

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique



Université des Frères Mentouri Constantine  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة  
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Biologie Animale

قسم بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master  
Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie  
Filière : Sciences Biologiques  
Spécialité : *Génétique*

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

---

Étude de l'association de facteurs du risque et de polymorphisme I/D de l'ECA et  
l'hypertension artérielle.

---

Présentée et soutenue par : -*Ourahmane Rima*

-*Yahiouche Nada Elouroude*

Le 23/09/2021

Jury d'évaluation :

Présidente : Pr CHELLAT Djalila -Prof - Université des Frères Mentouri, Constantine 1.

Encadreur : Dr GAHRZOULI Razika -MCA- Université des Frères Mentouri, Constantine 1.

Examinatrice : Dr ZIADA Hadia - MCB - Université des Frères Mentouri, Constantine 1.

Année universitaire  
2020-2021

---

## **Remerciement**

Nous remercions ALLAH le tout-puissant de nous avoir donné le courage, la volonté et la patience de mener à terme ce présent travail.



---

C'est avec un grand sentiment d'accomplissement que nous concluons cette étape très importante de notre vie, et qui n'a été possible que grâce à la contribution et au soutien de plusieurs personnes, auquel on tient à exprimer notre profonde gratitude.

Nous remercions profondément et sincèrement notre encadreur Madame **Gharzouli Razika** pour son professionnalisme, ses précieux conseils et pour son aide.

Nos sincères remerciements à madame **Chellat Djilila** d'avoir accepté de présider notre jury de soutenance. Nous remercions madame **Ziada Hadia** pour avoir accepté d'examiner notre travail et nous avoir fait honneur de siéger au jury de notre soutenance.

Nous tenons à remercier madame **Satta Dalila**, responsable de notre filière pour tous les efforts qu'elle a déployée pour réussir et mener à bien notre formation de génétique avec toute l'équipe de nos enseignants.

Nos remerciements s'adressent également à Monsieur : **Rezgoune Mohamed Larbi** pour les efforts fournis durant nos années d'études afin de nous apporter aide, conseils et orientation, ainsi que tous les professeurs de la promotion Master1 et Master2 génétique qui étaient à la hauteur de cette lourde responsabilité, merci du fond du cœur.

Nous remercions également tous les personnes qui ont contribué de près et de loin à la réalisation de ce mémoire de Master.

---

## *Dédicace*

*A la mémoire de mon cher papa « HAMMOU ». Je ne saurais exprimer mon grand chagrin en ton absence. J'aurais aimé que tu sois à mes côtés ce jour. Que ce travail soit une prière pour le repos de ton âme.*

*A ma très chère maman « NADIA », symbole d'amour, patience et de tendresse. Aucune dédicace ne saurait exprimer mon grand respect, et ma reconnaissance pour les sacrifices que tu as consentis pour mon éducation. I ' implore dieu le tout puissant de vous accorder bonne santé et longue vie.*

*Un spécial dédicace pour mes sœurs d'amour « Fatima » et « Sabrina » et pour tous mes frères en particulier mon frère « MOHAMMED » merci d'être là pour m'encourager et pour me soutenir je vous souhaite que du bonheur.*

*A tout ma famille, source d'espoir et de motivation.*

*A mon binôme Nada et à toute sa famille.*

*A tout(e)s mes ami(e)s : Nada, Nedjla, Imane, Sara, Chaima... Au nom de l'amitié qui nous réunit et au nom de nos souvenirs inoubliables.*

*Rima*

---

## *Dédicace*

*Après des années de lutte, me voici aujourd'hui au coin de mon rêve. Je serai couronné de  
ma réussite, qui a porté ses fruits après les difficultés.*

*Je dédie ce travail à l'Âme de mes chères grandes parent « ALI » et « MASOUDA » que dieu  
lui accueille dans son vaste paradis.*

*À Mon père « ABDE EL HAFID », mon premier modèle dans la vie. Ma fierté et mon  
honneur.*

*A celle qui m'a appris les premières lettres, A celle qui m'a appris que le monde est un combat  
et son arme est la connaissance. Celle qui m'a soutenue toujours ma mère « Linda » le  
réconfort de mes yeux.*

*A mes chers frères qui sont là mes cotes pour me soutenir « Ibtihal », « Youssef » et « Taha ».*

*A Ma famille la source d'encouragement et a tout(e)s mes cousin(e)s en particulier « Wassim,  
Abde allah, Mariem, Hanadi et Iman, Aicha et Amina ».*

*À mon binôme, Rima, et à toute sa famille, en particulier sa sœur Fatima*

*A tous mes amies : « Rima, Nedjla, chaima, Raina, Marawa et Maria ». Merci d'être toujours  
là pour moi que Dieu vous garde.*

Nada

---

## Table des matières

Remerciement

Dédicace

Dédicace

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction .....	1
Partie bibliographique .....	3
Chapitre 1 : Le système cardiovasculaire.....	4
1. Définition.....	5
2. Anatomie et fonctionnement du muscle cardiaque .....	5
2.1. Structure du cœur.....	5
2.2. Anatomie externe.....	5
2.3. Anatomie interne .....	6
2.4. Les vaisseaux .....	7
2.4.1. Les artères.....	7
2.4.2. Les capillaires.....	8
3. Mécanisme de régulation de la pression artérielle .....	8
3.1. Définition.....	8
3.2. Régulation de la pression artérielle.....	9
3.2.1. Régulation à long terme de la pression artérielle (régulation de la volémie)....	9
3.2.2. Régulation à moyen terme de la pression artérielle (régulation hormonale)....	9
3.2.2.1. Le système rénine-angiotensine.....	9
3.2.2.2. Catécholamines .....	10
3.2.2.3. L'hormone anti-diurétique (ADH).....	10
3.2.2.4. le Facteur natriurétique (FNA ou ANF).....	10
3.2.3. la Régulation à court terme (régulation nerveuse).....	10
3.2.3.1. Les barorécepteurs .....	10
3.2.3.2. Les volorécepteurs.....	10
3.2.3.3. Les chémorécepteurs .....	11
4. L'hypertension artérielle et ses lésions vasculaires .....	11
Chapitre 2 : L'hypertension artérielle.....	14
1. Définition.....	15
1.1. Pression artérielle.....	15
1.2. L'hypertension artérielle (HTA).....	15
1.3. Classification de l'HTA .....	16

1.4. Mesure de la Pression Artérielle (PA) .....	16
2. Étiologie .....	17
2.1. Les différents types de l'HTA .....	17
2.1.1. HTA essentielles ou primaires.....	17
2.1.2. HTA secondaires.....	17
3. Physiopathologie de l'HTA.....	18
4. Épidémiologie .....	19
5. La Prévalence de l'HTA.....	19
5.1. Dans le monde : .....	19
5.2. En Algérie :.....	20
5.3. En Tunisie : .....	20
5.4. Au Maroc : .....	20
5.5. La Prévalence de l'HTA selon le sexe et l'âge.....	20
6. Facteurs de risque de l'hypertension artérielle.....	20
6.1. Facteurs de risque modifiables .....	20
6.2. Facteurs de risque peu ou non modifiables.....	21
6.3. Facteurs génétiques.....	21
7. Le Système rénine angiotensine aldostérone.....	22
7.1. Production systémique et régulation de la pression artérielle .....	22
7.2. Système rénine angiotensine aldostérone tissulaire.....	23
7.2.1. L'angiotensinogène.....	24
7.2.2. La rénine.....	24
7.2.3. L'enzyme de conversion.....	24
8. Les symptômes.....	26
9. Les complications de l'hypertension artérielle.....	27
9.1. Au niveau du cerveau .....	27
9.2. Au niveau du cœur.....	27
9.3. Aux niveaux des reins .....	28
Chapitre 3 : L'hypertension artérielle et la génétique.....	29
1. Les gènes candidats .....	30
2. Héritabilité génétique de l'hypertension artérielle .....	30
2.1. Formes monogéniques (mendéliennes) d'hypertension artérielle .....	31
2.2. Formes polygéniques d'hypertension artérielle.....	31
3. L'enzyme de conversion de l'angiotensine type 1 ( <i>ECA 1</i> ) .....	34
3.1. Définition de la Protéine de l' <i>ECA</i> .....	34
3.2. Structure de l' <i>ECA</i> .....	35
3.3. Gène de l' <i>ECA</i> .....	35



3.4. Rôle de l'ECA .....	36
3.5. Polymorphisme génétique de l'ECA.....	36
3.6. Polymorphisme D du gène ACE et hypertension (HTA) .....	37
4. Traitement de l'hypertension artérielle .....	38
5. Prévisions de l'hypertension artérielle .....	39
Partie pratique .....	40
I. Patients et méthodes .....	41
1. Patients .....	42
1.1. Populations d'étude .....	42
1.1.1. Population des témoins.....	42
1.1.2. Population des malades.....	42
2. Méthodes .....	42
2.1. Questionnaire .....	42
2.2. Prélèvement sanguin .....	42
2.3. Étude moléculaire .....	43
2.3.1. Extraction d'ADN.....	43
2.3.2. Recherche du Polymorphisme I/D de l'ECA.....	43
2.3.3. Contrôle des produits de la PCR3-Analyses statistiques.....	45
3. Analyse des données .....	46
II. Résultats et discussion.....	47
1. l'étude moléculaire .....	48
2. L'étude statistique .....	50
1. Répartition des patients selon leur sexe.....	50
2. Répartition des patients selon l'âge .....	51
3. Répartition des patients selon leurs antécédents familiaux .....	52
4. Répartition des patients selon les maladies liées à l'HTA.....	53
5. Répartition des patients selon leurs informations démographiques .....	54
6. Répartition des patients selon l'hygiène alimentaire .....	55
7. Répartition des patients selon l'activité physique.....	56
Conclusion et perspective .....	57
Références Bibliographiques .....	60
Annexes.....	67
Abstract .....	77
ملخص.....	78
Résumé.....	79

## LISTE DES FIGURES

FIGURES		PAGES
1	Coupe révélant la structure interne de cœur.	6
2	Schéma récapitulatif du système baroréflexe en réponse à une élévation ou une diminution de la PA.	11
3	Remodelage vasculaire dans les grosses artères (remodelage externe) et les artères de résistances (remodelage interne) : cause et/ou conséquence de l'hypertension artérielle.	12
4	Représentation schématique des différents mécanismes physiopathologiques responsables du développement de l'hypertension artérielle.	19
5	Les différentes voies de synthèse et de dégradation de l'angiotensine II.	23
6	Structure du gène de l'Angiotensinogène.	24
7	Représente les compartimentations du Système rénine angiotensine aldostérone.	26
8	Les différentes complications de l'hypertension artérielle.	28
9	Régions génomiques liées à l'hypertension artérielle dans le génome humain.	34
10	Locus du polymorphisme génétique de l' <i>ECA</i> .	35
11	Structure de l' <i>ECA</i> .	37
12	Profil électrophorétique des fragments amplifiés par PCR du gène <i>ECA</i> sur gel d'agarose 2%.	48
13	Répartition des patients selon leur sexe.	50
14	Répartition des patients selon l'âge.	50
15	Répartition des patients en fonction de leurs antécédents familiaux.	52
16	Les maladies liées à l'HTA.	53
17	Répartition des patients en fonction des informations démographique.	54
18	Répartition des patients selon l'hygiène alimentaire.	55
19	Répartition des patients selon l'activité physique.	56

## LISTE DES TABLEAUX

### I.

<b>TABLEAUX</b>		<b>PAGE</b>
1	Classification de l'hypertension artérielle selon l'Organisation Mondiale de la Santé.	16
2	Mesure clinique de la pression artérielle.	16
3	Représente les récepteurs AT1 et AT2 a qui essentiellement agit L'angiotensine.	25

### II.

<b>TABLEAUX</b>		<b>PAGE</b>
4	Formes monogéniques d'hypertension artérielle.	31
5	Quelques gènes candidats (probablement) impliqués dans la régulation de la Pression artérielle.	32
6	Séquences des amorces utilisées pour l'amplification du gène <i>ECA</i> .	44
7	Composants du milieu réactionnel de la PCR.	44
8	Programme utilisé au thermocycler.	45

## Liste de Abréviations

<b>PA :</b>	Pression artérielle
<b>HTA :</b>	L'hypertension artérielle
<b>MAPA :</b>	Monitoring ambulatoire de la pression artérielle
<b>AMT :</b>	Automesure tensionnelle
<b>HTA :</b>	Hypertension artérielle
<b>AVC :</b>	Accident vasculaire cérébral
<b>PAS :</b>	La pression artérielle systolique supérieure
<b>PAD :</b>	La pression artérielle diastolique
<b>NO :</b>	L'oxyde nitrique
<b>RAAS :</b>	Le Système rénine angiotensine aldostérone
<b>AGT :</b>	Angiotensinogène
<b>OMS :</b>	Organisation Mondiale de la santé
<b>LDL :</b>	Les lipoprotéines de basse densité
<b>HDL :</b>	Les lipoprotéines de haute densité
<b>ECG :</b>	L'électroencéphalogramme
<b>DBP :</b>	Diastolic blood pressure
<b>PP :</b>	Pression pulsée ou différentielle
<b>PAM :</b>	La Pression artérielle moyenne
<b>ADH :</b>	Hormone antidiurétique
<b>ANF :</b>	Facteur natriurétique auriculaire
<b>AT2 :</b>	L'angiotensine II
<b>SN :</b>	Système nerveux
<b>ECM :</b>	Matrice extracellulaire
<b>eNOS :</b>	Endothéliale nitrique l'oxyde synthase
<b>MMP9 :</b>	Matrice protéine Minérale 9
<b>CMLV :</b>	Cellules musculaires lisses vasculaires
<b>CE :</b>	Cellules endothéliales
<b>ET-1 :</b>	Endothéline-1

## Introduction

L'hypertension artérielle (HTA) est une importante cause de morbidité et de mortalité à travers le monde. C'est un facteur de risque cardiovasculaire fréquent et majeur, impliqué dans la survenue d'accidents vasculaires cérébraux (AVC), de cardiopathies ischémiques, d'insuffisances cardiaques et de démences, notamment chez les personnes âgées de 60 ans et plus et très âgées (plus de 80 ans) (**Staessen et al., 2000**). Sa prévalence globale dans la population adulte mondiale était évaluée à 26,4 % en 2000 (972 millions de personnes) et devrait atteindre 29 % en 2025 (1,56 milliards de personnes) (**Kearney et al., 2005**).

