

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

**Université Abdel Hamid
Ibn Badis -Mostaganem-**

**Faculté des: Sciences de
la Nature et de la Vie**



**جامعة عبد الحميد ابن باديس
مستغانم**

كلية علوم الطبيعة و الحياة

DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par

ATTOU Hafssa

Pour l'obtention du diplôme Master

Filière: Science Biologique

Spécialité: Biochimie Appliquée

THEME

Etude du Statut Redox et analyse de la Troponine et du NT-proBNP chez les patients présentant un Infarctus du Myocarde

Les membres du jury :

Présidente	BRAHMI Nabila	MCA	Université de Mostaganem
Promotrice	CHIALI Fatima Zohra	MCA	Université de Mostaganem
Examinatrice	DAHMANI Chahinez Amira	MCA	Université de Mostaganem

Soutenu publiquement le: 30/06/2026

Année Universitaire : 2025/2026

Remerciement

Au terme de ce travail, il m'est particulièrement agréable d'exprimer ma profonde gratitude à toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à sa réalisation.

Je rends grâce à **Allah, le Tout-Puissant**, pour m'avoir accordé la force, la patience, la persévérance et la sagesse nécessaires pour mener à bien ce mémoire.

J'adresse mes plus sincères remerciements à **Madame CHIALI Fatima Zohra**, pour son encadrement, pour la confiance qu'elle m'a accordée, la qualité de son encadrement, ses conseils avisés, sa disponibilité et sa rigueur scientifique qui ont grandement contribué à l'aboutissement de ce travail.

Je tiens également à exprimer ma profonde reconnaissance à **Madame AOUNE Fadila**, Professeure au service des urgences, pour son accueil, ses précieuses orientations ainsi que l'intérêt qu'elle a porté à cette étude.

Mes remerciements s'adressent également à l'ensemble du personnel du laboratoire des urgences pour leur disponibilité, leur collaboration et leur soutien tout au long de la période expérimentale.

Je témoigne une reconnaissance particulière à **Madame BOUDIAF Mokhtaria**, technicienne au laboratoire de biologie moléculaire, pour son aide précieuse, son professionnalisme et son accompagnement durant la réalisation des analyses.

Je remercie également tous les enseignants qui ont assuré ma formation universitaire et contribué à l'acquisition des connaissances qui ont constitué le socle de ce travail.

Enfin, je remercie chaleureusement toutes les personnes qui, par leur soutien moral, leurs encouragements ou leur aide, ont participé à la réalisation de ce mémoire.

Dédicace

À mes très chers parents

Aucun mot ne saurait exprimer ma profonde gratitude pour l'amour, les sacrifices et le soutien inconditionnel qu'ils m'ont toujours accordés. Leur confiance, leurs encouragements et leurs prières ont été ma plus grande source de force tout au long de mon parcours. Qu'ils trouvent dans ce travail le témoignage de mon affection, de mon respect et de mon éternelle reconnaissance.

À ma chère sœur et à sa fille **LOUJAINÉ**, pour leur affection, leur présence réconfortante et les moments de joie qu'elles m'ont apportés.

À mes deux frères, pour leur soutien, leur confiance et leur présence à mes côtés.

À ma cousine **AYA**, pour sa bienveillance, ses encouragements sincères et son soutien indéfectible.

Je dédie ce modeste travail à ceux qui occupent une place inestimable dans mon cœur, avec tout mon amour et ma profonde reconnaissance.

TABLE DES MATIERES

Remerciement

Dédicace

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Liste des tableaux en annexes

INTRODUCTION.....01

ETAT ACTUEL SUR LE SUJET

CHAPITRE 1 : ANATOMIE DU CŒUR

I. Définition.....03

II. La partie interne du cœur.....04

III. physiologie de la circulation cardiaque.....09

CHAPITRE 2 : PHISIOPATHOLOGIE DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE

I. Définition.....11

II. Physiopathologie.....11

III. Classification de l'infarctus du myocarde.....13

IV. Facteurs de risque cardiovasculaire.....14

CHAPITRE 3 : APERCU GLOBAL SUR LE STRESS OXYDATIF DANS LE SYSTEME CARDIOVASCULAIRE

I. Définition	16
II. Les radicaux libres.....	16
II.1. Production des radicaux libres.....	17
II.2. Rôle physiologique des radicaux libres.....	18
II.3. Mécanisme d'action des radicaux libres.....	19
II.3.1. Peroxydation lipidique.....	19
II.3.2. Oxydation des protéines.....	19
II.3.3. Altération de l'ADN.....	19
III. Les systèmes des antioxydants	19
III.1. Système antioxydant enzymatique.....	19
III.2. Système antioxydant non enzymatique.....	20
IV. Rôle du stress oxydatif dans la physiopathologie de l'infarctus du myocarde.....	21
V. Marqueurs biologique du stress oxydatif.....	22

CHAPITRE 4 : BIOMARQUEURS CARDIAQUE DANS L'INFARCTUS DU MYOCARDE

I. Définition.....	23
II. Troponine.....	23
II.1 Définition.....	23
II.2. Structure et fonction.....	23
II.3. Troponine et l'infarctus du myocarde.....	24
II.4. L'intérêt diagnostique de la troponine.....	25

III. NT-proBNP.....	25
III.1. Définition.....	25
III.2. Synthèse et sécrétion du NT-pro BNP.....	25
III.3. Mécanisme physiopathologiques de libération	26
III.4. Rôle physiologique du système BNP.....	26
III.5. Cinétique du NT-proBNP dans l'infarctus du myocarde.....	27
III.6. Intérêt diagnostique du NT-pro BNP.....	27

CHAPITRE 5 : INTERACTION ENTRE STATUT REDOX, TROPONINE ET NT-PROBNP

I. Stress oxydatif et dommages myocardiques.....	28
II. Relation entre stress oxydatif et troponine.....	28
III. Stress oxydatif et NT-pro BNP.....	28
IV. Interaction entre troponine et NT-proBNP.....	28
V. Interaction globale entre statut redox, troponine et NT-proBNP.....	29
VI. Intérêt clinique de l'association des biomarqueurs.....	29

MATERIEL ET METHODES

I. Population étudiée	30
I.1. Recrutement des cas et des témoins.....	30
II. Prélèvement sanguin et préparation des échantillons.....	30
III. Consentement éclairé et éthique	31
IV. Paramètres étudiés	31

IV.1. Biomarqueurs de stress oxydatif.....	31
IV.1.1. Dosage de la Vitamine C	31
IV.1.2. Dosage de la Glutathion Réduit (GSH).....	31
IV.1.3. Dosage de l'activité de la Catalase (CAT).....	32
IV.1.4. Dosage du Superoxyde Dismutase (SOD).....	32
IV.1.5. Dosage de Malondialdéhyde (MDA).....	33
IV.2. Biomarqueurs cardiaque.....	33
IV.2.1. Dosage de la troponine cardiaque.....	33
IV.2.2. Dosage du NT-proBNP.....	33
V. Analyse statistique.....	34

RESULTATS ET INTERPRETATION

I. Caractéristiques de la population étudiées.....	35
I.1. Les pathologies associées à l'infarctus du myocarde.....	36
II. Statut oxydant/ antioxydant chez la population témoins et atteints de l'infarctus de myocarde.....	37
II.1. Teneurs érythrocytaire en Catalase chez la population étudiée	37
II.2. Teneurs érythrocytaire en Superoxyde Dismutase chez la population étudiée.....	38
II.3. Teneurs plasmatique en Malondialdéhyde chez la population étudiée.....	39
II.4. Teneurs érythrocytaire en Malondialdéhyde chez la population étudiée	40
II.5. Teneurs plasmatique en Glutathion Réduit chez la population étudiée	41
II.6. Teneurs érythrocytaire en Glutathion Réduit chez la population étudiée	42

II.7. Teneurs plasmatique en Vitamine C chez la population étudiée	43
III. Biomarqueurs cardiaque.....	45
DISCUSSION.....	46
PERSPECTIVE ET CONCLUSION.....	50
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	52
ANNEXES.....	58

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Biomarqueurs oxydants et antioxydants utilisés dans l'évaluation du stress oxydatif.....	22
Tableau 2 : Résultats du dosage de la troponine chez les patients étudiés.....	45
Tableau 3 : Résultats du dosage du NT-proBNP chez les patients étudiés.....	45

Liste des figures

Figure 01 : Anatomie du cœur et des principales valves cardiaques (adapté de Netter, 2019).....	03
Figure 02 : Valves cardiaques (Marieb et Hoehn, 2010).....	05
Figure 03 : la paroi cardiaque (Latrémouille et <i>al.</i> , 1998).....	06
Figure 04 : Schéma de la circulation sanguine pulmonaire et systémique (Marieb, E. N., &Hoehn, K. (2019)).....	09
Figure 05 : Présentation du complexe troponine (W.H. Freeman; 2015).....	18
Figure 06 : Formation en cascade des différentes espèces oxygénées réactives à partir duradicalsuperoxyde(Koechlin-Ramonatxo, 2006).....	24
Figure 07 : Répartition des patients selon le sexe.....	35
Figure 08 : Secteurs représentant les types de pathologies associées chez les hommes présentant un IDM.....	36
Figure 09 : Secteurs représentant les types de pathologies associées chez les femmes présentant un IDM.....	37
Figure 10 : Comparaison de l'activité de la catalase (CAT) érythrocytaire entre les sujets témoins et les patients atteint d'infarctus du myocarde.....	38
Figure 11 : Comparaison de l'activité de la superoxydedismutase (SOD) érythrocytaire entre les sujets témoins et les patients atteint d'infarctus du myocarde.....	39
Figure 12 : Comparaison des teneurs plasmatique en Malondialdéhyde (MDA) entre les sujets témoins et les patients atteint d'infarctus du myocarde.....	40
Figure 13 : Comparaison des teneurs érythrocytaire en Malondialdéhyde (MDA) entre les sujets témoins et les patients atteint d'infarctus du myocarde.....	41

Figure 14 : Comparaison des teneurs plasmatique en glutathion réduit (GSH) entre les sujets témoins et les patients atteint d'infarctus du myocarde.....42

Figure 15 : Comparaison des teneurs érythrocytaire en glutathion réduit (GSH) entre les sujets témoins et les patients atteint d'infarctus du myocarde.....43

Figure 16 : Comparaison des teneurs plasmatique en Vitamine C entre les sujets témoins et les patients atteint d'infarctus du myocarde.....44

Liste des abréviations

ACD : Artère coronaire droite

ACG : Artère coronaire gauche

AV : Nœud auriculo-ventriculaire

CAT : Catalase

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

Cx : Artère circonflexe

DNTP : Désoxyribonucléoside triphosphate

ECG : Électrocardiogramme

EDTA : Acide éthylènediaminetétraacétique

ERO : Espèces réactives de l'oxygène

GPx : Glutathion peroxydase

GSH : Glutathion réduit

HTA : Hypertension artérielle

IDM : Infarctus du myocarde

IVA : Artère interventriculaire antérieure

LDL : Low-Density Lipoprotein (lipoprotéine de basse densité)

MCV : Maladies cardiovasculaires

MDA : Malondialdéhyde

NT-proBNP : N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide

O₂ : Oxygène

OMS : Organisation mondiale de la Santé

SA : Nœud sino-auriculaire

SCA : Syndrome coronarien aigu

SOD : Superoxyde dismutase

ST- : Sous-décalage du segment ST

ST+ : Sus-décalage du segment ST

TBA : Acide thiobarbiturique

TBS : Tris Buffered Saline

TiOSO₄ : Sulfate de titanyle (Titanium oxysulfate)

TNB : Acide 5-thio-2-nitrobenzoïque

Tn : Troponine

TnC : Troponine C

TnI : Troponine I

TnT : Troponine T

VCI : Veine cave inférieure

VCS : Veine cave supérieure.

Liste des tableaux en annexes

Tableau A1 : Marqueurs du stress oxydatif (CAT, SOD, MDA) chez les témoins et les patients atteints d'IDM.....58

Tableau A2 : Paramètres antioxydants (GSH et Vitamine C) chez les témoins et les patients atteints d'IDM.....58

Résumé

L'infarctus du myocarde (IDM) est une cause majeure de mortalité cardiovasculaire. Le stress oxydatif joue un rôle important dans sa physiopathologie en favorisant les lésions myocardiques. Cette étude vise à évaluer le statut redox ainsi que les concentrations de la troponine et du NT-proBNP chez des patients atteints d'IDM.

L'étude a inclus 20 sujets répartis en deux groupes : 10 patients atteints d'IDM et 10 témoins sains. Les biomarqueurs du stress oxydatif (MDA, SOD, CAT, GSH et vitamine C) ainsi que la troponine et le NT-proBNP ont été dosés à partir d'échantillons sanguins. Les résultats obtenus ont été soumis à une analyse statistique afin de comparer les deux groupes.

Les résultats ont montré une augmentation significative du MDA et des concentrations de la troponine et du NT-proBNP chez les patients, associée à une diminution des défenses antioxydantes. Ces observations confirment l'implication du stress oxydatif dans la physiopathologie de l'IDM.

En conclusion, l'évaluation conjointe du statut redox, de la troponine et du NT-proBNP apporte des informations complémentaires sur les altérations biologiques observées au cours de l'infarctus du myocarde.

Mots-clés : Infarctus du myocarde, stress oxydatif, statut redox, troponine, NT-proBNP.

Abstract

Myocardial infarction (MI) is a major cause of cardiovascular mortality worldwide. Oxidative stress plays an important role in its pathophysiology by promoting myocardial injury. This study aimed to evaluate the redox status as well as troponin and NT-proBNP levels in patients with myocardial infarction.

The study included 20 subjects divided into two groups: 10 patients with myocardial infarction and 10 healthy controls. Oxidative stress biomarkers (MDA, SOD, CAT, GSH, and vitamin C), as well as troponin and NT-proBNP, were measured in blood samples. The obtained data were statistically analyzed to compare the two groups.

The results showed a significant increase in MDA, troponin, and NT-proBNP levels in patients, accompanied by a decrease in antioxidant defenses. These findings confirm the involvement of oxidative stress in the pathophysiology of myocardial infarction.

In conclusion, the combined assessment of redox status, troponin, and NT-proBNP provides complementary information on the biological alterations associated with myocardial infarction.

Keywords: Myocardial infarction, oxidative stress, redox status, troponin, NT-proBNP

الملخص

يُعد احتشاء عضلة القلب من أهم أسباب الوفيات الناجمة عن أمراض القلب والأوعية الدموية في العالم، ويلعب الإجهاد التأكسدي دورًا رئيسيًا في الفيزيولوجيا المرضية لهذا المرض من خلال إحداث أضرار في عضلة القلب والمساهمة في إعادة تشكيل البطين. هدفت هذه الدراسة إلى تقييم الحالة التأكسدية-الاختزالية ودراسة القيمة التنبؤية لكل من التروبونين و NT-proBNB لدى المرضى المصابين باحتشاء عضلة القلب.

شملت الدراسة 20 مشاركًا، قُسموا إلى مجموعتين: 10 مرضى مصابين باحتشاء عضلة القلب (8 رجال وامرأتان)، و10 أشخاص أصحاء كمجموعة شاهدة. وتم قياس مؤشرات الإجهاد التأكسدي (MDA, GSH, SOD, CAT) وفيتامين C بالإضافة إلى المؤشرات القلبية (التروبونين و NT-proBNB) انطلاقًا من عينات الدم وخضعت البيانات المتحصل عليها للتحليل الإحصائي بهدف مقارنة المجموعتين.

أظهرت النتائج ارتفاعًا معنويًا في مستويات MDA والتروبونين و NT-proBNB لدى المرضى، مع انخفاض في مضادات الأكسدة. وتؤكد هذه النتائج دور الإجهاد التأكسدي في الفيزيولوجيا المرضية لاحتشاء عضلة القلب.

وفي الختام، فإن التقييم المشترك للحالة الريدوكسية والتروبونين و NT-proBNB يوفر معلومات تكميلية حول التغيرات البيولوجية المصاحبة لاحتشاء عضلة القلب.

الكلمات المفتاحية: احتشاء عضلة القلب، الإجهاد التأكسدي، الحالة التأكسدية-الاختزالية، التروبونين و NT-proBNB





INTRODUCTION

Les maladies cardiovasculaires (MCV) constituent la principale cause de morbidité et de mortalité dans le monde **(Benjamin et al., 2019)**.

