, Laskey WK, Cox M, Hernandez AF, Peterson ED, Bhatt EL, Bhatt DL, Cannon CP, Fonarow GC (2012). Trends in clinical, demographic, and biochemical characteristics of patients with acute myocardial infarction from 2003 to 2008 : A report from the American Heart Association get with the guidelines coronary artery disease program. *J Am Heart Assoc*.1(4) :1-2.

- 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(6) :741-746.
- Cadenas S (2018).** ROS and redox signaling in myocardial ischemia-reperfusion injury and cardioprotection. *Free Radical Biology and Medicine*. 117 : 76-89
- Cano M, Thimmalappula R, Fujihara M (2010).** Cigarette smoking, oxidative stress, the anti-oxidant response through Nrf2 signaling, and Age-related Macular Degeneration. *Vision Res*.50:652–664.
- Carnethon MR (2009).** Physical activity and cardiovascular disease : How much is enough?. *American journal of lifestyle medicine*. 3 (1) : 44S-49S.
- Cederbaum AI, Wu D, Mari M, Bai J (2001).** CYP2E1- dependent toxicity and oxidative stress in HepG2 cells. *Free Radical Biology & Medicine*. 31(12): 1539–1543.
- Chang WC, Kaul P, Westerhout CM, Graham MM, Armstrong PW (2007).** Effects of socioeconomic status on mortality after acute myocardial infarction. *Am J Med*.120(1) : 33-39.
- Chen L, Li X, Qiao W, Ying Z, Qin Y, Wang Y, Zeng YJ, Ke YN (2012).** Serum uric acid in patients with acute ST-elevation myocardial infarction. *World J Emerg Med*. 3(1):35-39.
- Chen YR, Zweier JL (2014).** Cardiac mitochondria and reactive oxygen species generation. *Circulation Research*. 114 (3) : 524-537.
- Cillard J, Cillard P (2006).** Mécanismes de la peroxydation lipidique et des anti-oxydants. *Oléagineux, Corps Gras, Lipides*. 13(1): 24-29.
- Collet JP, Choussat R, Montalescot G (2004).** L'agrégation plaquettaire et ses inhibiteurs dans les syndromes coronariens aigus. *Médecine/sciences*. 20 (3) : 291-97.
- Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edvardsen T, Folliguet T, Gale CP, Gilard M, Jobs A, Jüni P, Lambrinou E, Lewis BS, Mehilli J, Meliga E, Merkely B, Mueller C, Roffi M, Rutten FH, Sibbing D, Siontis GCM (2021).** ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the

management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 42(14) :1289-1367.

Couto N, Wood J, Barber J (2016). The role of glutathione reductase and related enzymes on cellular redox homeostasis network. *Free Radic Biol Med.* 95:27-42.

D’Oria R, Rossella S, Anna L, Annalisa N, Sebastio P, Angelo C, Laviola L, Giorgino F (2020). The Role of oxidative stress in cardiac disease: From physiological response to injury factor. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2020: e5732956.

Dale DC, Boxer L, Liles WC (2008). The phagocytes : neutrophils and monocytes. *Blood.* 112(4) :935–945.

Demirbag R, Gur M, Yilmaz R, Kunt AS, Erel O, Andac MH (2007). Influence of oxidative stress on the development of collateral circulation in total coronary occlusions. *International Journal of Cardiology.* 116 (1): 14-19.

Dhungana SP, Mahato AK, Ghimire R, Shreewastav RK (2020). Prevalence of dyslipidemia in patients with acute coronary syndrome admitted at tertiary care hospital in Nepal : A Descriptive Cross-sectional Study. *JNMA : Journal of the Nepal Medical Association.* 58 (224) : 204-208.

Donyavi T, Naieni KH, Nedjat S, Vahdaninia M, Najafi M, Montazeri A (2011). Socioeconomic status and mortality after acute myocardial infarction : a study from Iran. *Int J Equity Health.* 10(1) : 1-10.

Draper HH, Hadley M (1990). Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Methods Enzymol.* 186 : 421-428.

DuarteTL, Lunec J (2005). When is an antioxidant not an antioxidant?. A review of novel actions and reactions of vitamin C. *Free radical research.* 39(7) : 671-686.

Dujardin JJ, Cambou JP (2005). Épidémiologie de l’infarctus de myocarde : EMC-Cardiologie Angiologie. 2(4) : 375-387.

Dunn JD, Alvarez LA, Zhang X, Soldati T (2015). Reactive oxygen species and mitochondria: A nexus of cellular homeostasis. *Redox Biology.* 6 :472-485.

Duriez P (2000). Aspects physiopathologiques du lien entre antioxydants et athérosclérose. *Le Courrier de l'Arcol et de la SFA.* 2(4) : 160-165.

Eisenmann JC, Malina RM (2002). Age-related changes in subcutaneous adipose tissue of adolescent distance runners and association with blood lipoproteins. *Annals of human biology.* 29(4) : 389-397.

Fabbrini E, Serafini M, Baric IC, Hazen SL, Klein S (2014). Effect of plasma uric acid on antioxidant capacity, oxidative stress, and insulin sensitivity in obese subjects. *Diabetes,* 63(3), 976-981.

Fagour C, Sorel G, Inamo J, Couffignal T (2008). Anomalies du métabolisme glucidique au décours d'un syndrome coronarien aigu : une étude comparative de deux groupes ethniques français. *Annales d'Endocrinologie.* 69 : 433-439.

Favier A (2003). Le stress oxydant. *l'actualité chimique.* 108 (10): 863-832.

Ferdinandy P, Schulz R, Baxter DF (2007). Interaction of cardiovascular risk factors with myocardial ischemia/reperfusion injury, preconditioning, and postconditioning. *Pharmacol Rev.* 59(4): 418-458.

Förstermann U (2010). Nitric oxide and oxidative stress in vascular disease. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology.* 459 (6) : 923-939.

Fuster V, Kovacic JC (2014). Acute coronary syndromes : pathology, diagnosis, genetics, prevention, and treatment. *Circ Res.* 114(12) :1847–1851.

Garcia-Garcia A, Rodriguez-Rocha H, Madayiputhiya N, Pappa AI, Panayiotidis M, Franco R (2012). Biomarkers of protein oxidation in human disease. *Current Molecular Medicine.* 12(6): 681-697.

Gaucher C, Boudier A, Bonetti J, Clarot I, Leroy P, Parent M (2018). Glutathione: Antioxidant properties dedicated to nanotechnologies. *Antioxidants.* 7(5): 62.

Genestra M (2007). Oxy radicals, redox-sensitive signalling cascades and antioxidants. *Cell Signal.* 19: 1807-1819.

Giuseppina B, Stefania P, Mario UD (2008). Lipid peroxidation: Control of cell proliferation, cell differentiation and cell death. *Mol Aspects Med.* 29:1-8.