Elle est classée comme hypertension primaire (essentielle) ou secondaire. Le premier type est utilisé pour décrire l'hypertension sans pathologie connue et constitue environ 90-95% ; alors que dans 5% des cas, la cause de l'hypertension est connue pour être secondaire à des conditions telles que le phéochromocytome, syndrome de Cushing. Cette maladie est considérée comme une maladie multifactorielle avec de nombreux facteurs génétiques, environnementaux et démographiques contribuant à une variation de la pression artérielle. C'est un problème majeur de santé publique mondiale elle est responsable d'au moins 45 % des décès par maladies cardiaques et de 51 % des décès par accidents vasculaires cérébraux (**Mendis, 2014**).

L'HTA est causée par la présence simultanée de plusieurs facteurs et son étiologie exacte est souvent impossible à identifier (**Munzel et al., 2008**). Plusieurs éléments génétiques et héréditaires vont définir la pression artérielle (PA) de base qui est normalement distribuée. Des facteurs hypertensifs, comme l'âge, le sexe, l'obésité abdominale, la sédentarité, la consommation d'alcool et une alimentation de mauvaise qualité, peuvent s'ajouter et contribuer à l'augmentation de la PA et au développement de l'HTA (**Bolad et al., 2005 ; Sacks et al., 2010**).

On estime que la contribution de l'élément génétique à la variation de la pression artérielle varie de 30 à 50 %. La découverte des gènes de susceptibilité à l'hypertension permettrait de reconnaître les personnes à risque de développer la maladie avant la manifestation des symptômes cliniques. Cela peut conduire à de nouvelles approches thérapeutiques et déplacer l'orientation de la gestion vers la prévention plutôt que le traitement (**Tanira & Balushi, 2005**).

Le SRAA (Système rénine angiotensine aldostérone) est un puissant régulateur de l'homéostasie des systèmes cardiovasculaire et rénal. C'est l'un des régulateurs les plus importants de la pression artérielle. Il implique l'Ang II et l'aldostérone comme effecteurs. Les médiateurs du SRAA interviennent dans la vasoconstriction, la prolifération cellulaire et la

rétenion du sodium. Le dérèglement du SRAA joue un rôle essentiel dans la pathogénèse des pathologies cardiovasculaires, l'HTA, la dysfonction diastolique, la dysfonction rénale et le diabète (Nguyen 2007a ; Nguyen 2007b).

Plusieurs travaux ont rapporté des cas d'association entre le polymorphisme (I/D) du gène *ECA* avec diverses maladies dont l'hypertension, l'athérosclérose, l'hypertrophie cardiaque et autre. L'enzyme de conversion de l'angiotensine (*ECA*) catalyse la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II (AII), un puissant peptide vasoactif ayant plusieurs effets aigus et chroniques sur le système cardiovasculaire. Le polymorphisme I/D de l'enzyme de conversion de l'angiotensine a été lié à l'hypertension. L'angiotensine II contribue à la production et à la libération d'espèces réactives à l'oxygène qui réagissent avec l'oxyde nitrique, inactivant ses effets. (Avila-Vanzzini et al., 2013).

Notre travail est divisé en deux grandes parties ; la première étant une étude bibliographique résumant les MCV d'une manière générale. Le deuxième chapitre de la première partie concerne l'hypertension artérielle et le troisième chapitre concerne l'aspect génétique de l'HTA. La deuxième partie pratique de notre travail est divisée en une étude statistique et moléculaire, l'étude statistique est effectuée sur des données de 58 patients où nous abordons plusieurs paramètres que nous pensons être associés avec l'HTA. La partie moléculaire consiste en une extraction d'ADN de quelques patients hypertendus et a un génotypage du polymorphisme I/D du gène *ECA* par la réalisation d'une PCR.

Les objectifs de cette étude sont :

- L'estimation de la fréquence des hypertendus et évaluer la prévalence, l'hérédité et le contrôle de l'hypertension artérielle.
- Mettre en évidence la relation entre l'HTA et les différents facteurs de risques environnementaux et les conditions socio-économiques.
- Mettre en évidence une association entre le polymorphisme I/D du gène *ECA* et l'HTA.

---

## *Partie bibliographique*

---

*Chapitre 1 :*  
*Le système cardiovasculaire*



## 1. Définition

Pour que le corps maintienne ses fonctions, chacune de ses cellules doit être continuellement utilisée avec des nutriments et de l'oxygène. Pendant ce temps, le dioxyde de carbone et les autres déchets métaboliques produits par les cellules doivent être collectés et éliminés. Cette fonction a été attribuée au système circulatoire. Le principal système circulatoire se compose du cœur et des vaisseaux sanguins, et son rôle est d'assurer la circulation continue du sang dans le corps, d'alimenter les tissus périphériques en oxygène et en nutriments, et d'éliminer le dioxyde de carbone et les déchets. C'est un sous-système du système circulatoire, en collectant le liquide interstitiel et en le renvoyant à la circulation générale. Le cœur pompe le sang oxygéné des poumons vers le reste du corps à travers un réseau d'artères et de petites branches appelées artérioles. Le sang retourne au cœur par les petites veines d'abord, puis les grosses veines. Les artères et les veines sont reliées à des vaisseaux plus minces appelés capillaires. L'échange d'oxygène et de dioxyde de carbone entre le sang et les cellules à lieu dans le minuscule réseau capillaire, le système cardiovasculaire est donc un système circulatoire fermé et le corps humain adulte contient environ 90 000 kilomètres de vaisseaux sanguins (**Système cardio-vasculaire, 2018**) ; (**Dezube, 2021**).

## 2. Anatomie et fonctionnement du muscle cardiaque

### 2.1. Structure du cœur

Le cœur est situé dans la cage thoracique. Il est situé entre les poumons à l'arrière du sternum et du rétinaculum antérieur et devant le médiastin postérieur, en particulier l'œsophage. Le péricarde est entouré d'une pyramide inversée. La partie supérieure repose sur le muscle du diaphragme (**Brunotte, 2010-2011**) ; (**Magnin, 2017**).

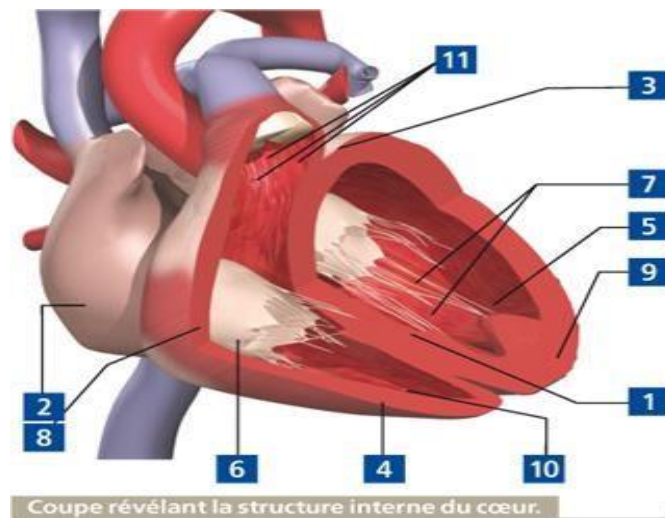
### 2.2. Anatomie externe

Le cœur est un muscle brun rouge, il pèse 300 g pour l'homme et 270 g pour la femme. Il a la forme d'une pyramide triangulaire, sommet en bas, à gauche et en avant ; la base regarde vers le haut, en arrière et à droite ; Son axe principal est incliné vers le bas, vers l'avant et vers la gauche. Il a trois faces qui sont l'avant, le bas et le côté gauche. Il est traversé par le sillon auriculo-ventriculaire, dans un plan perpendiculaire au grand axe du cœur. Les oreillettes sont derrière les ventricules en avant et en dessous, et le sillon entre les oreillettes puis entre les ventricules est perpendiculaire au ventricule précédent, qui forme un niveau, clivage entre le

cœur droit et le cœur gauche. Les sillons contiennent les graisses et les branches principales des vaisseaux coronaires (Chung et al., 2008-2009).

### 2.3. Anatomie interne

Le cœur est un muscle creux séparé en deux parties, le cœur droit et le cœur gauche, par un septum ([1]). Chacun d'eux permet de diriger le sang dans deux cycles importants : la petite circulation et la grande circulation. Le cœur est entouré d'une membrane appelée péricarde ([8]), qui est à l'origine des gros vaisseaux (Figure 1). Chaque service contient deux chambres : une oreillette (droite ([2]), gauche ([3])) et un ventricule (droit ([4]), gauche ([5])).



**Figure 1. Coupe révélant la structure interne de cœur (Le cœur Le générateur de l'organisme, 2016).**

Le ventricule gauche est le plus important : son interférence endommage gravement les fonctions du cœur. Puisque l'oreillette communique avec le ventricule opposé à travers une valve qui a un rôle important pour empêcher le retour du sang lors de son passage entre ces deux cavités : entre l'oreillette et le ventricule gauche se trouve l'orifice mitral, qui est muni de deux ouvertures, les valves mitrales ([6]), une sorte de feuille attachée aux poteaux par des cordes ([7]). Entre l'oreillette et le ventricule droit, il y a trois valves tricuspides entre elles. Il existe deux autres valves qui empêchent le sang de circuler à nouveau : l'orifice aortique, situé entre le ventricule gauche et l'aorte, comporte trois valves sigmoïdes et l'orifice pulmonaire, entre le ventricule droit et le tronc de l'artère pulmonaire, est constitué de trois valves sigmoïdes ([11]).

Le myocarde ([9]) - le muscle cardiaque lui-même - est alimenté par les artères coronaires. L'infarctus du myocarde survient lorsque l'un d'eux est bloqué. L'endocarde ([10])

---

tapisse les cavités cardiaques. Toute déformation à son niveau est appelée endocardite (**Le cœur Le générateur de l'organisme, 2016**).

## **2.4. Les vaisseaux**

### **2.4.1. Les artères**

Les artères sont les vaisseaux qui quittent le cœur, laissant le ventricule droit, l'artère pulmonaire, qui est divisée en deux parties, chaque section se dirigeant vers un poumon, puis divisée à nouveau en artères lobulées, puis à nouveau en petites artérioles = artérioles, et enfin se terminant dans les alvéoles pulmonaires.

L'aorte, qui émerge du ventricule droit, qui s'enroule autour du cœur, et d'où sortent :

- Les artères coronaires
- Le tronc brachiocéphalique, qui alimente la tête à travers un groupe d'artères, dont la carotide et le cou, à travers l'artère sous-clavière et l'artère vertébrale supérieure, les extrémités
- les artères intercostales
- le tronc coelique qui vascularise l'abdomen : les artères stomachiques, l'artère hépatique, l'artère splénique, l'artère mésentérique, les artères rénales
- les artères iliaques : les artères hypogastriques (sous l'estomac)
- les artères fémorales

Certains systèmes artériels sont reliés par des réseaux collatéraux qui permettent la formation de caillots sanguins (obstruction) pour maintenir l'approvisionnement en sang d'un organe, mais pas de toutes les artères (**GRENET, 2004**).