Selon les estimations du Global Burden of Disease Study, les maladies cardiovasculaires ont été responsables d'environ 19,8 millions de décès en 2022, représentant près d'un tiers de la mortalité mondiale. Parmi elles, la cardiopathie ischémique représente la forme la plus fréquente. Le vieillissement de la population ainsi que l'augmentation de la prévalence de l'obésité et du diabète contribuent à une augmentation continue du fardeau des maladies cardiovasculaires dans les années à venir **(Roth et al., 2020 ; Virani et al., 2023)**.

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) confirme également que les maladies cardiovasculaires sont la première cause de décès dans le monde, avec environ 17,9 millions de décès chaque année, soit environ 32 % de la mortalité globale **(World Health Organization, 2023)**.

L'infarctus du myocarde (IDM) constitue une forme majeure du syndrome coronarien aigu (SCA) et représente une urgence médicale caractérisée par une nécrose myocardique secondaire à une ischémie prolongée due à l'occlusion aiguë d'une artère coronaire. Cette pathologie entraîne des conséquences hémodynamiques et électriques immédiates et est associée à un risque élevé de remodelage ventriculaire et d'insuffisance cardiaque à long terme **(Thygesen et al., 2018 ; Ibanez et al., 2018)**.

En Algérie, les maladies cardiovasculaires représentent également une cause majeure de mortalité et de morbidité, constituant un problème de santé publique important **(World Health Organization, 2023 – Algeria country profile)**.

Dans ce contexte, l'identification de biomarqueurs permettant d'évaluer la taille de la nécrose myocardique, la fonction ventriculaire et le risque d'événements cardiovasculaires est devenue essentielle en cardiologie clinique **(Thygesen et al., 2018)**.

Parmi les biomarqueurs les plus utilisés, la troponine cardiaque de haute sensibilité occupe une place centrale dans le diagnostic et la stratification du risque post-infarctus, car elle reflète directement l'étendue de la nécrose myocardique. Le NT-proBNP constitue un marqueur sensible du stress de paroi et de la dysfonction ventriculaire, apportant des informations pronostiques complémentaires à court et moyen terme **(Omeland et al., 2002 ; Januzzi et al., 2018)**. Leur

combinaison améliore la stratification du risque cardiovasculaire, mais ne prend pas directement en compte les mécanismes moléculaires impliqués, notamment le stress oxydatif.

Le statut redox, défini par l'équilibre entre les espèces réactives de l'oxygène et les systèmes de défense antioxydants, joue un rôle majeur dans la physiopathologie de l'infarctus du myocarde. Un déséquilibre de ce système est associé à une augmentation du stress oxydatif, à la peroxydation lipidique, à des lésions protéiques et à une aggravation de la nécrose myocardique, favorisant le remodelage ventriculaire et l'évolution vers l'insuffisance cardiaque (**Griendling&FitzGerald, 2003 ; Tsutsui et al., 2011**).

Plusieurs études ont déjà mis en évidence le rôle du stress oxydatif ainsi que l'intérêt de la troponine et du NT-proBNP dans l'évaluation des patients atteints d'infarctus du myocarde. Cependant, les résultats rapportés varient selon les populations étudiées, les biomarqueurs analysés et les méthodologies utilisées. De ce fait, il demeure pertinent de poursuivre les recherches afin de mieux comprendre les interactions entre le statut redox et les biomarqueurs cardiaques et de préciser leur intérêt dans l'évaluation biologique de l'infarctus du myocarde

L'objectif de ce travail est d'étudier l'interaction entre le **statut redox**, la **troponine** et le **NT-proBNP** chez des patients présentant un IDM, afin de déterminer leur valeur pronostique et d'améliorer la stratification du risque clinique. Cette étude permettra de mettre en lumière l'intérêt potentiel de combiner les biomarqueurs classiques avec des indicateurs de stress oxydatif dans le suivi et la prise en charge des patients infarctus du myocarde.

Etat actuel du sujet

CHAPITRE 1 : ANATOMIE DU CŒUR

I. Définition

Le cœur est un muscle creux, situé au niveau du thorax entre les poumons et reposant sur le diaphragme. Ce muscle est une pompe ayant pour fonction de propulser le sang vers tous les organes de l'organisme. Le cœur pompe 5 litres de sang par minute et battra environ 3 milliard de fois au cours d'une vie entière (Sherwood, 2016). (Figure 01)

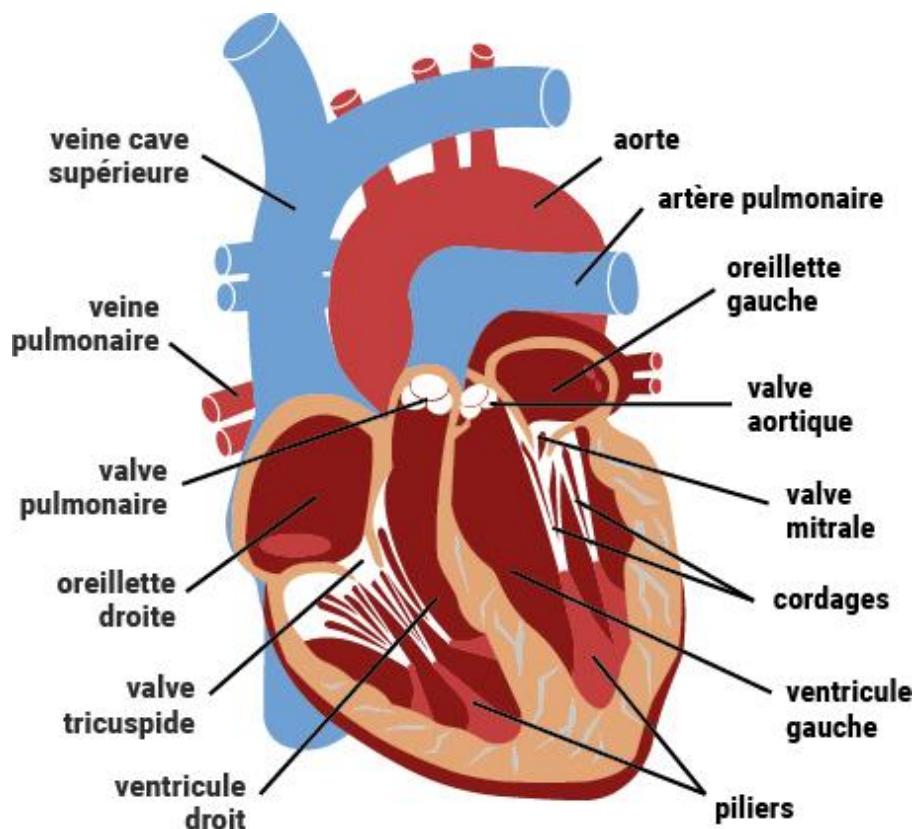


Figure 01 : Anatomie du cœur et des principales valves cardiaques (adapté de Netter, 2019).

II. La partie interne du cœur

II.1. Les vaisseaux

Le sang veineux arrive de la périphérie par la veine cave inférieure (VCI) et veine cave supérieure (VCS), pour se jeter dans l'oreillette puis le ventricule droit (**Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2016).**

II.2. Les valves

Chaque orifice auriculo-ventriculaire est constitué d'un appareil valvulaire comportant quatre structures : un anneau sur lequel s'insèrent des feuillets valvulaires, reliés aux muscles papillaires (ou piliers) par des cordages (**Moore, Dalley&Agur, 2017).** (**Figure02**)

II.2.1. La valve tricuspide

Elle est située entre l'oreillette droite et le ventricule droit. Elle est formée de trois feuillets valvulaires (septal, antérieur et postérieur) attachés à un anneau fibreux. Les feuillets sont reliés aux muscles papillaires du ventricule droit par des cordages tendineux, ce qui empêche le reflux sanguin vers l'oreillette droite lors de la contraction ventriculaire (**Moore, K. L., Dalley, A. F., &Agur, A. M. R. (2017)).**

II.2.2. La valve mitrale (ou bicuspide)

La valve mitrale sépare l'oreillette gauche du ventricule gauche. Elle comporte deux feuillets valvulaires (antérieur et postérieur) reliés aux muscles papillaires par des cordages tendineux. Elle permet le passage du sang vers le ventricule gauche et empêche son reflux vers l'oreillette gauche pendant la systole **Netter,F. H. (2019).**

II.2.3. La valve pulmonaire

Elle est située entre le ventricule droit et l'artère pulmonaire. Elle est constituée de trois valvules semi-lunaires qui s'ouvrent lors de l'éjection du sang vers les poumons et se ferment pour empêcher le reflux vers le ventricule droit (**Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2016)).**

II.2.4. La valve aortique

La valve aortique se trouve entre le ventricule gauche et l'aorte. Elle comporte trois valvules semi-lunaires (droite, gauche et postérieure). Elle s'ouvre lors de la systole ventriculaire pour permettre l'éjection du sang oxygéné vers l'aorte et se ferme pour empêcher le reflux vers le ventricule gauche

Sherwood, L. (2016)

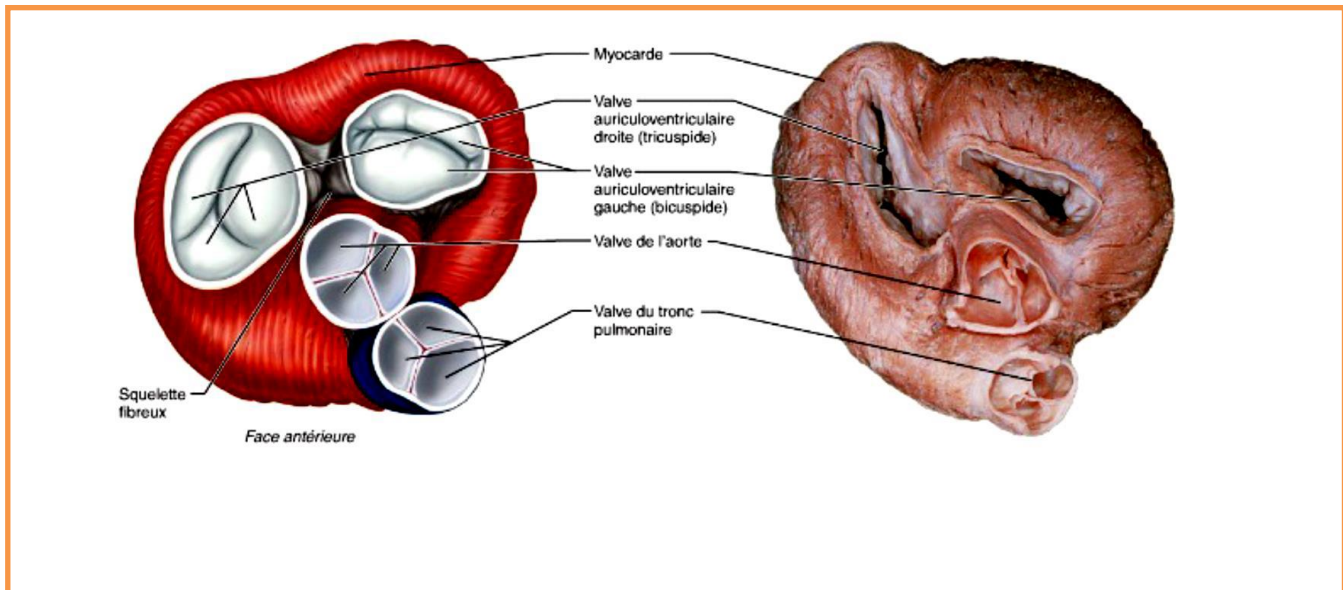


Figure 02 : Valves cardiaques (Marieb et Hoehn, 2010).

II.3. La structure de la paroi cardiaque

Le cœur est formé de trois tuniques : le péricarde, le myocarde et l'endocarde. **(Figure03)**

- Le péricarde est une enveloppe protectrice composée d'un péricarde fibreux et d'un péricarde séreux.

Ce dernier comprend deux feuillets, pariétal et viscéral (épicaire), entre lesquels se trouve la cavité péricardique contenant un liquide lubrifiant qui facilite les mouvements du cœur **(Drake et al., 2020).**

- Le myocarde constitue la deuxième tunique du cœur. Il s'agit d'une couche musculaire épaisse formée de cardiomyocytes contractiles, responsables de la contraction du cœur et de l'éjection du sang dans la circulation (**Drake et al., 2020**).
- L'endocarde est une fine couche d'endothélium qui tapisse l'intérieur du cœur et recouvre le myocarde. Il est relié à celui-ci par du tissu conjonctif et sa surface lisse facilite l'écoulement du sang dans les cavités cardiaques (**Netter, 2019**).

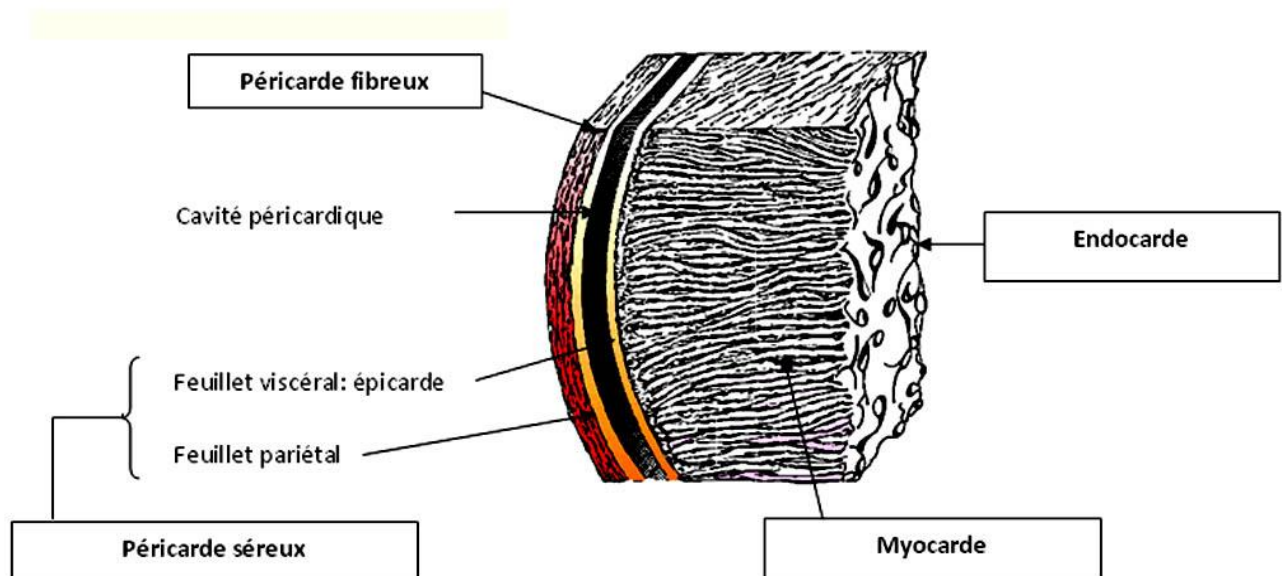


Figure 03 : la paroi cardiaque (Latrémouille et *al.*, 1998)

II.4. Tissu nodal

Est un tissu cardiaque spécialisé qui génère et conduit les impulsions électriques responsables de la contraction rythmique du myocarde.

Il comprend :

Le nœud sino-auriculaire (SA) : situé à l'entrée de la veine cave supérieure dans l'oreillette droite, il initie l'impulsion cardiaque.

L'influx se propage à l'oreillette gauche via le faisceau de Bachmann et aux oreillettes droites via les faisceaux internodaux (antérieur, intermédiaire et postérieur)(**Marieb, E. N., &Hoehn, K. (2019).**

Le nœud auriculo-ventriculaire (AV) : localisé dans le septum atrio-ventriculaire, il reçoit l'influx et le transmet au faisceau de His, qui se divise en branches droite et gauche, la gauche se subdivisant en faisceau antérieur et postérieur, puis au réseau de Purkinje, permettant une contraction synchronisée des ventricules droit et gauche (**Marieb, E. N., &Hoehn, K. (2019)**

II.5. Le réseau coronaire

La circulation artérielle du cœur est assurée par **deux artères coronaires principales** : la **gauche** et la **droite**.

1. Artère coronaire gauche (ACG) : naît du **sinus de valsalva gauche**. Elle se divise en :

- Artère interventriculaire antérieure (IVA) : descend dans le sillon interventriculaire, irrigue la paroi antérieure du ventricule gauche, le septum interventriculaire et le ventricule droit via ses branches diagonales et septales (**Standring, 2016**).
- Artère circonflexe (Cx) : chemine dans le sillon auriculo-ventriculaire gauche et irrigue la paroi postéro-latérale du ventricule gauche via ses branches marginales (**Standring, 2016**).

