

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Constantine 3

FACULTE DE MEDECINE DE CONSTANTINE
DEPARTEMENT DE MEDECINE

THESE

11.1438

En vue de l'obtention du Doctorat En Sciences Médicales

Les facteurs de risque biologiques et génétiques de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI)

Présentée par :
HANACHI SABAH ép BENYESSAD

Maitre assistante en Biochimie

Soutenu publiquement le

Devant le jury :

Présidente du jury : Pr. C. BENLATRECHE

Directeur de thèse : Pr. N. ABADI

Examineurs : Pr. D. ROULA

Pr. S. BENHARKAT

Pr. F. DJABI

Année Universitaire : 2014/2015

SOMMAIRE

1. INTRODUCTION	1
2. REVUE BIBLIOGRAPHIQUE	4
2.1. Définition de l'AOMI	4
2.2. Epidémiologie	5
2.2.1. Prévalence	5
2.2.2. L'incidence	5
2.3. Physiopathologie	6
2.3.1 Vascularisation artérielle du membre inférieur	6
2.3.2 .Présentation de la paroi vasculaire	8
2.3.2.1.Structure de la paroi artérielle	8
2.3.2.2. Composition cellulaire de la paroi artérielle	9
2.4. L'athérosclérose	10
2.4.1- Définition de l'OMS (organisation mondiale de la santé) en 1957	11
2.4.2- Historique	11
2.4.3-Formation d'une lésion athéromateuse	11
2.4.3.1. Etapes de la formation de la plaque athéromateuse	12
2.4.3.2. Genèse de la plaque	16
2.4.3.3. La plaque d'athérosclérose compliquée	19
2.5. Présentations cliniques	21
2.5.1. Classifications	21
2.5.1.1. Classification de Fontaine	21
2.5.1.2. Classification de Rutherford	21
2.5.1.3. Classification actuelle	22
2.5.1.3.1-AOMI asymptomatique	22
2.5.1.3.2-Ischémie d'effort ou claudication intermittente	22
2.5.1.3.3-Ischémie chronique permanente ou ischémie critique	23
2.5.1.3.4. Ischémie aiguë	24
2.5.2. Index de pression systolique	24
2.5.3. Examens complémentaires	26
2.5.4. Forme particulière de L'AOMI du diabétique	26
2.6. Facteurs de risque de l'AOMI	27
2.6.1. Les facteurs de risque non modifiables	27
2.6.1.1. Age	27
2.6.1.2. Le sexe	29
2.6.1.3. L'origine ethnique	30
2.6.2. Facteurs de risque modifiables	30
2.6.2.1. Le tabac	30
2.6.2.2. Le diabète	33
2.6.2.3. L'hypertension artérielle	35
2.6.2.4. L'insuffisance rénale chronique	36
2.6.2.5. La dyslipidémie	36
2.6.2.6. Obésité	37
2.6.2.7. La CRP	38
2.6.2.8. Le Fibrinogène	42
2.6.2.8.1. Les gènes du fibrinogène	43
2.6.2.8.2. La protéine	44

2.6.2.8.3. Les fonctions du fibrinogène	46
2.6.2.8.4. Variations physiopathologiques du fibrinogène	48
2.6.2.8.5. Les polymorphismes des gènes du fibrinogène	49
2.6.2.8.6. La relation entre le polymorphisme -455 G/A du fibrinogène et l'AOMI	51
2.6.2.9. L'homocystéine	54
2.6.2.9.1. Métabolisme de l'homocystéine	55
2.6.2.9.2. Homocystéine plasmatique	56
2.6.2.9.3. Les variations physiologiques de l'Hcy	57
2.6.2.9.4. Homocystéine et AOMI	60
2.6.2.9.5. Homocystéine et dysfonction vasculaire	60
2.6.2.10. MTHFR	64
2.6.2.10.1. La protéine MTHFR	64
2.6.2.10.2. Le gène MTHFR	65
2.6.2.11. Facteur V	68
2.6.2.11.1. Mécanisme d'action de la mutation Leiden	70
2.6.2.11.2. Autres mutations du facteur V	70
2.6.2.11.3. Facteur V Leiden et thrombose Artérielle	70
2.6.2.12. Facteur II	72
2.6.2.12.1. La protéine: prothrombine	72
2.6.2.12.2. Mutation G20210A du gène de la prothrombine	72
2.6.2.12.3. Mécanisme d'action de Mutation G20210A du gène de la prothrombine	73
2.6.2.12.4. Autres mutation de la prothrombine	73
2.6.2.12.5. Mutation G20210A du gène de la prothrombine et thrombose artérielle	74
3. PATIENTS ET METHODES	76
3.1. La population d'étude	76
3.1.1. La Population malade	76
3.1.2. Population témoin	76
3.2. Méthodologie	77
3.2.1. La Fiche de renseignement	77
3.2.2. Les prélèvements sanguins	77
3.2.3. Les dosages biologiques	78
3.2.3.1. Dosage des triglycérides	78
3.2.3.2. Dosage du Cholestérol total	79
3.2.3.3. Cholestérol HDL	80
3.2.3.4. Evaluation du cholestérol LDL	81
3.2.3.5. Dosage de CRP	82
3.2.3.6. Dosage de l'homocystéine	83
3.2.3.7. Dosage de fibrinogène	84
3.2.4. Etude moléculaire	84
3.2.4.1. L'extraction de l'ADN génomique	84
3.2.4.2. Recherche de la mutation C677T du gène de la MTHFR	88
3.2.4.3. Mise au point de la réaction PCR-RFLP pour le -455 G/A du gène β du fibrinogène	93
3.2.4.4. Recherche de la mutation G 20210A du facteur II	99
3.2.4.5. Recherche de la mutation G1691A du facteur V Leiden	103
3.3. Analyse statistique	107