### **2.4.2. Les capillaires**

Ce sont de très bons vaisseaux et beaucoup d'entre eux dans ces vaisseaux, le sang tourne lentement. Les capillaires sont intermédiaires entre les artérioles et les veinules. Sa paroi est très fine et extensible, ce qui permet l'échange de solutés avec des cellules très riches. Il constitue 7000 mètres carrés de surface d'échange entre le sang et les tissus, par exemple les globules blancs pourront traverser sa paroi et ainsi jouer un rôle dans les interactions défensives des tissus.

La distribution du fluide des capillaires aux tissus environnants dépend de la gamme des différentes pressions présentes dans les capillaires et veinules, le liquide traverse les veinules, mais si les capillaires gonflent et que la diffusion augmente et que le filtre en excès est drainé par le système lymphatique (**GRENET, 2004**).

### 2.4.3. Les veines

Il agit comme un réservoir de sang, il est extensible et amène le sang de la périphérie vers le cœur pour les veines dans les mêmes trajets que les artères et est souvent enfermé dans la même gaine protectrice. Elles portent le même nom que les artères auxquelles elles se connectent. Sauf pour les gros troncs qui pénètrent dans le cœur (la veine cave) à l'exception du système qui relie le mésentère du foie (la veine porte) ainsi que les veines superficielles de la cuisse (les veines saphènes).

Les forams relient les veines superficielles aux veines profondes. Dans l'endothélium, les veines contiennent sur les petites valves qui empêchent le recul (**Grenet, 2004**).

## 3. Mécanisme de régulation de la pression artérielle

### 3.1. Définition

La pression artérielle est la force que le sang exerce sur les parois de ces artères. La pression artérielle est souvent mesurée en centimètres de mercure (cmHg) voire en millimètres de mercure (mmHg).

La pression artérielle est principalement causée par deux

facteurs ○ Leur élasticité ○ Le volume de sang propulsé

La pression artérielle est généralement exprimée en deux mesures : PAS et PAD.

- La pression artérielle systolique (PAS) : est la pression artérielle maximale dans la partie supérieure de la phase de débit systolique pendant la contraction ventriculaire (valeur normale : 12-13 mmHg).
- Pression artérielle diastolique (PAD) : est la pression artérielle minimale avant ouverture des valves aortiques obtenues pendant la diastole (relaxation) (valeur normale : 8 mm Hg).
- La pression pulsée ou différentielle (PP) : La PP correspond à la différence entre PAS et PAD (Cloutier et al., 2013).
- La Pression artérielle moyenne (PAM) : La PAM est égale au produit des résistances vasculaires périphériques (nombre et taille des petites artères) par le débit cardiaque. Elle dépend de la durée de la diastole et des résistances vasculaires périphériques. Elle se calcule de la manière suivante :  $PAM = PAD + \frac{1}{3} (PAS - PAD) = PAD + \frac{1}{3} PP$  (**FERNET DAN, 2016**).

## **3.2. Régulation de la pression artérielle**

Il existe de nombreuses causes, individuelles ou collectives, qui jouent un rôle majeur dans le développement de l'hypertension artérielle. La régulation de la PA se produit à plusieurs niveaux qui interagissent à des moments différents (**CHABANE, 2020**).

- À long terme, il est régulé par les reins.
- À moyen terme, la régulation dépend principalement des hormones.
- À court terme, la régulation se fait selon trois mécanismes : le système baroréflexe, les chémorécepteurs et le réflexe ischémique central.

### **3.2.1. Régulation à long terme de la pression artérielle (régulation de la volémie)**

On sait peu de choses sur le mécanisme par lequel la pression artérielle moyenne est maintenue constante pendant des semaines à des années chez les personnes normales. Plusieurs mécanismes rénaux, dont beaucoup sont sous contrôle hormonal, sont impliqués dans le contrôle qui aide à maintenir le retour veineux et le débit cardiaque à un niveau constant, c'est une régulation à long terme du volume sanguin (**Eddaikra, 2009**).

- Lorsque le volume sanguin diminue, le ADH stimule la réabsorption rénale de l'eau.
- Lorsque la tension artérielle chute, l'aldostérone stimule les reins à absorber à la fois l'eau et le sodium.
- Les variations de la pression artérielle peuvent induire des modifications minimes mais significatives du débit sanguin rénal et de la filtration glomérulaire. Une chute de la pression artérielle par exemple diminue l'excrétion du sodium et de l'eau, ce qui contribue à augmenter le volume sanguin et la pression artérielle (**FERNET, 2016**).

### **3.2.2. Régulation à moyen terme de la pression artérielle (régulation hormonale)**

C'est une régulation hormonale. On retrouvera le système rénine-angiotensine, les catécholamines sont des hormones médullosurrénales avec noradrénaline et adrénaline, hormone antidiurétique (ADH), facteur natriurétique auriculaire (ANF) et autres mécanismes. Plusieurs hormones interviennent dans la régulation de la pression artérielle (**FERNET, 2016**).

#### **3.2.2.1. Le système rénine-angiotensine**

Lorsque la pression artérielle chute, les cellules agissent sur les cellules adjacentes aux glomérules du rein sécrètent de la rénine, une enzyme qui stimule la production d'angiotensine I et d'angiotensine II via l'enzyme de conversion qui est située à l'intérieur de tous les vaisseaux. L'angiotensine II (AT2) fonctionne sur la vasoconstriction grâce à la mobilisation du calcium dans les cellules conduisant à l'hypertension artérielle (**FERNET, 2016**).

### **3.2.2.2. Catécholamines**

Ils jouent le rôle d'hormone ou de neurotransmetteur et sont des composés organiques synthétisés à partir de la tyrosine. C'est l'un des types les plus courants, ce sont l'adrénaline et la noradrénaline. Il est fait de cellules la médullosurrénale. Il fonctionne en quelques minutes et provoque vasoconstriction, augmentation de la fréquence cardiaque et de la contractilité (FERNET, 2016).

### **3.2.2.3. L'hormone anti-diurétique (ADH)**

En cas d'hypotension sévère, le DHA est sécrété par l'hypothalamus où il contracte sévèrement les vaisseaux sanguins, ce qui conduit à son élimination en cas d'hypotension sévère. Il augmente également la réabsorption d'eau dans les reins, augmentant ainsi le volume sanguin. Par conséquent, il est considéré comme insignifiant dans la régulation de la pression artérielle à court terme et peut également être classé comme une régulation de la pression artérielle à long terme. (FERNET, 2016).

### **3.2.2.4. Le facteur natriurétique auriculaire (FNA ou ANF)**

Le FNA agit en stimulant l'excrétion d'eau et de sodium dans les reins, ce qui entraîne une diminution du volume sanguin. Il dilate également les vaisseaux au niveau des artères. C'est une hormone peptidique qui est fabriquée dans l'oreillette du cœur. Resserrement des parois auriculaires en raison de l'augmentation de la pression artérielle (FERNET, 2016).

### **3.2.3. La régulation à court terme (régulation nerveuse)**

Les mécanismes de régulation de la pression artérielle à court terme sont activés par le système nerveux et certains produits chimiques hématopoïétiques. Il vous permet de faire face aux changements occasionnels de la pression artérielle en quelques secondes en ajustant la résistance périphérique et le débit cardiaque. C'est une régulation réflexe par le système sympathique après intégration dans les structures bulbeuses du système nerveux central. Dépend principalement des récepteurs de pression, du centre de l'artère carotide et des vaisseaux sanguins, et secondairement des chimiorécepteurs. (Asmar, 2007).

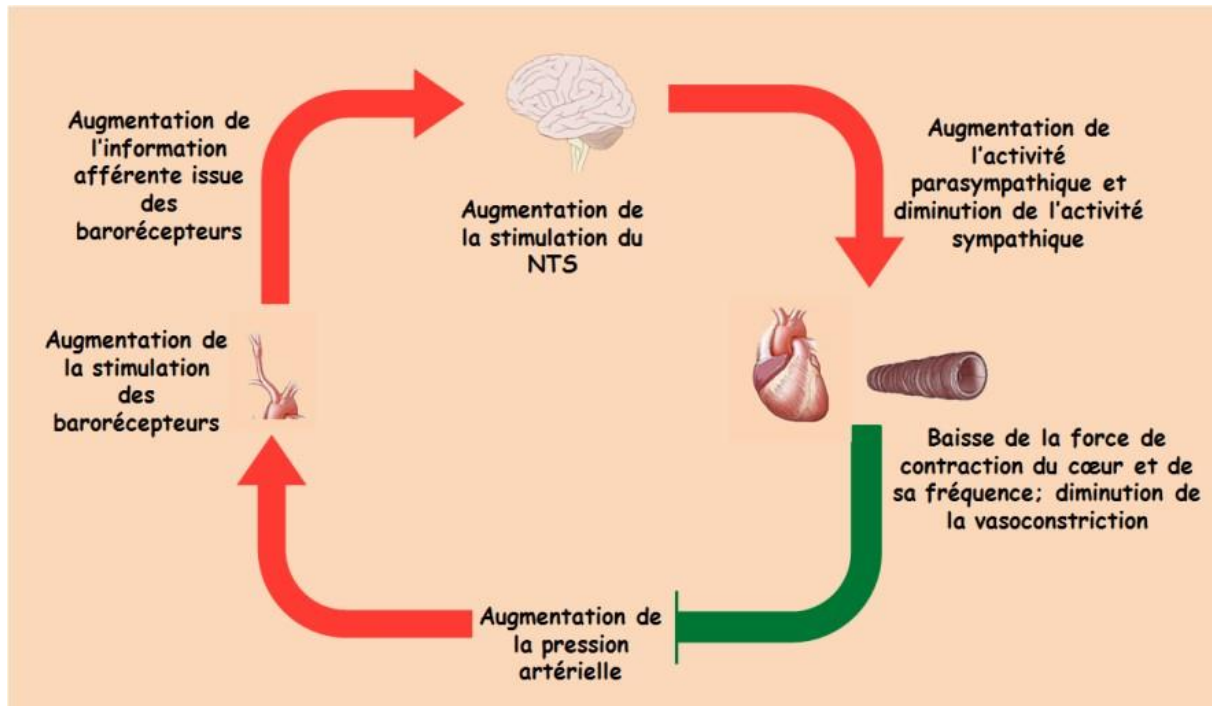
#### **3.2.3.1. Les barorécepteurs**

Il est situé au niveau de la crosse aortique et de la bifurcation carotidienne, et renseigne en permanence au niveau de l'AT, par les barorécepteurs en cas d'augmentation et de diminution de la pression :

Toute augmentation du PAS stimule les barorécepteurs qui renforcent le rythme cardiaque et atténuent le tonus de la tachycardie, ce qui entraîne à son tour une diminution de la fréquence

cardiaque et une vasodilatation. Pression artérielle basse pour rétrécir les vaisseaux sanguins la résistance artérielle diminue, entraînant une augmentation de la pression artérielle.

D'autre part, l'augmentation du SN sympathique est associée à une diminution de l'activité du système nerveux parasympathique impliquée dans l'augmentation de la fréquence cardiaque, du débit sanguin, de la systole et de la fréquence cardiaque (Fernet, 2016) ; (Chabane, 2020).



**Figure 2.** Feedback négatif mis en jeu lors d'une augmentation de pression artérielle captée par les barorécepteurs (Francis Canon, 2016).

### 3.2.3.2. Les chémorécepteurs

Les chimiorécepteurs jouent un rôle primordial dans la régulation de la fonction respiratoire, leur rôle secondaire dans le contrôle de la pression artérielle. Il existe :

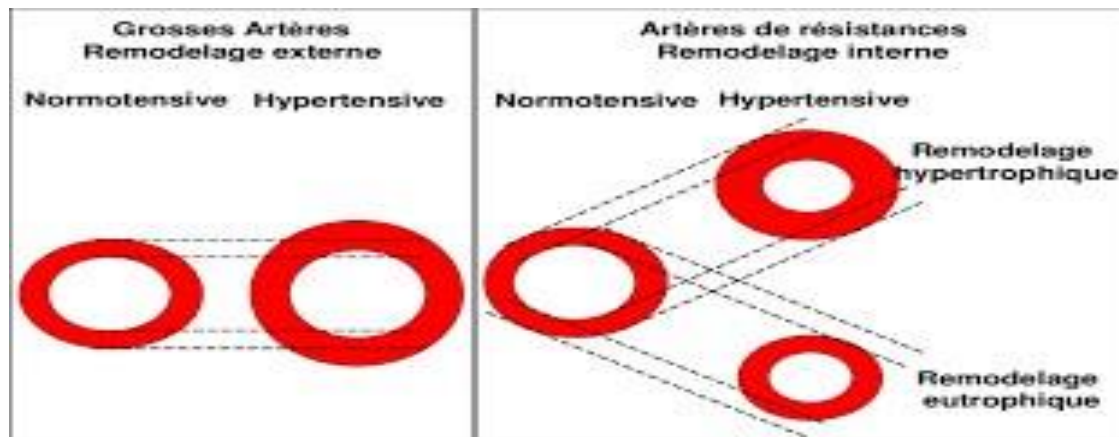
- Les chémorécepteurs périphériques, répondant principalement à hypoxie, présente dans les ramifications carotidiennes et aortiques. Leurs terminaisons nerveuses sont situées dans les centres respiratoires.
- Les chimiorécepteurs centraux sont situés dans le tronc cérébral et ils sont principalement sensibles à l'hypercapnie (CHABANE, 2020).

