

COMMUNICATION

Mortalité coronarienne élevée à l'Île Maurice. Étude des facteurs de risque et analyses génomiques

MOTS-CLÉS : INFARCTUS. GÉNÉTIQUE. GÉNOME. MORTALITÉ. DIABÈTE DE TYPE 2

Elevated coronary mortality in Mauritius: risk factors and genetic analyses

KEY-WORDS (Index medicus): INFARCTION. GENETICS. GENOME. MORTALITY. DIABETES MELLITUS, TYPE 2

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article

Soorianarain BALIGADOO *

RÉSUMÉ

La mortalité coronarienne à l'Île Maurice fut observée, dès 1986, comme étant beaucoup plus élevée qu'aux États-Unis chez les jeunes adultes, malgré une approche thérapeutique similaire. Cette différence a persisté en 1998 et 2007 malgré une baisse constatée dans les deux pays liée aux progrès thérapeutiques. Une étude épidémiologique comparant soixante cas d'infarctus précoces (<45ans) à une communauté extrahospitalière sans atteinte coronarienne montra l'importance de l'obésité abdominale, de l'hypertension artérielle, du diabète, des anomalies de l'hyperglycémie provoquée, du cholestérol HDL, LDL et des triglycérides comme facteurs de risque. Le tabagisme est aussi un facteur contributif, 37 % des patients atteints avant quarante-cinq ans d'un infarctus fumaient plus de vingt cigarettes par jour comparé à 7 % des témoins ($p < 0,001$) et que 75 % des patients atteints d'IDM avaient fumé, comparé à 59 % ($p < 0,001$) des témoins. L'importance du risque héréditaire est statistiquement confirmée par la prévalence plus élevée d'événements coronariens dans les familles des patients atteints d'un infarctus précoce par rapport aux familles des témoins. Le syndrome métabolique et ses composants sont fortement liés au risque coronarien. Une étude du génome effectuée à Lille (Francke et al.) chez des patients mauriciens de l'ethnie indo-mauricienne atteints d'une maladie coronarienne a montré une relation de la maladie coronarienne avec le chromosome 16p13 (LOD 3,06), le chromosome 10q23 (LOD 2,03) qui a aussi une relation avec le HDL cholestérol, le rapport LDL/HDL, et le chromosome 3q27 (LOD 2,37). Ces résultats diffèrent des données de la littérature relatives à une

* École de Médecine Louis Pasteur, 19 Rue Rémy Ollier / 35 Corderie Port Louis — île Maurice ; e-mail : adminusmlp@intnet.mu

Tirés à part : Professeur Soorianarain BALIGADOO, même adresse

Article reçu le 30 mars 2012 et accepté le 4 juin 2012

population européenne. Cette étude montre l'importance du syndrome métabolique dans la survenue de l'infarctus du myocarde au sein de la population indo-mauricienne à l'île Maurice et le caractère polygénique de la maladie.

SUMMARY

In 1986, early mortality by acute myocardial infarction was found to be much higher in Mauritius than in the United States, among both males and females. For example, among 40-to-44 year olds there were 109 deaths/100 000 males per year in Mauritius, compared to only 34.5/100 000 in the U.S. A study comparing two non hospital populations of Mauritian and U.S. residents showed a higher prevalence of diabetes and glucose intolerance in Mauritius. Likewise, a case-control study comparing 60 young patients who had MI before age 45 years and age-matched Mauritian residents showed statistically significant differences in terms of abnormal glucose metabolism ($P<0.001$), LDL cholesterol ($P<0.02$), total cholesterol ($P<0.04$), HDL cholesterol ($p<10^{-9}$), and triglycerides ($P<0.01$) in the patients with early MI. A genome-wide scan of Mauritian patients of North Indian origin (Francke et al) who had MI before age 52 years and patients with coronary heart disease occurring before age 60 years showed a significant relation between coronary heart disease and loci in chromosome regions 16p-13 (LOD 3.06), 10q23 (LOD 2.03 ; also linked to HDL cholesterol and the LDL/HDL ratio), and 3q27 (LOD 2.37). Genomic studies of Indo-Mauritian patients confirm the important role of the metabolic syndrome in the high prevalence of coronary heart disease in Mauritius, and show the polygenic nature of the disease.

INTRODUCTION

Dès la création du premier service de cardiologie, il apparut évident que les maladies coronariennes étaient très fréquentes à l'île Maurice [1]. La mortalité par infarctus du myocarde (IDM) apparaissait particulièrement élevée chez les jeunes adultes, supérieure à celle observée à la même époque aux USA, sans qu'existent de différences dans les stratégies thérapeutiques entre ces deux pays avant l'arrivée de l'angioplastie (Tableau 1). À la même époque, on mit en évidence l'importance du facteur familial, les frères et sœurs des personnes subitement décédées d'IDM présentant une prévalence supérieure à celle d'un groupe témoin en ce qui concerne les maladies coronariennes, l'hypertension artérielle (HTA) et le diabète sucré (DS). Une enquête alimentaire confirmait un excédent calorique de 21 % par rapport aux normes avec un apport glucidique de 67 % dépassant les 55 % classiquement admis comme ration physiologique [1]. Une étude comparant deux populations extra-hospitalières à Maurice [2] et aux États-Unis [3] montra une fréquence plus élevée de diabète à Maurice qu'aux États-Unis [1].

Ces données évoquaient l'importance des facteurs environnementaux et nutritionnels mais aussi familiaux pouvant expliquer l'importance et la sévérité de la pathologie coronarienne à Maurice. Le rôle des facteurs génétiques était fortement évoqué par sa forte prévalence à un âge relativement jeune dans un isolat ethnique

TABLEAU 1. — Mortalité coronarienne (nombre de décès par 100.000 habitants) : comparaison Maurice/États-Unis

Hommes (1986)			Femmes (1986)		
Tranche d'âge	Maurice	États-Unis	Tranche d'âge	Maurice	États-Unis
30-34 ans	24	4			
35-39 ans	55	13	45-49 ans	28	17
40-44 ans	109	38	50-54 ans	91	34
45-49 ans	131	58	55-59 ans	107	67

Chez les adultes de 30 à 59 ans, la mortalité coronarienne est plus élevée à Maurice qu'aux États-Unis à la fois chez les hommes et chez les femmes

concernant les sujets originaires de l'Inde. En effet la population indienne depuis plusieurs générations respecte les règles sociales de mariage à l'intérieur des communautés linguistiques et des groupes religieux.