González-Montero J, Brito R., Gajardo AI, Rodrigo R (2018). Myocardial reperfusion injury and oxidative stress: Therapeutic opportunities. *World Journal of Cardiology.* 10 (9): 74-86.

González-Zobl G, Grau M, Muñoz MA, Marti R, Sanz H, Sala J, Masiá R, Rohlfis I, Ramos R, Marrugat J, Elosua R (2010). Posición socioeconómica e infartoagudo de miocardio. Estudio caso-control de base poblacional *Rev Esp Cardiol.* 63 :1045-53.

Griendling KK (2004). Novel NAD(P)H oxidases in the cardiovascular system. *Heart.* 90 (5) :491–493.

Griendling KK, Sorescu D, Ushio-Fukai M (2000). NAD(P)H oxidase : role in cardiovascularbiology and disease. *Circulation Research.* 86 (5) : 494-501.

Guevara I, Iwanejko J, Dembińska-Kieć A, Pankiewicz J, Wanat A, Anna P, Gołabek I, Bartuś S (1998). Determination of nitrite/nitrate in human biological material by the simple Griess reaction. *Clin. Chim. Acta.* 274 :177-188.

Gundogdu G, Miloglu FD, Senol O, Koza Y, Gundogdu F (2019). Investigation of the metabolic difference between ST-elevated myocardial infarction and non-ST-elevated myocardial infarction via LC/Q-TOF/MS/MS. *J Anal Sci Technol.*10 (1) : 31.

Haass M, Kübler W (1997). Nicotine and sympathetic neurotransmission. *Cardiovascular Drugs and Therapy.* 10 (6) : 657-65.

Hafiz MS, Arslan SM, Banarjee I, Obaidullah M (2004). Studies on serum triglyceride level in patients with myocardial infarction. *Mymensingh Medical Journal.* 13 (2) : 185-87.

Haidara MA, Yassin HZ, Rateb M, Ammar H, Zorkani MA (2006). Role of oxidative stress in development of cardiovascular complications in diabetes mellitus. *Current vascular pharmacology.* 4(3) : 215-227.

Haleng J, Pincemail J, Defraigne JO, Charlier C, Chapelle JP (2007). Le stress oxidant. *Revue Médicale de Liège.* 62(10).

Hare J (2004). Nitroso-redox balance in the cardiovascular system. *N Engl J Med.* 351(20) : 2112-2114.

He F, Zuo L (2015). Redox roles of reactive oxygen species in cardiovascular diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 16 (11) : 27770-27780.

He W, Kwesiga MP, Gebreyesus E, Liu S (2019). Nitric oxide and oxidative stress-mediated cardiovascular functionality: From molecular mechanism to cardiovascular disease. In *Vascular Biology-Selection of Mechanisms and Clinical Applications*. Intech Open.

Henrie N, Harvell B, Ernst AA, Weiss SJ, Oglesbee S, Sarangarm D, Hernandez L (2017). Comparison of QTc and Troponin levels in ST elevation MIs compared with non-ST elevation MIs. *Southern Medical Journal*. 110 (3) : 210-16.

Hoffman C, Miller R, Lawson W, Hultin MB (1989). Elevation of factor VII activity and mass in young adults at risk of ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 14(4): 941–946.

Holley AS, Harding SA, Sasse A, Miller JH, Larsen PD (2016). Reduced glutathione peroxidase activity predicts increased cardiovascular risk following an acute coronary syndrome. In *International Cardiovascular Forum Journal*. 6

Huang X, Redfors B, Chen S, Gersh BJ, Mehran R, Zhang Y, McAndrew M, Ben-Yehuda O, Mintz GS, Stone GW (2019). Predictors of mortality in patients with non-anterior ST-segment elevation myocardial infarction : analysis from the HORIZONS-AMI trial. *Catheter Cardiovasc Interv*. 94(2) :172-180.

Irani K (2000). Oxidant signaling in vascular cell growth, death and survival : a review of the roles of reactive oxygen species in smooth muscle and endothelial cell mitogenic and apoptotic signaling. *Circ Res*. 87(3) :179-183.

Ismail MK, Samera MY, Abid SK (2018). Oxidative stress markers and antioxidant activity in patients admitted to Intensive Care Unit with acute myocardial infarction. *Int J Health Sci (Qassim)*.12 (5):14-19.

Jacota SK, Dani HM (1982). A new colorimetric technique for estimation of vitamin C using folin phenol reagent. *Analytical Biochemistry*. 127 :178-182.

Jawalekar SL, KulkarniUJ, Surve VT, DeshmukhYA (2010). Status of lipid profile, MDA and protein carbonyl in patients with cardiovascular diseases. *Arch Appl Sci Res*. 2(6) : 8-14.

Jayaraj JC, Davatyan K, Subramanian SS, Priya J (2018). Epidemiology of myocardial infarction. *Myocardial Infarction*. 9-19.

Joussein-Remacle S, Delarche N, Bader H, Lasserre R, Estrad G (2006). Facteurs de risque de l'infarctus de myocarde du sujet jeune : Registre prospectif sur un an. *Ann Cardio Angiol*. 55(4) : 204-209.

Joyner MJ, Green DJ (2009). Exercise protects the cardiovascular system : effects beyond traditional risk factors. *The journal of Physiology*. 587(23) : 5551–5558.

Julian G, Wilson A (2021). Impact of obesity on types of myocardial infarction |ECE2020 | 22nd European Congress of Endocrinology | Endocrine Abstracts. Consulté le 20 octobre 2021. <https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0070/ea0070aep1039>.

Kalaivanam KN, Kumar NS, Bheemasen R, Ramadas D (2016). Evolution of protein carbonyl content as a marker of AMI. *Journal of Biotechnology and Biochemistry*. 2 (5): 21-23.

Kang DH, Ha SK (2014). Uric acid puzzle : Dual role as anti-oxidant and pro-oxidant. *Electrolytes & Blood Pressure*. 12(1) : 1-6.

Kawano H, Soejima H, Kojima S, Kitagawa A, Ogawa H, Japanese Acute Coronary Syndrome Study (JACSS) Investigators (2006). Sex differences of risk factors for acute myocardial infarction in Japanese patients. *Circulation Journal*. 70(5) : 513–517.

Kelley EE, Hock T, Khoo NK, Richardson GR, Johnson KK, Powell PC, Giles GI, Agarwal A, Lancaster JR, Tarpey MM (2005). Moderate hypoxia induces xanthine oxidoreductase activity in arterial endothelial cells. *Free Radic Biol Med*. 40(6) : 952-959.

Khan HA, Alhomida AS, Sobki SH, Habib SS, Al Aseri Z, Khan AA, Al Moghairi A (2013). Serum markers of tissue damage and oxidative stress in patients with acute myocardial infarction. *Biomed Res*. 24(1): 15-20.

Kharb S (2003). Low blood glutathione levels in acute myocardial infarction. *Indian J Med Sci*. 57(8): 335-337.