2. Artère coronaire droite (ACD) : naît du sinus de Valsalva droit, chemine dans le sillon auriculo-ventriculaire droit et contourne le bord du ventricule droit. Elle se termine en bifurquant dans le sillon interventriculaire postérieur, vascularisant le septum inférieur, les ventricules et l'essentiel du tissu nodal (**Standring, 2016**).

II.6. Le réseau veineux

Le sang veineux du cœur se draine principalement dans le sinus coronaire, situé à la face postérieure de l'oreillette droite et protégé partiellement par la valve de Thebesius.

Il comprend :

- Grande veine cardiaque : longe l'artère interventriculaire antérieure et suit l'artère circonflexe avant de rejoindre le sinus coronaire.
- Petite veine cardiaque : chemine dans le sillon auriculo-ventriculaire droit et se jette dans le sinus coronaire.
- Veine moyenne cardiaque : située dans le sillon interventriculaire.
- Petites veines accessoires : se drainent directement dans les cavités cardiaques.

II.7.L'oreillette

Les oreillettes sont les cavités supérieures du cœur qui reçoivent le sang :

- Oreillette droite : reçoit le sang veineux des veines caves supérieure et inférieure et du sinus coronaire.
- Oreillette gauche : reçoit le sang oxygéné provenant des veines pulmonaires.

Les oreillettes transmettent le sang aux ventricules via les valves auriculo-ventriculaires (tricuspide à droite, mitrale à gauche). Elles participent aussi à la conduction électrique grâce à la présence du tissu nodal (nœud sino-auriculaire) (**Standring, 2020**).

II.8. Les ventricules

Les ventricules sont les cavités inférieures du cœur responsables de l'éjection du sang :

- Ventricule droit : reçoit le sang de l'oreillette droite et l'éjecte dans l'artère pulmonaire pour l'oxygénation pulmonaire.
- Ventricule gauche : reçoit le sang oxygéné de l'oreillette gauche et l'éjecte dans l'aorte, assurant la circulation systémique vers tous les organes.

Les ventricules possèdent une paroi musculaire épaisse (myocarde) et sont séparés des oreillettes par les valves auriculo-ventriculaires (tricuspide à droite, mitrale à gauche) et des artères de sortie par les valves semi-lunaires (pulmonaire et aortique) (**Hall, 2021**).

III. Physiologie de la circulation cardiaque

Le cœur gauche assure la circulation «systémique», encore appelée «grande circulation» alimentant tous les organes périphériques. Le cœur droit assure quant à lui « la petite circulation ou circulation pulmonaire » qui a pour but de renouveler les gaz du sang au niveau des alvéoles pulmonaires (Rouvière& Delmas, 2002). (Figure 04)

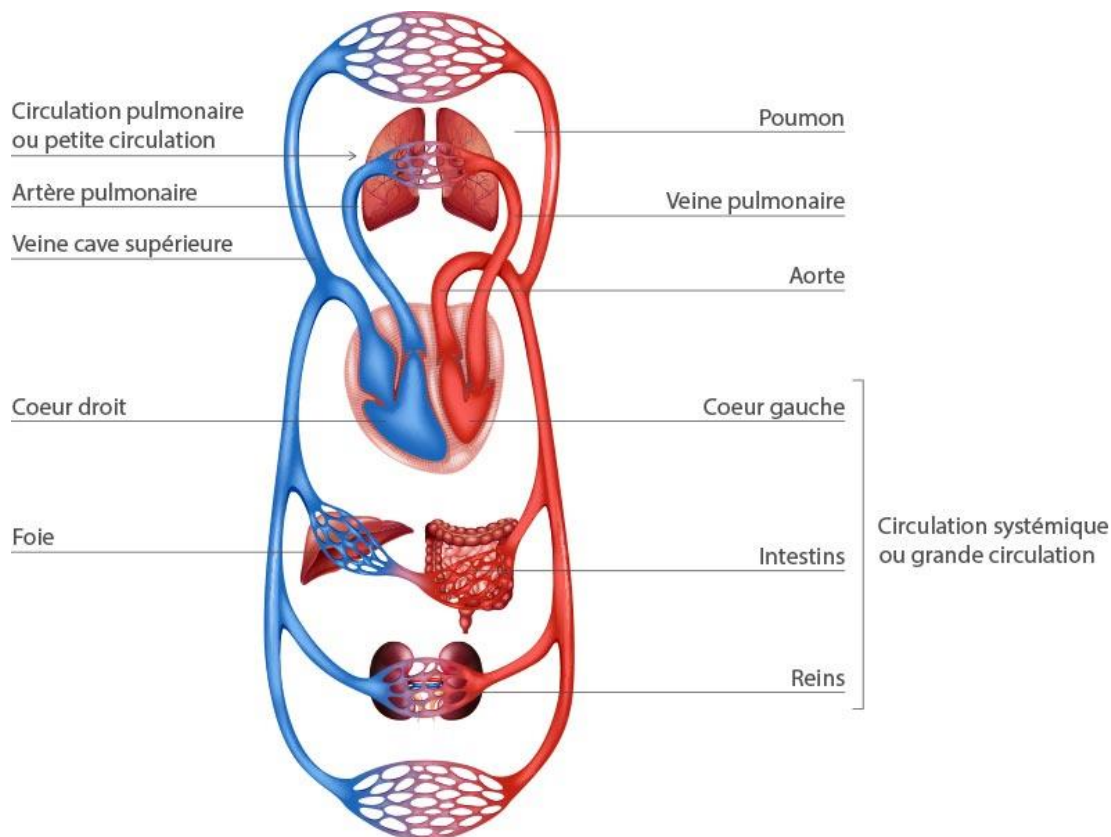


Figure 04 : Schéma de la circulation sanguine pulmonaire et systémique (Marieb, E. N., &Hoehn, K. (2019))

Le sang issu des organes, pauvre en oxygène et riche en déchets, est collecté par les veines caves inférieure et supérieure pour être ramené à l'oreillette droite. Les oreillettes se contractent et le sang passe alors de l'oreillette droite vers le ventricule droit par l'intermédiaire de la valve

tricuspide. Après contraction du ventricule droit, le sang sera dirigé dans l'artère pulmonaire vers les poumons pour y être oxygéné (**Hall, 2021 ; Drake et al., 2020**).

A l'entrée de l'artère pulmonaire, la valve pulmonaire a pour rôle d'éviter le reflux du sang dans le ventricule droit. Une fois oxygéné, le sang revient à l'oreillette gauche par les veines pulmonaires. Le sang passe de l'oreillette au ventricule gauche à travers la valve mitrale. Enfin, le sang oxygéné est propulsé par le ventricule gauche dans l'aorte et se dirigera vers tous les organes. Là encore, la valve aortique évite le reflux du sang dans le ventricule gauche(**Hall, 2021 ; Drake et al., 2020**).

CHAPITRE 2: PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE

I. Définition :

L'infarctus du myocarde (IDM) est défini comme une nécrose du tissu myocardique résultant d'une ischémie prolongée du muscle cardiaque, généralement provoquée par une obstruction aiguë d'une artère coronaire. Cette obstruction est le plus souvent liée à la rupture ou l'érosion d'une plaque d'athérosclérose, suivie de la formation d'un thrombus entraînant une diminution ou un arrêt du flux sanguin vers une partie du myocarde (**Kristian Thygesen et al., 2018**).

II. Physiopathologie :

II.1. Athérosclérose:

C'est un processus pathologique qui se caractérise par l'accumulation de plaque d'athérome (lipide, de cellules inflammatoires et de tissu fibreux) dans les parois des artères, entraînant une épaissement et un durcissement de la paroi artérielle, et augmentant le risque de complication cardiovasculaire telles que l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral(**Ross,R.(1999)**).

II.2. Genèse de la plaque d'athérome

La genèse de la plaque d'athérome implique une série d'évènements cellulaires et moléculaires qui incluent l'activation de l'endothélium, l'adhésion des leucocytes, la migration des cellules musculaires lisses, la production de la matrice extracellulaire et l'accumulation du lipide(**Ross,R.(1999)**).

II.2.1. Oxydation des LDL

L'oxydation de lipoprotéines de basse densité (LDL) est un processus clé dans la formation de la plaque d'athérome (**Steinberg,D.(2002)**).

L'athérogenèse débute lorsque les LDL (LowDensityLipoprotein) s'accumulent dans le **sous**-endothélium de la paroi artérielle. Une fois infiltrées, ces LDL peuvent subir une oxydation,

étape pathogénique majeure et probablement indispensable au développement de la plaque d'athérome.

Les LDL oxydées perdent leur capacité à se lier à leur récepteur spécifique aux LDL, principale voie d'épuration des LDL natives, ce qui favorise leur accumulation (**Tedgui&Mallat, 2003**).

Par ailleurs, la présence de LDL oxydées stimule les **cellules endothéliales** à sécréter des molécules favorisant l'adhésion et la migration des monocytes circulants, qui se transforment ensuite en macrophages et cellules spumeuses, contribuant à la progression de la plaque (**Tedgui&Mallat, 2003**).

II.2.3. Formation de cellules spumeuses

Les macrophages absorbent les LDL oxydées et deviennent des cellules spumeuses, qui contribuent à la formation de la plaque d'athérome (**Libby.P ,Ridker. PM, Maseri.A.(2002)**).

II.2.4. Inflammation chronique

L'inflammation chronique dans la paroi artérielle entraîne la production de cytokines et de facteurs de croissance qui stimulent la prolifération des cellules musculaires lisses et la formation de tissu fibreux (**Libby.P ,Ridker. PM, Maseri.A.(2002)**).

II.2.5. Formation de la plaque d'athérome

La plaque d'athérome se forme à partir de l'accumulation de lipides, de cellules inflammatoires et de tissu fibreux (**Libby.P ,Ridker. PM, Maseri.A.(2002)**).

II.2.6. Rupture de la plaque d'athérome

La plaque d'athérome instable se rompt, exposant le contenu lipidique et les facteurs tissulaires à la circulation sanguine (**Libby.P ,Ridker. PM, Maseri.A.(2002)**).

II.2.7. Activation des plaquettes

Les plaquettes sanguines sont activées et adhèrent au site de la rupture, libérant des facteurs de coagulation et des vasoconstricteurs (**Libby.P ,Ridker. PM, Maseri.A.(2002)**).

II.2.8. Formation du thrombus

Le thrombus se forme rapidement, occluant partiellement ou complètement l'artère coronaire (Libby.P ,Ridker. PM, Maseri.A.(2002).

II.2.9. Ischémie myocardique

L'occlusion de l'artère coronaire entraîne une ischémie myocardique, qui peut être réversible ou irréversible (Libby.P ,Ridker. PM, Maseri.A.(2002)

II.2.10. Nécrose myocardique

Si l'ischémie persiste, les cellules myocardiques meurent, entraînant une nécrose myocardique (Libby.P ,Ridker. PM, Maseri.A.(2002).

II.2.11. Inflammation et réparation

L'inflammation et la réparation se produisent dans la zone infarctée, entraînant la formation de tissu cicatriciel (Libby.P ,Ridker. PM, Maseri.A.(2002).

III. Classification de l'infarctus de myocarde(IDM) :

L'IDM est classé selon plusieurs critères cliniques et électrocardiographiques.

*** Selon l'électrocardiogramme (ECG)**

a) IDM avec sus-décalage du segment ST (STEMI)

- Caractérisé par une élévation persistante du segment ST sur l'ECG.
- Indique généralement occlusion complète d'une artère coronaire.
- Requiert une réperfusion urgente (angioplastie ou thrombolyse).

b) IDM sans sus-décalage du segment ST (NSTEMI)

- Pas d'élévation persistante du segment ST.
- Sous-décalage du ST ou inversion de l'onde T possible.
- Souvent dû à une occlusion partielle ou thrombose instable.

- La gravité dépend de l'étendue de la nécrose myocardique et des symptômes cliniques. **(Thygesen et al., 2018).**

* **Selon la localisation anatomique**

- IDM antérieur : touchant l'artère interventriculaire antérieure (IVA), souvent plus étendu **(Braunwald, E ;2019).**
- IDM inférieur : touchant l'artère coronaire droite ou la circonflexe **(Braunwald, E ;2019).**
- IDM latéral : touchant la circonflexe ou les branches marginales **(Braunwald, E ;2019).**
- IDM postérieur : souvent associé à un infarctus inférieur **(Braunwald, E ; 2019).**

IV. Facteurs de risque cardiovasculaire

Comme l'athérosclérose est la cause prédominante d'infarctus du myocarde, tous les facteurs de risque de la maladie athéroscléreuse sont donc indirectement impliqués dans l'étiopathogénie de l'infarctus **(Youcef,A.(16/12/2021).**

IV.1. Facteurs de risque modifiables

Tabagisme : facteur majeur de l'infarctus du myocarde, favorisant l'athérosclérose et la thrombose coronaire **(Ambrose &Barua, 2004).**

Hypertension artérielle (HTA) : augmente la contrainte pariétale et favorise la rupture des plaques d'athérome **(World HealthOrganization, 2013).**

Diabète : accélère l'athérosclérose par dysfonction endothéliale et inflammation vasculaire **(World HealthOrganization, 2016).**

Hyperlipidémie : l'élévation du LDL-cholestérol favorise l'accumulation de plaques d'athérome **(Grundy et al., 2019).**

Obésité : augmente le risque cardiovasculaire via l'hypertension, la dyslipidémie et l'insulinorésistance**(Powell-Wiley et al., 2021).**

Sédentarité : facteur indépendant de risque cardiovasculaire augmentant la morbidité et la mortalité **(Lee et al., 2012)**.

IV.2. Facteurs de risques non modifiables

Âge : le risque d'infarctus du myocarde augmente avec l'âge en raison de la progression de l'athérosclérose et de la rigidité artérielle **(Benjamin et al., 2019)**.

Sexe : les hommes présentent un risque plus élevé d'infarctus du myocarde que les femmes, notamment avant la ménopause, en lien avec des facteurs hormonaux protecteurs chez la femme **(Benjamin et al., 2019)**.

Antécédents familiaux : les antécédents familiaux de maladie coronarienne précoce constituent un facteur de risque indépendant suggérant une implication génétique et environnementale **(Khera et al., 2018)**.

CHAPITRE 3 : APERCU GLOBAL SUR LE STRESS OXYDATIF DANS LE SYSTHEME CARDIOVASCULAIRE

I. Définition :

Le stress oxydatif est défini comme un déséquilibre entre la production des espèces réactives de l'oxygène (ERO) et les systèmes de défense antioxydants de l'organisme. Dans des conditions physiologiques normales, les radicaux libres sont produits en faible quantité et jouent un rôle important dans plusieurs fonctions cellulaires. Cependant, lorsque leur production devient excessive ou lorsque les systèmes antioxydants deviennent insuffisants, ces espèces réactives provoquent des dommages cellulaires importants **(Pizzino et al., 2017)**.

Le stress oxydatif représente aujourd'hui un mécanisme physiopathologique majeur impliqué dans plusieurs maladies chroniques telles que les maladies cardiovasculaires, le diabète, les maladies neurodégénératives, le vieillissement cellulaire ainsi que l'infarctus du myocarde **(Pizzino et al., 2017 ; Liguori et al., 2018)**.

Dans le contexte de l'IDM, ce stress oxydatif contribue à la nécrose myocardique, à l'inflammation locale et au remodelage ventriculaire défavorable **(Bernardo et al., 2010)**.

II. Les radicaux libres

Les radicaux libres sont des molécules ou des atomes possédant un ou plusieurs électrons non appariés sur leur couche externe. Cette instabilité électronique leur confère une très grande réactivité chimique. Afin de retrouver leur stabilité, ils réagissent rapidement avec les molécules voisines telles que les lipides, les protéines ou l'ADN, provoquant ainsi des lésions cellulaires **(Birben et al., 2012)**.

Les principales espèces réactives de l'oxygène (ERO) sont **(Pham-Huy et al., 2008)** :

Le radical superoxyde ($O_2^{\bullet-}$)

Le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2)

Le radical hydroxyle ($OH^{\bullet}$)

Parmi ces espèces, le radical hydroxyle est considéré comme le plus toxique en raison de son pouvoir oxydant extrêmement élevé (**Pham-Huy et al., 2008**).

II.1. Production des radicaux libres

Les radicaux libres sont produits naturellement au cours du métabolisme cellulaire normal. La principale source intracellulaire de production des ERO est la mitochondrie. Durant la respiration cellulaire, une petite quantité d'oxygène subit une réduction incomplète entraînant la formation du radical superoxyde (**Murphy, 2009**).