Nous rapportons les résultats d'une étude épidémiologique dont l'objectif fut de préciser les facteurs de risque dans un groupe ethnique indo mauricien particulièrement affecté par la pathologie coronarienne.

MÉTHODES

La population prise en compte concerne soixante malades de sexe masculin ayant survécu à un infarctus du myocarde survenu avant quarante-cinq ans (entre trente-deux et quarante-quatre ans), en ayant présenté les signes cliniques, électrocardiographiques, et enzymatiques. Les patients ont été examinés cliniquement par un cardiologue, ont eu un ECG et des examens de sang pour le dosage du glucose, du cholestérol total, LDL, HDL, des triglycérides et de l'acide urique. Ils ont tous eu, en l'absence de diabète, un test d'hyperglycémie provoquée orale avec un dosage de glucose et d'insuline avant et deux heures après absorption de 75 grammes de glucose. On précisa leur degré de tabagisme et l'intensité de leur activité physique. La pression artérielle fut mesurée avec un sphygmomanomètre après quinze minutes de repos. 20 ml de sang furent collectés sur EDTA chez tous les malades pour extraction d'ADN. Ils ont tous donné leur accord pour participer à cette étude. L'obésité abdominale fut évaluée par le rapport taille-hanche selon les critères de l'OMS.

Ces soixante patients furent comparés à un groupe extra hospitalier représentatif de la population mauricienne composé de 1 409 adultes servant de cas témoins, exempts de toute atteinte cardiaque.[2] Tous subirent les mêmes investigations que les soixante sujets atteints d'infarctus précoce. Chaque paramètre fut l'objet d'une comparaison statistique intergroupe (test d'ANOVA).

Les frères, sœurs, et les parents des soixante patients constituant le groupe pathologique furent soumis à un questionnaire permettant de constituer une banque de

données familiales (antécédents familiaux d'infarctus, de mort subite, d'accident cérébro-vasculaire, d'hypertension, de diabète, de maladie vasculaire, de maladie coronarienne).

RÉSULTATS

Parmi les soixante sujets ayant eu un infarctus avant quarante-cinq ans, une anomalie du métabolisme glucidique fut observée chez 55 % d'entre eux, dont 27 % avec une intolérance au glucose et 28 % un diabète. L'HDL cholestérol était bas chez 62 % avec une valeur moyenne de 31 ± 1 mg/dl. Un taux de LDL cholestérol supérieur à 190 mg/dl était observé chez quatorze patients (23 %), un chiffre de cholestérol total supérieur à 250 mg/dl fut noté chez vingt-et-un (35 %) et une hyper-triglycéridémie chez trente-deux (53 %). Vingt-sept sujets (45 %) associaient un métabolisme glucidique anormal à une hyper-triglycéridémie et onze à une hypertension artérielle (18 %). 41 % des patients ayant fait un infarctus du myocarde présentaient une obésité avec un ratio taille-hanche supérieur à 1,0 chez les hommes.

La comparaison de ces soixante malades, appariés par âge et sexe, avec 1 409 hommes et femmes servant de cas contrôle fait apparaître des différences significatives (Tableau 2) entre les deux groupes pour une série de paramètres cliniques, biochimiques, comportementaux et familiaux : les taux de cholestérol total, de LDL cholestérol et de triglycérides sont significativement plus élevés chez les patients atteints d'IDM que chez les cas témoins ($p < 0,04$), ($p < 0,02$), ($p < 0,01$), alors que c'est l'inverse pour le cholestérol HDL ($p < 10^{-9}$). Les anomalies du métabolisme glucidique sont plus fréquentes chez les sujets victimes d'infarctus que dans la population contrôle. L'obésité abdominale évaluée par le rapport taille hanche était également plus fréquente ($p < 0,01$) dans le groupe avec IDM (41 %) que chez les témoins (23,5 %).

TABLEAU 2. — Comparaison d'une série de paramètres entre les patients ayant eu un infarctus avant 45 ans et la population contrôle

Paramètres	IDM < 45ans (m ± SD)	Population contrôle (m ± SD)	P
Cholestérol total	233 ± 7 mg/dl	215 ± 2 mg/dl	P < 0,04
LDL Cholestérol	153 ± 6 mg/dl	133 ± 6 mg/dl	P < 0,02
HDL Cholestérol	35 ± 1 mg/dl	48 ± 1mg/dl	P < 10 ⁻⁹
Triglycérides	234 ± 15 mg/dl	191 ± 5 mg/dl	P < 0,01
Métabolisme Glucidique anormal	55 %	17 %	P < 0,001
Fumeurs	76 %	59 %	P < 0,001
Fumeurs plus de 20 cigarettes	37 %	7 %	P < 0,001
Obésité (taille / hanche)	41 %	23.5 %	P < 0,01

Il existe une différence significative dans les valeurs des paramètres indiqués ci-dessus entre les patients qui ont fait un infarctus du myocarde (IDM) et la population contrôle

L'étude comportementale montre l'importance du tabagisme : 37 % des patients atteints d'IDM précoce fumaient plus de vingt cigarettes/jour comparé à 7 % chez les témoins ($p < 0,001$) ; 76 % des patients atteints d'IDM <45 ans avaient fumé contre 59 % des témoins ($p < 0,001$).

L'activité physique n'apparaît pas différente entre les deux groupes : elle était réduite chez 50 % des patients atteints d'IDM et 46 % des témoins.

