

MINISTRE DE L'EDUCATION
NATIONALE



REPUBLIQUE DU MALI

UN PEUPLE – UN BUT – UNE FOI



**UNIVERSITES DES SCIENCES, DES TECHNIQUES
ET
DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO
FACULTES DE PHARMACIE**

Année Universitaire : 2018-2019

N°.....

Thèse

ASSOCIATION MUTATION G20210A DU GENE
FACTEUR II DE LA COAGULATION ET LE
RISQUE D'AVC ISCHEMIQUE : META-ANALYSE

Présentée et soutenue publiquement le 25/03/2019 devant le jury

De la faculté de pharmacie Par :

Mr. Alhassane Mariko

Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie

(Diplôme d'Etat)

Jury

Président : Pr. Cheick Oumar GUINTO

Membre : Dr Yaya KASSOGUE

Membre : Dr Adama Seydou SISSOKO

Directeur : Pr. Guimogo DOLO

Co-Directeur : Dr Brehima DIAKITE

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2018-2019

ADMINISTRATION

Doyen : Boubacar TRAORE, Professeur

Vice-doyen : Ababacar I. Maiga, Professeur

Secrétaire principal : M. Seydou COULIBALY, Administrateur Civil

Agent Comptable : M. Famalé DIONSAN, Contrôleur des Finances

LES PROFESSEURS HONORAIRES

N	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Boucar Sidiki	Cissé	Toxicologie
2	Mahamadou	Cissé	Biologie
3	Daouda	Diallo	Chimie Générale et Minérale
4	Souleymane	Diallo	Bactériologie/Virologie
5	Kaourou	Doucouré	Physiologie
6	Boukassoum	Haidara	Législation
7	Moussa	Harama	Chimie Organique (décédé)
8	Gaoussou	Kanouté	Chimie Analytique
9	Alou A.	Keita	Galénique
10	Mamadou	Koné	Physiologie
11	Mamadou	Koumaré	Pharmacognosie
12	Bréhima	Koumaré	Bactériologie et Virologie
13	Abdourahamane S.	Maiga	Parasitologie
14	Elimane	Mariko	Pharmacologie

DER : SCIENCES BIOLOGIQUES ET MEDICALES

1. PROFESSEURS/DIRECTEURS DE RECHERCHES

N	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Ousmane	Koita	Biologie/Moléculaire
2	Mounirou	BABY	Hématologie
3	Bakary Mamadou	CISSE	Biochimie
4	Abdoulaye	DABO	Biologie/Parasitologie
5	Alassane	Dicko	Santé Publique
6	Amagana	Dolo	Parasitologie-Mycologie
7	Boubacar	TRAORE	Parasitologie-Mycologie

2. MAITRES DE CONFERENCES /MAITRES DE RECHERCHE

N	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Flabou	BOUGOUDOGO	Bactériologie-Virologie
2	Mahamadou	DIAKITE	Immunologie Généralistes
3	Abdoulaye	DJIMBE	Bactériologie-Virologie
4	Akory Ag	IKNANE	Santé Publique-Nutrition
5	Bourèma	KOURIBA	Immunologie Chef de DER
6	Ousmane	TOURE	Santé Publique/Santé Environnement

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGES DE RECHERCHE

N	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mohamed Ag	BARAIKA	Bactériologie
2	Charles	ARAMA	Immunologie
3	Seydou Sassou	COULIBALY	Biochimie Clinique
4	Djeneba Koumba	Diabitaou	Biologie Moléculaire
5	Laurent	Dembélé	Biotechnologie/Microbienne
6	Klétigui Kasimir	Dembélé	Biochimie Clinique
7	Seydina S.A.	DIAKITE	Immunologie
8	Yaya	Goita	Biochimie Clinique
9	Aldjouma	GUINDO	Hématologie
10	Ibrahima	GUINDO	Bactériologie-Virologie
11	Kassoum	KAYENTAO	Santé Publique-Bio statistique
12	Aminatou	Koné	Biologie Moléculaire
13	Birama apho	Ly	Santé Publique
14	Dinkorma	Ouologuem	Biologie Cellulaire
15	Issaka	SAGARA	Santé Publique-Bio statistique
16	Samba Adama	Sangaré	Bactériologie
17	Fanta	SANGHO	Santé Publique
18	Mahamadou S.	SISSOKO	Santé Publique-Bio statistique

4. ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE

N	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mamadou Lamine	Diarra	Botanique
2	Djénéba	COULIBALY	Nutrition/Diététique
3	Djibril Mamadou	COULIBALY	Biochimie Clinique
4	Souleymane	DAMA	Parasitologie Entomologie Médical
5	Issa	DIARRA	Immunologie
6	Fatou	DIAWARA	Epidémiologie
7	Merepen dit Agnès	GUINDO	Immunologie
8	Oumar	GUINDO	Epidémiologie
9	Falaye	KEITA	Santé Publique/Santé Environnement
10	N'Deye Lailah Nina	KOITE	Nutrition
11	Yacouba	MAIGA	Bio statistique
12	Amadou Birama	NIANGALY	Parasitologie-Mycologie
13	Oumar	SANGHO	Epidémiologie
14	Djakaridia	TRAORE	Hématologie

DER : SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEURS /DIRECTEURS DE RECHERCHES

N	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Drissa	DIALLO	Pharmacognosie
2	Saibou	MAIGA	Législation
3	Rokia	SANOGO	Pharmacognosie Chef de DER

2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRES DE RECHERCHES

N	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
-	NEANT	-	-

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGES DE RECHERCHES

N	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Loséni	BENGALY	Pharmacie Hospitalière
2	Bakary M.	Cissé	Galénique
3	Yaya	COULIBALY	Législation
4	Adiaratou	TOGOLA	Pharmacognosie
5	Issa	Coulibaly	Gestion
6	Balla F.	Coulibaly	Pharmacie Hospitalière
7	Hama Boubacar	Maiga	Galénique
8	Moussa	Sanogo	Gestion

3. ASSISTANTS/CHARGES DE RECHERCHES

N	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Seydou Lallaye	COULIBALY	Gestion Pharmaceutique
2	Antoine	DARA	Sciences Pharmaceutiques
3	Daouda Lassine	DEMBELE	Pharmacognosie
4	Adama	DENOU	Pharmacognosie
5	Mahamane	H AidARA	Pharmacognosie
6	Assitan	KALOGA	Législation
7	Sékou	DOUMBIA	Pharmacognosie
8	Ahmed	MAIGA	Législation
9	Aichata Ben Adam	MARIKO	Galénique
10	Aboubacar	SANGHO	Législation
11	Bourama	TRAORE	Législation
12	Karim	TRAORE	Sciences Pharmaceutique
13	Sylvestre	TRAORE	Gestion Pharmaceutique
14	Aminata Tièba	TRAORE	Pharmacie Hospitalière
15	Mohamed dit Sarmoye	TRAORE	Pharmacie Hospitalière

DER : SCIENCES DU MEDICAMENT

1. PROFESSEURS/DIRECTEURS DE RECHERCHE

N	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Ousmane	DOUMBIA	Pharmacie Chimique
2	Benoit Yaranga	Koumaré	Chimie Analytique
3	Ababacar I.	MAIGA	Toxicologie

2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRES DE RECHERCHE

N	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Sékou	BAH	Pharmacologie Chef DER

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGES DE RECHERCHE

N	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Dominique Patomo	ARAMA	Pharmacie Chimique
2	Ousmane	Dembele	Pharmacie Chimique
3	Mody	Cissé	Chimie Thérapeutique
4	Tidiane	DIALLO	Toxicologie
5	Hamadoun Abba	Touré	Bromatologie

4. ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE

N	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
----------	----------------	------------	-------------------

1	Mahamadou	BALLO	Pharmacologie
2	Dalaye Bernadette	COULIBALY	Chimie Analytique
3	Blaise	DACKOOU	Chimie Analytique
4	Fatoumata	DAOU	Pharmacologie
5	Ousmane	DEMBELE	Chimie Thérapeutique
6	Abdourahamane	DIARA	Toxicologie-Bromatologie
7	Aiguerou dit Abdoulaye	GUINDO	Pharmacologie
8	Madani	MARIKO	Chimie Analytique
9	Mohamed El Béchir	NACO	Chimie Analytique
10	Mahamadou	TANDIA	Chimie Analytique
11	Dougoutigui	TANGARA	Chimie Analytique

DER : SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS/DIRECTEURS DE RECHERCHE

N	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Moctar	DIALLO	Biologie Chef de DER
2	Cheick F.	TRAORE	Biologie/Entomologie
3	Mahamadou	TRAORE	Génétique

2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRES DE RECHERCHEF

N	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Lassana	DOUMBIA	Chimie Appliquée

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGES DE RECHERCHE

N	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Abdoulaye	KANTE	Anatomie
2	Boureima	KELLY	Physiologie Médicale

4. ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE

N	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Seydou Simbo	DIAKITE	Chimie Organique
2	Modibo	DIALLO	Génétique
3	Moussa	KONE	Chimie Organique
4	Massiriba	KONE	Biologie-Entomologie

CHARGES DE COURS (VACATAIRES)

N	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Cheick Oumar	BAGAYOKO	Informatique
2	Babou	BAH	Anatomie
3	Abdourahamane	COULIBALY	Anthropologie Médicale
4	Souleymane	COULIBALY	Psychologie de la Santé
5	Bouba	DIARRA	Bactériologie
7	Modibo	DIARRA	Nutrition
8	Moussa I.	DIARRA	Biophysique

9	Babacar	DIOP	Chimie
10	Atimé	DJIMBE	Bromatologie
11	Yaya	KANE	Galénique
12	Boubacar	KANTE	Galénique
13	Aboubakary	MAIGA	Chimie Organique
14	Massambou	SACKO	SCMP/SIM
15	Modibo	SANGARE	Anglais
16	Sidi Boula	SISSOKO	Histologie-Embryologie
17	Mme Fatoumata	SOKONA	Hygiène du Milieu
18	Fana	TANGARA	Mathématique
19	Abdel Kader	TRAORE	Pathologie Médicale
20	Boubacar	ZIBEIROU	Physique

Dédicace

Je dédie ce travail à :

Allah le tout puissant, le clément, le miséricordieux jamais je ne cesserai de te louer et de te remercier pour tous tes bienfaits et continue toujours d'éclairer notre chemin dans la droiture et l'honneur.

Mon père, Mamadou Lamine Laurent Mariko homme exemplaire et père toujours là quand il le faut, tes règles morales et de conduites m'ont permis de forger un caractère de gagnant toujours dans le respect de l'autre. Merci de m'avoir poussé vers les études et d'avoir toujours tout fait pour que nous soignons mes frères ma sœur et moi dans les meilleures conditions pour qu'on puisse donner le meilleur de nous-même. Merci de nous avoir donné toutes les armes nécessaires pour affronter la vie et j'espère que ce travail saura te rendre fière et te prouver que ta rigueur dans mon éducation a porté ses fruits. Que le tout puissant Allah te garde encore de longues années à nos côtés et nous donne la force de toujours prendre soin de toi amen.

Ma mère, Nana Boncano Cissé mère dévoué et aimante, aucuns mots ne saurait décrire ma reconnaissance, seule le tout puissant saura te récompenser de tous les efforts fournise pour tes enfants et ta famille. Merci pour toutes tes bénédictions, ton soutien inconditionnel, ta présence et ton amour. Merci d'avoir fait de moi l'homme que je suis aujourd'hui. Ce modeste travail est pour moi un moyen de te rendre fière et te montrer que toutes ces années passées à m'écouter réciter mes leçons et à me donner des conseils n'auront pas été vaines. Qu'Allah te donne longue et heureuse vie et donne la force à tes enfants de toujours prendre soin de toi comme tu l'as toujours fait pour nous amen.

Mes petits frères et ma petite sœur Amidou Mariko, Oumou Pauline Mariko et Tidiane Mariko, merci pour le soutient et l'amour. Entre frères et sœurs la vie n'est pas toujours simple mais je ne pouvais espérer meilleurs compagnons de vie. Que Dieu vous bénissent et nous garde toujours aussi unis amen.

Ma fiancé Adiaratou Dembélé merci pour ton soutien inconditionnel et ton amour qui me redonne force et courage. Que le tout puissant bénisse notre union de tous ses bienfaits et que ce travail soit le départ de tous nos projets d'avenir.

Mes grands-mères Fatoumata Gologo et feu Oumou Pauline Diop mes souvenirs avec vous ne sont qu'amour et tendresse merci pour votre présence, votre amour, votre soutien et confiance. Avec ce travail j'espère vous rendre fière de votre petit mari. Mamie Fatoumata que Dieu te gardent encore de longues années avec nous dans la santé et le bonheur, et à feu mamie Pauline Diop que le tout puissant t'accueil dans son paradis éternel amen.