Kiani F, Hesabi N, Arbabisarjou A (2016). Assessment of risk factors in patients with myocardial infarction. *Global Journal of Health Science*. 8(1) : 255-62.

- Kibel A, Lukinac AM, Dambic V, Juric I, Selthofer-Relatic K (2020).** Oxidative stress in ischemic heart disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2020
- Kingma JG (2018).** Myocardial Infarction : An overview of STEMI and NSTEMI physiopathology and treatment. *World J Cardiovasc Dis*. 8(11) :498-517.
- Kondo T, Iaria P, Maufroy N, Detienne JP, Cuveillier D, Moreau I, Naïja F , Ghobrial H, Tournier B, Safar M, Blacher J (2006).** Hypertension artérielle et pression pulsée. *MT Cardio*. 2(5) : 493-98.
- Kubala L, Schmelzer KR, Klinke A, Kolarova H, Baldus S, Hammock BD, Eiserich JP (2010).** Modulation of arachidonic and linoleic acid metabolites in myeloperoxidase deficient mice during acute inflammation. *Free Radic. Biol. Med*. 48(10) :1311–1320.
- Kundi H, Ates I, Kiziltunc E, Cetin M, Cicekcioglu H, Neselioglu S, Ornek E, Erel O (2015).** A novel oxidative stress marker in acute myocardial infarction; Thiol/Disulphide homeostasis. *The American Journal of Emergency Medicine*. 33(11): 1567-71.
- Kurian GA, Rajagopal R, Vedantham S, Rajesh M (2016).** The role of oxidative stress in myocardial ischemia and reperfusion injury and remodeling: Revisited . *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016 : 1-14.
- Kurniawan PR, Setiawan AA, Limantoro C, Ariosta A (2021).** The differences in troponin I and CK-MB values in acute myocardial infarction patients with ST elevation and without ST elevation. *Diponegoro Medical Journal*.10(2) : 138-144.,
- Kvan E, Petterson IK, Sandvik L, Reikvam A (2007).** High mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction : Cardiovascular comorbidities contribute most to the high risk. *International journal of cardiology*. 121(2): 184-188.
- Landmesser U, Cai H, Dikalov S, McCann L, Hwang J, Jo H, Holland SM, Harrison DG (2002).** Role of p47(phox) in vascular oxidative stress and hypertension caused by angiotensin II. *Hypertension*. 40(4): 511-515.
- Lavall MC, Bonfanti G, Ceolin RB, Schott KL, Goncalves T, Moresco RN, Brucker N, Morsch VM, Bagatini MD, Schetinger MR (2016).** Oxidative profile of patients with ST segment elevation myocardial infarction. *Clin Lab*. 62 (5): 971-973.

Lefer DJ, Granger DN (2000). Oxidative stress and cardiac disease. *The American Journal of Medicine.* 109(4) : 315-332.

Lefkowitz DL, Mone J, Lefkowitz SS (2010). Myeloperoxidase: the good, the bad, and the ugly. *Curr Immunol Rev.* 6(2) :123–129.

Levine RL, Garland D, Oliver CN, Amici A, Climent I, Lenz AG, Stadtman ER (1990). Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol.* 186 :464-478.

Lewington S (2002). Prospective studies collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 360 (9349), 1903-1913.

Li X, Murugiah K, Li J, Masoudi FA, Chan PS, Hu S, Spertus JA, Wang Y, Downing NS, Krumholz HM, Jiang L, China PEACE Collaborative Group (2017). Urban–rural comparisons in hospital admission, treatments, and outcomes for ST-segment elevation myocardial infarction in China From 2001 to 2011. *Circulation : Cardiovascular Quality and Outcomes.*10 (11) : e003905.

Libby P, Schonbeck U (2002). Cytokines in the pathogenesis of atherosclerosis. *Thromb Haemost.* 88(10) :554-567.

Linton MF, Yancey PG, Davies SS, Jerome WG, Linton EF, Song WL, Doran AC, Vickers KC et al (2019). The role of lipids and lipoproteins in atherosclerosis. *Endotext* [Internet].

Lippi G, Montagnana M, Franchini M, Favaloro EJ, Targher G (2008). The paradoxical relationship between serum uric acid and cardiovascular disease. *Clinica Chimica Acta.* 392(1-2) : 1-7.

Lu D, Ma Y, Zhang W, Bao D, Dong W, Lian H, Huang L, Zhang L (2012). Knockdown of cytochrome P450 2E1 inhibits oxidative stress and apoptosis in the cTnTR141W dilated cardiomyopathy transgenic mice. *Hypertension.* 60(1): 81-89.

Lubrano V, Pingitore A, Traghella I, Storti S, Parri S, Berti S, Ndreu R, Andrenelli A, Palmieri S, Iervasi G, Mastorci F, Vassalle C (2019). Emerging Biomarkers of Oxidative

Stress in Acute and Stable Coronary Artery Disease: Levels and Determinants. *Antioxidants* (Basel). 8(5) :115.

Madamanchi N, Vendrov A, Runge MS (2005). Oxidative stress and vascular disease. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 25(1): 29-38.

Madole MB, Bachewar NP, Aiyar CM (2015). Study of oxidants and antioxidants in patients of acute myocardial infarction. *Adv Biomed Res.* 4: 241.

Madssen E, Laugsand LE, Wiseth R, Morkedal B, Platou C, Vatten L, Janszky I (2013). Risk of acute myocardial infarction : Dyslipidemia more detrimental for men than women. *Epidemiology.* 24(5): 637-642.

Magder S (2006). Reactive oxygen species : Toxic molecules or spark of life ?. *Critical Care Med Journal.* 10(1) : 208-216.

Mahmood SS, Ramachandran DL, Vasan S, Wang TJ (2014). The Framingham heart study and the epidemiology of cardiovascular diseases: A historical perspective. *Lancet.* 383 (9921) : 999-1008.

Majahalme SK, Smith DE, Cooper JV, Kline-Rogers E, Mehta RH, Eagle KA, Bisognano JD (2003). Comparison of patients with acute coronary syndrome with and without systemic hypertension. *The American journal of cardiology.* 92(3) : 258-263.

Manderbacka K, Elovainio M (2010). The Complexity of the association between socioeconomic status and acute myocardial infarction. *Revista Española de Cardiología* (English Edition). 63(9) :1015- 1018.

Marchegiani F (2013). Further evidence to support a role of oxidative stress and inflammation in myocardial infarction. *The Anatolian Journal of Cardiology.* 13(2) :137-139.

Massberg S, Polzin A (2018). Update ESC-Guideline 2017 : Dual antiplatelet therapy. *Dtsch Med Wochenschr.* 143(15) :1090-1093.

Matés MJ, Gomez CP, Nunez De Castro I (1999). Antioxidants enzymes and human diseases. *Clin Biochem.* 32(8): 595-603.