Sur l'ensemble des patients victimes d'un IDM survenu avant quarante-cinq ans, 87 % avaient un antécédent familial pathologique, dont 58 % d'hypertension, 43 % de diabète, 43 % de maladie coronarienne, 27 % d'accident vasculaire cérébral, 63 % d'antécédent vasculaire, 18 % de mort subite, ces valeurs étant significativement supérieures à celles observées dans le groupe témoin.

DISCUSSION

Étude épidémiologique

Pour comparer deux groupes, l'un composé de soixante patients atteints d'un IDM avant quarante-cinq ans, l'autre constitué de 1 409 sujets randomisés servant de témoins, nous avons utilisé la méthode des cas-contrôles de préférence à une étude de cohorte moins pratique et plus coûteuse. D'autres enquêtes, entre autres l'étude Interheart concernant cinquante-deux pays [4], ont recouru à la même technique. Pour confirmer la validité de notre choix, nous avons comparé les données de chaque paramètre avec une population d'octogénaires sains d'un point de vue clinique et électro-cardiographique, sans atteinte coronaire détectable. Nous avons fait l'hypothèse que, pour chaque paramètre (ex : cholestérol), la variation entre cas atteints d'un IDM et cas contrôles serait retrouvée dans le même sens chez les octogénaires sains ce qui a été effectivement le cas. À titre d'exemple, le taux de DS était de 28,3 % chez les sujets victimes d'IDM, de 12,9 % dans le groupe témoin et de 8,3 % chez les octogénaires sains.

Analyse des facteurs de risque métaboliques et nutritionnels

Nos résultats confirment que les facteurs de risque d'IDM, à l'île Maurice, sont similaires à ceux rapportés dans la littérature depuis l'enquête de Framingham [5, 6]. Les paramètres les plus significatifs sont un taux abaissé de HDL cholestérol, augmenté de LDL et de triglycérides, une anomalie du métabolisme glucidique, un chiffre élevé de tension artérielle, un antécédent familial et une consommation excessive de tabac. La diminution du cholestérol HDL associée à un tour de taille anormalement élevé et à la forte prévalence des anomalies du métabolisme glucidique chez les sujets porteurs d'une lésion coronarienne suggère l'implication du syndrome métabolique dans leur survenue. Il importe de rappeler que la population indo-mauricienne est affectée par un des taux les plus élevés au monde de diabète de

type 2 et de mortalité coronarienne [7-9], ce qui renforce encore plus la place du syndrome métabolique comme facteur majeur de risque coronarien. Le rôle de l'alimentation est important à prendre en compte ; nous rappelons qu'elle comporte à Maurice [1] un excédent calorique de 21 %, dont 67 % d'hydrates de carbone susceptibles de générer, chez des sujets génétiquement prédisposés, un hyperinsulinisme annonciateur d'un futur état diabétique.

Un autre facteur de risque : l'hérédité

Parmi les sujets victimes d'un infarctus précoce avant quarante-cinq ans, 43 % avaient un antécédent familial de maladie coronarienne. Cette forte implication de l'hérédité concerne également d'autres facteurs, diabète, hypertension artérielle, antécédents vasculaires, mort subite. Un argument très évocateur est la fréquence de la pathologie coronarienne dans la diaspora indienne rapportée par de nombreux travaux. Dès 1958, il fut observé en Afrique de l'Est que la mortalité coronarienne était plus importante dans ce groupe ethnique que chez les africains autochtones. Une cardiopathie ischémique découverte à l'autopsie était sept fois plus fréquente chez les hommes originaires de l'Inde que chez les chinois de Singapour [11]. Par la suite, on observa que ce phénomène était commun aux diasporas indiennes d'Afrique du Sud, des Caraïbes [11] et d'Angleterre [10] indépendamment des pays d'immigration choisis. La haute prévalence des maladies coronariennes, à l'île Maurice, dans la population venant des Indes s'inscrit dans la même problématique [11]. L'association également très fréquente d'un syndrome métabolique dans le même groupe devait logiquement conduire à tenter la recherche de gènes de susceptibilité liés à ces anomalies cliniques où le rôle de l'hérédité et de la spécificité ethnique paraissent importants. L'importance de l'hérédité a été bien mise en évidence, en Europe, par l'étude suédoise (Swedish Twin Registry) de jumeaux [12] qui avait montré que le risque relatif de décès par cardiopathie ischémique chez le deuxième jumeau mâle dans la paire où le premier jumeau était mort à cinquante-cinq ans était de 8,1 pour le jumeau monozygote et 3,8 pour le jumeau dizygote. Ce même risque relatif de décès par cardiopathie ischémique chez la deuxième femme jumelle d'une sœur décédée de coronaropathie avant soixante-cinq ans était de 15 pour les jumelles monozygotes et de 2,6 pour les hétérozygotes. Ces données évoquent une contribution génétique significative à la maladie coronarienne en Europe. Le facteur de risque attribuable aux gènes est d'autant plus élevé que le sujet est plus jeune, ce risque devenant non significatif après soixante-quinze ans.

Analyses génomiques

L'étude réalisée à l'île Maurice par l'équipe lilloise [13] en collaboration avec le Centre de Recherches SSR à Maurice a apporté des données originales en s'adressant à une population spécifique d'Indo-mauriciens. C'est ainsi qu'il a pu être mis en évidence des locus directement liés à l'atteinte des coronaires, au cholestérol ou à l'hypertension artérielle et d'autres liés aux divers facteurs constitutifs du syndrome métabolique.

L'étude du génome des Indo-mauriciens suggère une relation entre, au moins, trois locus et la maladie coronarienne (chromosome 16p13-pter, chromosome 10q23, chromosome 3q27, deux locus et le diabète de type 2 (8q23 et 2q 37) (Tableau 3). Il est à noter que le chromosome 3q27 a déjà été identifié comme étant lié au diabète de type 2 d'apparition précoce [14] et au syndrome métabolique [15]. Une relation entre le chromosome 16p13-pter et le diabète de type 2 a également été trouvée chez les Indiens de Pondichéry [13], chez les Chinois Hans au marqueur D 16S423 [16] et chez les Indiens du Canada au marqueur D 16S2616 [17, 18].