## 4. L'hypertension artérielle et ses lésions vasculaires

La résistance artérielle périphérique augmente pendant l'hypertension en raison de changements structurels, fonctionnels et deltaïdes. En remodelant les vaisseaux sanguins. Il s'agit d'un processus adaptatif des cellules vasculaires, caractérisé par une gamme de changements morphologiques dans la paroi vasculaire, notamment le diamètre et l'épaisseur. En plus d'une combinaison de facteurs tels que la prolifération, la migration et la mort cellulaire

afin de remodeler son dernier don, les stimulants angiogéniques et le stress oxydatif doivent être stimulés...

L'élargissement peut être externe (grosses artères et interne) atrophique ou élargi comme indiqué dans (figure 3).



**Figure 3.** Remodelage vasculaire dans les grosses artères (remodelage externe) et les artères de résistances (remodelage interne) : cause et/ou conséquence de l'hypertension artérielle.

(BARHOUMI, 2014).

Malgré les mécanismes moléculaires qui conduisent au remodelage des vaisseaux sanguins ne sont pas bien compris, mais il y a deux changements principaux, externes et internes.

Un des avantages du remodelage des vaisseaux sanguins externes en augmentant leur diamètre lumière et modifications des protéines de la matrice extracellulaire (MEC) en conséquence activation séquentielle de la NO synthase endothéliale (eNOS) et de la matrice protéine Minérale 9 (MMP9). La production d'oxydes d'azote semble être critique à remodelage vasculaire. En réponse à l'augmentation de la pression artérielle (pression résiduelle sur la paroi artérielle), l'augmentation du NO inhibe la prolifération et induit l'apoptose des CMLV. Il n'induit pas les matrices MMP9 et 2 qui dégradent les protéines de la MEC.

Même, les cellules inflammatoires sont recrutées, après stimulation des cellules endothéliales (CE), pour exprimer des molécules d'adhésion spécifiques. Les CE sont sensibles aux forces de cisaillement ou périphériques, associées à une augmentation du flux sanguin et de la PA.

Contrairement aux changements externes lors du remodelage vasculaire, les vaisseaux internes sont caractérisés par une diminution de diamètre vaisseaux sanguins avec épaissement de la média (hypertrophique) ou non (eutrophisation). L'épaisseur du support est



---

en corrélation avec la diffusion et l'amplification CMLV et synthèse MEC accrue, peut être associé à un remodelage hypertrophique activation du système ET-1 en cas d'hypertension artérielle (**BARHOUMI, 2014**).

---

*Chapitre 2 :*  
*L'hypertension artérielle*

## 1. Définition

### 1.1. Pression artérielle

La pression sanguine dans les artères est généralement appelée pression artérielle (PA), ou tension artérielle. Cette dernière est la résultante de l'équilibre entre le débit cardiaque et les résistances périphériques (**Mancia et al., 2007**). La pression artérielle est donc fonction de la fréquence cardiaque, du volume d'éjection systolique et des mécanismes de contrôle des résistances vasculaires. Elle est donnée par 2 valeurs dont la première, la pression artérielle systolique (PAS) est la pression artérielle obtenue pendant la contraction du cœur et la seconde, la pression artérielle diastolique (PAD) est la mesure obtenue pendant le repos du cœur. La pression artérielle normale varie de 110 à 140 mm Hg pour la PAS et de 60 à 90 mm Hg pour le PAD.

La pression sanguine est habituellement mesurée en millimètres de mercure, bien que l'unité internationale de mesure de pression soit le pascal (Pa) ou kilo pascal (kPa) (**Brooker, 2001**).

### 1.2. L'hypertension artérielle (HTA)

L'HTA est une maladie chronique liée à une pression anormalement élevée du sang dans les vaisseaux sanguins. Elle constitue un facteur de risque majeur de maladie cardio-vasculaire (accident vasculaire cérébral « AVC » ischémique et hémorragique, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque), susceptible de provoquer par ailleurs une insuffisance rénale chronique. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit l'hypertension artérielle (HTA) comme une élévation de la pression artérielle (PA) mesurée par les valeurs cliniques de la pression artérielle systolique supérieure (PAS) et la pression artérielle diastolique (PAD) (**Boinet & Leroy, 2020**). Son diagnostic est aisé grâce à la fiabilité des appareils de mesure disponibles. Elle se caractérise par deux valeurs extrêmes :

- La valeur haute qui est mesurée lors de la contraction du cœur (systole) et qui permet de propulser le sang par l'aorte vers les artères périphériques.
- La valeur basse mesurée lors de la relaxation du cœur (diastole), qui permet aux ventricules cardiaques de recevoir le sang arrivant dans les oreillettes par les veines caves et les veines pulmonaires.

La pression artérielle normale varie de 110 à 140 mm Hg pour la PAS et de 60 à 90 mm Hg pour le PAD. On parle donc d'hypertension artérielle si ces valeurs sont élevées aux valeurs normales en cas de repos (Hypertension artérielle (HTA) une affection cardiovasculaire fréquente aux conséquences sévères, 2017). L'HTA peut être le témoin d'une maladie

sous-jacente (HTA secondaire, pour environ 10 % des cas). Lorsque aucune cause n'est identifiée, on parle d'HTA essentielle.

### 1.3. Classification de l'HTA

**Tableau 1.** Classification de l'hypertension artérielle selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS, 1993).

Catégorie	Systolique (mm Hg)	Diastolique (mm Hg)
Optimale	< 120	< 80
Normale	< 130	< 85
Normale élevée	130-139	85-89
Grade 1	140-159	90-99
Grade 2	160-179	100-109
Grade 3	≥ 180	≥ 110
Hypertension systolique isolée	≥ 140	< 90

### 1.4. Mesure de la Pression Artérielle (PA)

La PA au cabinet médical peut être mesurée avec un appareil auscultatoire ou semiautomatique oscillométrique. Elle peut aussi être effectuée au moyen d'un appareil électronique automatisé qui permet de relever plusieurs mesures successives (3 à 6 en moyenne) sans l'intervention du praticien.

Les conditions environnementales lors de la mesure, au cabinet comme au domicile, sont importantes pour éviter des élévations tensionnelles consécutives à des perturbations extérieures (tableau 2). Un lieu calme, confortable et tempéré constitue une situation optimale (Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte, 2016).

**Tableau 2.** Mesure clinique de la pression artérielle (LANG *et al.*, 2008).

- Avec un manomètre étalonné, validé.
- Après 5 minutes de repos au moins, dans une pièce normalement chauffée.
- A distance d'un effort, de la prise de café et de tabac.
- Vessie vide.
- D'abord en position couchée ou assise.
- Brassard dans le plan du cœur ++++.
- Brassard adapté à la taille du bras ++++.

- Première mesure palpatoire (repérage de la systolique).
- Deuxième mesure auscultatoire.
- Déflation lente (2mm Hg/s).
- Reconnaissance des phases I (systolique) et V (diastolique).
- Exprimer les résultats par la moyenne de deux mesures.
- Mesure aux 2 bras (1ere visite) et en position debout.

D'autres méthodes de mesure tensionnelle ont été développées (**LANG et al., 2008**) :

- **L'AMT** (automesure tensionnelle) : repose sur l'utilisation d'un autotensiomètre à domicile. Le patient doit mesurer sa tension artérielle chez lui au calme en reproduisant 3 fois la mesure le matin et 3 fois le soir, durant 3 jours consécutifs (règle des 3). Le diagnostic est posé face à des valeurs de PAS/PAD supérieures à 135/85 mmHg.
- **La MAPA** (monitorage ambulatoire de la pression artérielle) : consiste à porter un brassard relié à un appareil électrique porté à la ceinture. Le tensiomètre mesure et enregistre les valeurs de pression artérielle tous les quarts d'heure durant 24 heures. Le diagnostic est posé face à des valeurs de PAS/PAD moyennes supérieures à 130/80 mmHg.

## 2. Étiologie

### 2.1. Les différents types de l'HTA

#### 2.1.1. HTA « essentielles » ou « primaires »

L'hypertension essentielle est un syndrome multifactoriel et polygénique à fort impact en santé publique. Représente 95% des cas d'hypertension. Aucune cause spécifique ne peut être mise en évidence. Cependant, un certain nombre de facteurs de risque associés à l'HTA primaire ont également été identifiés, tels que l'âge, le sexe, les facteurs démographiques, environnementaux, génétiques et vasculaires.

L'HTA primaire susceptible d'être un trouble polygénique qui résulte de l'hérédité d'un certain nombre de gènes de susceptibilité et implique de multiples déterminants environnementaux (**Singh M et al., 2014**).

#### 2.1.2. HTA « secondaires »

L'HTA secondaire consiste en une élévation tensionnelle imputable à une cause sous-jacente identifiable. Les HTA secondaires sont relativement rares, on estime leur fréquence dans la population de patients hypertendus de l'ordre de 10%, la cause la plus fréquente étant

l'insuffisance rénale chronique. Les principales autres causes sont l'hypertension rénovasculaire, le phéochromocytome, le syndrome de Cushing et l'aldostéronisme primaire. (*Clinical management of primary hypertension in adults*, 2011).

Il s'agit d'une forme monogénique de l'hypertension (**Hamet et al., 1995**). Elle est attribuable à la mutation d'un seul gène. Cette mutation est héritée de façon mendélienne au sein d'une famille atteinte.

Indépendamment des étiologies évoquées lors de l'examen clinique (syndrome de Cushing, phéochromocytome, HTA rénovasculaire, coarctation de l'aorte, etc.), une HTA secondaire peut être évoquée en cas d'élévation importante de la PA, d'une poussée récente et soudaine d'HTA, d'une faible réponse aux traitements médicamenteux et lors de la présence d'une atteinte des organes cibles disproportionnée au regard de la durée de l'HTA.

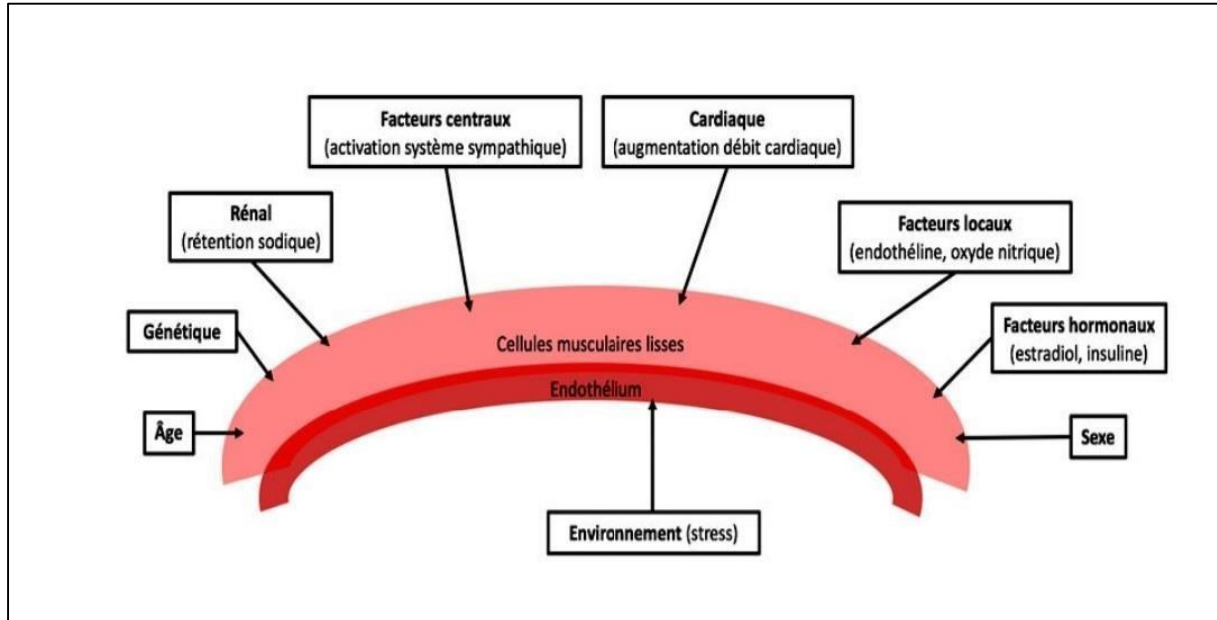
### **3. Physiopathologie de l'HTA**

L'un des mécanismes locaux de contrôle de la pression artérielle est la fonction endothéliale. L'endothélium des vaisseaux sanguins, produit une vaste gamme de substance qui influence sur le flux sanguin ; en retour, l'endothélium est affecté par les changements dans le sang et la pression sanguine. L'oxyde nitrique (NO) et l'endothéline sécrétés par l'endothélium sont les régulateurs majeurs du tonus vasculaire et la pression artérielle (**Beevers et al., 2007**). Le NO produit un effet vasodilatateur (**Napoli et al., 2009**). L'équilibre entre les vasoconstricteurs et les vasodilatateurs est rompu chez les personnes hypertendues ; ce qui par conséquent conduit à des changements dans l'endothélium et met en place un cercle vicieux qui contribue au maintien de l'hypertension (**Beevers et al., 2007**).