Mes grands-pères feu Alhassane Kola Cissé, feu Amidou Mariko et feu Mery Sangaré même si la vie a voulu que nous passions peu de temps ensemble et pour feu Alhassane Kola Cissé que je n'ai malheureusement pas connue sachez que vous êtes dans nos cœurs à jamais et j'espère vous rendre fières aussi avec mon modeste travail. Que Dieu vous ouvre les portes de son paradis éternel et continuer à veiller sur nous amen.

Mes tontons, mes tantes, mes cousins et cousines merci pour tout votre soutient et vos encouragements qui m'ont toujours accompagné. Ce travail est aussi un moyen pour moi de vous exprimer toute ma reconnaissance et ma gratitude.

Mes chers amis et compagnons de route aucun mot ne saurait décrire ma joie d'avoir croisé vos routes respectives. Pour toutes ces choses que nous avons vécues ensemble les moments de joie, d'euphorie, de doutes, de réussite, d'échec... merci pour tous ces moments. Avec vous j'ai vécu les meilleurs moments de ma vie, que Dieu vous accorde joie santé réussite et bonheur qu'il nous guide toujours sur le bon chemin et unis à jamais.

REMERCIEMENTS

A l'Université des Sciences des Techniques des Technologies de Bamako (USTTB) d'avoir financé ce présent travail, et de tous les efforts fournis pour l'avancé de la recherche au Mali.

Au Doyen de la Faculté de médecine et d'odontostomatologie le Pr Seydou Doumbia nous ne saurons trouver les mots justes pour vous remercier de votre implication dans notre projet. Merci d'avoir mis à notre disposition vos ressources pour l'élaboration correcte de ce travail.

A tous les enseignants de la Faculté de Pharmacie et de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie

Merci pour la qualité de la formation

A mon Professeur Guimogo Dolo cher maître vos qualités humaines font de vous une référence parmi vos semblables et un modèle à suivre. Votre disponibilité constante et vos soutiens ne m'ont jamais fait défaut. Trouvez dans ce travail l'expression de ma profonde reconnaissance.

Au Dr Sangaré Modibo merci pour votre simplicité, votre implication, vos conseils et directives pour l'élaboration de ce travail.

Au Dr Coulibaly Yaya merci pour tout le soutien durant tout mon cursus universitaire. Vos conseils et directives m'ont toujours été d'un grand secours.

A mon co-directeur Dr Diakité Brehima :

Je n'ai pas les mots justes pour vous remercier de la qualité de l'encadrement, pour votre disponibilité et vos conseils.

A toute la promotion feu Albert Dembélé

Merci chers condisciples pour votre soutien et présence.

A tout le personnel du laboratoire Sandoz

A tout le personnel de la pharmacie Kati Place

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

Professeur Cheick Oumar GUINTO

- **Professeur titulaire des Universités en Neurologie ;**
- **Responsable de l'enseignement de la neurologie à la FMOS ;**
- **Coordinateur du DES de Neurologie ;**
- **Praticien hospitalier au CHU du Point G ;**
- **Chef de Service de Neurologie au CHU du Point G ;**
- **Président de la Société de Neurologie du Mali ;**
- **Membre de la Société Malienne de Neurosciences ;**
- **Membre du Consortium *Human Heredity and Health in Africa* (H3Africa).**

Honorable maître,

Nous sommes très honorés que vous ayez accepté de présider ce jury malgré vos multiples occupations.

Votre sens aigu du devoir d'assurer une formation de qualité à vos élèves, votre simplicité et votre disponibilité sont des valeurs qui font de vous un grand homme de science apprécié de tous.

Au moment de juger ce travail, recevez cher maître notre sincère reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Professeur Guimogo Dolo

- **PhD en entomologie-parasitologie médicale ;**
- **Responsable de l'enseignement de la génétique à la FMOS, Chef de l'unité biologie moléculaire du MRTC ;**
- **Membre du Comité Sahélien des Pesticides, Membre du Comité « *Vector Control Working Group* » (VCWG) de Roll Back Malaria, Consultant du Programme Santé de « *Earth Institut* » de l'Université de Columbia ;**
- **Assistant technique des PNLP en Afrique de l'Ouest et du Centre et consultant du ministère de la Santé du Mali ;**
- **Expert du paludisme avec les PNLP et les villages du millénaire en Afrique de l'Ouest et du Centre.**

Honorable maître,

L'honneur que vous nous faites en acceptant d'être le directeur de cette thèse est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde reconnaissance.

Votre gentillesse extrême, vos qualités humaines et professionnelles ainsi que votre disponibilité nous inspirent une grande admiration et un profond respect.

Veillez trouver ici, cher maître, l'expression de notre gratitude et votre grande estime.

A NOTRE MAITRE ET CO-DIRECTEUR DE THESE :

Dr DIAKITE Bréhima

- **Enseignant-chercheur**
- **PhD en Génétique et Pathologie Moléculaire**
- **DU en Conseil Génétique et Diagnostic des maladies génétiques**
- **Membre du comité scientifique de l'organisation africaine pour la recherche et la formation sur le cancer (AORTIC)**
- **Lauréat de Harvard, Boston University, and University of New Mexico (HBNU)**
- **Lauréat 2019 *Catalyser project of Northwestern university* de la recherche génétique et épigénétique sur le cancer du sein au Mali**
- **Maître Assistant en Génétique et Pathologie Moléculaire à la FMOS**

Cher maître,

La codirection de cette thèse par vous, fut pour moi un grand honneur et même une fierté. Tout au long de ce travail, nous n'avons pas manqué d'appréhender et d'admirer votre sens du travail bien accompli. Trouvez ici, cher maître, l'expression de notre profonde reconnaissance

A NOTRE MAITRE ET MEMBRE DU JURY :

Dr KASSOGUE Yaya

- **Enseignant-chercheur ;**
- **PhD en Génétique et Pathologie Moléculaire**
- **Maître Assistant en Génétique et Pathologie Moléculaire à la FMOS;**
- **Lauréat du prix de thèse Pharo 2009, Marseille, France**
- **Investigateur principal du projet « Etude de la pharmacogénétique des ARVs au Mali, Afrique de l'Ouest »**

Cher maître,

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de siéger dans ce jury, malgré vos nombreuses occupations. La clarté de votre enseignement, votre simplicité et votre sens élevé du devoir ont forcé notre admiration. Veuillez accepter l'expression de notre profonde gratitude.

À notre Maître et membre du jury

Dr Adama Seydou SISSOKO

- Spécialiste en Neurophysiologie
- Maître assistant en Neurologie à la FMOS
- Praticien hospitalier au CHU du Point-G
- Membre de la Société de Neurologie du Mali
- Membre de la Société Malienne de Neurosciences

Cher maître,

Par votre sagesse, vous êtes considérés comme une personne ressource. Le choix porté sur vous pour juger ce travail n'est pas fortuit, vous nous faites honneur.

Votre abord facile et votre simplicité sont des atouts qui nous ont fascinés et dont nous avons bénéficié au cours de notre travail.

Trouvez ici l'expression de nos sincères remerciements.

TABLES DES TABLEAUX

Tableau I : Caractéristique des études cas-témoins sélectionnées dans la méta-analyse.....	17
Tableau II : Distribution de l'hétérozygote muté GA du gène FII avec le risque de survenue de l'AVCI.....	18
Tableau III: Distribution de l'homozygote muté AA du gène FII avec le risque de survenue de l'AVCI.....	20
Tableau IV : test d'hétérogénéité pour la mutation homozygote AA et hétérozygote GA...	21

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Le système vasculaire cérébrale.....	4
Figure 2 : L'AVC ischémique : arrestation du débit sanguin cérébral par rétrécissement et blocage d'une artère cérébrale ; L'AVC hémorragique : rupture du vaisseau sanguin dans l'espace intracérébrale.....	5
Figure 3 : Le taux de mortalité par AVC selon la répartition géographique.....	6
Figure 6 : Les différentes étiologies de l'AVCI.....	7
Figure 7 : Les différentes étapes du développement de la forme thrombotique et embolique de l'AVCI.....	7
Figure 8 : Cascades de la coagulation sanguine.....	13
Figure 9 : <i>Forest plots</i> établissant le lien entre la mutation hétérozygote GA du gène FII et la survenue de l'AVCI.....	19
Figure 10 : <i>Forest plots</i> établissant le lien entre la mutation homozygote AA du gène FII et la survenue de l'AVCI.....	21

Table des matières

DEDICASES

REMERCIEMENTS

TABLES DES ILLUSTRATIONS

1. INTRODUCTION.....	18
2. OBJECTIFS.....	20
3. GENERALITES.....	21
3.1. Vascularisation cérébrale.....	21
3.2. Accidents vasculaires cérébraux.....	22
3.3. Accident vasculaire cérébral ischémique.....	23
3.3.1. Epidémiologie.....	23
3.3.2. Classifications.....	24
3.3.2.1. Classification en fonction de l'évolution dans le temps.....	24
3.3.2.2. Classification en fonction de l'étiologie.....	24
3.3.3. Physiopathologie de l'ischémie cérébrale.....	25
3.3.4. Facteurs de risques de l'AVCI.....	25
3.3.4.1. Facteurs de risques non modifiables.....	26
3.3.4.1.1. L'âge et le sexe.....	26
3.3.4.1.2. Les antécédents familiaux.....	26
3.3.4.1.3. L'origine ethnique.....	26

3.3.4.1.4.	Facteurs génétiques.....	26
3.3.4.2.	Facteurs de risques modifiables.....	27
3.3.4.2.1.	Hypertension artérielle.....	27
3.3.4.2.2.	Maladies cardiaques.....	27
3.3.4.2.3.	Hyperlipidémie.....	27
3.3.4.2.4.	Diabète.....	27
3.3.4.2.5.	Tabac et alcool.....	27
3.3.4.2.6.	Sédentarité.....	28
3.3.4.2.7.	Statut socio-économique.....	28
3.3.5.	Génétique des AVCI.....	28
3.3.5.1.	Syndrome monogénique des AVCI.....	28
3.3.5.2.	Les études d'association génétique.....	29
3.3.5.3.	Les gènes de susceptibilité des AVCI.....	30
3.4.	Méta-analyse.....	31
3.4.1.	Définition :.....	31
3.4.2.	Historique.....	32
3.4.3.	Types de méta-analyse.....	32
3.4.4.	Les étapes de la méta-analyse.....	32
4.	METHODOLOGIE.....	33
4.1.	Revue de la littérature.....	33
4.2.	Critères de sélection des articles.....	33
4.3.	Analyses statistiques.....	34
5.	RESULTATS.....	34
5.1.	Caractéristique des études.....	34
5.2.	Etudes d'association génétique du gène FII avec la survenue de l'AVCI.....	35
5.2.1.	Hétérozygote muté GA du gène FII avec le risque de survenue de l'AVCI.....	35
5.2.2.	Homozygote muté AA du gène FII avec le risque de survenue de l'AVCI.....	37
5.2.3.	Analyse de l'hétérogénéité.....	39
6.	COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS.....	40
7.	CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS.....	42
7.1.	Conclusion.....	42
7.2.	Recommandations.....	42
8.	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	43

1. INTRODUCTION

L'accident vasculaire cérébral (AVC) se définit comme un déficit neurologique et/ou rétinien, d'installation brutale, d'origine vasculaire présumé et confirmé par la réalisation d'une imagerie cérébrale. (1). Il représente la première cause d'handicap non-traumatique, la deuxième cause de démence après la maladie d'Alzheimer et la troisième cause de mortalité après les tumeurs malignes et les maladies cardiovasculaires (2). Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS) en 2010, 17 millions de personnes ont eu un AVC et 6 millions en sont décédées. La Société Française Neuro-Vasculaire présente des chiffres de 155 000 nouveaux cas par an et près de 62 000 décès par an. Aux Etats Unis l'incidence est de 0,5 à 1 pour 100000 habitants (3). En Afrique subsaharienne, elle représente la troisième cause de mortalité et d'incapacité motrice dans les centres de neurologie (4), avec 45 % des hospitalisations dans les services de neurologie du CHU de Fann à Dakar (5) et 32,9% dans le service de neurologie du CHU campus de Lomé au Togo (6). Au Mali la fréquence hospitalière est de 13,54% avec une mortalité de 22,5% (7).

Il existe deux formes d'AVC : AVC ischémique (AVCI) et AVC hémorragique. La forme la plus fréquente est l'accident vasculaire cérébral ischémique (8). Elle représente 80% des AVC et est généralement causée par une thrombose des grandes ou petites artères, ou par une embolie empêchant la perfusion cérébrale au niveau du cerveau (9). Cette pathologie affecte les deux sexes à tout moment de la vie mais les sujets âgés (50 ans ou plus) sont beaucoup plus touchés que les sujets jeunes avec une prédominance masculine (10).