L'analyse génomique de la population indo-mauricienne [13] ne retrouve pas un seul locus sur un unique chromosome, mais bien un ensemble de locus codant pour le diabète, l'hypertension artérielle, les taux de cholestérol HDL, des triglycérides, du cholestérol LDL, (Tableau 4) confirmant en cela des travaux antérieurs [15, 18, 19]. Dans la diaspora indienne, le syndrome métabolique est un facteur de risque majeur pour les coronaires par l'addition de multiples agents pathogènes, chacun ayant sa propre individualité génétique.

TABLEAU 3. — Étude du génome indo mauricien : chromosomes d'intérêt pour des traits qualitatifs concernant le diabète et la maladie coronarienne [Francke *et al*] [13]

Chromosome	LOD*	P	Phénotype clinique
10q23	2,06	0,00188	Maladie coronarienne Hypertension
16p13-pter	1,90	0,00279	Maladie coronarienne
3q27	1,38	0,00989	Maladie coronarienne
8q23	1,73	0,00421	Diabète T2
10p14	2,51	0,00065	HTA
1q44	2,14	0,00156	Diabète T2
3q22	2,06	0,0019	Diabète T2

Le LOD Score donne une indication des degrés de l'association entre un phénotype et un locus du chromosome selon les critères de Lander et Kruglyak : LOD supérieur ou égal à 1.17 (p inférieur à 0.01) définit un locus potentiellement intéressant méritant plus d'investigation

LOD supérieur ou égal à 2.2 est suggestif d'association avec la Maladie Coronarienne

LOD supérieur à 3.6 (p inférieur à 0.0002) confirme un lien avec la Maladie Coronarienne

TABLEAU 4. — Étude du génome indo-mauricien : chromosomes d'intérêt pour des traits quantitatifs avec LOD>1,17 [Francke *et al*] [13]

Chromosome	L.O.D	P	Phénotype
1p36	2, 62	0,0003	Age d'Infarctus
10q23	2, 03	0,0011	Age d'Infarctus
10q23	1, 48	0,0045	HDL
<u>10q23</u>	1, 34	0,0065	LDL/HDL (rapport)
2q 12-p11	1, 34	0,0064	LDL/HDL (rapport)
3q12.3	2, 10	0,0009	T6/HDL

* Pour LOD voir tableau 3

TG = Triglycérides HDL= HDL Cholestérol LDL=LDL Cholestérol

TABLEAU 5. — Recherche d'associations significatives avec la maladie coronarienne par réplication [20] : Locus dont l'association avec la Maladie Coronarienne est confirmée *.

Locus	Gène(s) dans la région	Fréquence de l'allèle à risque	P
1p13.3	SORT1	0,78 A	2.89.10 ⁻¹⁰
1p32.3	PCSK9	0.82(T)	9.10.10 ⁻⁰⁸
1q41	MIA3	0.74(C)	1.36.10 ⁻⁰⁸
2q33.1	WRD12	0.15(C)	1.12.10 ⁻⁰⁹
3q22.3	MRAS	0.18 (C)	3.34.10 ⁻⁰⁸
6p24.1	PHACTRI	0.67 (C)	1.15.10 ⁻⁰⁹
6q25.3	LPA	0.02(C)	9.62.10 ⁻¹²
9p21.3	CDKN2A/B ANRIL	0.46(G)	1.35.10 ⁻²²
10q11.21	CXCL12	0.87(C)	2.12.10 ⁻¹⁰
12q24.12	SH2B3	0.44(T)	6.35.10 ⁻⁰⁶
19p13.2	LDLR	0.77(G)	9.73.10 ⁻¹⁰
21q22.11	MRPS6	0.15(T)	4.22.10 ⁻¹⁰

Données issues d'une méta analyse du groupe CARDIOGRAM (2011) à partir de locus précédemment publiés par d'autres chercheurs.

* Ces locus ont tous une relation statistiquement significative avec la Maladie Coronarienne

TABLEAU 6. — Recherche d'associations significatives avec la Maladie Coronarienne [20] : Nouveaux locus associés à la maladie coronarienne découverts par la méta analyse CARDIOGRAM (2011) (20)

Locus	Gène(s) dans la région	Allèle à risque et sa fréquence	P
1p32.2	PPAP	0.91(A)	1.43.10 ⁻⁰⁸
6p21.31	ANKSIA	0.75 (G)	2.21.10 ⁻⁰⁶
6q23.2	TCF21	0.62(C)	4.64.10 ⁻¹¹
7q23.2	ZC3HC1	0.62(C)	2.22.10 ⁻⁰⁹
9q34.2	ABO	0.21(C)	1.16.10 ⁻⁰⁷
10q24.32	CYP17A1 CNNM2 NTSC2	0.89(G)	1.47.10 ⁻⁰⁶
11q23.3	ZNF259 APOA5 A4-C3	0.13(G)	8.02.10 ⁻¹⁰
13q34	COL4A1 COL4A2	0.44(G)	4.15.10 ⁻⁰⁷
14q32.2	HHIPL1	0.43(C)	2.67.10 ⁻⁰⁷
15q25.1	ADAMT S7	0.57(A)	2.63.10 ⁻⁰⁶
17p11.2	RASD1 SMCR3 PEMT	0.56(G)	4.89.10 ⁻⁰⁷
17p13.3	SMG6 SRR	0.37(C)	6.22.10 ⁻⁰⁷
17q21.32	UBE2Z GI ATP5GI SNF8	0.53(T)	3.57.10 ⁻⁰⁶

TABLEAU 7. — Nouveaux gènes découverts par le CAD Consortium en 2011 [22]

Méta-analyse concernant 12 études combinées recherchant une association avec la maladie coronarienne (populations Européenne et Asiatique)

Locus	SNP	Gène le plus proche	Allèle à Risque	P
19p13.12	rs2074901	CYP4F2	C	3.4 E-04
2p23.3	rs4665319	HADHA	C	2.6 E-04
15q26.3	rs7173377	IGFIR	C	4.4 E-03
7q34	rs2269997	PARP12/TBXAS1	G	1.0 E-03
1q25.3	rs4631655	C10121	G	1.3 E-03
3q25.2	rs1371097	P2RY1	T	5.5 E-03
1q32.1	rs868407	TNNT2	C	1.0 E-03
6p25.3	rs2599881	FOXC1	G	1.2 E-04
5q31.1	rs2706399	IL5	G	4.3 E-04

SNP = Single Nucleotide Polymorphism — indique la position précise du début du locus sur le chromosome

TABLEAU 8. — Recherche d'une association avec la maladie coronarienne.