Il a été montré que la PAS et la pression d'impulsion augmentent avec l'âge, à cause d'une réduction de l'élasticité des grosses artères (**Oparil et al., 2003**). L'artériosclérose dans ces artères est provoquée par un dépôt de collagène, l'hypertrophie des cellules des muscles lisses, aussi bien que l'amincissement, la fragmentation et la rupture des fibres d'élastine dans les médias. Aussi, le dysfonctionnement endothélial qui s'installe au fil de l'âge et l'hypertension contribuent à augmenter cette rigidité des artères chez les personnes âgées avec une hypertension systolique isolée (**Oparil et al., 2003**).

L'augmentation de l'activité du système nerveux sympathique augmente la pression artérielle. Cela contribue au développement et au maintien de l'HTA à travers la stimulation du cœur, le système vasculaire périphérique, les reins causant ainsi une augmentation du débit cardiaque, de la résistance vasculaire et une rétention d'eau. Les médiateurs de ce système sont l'adrénaline et la noradrénaline qui sont en partie sécrétées par la médullosurrénale.

L'augmentation de l'activité du système nerveux sympathique est complexe et implique l'altération des voies des baroréflexes et des chimio réflexes à tous les niveaux (central ou périphérique) (Franco et al., 2007).



**Figure 4.** Représentation schématique des différents mécanismes physiopathologiques responsables du développement de l'hypertension artérielle (KROUF, 2019).

#### 4. Épidémiologie

La prévalence de l'HTA dans une population dépend des normes retenues. En référence aux normes actuelles des sociétés savantes et de l'OMS (140 mmHg pour la systolique et de 90 mmHg pour la diastolique) la prévalence, variable d'un pays à l'autre, est d'environ un adulte sur trois.

#### 5. La Prévalence de l'HTA

##### 5.1. Dans le monde

Selon un rapport de l'OMS publié en 2013, les maladies cardio-vasculaires sont responsables d'environ 17 millions de décès par an dans le monde, soit près d'un tiers de la mortalité totale (*Causes of death, 2008*). Sur ce chiffre, 9,4 millions de morts par an sont imputables aux complications de l'hypertension (Lim SS et al., 2012). L'hypertension est responsable d'au moins 45 % des décès par maladie cardiaque et de 51 % des décès par accident vasculaire cérébral (*Causes of death, 2008*).

On estime que l'hypertension touche entre 10 et 20% de la population adulte (*World Health Organization OMS directemen, 1996*).

Dans les pays africains la majorité des études montrent une prévalence comprise entre 20 et 33 % dans la population adulte africaine âgée d'au moins 18 ans (**Doulougou, 2014**).

## **5.2. En Algérie**

La prévalence de l'HTA dans le sud algérien est plus importante que dans le Nord, a révélé une étude réalisée en 2008 par la société algérienne de l'hypertension artérielle (SAHA) (**Temmar et al., 2007**).

Elle est variable en fonction des études réalisées sur la population adulte. Dans l'étude StepOMS de 2017, la prévalence dans la population adulte algérienne était de 23,6%, et atteint 62% dans la tranche d'âge se situant entre 60 et 69 ans.

La prévalence la plus élevée de l'hypertension artérielle est notée en Afrique (**Nibouche et al., 2020**).

**5.3. En Tunisie :** La prévalence de l'HTA est de 30,6% (**Ben Romdhane et al., 2012**).

**5.4. Au Maroc :** les résultats de l'enquête prospective 2000 du Ministère de la Santé ont donné une prévalence globale de l'HTA de 33,6% (**Tazi et al., 2003**).

## **5.5. La Prévalence de l'HTA selon le sexe et l'âge**

La prévalence de l'HTA est estimée de 30,6 %. Elle est plus fréquente chez l'homme (**Perrine et al., 2006**). Sa prévalence est de 36.5 % chez les hommes et de 25.2 % chez les femmes. Son incidence augmente avec l'âge : le pourcentage de personnes atteintes d'hypertension artérielle est très faible chez les moins de 20 ans, 19,2 % entre 20-34 ans, 53,8 % chez les personnes âgées de plus de 40 ans et de 72,2 % chez les 65 ans et plus.

## **6. Facteurs de risque de l'hypertension artérielle**

Des facteurs multiples génétiques et environnementaux qui affectent la PA sont maintenant bien identifiés. Les facteurs environnementaux incluent la consommation excessive de sel, l'obésité et peut-être la sédentarité. Certains facteurs génétiques interviendraient sur le système rénine-angiotensine et le système sympathique en modifiant la sensibilité de la PA à la consommation en sel.

Les facteurs de risque de l'hypertension artérielle se distinguent entre facteurs de risque modifiables et facteurs de risque non modifiables.

**6.1. Facteurs de risque modifiables :** déterminés par des habitudes ou une hygiène de vie qu'il est possible de modifier :

- Diabète
- Carence en potassium



- Sédentarité
- Alcool : sa consommation excessive fait monter les chiffres de la pression artérielle et peut rendre inefficaces certains médicaments anti-hypertenseurs.
- Hypercholestérolémie
- Surpoids, obésité : l'obésité abdominale est présente chez plus d'un hypertendu sur deux en particulier avant l'âge de 50 ans.
- Alimentation riche en sel : chez 40 % des hypertendus, une consommation excessive de sel favorise l'élévation de la pression artérielle
- Alimentation déséquilibrée
- Tabac : il produit des substances qui abîment les artères et favorisent le dépôt de plaques de cholestérol.

## **6.2. Facteurs de risque peu ou non modifiables**

- Sexe : la tension artérielle est habituellement plus élevée dans le sexe masculin. Chez les femmes, l'hypertension peut se développer à trois moments-clés : lors de la prise de la première pilule contraceptive, lors de la grossesse et à l'occasion de la ménopause.
- Maladie rénale chronique : Certaines maladies rénales ou endocriniennes peuvent provoquer une élévation de la pression artérielle, de même que la prise de certains médicaments : contraception œstroprogestative, corticoïdes, anti-inflammatoires, antidépresseurs...
- Naissance prématurée
- Vieillesse (âge > 50 ans) : Plus on vieillit, plus la pression artérielle augmente, en conséquent sa favorise la perte d'élasticité des artères. Plus les artères sont rigides, plus la tension est élevée.
- Apnée du sommeil
- Stress psychosocial : il provoque une élévation de la pression artérielle.
- Antécédents familiaux : Si l'un de des parents est hypertendu, le risque de le devenir à votre tour est multiplié par deux.

## **6.3. Facteurs génétiques**

L'hypertension peut être héréditaire. Le patrimoine génétique dont on hérite peut prédisposer à l'hypertension. Le risque d'hypertension augmente si des mauvais choix concernant le mode de vie viennent s'ajouter aux facteurs héréditaires. Des études

expérimentales récentes ont permis d'identifier des gènes candidats potentiels, dont certains ont un effet sur les diverses composantes du système rénine-angiotensine-aldostérone, du système kallicroïne-kinine et du système nerveux sympathique (*The sixth report of the Joint National Committee.,1997*).

## **7. Le Système rénine angiotensine aldostérone**

Le système rénine-angiotensine-aldostérone (RAAS) est l'un des systèmes les plus étudiés en ce qui concerne la susceptibilité génétique à l'hypertension. C'est un système endocrinien responsable du contrôle de la pression artérielle, des niveaux de sodium et de l'homéostasie des fluides extracellulaires. Le système rénine angiotensine aldostérone a deux principaux effecteurs : l'angiotensine II et l'aldostérone. Ces deux hormones peuvent être produites soit de façon systémique ou de façon locale (**Dupuis, 2005**).

### **7.1. Production systémique et régulation de la pression artérielle**

Le SRAA est considéré comme l'un des principaux mécanismes de régulation de la pression artérielle. Sa stimulation est déclenchée par une baisse de la pression artérielle systémique et son activation entraîne une élévation de la pression artérielle.

Une diminution effective de la pression artérielle au niveau rénal va entraîner une sécrétion accrue de rénine par la macula densa de l'appareil juxta-glomérulaire, Cette hormone, une aspartyl-protéase, libérée dans la circulation va catalyser la dégradation de l'angiotensinogène, une  $\alpha_2$ -globuline sécrétée par le foie. Cette hydrolyse va donner naissance à l'angiotensine I (peptide de 10 acides aminés) (**Weir et Dzau, 1999**).

L'angiotensine I plasmatique subit l'action de l'ECA (enzyme de conversion de l'angiotensine). Ce dernier prend en charge l'angiotensine I pour la transformer en angiotensine II en lui ôtant deux acides aminés (**Weir et Dzau, 1999**). L'angiotensine II ainsi produite exerce plusieurs actions qui participent à la régulation de la pression artérielle à court comme à long terme. L'angiotensine II exerce une action directe et immédiate sur les cellules musculaires lisses de la paroi artérielle. L'hormone induit une vasoconstriction directe des vaisseaux. Cette vasoconstriction entraîne une augmentation des résistances périphériques et donc une augmentation de la pression artérielle (**Guyton, 1991**). Cet effet de l'angiotensine II sur la vasoconstriction contribue à la régulation à court terme de la pression artérielle.

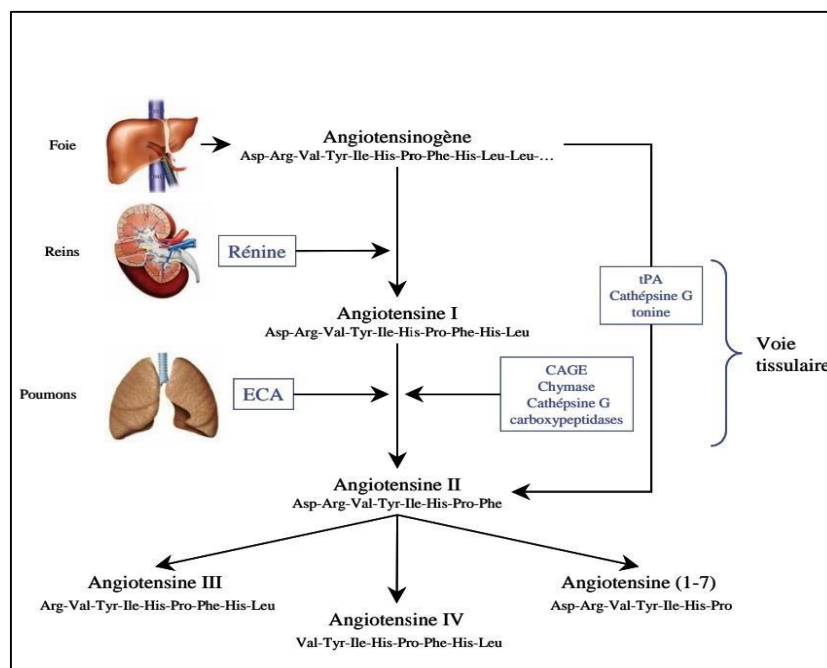
L'angiotensine II augmente aussi la pression artérielle par son action sur la physiologie rénale. L'angiotensine II entraîne une diminution de l'excrétion d'eau et de sodium. Ce contrôle de la volémie par l'angiotensine II intervient dans la régulation à long terme de la pression artérielle et s'avère plus puissante que l'action vasoconstrictrice pour ramener la pression artérielle à des valeurs normales (Guyton, 1991).

L'angiotensine II induit la rétention d'eau et de sodium au niveau rénal par deux mécanismes : une action directe sur le rein et une augmentation de la sécrétion d'aldostérone. La libération d'aldostérone participe à la régulation à long terme de la pression artérielle puisqu'elle induit la réabsorption rénale du sodium et de l'eau au niveau du tubule distal. L'angiotensine II peut être dégradée par de nombreuses angiotensinases et de nombreux métabolites de l'Ang II sont ensuite libérés dans la circulation (angiotensine III sous l'action de l'aminopeptidase A, angiotensine IV, angiotensine 1-7, etc).

L'Ang II liée à ses récepteurs spécifiques au niveau de ses tissus cibles permettre à lui d'exercer ses effets biologiques.