D'autres systèmes enzymatiques participent également à la production des espèces réactives de l'oxygène, notamment :

- La xanthine oxydase : C'est une enzyme qui produit des radicaux libres lors du métabolisme des purines, notamment dans les situations d'ischémie-reperfusion.
- Les NADPH oxydases : Ce sont des enzymes spécialisées dans la production contrôlée d'ERO, surtout dans les cellules immunitaires pour lutter contre les microbes.
- Les cyclo-oxygénases (COX): Ces enzymes participent à la production de médiateurs inflammatoires et génèrent aussi des radicaux libres lors des réactions inflammatoires.
- Les lipoxygénases :Ce sont des enzymes impliquées dans le métabolisme des acides gras, produisant des peroxydes lipidiques et contribuant au stress oxydatif(**Forstermann, Xia, & Li, 2017**).

La production des radicaux libres peut être augmentée par plusieurs facteurs externes et internes tels que :

Le tabagisme , l'alcool, les radiations UV, La pollution,Les pesticides, certains médicaments, les infections, l'inflammation, l'ischémie myocardique (**Pizzino et al., 2017**).

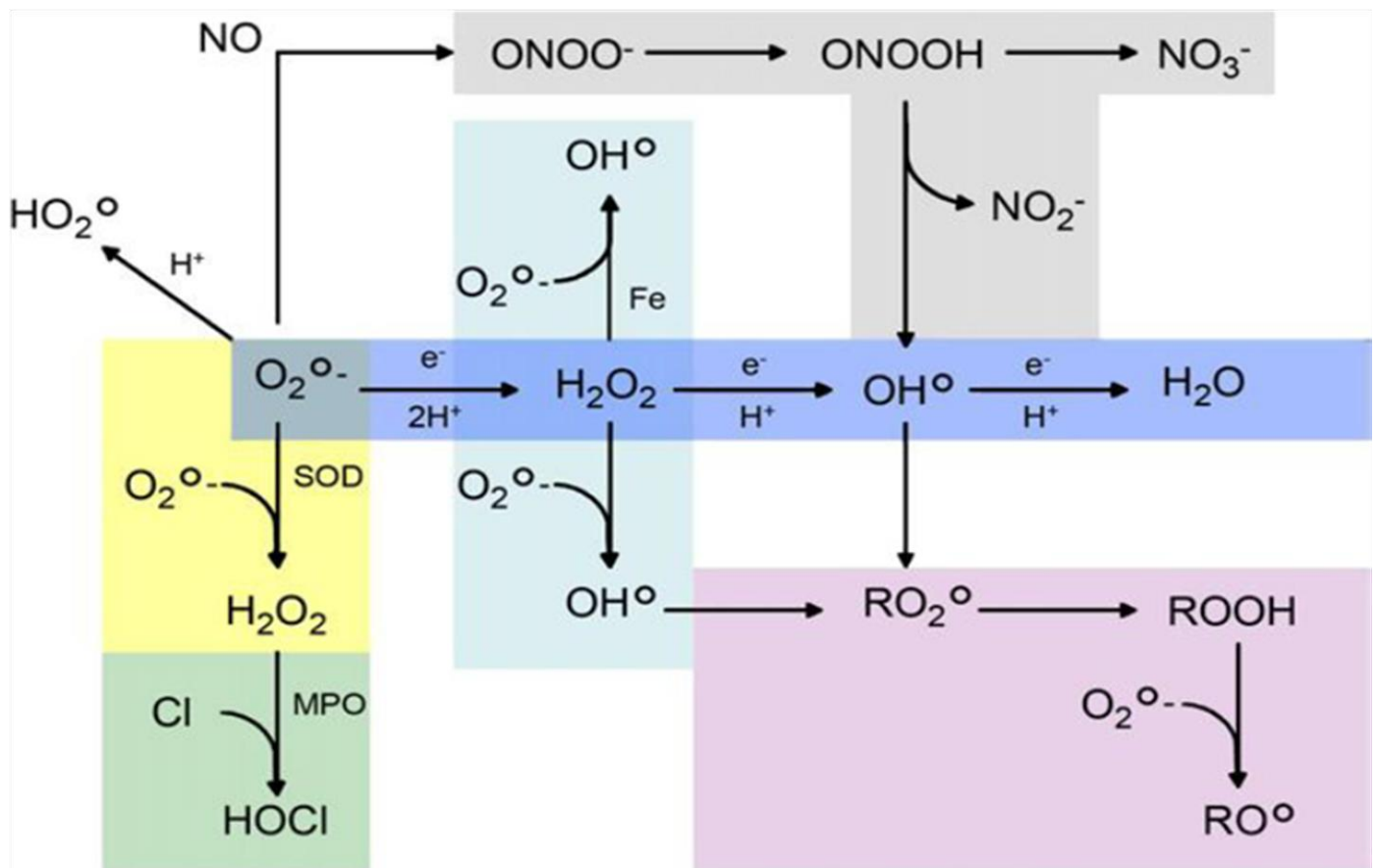


Figure 5 : Formation en cascade des différentes espèces oxygénées réactives à partir duradical superoxyde (Koechlin-Ramonatxo, 2006).

II.2. Rôle physiologique des radicaux libres

À faible concentration, les radicaux libres jouent plusieurs rôles physiologiques essentiels. Ils interviennent dans la signalisation cellulaire, la régulation de la prolifération cellulaire, la défense immunitaire contre les agents pathogènes et l'apoptose cellulaire (Sies & Jones, 2020).

Les macrophages et les neutrophiles utilisent par exemple les espèces réactives de l'oxygène pour détruire les bactéries et les agents infectieux lors des réactions inflammatoires. Cependant, une production excessive devient toxique pour les cellules (Nathan & Cunningham-Bussell, 2013).

II.3. Mécanismes d'action des radicaux libres

Les radicaux libres provoquent des lésions cellulaires par différents mécanismes.

II.3.1. Peroxydation lipidique

Les espèces réactives de l'oxygène attaquent les acides gras polyinsaturés des membranes cellulaires. Cette réaction entraîne une altération de la membrane plasmique avec perte de sa fluidité et augmentation de sa perméabilité(Ayala, Muñoz, &Argüelles, 2014).

La peroxydation lipidique conduit à la formation de plusieurs produits toxiques dont le malondialdéhyde (MDA), considéré comme un marqueur important du stress oxydatif(Del Rio, Stewart, &Pellegrini, 2005).

II.3.2. Oxydation des protéines

Les radicaux libres peuvent modifier la structure des protéines cellulaires par oxydation des acides aminés. Cette altération provoque une perte de l'activité biologique des enzymes, des récepteurs et des protéines membranaires. Les protéines carbonylées représentent les principaux marqueurs biologiques de l'oxydation protéique (Dalle-Donne et al., 2003).

II.3.3. Altération de l'ADN

Les espèces réactives de l'oxygène peuvent provoquer des cassures de l'ADN, des mutations génétiques ainsi que des anomalies de réplication cellulaire. Ces lésions peuvent conduire à l'apoptose ou favoriser l'apparition de certaines pathologies chroniques(Cooke et al., 2003).

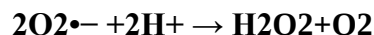
III. Les systèmes antioxydants

L'organisme possède plusieurs systèmes de défense permettant de neutraliser les radicaux libres et de limiter leurs effets toxiques. Ces systèmes antioxydants peuvent être enzymatiques ou non enzymatiques (Birben et al., 2012).

III.1. Systèmes antioxydants enzymatiques

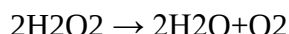
III.1.1. Superoxyde dismutase (SOD)

La superoxyde dismutase constitue la première ligne de défense contre les espèces réactives de l'oxygène. Cette enzyme catalyse la transformation du radical superoxyde en peroxyde d'hydrogène (Wang et al., 2018).



III.1.2. Catalase (CAT)

La catalase est une enzyme antioxydante localisée principalement dans les peroxysomes. Elle transforme le peroxyde d'hydrogène en eau et oxygène afin d'éviter l'accumulation de cette molécule toxique (Chelikani, Fita, & Loewen, 2004).



III.1.3. Glutathion peroxydase (GPx)

La glutathion peroxydase réduit les peroxydes lipidiques et le peroxyde d'hydrogène grâce au glutathion réduit (GSH).

Cette enzyme joue un rôle fondamental dans la protection des membranes cellulaires contre la peroxydation lipidique (Brigelius-Flohé & Maiorino, 2013).

III.2. Systèmes antioxydants non enzymatiques

Les antioxydants non enzymatiques sont représentés par plusieurs molécules capables de neutraliser directement les radicaux libres (Pham-Huy et al., 2008).

III.2.1. Le glutathion réduit (GSH)

Le glutathion est un tripeptide intracellulaire considéré comme l'un des plus puissants antioxydants cellulaires. Il intervient dans la détoxification des espèces réactives de l'oxygène et protège les protéines membranaires (Wu et al., 2004).

III.2.2. La vitamine C

La vitamine C est un antioxydant hydrosoluble capable de neutraliser plusieurs espèces radicalaires. Elle protège les membranes cellulaires et participe à la régénération de la vitamine E (Padayatty et al., 2003).

III.2.3. La vitamine E

La vitamine E est un antioxydant liposoluble localisé principalement dans les membranes cellulaires où elle protège les lipides contre la peroxyde (**Traber& Atkinson, 2007**).

IV. Rôle du stress oxydatif dans la physiopathologie de l'infarctus du myocarde

Le stress oxydatif joue un rôle central dans la physiopathologie de l'infarctus du myocarde. Il est défini comme un déséquilibre entre la production excessive d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et la capacité des mécanismes antioxydants à les neutraliser, ce qui entraîne des lésions cellulaires et tissulaires majeures dans le muscle cardiaque. Ce phénomène se manifeste particulièrement lors de l'ischémie myocardique et de la restauration du flux sanguin (reperfusion), aggravant les dommages cardiaques initiaux (**Turer& Hill, 2010**).

Lors de l'ischémie (interruption de la perfusion coronarienne), la réduction de l'apport en oxygène perturbe la chaîne respiratoire mitochondriale, provoquant une accumulation partielle d'électrons qui favorise la production de ROS tels que le superoxyde et le peroxyde d'hydrogène (**Murphy& Steenbergen ;2008**). Cette surproduction de ROS se poursuit et s'intensifie lors de la reperfusion, lorsque l'oxygène est soudainement réintroduit dans le tissu ischémique. Ce processus amplifie considérablement la formation de ROS et mène à l'oxydation des lipides de membrane, des protéines et de l'ADN, ce qui contribue à l'extension de la nécrose myocardique (**Turer& Hill (2010)**).

Les ROS affectent aussi directement les mitochondries en favorisant l'ouverture du pore de transition de la membrane mitochondriale (MPTP). Cette ouverture entraîne une perte du potentiel de membrane, une déplétion d'ATP et la libération de facteurs pro-apoptotiques (comme le cytochrome c)(**Halestrap& Richardson;2015**), initiant des voies de mort cellulaire programmée (apoptose). Ainsi, la dysfonction mitochondriale liée au stress oxydatif est un mécanisme clé de mort des cardiomyocytes après IDM.

Par ailleurs, le stress oxydatif est intimement lié à l'activation de la réponse inflammatoire après un infarctus. Les ROS peuvent activer des voies de signalisation pro-inflammatoires telles que NF- κ B, induisant l'expression de médiateurs inflammatoires (IL-1 β , TNF- α) et l'infiltration des neutrophiles (**Frangogiannis;2014**). Ces cellules inflammatoires à leur tour produisent

davantage de ROS, créant une boucle auto-entretenu qui exacerbe les lésions myocardiques et peut favoriser des complications comme le remodelage ventriculaire défavorable (**Morgan& Liu ;2011**).

Enfin, les ROS contribuent à la dysfonction endothéliale, un élément majeur de la progression de l'athérosclérose et de l'instabilité des plaques coronariennes. Ils peuvent oxyder les lipoprotéines de faible densité (LDL) et activer des métalloprotéinases, facilitant la rupture de la plaque et l'occlusion de l'artère coronaire. Cette implication précoce des ROS dans la pathogénèse de l'IDM montre que le stress oxydatif n'est pas simplement une conséquence des lésions, mais un facteur actif dans le début et l'aggravation de l'événement ischémique (**Mi Xiang et al. (2021)**).

V. Marqueurs biologiques du stress oxydatif

L'évaluation du stress oxydatif repose sur le dosage de plusieurs biomarqueurs oxydants et antioxydants.

Tableau 1 : Biomarqueurs oxydants et antioxydants utilisés dans l'évaluation du stress oxydatif

Marqueur	Signification
MDA	Peroxydation lipidique
GSH	Défense antioxydante cellulaire
Catalase	Activité enzymatique oxydante
SOD	Neutralisation du radical superoxyde
Vitamine C	Production antioxydante

Une augmentation des marqueurs oxydants associée à une diminution des défenses antioxydantes traduit un état de stress oxydatif important impliqué dans la physiopathologie de l'infarctus du myocarde.

CHAPITRE 4 : BIOMARQUEURS CARDIAQUE DANS L'INFARCTUS DU MYOCARDE

I. Définition :

Les biomarqueurs cardiaques sont des molécules présentes dans le sang, le plasma ou le sérum qui reflètent une atteinte myocardique ou une dysfonction ventriculaire. Ils sont essentiels pour le diagnostic, la stratification du risque et le suivi thérapeutique des patients présentant un infarctus du myocarde (**Morrow et al., 2007**).

II. Troponine(Tn)

II.1. Définition

La troponine est un complexe protéique présent dans les cellules musculaires, principalement dans le muscle cardiaque et le muscle squelettique. Elle joue un rôle essentiel dans le mécanisme de contraction musculaire en régulant l'interaction entre l'actine et la myosine. Dans le muscle cardiaque, la troponine est un biomarqueur spécifique utilisé pour détecter les lésions du myocarde, notamment lors de l'infarctus du myocarde (IDM) (**Daubert MA ; Jeremias A, 2010**).

II.2. Structure et fonction

Selon **Hamm et al. (2017)**, les troponines sont des protéines de structure, présentes uniquement dans le muscle strié. Elles font partie de son système contractile. Elles interviennent dans la régulation de la contraction en fonction du taux de calcium intracellulaire.

C'est un complexe protéique non enzymatique (**Figure 06**) Formé de trois sous unité : C, T et I Chaque sous unité possède une fonction distincte :

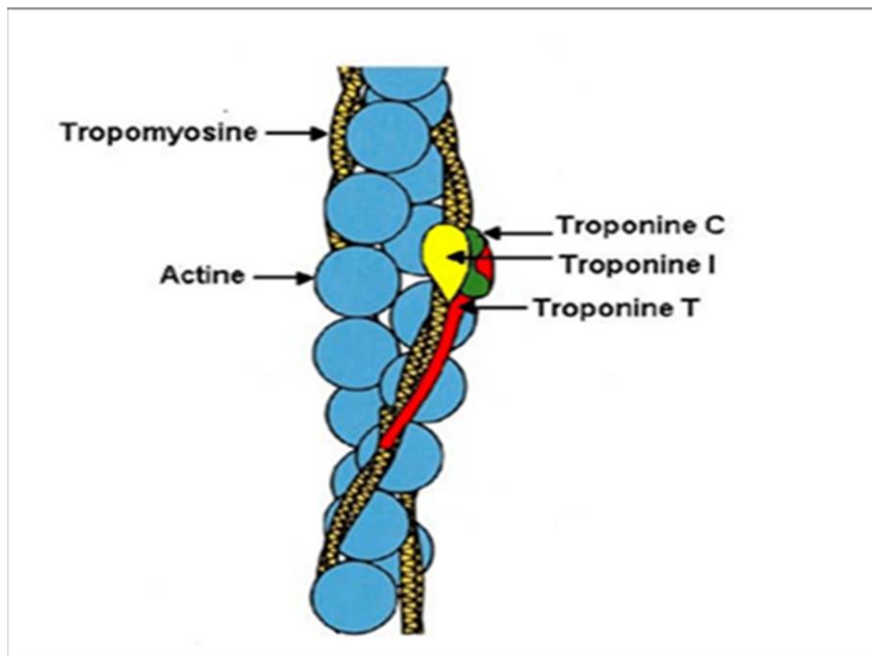


Figure 06 : Présentation du complexe troponine (W.H. Freeman; 2015)

- Troponine C (TnC) : (Calcium-bindingTroponin) se lie aux ions calcium et participe à l'initiation de la contraction musculaire.
- Troponine I (TnI) : (InhibitoryTroponin) inhibe l'interaction entre l'actine et la myosine en absence de calcium.
- Troponine T (TnT) : (Tropomyosin-bindingTroponin) assure l'ancrage du complexe troponine au filament de tropomyosine.