Nouveaux gènes découverts par le CAD Consortium en 2011 [22]. Méta-analyse concernant 10 études européennes

Population	Locus	SNP	Gène le plus proche	Allèle à Risque	P
Européenne	20q11.22	rs867186	MYHTB/PROCR/EDEM2	A	1.9 E-07
	12p12.1	rs1047689	BCATI	C	2.2 E-06
	10q23.31	rs2246942	LIPA	G	4.9 E-06
	7q32.2	rs1556924	ZC3HC1	C	7.6 E-06
	16q22.3	rs200C999	HPR/HP/TXNL4B	A	1.1 E-05
	10q24.32	Rs3824755	CYP/17A1	G	1.5 E-05
	4q12	rs3796529	REST	T	1.6 E-05
	8q24.13	rs17321515	TRIB1	A	2.2 E-05
	2p21	rs4299676	ABCB8	G	5.0 E-05
	13q34	rs4773144	COL4A1/COL4A2	G	5.5 E-05
	1q21.3	rs477343	PMVK/ADAM15	G	5.5 E-05
	15q26.1	rs877343	FURIN	G	5.6 E-05
	17q11.2	rs4312610	CD/K5R1	C	6.6 E-05
	17q23.1	rs1296279	RPS6KB1	A	7.1 E-05
	12q13.2	rs11171846	TIMELESS	T	7.8 E-05

SNP = Single Nucleotide Polymorphism — indique la position précise du début du locus sur le chromosome

TABLEAU 9. — Recherche d'une association avec la maladie coronarienne

Nouveaux gènes découverts par le CAD Consortium en 2011 [22]. Méta-analyse concernant 2 études sud asiatiques

Population	Locus	SNP	Gène le plus proche	Allèle à risque	P
Sud-Asiatique	11p15.4	rs11041718	TUB	G	9.3 E-01
	6p21.33	rs3095235	MICM (Région HLA)	C	1.5 E-01
	2q21.3	rs2322659	LCT	T	9.9 E-01

SNP = Single Nucleotide Polymorphism — indique la position précise du début du locus sur le chromosome

Il n'y a donc pas un seul gène codant pour le syndrome métabolique, mais plusieurs locus qui peuvent déterminer les valeurs d'un paramètre (pression artérielle, taux de HDL, etc....) constitutif du syndrome. Cela est confirmé par les données de l'étude mauricienne où l'équipe des généticiens de Lille [13] a identifié, dans la population indo-mauricienne, des locus fortement suspectés de conditionner les valeurs du HDL cholestérol, des triglycérides ou d'être associés au diabète (Tableau 3, 4). D'autres locus peuvent être liés à l'hypertension artérielle avec un LOD score proche du seuil significatif de 3. Le syndrome métabolique est donc une affection polygénique, conception en parfait accord [14-18] avec l'hétérogénéité clinique de l'affection.

Il est intéressant de comparer les caractéristiques du génome indo-mauricien avec celles d'autres ethnies [19]. Une des plus importantes revues est certainement la méta analyse effectuée par Schunkert [19] chez des personnes ayant des ancêtres européens des deux côtés de l'atlantique. Ce travail concerne 23 233 sujets atteints de coronaropathie et 64 762 témoins. Treize nouveaux locus ont été trouvés (Tableau 6) avec une association significative avec la maladie coronarienne et douze nouveaux locus furent répliqués (Tableau 7). Mais l'étude n'a pas confirmé de relation avec les chromosomes 3q27 ou 16p-13pter comme observé chez les Indo-mauriciens et cela malgré le très grand nombre de cas recensés soit 147 733 individus (témoins et malades). Cette étude européenne trouve une liaison avec le chromosome 10q24, région associée avec l'hypertension alors que l'étude du génome indo-mauricien rapporte un lien entre la maladie coronarienne et le chromosome 10q23 (LOD=2,06, p=0,00188) région associée avec le HDL Cholestérol.

Il est également utile de rapporter les données de la méta-analyse du CAD Consortium [22] d'autant qu'elles concernent deux populations, l'une européenne, l'autre asiatique, cette dernière ayant des similitudes avec la population indo-mauricienne. Le CAD Consortium a recensé dix études européennes (11 202 cas, 30 733 témoins) et deux études concernant des populations du sud de l'Asie (4 394 cas, 4 259 témoins), notamment du Pakistan urbain et des indiens vivant en Angleterre.

Les auteurs ont utilisé la méthode des gènes candidats pour mettre en évidence une association statistiquement significative avec la maladie coronarienne.

Vingt sept locus furent mis en évidence dont vingt-quatre étaient déjà connus ou suspectés, tels le locus de l'apolipoprotéine E et celui du récepteur du LDL choles-

térol, et trois qui n'avaient pas été découverts ou confirmés précédemment (COL4 A1/COL4 A2, ZC3HC, CYP17 A1). La comparaison des résultats observés dans les groupes européens et sud-asiatiques ne montre pas de différence entre les deux populations pour ce qui concerne les fréquences relatives des allèles à risque. Cependant, l'odd-ratio (LOD) est plus élevé avec le locus 9p21 chez les européens que chez les habitants de l'Asie du sud (1,27 comparé à 1,14, $P=0,003$). De même, les allèles aux locus TUB, LCT et MICB n'étaient pas associés à la maladie coronarienne chez les européens alors qu'ils l'étaient chez les sujets du sud-est asiatique (Tableaux 5-7). Une association avec la maladie coronarienne concernait quinze locus chez les européens, trois chez les sujets du sud est-asiatique et trois autres locus dans les deux populations (Tableaux 5-7).