## 7.2. Système rénine angiotensine aldostérone tissulaire

De nombreux tissus tels que les vaisseaux, le cerveau, le foie ou le pancréas présentent un système rénine angiotensine aldostérone tissulaire (Leung, 2004).

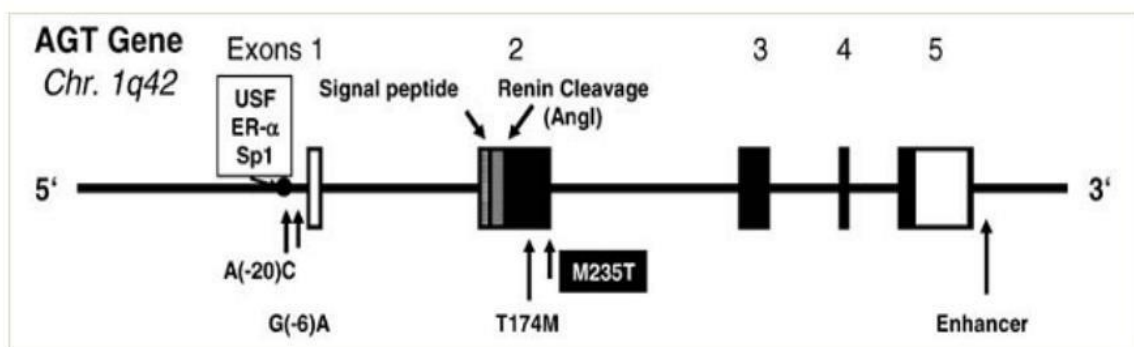


**Figure 5.** Les différentes voies de synthèse et de dégradation de l'angiotensine II (Touyz & Schiffrin, 2000).

Ce système autocrine ou paracrine contribuerait aux nombreuses fonctions physiologiques de l'angiotensine II et de l'aldostérone, et serait impliqué dans diverses pathologies, notamment cardiovasculaires (Weir et Dzau, 1999).

**7.2.1. L'Angiotensinogène :** C'est une glycoprotéine de 60 kDa constituée de 452 acides aminés qui, lorsqu'elle est clivée par la rénine, forme le décapeptide (AngI). Son gène est situé sur le chromosome 1 en position 1q42-q43, il appartient à la superfamille des inhibiteurs des sérines protéases il comprend cinq exons séparés par quatre introns et s'étend sur 13 kpb.

L'Angiotensinogène peut être trouvé principalement dans le foie, mais a également été trouvé dans les reins, les tissus adipeux et d'autres tissus (Gomez, 1988 ; Yiannikouris, 2015).



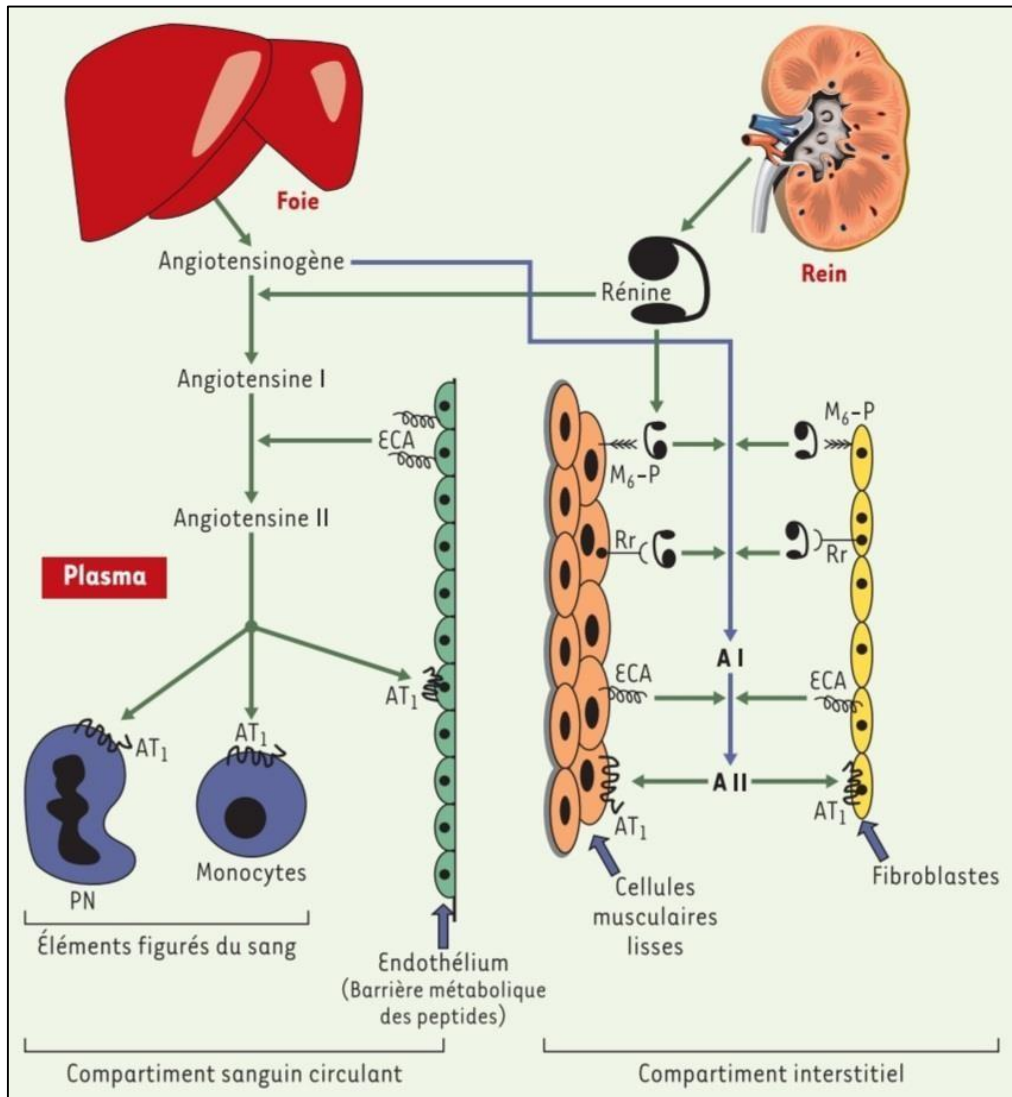
**Figure 6.** Structure du gène de l'Angiotensinogène (Roskopf et al., 2007).

**7.2.2. La rénine :** La rénine est une protéase acide spécifique et sélective qui agit sur l'angiotensinogène, substrat synthétisé essentiellement au niveau du foie, pour libérer l'angiotensine I dépourvue d'activité. Elle est sécrétée par les cellules musculaires lisses de la paroi de l'artériole efférente au niveau de l'appareil juxtaglomérulaire rénal, sous forme de prorénine inactive (90 %) et peu sous forme de rénine active (10 %). Elle est codée par le gène de la rénine (REN) situé dans la région 1q32 s'étend sur 12 kpb.

**7.2.3. L'enzyme de conversion :** Est une ectoenzyme membranaire de 170 kDa environ qui est exprimée à la face luminale des cellules endothéliales vasculaires mais aussi sous forme soluble dans le plasma. Son gène s'étend sur 21 kpb et est localisé sur le chromosome 17q23 (tableau 3).

**Tableau 3.** Les récepteurs AT1 et AT2 a qui essentiellement agit l'angiotensine II (SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE (SRA) ET ANTAGONISTES DU SRA, 2018).

Récepteurs	Localisation	Ligands	Structure	Couplage	Signalisation
AT1 (AT1a et AT1b) (Chromosome 3)	Cellules musculaires lisse vasculaire corticosurrénale  Rein, cœur, cerveau	Ang II, Ang III Saralazine Losartan Candesartan Irbesartan Valsartan	7 Domaines Transmembranaires 359 AA	Protéine G	Activation des phospholipases C (Ca/IP3/PKC)  D, A2  Activation MAP kinase  Activation des canaux calciques voltage-dépendants  Inhibition de l'adénylcyclase
AT2 (chromosome X)	Tissu Embryonnaire Méduliosurrénaie Uhérus, Rein (Coeur, Vaisseau)  Up-Regulation dans certains états pathologiques (Expression plus forte chez Homme que chez le Rat)	Ang II  PD 123319  CGP 42112A	7 Domaines Transmembranaires Protéine G  32-35% d'identité avec type AT1  363 AA	Protéine G	Tyrosine phosphatase Kinine / NO / GMPC



**Figure 7.** Les compartimentations du Système rénine angiotensine aldostérone (**médecine sciences, 2004**).

## 8. Les symptômes

L'hypertension artérielle est une maladie qui peut demeurer silencieuse pendant de nombreuses années.

En général, l'hypertension artérielle ne donne aucun symptôme susceptible d'alerter le patient. Parfois, on peut remarquer des signes suspecter une hypertension artérielle (**Whelton et al., 2017**).

- Des maux de tête (survenant essentiellement le matin et siégeant principalement dans la nuque) accompagnés de fatigue.
- Des étourdissements
- Nervosité
- Des troubles visuels (sensations de mouches devant les yeux ou phosphènes)

- La sensation de sifflements auditifs parfois pulsatives (acouphènes)
- Des engourdissements ou des fourmillements dans les pieds et les mains.
- Des saignements de nez
- Des hémorragies conjonctivales
- Nausées voire vomissements
- Des crampes musculaires
- Une pollakiurie (envie fréquente d'uriner)
- Une dyspnée (gêne respiratoire traduisant une insuffisance ventriculaire gauche).

## 9 . Les complications de l'hypertension artérielle

L'hypertension artérielle est responsable d'atteintes qui peuvent toucher l'ensemble du réseau artériel, les atteintes les plus graves sont celles qui affectent les organes vitaux : cœur, Cerveau et rein (**Basdekis, 2000**). La rétine et les membres inférieurs peuvent également être victimes de l'HTA par atteinte des artères qui les irriguent conduisant ainsi aux rétinopathies hypertensive (peuvent conduire la cécité) et artérites des membres inférieurs (risque d'amputation).

La gravité de l'hypertension artérielle tient à son retentissement sur un certain nombre d'organes (organes cibles). Les complications qui peuvent se développer à leur niveau expliquent l'augmentation de morbidité et de mortalité liées à l'HTA.

### 9.1. Au niveau du cerveau

- **L'accident vasculaire cérébral** : l'AVC peut avoir deux origines : ischémique et hémorragique. L'hypertension artérielle a une responsabilité directe dans 40 % des AVC.

L'hypertension prédispose également à l'hémorragie sous-arachnoïdienne et à des accidents ischémiques transitoires, qui précèdent souvent une attaque majeure (**Timmis & Nathan, 2001**).

### 9.2. Au niveau du cœur

-**L'angine de poitrine** : l'altération des artères coronaires gêne l'oxygénation du cœur, créant des douleurs à l'effort, voire au repos.

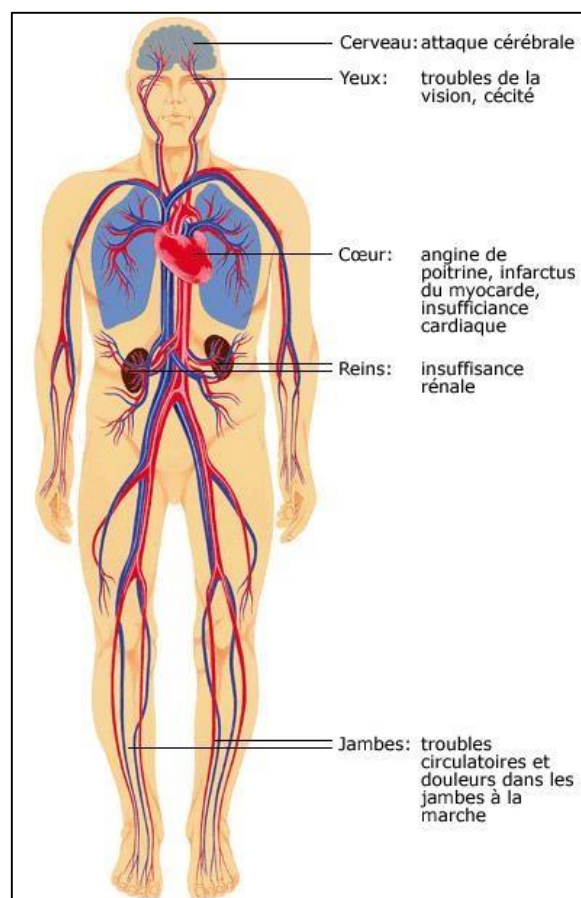
-**L'infarctus du myocarde** : si l'artère coronaire se bouche, elle empêche le cœur de fonctionner, et entraîne l'infarctus du myocarde (ou crise cardiaque). Sans intervention médicale rapide, le patient risque la mort ou de graves séquelles.