Matin E, Ghaffari S, Garjani A, Roshanravan N, Matin S, Alamdari NM, Safaie N (2020). Oxidative stress and its association with ST resolution and clinical outcome measures

in patients with ST-Segment elevation myocardial infarction (STEMI) undergoing primary percutaneous coronary intervention. *BMC Research*.13(1) : 1-6.

Meera KS, Marcus SR (2012). Endothelial dysfunction and oxidative stress in hypertension. *Asian J Med Res*. 1:84–89.

Mehrpooya M, Larti F, Nozari Y, Sattarzadeh-Badkoobeh R, Parsa AFZ, Zebardast J, Tavoosi A, Shahbazi F (2017). Study of serum uric acid levels in myocardial infarction and its association with Killip class. *Acta Medica Iranica*. 97-102.

Mellendick K, Shanahan L, Wideman L, Calkins S, Keane S, Lovelady C (2018). Diets rich in fruits and vegetables are associated with lower cardiovascular disease risk in adolescents. *Nutrients*. 10(2) : 136.

Middlekauff HR, Park J, Moheimani RS (2014). Adverse effects of cigarette and non cigarette smoke exposure on the autonomic nervous system : mechanisms and implications for cardiovascular risk. *Journal of the American College of Cardiology*. 64(16) :1740-1750.

Migdal C, Serres M (2011). Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant. *Med Sci (Paris)*.27(4):405-412.

Mohseni J, KazemiT, Maleki MH, Beydokhti H (2017). A systematic review on the prevalence of acute myocardial infarction in Iran. *Heart views: the official journal of the Gulf Heart Association*. 18(4): 125.

Montezano AC, Touyz RM (2012). Reactive oxygen species and endothelial function--role of nitric oxide synthase uncoupling and Nox family nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidases. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 110 (1) : 87-94.

Moris D, Spartalis M, Spartalis E, Karachaliou GS, Karaolani GI, Tsouroufflis G, Tsilimigras DI, Tzatzaki E, & Theocharis S (2017). The role of reactive oxygen species in the pathophysiology of cardiovascular diseases and the clinical significance of myocardial redox. *Ann Transl Med*. 5 (16) : 326.

Moshki M, Zareie M, Hashemizadeh H (2015). Sex differences in acute myocardial infarction. *NY State J Med*. 62(3): 2336-2338.

- Muzakova V, Kandar R, Vojtisek P, Skalick J, Cervinkova Z (2000).** Selective antioxidant enzymes during ischemia /reperfusion in myocardial infarction. *Physiol Res.* 49: 315-322.
- Mythili S, Malathi N (2015).** Diagnostic markers of acute myocardial infarction. *Biomedical Reports.* 3 (6) : 743-748.
- Nadkar MY, Jain VI (2008).** Serum uric acid in acute myocardial infarction. *The Journal of the Association of Physicians of India.* 56, 759-762.
- Najjar S, Scuteri A, Lakatta EG (2005).** Arterial aging : Is it an immutable cardiovascular risk factor ?. *Hypertension.* 46(3) : 454 – 462.
- Negre-Salvayre A, Salvayre R (2005).** Effet protecteur des acides gras contre le stress oxydatif : Implication en physiopathologie vasculaire. *OCL.* 12(5-6) : 433-438.
- Negria M, Arigliano P, Talamini G, Carlinia S, Manzato F, Bonadonna G (1993).** Levels of plasma factor VII and factor VII activated forms as a function of plasma triglyceride levels. *Atherosclerosis.* 99 (1) :55-61.
- Neri M, Fineschi V, Di Paolo M, Pomara C, Riezzo I, Turillazzi E, Cerretani D (2015).** Cardiac oxidative stress and inflammatory cytokines response after myocardial infarction. *Current vascular pharmacology.* 13(1): 26-36.
- Noichri Y (2016).** Stress oxydant et infarctus du myocarde. Réseaux moléculaires [q-bio.MN]. Université Paris-Saclay ; Université de Monastir (Tunisie). Français. NNT : 2016SACLS479.
- Noichri Y, Chalghoum A, Chkioua L, Baudin B, Ernez S, Ferchichi S, Miled A (2013).** Low erythrocyte catalase enzyme activity is correlated with high serum total homocysteine levels in tunisian patients with acute myocardial infarction. *Diagn Pathol.* 8(1), 1-7
- Ohm J, Hjemdahl P, Skoglund PH, Discacciati A, Sundström J, Hambraeus K, Jernberg T, Svensson P (2019).** Lipid levels achieved after a first myocardial infarction and the prediction of recurrent atherosclerotic cardiovascular disease. *International journal of cardiology.* 296: 1-7.

Ohsawa M, Tsuru R, Hojo Y, Mizuno O, Fukazawa H, Mitsuhashi T, Katsuki T, Shimada K (2004). Relationship between redox state of whole arterial blood glutathione and left ventricular function after acute myocardial infarction. *J Cardiol.* 44(4):141–146.

Omidvar B, Ayatollahi F, Alasti M (2012). The prognostic role of serum uric acid level in patients with acute ST elevation myocardial infarction. *Journal of the Saudi Heart Association.* 24 (2): 73-78.

OMS (2018). Algeria: Coronary heart disease [Internet]. Disponible sur <https://www.worldlifeexpectancy.com/algeria-coronary-heart-disease>. Consulté le 31 octobre 2021.

OMS (2019). Principales causes de mortalité dans le monde [Internet]. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Consulté le 31 octobre 2021.

Opara EC (2006). Oxidative Stress. *Disease-a-Month.* 52(5) : 183-198.

Oppenheimer GM (2010). Framingham heart study : the first 20 years. *Progress in cardiovascular diseases.* 53(1) : 55-61.

Pacher P, Beckman JS, Liaudet L (2007). Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiological Reviews.* 87(1) : 315–424.

Padayatty SJ, Levine M (2000). Vitamin C and myocardial infarction : The heart of the matter. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 71 (5) : 1027-1028.

Palasubramaniam J, Wang X, Peter K (2019). Myocardial infarction—From atherosclerosis to thrombosis : Uncovering new diagnostic and therapeutic approaches. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascularbiology.* 39(8) : e176-e185.

Pandit A (2017). Hypertension and myocardial infarction : A study and review. *J Cardiol Clin Res.* 5(6) : 1118-1123.

Paradies G, Petrosillo G, Pistolese M, Ruggiero FM (2002). Reactive oxygen species affect mitochondrial electron transport complex I activity through oxidative cardiolipin damage. *Gene.* 286 (1) :135–141.

Park HW, Yoon CH, Kang SH, Choi DJ, Kim HS, Cho MC, Kim YJ, Chae SC, Yoon JH, Gwon HC, Ahn YK, Jeong MH, KAMIR/KorMI Registry (2013). Early- and late-term clinical outcome and their predictors in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *International Journal of Cardiology*. 169 (4) : 254-261.