L'AVC est une maladie multifactorielle dont la survenue dépend des facteurs de risque modifiables et non modifiables. Les facteurs de risque modifiables de l'AVC comprennent l'hypertension artérielle, la dyslipidémie, le diabète, le tabagisme, etc...Les facteurs génétiques se confondent à des changements dans la séquence du matériel génétique au niveau des gènes dont l'expression est fortement impliquée dans le processus de coagulation. Ces changements connus sous le nom de variabilités génétiques peuvent être dus à des mutations délétères ou à des mutations non délétères appelées polymorphismes nucléotidiques simples (SNP). Les mutations délétères se traduisent par des troubles monogéniques sous le mode mendélien. Ces troubles sont rarement associés aux maladies cardiovasculaires telles que l'AVC, mais lorsqu'ils surviennent la pénétrance est forte.

Cependant, ces SNP peuvent augmenter le risque de la maladie quand les facteurs de risque modifiables sont présents chez un sujet donné, d'où la notion d'association génétique. Les données issues du projet du séquençage complet du génome humain ont permis la découverte de centaines de SNP appelés gènes candidats (impliqués dans la survenue de plusieurs maladies multifactorielles telles que le cancer du sein, les leucémies, le cancer colorectal, le diabète, l'AVC etc...) Toutes fois, l'implication de la génétique dans la prédisposition ou la susceptibilité à l'AVC est bien établie. De ce fait, plusieurs études neurogénomiques ont été conduites pour examiner l'influence des biomarqueurs sur la survenue de l'AVC. Parmi ces gènes on trouve le gène facteur II de la coagulation découvert en 1996 par l'équipe de Poort (11).

Ce gène code pour une protéine (la prothrombine) qui est le précurseur de la thrombine, une sérine protéase impliquée dans le processus de la coagulation. La dysrégulation de cette glycoprotéine peut entraîner une perturbation de l'hémostase favorisant ainsi une augmentation de l'agrégation des plaquettes et la formation de thrombus.

Plusieurs polymorphismes ont été identifiés sur le gène FII de la coagulation mais le polymorphisme le plus fréquemment étudié est la mutation G20210A de la prothrombine ou FII G20210A à cause de son impact sur le système de la coagulation.

C'est une mutation ponctuelle qui substitue une adénine à une guanine au niveau du nucléotide 20210. Plusieurs études d'association ont été réalisées à travers le monde entre ce polymorphisme et la survenue d'évènements d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques mais les résultats sont contradictoires. Certains auteurs ont montré que cette mutation est associée avec le développement de l'AVCI (12–14). En revanche, d'autres auteurs ont trouvé un effet contraire (15,16). En Afrique très peu d'études ont abordé l'influence de ce gène dans le développement de l'AVCI. Néanmoins, nous pouvons citer le Maroc avec l'étude menée par Nadifi S et al 2012 (17). Cependant, à la lumière de notre lecture nous avons constaté qu'aucune étude n'a abordé la question au Mali. De ce fait, nous avons mené cette méta-analyse (revue systématique) pour évaluer l'association entre cette mutation du facteur II et le risque de l'AVC. Cette méta-analyse va certainement nous permettre de faire des recommandations auprès de notre communauté scientifique voire des autorités pour qu'elles puissent soutenir des études investiguant le gène FII G20210A, ce qui permettra d'améliorer la qualité de vie de nos patients.

2. OBJECTIFS

2.1. OBJECTIF GENERAL

Etudier l'association génétique entre la mutation FII G20210A et l'AVCI à travers une revue systématique.

2.2. OBJECTIFS SPECIFIQUES

- Caractériser les études sélectionnées dans la méta-analyse ;
- Comparer les fréquences génotypiques et alléliques issue des différentes études cas-témoins ;
- Déterminer la force de l'association entre l'AVC ischémique et la mutation FII G20210A

3. GENERALITES

3.1. Vascularisation cérébrale

Le cerveau est la partie la plus développée et la plus complexe du corps humains dont la masse représente 2% de celle du corps. Il reçoit 15% du débit cardiaque et consomme environs 20% des apports en oxygène (O₂) (18). A cette fin, une vascularisation cérébrale efficace est nécessaire pour assurer les apports en O₂ et en nutriments, pour maintenir et rétablir les gradients ioniques via la production de l'adénosine triphosphate (ATP) et ainsi pour éliminer les déchets du métabolisme (19).

D'un point de vue anatomique, la vascularisation cérébrale est assurée par les artères carotides internes et vertébrales (20). Ces artères s'unissent par leurs branches anastomosées pour former un cercle anastomotique appelé « polygone de Willis » (figure 1). Ce système permet d'ajuster de façon rapide et efficace les flux sanguins régionaux et contribue aussi à protéger le cerveau en situation pathologique telles que l'ischémie, l'hypoxie... (21).

La perfusion cérébrale est terminale, c'est-à-dire que l'occlusion d'une artère induit une ischémie dans le territoire qu'elle irrigue. Les signes cliniques observés sont en fonction de la topographie de l'irrigation (20).

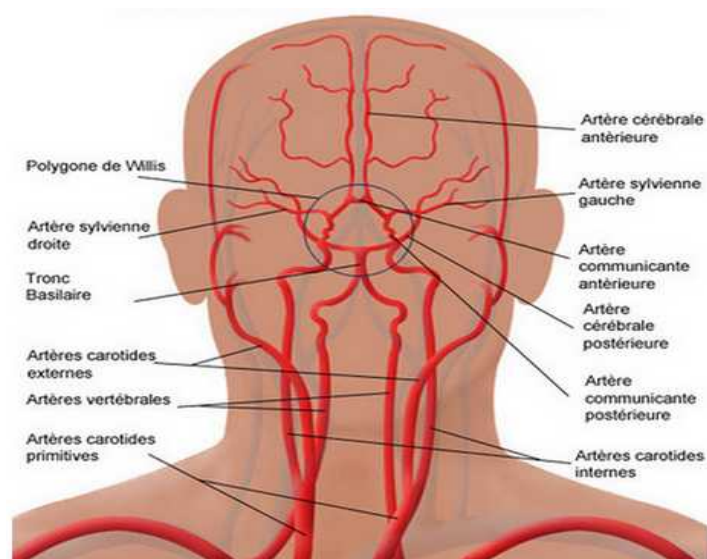


Figure 1: Le système vasculaire cérébral (22)

3.2. Accidents vasculaires cérébraux

L'accident vasculaire cérébral est une perturbation de la perfusion du cerveau. Nous avons deux principaux mécanismes : ischémique ou hémorragique (figure 2). Ces deux formes d'AVC présentent certaines similitudes mais elles diffèrent dans l'ensemble pour ce qui est de l'étiologie et de la physiopathologie (8).

L'AVC hémorragique est causé par la rupture d'une artère ou d'une artériole cérébrale, parfois au niveau d'un petit anévrisme (23). Il représente 20% des AVC et se caractérise par une extravasation du sang dans le cerveau. Tandis que l'AVC ischémique est la forme la plus fréquente (80%) et se caractérise par une occlusion vasculaire et une hypoperfusion cérébrale importante (8).

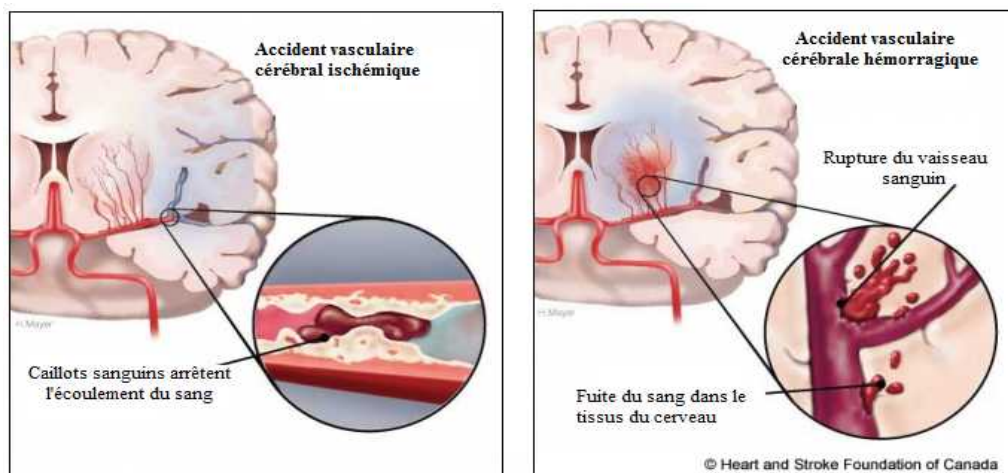


Figure 2: L'AVC ischémique : arrestation du débit sanguin cérébral par rétrécissement et blocage d'une artère cérébrale ; L'AVC hémorragique : rupture du vaisseau sanguin dans l'espace intracérébrale (9)

3.3. Accident vasculaire cérébral ischémique

3.3.1. Epidémiologie

Des disparités importantes d'incidence existent selon les différentes populations. La population asiatique et la population noire présentent des taux d'incidence élevés d'AVCI par rapport aux autres du monde (24). Environ 94% de décès dans le monde par accident vasculaire cérébral surviennent dans les pays à revenu faible ou moyen (2).

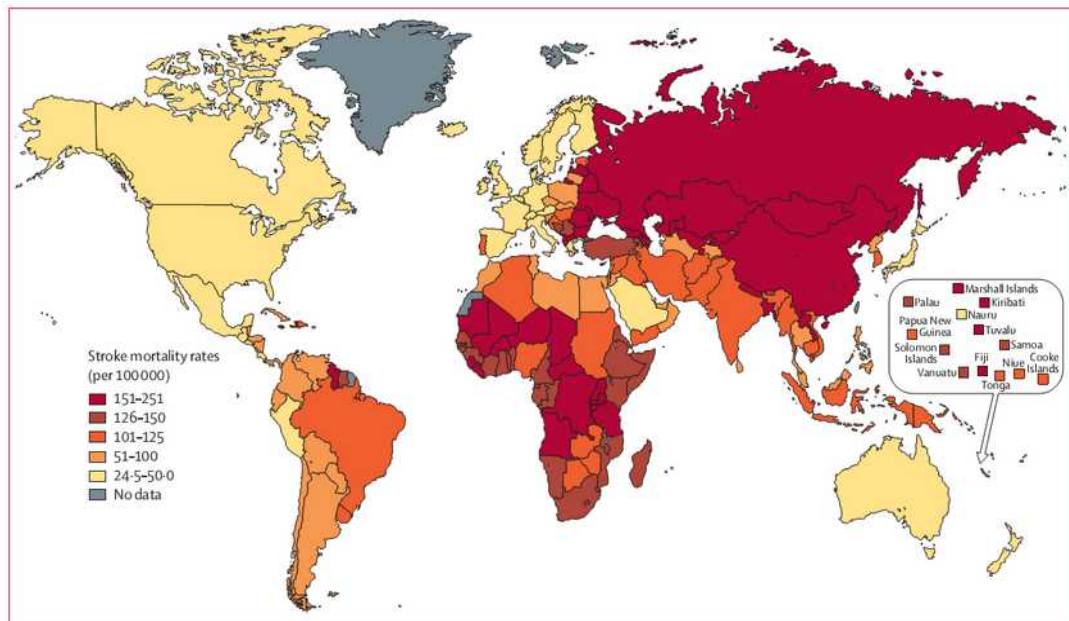


Figure 3: Le taux de mortalité par AVC selon la répartition géographique (2)

3.3.2. Classifications

3.3.2.1. Classification en fonction de l'évolution dans le temps

Les AVCI sont souvent classés selon le profil évolutif de la pathologie, la topographie lésionnelle et leur évolution dans le temps (8) :

- **AVC ischémique transitoire (AIT):** dysfonctionnement temporaire de la perfusion cérébrale dans une région bien délimitée du cerveau, elle ne dure que de quelques secondes à quelques minutes.
- **AVC ischémique rapidement régressif :** déficit neurologique comme l'AIT, mais il dure plus de 24 heures et disparaissent en 3 à 5 jours.
- **AVC ischémique constitué :** défaillance neurologique qui persiste au-delà de 5 jours avec une agression hypoxique d'une partie du cerveau.

3.3.2.2. Classification en fonction de l'étiologie

L'AVCI a plusieurs origines étiologiques (figure 6). Il est généralement causé par une thrombose des grosses / petites artères ou par une embolie, empêchant la perfusion cérébrale. Ces deux formes, thrombotique et embolique, représentent respectivement 45% et 20 % des AVCI (9). La classification des différents types d'AVC repose sur celle de TOAST (*trial of ORG 10172 in acute Stroke treatment*).