4. RESULTATS	
4.1. Répartition de la population d'étude	110
4.2. Répartition de la population d'étude selon le sexe et l'âge	110
4.3. Fréquence des facteurs de risque	113
4.3.1. Le tabagisme	113
4.3.2. l'IMC	113
4.3.3. Moyennes du tour de taille chez les malades et les témoins	115
4.3.4. Fréquence du diabète chez les malades	115
4.3.5. Fréquence de l'hypertension artérielle chez les malades	116
4.3.6. l'activité physique	117
4.4. Fréquence des facteurs de risque biologiques et génétiques	118
4.4.1. CRP	118
4.4.2. Le bilan lipidique chez les malades et les témoins	118
4.4.3. Fibrinogène	119
4.4.3.1. Moyennes des taux du fibrinogène chez les malades et les témoins	119
4.4.3.2. Fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme -455G/A	119
4.4.3.3. Concentrations du fibrinogène en fonction du génotype	121
4.4.4. L'homocystéine	122
4.4.5. Polymorphisme 677C/T du gène de la MTHFR	123
4.4.6. Fréquences génotypiques et alléliques de la mutation G20210A	125
4.4.7. Fréquences génotypiques et alléliques de la mutation G1691A du gène du fact.V	126
4.5. Odds ratios des différents paramètres étudiés en analyse univariée	127
4.6. Régression linéaire multiple	128
5-DISCUSSION	129
5.1. Description de la population d'étude	129
5.1.1. Le sexe	129
5.1.2. L'âge	131
5.1.3. Le tabagisme	132
5.1.4. Le diabète	135
5.1.5. Hypertension artérielle	136
5.1.6. Activité physique	137
5.1.7. Obésité	139
5.2. Caractéristiques biologique de la population d'étude	142
5.2.1. Les paramètres lipidiques	142
5.2.2. La CRP	144
5.2.3. Le Fibrinogène	146
5.2.4. L'Homocystéine	147
5.3. Caractéristiques génétiques de la population d'étude	150
5.3.1. Le polymorphisme -455G/A du gène β du fibrinogène	150
5.3.2. Le polymorphisme C677T du gène de la MTHFR	152
5.3.3. Le facteur V Leiden	154
5.3.4. Le facteur II	155
6. CONCLUSION	158
REFERENCES	
ANNEXES	161-204

Résumé

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs est une pathologie athéroscléreuse fréquente, souvent asymptomatique et grave, au mauvais pronostic cardiovasculaire. C'est une maladie multifactorielle. Outre les facteurs de risque classiques de nouveaux facteurs ont émergés ces dernières années comme l'hyperhomocystéinémie, la CRP, le facteur V Leiden... Une bonne prise en charge de ces facteurs de risque permettra certainement d'améliorer le pronostic vasculaire et vital des artéritiques.

L'objectif principal de notre travail est de déterminer la prévalence de ces différents facteurs de risque chez les sujets atteints d'AOMI d'une part et de déterminer la corrélation entre la mutation C677T du gène MTHFR et les taux d'homocystéine et entre le polymorphisme -455G/A du gène β du fibrinogène et les taux de fibrinogène d'autre part.

Nous avons recruté 112 sujets ayant une AOMI et 190 témoins présumés sains. Pour chaque sujet nous avons collecté des données cliniques (âge, sexe, antécédents d'HTA, de diabète, de dyslipidémie, de tabagisme et d'autres facteurs de risque cardiovasculaire) par le biais d'un interrogatoire et la consultation du dossier médical; et réalisé des prélèvements sanguins pour le dosage des paramètres biologiques (lipides, CRP, fibrinogène, homocystéine) et pour une étude génétique du facteur V Leiden, la mutation du facteur II, le polymorphisme C677T de la MTHFR et le polymorphisme -455G/A du gène beta du fibrinogène.

Nos résultats montrent une association positive entre l'âge avancé (92% des malades ont plus de 50 ans), le sexe masculin (72.3%), le tabac (71% des malades versus 44% des témoins), le diabète (89.09 %) et l'obésité abdominale (moyennes du tour de taille (cm) : hommes malades 98.01 ± 10.78 VS 90.59 ± 10.81 hommes témoins ; femmes malades 95.84 ± 12.85 VS 91.4 ± 11.06 femmes témoins) et l'AOMI. Cependant, l'activité physique (14.41% des malades actifs contre 39.13% témoins) et l'IMC important (11.42% malades obèses versus 22.67% témoins) semble avoir un effet protecteur contre l'AOMI. La CRP (19.72 mg/L chez les malades versus 3.46 mg/L chez les témoins) ; le fibrinogène (4.45 ± 1.83 g/l chez les malades, contre 1.67 ± 1.10 g/l chez les témoins) et l'homocystéine (17.45 ± 9.14 μ mol/l VS 13.68 ± 7.85 μ mol/l) apparaissent comme des facteurs de risque importants de l'AOMI

Les résultats de notre étude retrouve également que le polymorphisme C677T du gène de la MTHFR (20.7% vs 13.7%) et le polymorphisme -455G/A du gène bêta du fibrinogène (14.6% VS 2.9%) sont corrélés positivement avec l'AOMI d'une part, et avec l'élévation des taux plasmatique du fibrinogène pour le polymorphisme -455G/A du gène bêta du fibrinogène et l'hyperhomocystéinémie pour le polymorphisme C677T du gène de la MTHFR d'autre part.

La mutation G20210A de la prothrombine et la mutation G1691A du facteur V ne montrent aucune association avec l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

Cette étude nous a permis de déterminer la prévalence des différents facteurs de risques et surtout d'avoir une idée sur le statut génétique des sujets atteints d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs dans notre population jusque-là méconnus.