Le nombre important de publications rapportant une relation statistique entre un locus et l'infarctus du myocarde suggère que la maladie coronarienne est sous le contrôle de nombreux gènes, au moins une trentaine, liés à des facteurs facilitant directement ou indirectement les lésions des artères coronaires, les troubles de la coagulation, les fissures ou ruptures de plaques, la calcification des parois vasculaires [23], la prédisposition à des lésions coronaires proximales, l'association à des anévrysmes artériels [23]. Dans la mesure où ont été découverts pour divers facteurs de risque de la maladie coronarienne des allèles spécifiques à certaines ethnies telle l'hypertension artérielle dans des groupes africains, le diabète chez les Indomauriciens, on peut évoquer la pression de l'évolution agissant spécifiquement dans certaines zones géographiques et sur certaines ethnies. La haute prévalence à l'île Maurice de l'infarctus du myocarde chez les jeunes adultes associée à la grande fréquence du diabète et du syndrome métabolique pourrait dépendre de gènes qui furent utiles à une période de l'évolution dans un pays et à une époque donnés et qui ne le sont plus dans une contrée différente, dans un règne d'abondance, de sédentarité et d'urbanisation. Il est possible que certains gènes puissent offrir une protection à un groupe ethnique comme le suggère une étude [18] qui rapporte que la variation d'un seul nucléotide sur le chromosome 9p21 dans un gène, le CDKN2B, associé à un haut risque d'infarctus dans des populations européennes et asiatiques induit chez les Africano-américains une réduction de la fréquence des infarctus.

En conclusion, la première étude du génome humain dans la population indomauricienne a montré le rôle prépondérant des locus liés au diabète et au syndrome métabolique ainsi que celui du locus 10q23 [15] rattaché au gène LPA. Plus récemment, plusieurs travaux utilisant la méthode des gènes-candidats ont rapporté l'implication de trente trois gènes confirmée par des études de réplication dans d'autres populations. La fréquence des allèles pathologiques et des allèles protecteurs diffère selon les ethnies. Un exemple en est le gène 9p21 ou l'allèle protecteur est plus fréquent chez les africano-américains que chez les européens. De même, l'analyse des allèles de trois gènes (TUB, LCT, MICB) dans des populations européennes et sud-asiatiques montre une association à la maladie coronarienne chez les sud-asiatiques qui n'est pas retrouvée chez les européens [22].

CONCLUSION

Notre étude met bien en évidence le rôle de multiples facteurs métaboliques et comportementaux dans la prévalence très élevée de la maladie coronarienne à l'île Maurice. Son importance dans la population originaire de l'Inde et la survenue d'infarctus à un âge relativement jeune évoquent un facteur génétique. Les données cliniques relayées par les résultats de l'analyse du génome indo-mauricien conduisent à suspecter le rôle déterminant du syndrome métabolique et des anomalies du métabolisme glucidique. La maladie coronarienne est en définitive une affection polygénique avec au moins trente-trois gènes découverts et confirmés par répliation [19, 20, 22] avec la possibilité qu'existent des gènes de susceptibilité non encore identifiés. Il serait fructueux d'élargir l'analyse du génome à d'autres diasporas indiennes en la couplant avec une enquête épidémiologique et nutritionnelle spécifique à chaque pays où vivent ces communautés émigrées d'une même région du sous continent indien. Cela permettrait de différencier, pour chacune d'elles, le rôle des facteurs d'environnement variables d'un pays à l'autre sur un terrain génétique commun. Le caractère polygénique de la maladie coronarienne n'autorise pas, pour l'instant, de recourir à la technologie de l'analyse génomique pour effectuer un dépistage précoce du risque coronarien. Par contre, il est souhaitable de mettre en œuvre, à l'île Maurice, une politique de prévention dans les populations particulièrement exposées en raison de leur origine ethnique, tout particulièrement chez les enfants et les sujets les plus jeunes. Des gestes simples telle la mesure du tour de taille, de la tension artérielle, le dosage du cholestérol HDL et de la glycémie post prandiale y compris pendant la grossesse, couplés à une enquête familiale devrait permettre de repérer à un coût acceptable les sujets à risque pour prendre les mesures préventives reposant sur l'exercice et de meilleurs choix nutritionnels. Il serait important d'associer à cette stratégie les responsables politiques, les membres du corps de santé, les associations de patients et la grande distribution alimentaire.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] BALIGADOO S. — Coronary Thrombosis and sudden death in the young adult in Mauritius, *Government Printer*, Port-Louis, 1991. *Accès sur internet* : www.ecoledemédecine.net/publications — S. Baligadoo, 2012.
- [2] Non Communicable Disease II Survey, Ministry Of Health, Port Louis, 1988. *Accès sur internet*, *portail Servihoo*.
- [3] NHANES II Survey, Bethesda, Maryland, États-Unis, 1988. *Accès sur internet*.
- [4] YUSUF S., HAWKEN S., OUNPUU S., DANS T., AVEZUM A., LANAS F., MC QUEEN M., BUDAJ A., PAIS P., VARIGOS J., LISHENG L. — On behalf of the INTERHEART Study Investigators, Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet*, Volume 364, Issue 9438, 937-952,