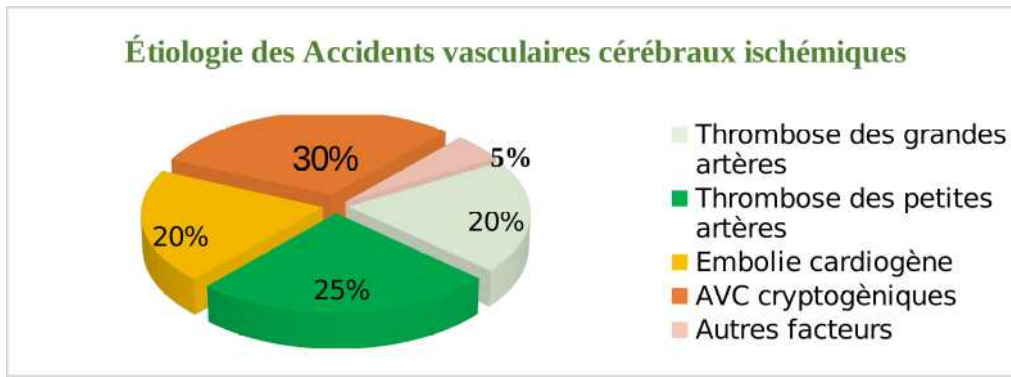


Figure 6: les différentes étiologies de l'AVCI (9)

Le mécanisme du développement de ces deux formes majeures est assez complexe. On peut les schématiser en 4 stades (figure 7).

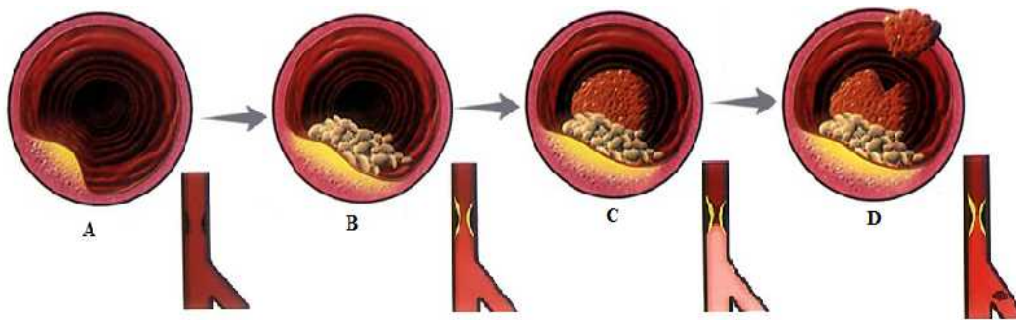


Figure 7 : les différentes étapes du développement de la forme thrombotique et embolique de l'AVCI (9)

La forme thrombotique commence tout d'abord par la formation de la plaque d'athérome dans la paroi de l'artère cérébrale par accumulation de lipides et de tissu fibreux. Cette plaque fait saillie à l'intérieure de l'artère, engendrant des turbulences au flux sanguin, ce qui va encore favoriser son développement (figure 7 A). Au fil du temps, cette plaque va devenir de plus en plus dure et calcifiée. Au début, on a une obstruction importante de la lumière artérielle (figure 7B) ensuite entraîne une obstruction complète de l'artère via la formation du thrombus (figure 7C). Des fragments peuvent s'en détacher et ainsi libérés, vont obstruer les petites artères pour se rendre au cerveau sous la forme d'embolie cérébrale (figure 7D) entraînant l'ischémie des tissus en aval (9).

3.3.3. Physiopathologie de l'ischémie cérébrale

Après l'accident vasculaire cérébral, le débit sanguin cérébral tombe à moins de 25 ml/100g/min. Cela active la cascade ischémique qui aboutit à des lésions cellulaires accompagnées par l'œdème cérébral cytotoxique (25).

3.3.4. Facteurs de risques de l'AVCI

L'AVCI est une maladie multifactorielle et polygénique qui résulte d'interactions gène-gène et gène-environnement (26). Les gènes de susceptibilité putatifs, les facteurs environnementaux et cliniques sont considérés de nos jours comme important dans la survenue de cette pathologie (27). L'identification de ces facteurs de risque est une cible de recherche importante pour une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques de la maladie et aussi pour moduler des stratégies préventives et des traitements appropriés (28).

De nombreux travaux épidémiologiques ont permis de mettre en évidence un certain nombre de facteurs de risque de l'AVCI classés en deux catégories : modifiables et non modifiables.

3.3.4.1. Facteurs de risques non modifiables

3.3.4.1.1. L'âge et le sexe

L'âge est le facteur de risque majeur des accidents vasculaires ischémiques (29). L'incidence de cette maladie est relativement élevée chez les patients d'âge moyen entre 45 à 64 ans (28). Il se multiplie par 2 à chaque décennie après l'âge de 55 ans chez les hommes que chez les femmes (30).

Les différences entre les femmes et les hommes en matière d'AVC sont de plus en plus reconnues. Cliniquement, il existe une légère prédominance masculine de cette affection (24). L'incidence chez les hommes étant de 25% supérieur à celle observée chez les femmes (29). Ceci pourrait être expliqué par l'effet neuroprotecteur de l'œstrogène. Ce dernier est un vasodilatateur qui améliore à la fois l'angiogenèse et la neurogenèse après les dommages ischémiques. Il peut également exercer une action anti-inflammatoire par l'inhibition du facteur nucléaire NF- κ B, un facteur de transcription qui régule l'expression de nombreuses molécules pro-inflammatoires. Les études cliniques ont signalé que le taux faible de la testostérone circulante est associé à l'incidence plus élevée des AVCI chez les hommes âgés (30).

3.3.4.1.2. Les antécédents familiaux

Les antécédents familiaux des AVCI constituent un facteur de risque mis en évidence dans les études prospectives (24). Il apparaît que ces antécédents familiaux augmentent le risque de cette maladie de 2 à 3 fois chez leurs descendants (31). L'étude de Framingham basée sur

des informations obtenues à travers 3 générations a montré qu'une histoire paternelle d'AVC était associée à un risque relatif de 2,4 et une histoire maternelle avec un risque de 1,4 (32).

3.3.4.1.3. L'origine ethnique

L'origine ethnique est un facteur complexe, puisqu'il existe de nombreuses différences génétiques et environnementales entre les différents groupes raciaux et ethniques (2). De nos jours, tous ces facteurs sont considérés comme importants dans la prédisposition à développer l'AVCI (33).

3.3.4.1.4. Facteurs génétiques

La base génétique de l'AVCI est multifactorielle et polygénique (38). Chaque gène confère un petit risque relatif. L'effet synergique de ces gènes augmente le risque de la maladie d'une manière additive ou multiplicative. Ces facteurs de risque génétiques regroupent plusieurs gènes candidats qui pourraient influencer le risque de survenue de l'AVCI. Ils modulent ces effets en affectant l'hémostase (facteur V-Leiden et fibrinogène), le système rénine-angiotensine (enzyme de conversion de l'angiotensine, angiotensinogène), la production d'oxyde nitrique (eNOS), le métabolisme d'homocystéine (5,10-méthylène tétrahydrofolate réductase, cystathionine b-réductase), le métabolisme des lipides (lipoprotéine lipase, apolipoprotéines E, B, A-I et A-V) (25). Dans cette étude l'accent sera mis sur le gène FII de la coagulation comme étant un facteur de risque génétique de l'AVCI.

3.3.4.2. Facteurs de risques modifiables

3.3.4.2.1. Hypertension artérielle

C'est un facteur de risque majeur, au-delà de 160 mmHg de pression artérielle systolique (PAS) et/ou 95 mmHg de pression artérielle diastolique (PAD), le risque relatif de l'AVCI est d'environ 4. Une étude réalisée sur 47 000 patients a prouvé qu'un abaissement de 5-6 mmHg de la PAD et 10-12 mmHg de la PAS diminuait de 38% le risque d'AVCI (34). La prévalence de ce facteur de risque varie selon la race ethnique et les variations géographiques (28).

3.3.4.2.2. Maladies cardiaques

Les affections cardiaques sont parmi les principales causes d'augmentation de risque de l'AVCI (24). Ils y figurent les maladies coronariennes, l'athérosclérose, l'infarctus du

myocarde, l'insuffisance cardiaque, les anomalies valvulaires, l'hypertrophie ventriculaire, etc. (35).

3.3.4.2.3. Hyperlipidémie

Une alimentation riche en cholestérol, en graisses saturées et pauvre en fruits, légumes et poissons augmente le taux des triglycérides (TG) plasmatiques, du cholestérol total et du cholestérol lipoprotéine de basse densité (LDL-c) (35). Nombreuses études ont démontré que le trouble métabolique tel que l'hypertriglycéridémie est positivement associée à un risque accru des maladies cardio et cérébro-vasculaires (36). Ceci est confirmé par les traitements hypocholestérolémiants qui montrent une réduction du risque de l'AVCI (24).

3.3.4.2.4. Diabète

Les troubles de l'équilibre glucidique constituent un facteur de risque de l'accident cérébro-vasculaire ischémique (35). Il existe un effet propre du diabète, pour lequel le risque relatif de survenue de cette pathologie se situe entre 2 et 5. Le diabète contribue au vieillissement prématuré des artères et accélère le processus d'athérosclérose. Cette situation augmente le risque d'obstruction des vaisseaux sanguins cérébraux (28).

3.3.4.2.5. Tabac et alcool

Il existe une relation dose – effet entre la consommation du tabac et le risque d'AVCI (24). En effet, le tabac peut agir par différents mécanismes, y compris la cytotoxicité endothéliale, l'action mitogène, l'activation plaquettaire, l'hyperviscosité sanguine et la baisse du taux du HDL-c sanguin (37). Une méta-analyse de 32 études a montré que le risque relatif d'AVCI au tabagisme est de 1,51 à 2 (29).

Par ailleurs, la consommation excessive et régulière de l'alcool tend à accroître 3 fois le risque d'AVCI (29) par augmentation de la pression artérielle, la coagulation sanguine, les troubles du rythme cardiaque et la diminution du débit sanguin cérébral (35).

3.3.4.2.6. Sédentarité

La Chaire Internationale sur le risque Cardiométabolique dont le combat est l'adoption de modes de vies plus sains, a montré après l'analyse des méta-analyses en 2012 que le comportement sédentaire constitue un facteur prédisposant aux AVCI, alors que l'activité physique diminue ce risque (24). Une méta-analyse de 23 études a noté que les sujets peu actifs ont un risque d'AVCI de 27% par rapport aux sujets très actifs (35).

3.3.4.2.7. Statut socio-économique

Le faible niveau socio-économique constitue un facteur de risque aux AVCI (24). Dans les pays à faible revenu, la différence dans l'utilisation des structures de soutien social, les systèmes de soins de santé ainsi l'accès aux connaissances et aux ressources peuvent affecter le risque de cette pathologie (35).

3.3.5. Génétique des AVCI

L'AVC est rarement une manifestation de la mutation d'un seul gène. Beaucoup plus souvent il s'agit d'une maladie multifactorielle, et des preuves de plus en plus croissantes suggèrent que la prédisposition génétique est également importante pour des AVC apparemment «sporadiques». L'évidence d'une prédisposition génétique comme facteur de risque de l'AVCI provient des données des études, bien que pas toujours entièrement cohérentes (39).

3.3.5.1. Syndrome monogénique des AVCI

Plusieurs maladies monogéniques (Cadasil, drépanocytose...) peuvent causer des AVC des grosses artères et de petits vaisseaux. Dans l'ensemble, elles sont responsables d'une très faible proportion de ces AVC, probablement 1% (40), et devraient principalement être prises en compte lorsque l'AVC se produit chez des personnes de jeune âge ayant peu ou pas d'exposition aux facteurs de risque vasculaires classiques. Les mécanismes par lesquels ces troubles monogéniques conduisent à l'accident vasculaire cérébral sont variés. Elles sont transmises dans un schéma classique mendélien comme des maladies autosomiques récessives, dominantes, ou liées à l'X (41) plus particulièrement chez des patients jeunes sans facteurs de risque connus (42).

3.3.5.2. Les études d'association génétique

Les études d'association sont généralement effectuées en vue de détecter ou de confirmer si des variants génétiques augmentent la susceptibilité à développer un caractère particulier. Ces études exigent deux groupes d'individus, l'un affichant le caractère d'intérêt (les cas) et l'autre non (les contrôles). Ces études sont souvent appliquées lorsque la variation génétique (SNP) est étudiée avec les maladies complexes. Il est souvent constaté que ces associations sont difficiles à reproduire et ceci est confirmé par les différents résultats contradictoires issus des différentes études d'association génétique à travers le monde (43,44). L'utilisation des études d'association peut être également très efficace pour mettre en évidence des effets restreints sur le risque de développer l'affection ou des interactions entre les facteurs étudiés (génétiques ou environnementaux). De plus, les études d'association sont plus puissantes que

les études de liaison quand l'effet du gène est plus modeste, comme c'est le cas avec des maladies complexes (45).

Ces études consistent à évaluer des associations statistiques entre les allèles d'un locus génique et un phénotype donné. Pour cela, on étudie la fréquence d'un polymorphisme génétique dans des échantillons de population composée de sujets non apparentés : un échantillon de sujets présentant le phénotype étudié (par exemple, une maladie) et un échantillon de sujets ne présentant pas le phénotype. Un test du chi-deux permet de tester la différence entre les effectifs génotypiques observés dans les deux groupes et ceux attendus sous l'hypothèse d'une indépendance entre la maladie et le polymorphisme étudié (46). On peut également rechercher une association entre le polymorphisme et des variables quantitatives comme, par exemple, la quantité d'homocystéine ou de prothrombine présente dans le sang. L'association est alors recherchée par une analyse de variance comparant les moyennes du phénotype étudié entre les groupes de génotypes.