Dans le muscle cardiaque, les isoformes spécifiques troponine I cardiaque (**cTnI**) et troponine T cardiaque (**cTnT**) sont utilisées comme biomarqueurs biologiques essentiels pour le diagnostic des lésions myocardiques.

II.3. Troponine et infarctus du myocarde

Lors d'un infarctus du myocarde, la nécrose des cardiomyocytes entraîne la libération de la troponine dans la circulation sanguine. L'augmentation de sa concentration dans le sang constitue donc un indicateur très sensible et spécifique de la souffrance myocardique. Les taux de

troponine commencent généralement à augmenter quelques heures après le début de l'ischémie et peuvent rester élevés pendant plusieurs jours (**World Health Organization**).

II.4. Intérêt diagnostique de la troponine

La mesure de la troponine est actuellement considérée comme le marqueur biologique de référence pour le diagnostic de l'infarctus du myocarde. Elle est largement utilisée en association avec l'électrocardiogramme (ECG) et les données cliniques pour confirmer le diagnostic du syndrome coronarien aigu.

III. NT-pro BNP

III.1. Définition

Le peptide natriurétique de type B (BNP) appartient à la famille des peptides natriurétiques cardiaques. Il est synthétisé sous forme d'un précurseur appelé pré-proBNP (134 acides aminés), qui est ensuite transformé en proBNP (108 acides aminés).

Lors de sa libération dans la circulation sanguine, le proBNP est clivé en deux fragments : le BNP biologiquement actif (32 acides aminés) et le fragment N-terminal inactif appelé NT-proBNP (76 acides aminés). Les deux molécules sont sécrétées en quantités équimolaires par les cardiomyocytes ventriculaires en réponse à une augmentation du stress pariétal cardiaque. Grâce à sa grande stabilité plasmatique et à sa demi-vie plus longue, le NT-proBNP constitue un biomarqueur fiable de la fonction ventriculaire et du pronostic cardiovasculaire (**Maisel et al., 2002**).

III.2. Synthèse et sécrétion du NT-proBNP

La synthèse du NT-proBNP se déroule principalement au niveau des ventricules cardiaques. En conditions physiologiques, la production de ce peptide est faible. Cependant, lors d'une augmentation de la pression intracardiaque ou d'une surcharge volumique, les cardiomyocytes activent l'expression du gène BNP. Cette activation conduit à une augmentation de la synthèse du proBNP qui sera ensuite clivé en BNP et NT-proBNP.

Chez les patients atteints d'infarctus du myocarde, l'ischémie myocardique provoque une altération de la contractilité ventriculaire et une augmentation des contraintes mécaniques

exercées sur la paroi cardiaque. Cette situation stimule fortement la production du NT-proBNP. Ainsi, les concentrations plasmatiques de NT-proBNP augmentent rapidement après un IDM et reflètent l'importance de la dysfonction ventriculaire **(Goetze, 2004)**.

III.3. Mécanismes physiopathologiques de libération

La principale stimulation de la sécrétion du NT-proBNP est l'étirement des fibres myocardiques. Lorsque les ventricules subissent une surcharge de pression ou de volume, les cardiomyocytes détectent cette distension mécanique et augmentent la synthèse des peptides natriurétiques **(Hall, 2004)**.

D'autres facteurs participent également à cette stimulation :

- L'hypoxiemyocardique
- L'ischémie cardiaque
- L'activation du système nerveux sympathique
- L'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone
- Les cytokines inflammatoires produites lors de la réaction inflammatoire post-infarctus **(Hall, 2004 ; Goetze, 2004)**.

Dans l'infarctus du myocarde, ces différents mécanismes coexistent et contribuent à l'élévation importante du NT-proBNP observée dans les premières heures suivant l'événement coronarien **(Omland et al., 2002)**.

III.4. Rôles physiologiques du système BNP

Bien que le NT-proBNP soit biologiquement inactif, sa production est directement liée à celle du BNP actif. Le BNP exerce plusieurs effets protecteurs visant à réduire la surcharge cardiaque :

- Augmentation de l'excrétion rénale du sodium (natriurèse)
- Augmentation de l'excrétion de l'eau (diurèse)
- Vasodilatation périphérique

- Diminution de la pression artérielle ;
- Inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone ;
- Diminution de l'activité sympathique.

Ces mécanismes permettent de limiter la surcharge ventriculaire et de protéger le myocarde contre les effets délétères de l'insuffisance cardiaque (**Levin et al., 1998**).

III.5. Cinétique du NT-proBNP dans l'infarctus du myocarde

Après un infarctus du myocarde, la concentration plasmatique du NT-proBNP augmente progressivement au cours des premières heures. Un premier pic peut être observé dans les 24 heures suivant l'infarctus, tandis qu'un second pic peut apparaître plusieurs jours plus tard en raison du remodelage ventriculaire (**Richards et al., 1998 ; Omland et al., 2002**).

Contrairement à la troponine, qui reflète directement la nécrose myocardique, le NT-proBNP renseigne davantage sur les conséquences fonctionnelles de cette nécrose, notamment la dysfonction ventriculaire gauche et l'apparition d'une insuffisance cardiaque (**Richards et al., 1998**).

Sa demi-vie est comprise entre 60 et 120 minutes, soit significativement plus longue que celle du BNP, ce qui explique sa meilleure stabilité analytique (**Hall, 2004**).

III.6. Intérêt diagnostique du NT-proBNP

Le NT-proBNP est aujourd'hui considéré comme un biomarqueur de référence pour le diagnostic de l'insuffisance cardiaque (**Januzzi et al., 2005**). Son dosage permet de :

- Confirmer ou d'exclure une insuffisance cardiaque.
- Evaluer la sévérité de l'atteinte ventriculaire.
- Apprécier le risque de complications cardiovasculaires.
- Aider à la prise de décision thérapeutique (**Januzzi et al., 2005 ; Maisel et al., 2002**).

CHAPITRE 5 : INTERACTION ENTRE STATUT REDOX, TROPONINE ET NT-proBNP

I. Stress oxydatif et dommages myocardiques

Le stress oxydatif correspond à un déséquilibre entre la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et les systèmes antioxydants de défense. Lors de l'ischémie myocardique et surtout de la reperfusion, une production excessive de ROS entraîne des lésions cellulaires importantes. Ces ROS provoquent la peroxydation lipidique, l'altération des protéines contractiles, des dommages à l'ADN et une dysfonction mitochondriale, conduisant à la mort des cardiomyocytes (Tsutsui et al., 2011).

II. Relation entre stress oxydatif et troponine

La troponine cardiaque est un marqueur spécifique de la nécrose myocardique. Son augmentation plasmatique reflète la rupture de la membrane des cardiomyocytes. Le stress oxydatif contribue directement à cette nécrose en activant les voies apoptotiques, en favorisant l'ouverture des pores de transition mitochondriale et en altérant l'intégrité membranaire. Ainsi, une augmentation des marqueurs oxydatifs (MDA) est associée à une élévation de la troponine, tandis qu'une diminution des défenses antioxydantes (SOD, GSH, catalase) reflète une atteinte myocardique plus sévère (Madamanchi et al., 2005).

III. Stress oxydatif et NT-proBNP

Le NT-proBNP est un marqueur du stress pariétal ventriculaire. Le stress oxydatif participe indirectement à son augmentation en provoquant une dysfonction endothéliale, un remodelage ventriculaire et une activation neurohormonale (système sympathique et SRAA). Ces mécanismes augmentent la pression intracardiaque et l'étirement des fibres myocardiques, stimulant ainsi la libération du NT-proBNP. Une corrélation positive entre NT-proBNP et les marqueurs oxydatifs (MDA) a été rapportée, ainsi qu'une corrélation négative avec les systèmes antioxydants (SOD, GSH) (Tsutsui et al., 2011).

IV. Interaction entre troponine et NT-proBNP

La troponine et le NT-proBNP représentent deux biomarqueurs complémentaires de l'atteinte myocardique. La troponine reflète directement la nécrose cellulaire, tandis que le NT-proBNP reflète la conséquence fonctionnelle de cette nécrose sur la fonction ventriculaire. Une nécrose importante entraîne une diminution de la contractilité myocardique, ce qui augmente la pression ventriculaire et stimule la sécrétion du NT-proBNP(Omland et al., 2007).

V. Interaction globale entre statut redox, troponine et NT-proBNP

L'interaction entre ces trois paramètres peut être décrite sous forme de cascade physiopathologique. L'ischémie myocardique entraîne une production excessive de ROS, responsable d'un stress oxydatif. Ce stress provoque des lésions cellulaires conduisant à la libération de la troponine. Parallèlement, la dysfonction ventriculaire secondaire augmente le stress pariétal et induit la sécrétion du NT-proBNP. Ainsi, le stress oxydatif constitue un élément central reliant la nécrose myocardique et la dysfonction cardiaque (Hausenloy&Yellon, 2013).

VI. Intérêt clinique de l'association des biomarqueurs

L'analyse combinée du statut redox, de la troponine et du NT-proBNP présente un intérêt majeur dans l'évaluation des patients atteints d'IDM. Elle permet une meilleure stratification du risque, une estimation plus précise de la gravité de la nécrose myocardique et une évaluation de la dysfonction ventriculaire. Cette approche intégrée améliore également la compréhension des mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'IDM et renforce la valeur pronostique des biomarqueurs (Madamanchi et al., 2005).

MATERIEL ET METHODES

I Population étudiée

I.1. Recrutement des cas et des témoins

Notre travail est réalisé sur des populations plus de 18 ans atteintes de l'infarctus du myocarde (IDM), recrutés au sein du service d'Urgence Médico- Chirurgicale(UMC) de la Wilaya de Mostaganem. Deux groupes sont inclus dans cette étude :

- **Groupe 1** : patients atteints de l'IDM, 8 hommes et 2 femmes.
- **Groupe 2** : personnes volontaires en bonne santé, 8 hommes et 2 femmes.

Pour chaque personne choisie, l'âge, les antécédents et les pathologies associées. Toutes les personnes participant à l'étude donnent leur d'accord de participation après explication détaillée du but de l'étude.

Les dosages du Stress Oxydatif sont réalisées dans le laboratoire de biologie moléculaire au sein du département de biologie, faculté SNV, université ABDEL HAMID IBN BADIS, MOSTAGANEM.

II. Prélèvements sanguins et préparation des échantillons

Les prélèvements sanguins se fait, sur la veine du pli du coude, sur des tubes héparines et EDTA (Acide éthylène-diamine-tétraacétique). Tous ces tubes sont étiquetés et répertoriés de manière précise. Après coagulation, le sang prélevé est centrifugé à 3000 tours pendant 10 minutes à température ambiante. Le sang prélevé sur tubes avec anticoagulant sert pour les dosages de statut oxydant/ antioxydant et il est centrifugé afin de récupérer le plasma.

Le culot restant est lavé avec l'eau physiologique, les érythrocytes sont lysés par addition d'eau distillée glacée, les débris cellulaires sont éliminés par centrifugation à 4000 tours pendant 15 minutes. Finalement le lysat érythrocytaire est récupéré afin de doser les paramètres érythrocytaires du statut oxydant/antioxydant ; ensuite on les conservés à température de -20°C au sein du laboratoire de laboratoire de biologie moléculaire, département de biologie, université de Mostaganem.

III. Consentement éclairé et éthique

Avant leur participation à cette étude, tous les patients ont été informés des objectifs, du déroulement et des modalités de la recherche, puis ont signé un consentement libre et éclairé conformément aux principes de l'éthique de la recherche biomédicale. La confidentialité des informations recueillies ainsi que l'anonymat des données personnelles utilisées ont été strictement garantis. La participation était entièrement volontaire, et chaque participant pouvait se retirer de l'étude à tout moment, sans aucune conséquence sur sa prise en charge médicale.

IV. Paramètres étudiés

IV.1. Biomarqueurs du stress oxydatif

Les paramètres du statut oxydant/antioxydant étudiés comprenaient :

IV.1.1. Dosage de la vitamine (C)

Les concentrations en vitamine C plasmatique sont déterminées selon la méthode de (Jacota et Dani, 1982). Utilisant le réactif de folinciocalteau et une gamme étalon d'acide ascorbique. Après précipitation des protéines plasmatiques par l'acide trichloracétique (10%) et centrifugation, le surnageant est incubé en présence du réactif de coloration folinciocalteau dilué pendant 15 min à 37 °C. La vitamine C présente dans le plasma réduit le réactif de folin donnant une coloration jaune.

La lecture de l'absorbance est réalisée à une longueur d'onde de 769 nm. L'intensité de la coloration obtenue est proportionnelle à la concentration en vitamine C présente dans l'échantillon. La concentration est déterminée à partir de courbe étalon obtenu grâce à une solution d'acide ascorbique.

IV.1.2. Dosage du Glutathion réduit (GSH)

Le dosage du glutathion réduit (GSH) plasmatique est réalisé par la méthode colorimétrique par le réactif d'Ellman (DTNB) (Ellman, 1959).

La réaction consiste à couper la molécule d'acide 5,5dithiodis-2-nitrobenzoïque (DTNB) par le GSH, ce qui libère l'acide thio-nitrobenzoïque (TNB). Le thio-nitrobenzoïque à pH (8-9) alcalin présente une absorbance à 412 nm avec un coefficient d'extinction égal à 13.6 mM/l/cm-1.

IV.1.3. Dosage de l'activité de la catalase (CAT)

Le taux de l'activité de la catalase est mesuré au niveau du lysat érythrocytaire. Cette activité enzymatique est mesurée par analyse spectrophotométrique du taux de la décomposition du peroxyde d'hydrogène selon la méthode d'Aebi (1974). En présence de la catalase, la décomposition du peroxyde d'hydrogène conduit à une diminution de l'absorption de la solution de (H₂O₂) en fonction du temps. Le milieu réactionnel contient la source enzymatique (lysate), le (H₂O₂) et le tampon phosphate (50 mmol/L, pH 7,0).

Après incubation de 5 min, 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) à des concentrations de 0,5 à 2 mmol/L. Le calcul d'une unité d'activité enzymatique est :

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

A₁ est la concentration de H₂O₂ de départ.

A₂ est la concentration de H₂O₂ après incubation (au bout de 5 min).

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

IV.1.4. Dosage du superoxyde Dismutase (SOD)

Le dosage de la Superoxyde Dismutase (SOD) est réalisée par la méthode colorimétrique par le réactif de Phénol (Marklund, 1985).

Il repose sur la capacité de l'inhibition de l'auto- oxydation du phénol par la SOD. La lecture se fait à 270 nm toutes les minutes pendant 5 minutes (ou DO₀ et DO₅). La concentration en SOD érythrocytaires est exprimée en (mM/min/ml) et calculer par la méthode suivante :

$$\text{Activité SOD} = (50 \times Y / 5) \times 10 \dots\dots (\text{mM/min/ml})$$

Avec $Y = (50 \text{ mM} \times DO5) / DO0 \dots (\text{mM})$.

IV.1.5. Dosage du Malondialdéhyde (MDA)

Les taux de MDA au niveau du lysat érythrocytaire sont déterminés par la méthode biochimique selon (Nourooz-Zadeh et al.,1996). La MDA est le marqueur le plus utilisé en peroxydation lipidique, notamment par la simplicité et la sensibilité de la méthode de dosage. Après traitement acide à chaud, les aldéhydes réagissent avec Thio barbiturique (TBA) pour former un produit de condensation chromogénique de couleur rose et / ou jaune consistant en deux molécules de TBA et une molécule de MDA. L'absorption intense de ce chromogène se fait à 532 nm. La concentration en MDA érythrocytaire, est calculée en utilisant un courbe étalon de MDA ou seulement le coefficient d'extinction du complexe MDA-TBA ($\epsilon = 1.56.10^5 \text{ mol}^{-1}.1.1. \text{ cm}^{-1}$).

IV.2. Biomarqueurs cardiaques

IV.2.1. Dosage de la Troponine cardiaque

La troponine cardiaque est un biomarqueur spécifique de la nécrose myocardique. Son dosage, réalisé au laboratoire du CHU de Mostaganem par une méthode immunologique, permet de mesurer sa concentration plasmatique après centrifugation des échantillons sanguins. Les résultats, exprimés en pg/mL, constituent un marqueur de référence pour le diagnostic de l'infarctus du myocarde.

IV.2.2. Dosage du NT-proBNP

Le NT-proBNP est un biomarqueur du stress pariétal ventriculaire et de la dysfonction cardiaque. Son dosage a été réalisé sur plasma obtenu après centrifugation des prélèvements sanguins par une méthode immunologique utilisant des anticorps monoclonaux spécifiques. Les concentrations, mesurées à l'aide d'un automate d'immunoanalyse, sont exprimées en pg/mL.