-**L'insuffisance cardiaque** : en présence d'une hypertension, le cœur travaille davantage pour envoyer le sang dans toutes les artères du corps. Au bout d'un certain temps, il devient moins

performant et se fatigue. Le besoin du cœur en oxygène devient plus important. Il fournit plus d'efforts, se fatigue, ce qui provoque des essoufflements.

**9.3. Aux niveaux des reins :** Le rein est le principal acteur du contrôle de la pression artérielle normale et pathologique et de nombreuses maladies comportant une atteinte rénale entraînent une hypertension artérielle.

**-Les atteintes rénales :** des lésions au niveau des petits vaisseaux des reins au premier stade, situées au niveau du filtre rénal, ce qui va provoquer une altération de la fonction rénale avec insuffisance rénale chronique et urémie (augmentation du taux de l'urée sanguine) (**Basdekis, 2000**).



**Figure 8.** Les différentes complications de l'hypertension artérielle (CCJJ., 2012).



---

*Chapitre 3 :*

*L'hypertension artérielle et la génétique*

Il existe deux formes d'hypertension : l'hypertension monogénique causée par des mutations sur un seul gène et l'hypertension essentielle la forme la plus répandue d'hypertension, causée par l'implication de plusieurs gènes (**Benoit, 2003**).

Les progrès récents de la recherche en biologie moléculaire ont permis de clarifier la base moléculaire des troubles hypertensifs mendéliens. Des études de génétique moléculaire ont maintenant identifié des mutations dans plusieurs gènes qui causent des formes mendéliennes d'hypertension chez l'homme.

Dans l'hypertension essentielle, le mécanisme pathogénique sous-jacent est plus complexe en raison de l'interaction entre plusieurs gènes de -risque- et des facteurs environnementaux. Parmi les approches qui sont utilisées pour tenter d'identifier les gènes de susceptibilité à l'hypertension artérielle humaine stratégie dite des : Gènes candidats (**Jeunemaitre & Gimenez-Roqueplo, 2002**).

### **1. Les gènes candidats**

Les gènes candidats sont des gènes codant pour des protéines pouvant être impliquées dans la régulation de la PA (**Waterworth et al., 2010**). Ils sont analysés par l'utilisation des différentes techniques de liaison ou d'association entre des sujets affectés et des sujets normaux à l'aide de polymorphismes. Il existe à l'heure actuelle plus de 100 gènes candidats pour l'HTA essentielle. L'approche gène candidat implique l'utilisation des techniques épidémiologiques classiques, les études transversales et longitudinales de population pour les traits continus (PA) et les études cas-témoins pour les traits dichotomiques (HTA) (**El Shamieh, 2012**).

### **2. Héritabilité génétique de l'hypertension artérielle**

L'HTA essentielle est un trait polygénique ayant une héritabilité (variance phénotypique imputable à la variation génétique) estimée entre  $\approx 31$  à  $\approx 68$  % (**Teslovish et al., 2010**).

La contribution génétique dans l'HTA essentielle se présente sous la forme de plusieurs allèles géniques qui pourront altérer la fonction et/ou l'expression des protéines codées, et par conséquent créer des phénotypes intermédiaires qui se compliqueraient en HTA (**Hegele., 2009**).

D'autre part, les formes rares sont des traits monogéniques causées par des mutations exerçant un large effet phénotypique. Les bases génétiques de l'hypertension monogénique sont causées par des mutations que l'on retrouve dans un seul gène. Ces mutations ont suffisamment d'impact pour causer des modifications majeures de pression artérielle. Les formes monogéniques sont caractérisées par des mutations à haute pénétrance, résultant en une perte ou un gain de fonction important (**Burnier et al., 2009**).

**Remarque :** Les SNPs sont reconnus comme étant les marqueurs idéals pour les études génétiques des maladies complexes.

### 2.1. Formes monogéniques (mendéliennes) d'hypertension artérielle

Les formes monogéniques de l'hypertension artérielle découvertes jusqu'à présent ont permis de connaître toute une série de gènes impliqués dans les mécanismes complexes de la résorption de l'eau et du sel par l'organisme. Une dizaine de formes héréditaires rares d'HTA (formes mendéliennes) ont été identifiées depuis les années soixante. Les formes les plus connues sont montrées dans (Tableau 4) avec leurs phénotypes et leurs mutations (Tregouet *et al.*, 2009). Les formes monogéniques sont caractérisées par des mutations à haute pénétrance résultant en une perte ou un gain de fonction important.

**Tableau 4.** Formes monogéniques d'hypertension artérielle (Cowley, 2006).

HTA	Mode de transmission	Gène	Mutations et conséquences fonctionnelles	Phénotype
Hyperaldostéronisme de type 1	AD	Fusion de CYP11b1 et CYP11b2	Gène chimérique sous contrôle d'ACTH	HTA, hypoK, hyperA
Hyperaldostéronisme de type 2	AD	Locus chromosome 7p22	Surproduction d'aldostérone dans glandes surrénaliennes	HTA, hypoK, hyperA
Syndrome de Liddle	AD	SCNN1B, SCNN1G	Activation constitutive du canal sodique épithéliale dans le tube distal	HTA, hypoK, hyperA
Hyperplasie congénitale surrénalienne	AR	CYP11B1	Déficit de l'enzyme 11b hydroxylase	HTA, hypoK, hyperA
Déficit d'11 β-OH stéroïd déhydrogénase type 2	AR	HSD11B1	Déficit de désactivation de cortisol	HTA, hypoK, hyperA
Syndrome de Gordon	AD	WNK1, WNK4	Activation constitutive du cotransporteur Na/Cl dans le tube distale	HTA, hyperK, hypoA
Mutations de récepteur PPAR-γ	AD	PPARG	Perte de fonction du récepteur	HTA, résistance à l'insuline, diabète
Syndrome d'HTA, hypercholestérolémie, hypomagnésémie	Mitochondrial	Non identifié	Substitution de cytidine dans les ARNt mitochondriaux	HTA, hypercholestérolémie, hypomagnésémie

### 2.2. Formes polygéniques d'hypertension artérielle

Représentent 95% des cas d'HTA (Newton-Cheh *et al.*, 2009). Il existe à l'heure actuelle plus de 100 gènes candidats pour l'HTA essentielle, identifiés grâce aux études de liaison et/ou d'association chez l'homme ou grâce aux études expérimentales chez l'animal (Prujm *et al.*, 2009).

## -Présentation de quelques gènes liés à l'HTA

**Tableau 5.** Quelques gènes candidats (probablement) impliqués dans la régulation de la pression artérielle (Prujm *et al.*, 2009).

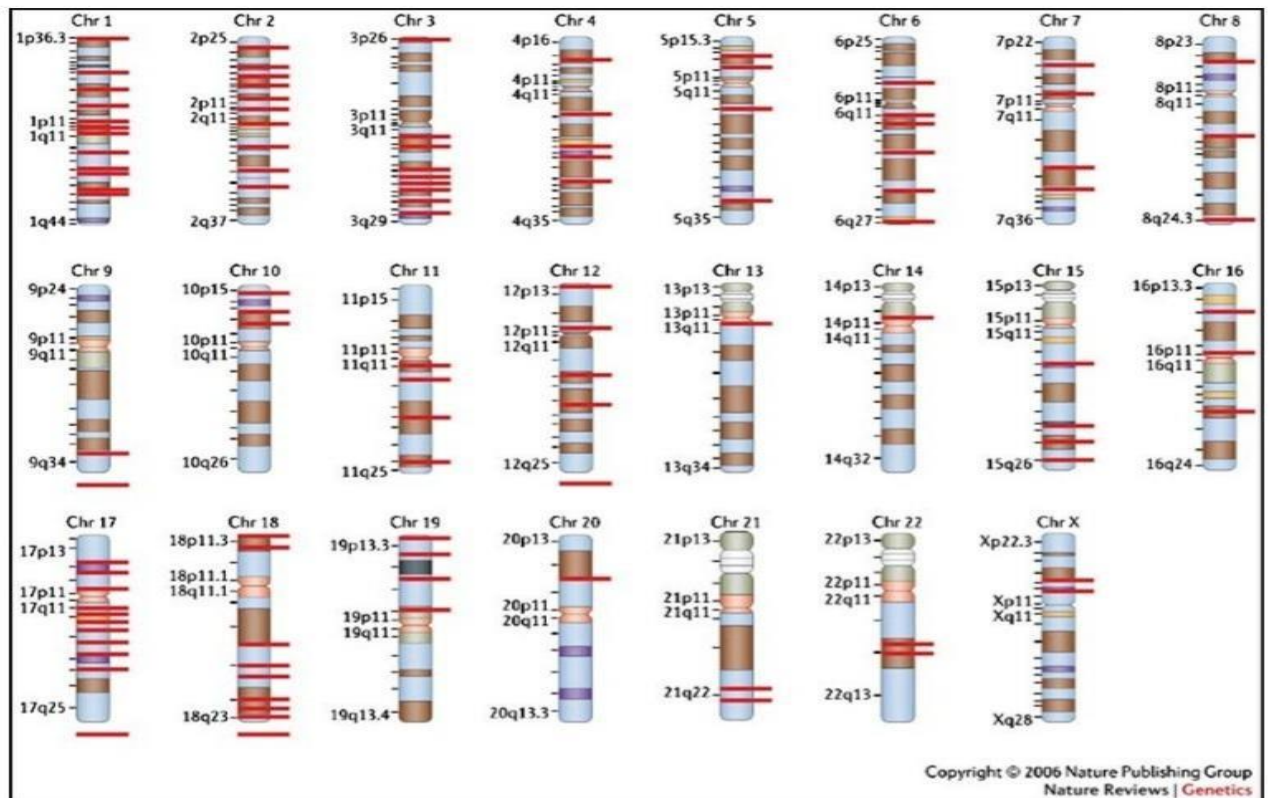
Mécanisme	Symbole du gène	Localisation	Nom du gène
Système rénine-Angiotensinealdostérone	ACE	17q23	Angiotensin converting enzyme
	AGT	1q42-q43	Angiotensinogen
	AGTR1	3q21-q25	Angiotensin II receptor, type 1
	AGTR2	Xq22-q23	Angiotensin II receptor, type 2
	CYP11B1	8q22	Cytochrome P450, family 11, subfamily B, polypeptide 1
	CYP11B2	8q24.3	Cytochrome P450, family 11, subfamily B, polypeptide 2; aldosterone synthase
	REN	1q32	Renin
Système nerveux sympathique	ADRB1	10q24-q26	Adrenergic, beta-1-, receptor
	ADRB2	5q32-q34	Adrenergic, beta-2-, receptor
	ADRB3	8p12-p11.2	Adrenergic, beta-3-, receptor
	DRD1	5q35.1	Dopamine receptor D1
	DRD2	11q23	Dopamine receptor D2
	DRD3	3q13.3	Dopamine receptor D3
	DBH	9q34	Dopamine beta-hydroxylase (dopamine betamono-oxygenase)
	NPY	7p15.1	Neuropeptide Y
	NPY1R	4q31.3-q32	Neuropeptide Y receptor 1
	PNMT	17q21-q22	Phenylethanolamine N-methyltransferase
Transporteurs du sodium	SCNN1A	12p13	Sodium channel, nonvoltage-gated 1 alpha (alpha ENaC)
	SCNN1B	16p13-p12	Sodium channel, nonvoltage-gated 1 beta (beta ENaC)
	SCNN1G	16p13-p12	Sodium channel, nonvoltage-gated 1 gamma (gamma ENaC)
	SLC12A3	16q13	Solute carrier family 12 (sodium/chloride transporters), member 3 NaCl co-transporteur

	SLC12A1	15q15-q21.1	Solute carrier family 12 (sodium/potassium/chloride transporters), member 1 Na-K-2Cl co-transporteur
Stéroïdes	HSD11B2	16q22	Hydroxysteroid (11-beta) dehydrogenase 2
	NR3C2/ MLR	4q31.1	Nuclear receptor subfamily 3, group C, member 2; mineralocorticoid receptor
Peptides natriurétiques	NPPB	1p36.2	Natriuretic peptide precursor B
	NPPA NPPC	1p36.21 2q24-qter	Natriuretic peptide precursor A Natriuretic peptide precursor C
	NPR3	5p14-p13	Natriuretic peptide receptor C/guanylate cyclase C
Divers	ABCB1 (MDR1)	7q21.1	ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 1
	ADD1	4p16.3	Adducin 1 (alpha)
	ADD2	2p14-p13	Adducin 2 (beta)
	ADD3	10q24.2-q24.3	Adducin 3 (gamma)
	CYP3A5	7q22.1	Cytochrome P450 family 3, subfamily A, polypeptide 5
	GNB3	12p13	Guanine nucleotide binding protein (G protein), beta polypeptide 3
	EDN-1	6p24.1	Endothelin-1
	LPL	8p22	Lipoprotein lipase
NOS3	7q36	Nitric oxide synthase 3 (endothelial cell)	
	PPARG	3p25	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma

Il a été montré que tous les chromosomes humains contiennent des régions significativement liées à la PA et à l'HTA (Figure 9) (**Inoue et al., 1998**).