Park KH, Ahn Y, Jeong MH, Chae SC, Hur SH, Kim YJ, Seong IW, Chae JK, Hong T J, Cho MC, Bae JH, Rha SW, Jang YS, Korean Acute Myocardial Infarction Registry Investigators (2012). Different impact of diabetes mellitus on in-Hospital and 1-year mortality in patients with acute myocardial infarction who underwent successful percutaneous coronary intervention : Results from the Korean acute myocardial infarction registry. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 27(2) : 180-188.

Parsanathan R, Jain SK (2020). Novel invasive and noninvasive cardiac-specific biomarkers in obesity and cardiovascular diseases. *Metab Syndr Relat Disord*. 18 : 10-30.

Pashkow, Fredric J (2011). Oxidative stress and inflammation in heart disease : Do antioxidants have a role in treatment and/or prevention?. *International Journal of Inflammation*.1-9.

Pehlivan FE (2017). VitaminC : An antioxidant agent. *Vitamin C*. 2 : 23-35.

Pitanga TN, de Aragão França L, RochaVC, Meirelles T, Borges VM, Gonçalves MS, Pontes-de-Carvalho LC, Noronha-Dutra AA, Conrado dos-Santos WL (2014). Neutrophil-derived microparticles induce myeloperoxidase-mediated damage of vascular endothelial cells. *BMC Cell Biol*. 15(1) : 1-10.

Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, Altavilla D, Bitto A (2017). Oxidative stress: Harms and benefits for human health. *Oxid Med Cell Longev*. 2017.

Puhl SL, Steffens S (2019). Neutrophils in post-myocardial infarction inflammation : Damage vs. Resolution ?. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 6 : 25.

Qin F, Simeone M, Patel R (2007). Inhibition of NADPH oxidase reduces myocardial oxidative stress and apoptosis and improves cardiac function in heart failure after myocardial infarction. *Free Radic Biol Med*. 43(2) : 271-281.

Raiah M, Saiah AHD, Lahmar HMA, Fouatih ZA (2020). Profil épidémiologique et clinique des patients admis pour infarctus du myocarde au service des urgences cardiologiques de l'EHU d'Oran. *Batna J Med Sci.* 7 :45-49.

Ranthe MF, Petersen JA, BundgaardH, Wohlfahrt J, Melbye M, Boyd HA (2015). A detailed family history of myocardial infarction and risk of myocardial infarction – A Nation wide Cohort Study. *PLoS ONE.* 10 (5) : e0125896.

Rao SV, Schulman AS, Curtis LH, Gersh BJ, Jollis JG (2004). Socioeconomic status and outcome following acute myocardial infarction in elderly patients. *Arch Intern Med.*164(10) : 1128-1133.

Rathore V, Singh N, Mahat RK (2018). Risk factors for acute myocardial infarction : A review. *EJMI.* 2(1) :1-7.

Riemersma RA, Carruthers KF, Elton RA, Fox KAA (2000). Vitamin C and the risk of acute myocardial infarction. *Am J Clin Nutr.* 71(5) : 1181-1186.

Rivers JT, White HD, Cross DB, Williams BF, Norris RM (1990). Reinfarction after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction followed by conservative management : incidence and effect of smoking. *J Am Coll Cardiol.*16(2) :340-348.

Rodrigo R, Libuy M, Feliú F, Hasson D (2013). Oxidative stress-related biomarkers in essential hypertension and ischemia-reperfusion myocardial damage. *Dis Markers.* 35 (6) : 773–790.

Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Turner MB (2012). Heart and stroke statistics-2012 update : a report from the American Heart Association. *Circulation.*125(1) : e2-e220.

Sabatino L, Ndreu R, Vassalle C (2021). Oxidative stress and heart disease: The Thyroid hormone mediation. *Vessel Plus.* 5.

Safarova MS, Bailey KR, Kullo IJ (2016). Association of a family history of coronary heart disease with initiation of statin therapy in individuals at intermediate risk : Post Hoc Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiology.* 1(3) : 364-366.

Santilli F, D'Ardes D, Davì G (2015). Oxidative stress in chronic vascular disease: from prediction to prevention. *Vascul. Pharmacol.* 74 : 23-37.

- Sarıkaya E, Doğan S (2020).** Glutathione peroxidase in health and diseases. Glutathione system and oxidative stress in health and disease. Intechopen. 91009.
- Scheen A, Kulbertus H (2004).** L'étude clinique du mois. « INTERHEART » : la preuve par 9. Neuf facteurs de risque prédisent neuf infarctus du myocarde sur dix." Revue Médicale De Liège. 59(11) : 676-9.
- Scheen AJ (2018).** From atherosclerosis to atherothrombosis: from a silent chronic pathology to an acute critical event. Revue medicale de Liege. 73(5-6) : 224-228.
- Sekunda KN, Ariosta A, Limantoro C, Setiawan AA (2021).** Difference in profiles of oxidative stress marker (MDA) in STEMI and NSTEMI. Diponegoro Medical Journal. 10(2): 145-150.
- Sena CM, Leandro A, Azul L, Seiça R, Perry G (2018).** Vascular Oxidative Stress : Impact and Therapeutic Approaches. Frontiers in Physiology. 9 : 1668.
- Senoner T, Dichtl W (2019).** Oxidative stress in cardiovascular diseases : Still a therapeutic target?. Nutrients.11(9) : 2090.
- Senthil S, Veerappan RM, Rao MR, Pugalendi KV (2004).** Oxidative stress and antioxidants in patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. Clinica Chimica Acta. 348(1-2) :131-137.
- Serdar Z, Serdar A, Altin A, Eryilmaz U, Albayrak S (2007).** The relation between oxidant and antioxidant parameters and severity of acute coronary syndromes. Acta Cardiologica. 62 (4): 373-380.
- Sesso HD, Buring JE, Christen WG, Kurth T, Belanger C, MacFadyen J, Bubes V, Manson JE, Glynn RJ, Gaziano JM (2008).** Vitamins E and C in the prevention of cardiovascular disease in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. JAMA. 300(18) :2123-2133.
- Shahzad A, Hasan A, Faizy AF, Mateen S, Fatima N, Moin S (2018).** Elevated DNA damage, oxidative stress, and impaired response defense system inflicted in patients with myocardial infarction. Clin Appl Thromb Hemost. 24(5): 780–789.
- Sirker A, Zhang M, Shah AM (2011).** NADPH oxidases in cardiovascular disease : insights from in vivo models and clinical studies. Basic Research in Cardiology .106(5) : 735-747.

Spiteller G (2006). Peroxyl radicals : Inductors of neurodegenerative and other inflammatory diseases. *Free Radic Biol Med.* 41(3) : 362-387.

Srilakshmi P, Swetha D, Rambabu K (2015). Oxidative stress in acute coronary syndrome. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences.* 4(87) : 15201-15209.

Steele L, Lloyd A, Fotheringham J, Sultan A, Iqbal J, Grech ED, et al (2017). A retrospective cohort study of the association between smoking and mortality after acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Postgraduate medical journal.* 93(1102) : 489-493.