V. Analyse statistique

Les résultats obtenus ont été exprimés sous forme de moyenne $\pm$ écart type. La comparaison des moyennes entre les patients atteints d'infarctus du myocarde (IDM) et les sujets témoins a été effectuée par le test de Student après l'analyse de variance.

Les différences sont considérées :

- Significatives à* $P < 0,05$

Résultats et interprétations

I. Caractéristique de la population étudiée

La population étudiée est constituée de 10 patients des deux sexes âgés de 28 à 72 ans, ayant présenté un infarctus du myocarde (IDM). La majorité des patients présente des facteurs de risques cardiovasculaires associés, notamment l'hypertension artérielle et le diabète.

Afin de permettre une comparaison statistique fiable, un groupe témoin composé de sujet apparemment sains a été inclus dans l'étude. Les témoins ont été sélectionnés de manière à être comparables aux patients en termes d'âge et le sexe. **(Figure 07)**

Les paramètres cliniques et biologiques étudiés comprennent les marqueurs de l'atteinte myocardique, notamment la troponine cardiaque et le NT-pro BNP, ainsi que différents marqueurs du stress oxydatif et des défenses antioxydantes tels que la malondialdéhyde (MDA), le glutathion réduit(GSH), la catalase(CAT) et la vitamine C.

L'analyse de ces paramètres a permis d'évaluer les perturbations du statutoxydant/antioxydant et leur relation avec la sévérité de l'atteinte cardiaque chez les patients atteints d'infarctus du myocarde.

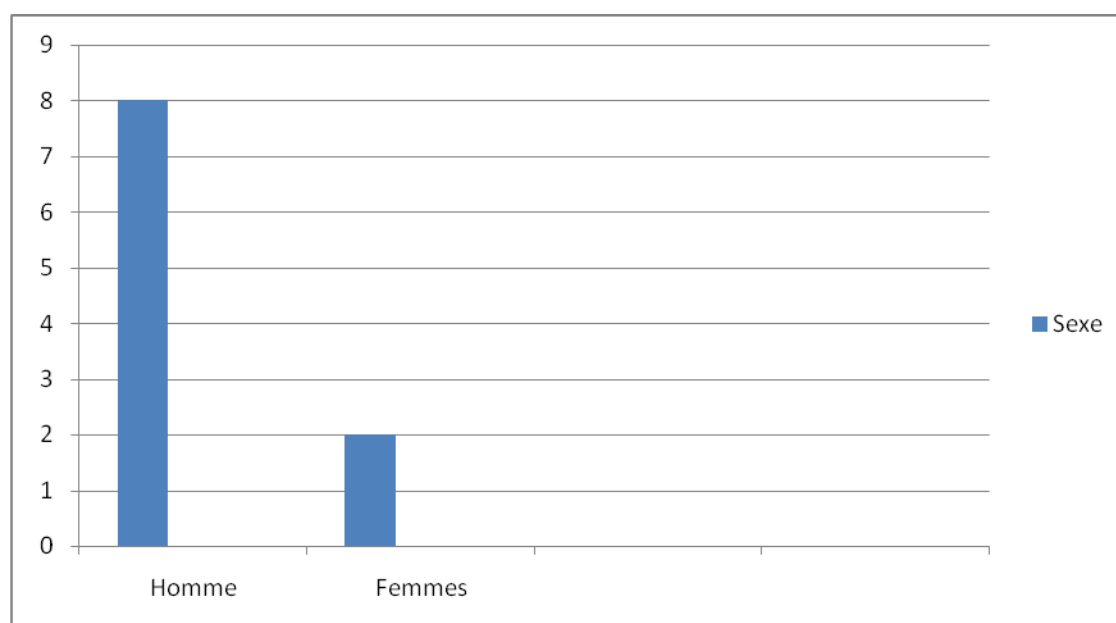


Figure 07 : Répartition des patients selon le sexe

I.1. Les pathologies associées à l'infarctus du myocarde

Concernant les pathologies associées on note :

- ✓ 29% d'HTA et diabète ,70% d'HTA seul et 43% diabète seul chez les hommes **(Figure08)**.
- ✓ 60% HTA+ diabète, 0 % de HTA seul et 40% diabète seul chez les femmes **(Figure 09)**.

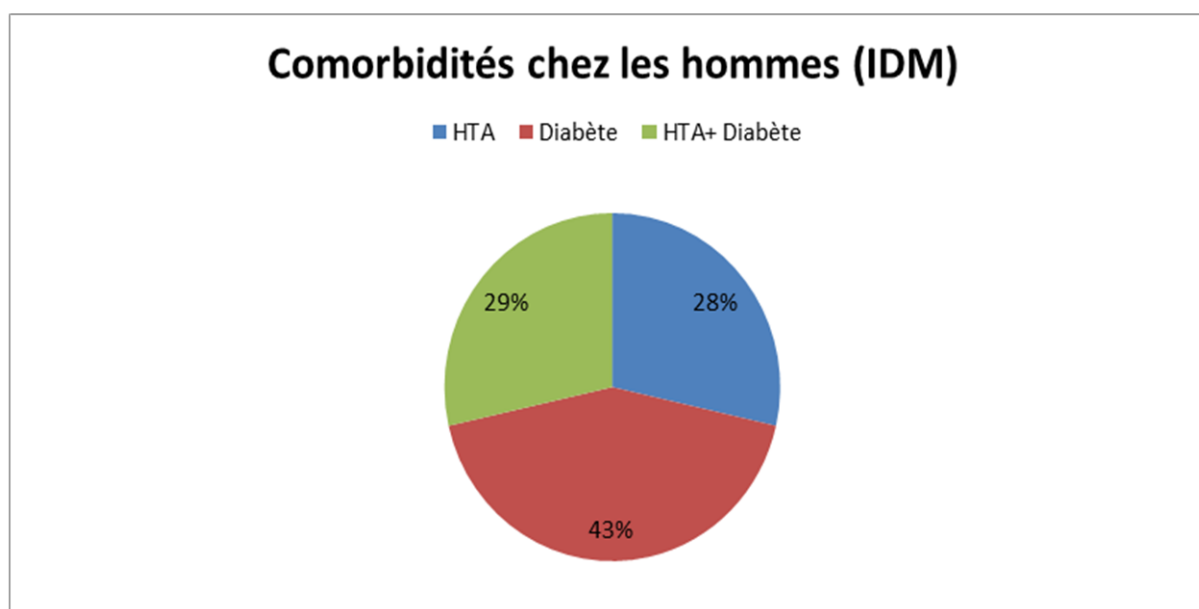


Figure 08 : secteurs représentant les types de pathologies associées chez les Hommes présentant un IDM

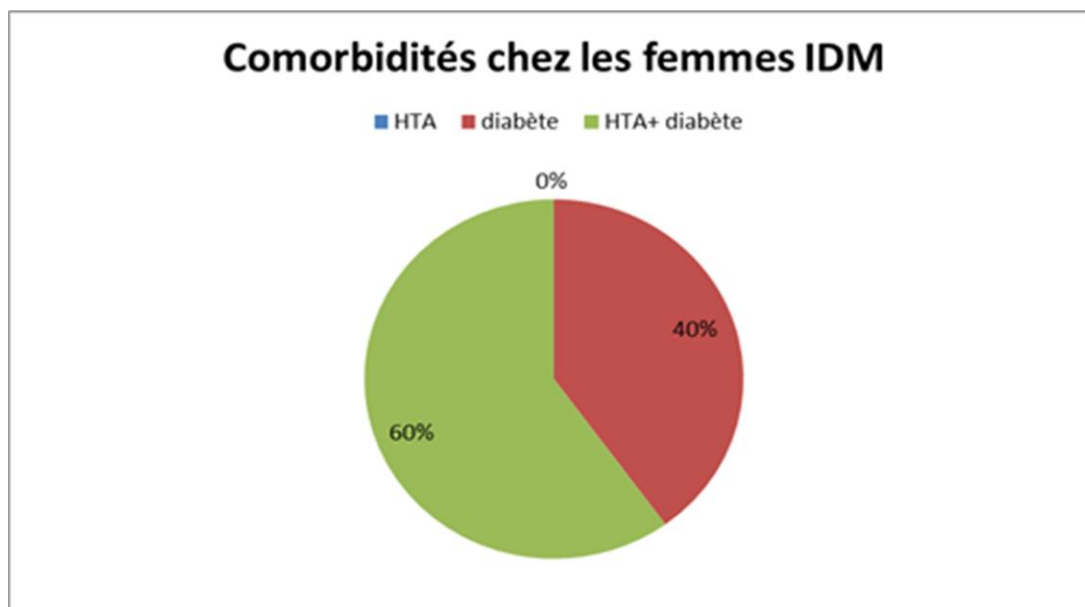


Figure 09 : secteurs représentant les types de pathologies associées chez les femmes présentant un IDM

II. Statut oxydant/ antioxydant chez la population témoins et atteints d'infarctus du myocarde

II.1. Teneurs érythrocytaire en catalase (CAT) chez la population étudiée (Figure 10, Tableau A1 en annexe)

L'activité de la catalase érythrocytaire est significativement diminuée chez les patients atteints d'infarctus du myocarde comparativement aux sujet témoins.

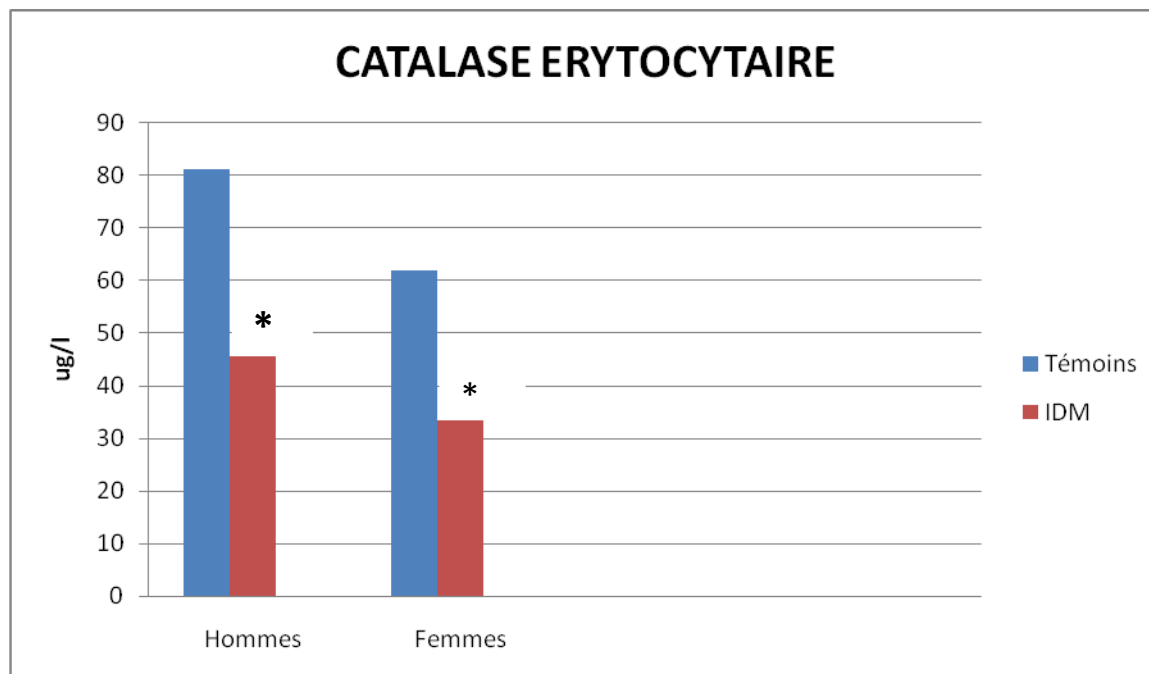


Figure 10 : Comparaison de l'activité de la catalase érythrocytaire entre les sujets témoins et les patients atteints d'infarctus du myocarde(IDM).

Chaque valeur représente la moyenne $\pm$ Ecart type. La comparaison des moyennes entre les patients atteints d'infarctus du myocarde et les témoins est effectuée par le test de Student après l'analyse de la variance.

II.2. Teneurs érythrocytaire en superoxyde Dismutase (SOD) chez la population étudiée (Figure 11, Tableau A1 en annexe)

L'activité de la superoxyde dismutase (SOD) est significativement diminuée chez les patients atteints d'infarctus du comparativement aux sujet témoins.

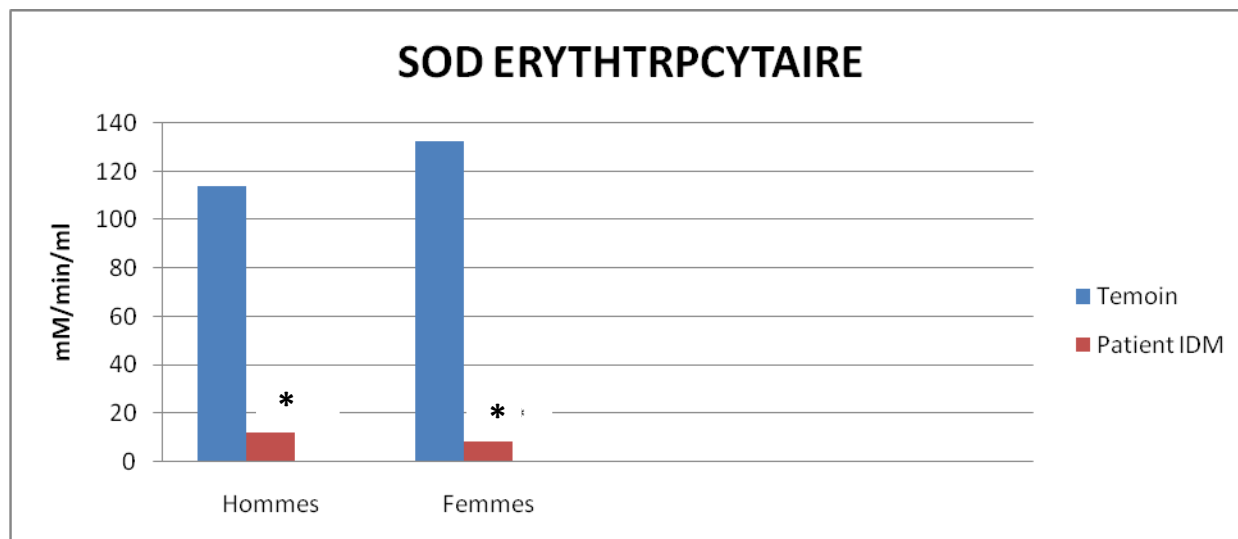


Figure 11 : Comparaison de l'activité de la Superoxy Dedismutase (SOD) érythrocytaire entre les sujets témoins et les patients atteints d'infarctus du myocarde (IDM).

Chaque valeur représente la moyenne $\pm$ Ecart type. La comparaison des moyennes entre les patients atteints d'infarctus du myocarde et les témoins est effectuée par le test de Student après l'analyse de la variance.

II.3. Teneurs plasmatique en malondialdéhyde (MDA) chez la population étudiée (Figure 12, Tableau A1 en annexe)

Les teneurs plasmatiques en MDA sont significativement augmentées chez les patients atteints d'infarctus du myocarde par rapport aux sujets témoins.

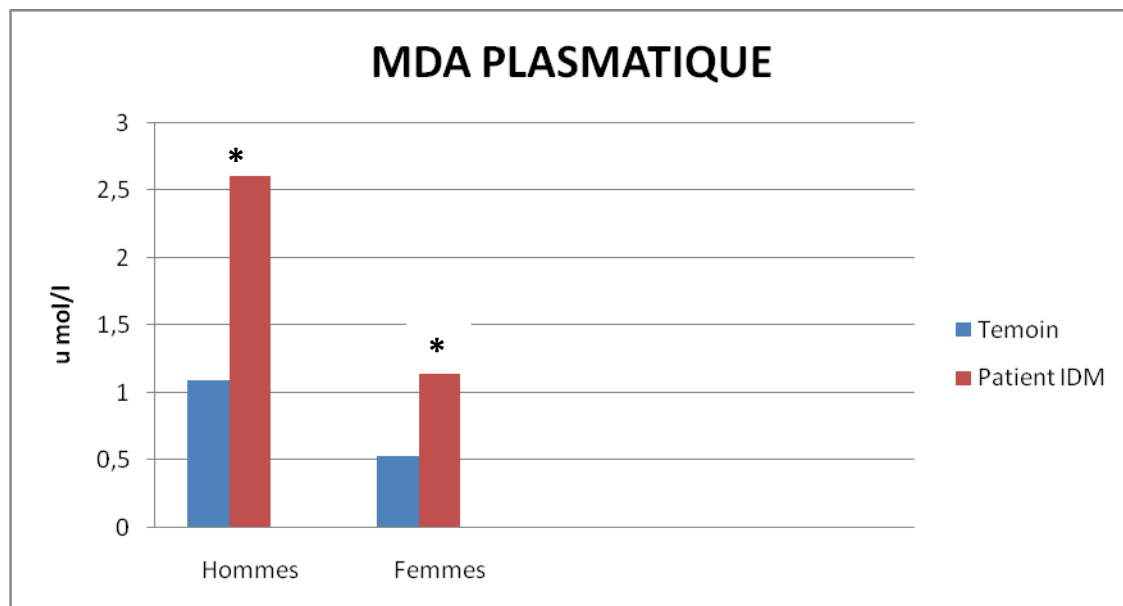


Figure 12 : Comparaison des teneurs plasmatiques Malondialdéhyde (MDA) entre les sujets témoins et les patients atteints d'infarctus du myocarde(IDM).