La sur- ou la sous-représentation statistiquement significative d'un allèle particulier dans l'un des deux groupes comparés suggère l'association de cet allèle avec la maladie. La force de l'association est alors estimée par le calcul de l'odds-ratio (OR) défini comme le rapport entre la proportion de sujets porteurs de l'allèle à risque chez les cas et la proportion de sujets porteurs de l'allèle à risque chez les témoins. Les calculs d'OR sont réalisés par des modèles de régression logistique ajustés sur les facteurs de risque conventionnels. Cet OR illustre l'augmentation ($OR > 1$) ou la diminution ($OR < 1$) du risque de survenue de la maladie chez les sujets porteurs de l'allèle rare par rapport aux sujets non porteurs. Il est important que les deux groupes se ressemblent dans tous les aspects en dehors de la caractéristique étudiée. Si les groupes, par exemple, proviennent de différentes régions géographiques, il y a un risque de trouver des différences génétiques entre les groupes étudiés, qui n'a rien à voir avec le caractère étudié, mais un reflet de la différence géographique. Une mauvaise sélection de groupes d'études est un phénomène dénommé la stratification de population (47). Il est donc important de porter une attention particulière lors de la sélection des témoins. L'appariement des cas et des témoins selon l'âge, le sexe, la région géographique et l'origine ethnique est le plus souvent conseillé.

3.3.5.3. Les gènes de susceptibilité des AVCI

Le nombre des polymorphismes de gènes candidats dans les maladies cardiovasculaires, qui sont soit publiés ou à l'étude est élevé. Les données sur des gènes candidats impliqués dans le développement des maladies cardio-vasculaires sont disponibles sur GeneCanvas qui inventorie plusieurs polymorphismes dans 167 gènes (<http://genecanvas.idf.inserm.fr/infusions/genecanvas/Genes/GenesList.php>) ; Avril 2010). Plusieurs polymorphismes de ces gènes, ont fait l'objet des études d'association dans les maladies cardiovasculaires. La majorité de ces études semblait se focaliser plus sur l'infarctus du myocarde que l'accident vasculaire cérébral. Le gène FII de la coagulation fait partie des gènes candidats associées à l'AVCI.

- **Mutation G20210A du gène codant la prothrombine**

La prothrombine est une glycoprotéine de 72 KD à chaîne unique, synthétisée dans le foie en présence de vitamine K. La prothrombine est le précurseur de la thrombine, une sérine protéase impliquée dans le processus de thrombose. Elle est transformée en thrombine par la prothrombinase, complexe formée des facteurs Xa, Va, des phospholipides et de calcium. La thrombine transforme le fibrinogène en fibrine et exerce un grand nombre d'autres fonctions régulatrices. Le gène de la prothrombine est localisé sur le chromosome 11, près du centromère, en position 11p11- q12 (48). Il s'étend sur environ 21 Kb organisé en 14 exons, séparés par 13 introns (49). Découverte par l'équipe de Poort en 1996, la mutation G20210A de la prothrombine ou facteur II (FII G20210A) est une mutation ponctuelle de type transition qui substitue une adénine à une guanine au niveau du nucléotide 20210 (G20210A), dans la région 3' non transcrite du gène. La mutation est transmise sous un mode autosomique dominant avec un modèle d'héritabilité évalué à 1,30% (50). Cette mutation est associée à un risque accru de maladie thromboembolique veineuse (MTEV) et à des concentrations plasmatiques élevées de prothrombine (11).

La mutation FII G20210A est considérée comme étant la seconde cause (en termes de fréquence) d'anomalie héréditaire prédisposant à un risque de MTEV. Dans la majorité des cas, ce polymorphisme est trouvé à l'état hétérozygote chez 4 à 8 % des individus ayant eu un premier épisode de thrombose veineuse. Le risque relatif est estimé de 2 à 7 fois plus élevé chez les porteurs (51). Les formes homozygotes dont les fréquences attendues estimées à 0.014 %-0.0025 % sont rarement observées (11). Le risque associé à l'homozygotie est actuellement inconnu. Le mécanisme de l'hypercoagulabilité serait dû à une augmentation de la formation de thrombine. En revanche, la littérature disponible concernant le rôle du variant

G20210A du gène de la prothrombine dans la pathogenèse de l'AVC ischémique a donné des résultats contradictoires.

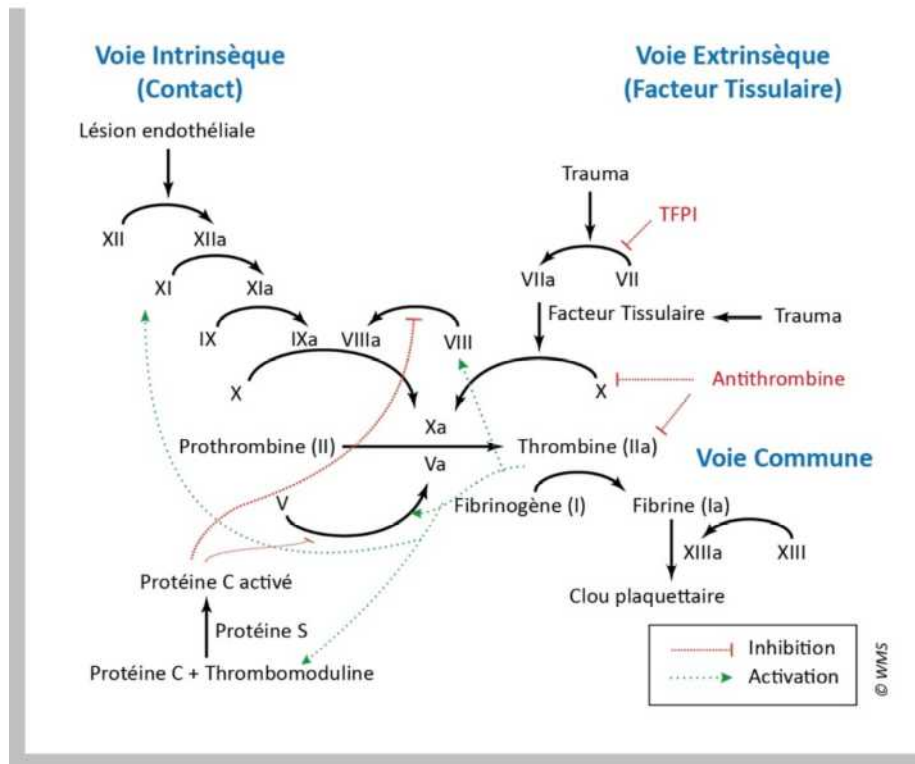


Figure 8 cascades de la coagulation sanguine

3.4. Méta-analyse

3.4.1. Définition :

Une méta-analyse est une démarche scientifique combinant les résultats d'une série d'études indépendantes sur un problème donné, selon un protocole reproductible. La méta-analyse permet une analyse plus précise des données par l'augmentation du nombre de cas étudiés et de tirer une conclusion globale.

La méta-analyse fait partie des méthodes d'analyse dite secondaires en ce sens qu'elle s'appuie sur la ré-exploitation de données existantes. Pour certains, les enjeux sont de produire des connaissances nouvelles en prenant appui sur des connaissances existantes réduisant le temps et le coût de la recherche (52); pour d'autres, les enjeux portent plus sur une réinterprétation voire un contrôle des connaissances existantes (53). En outre la méta-analyse dans le cadre des études d'association est une technique de filtrage scientifique permettant de faire converger les résultats des différentes études déjà effectuées.

3.4.2. Historique

La première méta-analyse fut effectuée en 1904 par Karl Pearson (54) afin d'essayer de surmonter le problème de puissance statistique réduite dans les études d'échantillons de petites tailles.

Il faut attendre 1955 pour voir l'édition de la première méta-analyse d'un traitement médical par Henry K. Beecher (55) et le début de sa large utilisation dans les études cliniques. Dans les années 1970, à partir des travaux de Glass, Schmidt et Hunter, des techniques analytiques plus sophistiquées voient le jour.

La méta-analyse quantitative est largement utilisée en médecine pour l'interprétation globale d'études cliniques parfois contradictoires. Elle permet aussi de détecter les biais de méthode des études analysées.

3.4.3. Types de méta-analyse

Il est possible de distinguer les méta-analyses selon deux critères :

- en fonction du type de variable : quantitative (agrégation d'études quantitatives) ou qualitative (agrégation d'études qualitatives)
- en fonction du matériel traité : sur données résumées (informations globales sur un ensemble d'individus) ou sur données individuelles (par individu).

3.4.4. Les étapes de la méta-analyse

- Identifier une question de recherche
- Etablir les critères d'inclusion/exclusion des articles
- Recueil des articles
- Contrôle de qualité
- Saisie des données
- Analyse statistique
- Vérification de l'hétérogénéité
- Analyses secondaires
- Rédaction de l'article

4. METHODOLOGIE

4.1. Revue de la littérature

Dans le cadre de la présente étude, une revue systématique de la littérature électronique disponible (Pubmed, Google Scholar, Elsevier, Springer) a été conduite d'octobre 2018 à décembre 2018. Nous avons ensuite procédé à l'identification des études qui établissent une relation entre la mutation du facteur II (prothrombine G20210A) et la survenue d'un AVC ischémique. Pour ce faire nous avons utilisé les mots clés tels que : « AVC ischémique », associé à « facteur II », « prothrombine », « prothrombine G20210A », ou encore associé à « mutation » ou « génétique ».

4.2. Critères de sélection des articles

Les articles complets, portant sur des études cas-témoins établissant le lien entre la mutation du facteur II et la survenue de l'AVC ischémique, les articles dans lesquels la distribution des génotypes était en équilibre de Hardy Weinberg ont été considéré comme acceptables pour l'inclusion dans la méta-analyse.

4.3. Analyses statistiques

Nous avons commencé par évaluer si les articles sélectionnés répondaient à l'équilibre de Hardy Weinberg. L'Odds Ratio (OR) avec un intervalle de confiance 95% (CI à 95%) a été utilisé pour évaluer la force de l'association entre la mutation G20210A et la survenue de l'AVCI. Nous avons conduit l'analyse sur deux mutations (hétérozygote AG et homozygote AA). Les valeurs de I^2 (inconsistance) et de P ont été utilisées pour vérifier l'hétérogénéité des études. En cas d'hétérogénéité $I^2 > 50\%$ et $p\text{-value} < 0.05$ nous avons adopté l'effet aléatoire comme référence pour l'interprétation des résultats ; dans le cas contraire ($I^2 < 50\%$ et $p\text{-value} > 0.05$) l'effet fixe a été adopté. Les tests avec une valeur de $p < 0.05$ ont été considérés comme statistiquement significatives.

5. RESULTATS

5.1. Caractéristique des études

Les caractéristiques générales des études incluses dans la présente méta-analyse sont résumées dans le tableau 1.

Tableau I : Caractéristique des études cas-témoins sélectionnées dans la méta-analyse

Auteur et année	Population	Cas				Témoins				EHW
		N	GG	GA	AA	N	GG	GA	AA	
Ridker et al 1999(56)	USA	259	248	11	0	1774	1705	68	1	OUI
Baijia et al 2014(57)	USA	397	383	13	1	426	420	6	0	OUI
Margaglione et al 1999(58)	Italie	202	192	9	1	1036	993	43	0	OUI
De Stefano et al 1998(58)	Italie	72	64	6	2	198	193	5	0	OUI
Madonna et al 2002(14)	Italie	132	122	10	0	262	246	16	0	OUI
Lopaciuk et al 2001(59)	Allemagne	100	98	2	0	238	233	5	0	OUI
Hankey et al 2001(60)	Australie	219	211	8	0	205	2031	4	0	OUI
Pezzini et al 2005(61)	Italie	163	154	8	1	158	155	3	0	OUI
Gudrun et al 2000(62)	Allemagne	91	87	4	0	182	178	4	0	OUI

Saadatnia et al 2012(63)	Iran	22	22	0	0	54	53	1	0	OUI
Berge et al 2006(15)	Norvège	367	359	8	0	403	399	4	0	OUI
Reuner et al 1998(13)	Allemagne	131	128	3	0	354	346	8	0	OUI
Nowak-Gottl et al 1999(64)	Allemagne	148	139	9	0	296	292	4	0	OUI
Lalouschek et al 2005(65)	Autriche	96	91	5	0	96	91	5	0	OUI
Kenet et al 2000(66)	Israël	58	56	2	0	118	115	3	0	OUI
Martinelli et al 2006(67)	Italie	105	100	5	0	293	278	15	0	OUI
Bonduel et al 2003(68)	Argentine	44	44	0	0	102	101	1	0	OUI
Barreirinho et al 2003(69)	Portugal	21	19	2	0	115	114	1	0	OUI
Celiker et al 2009(70)	Turquie	162	141	20	1	285	257	28	0	OUI
Djordjevic et al 2008(71)	Serbie	26	24	2	0	50	47	3	0	OUI
Dragoni et al 2010(72)	Italie	34	32	2	0	120	118	2	0	OUI
Paluku et al 2013(16)	Maroc	91	80	11	0	182	172	10	0	OUI
Tatarsky et al 2010(12)	Ukraine	183	175	8	0	188	185	3	0	OUI
Beye et al 2017(73)	Allemagne	101	96	5	0	101	98	3	0	OUI
Lichy et al 2002(74)	Allemagne	432	416	16	0	362	357	5	0	OUI
Gomez et al 2001(75)	Pays-bas	49	44	5	0	87	83	4	0	OUI
Iniesta et al 1999(76)	Espagne	107	106	1	0	202	198	4	0	OUI
Supanc et al 2013(77)	Croatie	155	148	7	0	150	148	2	0	OUI

Nous avons identifié 28 articles à l'aide de nos critères de sélection pour cette méta-analyse. Les 28 articles étaient des études cas (N=3967) et témoins (N=8037). La distribution des génotypes du gène FII de la coagulation était en équilibre d'Hardy-Weinberg chez les témoins.