11 September 2004 . Accès sur internet <http://image.thelancet.com/extras/04art8001web.pdf>, 2004.

- [5] KANNELW B, DAWVERT T.R, FRIEDMAN G.D, GLENNON W.E, MCNAMARA P.M. — Risk factors in Coronary disease : An evaluation of several serum lipids as predictors of coronary heart disease, the Framingham Study, *Ann. Intern. Med.*, 1964, 61, 5, Part 1, 888-899.
- [6] KANNEL W.B, MC GEE D.L. — Diabetes and Glucose Intolerance as risk factors for cardiovascular disease, The Framingham study, *Diabetes care*, 1979, 2, 2, 120-126.
- [7] VOS T., GAREEBOO H., ROUSSEY F. — Ethnic differences in ischaemic heart disease and stroke mortality in Mauritius between 1989 & 1994, *Eth. Health*, 1998, 3, 45-54.
- [8] TUOMELITHO J.L., DOWSE N., GAREEBOO H., CHITSON P., ALBERTI K.G, ZIMMET P. — The prevalence of coronary heart disease in the multi-ethnic and high diabetes prevalence population of Mauritius. *J. Intern. Med.*, 1993, 2, 187-194.
- [9] ZIMMET P.Z., COLLINS V.R, DOWSE G.K, ALBERTI K.G, TUOMILETHO J.L., KNIGHT L.T., GAREEBOO H., CHITSON P., FAREED D. — Is hyperinsulinemia a central characteristic of a chronic cardiovascular risk for the clustering syndrome ? Mixed findings in Asian, Indian, Creole & Chinese Mauritians, Mauritius Non communicable Disease Study Group, *Diabetes med. II*, 1994, 388-396.
- [10] MC KEIGUE P.M., MARMOT M.G. — Mortality from Coronary heart disease in Asian Communities in London, *British Medical Journal*, 1988, 297, 903.
- [11] MC KEIGUE, MM MILLER G.J., MARMOT M.G. — Coronary Heart disease in South Asian Overseas: a review. *J. Clin. Epidemiol.*, 1989, 42(7), 597-609.
- [12] MARENBERG M.E., RISCH N., BERKMAN L.F., FLODERUS B., DE FAIRE U. — Genetic susceptibility to death from coronary heart disease in a study of twins. *New England Journal of Medicine*, 1994, 336, 1041-1046.
- [13] FRANCKE S., MANRRAJ M., LACQUEMAUT C., LECOEUR C. *et al.* — A genome-wide scan for Coronary heart disease suggests in indo-Mauritians a susceptibility locus on chromosome 16p13 and replicates linkage with the metabolic syndrome on 3q27, *Human Molecular Genetics*, 2001, Vol. 1, No.24, 2751-2765.
- [14] VIONNET N., HANI E.H., DUPONT S., GALLINA S., FRANCKE S., DOTTER S., DE MATOS F., DURAND E., LEPRETRE F., LECOEUR C. *et al.* — Genome-wide search for type 2 diabetes-susceptibility genes in French whites : evidence for a novel susceptibility locus for early-onset diabetes on chromosome 3q27-qter and independent replication of a type 2 diabetes locus in chromosome 1 q 21 — q29., *American Journal of Genetics*, 2000, 67, 1470-1480.
- [15] KISSEBAH A.M., SONNENBERG G.E., MYKLEBUST J., GODSTEIN M., BROMAN K., JAMES R.G., MARKSJ A., KRAKOWER G.R., JACOB H.I., WEBER J. *et al.* — Quantitative trait loci on chromosomes 3 and 17 influence phenotypes of the metabolic syndrome, *Proceedings of National Academy of Science*, 2000, USA, 97, 14478-14483.
- [16] LUO T.H., ZHAO Y., LI G., YUAN W.T., ZHAOH J.J., CHEN J.L., HUANG W., LOU M. — A genome-wide search for Type II diabetes susceptibility genes in Chinese Hans, *Diabetologia*, 2001, 44, 501-506.
- [17] HEGELE R.A., SUN F., HARRIS S.B., ANDERSON C., HANLEY A. J., ZINMAN B. — Genome-wide scanning for type 2 diabetes susceptibility in Canadian Oji-Cree, using 190 microsatellite markers, *Journal of Human Genetics*, 1999, 44, 10-14.
- [18] KRAL B., MATHIAS R.A., SUKTIPAT V., RUCZZINSKI I., VAIDYA D., YANEK ??, QUYYUM A.A., PATEL R.S., ZAFARI A.M., VACCARIONO Y., HAUSER E.R., KRAUS W.E., BECKER L.C., BECKER D.M. — A common variant in the CDKN2 B gene on chromosonme 9p21 protects against coronary artery disease in Americans of African ancestry. *J. Hum. Genet.*, 2011 Mar., 56(3), 224-9 Epub 27 janvier 2011.

- [19] KEAVENEY B. — Genetic epidemiological studies of coronary heart disease. *Int. J. Epidemiol.*, 2002, 31 (4), 730-736.
- [20] SCHUNKERT H., KONIG I.R., KATHIVESAN S., REILLY M.P., ASSIMLES T.L., MOLSES H., PREUSS M., STEWARK A.F.R., BARBALIC M., SAMANI N.J. (for the cardiogram consortium) *et al.* — Large-scale association analysis identifies 13 new susceptibility loci for coronary artery disease. *Nat. Gen.*, 2011, 43 (4), 333-338. *Accès sur internet: <http://ukpmc-ae.ukl/articles/PMC4119261>*, 2011.
- [21] HELGADOTTIR A., THORLEIFSSON G. *et al.* — A common variant on chromosome 9p21 Affects the Risk of Myocardial infarction. *Sciences*, 316 (5830), 1491-1493, juin 2007.
- [22] THE IBC 50K CAD CONSORTIUM — A GENOME-WIDE ASSOCIATION STUDY IN EUROPEANS AND SOUTH ASIANS IDENTIFIES FIVE NEWS LOCI FOR CORONARY ARTERY DISEASE. *Nature Genetics*. Published on line: 06 march 2011 DOI: 10.1038/ng.784.
- [23] ERDMANN J., LINSEL P. — Nitschke, Heribert, Schunkert, genetic causes of myocardial infarction: new insights from Genome Wide Association studies, *Dtsch. Arztebi. Int.*, 2010 October. 107(40), 694-699 *Accès sur internet: 2010, october 8, doi .10.3238/arztebi 2010.0694.*