Chaque valeur représente la moyenne $\pm$ Ecart type. La comparaison des moyennes entre les patients atteints d'infarctus du myocarde et les témoins est effectuée par le test de Student après l'analyse de la variance.

II.4. Teneur érythrocytaire en Malondialdéhyde (MDA) chez la population étudiée (Figure 13, tableau A)

Les teneurs érythrocytaires en MDA sont significativement augmentées chez les patients atteints d'infarctus du myocarde comparativement aux sujets témoins.

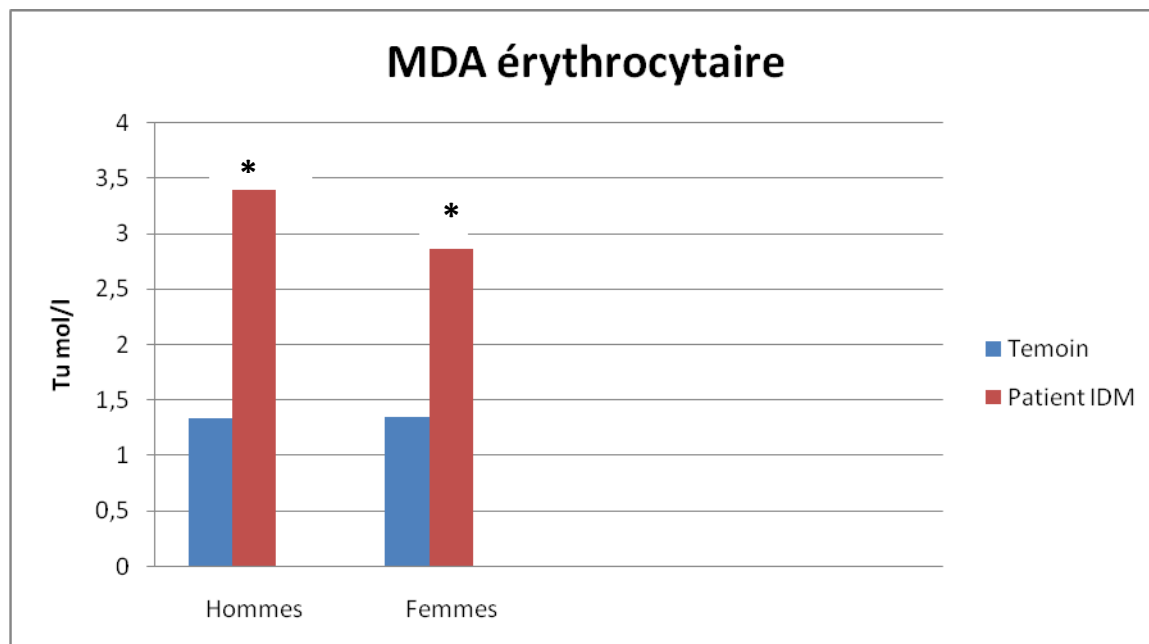


Figure 13 : Comparaison des teneurs MDA érythrocytaire entre les sujets témoins et les patients atteints d'infarctus du myocarde (IDM).

Chaque valeur représente la moyenne $\pm$ Ecart type. La comparaison des moyennes entre les patients atteints d'infarctus du myocarde et les témoins est effectuée par le test de Student après l'analyse de la variance.

II.5. Teneur plasmatique en glutathion réduit (GSH) chez la population étudiée (Figure 14, tableau A2)

Les teneurs plasmatiques en GSH sont significativement diminuées chez les patients atteints d'infarctus du myocarde comparativement aux sujets témoins.

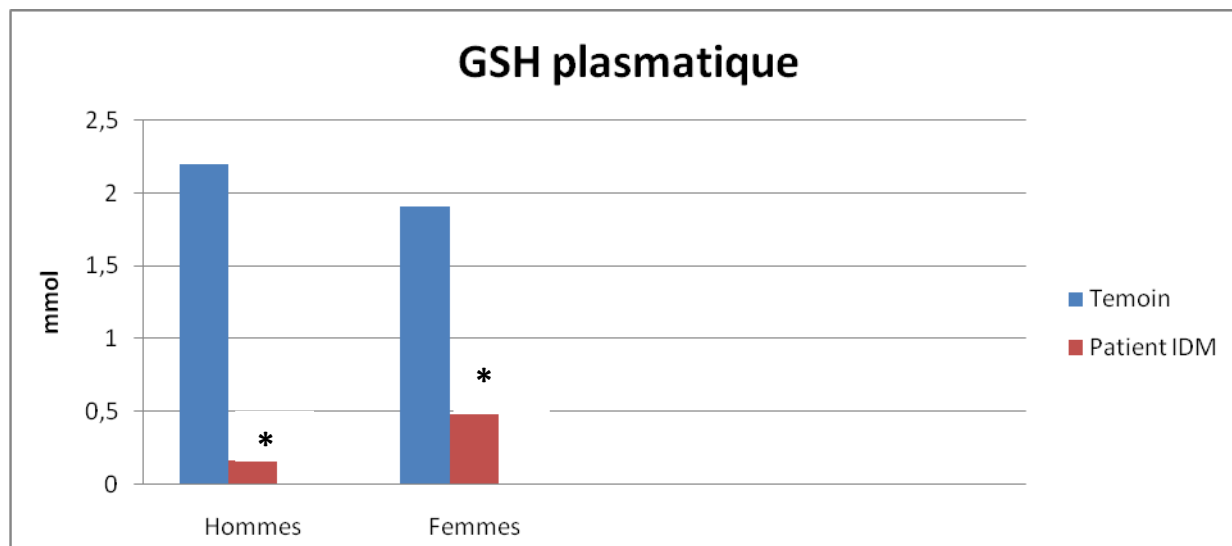


Figure 14 : Comparaison des teneurs plasmatiques en glutathion réduit (GSH) entre les sujets témoins et les patients atteints d'infarctus du myocarde(IDM).

Chaque valeur représente la moyenne $\pm$ Ecart type. La comparaison des moyennes entre les patients atteints d'infarctus du myocarde et les témoins est effectuée par le test de student après l'analyse de la variance.

II.6. Teneur érythrocytaire en glutathion réduit (GSH) chez la population étudiée (Figure 15, tableau A2)

Les teneurs érythrocytaires en GSH sont significativement diminuées chez les patients atteints d'infarctus du myocarde par rapport aux témoins.

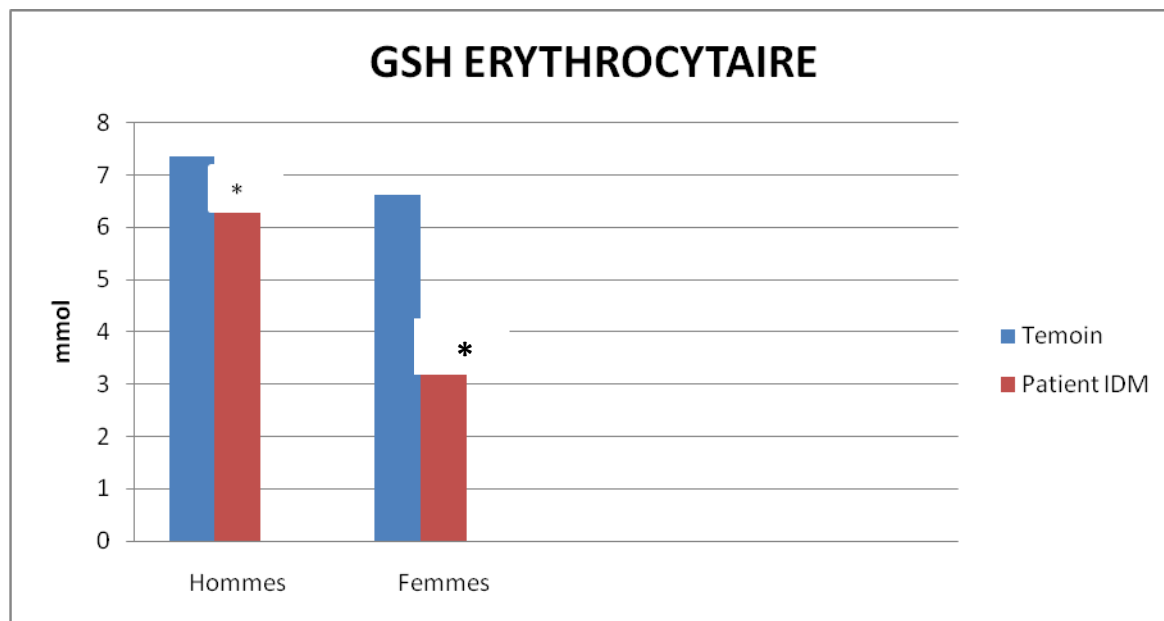


Figure 15 : Comparaison des teneurs érythrocytaire en glutathion réduit (GSH) entre les sujets témoins et les patients atteints d'infarctus du myocarde(IDM).

Chaque valeur représente la moyenne $\pm$ Ecart type. La comparaison des moyennes entre les patients atteints d'infarctus du myocarde et les témoins est effectuée par le test de Student après l'analyse de la variance.

II.7. Teneur plasmatique en vitamine C chez la population étudiée (Figure 16, tableau A2)

Les teneurs plasmatiques en vitamine C sont significativement diminuées chez les patients atteints d'infarctus du myocarde comparativement aux sujets témoins.

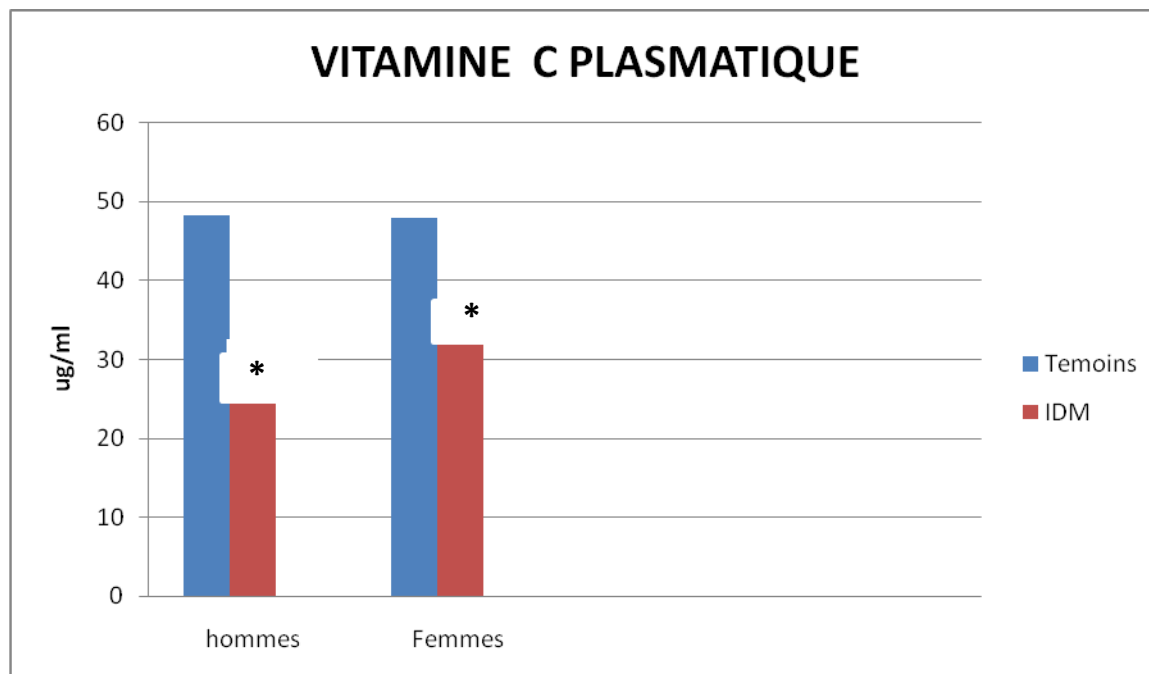


Figure 16 : Comparaison des teneurs plasmatique en vitamine C entre les sujets témoins et les patients atteints d'infarctus du myocarde(IDM).

Chaque valeur représente la moyenne $\pm$ Ecart type. La comparaison des moyennes entre les patients atteints d'infarctus du myocarde et les témoins est effectuée par le test de Student après l'analyse de la variance.

III. Biomarqueurs cardiaque

Les dosages de la troponine et du NT-pro BNP ont été réalisés au laboratoire du CHU de Mostaganem chez les patients inclus dans notre étude. Les résultats sont présentés dans les tableaux suivants.

Tableau 2 : Résultats du dosage de la troponine chez les patients étudiés.

Patients	Effectif (n)	Valeur de la troponine (pg/mL)	Moyenne (pg/mL)	Valeur usuelle (pg/mL)
Hommes	2	83,58 – 50 000	25 041,79	0-10
Femme	1	329,2	329,2	0-10
Total	3	—	—	—

Les résultats montrent une élévation de la troponine chez l'ensemble des patients par rapport à la valeur usuelle.

Tableau 3 : Résultats du dosage du NT-proBNP chez les patients étudiés

Patients	Effectif (n)	Valeur du NT-proBNP (pg/ml)	Moyenne (pg/ml)	Valeur usuelle (pg/ml)
Hommes	2	171,8 – 1039,7	605,75	0-125
Femme	0	—	—	0-125
Total	2	—	—	—

Les concentrations du NT-proBNP étaient supérieures à la valeur de référence chez les deux patients chez lesquels le dosage a été réalisé. Le dosage n'a pas été réalisé chez la patiente en raison d'une rupture de stock des réactifs.

Discussion

Le stress oxydatif est aujourd'hui largement reconnu comme un mécanisme central dans la physiopathologie de l'infarctus du myocarde, en particulier dans les lésions d'ischémie–reperfusion. Il résulte d'un déséquilibre entre la production excessive d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) et l'insuffisance des systèmes de défense antioxydants. Lors de l'ischémie myocardique, puis surtout lors de la reperfusion, une brusque restauration de l'oxygène entraîne une production massive de radicaux libres via les mitochondries, la xanthine oxydase et l'activation des cellules inflammatoires (neutrophiles et macrophages). Ces ERO provoquent des dommages oxydatifs touchant les lipides membranaires, les protéines et l'ADN, contribuant ainsi à la dysfonction cellulaire, à l'apoptose et à l'aggravation de la nécrose myocardique (**Zhang et al., 2020 ; He et al., 2017**).

Afin d'évaluer l'intensité de ce phénomène, plusieurs biomarqueurs du stress oxydatif ont été étudiés dans notre travail, notamment le malondialdéhyde (MDA) plasmatique et érythrocytaire, la superoxydedismutase (SOD) érythrocytaire, la catalase érythrocytaire, le glutathion réduit (GSH) plasmatique et érythrocytaire ainsi que la vitamine C plasmatique. Dans notre étude, les concentrations plasmatiques et érythrocytaires du MDA sont significativement augmentées chez les patients atteints d'infarctus du myocarde par rapport aux témoins. Le MDA, produit final de la peroxydation lipidique des acides gras polyinsaturés, est un marqueur fiable de dommages membranaires oxydatifs. Son élévation reflète une intensification de la peroxydation lipidique induite par les ERO au cours de l'ischémie–reperfusion. Ces résultats sont en accord avec **Singh et al. (2015)**, **Hazini et al. (2015)** et **Aladağ et al. (2021)**, mais également avec d'autres travaux récents tels que ceux de **Prasad et al. (2022)**, qui confirment l'augmentation du MDA comme un marqueur constant du stress oxydatif dans les syndromes coronariens aigus.