5.2. Etudes d'association génétique du gène FII avec la survenue de l'AVCI

5.2.1. Hétérozygote muté GA du gène FII avec le risque de survenue de l'AVCI

Tableau II : Distribution de l'hétérozygote muté GA du gène FII avec le risque de survenue de l'AVCI

Etudes	Cas	Témoins	Odds ratio	CI à 95%	p
Ridker et al 1999	11/259	68/1774	1,11	[0,58-2,13]	
Baijia et al 2014	13/397	6/426	2,37	[0,89-6,29]	
Margaglione et al 1999	9/202	43/1036	1,07	[0,52-2,25]	
De Stefano et al 1998	6/72	5/198	3,51	[1,04-11,88]	
Madonna et al 2002	10/132	16/262	1,26	[0,56-2,86]	

ASSOCIATION MUTATON G20210A DU GENE FACTEUR II DE LA COAGULATION ET LE RISQUE D'AVC
ISCHEMIQUE

Lopaciuk et al 2001	2/100	5/238	0,95	[0,18-4,99]	
Hankey et al 2001	8/219	4/205	1,91	[0,57-6,43]	
Pezzini et al 2005	8/163	3/158	2,67	[0,69-10,24]	
Gudrun et al 2000	4/91	4/182	2,05	[0,50-8,38]	
Saadatnia et all 202	0/22	1/54	0,79	[0,03-20,20]	
Berge et al 2006	8/367	4/403	2,22	[0,66 -7,44]	
Reuner et al 1998	3/131	8/354	1,01	[0,27-3,88]	
Nowak-Gottl et al 1999	9/148	4/296	4,73	[1,43-15,62]	
Lalouschek et al 2005	5/96	5/96	1,00	[0,28-3,57]	
Kenet et al 2000	2/58	3/118	1,37	[0,22-8,43]	
Martinelli et al 2006	5/105	15/293	0,93	[0,33-2,62]	
Bonduel et al 2003	0/44	1/102	0,76	[0,03-19,03]	
Barreirinho et al 2003	2/21	1/115	12,00	[1,04-138,94]	
Celiker et al 2009	20/162	28/285	1,29	[0,70-2,38]	
Djordjevic et al 2008	2/26	3/50	1,30	[0,20-8,34]	
Dragoni et al 2010	2/34	2/120	3,69	[0,50-27,21]	
Paluku et al 2013	11/91	10/182	2,37	[0,97-5,79]	
Tatarskyy et al 2010	8/183	3/188	2,82	[0,74-10,79]	
Beye et al 2017	5/101	3/101	1,70	[0,39-7,32]	
Lichy et al 2002	16/432	5/362	2,75	[0,99-7,57]	
Gomez et al 2001	5/49	4/87	2,36	[0,60-9,23]	
Iniesta et al 1999	1/107	4/202	0,47	[0,05- 4,23]	
Supanc et al 2013	7/155	2/150	3,50	[0,72-17,13]	
Total (effets fixes)	182/3967	260/8037	1,66	1,34-2,04]	<0,001
Total (effets aléatoires)	182/3967	260/8037	1,65	[1,33-2,05]	<0,001

A la lumière de nos résultats, nous avons constaté que l'hétérozygote GA du gène facteur II a été associé avec le risque de survenu de l'AVCI avec un OR=1,66 ; CI à 95%= [1,34-2,03].

De plus nous constatons que les sommes des OR de l'effet fixe et l'effet aléatoire sont pratiquement égales. Ce qui démontre la force de notre méta-analyse.

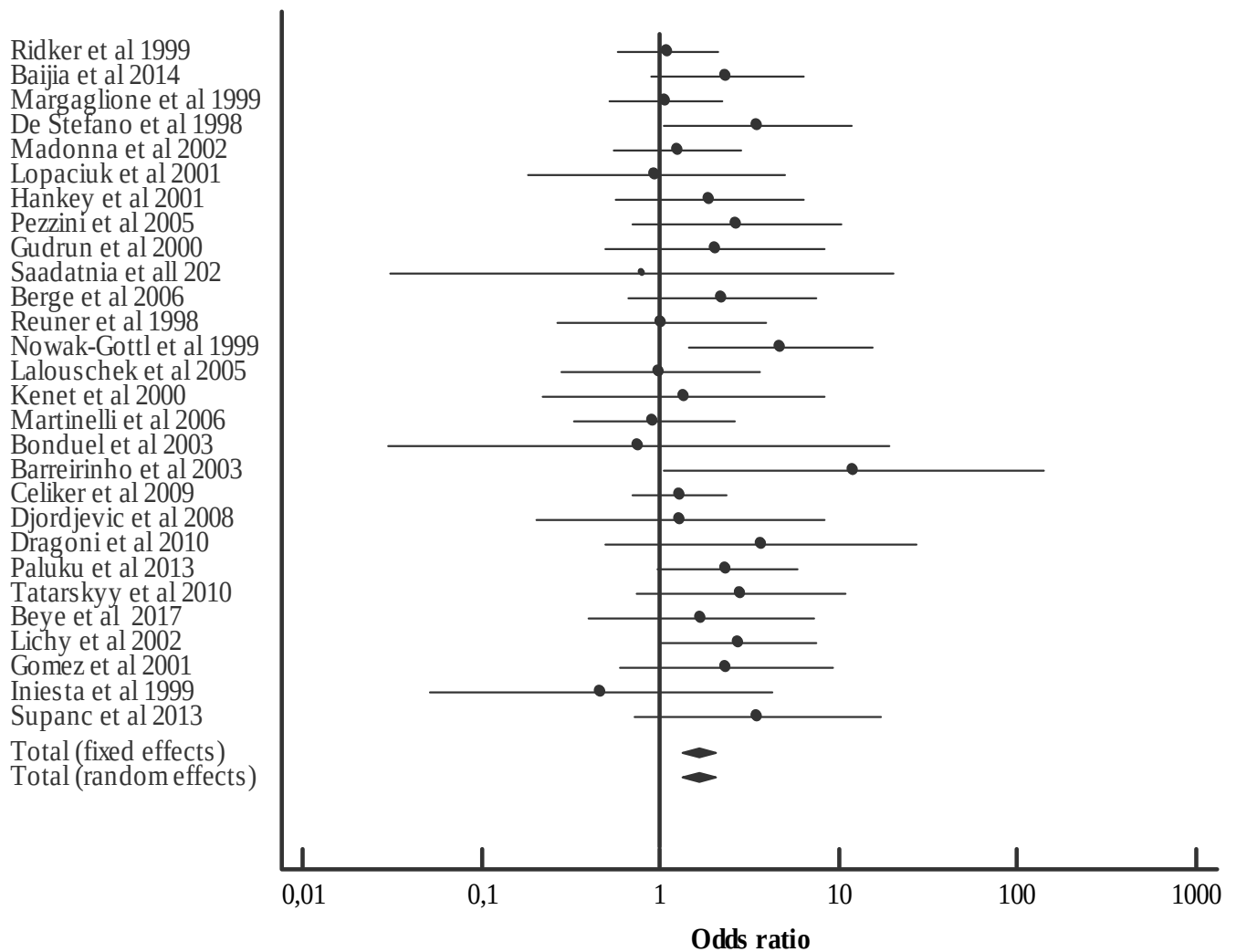


Figure 9 : Forest plots établissant le lien entre la mutation hétérozygote GA du gène FII et la survenue de l'AVCI

5.2.2. Homozygote muté AA du gène FII avec le risque de survenue de l'AVCI

Tableau III: Distribution de l'homozygote muté AA du gène FII avec le risque de survenue de l'AVCI

Auteurs et année	Cas	Témoins	Odds ratio	CI 95%	p
Ridker et al 1999	0/259	1/1774	2,28	[0,09-56,07]	
Baijia et al 2014	1/397	0/426	3,23	[0,13-79,45]	
Margaglione et al 1999	1/202	0/1036	15,43	[0,63-380,18]	
De Stefano et al 1998	2/72	0/198	14,07	[0,67-296,83]	
Madonna et al 2002	0/132	0/262	-		
Lopaciuk et al 2001	0/100	0/238	-		
Hankey et al 2001	0/219	0/205	-		
Pezzini et al 2005	1/163	0/158	2,93	[0,12-72,37]	
Gudrun et al 2000	0/91	0/182	-		
Saadatnia et all 202	0/22	0/54	-		
Berge et al 2006	0/367	0/403	-		
Reuner et al 1998	0/131	0/354	-		
Nowak-Gottl et al 1999	0/148	0/296	-		
Lalouschek et al 2005	0/96	0/96	-		
Kenet et al 2000	0/58	0/118	-		
Martinelli et al 2006	0/105	0/293	-		
Bonduel et al 2003	0/44	0/102	-		
Barreirinho et al 2003	0/21	0/115	-		
Celiker et al 2009	1/162	0/285	5,30	[0,22-130,95]	
Djordjevic et al 2008	0/26	0/50	-		
Dragoni et al 2010	0/34	0/120	-		
Paluku et al 2013	0/91	0/182	-		
Tatarskyy et al 2010	0/183	0/188	-		
Beye et al 2017	0/101	0/101	-		
Lichy et al 2002	0/432	0/362	-		
Gomez et al 2001	0/49	0/87	-		
Iniesta et al 1999	0/107	0/202	-		
Supanc et al 2013	0/155	0/150	-		
Total (effets fixes)	6/3967	1/8037	5,57	[1,56-19,79]	0,008
Total (effets aléatoires)	6/3967	1/8037	5,49	[1,50-20,08]	0,010

Une forte association a été observée entre l'homozygote muté AA et le risque de développement de l'AVCI avec OR= 5,6 ; CI à 95%= [1,57-19,79].

De plus nous constatons que les sommes des OR de l'effet fixe et l'effet aléatoire sont pratiquement égales ce qui démontre la force de notre méta-analyse.