Steffens S, Montecucco F, Mach F (2009). The inflammatory response as a target to reduce myocardial ischaemia and reperfusion injury. *Thromb Haemost.* 102(02): 240-247.

Stocker R, Keaney JF (2005). New insights on oxidative stress in the artery wall. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 3(8) : 1825-1834.

Suresh B, Shetty JK, Prakash M (2010). Cardiac enzymes, total thiols and lipid peroxidation in patients with acute myocardial infarction. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 4(6) : 3425-3429.

Szostak J, Laurant P (2011). The forgotten face of regular physical exercise: a natural antiatherogenic activity. *Clin Sci (Lond).* 121(3) :91-106.

Tanaka-Esposito C, Chen Q, Lesnefsky EJ (2012). Blockade of electron transport before ischemia protects mitochondria and decreases myocardial injury during reperfusion in aged rat hearts. *Translational Research.* 160 (3) : 207–216.

Tatarkova Z, Aplan P, Matejovicova M, Lehotsky J, Dobrota D, Flameng W (2005). Effect of ischemia and reperfusion on protein oxidation in isolated rabbit hearts. *Physiol Res.* 54(2) : 185-91.

Thompson PD, Buchner D, Piña IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, Berra K, Blair SN, Costa F, Franklin B, Fletcher GF, Gordon NF, Pate RR, Rodriguez BL, Yancey AK, Wenger NK (2003). Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease : a statement from the Council on Clinical Cardiology and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation.* 107(24) : 3109-3116.

Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD, The Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). Fourth universal definition of myocardial infarction. *Circulation*.138 (20) : e618-651.

Tilea I, Varga A, Serban RC (2021). Past, present, and future of blood biomarkers for the diagnosis of acute myocardial infarction—Promises and Challenges. *Diagnostics*. 11(5): 881.

Timóteo AT, Lousinha A, Labandeiro J, Miranda F, Papoila AL, Oliveira JA, Ferreira ML, Ferreira RC (2013). Serum uric acid : a forgotten prognostic marker in acute coronary syndromes?. *European Heart Journal : Acute Cardiovascular Care*. 2(1) : 44-52.

Vassalle C, Petrozzi L, Botto N, Andreassi MG, Zucchelli GC (2004). Oxidative stress and its association with coronary artery disease and different atherogenic risk factors. *Journal of Internal Medicine*. 256 (4) : 308-315.

Vichova T, Motovska Z (2013). Oxidative stress : Predictive marker for coronary artery disease. *Exp Clin Cardiol*. 18(2) : e88-e91.

Vinten-Johansen J (2004). Involvement of neutrophils in the pathogenesis of lethal myocardial reperfusion injury. *Cardiovasc Res*. 61(3) : 481-497.

Vita JA, Keaney JF, Raby KE (1998). Low plasma ascorbic acid independently predicts the presence of an unstable coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 31(5) : 980-986.

Vora DK, Fang ZT, Liva SM, Tyner TR, Parhami F, Watson AD, Drake TA, Territo MC, Berliner JA (1997). Induction of P-selectin by oxidized lipoproteins. Separate effects on synthesis and surface expression. *Circ Res*. 80(6) :810-818.

Wassmann S, Wassmann K, Nickenig G (2004). Modulation of oxidant and antioxidant enzyme expression and function in vascular cells. *Hypertension*. 44(4):381-386.

Wattanapitayakul SK, Bauer JA (2001). Oxidative pathways in cardiovascular disease Roles, mechanisms, and therapeutic implications *Int J Clin Pharmacol Ther*. 89(2): 187-206.

Weidinger A, Kozlov AV (2015). Biological activities of reactive oxygen and nitrogen species: oxidative stress versus signal transduction. *Biomolecules*. 5(2) :472–484.

Wolff CB (2007). Normal cardiac output, oxygen delivery and oxygen extraction. *Advances in Experimental Medicine and Biology.* 599 : 169-182.

Wolonciej M, Milewska E, Roszkowska-Jakimiec W (2016). Trace elements as an activator of antioxidant enzymes. *Postepy Hig Med Dosw (Online).*70:1483–98.

Xiang M, Lu Y, Xin L, Gao J, Shang C, Jiang Z, Lin H, Fang X, Qu Y, Wang Y, Shen Z (2021). Role of oxidative stress in reperfusion following myocardial ischemia and its treatments. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2021: e6614009.

Yan L, Liu Z, Zhang C (2014). Uric acid as a predictor of in hospital mortality in acute myocardial infarction : a meta-analysis. *Cell Biochem Biophys.* 70(3):1597-1601.

Yang RL, Shi YH, Hao G, Li W, Le GW (2008). Increasing oxidative stress with progressive hyperlipidemia in human: Relation between malondialdehyde and atherogenic index. *J Clin Biochem Nutr.* 43(3) :154-158.

Yang X, Li Y, Li Y, Ren X, Zhang X, Hu D, Gao Y, Xing Y, Shang H (2017). Oxidative stress-mediated atherosclerosis: Mechanisms and therapies. *Frontiers in Physiology.* 8 : 600.

Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L, INTERHEART Study Investigators (2004). Effects of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study) : case-control study. *The Lancet.* 364(9438) :937-952.

Zeitouni M, Silvain J, Kerneis M, Guedeney P, Overtchouk P, Barthelemy O, Hauguel-Moreau M, Montalescot G, Collet JP (2017). Coronary thrombosis : Physiopathology and treatment in the era of tailored medicine. *Annales de Cardiologie et D'angiologie.* 66 (6) : 373–379.

Zhan C, Shi M, Wu R, He H, Liu X, Shen B (2019). MIRKB : a myocardial infarction risk knowledge base. *Database.* 2019 : 1-9.

Zuzak E, Horecka A, Kielczykowska M, Dudek A, Musik I, Kurzepa J, Kurzepa J (2017). Glutathione level and glutathione reductase activity in serum of coronary heart disease patients. *Journal of Pre-Clinical and Clinical Research.* 11(2) : 103-105.

Zweir JL, Talukder MAH (2006). The role of oxidants and free radicals in reperfusion injury. *Cardiovasc Res.*70(2): 181-190.



Annexes

Consentement

Je soussignée,

Monsieur/Madame.....

Après avoir pris connaissance des objectifs et des méthodologies relatifs au projet intitulé :

Évaluation du statut oxydant/antioxydant et des altérations métaboliques chez les patients présentant un épisode aigu d'infarctus du myocarde, sous la responsabilité de Madame YOUCEF Amina, enseignante à l'université de Tlemcen, en collaboration avec le CHU de Tlemcen, le service de cardiologie, et le laboratoire de Recherche « Physiologie, Physiopathologie et Biochimie de la Nutrition sous la direction du Pr. MERZOUK Hafida (Université de Tlemcen, Algérie).