Des études expérimentales ont également montré que l'augmentation du MDA est directement corrélée à la taille de l'infarctus et à la sévérité des lésions myocardiques (**Chen et al., 2019**).

Concernant la superoxydedismutase (SOD) érythrocytaire, nos résultats montrent une diminution significative de son activité chez les patients infarctés. La SOD constitue la première ligne de défense antioxydante en catalysant la dismutation de l'anion superoxyde en peroxyde d'hydrogène. Sa diminution pourrait être attribuée à une consommation excessive face à la

surcharge oxydative ou à une inactivation enzymatique induite par les radicaux libres. Ces résultats concordent avec **Patil et al. (2012)**, **Singh et al. (2015)**, mais aussi avec des études plus récentes comme celles de **Kumar et al. (2020)**, qui ont démontré que la baisse de la SOD est associée à une aggravation du stress oxydatif et à une évolution défavorable après infarctus du myocarde.

De même, l'activité de la catalase érythrocytaire est significativement diminuée chez les patients atteints d'infarctus du myocarde. La catalase intervient dans la détoxification du peroxyde d'hydrogène en eau et oxygène, limitant ainsi la formation de radicaux hydroxyles hautement toxiques. La diminution observée pourrait être liée à une inhibition enzymatique par excès de substrat ou à une altération structurelle de l'enzyme sous stress oxydatif prolongé. Des résultats similaires ont été rapportés par **Upaganlawar et al. (2011)**, **Hazini et al. (2015)** et **Aladağ et al. (2021)**, ainsi que par **Gupta et al. (2019)**, qui ont montré une corrélation inverse entre l'activité de la catalase et les marqueurs de nécrose myocardique. Par ailleurs, les concentrations de glutathion réduit (GSH) plasmatique et érythrocytaire sont significativement diminuées chez les patients par rapport aux témoins. Le GSH représente un antioxydant intracellulaire majeur impliqué dans la neutralisation directe des ERO et dans la régénération d'autres systèmes antioxydants enzymatiques. Sa diminution traduit une consommation accrue des réserves antioxydantes ainsi qu'un épuisement du système redox cellulaire. Ces observations rejoignent celles de **Patil et al. (2012)**, **Hazini et al. (2015)** et **Duan et al. (2023)**, mais également celles de **Wang et al. (2021)**, qui ont mis en évidence une altération marquée du statut glutathion chez les patients présentant un syndrome coronarien aigu. Les résultats obtenus pour la vitamine C plasmatique montrent également une diminution significative chez les patients atteints d'infarctus du myocarde. La vitamine C constitue un antioxydant hydrosoluble majeur capable de neutraliser directement les ERO et de régénérer la vitamine E oxydée, jouant ainsi un rôle clé dans la protection des membranes cellulaires. Sa diminution peut être expliquée par une consommation accrue lors de la neutralisation des radicaux libres. Ces résultats sont en accord avec **Zheng et al. (2024)**, mais également avec **Carr et Maggini (2017)**, qui ont montré que les concentrations plasmatiques de vitamine C diminuent significativement dans les pathologies cardiovasculaires associées à un stress oxydatif élevé. Dans l'ensemble, nos résultats mettent en

évidence une augmentation des marqueurs de peroxydation lipidique associée à une diminution des défenses antioxydantes enzymatiques et non enzymatiques.

En complément de l'évaluation du stress oxydatif, notre étude s'est intéressée au dosage de deux biomarqueurs cardiaques majeurs, la troponine et le NT-proBNP, afin d'apprécier l'importance de l'atteinte myocardique chez les patients atteints d'infarctus du myocarde.

Les résultats obtenus montrent une élévation de la troponine chez l'ensemble des patients, avec des concentrations largement supérieures à la valeur de référence. Cette observation est en accord avec les données de la littérature, qui considèrent la troponine comme le biomarqueur de référence pour le diagnostic de l'infarctus du myocarde en raison de sa sensibilité et de sa spécificité élevées. L'augmentation de la troponine traduit la libération de cette protéine dans la circulation sanguine à la suite de la nécrose des cardiomyocytes provoquée par l'ischémie myocardique. Nos résultats sont ainsi concordants avec les recommandations de l'**European Society of Cardiology (ESC)**, qui placent la troponine cardiaque au centre du diagnostic biologique de l'infarctus du myocarde.

Par ailleurs, les concentrations de NT-proBNP étaient supérieures à la valeur de référence chez les deux patients chez lesquels le dosage a pu être réalisé. Bien que le nombre de dosages soit limité, ces résultats sont en accord avec les observations de **Haaf et al. (2011)**, qui ont montré que le NT-proBNP est significativement augmenté chez les patients présentant un infarctus du myocarde et qu'il apporte des informations pronostiques complémentaires à celles de la troponine.

De même, **Matsushita et al. (2019)** ont rapporté que des concentrations élevées de troponine et de NT-proBNP sont associées à une augmentation du risque de mortalité, d'insuffisance cardiaque et d'événements cardiovasculaires après un infarctus du myocarde. Ces auteurs soulignent que l'utilisation conjointe de ces deux biomarqueurs améliore l'identification des patients à haut risque.

Ainsi, la combinaison de la troponine et du NT-proBNP présente un intérêt clinique important. Alors que la troponine permet de confirmer la présence d'une nécrose myocardique, le NT-proBNP apporte des informations complémentaires sur le pronostic et l'évolution clinique des

patients. L'association de ces deux biomarqueurs permet donc une évaluation plus complète de l'infarctus du myocarde.

Toutefois, les résultats de notre étude doivent être interprétés avec prudence en raison du faible nombre de patients inclus. De plus, le dosage du NT-proBNP n'a pas pu être réalisé chez la patiente en raison d'une rupture de stock des réactifs, ce qui constitue une limite de notre travail. Des études portant sur un effectif plus important seraient nécessaires afin de confirmer ces observations.

CONCLUSION

L'infarctus du myocarde constitue l'une des principales causes de morbidité et de mortalité cardiovasculaires dans le monde. Sa physiopathologie complexe implique non seulement l'occlusion des artères coronaires, mais également plusieurs mécanismes biologiques, parmi lesquels le stress oxydatif occupe une place centrale.

Le présent travail avait pour objectif d'étudier l'implication du stress oxydatif dans l'infarctus du myocarde à travers l'évaluation de plusieurs biomarqueurs oxydants et antioxydants (MDA, SOD, catalase, GSH et vitamine C), ainsi que l'analyse des biomarqueurs cardiaques que sont la troponine et le NT-proBNP.

Les résultats obtenus mettent en évidence une perturbation de l'équilibre oxydant/antioxydant chez les patients atteints d'infarctus du myocarde, caractérisée par une augmentation des marqueurs de l'oxydation, notamment le MDA, associée à une diminution des défenses antioxydantes. Ces observations confirment l'existence d'un état de stress oxydatif important au cours de l'atteinte myocardique.

Par ailleurs, l'élévation des concentrations plasmatiques de la troponine traduit l'importance de la nécrose des cardiomyocytes, tandis que l'augmentation du NT-proBNP reflète la dysfonction ventriculaire et le stress pariétal consécutifs à l'infarctus. L'association de ces biomarqueurs avec les paramètres du statut redox souligne l'existence d'une interaction étroite entre le stress oxydatif, les lésions myocardiques et les altérations fonctionnelles cardiaques.

Ainsi, nos résultats suggèrent que le stress oxydatif joue un rôle majeur dans la physiopathologie de l'infarctus du myocarde et qu'il pourrait contribuer à l'aggravation des lésions cardiaques ainsi qu'au remodelage ventriculaire. L'évaluation conjointe des biomarqueurs du stress oxydatif, de la troponine et du NT-proBNP pourrait constituer une approche intéressante pour une meilleure appréciation de la gravité de l'atteinte myocardique et du pronostic des patients.

Cependant, cette étude présente certaines limites, notamment le nombre relativement réduit de sujets inclus. Des études complémentaires portant sur un effectif plus important et intégrant d'autres biomarqueurs du stress oxydatif seraient nécessaires afin de mieux comprendre les mécanismes impliqués et de confirmer les résultats obtenus.

En perspective, il serait intéressant de réaliser des études sur un plus grand nombre de patients afin de confirmer les résultats obtenus et d'étudier la relation entre le stress oxydatif, la troponine et le NT-proBNP à différents stades de l'infarctus du myocarde. Il serait également pertinent d'évaluer l'intérêt de nouveaux biomarqueurs du stress oxydatif ainsi que l'impact potentiel de stratégies thérapeutiques visant à réduire le stress oxydatif, dans le but d'améliorer le pronostic et la prise en charge des patients.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am CollCardiol*. 2004;43(10):1731–1737. doi:10.1016/j.jacc.2003.12.047.
2. Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of MDA and 4-HNE. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014:360438. doi:10.1155/2014/360438.
3. Bedard K, Krause KH. The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases. *Physiol Rev*. 2007;87(1):245–313.
4. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2019 Update. *Circulation*. 2019;139:e56–e528. doi:10.1161/CIR.0000000000000659.
5. Bernardo BC, Ooi JY, Lin RC, McMullen JR. Oxidative stress and cardiac remodeling after myocardial infarction. *Heart Lung Circ*. 2010;19(8):556–563. doi:10.1016/j.hlc.2010.05.007.
6. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ J*. 2012;5(1):9–19.
7. Braunwald E. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Elsevier; 2019.
8. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, et al.; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *EurHeart J*. 2023;44(38):3720–3826.
9. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and immune function. *Nutrients*. 2017;9(11):1211.
10. Chen Y, et al. Lipid peroxidation and myocardial infarction severity. *Oxid Med Cell Longev*. 2019.
11. Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J. Oxidative DNA damage. *FASEB J*.

2003;17(10):1195–1214.

12. Dalle-Donne I, Rossi R, Giustarini D, et al. Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. *Clin Chim Acta*. 2003;329(1–2):23–38.

13. Del Rio D, Stewart AJ, Pellegrini N. Malondialdehyde as biomarker of oxidative stress. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2005;15(4):316–328.

14. Drake RL, Vogl W, Mitchell AWM. *Gray's Anatomy for Students*. Elsevier; 2020.

15. Forstermann U, Xia N, Li H. Oxidative stress in atherosclerosis. *Circ Res*. 2017;120:713–735.

16. Frangogiannis NG. Inflammatory response in myocardial injury. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11:255–265.

17. Goetze JP. Biochemistry of pro-BNP peptides. *Clin Chem*. 2004;50(9):1503–1510.

18. Grundy SM, Stone NJ, et al. 2018 AHA/ACC Cholesterol Guideline. *Circulation*. 2019;139:e1082–e1143.

19. Griendling KK, FitzGerald GA. Oxidative stress and cardiovascular injury. *Circulation*. 2003;108:1912–1916.

20. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*. Elsevier; 2016–2021.

21. Haaf P, Balmelli C, Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, Mueller C, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in the early evaluation of suspected acute myocardial infarction. *Am J Med*. 2011;124(8):731–739. doi:10.1016/j.amjmed.2011.02.035.

22. Halestrap AP, Richardson AP. Mitochondrial permeability transition: a current perspective on its identity and role in ischaemia/reperfusion injury. *J Mol Cell Cardiol*. 2015;78:129–141.

23. Hall C. NT-proBNP: the mechanism behind the marker. *Eur J Heart Fail.* 2004;6(3):257–260.
24. Hausenloy DJ, Yellon DM. Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target. *Cardiovasc Res.* 2013.
25. He F, Zuo L. Redox roles of reactive oxygen species in cardiovascular diseases. *Int J Mol Sci.* 2017;18(10):2197.
26. Ibanez B, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2018;39:119–177.
27. Januzzi JL Jr, et al. The N-terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *Am J Cardiol.* 2005;95:948–954.
28. Kalogeris T, et al. Cell biology of ischemia-reperfusion injury. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2012;298:229–317.
29. Khera AV, et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet.* 2018;50:1219–1224.
30. Kumar S, et al. Superoxide dismutase activity in coronary artery disease. *Cardiovasc Toxicol.* 2020;20:450–458.
31. Lee IM, et al. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide. *Lancet.* 2012;380:219–229.
32. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med.* 1998;339:321–328.
33. Liguori I, et al. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging.* 2018;13:757–772.

34. Madamanchi NR, et al. Oxidative stress and vascular disease. *Circ Res*. 2005.
35. Maisel AS, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347:161–167.
36. Mok Y, Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, Lazo M, et al. Premorbid levels of high-sensitivity cardiac troponin T and natriuretic peptide and prognosis after incident myocardial infarction. *Am Heart J*. 2019;216:86–93.
37. Morrow DA, de Lemos JA. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation*. 2007;116:555–563.
38. Murphy E, Steenbergen C. Mechanisms underlying acute protection from cardiac ischemia-reperfusion injury. *Physiol Rev*. 2008.
39. Murphy MP. How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem J*. 2009;417:1–13.
40. Nathan C, Cunningham-Bussell A. Beyond oxidative stress: an immunologist's guide to reactive oxygen species. *Nat Rev Immunol*. 2013;13:349–361.
41. Omland T, et al. Cardiac biomarkers in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2007–2009.
42. Ong SB, Gustafsson ÅB. New roles for mitochondria in cell death in the reperfused myocardium. *Cardiovasc Res*. 2012;94:190–196.
47. Richards AM, et al. NT-proBNP study. *Circulation*. 1998;97:1921–1929.
48. Roth GA, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:2982–3021.

49. Sherwood L. Human Physiology: From Cells to Systems. 9th ed. De BoeckSupérieur; 2016.
50. Sies H, Jones DP. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020;21:363–383.
51. Singh U, et al. Oxidative stress and cardiovascular disease. *Free Radic Res.* 2015;49:1008–1016.
52. Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol Rev.* 2003.
53. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation.* 2018;138:e618–e651.
54. Tsutsui H, Kinugawa S, Matsushima S. Oxidative stress and heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011;301:H2181–H2190.
55. Turer AT, Hill JA. Pathogenesis of myocardial ischemia-reperfusion injury and rationale for therapy. *Am J Cardiol.* 2010;106:360–368.
56. Virani SS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2023 Update. *Circulation.* 2023.
57. Wang Y, et al. Superoxide dismutases: dual roles in controlling ROS damage and ROS signaling. *J Cell Biol.* 2018;217:1915–1928.
58. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs).Fact sheet. Geneva: World Health Organization; 2023.
59. Zhang Y, et al. Oxidative stress and ischemia-reperfusion injury in cardiovascular disease. *Front Physiol.* 2020.

43. Padayatty SJ, et al. Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention. *J Am Coll Nutr.* 2003;22:18–35.
44. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. *Int J Biomed Sci.* 2008;4:89–96.
45. Pizzino G, et al. Oxidative stress: harms and benefits for human health. *Oxid Med Cell Longev.* 2017.
46. Powell-Wiley TM, et al. Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2021.

Annexes

Tableau A1: Marqueurs du stress oxydatif (CAT, SOD, MDA) chez les témoins et les patients atteints d'infarctus du myocarde.

Paramètres	Hommes Témoins	Hommes atteints d'IDM	Femmes témoins	Femmes atteintes d'IDM
CAT érythrocytaire	81,34 ± 0,57	45,67 ± 4,04 **	62 ± 1	33,33 ± 1,53 ***
SOD érythrocytaire	114 ± 1	12,20 ± 0,61 ***	132,33 ± 2,52	8,57 ± 0,40 ***
MDA Plasmatique	1,10 ± 0,10	2,61 ± 0,55 *	0,53 ± 0,06	1,23 ± 0,15 **
MDA érythrocytaire	1,33 ± 0,15	3,43 ± 0,40 **	1,35 ± 0,07	2,86 ± 0,41 *

Tableau A2: Paramètres antioxydants (GSH et Vitamine C) chez les témoins et les patients atteints d'infarctus du myocarde.

Paramètres	Hommes témoins	Hommes atteints d'IDM	Femmes témoins	Femmes atteintes d'IDM
GSH plasmatique	2,20 ± 0,10	0,17 ± 0,04 ***	1,91 ± 0,07	0,48 ± 0,04 ***
GSH érythrocytaire	7,37 ± 0,15	6,30 ± 0,31 *	6,63 ± 0,25	3,33 ± 0,42 ***
Vitamine C	48,33 ± 1,53	25,67 ± 2,08 ***	48 ± 2,65	32 ± 2 **

Chaque valeur représente la moyenne et l'écart-type.

La comparaison entre les patients atteints d'infarctus du myocarde (IDM) et les témoins est effectuée par le test de Student après l'analyse de variance.

Significatives à * $P < 0,05$