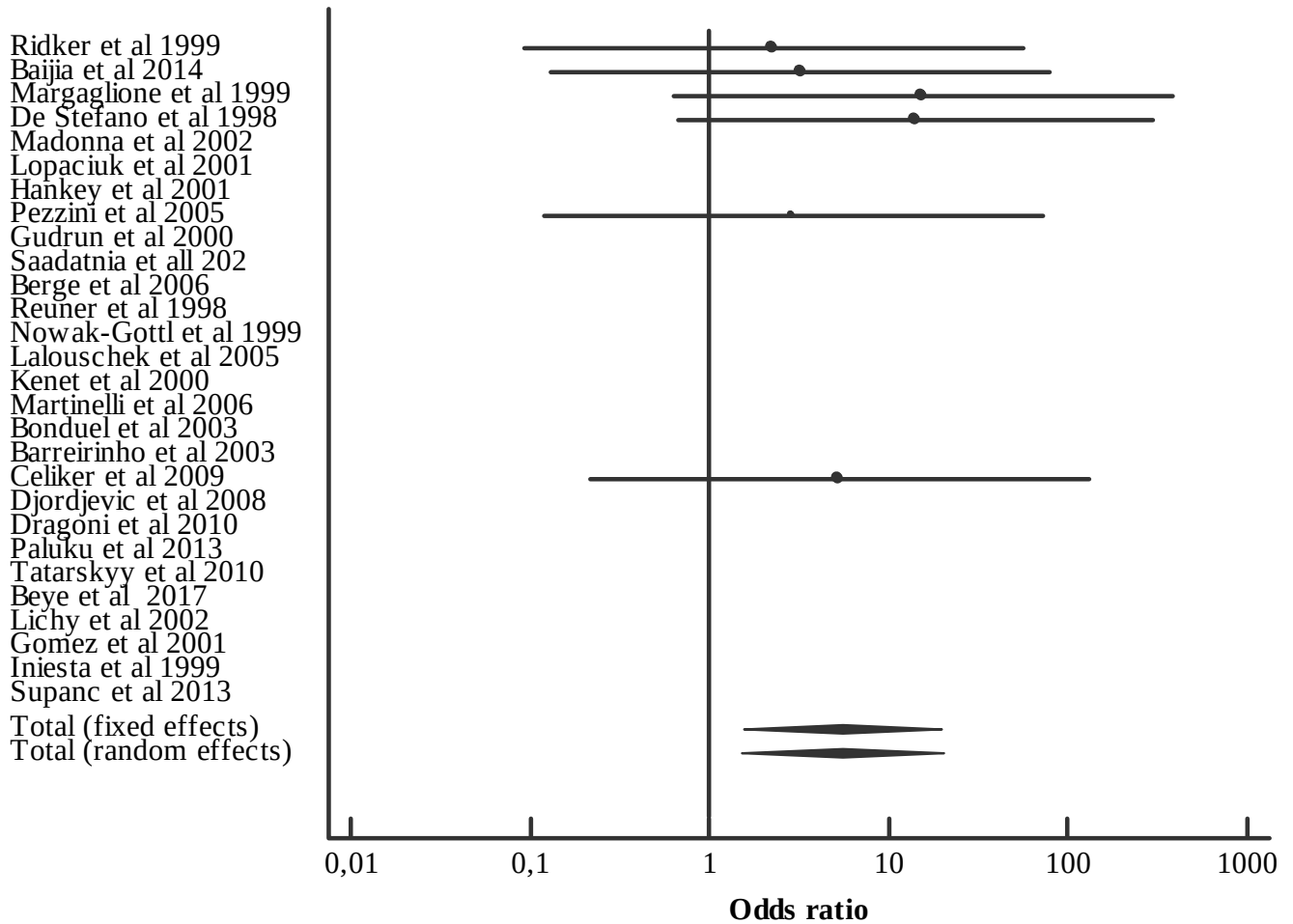


Figure 10 : *Forest plots* établissant le lien entre la mutation homozygote AA du gène FII et la survenue de l'AVCI

5.2.3. Analyse de l'hétérogénéité

Pour vérifier la stabilité des études incluses dans la méta-analyse ; nous avons évalué l'hétérogénéité. Ces résultats sont compilés dans le tableau IV.

Tableau IV : test d'hétérogénéité pour la mutation homozygote AA et hétérozygote GA

	Hétérozygote GA	Homozygote AA
Q	20,5442	1,3102

DF	27	5
Niveau de signification	P = 0,8072	P = 0,9339
I ² (inconsistance)	0,00 % [0,00 -23,70]	0,00 % [0,00-5,95]

Après l'élimination des études qui n'étaient pas en équilibre d'Hardy Weinberg, nous avons observé une absence d'hétérogénéité entre les études incluses dans la méta-analyse : Ce qui signifie que l'ajout ou la suppression d'une des études n'influence pas la valeur de la somme des OR des effets fixes.

6. COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS

Le présent travail a concerné 3967 cas d'AVCI et 8037 contrôles ou témoins. Nos résultats ont révélé une augmentation du risque de l'AVCI avec la mutation G20210A du gène du facteur II de la coagulation. Ce risque était 5 fois plus élevé lorsqu'il s'agit de l'homozygote AA du gène facteur II et environs 2 fois plus s'il s'agit de l'hétérozygote muté GA.

Les résultats de cette méta-analyse sont comparables avec ceux des travaux de Baijia et al 2014 (57) et de Kim et al 2003 (78) qui ont trouvé dans une méta-analyse que la mutation G20210A du gène facteur II était associé à un risque accru de l'AVCI avec des OR respectifs 5,9 et 1,32. Par ailleurs Tartarsky et al 2010 (12), Reuner et al 1998 (74) et De Stefano et al 1998 (14) ont également trouvé les mêmes effets.

Par contre, nos résultats ne concordent pas avec ceux obtenus par Celiker et al 2009 (70), Djordjevic et al 2008 (71) 2008, Martinelli et al 2006 (67) et Lopaciuk et al 2001 (59), qui ont trouvé une association négative entre la mutation G20210A du gène facteur II de la coagulation et la survenue de l'AVCI. Ces résultats contradictoires peuvent être dus à plusieurs facteurs tels que la faible taille de l'échantillonnage, le biais dans la sélection des échantillons ou la population d'étude.

La présente étude a permis de constater l'absence d'hétérogénéité entre les différentes études incluses dans la méta-analyse avec une inconstance $I^2 = 0,00\%$ pour les deux génotypes hétérozygote GA et homozygote AA et un $p > 0,05$ pour les deux génotypes respectivement 0,80 et 0,93. Ces résultats sont semblables avec ceux obtenus par Casas et al 2004 (50) qui ont également observé l'absence d'hétérogénéité entre les différentes études retenues dans la méta-analyse avec un p de 0,91. Par contre nos tests pour l'hétérogénéité ne concordent pas avec ceux obtenues par Baijia et al 2014 (57), Kim et al 2003 (78) avec un p-value

respectivement de 0,03 et 0,02, qui ont obtenu l'hétérogénéité entre les études incluses dans leur méta-analyse.

L'absence d'hétérogénéité entre les études de cette méta-analyse montre la stabilité la présente étude.

La mutation FII entraîne une hypercoagulabilité sanguine par défaut de la protéine de coagulation aboutissant à la formation de caillots qui peuvent être à l'origine de l'embolie des artères cérébrales pouvant aboutir à une ischémie. La recherche de cette mutation doit être effectuée dans les cas d'AVC ischémiques survenant chez les patients jeunes et dans les situations de récurrence pour que des mesures de prévention soient prises surtout en cas d'association avec les autres facteurs de risque tels que le tabagisme, l'HTA, l'obésité, l'alcoolisme, les antécédents familiaux de maladies cardio cérébraux vasculaires etc...

7. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

7.1. Conclusion

Les AVC constituent un problème de santé publique, leurs survenues sont presque toujours associées à des complications invalidantes telles que le handicap moteur, la dépression etc... Parfois on observe la récurrence de l'AVC malgré une recherche étiologique (cardiologique et métabolique). Ces troubles généralement font que le sujet au lieu d'être actif dans la société devient une charge. Par conséquent, il serait important d'identifier le profil génétique notamment du polymorphisme G20210A des individus ayant les facteurs de risques connus de la maladie afin que des mesures appropriées soient prises. Nous avons rapporté à partir des études publiées que la mutation G20210A du gène FII de la prothrombine est associée à l'augmentation du risque de la survenue de l'AVC ischémique. Outre les facteurs de risque cliniques classiques, la connaissance des mutations génétiques favorisant la maladie permettra aux porteurs de la mutation de prendre des précautions concernant leur mode de vie dans le but de diminuer au minimum le risque de survenue d'AVCI.

7.2. Recommandations

Au terme de notre étude, nos résultats nous permettent de formuler quelques recommandations qui peuvent être utiles dans la pratique médicale quotidienne :

- Entreprendre une étude de grande envergure sur la population malienne pour vérifier la force de cette association et une meilleure compréhension des facteurs de risque génétique ;
- Mettre en place des mesures de prévention plus strictes pour éviter la maladie lorsque la mutation a été détectée

- Rechercher systématiquement cette mutation chez les patients qui font des AVC récidivants ou survenant chez des patients jeunes.

8. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. prise en charge initiale des patients adultes atteints d'accident vasculaire cérébral: aspects médicaux. HAS.
2. Mukherjee D, Patil CG. Epidemiology and the Global Burden of Stroke. *World Neurosurg* ;76(6):S85–90.
3. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Thrombolytic Therapy for. *chest J.* 2004;3:126.
4. Mas J-L Zuber M. épidémiologie des accidents vasculaires cérébraux. *Neuroradiol.* 1993;20:80–101.
5. Thiam A, Sene- Diouf F, Diallo AK Aspects étiologiques des maladies neurologiques à Dakar (1986-1995). *Dakar Med* 2000; 45:167 72 17.
6. BALOGOUE A.A.K., GRUNITZKY ERIG G., ASSOGBA K., APTSE K., KOMBATE D., AMOUZOUVI D. Accident vasculaire cérébral chez le sujet jeune (15 à 45 ans) dans le service de neurologie campus de Lomé. *AJNS* 2008 ; 27(2): 44-51.
7. Gakou Y. Prise en charge des accidents vasculaires cérébraux en unité de soin intensifs à l'hôpital du Point G. thèse de médecine, FMPOS, Bamako, 01-M-78; 2001.
8. Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC): Collège des Enseignants de Médecine vasculaire et Chirurgie vasculaire. 2010.
9. Rink C, Khanna S. Significance of Brain Tissue Oxygenation and the Arachidonic

- Acid Cascade in Stroke. *Antioxid Redox Signal* [Internet]. 2011;14(10):1889–903.
10. Woolley AM, Kitchen S, Cooper P, Makris M. Thrombin generation assays are superior to traditional tests in assessing anticoagulation reversal in vitro. *Thromb Haemost* [Internet]. 2017;100(08):350–5.
 11. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A Common Genetic Variation in the 3'-Untranslated Region of the Prothrombin Gene Is Associated With Elevated Plasma Prothrombin Levels and an Increase in Venous Thrombosis.
 12. Tatarsky PF, Kucherenko AM, Kravchenko SA, Shulzenko D V., Kuznetsova SM, Livshits LA. Ischemic stroke in Ukrainian population: Possible involvement of the F2 G20210A, F5 G1691A and MTHFR C677T gene variants. *Biopolym Cell*. 2010;26:299–305.
 13. Reuner KH, Ruf A, Grau A, Rickmann H, Stolz E, Ju E. Cerebral Venous Thrombosis. *Am Hear Assoc*. 1998;10:1765–9.
 14. Stefano V De, Chiusolo P, Paciaroni K, Casorelli I, Rossi E, Molinari M, et al. Prothrombin G20210A Mutant Genotype Is a Risk Factor for Cerebrovascular Ischemic Disease in Young Patients. *Am Soc Hematol*. 1998;91(10):3562–5.
 15. Berge E, Bente K, Haug F, Sandset EC, Haugbro KK, Turkovic M, et al. The Factor V Leiden , Prothrombin Gene 20210GA , Methylenetetrahydrofolate Reductase 677CT and Platelet Glycoprotein IIIa 1565TC Mutations in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation. *Am Hear Assoc*. 2007;(0407):1069–71.
 16. They-They TP, Battas O, Slassi I, Rafai MA, Katumbay DT, Nadifi S. Prothrombin G20210A and factor V Leiden polymorphisms in stroke. *J Mol Neurosci*. 2013;46(2):210–6.
 17. Nadifi S, Hamzi K. Stroke, Epidemiological and Genetical Approach. *neurodegeneration*. 2012;24:362.
 18. Krause DN, Edvinsson L. Cerebral Blood Flow and Metabolism. 2001.
 19. Kristian P., Simon RP, Stenzel-Poore MP. Mechanisms of ischemic brain damage. *Neuropharmacology* [Internet]. 2008 Sep 1 ;55(3):310–8.

20. Alain Gendron P. Hypoxémie et inflammation systémique après ischémie cérébrale aiguë chez le rat Wistar. université de Montréal; 2004.
21. Philippe C. Réponse des cellules respiratoires à l'hypoxie intermittente. université Paris-EST école doctorale: science de la vie et de la santé; 2011.
22. Deplanque D, Gelé P, Pétrault O, Six I, Furman C, Bouly M, et al. Development/Plasticity/Repair Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Activation as a Mechanism of Preventive Neuroprotection Induced by Chronic Fenofibrate Treatment. *J Neurosci*. 2003;23:6264–71.
23. William G., Lisabeth LD, Gallery ME, Morgenstern LB. Survey of Emergency Physicians About Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *Ann Emerg Med*. 2005 Jul 1 ;46(1):56–60.
24. Albers GW, Amarenco P, Easton ; J Donald, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy for Ischemic Stroke.
25. Deb P, Sharma S, Hassan KM. Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: An overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis. *Pathophysiology*. 2010;17:197–218.
26. XiaoQiu Li, Su D, Zhang X, Zhang C. Association of apolipoprotein A5 gene promoter region – 1131T>C with risk of stroke in Han Chinese. *Eur J Intern Med*. 2011 Feb 1 ;22(1):99–102.
27. Pi Y, Yang Q-W, Gao C-Y, Fang C-Q, Wang J-Z, Li J-C. Association between paraoxonase 2 Ser311Cys polymorphism and ischemic stroke risk: a meta-analysis involving 5,008 subjects. *Mol Biol Rep*. 2012;39(5):5623–30.
28. Palm F, Urbanek C, Wolf J, Buggle F, Klemann T, Hennerici MG, et al. Etiology, Risk Factors and Sex Differences in Ischemic Stroke in the Ludwigshafen Stroke Study, a Population-Based Stroke Registry. *Cerebrovasc Dis*. 2012;33:69–75.
29. Bejot Y, Benatru I, Rouaud O, Fromont A, Besancenot JP, Moreau T, et al. Epidemiology of stroke in Europe: Geographic and environmental differences. *J Neurol Sci*. 2007 Nov 15;262(1–2):85–8.