REMERCIEMENTS

L'auteur de l'article, fondateur et ancien directeur du centre de Recherches SSR de L'Université de Maurice reconnaît la participation aux recherches du personnel du Centre. Un mot particulier pour M^{mes} Meera Manraz, Asha Hoolooman, Lalita Poonyth, Sarojini Jankee, MM. Menon Murday, Ratnam Koteea, Rajen Ramasawmy, Fayeze Wahbe, M^{mes} Annick Hébé, Solange Lee Kwai Yan et Claude Guérot. Des remerciements aussi au personnel de l'Institut Pasteur de Lille et à l'équipe du Professeur P. Froguel de Lille dont Stéphane Francke, Corinne Lacquement, Cécile Lecour, Frédéric Leprêtre, Laetitia Corset, Saida Lachmidi, Christian Dina, Philippe Froguel. Le travail du centre de Recherches SSR de l'Université de Maurice a été financé par le Ministère de l'Éducation nationale de Maurice et a bénéficié du soutien des docteurs Uday S. Ramjuttun, Vinod Balgobin, Teman K Gunness, Prakash Doolub. The Non communicable disease survey fut coordonnée par le Dr. Hassam Gareeboo du Ministère de la Santé de l'île Maurice.

DISCUSSION

M. Yves GROSGOGEAT

Quel est le mécanisme probable de l'infarctus : athérome ou thrombose coronaire par trouble primaire de la coagulation ? La diaspora indienne se singularise-t-elle par un tableau d'infarctus clinique, électrique et angiographique spécifique ?

Le rôle de l'athérome est prépondérant. Les coronarographies effectuées à différents étapes de la maladie chez les mono-tronculaires aussi bien que chez les tri-tronculaires montrent un processus primaire d'athérome. Également dans l'infarctus aigu du myocarde, mais on observe aussi des infarctus avec un caillot qui se serait rapidement thrombolysé. Aucune étude prospective n'a été faite sur le rôle de trouble primaire de coagulation. Sur le plan clinique, il y a la présentation précoce dans la diaspora indienne de la maladie coronarienne souvent avant la cinquantaine avec l'angor d'effort classique,

souvent aussi par l'infarctus dans la quarantaine ou la cinquantaine avant même l'angine de poitrine, parfois avec l'ischémie indolore de dépistage systématique, parfois par la mort subite au premier infarctus. À l'angiographie ce qui caractérise la présentation dans la diaspora indienne à Maurice, c'est surtout l'intensité et la sévérité des lésions par rapport à l'âge et en comparaison avec les données angiographiques dans une population européenne d'âge comparable. Ainsi beaucoup de pathologies sont découvertes à travers un dépistage chez des malades avec un test d'effort positif.

M. René MORNEX

Quelle est la ration calorique quotidienne des sujets étudiés et quelle est la ration lipidique ? Je suppose que votre axe de prévention repose sur les glucides et le tabac ?

Oui il reposera sur les glucides et le tabac. Il y a un excédent calorique (21 %) avec 67 % de glucides. La consommation de cholestérol est de 145 mg par jour, ce qui est acceptable. Les graisses saturées contribuent 6 % des calories, les polyinsaturées 10 %, les mono insaturées 6,5 %. La consommation de graisse totale apporte 24 % des calories.

M. André VACHERON

La prévalence élevée de la maladie coronaire dans la diaspora indienne de l'île Maurice va souvent de pair avec celle du diabète, comme on l'observe dans la population du continent indien. Quelle est la diffusion de la maladie coronaire chez vos patients (mono, bi ou tritronculaire) ? La maladie artérielle athéroscléreuse atteint-elle également les carotides ?

Nous n'avons pas vu de différence par rapport aux européens sur la distribution des lésions. Oui, pour les carotides mais en l'absence de chirurgie de carotides très répandue, il y a probablement une sous-détection des atteintes carotidiennes.

M. Pierre GODEAU

Vous avez insisté sur la réussite d'une évaluation régionale des facteurs de risque, or dans vos constatations, bien que le tour de taille des mauriciens soit plus élevé que celui des témoins, il est de 0,94, si j'ai bien vu votre diapositive, ce qui reste très inférieur à 1,02 m considéré comme pathologique dans une population européenne masculine et marqueur du syndrome métabolique. Le morphotype des mauriciens est-il différent et les normes françaises inapplicables ?

Oui, les chiffres sont différents chez nos adultes de moins de quarante-cinq ans. Le tour de taille est plus élevé chez les malades avec IDM mais n'atteint pas régulièrement les chiffres européens ou américains. Il nous faut appliquer les normes selon le sexe et l'âge, le tour de taille augmentant avec l'âge chez les diabétiques mauriciens et les patients atteints d'un syndrome métabolique.

M. Jean-Luc de GENNES

En dehors de la mesure de la taille abdominale, vous n'avez pas parlé de la mesure de la masse corporelle. La fréquence de surpoids (> 25 kg/m²) ou d'obésité (> 30 kg/m²) est

importante à connaître. Pour les sorties de normalité des fractions lipidiques : CT, LDL-c, HDL-c, TC, l'usage des percentiles dans la population est important pour les « cut off-points » situés au 75^e ou au 85^e pour les « borderlines », et supérieur ou égal au 95^e par contrôle pour les obèses. Enfin pour le traitement préventif de vos infarctus myocardiques prématurés I à 45 ans, le dépistage doit être anticipé plus de vingt ans avant, chez les adolescents entre 16 et 20 ans. En effet Gill a bien montré que dans ces cas les lésions coronaires d'athérosclérose sont existantes et visibles dès les âges de 17-18 ans, et surtout qu'elles sont réversibles à ces âges, alors qu'elles ne le sont plus après l'âge de 25 ans.

Merci pour ces précisions. Chez les malades atteints d'IDM la masse corporelle était en kg/m² plus élevée que chez les témoins. Merci pour le conseil de commencer le dépistage des 17-18 ans. Un examen de dépistage en dernière année du lycée avec une mesure de glycémie post-prandiale serait en effet une mesure à intégrer dans un plan d'action pour la prévention. Je vous remercie pour ces commentaires. Le surpoids est plus important chez les malades ayant fait un IDM mais la différence au niveau du tour de taille est plus hautement significative.