J'accepte de participer à ce projet, en répondant aux différents questionnaires et en fournissant un prélèvement sanguin.

Signature

Enquête sur l'infarctus du myocarde

A. RENSEIGNEMENTS SOCIODÉMOGRAPHIQUES :

Identifiant du patient : Date d'entrée :

Nom et prénom :

Adresse : Téléphone :

Sexe : Féminin Masculin

Age : ans Poids :kg / Taille :m IMC :kg/m²

Statut social : célibataire marié(e) divorcé(e) veuf (ve)

Niveau d'instruction : Analphabète primaire moyen secondaire supérieur

Profession : secteur étatique secteur privé chômage retraité

Revenu global : bas moyen élevé

Sécurité sociale : oui non

Milieu de vie : urbain rural

B. RENSEIGNEMENTS CLINIQUES ET PARACLINIQUES

Symptômes à l'entrée :

ECG :

Dosage de la troponine :

Diagnostic d'entrée :

Enquête sur les facteurs de risques prédictifs de l'IDM

Fumeur : Oui Non

Si oui : Depuis quand ?.....

Combien de cigarette par jour ? /j

Dyslipidémie : Oui Non

Diabète : Oui Non

Hypertension artérielle : Oui Non

Hérédité cardiovasculaire familiale : Oui Non

Pratiquez-vous une activité physique régulière (notamment une marche régulière 2-3 fois par semaine) ?

Oui Non

Suivez-vous un régime alimentaire riche en fruits et légumes et pauvre en acide gras trans ?

Oui Non

Tableau A1 : Paramètres Biochimiques chez les patients ayant IDM et leurs témoins.

Groupes	Témoins		Patients avec IDM				P(Anova)
	H	F	STEMI		NSTEMI		
			H	F	H	F	
CT (mmol/l)	4.86±0.26	4.44±0.18	5.80±0.41***	5.95±0.38***	5.34±0.27**‡	5.12±0.24**‡	<0.001
HDL-C (mmol/l)	1.52±0.22	1.68±0.27	1.13±0,09**	1.11±0.11**	1.22±0.10**ns	1.23±0.12**ns	<0.01
LDL-C (mmol/l)	2.47±0.21	2.50±0.24	3.53±0.35***	3.61±0.29***	3.03±0.27 ***†	3.04±0.25*†	<0.001
TG (mmol/l)	1.19±0.15	1.25±0.08	2.55±0.38 ***	2.42±0.25 ***	2.28±0.21*** †	2.27±0.19*** ns	<0.001
CT/ HDL-C (mmol/l)	3.19±0.12	2.64±0.11	5.13±0.028***	5.36±0.21***	4.37±0.13**‡	4.16± 0.09**‡	<0.001
LDL-C / HDL-C (mmol/l)	1.62±0.16	1.49±0.19	3.12±0.15***	3.25±0.17***	2.48±0.22 ***‡	2.47±0.26 **‡	<0.001
Acide urique (µmol/l)	257.15±49.48	277.15±46.1 8	484.48±71.89 ***	494.24±136.24 ***	409.83±80.62 ***ns	439.91±95.65 ***ns	<0.001

Abréviations : CT, cholestérol total ; HDL-C, cholestérol à lipoprotéines de haute densité ; LDL-C, cholestérol à lipoprotéines de basse densité ; TG, triglycéride. Les valeurs sont exprimées en moyennes± écart type. La comparaison des moyennes entre tous les groupes a été effectuée par un test ANOVA à un facteur suivi d'un test post hoc de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux.

Cas versus témoins : * significatif à P<0,05, ** significatif à P<0,01, *** significatif à P<0,001.

STEMI versus NSTEMI : † pour P<0,05, ‡pour P<0,01, ns = non significatif à p>0,05.

Tableau A2 : Marqueurs oxydants chez les patients ayant IDM et leurs témoins.

Groupes	Témoins		Patients avec IDM				P(Anova)
			STEMI		NSTEMI		
	H	F	H	F	H	F	
O ₂ ⁻ (μmol/l)	2.36±0.33	2.42±0.32	5.15±0.97 ***	5.72±0.69 ***	4.63±1.20***ns	4.95±0.36***ns	<0.001
NO [•] (μmol/l)	16.18±2.56	18.51±3.56	31.70±3.41***	32.66±3.12***	26.95±4.80***ns	28.63±3.19***ns	<0.001
MDA (μmol/l)	2.93±0.44	3.32±0.31	6.37±0.70***	6.40±0.47***	5.21±0.73*** #	5.03±0.59*** ‡	<0.001
PC (μmol/l)	0.98±0.05	1.12±0.06	4.09±0.43***	4.34±0.25***	3.21±0.41***#	3.13±0.36***#	<0.001

Abréviations : CP, protéines carbonylées ; MDA, malondialdéhyde ; NO[•], monoxyde d'azote ; O₂⁻, anion superoxyde.

Les valeurs sont exprimées en moyennes± écart type. La comparaison statistique entre tous les groupes a été effectuée par un test ANOVA à un facteur suivi d'un test post hoc de Tukey.

Cas versus témoins : * Significatif à P<0,05, ** significatif à P<0,01, *** significatif à P<0,001, ns = non significatif à p>0,05. STEMI versus NSTEMI : † pour P<0,05, ‡ pour P<0,01, # pour P<0,001.

Tableau A3 : Marqueurs antioxydants chez les patients ayant IDM et leurs témoins.

Groupes	Témoins		Patients avec IDM				P(Anova)
			STEMI		NSTEMI		
	H	F	H	F	H	F	
Catalase (U/g Hb)	92.13±4.01	100.68±6.05	62.32±6.29 ***	60.80±7.42***	71.78±3.53**†	71.78±2.32***†	<0.001
GSH (mmol/l)	4.45±0.32	6.46±0.42	2.60±0.47**	2.76±0.47 ***	3.36±0.52 **†	3.30±0.44***†	<0.001
Vit C (μmol/L)	67,96 ± 5,50	76.71 ± 3.81	52.910±2.65**	64.62± 2.21**	60.1±2.25** †	65.32±4.21**ns	<0.01

Abréviations : GSH, glutathion réduit ; U/g Hb, unité/gramme d'hémoglobine ; vit C, vitamin C.

Les valeurs sont exprimées en moyennes± écart type. La comparaison statistique entre tous les groupes a été effectuée par un test ANOVA à un facteur suivi d'un test post hoc de Tukey.

Cas versus témoins : * significatif à P<0,05, ** significatif à P<0,01, *** significatif à P<0,001.

STEMI versus NSTEMI : † pour P<0,05, ‡ pour P<0,01, ns = non significatif à p>0,05.