30. Liu F, Benashski SE, Persky R, Xu Y, Li J, McCullough LD. Age-related changes in AMP-activated protein kinase after stroke. *Age (Omaha)*. 2012;34(1):157–68.
31. Baird AE, York N. Genetics and Genomics of Stroke Novel Approaches. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:245–53.
32. Kiely DK, Wolf PA, Cupples ; L Adrienne, Beiser AS, Myers RH. Familial Aggregation of Stroke The Framingham Study. *Stroke*. 1993;24(9):1366–71.
33. Brophy VH, Ro SK, Rhee BK, Lui L-Y, Lee JM, Umblas N, et al. Association of Phosphodiesterase 4D Polymorphisms With Ischemic Stroke in a US Population Stratified by Hypertension Status. *Stroke*. 2006;37(6):1385–90.
34. Woimant F, Vassel P. [Management of stroke in France. Results of 3 national surveys]. *Rev Neurol (Paris)*. 2003;159(5 Pt 1):543–51.
35. Ovbiagele B, Nguyen-Huynh MN. Stroke Epidemiology: Advancing Our Understanding of Disease Mechanism and Therapy. *Neurotherapeutics*. 2011;8(3):319.
36. Sharma V, Ryan RO, Forte TM. Apolipoprotein A-V dependent modulation of plasma triacylglycerol: A puzzlement. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Biol Lipids*. 2012 May 1;1821(5):795–9.
37. Bhat VM, Cole JW, Sorkin JD, Wozniak MA, Malarcher AM, Giles WH, et al. Dose-Response Relationship Between Cigarette Smoking and Risk of Ischemic Stroke in Young Women. *Stroke*. 2008;39(9):2439.
38. Bersano A, Ballabio E, Bresolin N, Candelise L. Genetic polymorphisms for the study of multifactorial stroke. *Hum Mutat*. 2008;29(6):776–95.
39. Meschia JF, Brown RD, Brott TG, Chukwudelunzu FE, Hardy J, Rich SS. The Siblings With Ischemic Stroke Study (SWISS) Protocol. *BMC Med Genet* 2002 31. 2002;3(1):1.
40. Leys D, Bandu L, Hénon H, Lucas C, Mounier-Vehier F, Rondepierre P, et al. Clinical outcome in 287 consecutive young adults (15 to 45 years) with ischemic stroke. *Neurology*. 2002;59(1).

41. Hassan A, Markus HS. Genetics and ischaemic stroke. *Brain*. 2000;123:1784–812.
42. Rolfs A, Martus P, Heuschmann PU, Grittner U, Holzhausen M, Tatlisumak T, et al. Protocol and Methodology of the Stroke in Young Fabry Patients (sifap1) Study: A Prospective Multicenter European Study of 5,024 Young Stroke Patients Aged 18-55 Years on behalf of the sifap1 TM Investigators. *Cerebrovasc Dis*. 2011;31:253–62.
43. Colhoun HM, McKeigue PM, Smith GD. Problems of reporting genetic associations with complex outcomes. *Lancet*. 2003 Mar 8;361(9360):865–72.
44. Little J, Bradley L, Bray MS, Clyne M, Dorman J, Ellsworth DL, et al. Reporting, Appraising, and Integrating Data on Genotype Prevalence and Gene-Disease Associations. *Am J Epidemiol*. 2002;156(4):300–10.
45. Risch N, Merikangas K. The Future of Genetic Studies of Complex Human Diseases. *Science (80-)*. 1996;273(5281).
46. Clayton D, Hills M. *Statistical Models in Epidemiology*. David Clayton and Michael Hills, Oxford University Press, Oxford, 1993. 1995;14(1):104–5.
47. Lewis CM. Genetic association studies: Design, analysis and interpretation. *Brief Bioinform*. 2002;3(2):146–53.
48. Baird DM, Royle NJ. Sequences from Higher Primates Orthologous to the Human Xp/Yp Telomere Junction Region Reveal Gross Rearrangements and High Levels of Divergence. *Hum Mol Genet*. 1997;6(13):2291–9.
49. Dejen S. Nucleotide sequence of the gene for human prothrombin. *Biochemistry* 1987 ; 26 : 6165-77.
50. Casas JP, Hingorani AD, Bautista LE, Sharma P. Meta-analysis of Genetic Studies in Ischemic Stroke: Thirty-two Genes Involving Approximately 18 000 Cases and 58 000 Controls. *Arch Neurol*. 2004;61(11):1652–61.
51. Moerloose P De, Reber G, Perrier A, Perneger T, Bounameaux H. Prevalence of factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in unselected patients with venous thromboembolism. *Br J Haematol*. 2000;110(1):125–9.

52. Angela Dale. Le role de l'analyse secondaire dans la recherche en science sociales. *société Contemp.* 1993;14(1):7–21.
53. Vincent Beaucher. Revue de trois publications portant sur l'analyse secondaire en recherche qualitative. 2009;28(1):149–57.
54. Karl Pearson. Report on Certain Enteric Fever Inoculation Statistics. *Br Med J.* 1904;2(2288):1243–6.
55. Henry K Beecher. the powerful placebo. *J Am Med Assoc.* 1955;159(17):1602–6.
56. Ridker PM, Hennekens CH, Miletich JP. G20210A mutation in prothrombin gene and risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in a large cohort of US men. *Circulation.* 1999;99(8):999–1004.
57. Jiang B, Ryan KA, Hamedani A, Cheng Y, Sparks MJ, Koontz D, et al. Prothrombin G20210A mutation is associated with young-onset stroke: The genetics of early-onset stroke study and meta-analysis. *Stroke.* 2014;45(4):961–7.
58. Maurizio M, Giovanna D, Nicola G, Vincenzo B, Domenico DL, E. G, et al. Inherited prothrombotic conditions and premature ischemic stroke: Sex difference in the association with factor V Leiden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19(7):1751–6.
59. Lopaciuk S, Czlcankawska A, Ph D, Mendel T, Ph D, Kuczynska-zardzewialy A, et al. Leiden , Prothrombin Gene G20210A Variant , and Reductase C677T Genotype in Methylenetetrahydrofolate. :346–50.
60. Graeme H, John.W E, F.M B. Inherited thrombophilia in ischemic stroke and its pathogenic subtypes. *Stroke.* 2001;32(8):1793–9.
61. Pezzini A, Grassi M, Zotto E Del, Archetti S, Spezi R, Vergani V, et al. Cumulative Effect of Predisposing Genotypes and Their Interaction With Modifiable Factors on the Risk of Ischemic Stroke in Young Adults. 2005;533–9.
62. Gunther G, Junker R, Stra R, Schobess R, Kurnik K, Kosch A, et al. Symptomatic ischemic stroke in full-term neonates Role of Acquired and Genetic Prothrombotic Risk Factors. *Stroke.* 2000;31:2437-2441.
63. Saadatnia M, Salehi M, Amini G, Seyyed N, Miri A. The impact of prothrombin

- (G20210A) gene mutation on stroke in youths. *ARYA Atherosclerosis Journal* 2012;8(1):9–11.
64. Nowak-go BU, Stra R, Heinecke A, Junker R, Koch H, Schuierer G, et al. Lipoprotein (a) and Genetic Polymorphisms of Clotting Factor V, Prothrombin, and Methylenetetrahydrofolate Reductase Are Risk Factors of Spontaneous Ischemic Stroke in Childhood. *The American Society of Hematology* 2018;94(11):3678–82.
 65. Lalouschek W, Zeiler K. The Prothrombin G20210A Mutation and Factor V Leiden Mutation in Patients With Cerebrovascular Disease. *The American Society of Hematology* 1998;704–6.
 66. Kenet G, Sadetzki S, Murad H, Martinowitz U, Rosenberg N, Gitel S, et al. Factor V Leiden and Antiphospholipid Antibodies Are Significant Risk Factors for Ischemic Stroke in Children. *Stroke*. 2000;31:1283-1288
 67. Martinelli I, Domenico S Di, Elena R. Oral contraceptive use, thrombophilia and their interaction in young women with ischemic stroke. *Haematologica* 2006; 91:844-847
 68. Bonduel M, Sciuccati G, Hepner M, Pieroni G, Torres AF, Mardaraz C, et al. Factor V Leiden and prothrombin gene G20210A mutation in children with cerebral thromboembolism. *Am J Hematol*. 2003;73(2):81–6.
 69. Barreirinho S, Ferro A, Santos M, Costa E. Inherited and Acquired Risk Factors and Their Combined Effects in Pediatric Stroke. *Pediatr Neurol*. 2003;28(3):178–83.
 70. Gulay C, Ufuk C, Verdi H, Ayse Y, Namik O, Fatma A. Prevalence of thrombophilic mutations and ACE i/d polymorphism in turkish ischemic stroke patients. *Clin Appl Thromb*. 2009;15(4):415–20.
 71. Djordjevic V, Stankovic M, Brankovic-Sreckovic V, Rakicevic L, Radojkovic D. Genetic risk factors for arterial ischemic stroke in children: A possible MTHFR and eNOS gene-gene interplay? *J Child Neurol*. 2009;24(7):823–7.
 72. Dragoni F, Chiarotti F, Rosano G, Simioni P, Tormene D, Mazzucconi MG, et al. Thrombophilic screening in young patients (< 40 years) with idiopathic ischemic stroke: A controlled study. *Thromb Res*. 2010;127(2):85–90.

73. Beye A, Pindur G. Clinical significance of factor V Leiden and prothrombin G20210A-mutations in cerebral venous thrombosis - comparison with arterial ischemic stroke. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2017;67(3-4):261-6.
74. Lichy C, Reuner KH, Bugge F, Litfin F, Rickmann H, Kunze A, et al. Prothrombin G20210A mutation, but not factor V Leiden, is a risk factor in patients with persistent foramen ovale and otherwise unexplained cerebral ischemia. *Cerebrovasc Dis.* 2003;16(1):83-7.
75. Gómez Garcia EB, Van Goor MPJ, Leebeek FWG, Brouwers GJ, Koudstaal PJ, Dippel DWJ. Elevated prothrombin is a risk factor for cerebral arterial ischemia in young adults. *Clin Neurol Neurosurg.* 2002;104(4):285-8.
76. Iniesta JA, Corral J, González-Conejero R, Rivera J, Vicente V. Prothrombotic genetic risk factors in patients with coexisting migraine and ischemic cerebrovascular disease. *Headache.* 1999;39(7):486-9.
77. Supanc V, Sonicki Z, Vukasovic I, Solter V V., Zavoreo I, Kes VB. The role of classic risk factors and prothrombotic factor gene mutations in ischemic stroke risk development in young and middle-aged individuals. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014;23(3):171-6.
78. Kim RJ, Becker RC. Association between factor V Leiden , prothrombin G20210A , and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations and events of the arterial circulatory system : A meta-analysis of published studies. *Am Heart J.* 2003;146(6):949-57.

SERMENT GALIEN



Je jure, en présence des maitres de la faculté, des conseils de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples ;

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non

seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ;
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels ;
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ;

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Je le jure



FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : Mariko

Prénom : Alhassane

Titre de thèse : Association mutation G20210A du gène
Facteur II de la coagulation et le risque d'AVC ischémique.

Année : 2018-2019

Ville : Bamako

Pays d'origine : Mali

Date de naissance : 26 octobre 1994

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la faculté de médecine, de pharmacie et d'odontostomatologie.

Secteur d'intérêt : Santé publique

Résumé :

Le but de notre étude était de vérifier l'association entre la mutation G20210A du gène facteur II de la coagulation sanguine et le risque de survenue de l'AVC ischémique. Pour se faire, nous avons mené une revue systématique de la littérature disponible à travers les divers sites disponibles (pubmed, google scholar, elsevier...).

Cette méthodologie nous a permis d'obtenir des résultats qui ont permis de vérifier l'association entre cette mutation et la survenue d'AVC ischémique. En effet nous avons vu que le risque est presque deux fois plus élevés chez les personnes porteuses de la mutation hétérozygote et presque six fois plus chez les personnes homozygote que chez une personne normale. L'absence d'hétérogénéité obtenue prouve la force et la stabilité de notre méta-analyse. De plus tous les articles inclus dans notre étude étaient en équilibre d'Hardy Weinberg.

Vue ces résultats, nous avons formulé des recommandations à l'endroit des autorités sanitaires ainsi qu'aux professionnels de santé pour améliorer la connaissance sur les bases génétiques de l'AVC ischémique et en même temps améliorer la pratique médicale quotidienne.

Mots clés : AVC ischémique, facteur II, mutation G20210A, méta-analyse.