Résumé :

L'infarctus du myocarde (IDM) est l'une des principales causes de mortalité et d'invalidité dans le monde. Ce syndrome coronarien aigu fait référence à une pathologie multifactorielle secondaire à la conjonction de plusieurs facteurs de risques cardiovasculaires et nombreux troubles métaboliques. Le stress oxydant est aussi un facteur crucial impliqué dans la pathogénèse de l'IDM. En vue de mettre en exergue les facteurs pouvant concourir à la survenue et à la progression de cette pathologie, nous avons mené notre étude, cas-témoin, chez les patients hospitalisés avec un épisode aigu d'infarctus du myocarde au niveau du service de cardiologie du CHU de Tlemcen. Notre étude a montré un statut socioéconomique défavorable et une forte représentation des facteurs de risque cardiovasculaire pour l'ensemble des patients. Les explorations biochimiques ont mis en évidence une perturbation de l'homéostasie des métabolismes lipidiques et lipoprotéiques, soit une augmentation des concentrations du CT, TG et LDL-C ainsi qu'une diminution concomitante des HDL-C, suggérant ainsi un profil lipidique athérogène chez ces patients. De plus, chez ces patients, une forte élévation du taux sérique d'acide urique est notée, marqueur de l'ischémie tissulaire et de l'infarctus du myocarde. Notre étude a aussi démontré l'existence d'un état de stress oxydatif marqué par une augmentation significative du niveau de marqueurs oxydatifs notamment le malondialdéhyde, les protéines carbonylées, l'oxyde nitrique et les radicaux superoxydes chez les patients atteints d'IDM. Parallèlement, il y avait une altération des défenses antioxydantes tels que le glutathion, la catalase et la vitamine C. L'ampleur du déséquilibre lipidique et celui du statut oxydant/antioxydant est plus marquée chez les patients avec STEMI, en comparaison avec ceux atteints de NSTEMI, très probablement en raison de l'occlusion supérieure de leurs artères coronaires. En conclusion, cette étude permet la connaissance des mécanismes responsables des lésions myocardiques lors d'une ischémie, ce qui constitue l'une des avancées importantes dans la compréhension de la physiopathologie de l'IDM dans la perspective d'une meilleure prise en charge des personnes atteintes et d'une amélioration des conduites thérapeutiques.

Mots clés : Infarctus du Myocarde, stress oxydant, altérations métaboliques, profil lipidique, acide urique.

Abstract :

Acute myocardial infarction (AMI) is one of the leading causes of death and disability worldwide. This acute coronary syndrome refers to a multifactorial pathology secondary to the conjunction of several cardiovascular risk factors and numerous metabolic disorders. Oxidative stress is also a crucial factor involved in the pathogenesis of AMI. In order to highlight the factors that may contribute to the onset and progression of this pathology, we conducted a case-control study in patients hospitalized with an acute episode of myocardial infarction at the cardiology department of Tlemcen University Hospital. Our study showed an unfavorable socioeconomic status and a strong representation of cardiovascular risk factors for all of patients. Biochemical investigations revealed a disturbance of the homeostasis of lipid and lipoprotein metabolisms such as an increase in the concentrations of TC, TG and LDL-C with a concomitant decrease in HDL-C, suggesting an atherogenic lipid profile in patients. The present study also revealed a marked increase in serum uric acid levels in patients as a marker for tissue ischemia and myocardial infarction. Our study also demonstrated the existence of a state of oxidative stress marked by a significant increase in the level of oxidative markers including malondialdehyde, carbonylated proteins, nitric oxide and superoxide radicals in patients with AMI. At the same time, there was an alteration of antioxidant defenses such as glutathione, catalase and vitamin C. The extent of the lipid imbalance and that of the oxidant / antioxidant status is notably more marked in patients with STEMI, in comparison with those affected with NSTEMI, most likely due to the superior occlusion of their coronary arteries the expansion of myocardial injury. In conclusion, this study provides insight into the mechanisms responsible for myocardial damage during ischemia, which is one of the important advances in understanding the pathophysiology of AMI with a view to provide a better care for patients and enhance therapeutic behavior.

Keywords: Acute myocardial infarction, oxidative stress, metabolic alterations, lipid profile, uric acid.

الملخص

احتشاء عضلة القلب الحاد هو أحد الأسباب الرئيسية للوفاة والعجز في جميع أنحاء العالم. تشير متلازمة الشريان التاجي الحادة إلى مرض متعدد العوامل ثانوي لاقتراح العديد من عوامل الخطر القلبية الوعائية والإصابات الأيضية. يعد الإجهاد التأكسدي أيضا عاملا حاسما في ظهور هذا المرض.

من أجل تسليط الضوء على العوامل التي قد تشارك في التسبب في ظهور هذه الحالة المرضية وتطورها، أجرينا دراسة على المرضى الذين يعانون من نوبة حادة من احتشاء عضلة القلب على مستوى قسم أمراض القلب بالمستشفى الجامعي بتلمسان. أظهرت دراستنا حالة اجتماعية اقتصادية غير مواتية وانتشارا ملحوظا لعوامل الخطر القلبية الوعائية لجميع المرضى. كما كشفت التحقيقات البيوكيميائية عن حدوث خلل في توازن التمثيل الغذائي للدهون والبروتين الدهني من خلال زيادة تركيزات الكوليسترول، الدهون قليلة الكثافة والدهون الثلاثية إضافة إلى انخفاض الدهون عالية الكثافة مما يشير إلى وجود حالة دهنية معبرة عن الإصابة بتصلب الشرايين لدى المرضى. كما كشفت الدراسة أيضا عن زيادة ملحوظة في مستويات حمض اليوريك في الدم لدى المرضى، معبرا عن نقص تروية الأوعية واحتشاء عضلة القلب.

أظهرت دراستنا أيضا وجود حالة من الإجهاد التأكسدي تتميز بزيادة كبيرة في مستوى علامات الأوكسدة بما في ذلك البروتينات الكربونية، المالنديهيدي، أكسيد النيتريك وجذور الأوكسيد الفائقة لدى المرضى. في الوقت نفسه، كان هناك نقص في الدفاعات المضادة للأوكسدة مثل الجلوتاثيون والكتالاز وفيتامين سي.

كان مدى عدم توازن الدهون وحالة الأوكسدة / مضادات الأوكسدة أكثر وضوحًا لدى المرضى الذين يعانون من احتشاء عضلة القلب الحاد المقترن بارتفاع جزء ST على مستوى تخطيط القلب، على الأرجح، نتيجة الإنسداد الفائقة للشرايين التاجية لديهم وبسبب توسع أكبر لإصابة عضلة القلب. في الخاتمة، قدمت هذه الدراسة نظرة وجيزة عن الآليات المسؤولة عن تلف عضلة القلب أثناء الإصابة بنقص التروية، والذي يعد أحد التطورات المهمة في فهم الفيزيولوجيا المرضية بهدف توفير رعاية أفضل للمرضى وتعزيز السلوك العلاجي.

الكلمات المفتاحية: احتشاء عضلة القلب الحاد، الإجهاد التأكسدي، التغيرات الأيضية، الدهون، حمض اليوريك