Les études de CoLaus et de CHARGE ont identifié, de façon reproductible, des régions du génome dans lesquelles se trouvent des gènes impliqués dans le contrôle de la pression

artérielle. L'étude de CoLaus a pu identifier une association entre l'HTA et huit régions du génome (Newton-Cheh C *et al.*, 2009). Dans ces régions, les gènes candidats les plus probables sont *CYP17A1*, *CYP1A2*, *MTHFR*, *SH2B3*, *PLCD3*, *ZNF652* et *c10orf107*. Et pour l'étude de GHARGE (Levy *et al.*, 2009) plusieurs régions du génome avec pour candidats les plus probables les gènes suivants : *ATP2B1*, *CYP17A1*, *PLEKHA7*, *SH2B3*, *CACNB2*, *CSKULK3*, *SH2B3*, *TBX3-TBX5*, *ULK4*.



**Figure 9.** Régions génomiques liées à l'hypertension artérielle dans le génome humain (Cowley, 2006).

Les régions chromosomiques liées à l'HTA à travers le génome sont représentées par des barres rouges. Les Barres rouges situées en dessous des chromosomes caractérisent les régions pour lesquelles aucun emplacement n'a été identifié.

### 3. L'enzyme de conversion de l'angiotensine type 1 (*ECA* 1)

#### 3.1. Définition de la Protéine de l'*ECA*

L'*ECA* a d'abord été identifiée comme un composant majeur du système rénine angiotensine, et sa fonction principale dans ce contexte était de convertir l'angiotensine I en angiotensine. II et glycolyse de la bradykinine. (Laraqui, 2006).

Cette enzyme est toujours présente et fixée à la surface externe des cellules endothéliales plasmiques et est très largement distribuée (Laraqui, 2006) ; (Tchelougou,2013).

Il a plusieurs noms différents, tels que dipeptide carboxypeptidase, peptide hydrolase ou kinase II (EC 3.4.15.1) (Laraqui, 2006) ; (Lefebvre, 2008).

### 3.2. Structure de l'ECA

L'étude a montré que la séquence ACE membranaire a une structure protéique constituée de quatre domaines différents :

- un court domaine intracellulaire carboxy-terminal de 24acides aminés.
- Le domaine transmembranaire hydrophobe de 20 acides aminés ancre la protéine à la membrane cellulaire.
- Deux domaines extracellulaires sont installés en série, avec une forte homologie (60%) entre eux et chacun avec un site actif capable de se lier au zinc. Il est également connu qu'une molécule de l'inhibiteur se lie à chaque molécule d'ECA et à un seul de ces sites est considéré comme actif. In vivo (figure 9) (Laraqui, 2006).

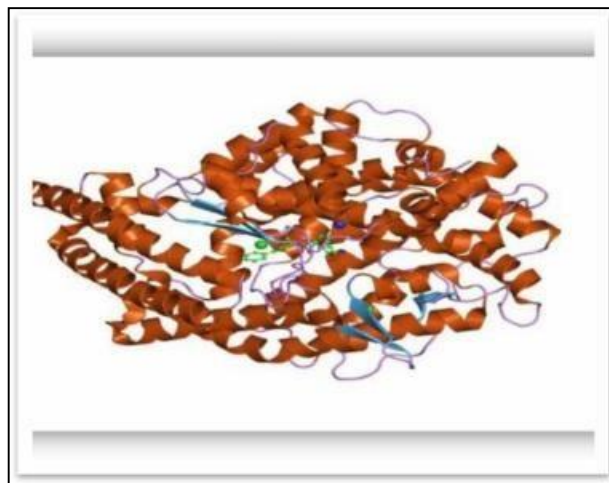


Figure 10. Structure de l'ECA (Protein Data Bank).

### 3.3. Gène de l'ECA

Le gène de l'ECA humain est localisé sur le chromosome 17 en position 17q23 (Cambien et al., 1995), s'étend sur 21kilobases, et comprend 26 exons et 25 introns. Son transcrit mature, ayant une taille de 4,3 Kb, et est transcrit du premier au 26e exon, cependant l'exon 13 est enlevé de l'ARNm par excision. L'ARNm de l'isoenzyme germinal est transcrit seulement du 13e au 26e exon (Dhar et al., 2012).

Deux promoteurs donnent lieu à : une ECA somatique largement distribuée dans l'organisme, en utilisant les exons 1 à 26 sauf l'exon 13, et par épissage alternatif à une ECA testiculaire,

utilisant les exons 13 à 26, qui est requise pour la fertilité masculine (**Sayed- Tabatabaei et al, 2006**).

La longueur des exons varie de 88 Pb (exon 16) à 481 Pb (exon 26). La taille des introns varie de 150 pb (introns 17 et 25) à 2000 pb (intron 20). Son transcrit mature, ayant une taille de 4.3 Kb, est traduit en un peptide de 1340 acides aminés (**Laraqui, 2006**).

L'ACE a les deux formes et chacune a un peptide signal à l'extrémité N-terminale, qui est nécessaire pour le passage à travers le réticulum endoplasmique. Le peptide de signalisation est codé pour le motif de la lignée germinale par un exon 13 supplémentaire (**Langford et al., 1991**).

### **3.4. Rôle de l'ECA**

*L'ECA* a un double rôle : convertir l'angiotensine I en angiotensine II, et II décompose la bradykinine en apparentés inactifs et en neuropeptides : Substance P, enképhaline, LH-RH. Un niveau élevé *d'ECA* dans le plasma ainsi que dans les parois des vaisseaux favorise la formation d'angiotensine II et la dégradation de la bradykinin (**Baudin, 2005**) ; (**Leclerc et al, 2013**)

*L'ECA* a une fonction majeure dans l'hydrolyse des deux derniers acides aminés, l'extrémité carboxy des peptides dont l'activité enzymatique dépend de la présence d'anions. La présence à la fois d'atomes de zinc et de chlore, qui entraîne une modification de la forme allostérique du site actif, lui confère sa spécificité pour les substrats dipeptidiques (**Hordy, 2014**).

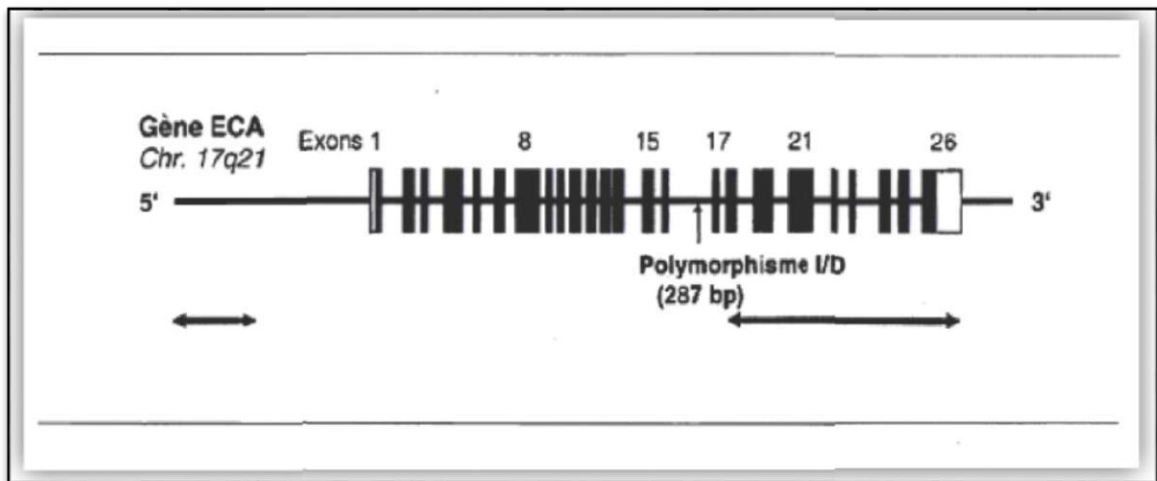
### **3.5. Polymorphisme génétique de l'ECA**

Pour le clonage du polymorphisme de l'ACE (ADNc). Le code d'insertion (I)/délétion (D) d'un fragment intronique de 287 pb, riche en séquence Alu, au sein intron 16 (**Soubrier et al, 1988**).

Les Alu sont des brins appartenant à la famille de l'ADN modérément répétitif possédant 300000 copies de 300 paires de bases, présentes dans tout le génome, même dans les introns de gènes tels que l'ACE. Cependant, la fonction des séquences Alu n'est pas encore connue et son éventuel rôle dans la réplication n'a pas encore été prouvé. Cependant, la présence unique de formes omises ou insérées dans la séquence de 190 Pb indique la présence de deux allèles :

- I (coté) 490 points de base
- D (Supprimé) à partir de 190 bps
- Identifie un polymorphisme I/D du gène ACE.





**Figure 11.** Locus du polymorphisme génétique de l'*ECA* (Lefebvre, 2008).

Il existe trois génotypes possibles, deux homozygotes (II et DD) et un hétérozygote (ID). Cependant, récemment, d'autres polymorphismes ont été identifiés sur le gène ACE localisés dans des régions variables de ce dernier : (T-5491C, T-93C, a-240T, T237C,4656CT2/3) (Laraqui, 2006).

Il apparaît au niveau plasmatique de l'*ECA* que ce polymorphisme I/D est fortement affecté, mais le mécanisme d'action pourrait être lié à un déséquilibre avec un autre polymorphisme plutôt qu'à un effet direct car le polymorphisme I/D est localisé dans l'intron (Rigat, 1990).

Ces polymorphismes n'ont pas été identifiés comme fonctionnels et ont leur propre association avec la pathologie potentielle à l'étude. Il existe une relation directe entre le génotype et le phénotype de l'*ECA*. Cette relation entre génotype et phénotype est transmissible, en application des lois de Mendel (Laraqui, 2006).

### 3.6. Polymorphisme D du gène ACE et hypertension (HTA)

Des études ont montré que les personnes âgées hypertendues et porteuses du génotype D/D du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ont des réponses tensionnelles altérées après un exercice aérobie, dont l'efficacité se manifeste notamment pendant le sommeil, et lors de l'apparition de fluctuations en fréquence cardiaque. Elle diminue pendant 24 heures après l'exercice aérobie. De plus, les génotypes de conversion de l'angiotensine avec la présence de l'allèle D (D/D et I/D) ont entraîné une altération de la libération d'oxyde nitrique après une séance d'exercice aérobie. Par conséquent, il a été montré qu'il existe une association entre les polymorphismes I/D du gène ACE et l'hypertension (HTA) (Moreira et al., 2016).

#### 4. Traitement de l'hypertension artérielle

Avant de commencer le traitement en cas de suspicion d'hypertension artérielle, une alimentation saine doit d'abord être suivie, car cette dernière s'est avérée bénéfique dans le traitement de l'hypertension à un stade précoce. S'il est prouvé qu'il souffre d'hypertension artérielle (PA) ou égale à 140/90 mm Hg, faire l'HTA suspecte. Mesurez votre tension artérielle à l'extérieur du cabinet du médecin pour vous assurer que votre tension artérielle est élevée avant de commencer un traitement antihypertenseur (auto-mesure), sauf en cas de hypertension artérielle sévère (pression artérielle supérieure ou égale à 180/110 mm Hg nécessite un examen clinique pour déterminer la cause de l'hypertension artérielle; un ensemble d'analyses médicales doit être réalisé (Ionogramme, créatinine sérique avec estimation du taux de filtration glomérulaire, glycémie à jeun, taux de cholestérol, LDL .HDL... etc.). Et effectuer un ECG de repos.

Une hypokaliémie, une insuffisance rénale et une protéinurie doivent faire suspecter une hypertension secondaire. (**Blacher J et al., 2013**)

✓Il y a deux étapes de base qui doivent être suivies en cas de confirmation que vous souffrez d'hypertension artérielle

##### **-Plan de soin initial (six premiers mois)**

**1-** Travailler sur le contrôle de la pression artérielle dans les six premiers mois (PAS : 130/139 et DBP <90 mm Hg).

**2-** L'une des cinq classes de médicaments antihypertenseurs diurétique thiazidique, inhibiteur calcique, inhibiteur de l'enzyme de conversion (*ECA*) ou antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (*ARB2*) est mieux utilisée en association avec une monothérapie. Cela se fait en choisissant l'individu pour le premier traitement pour réduire la pression, y compris en tenant compte des symptômes extérieurs du médicament et de son effet sur le reste du corps, car au sein d'une même catégorie, il existe des différences pharmacologiques (en particulier la durée d'action) entre les médicaments qui peuvent avoir des conséquences sur l'efficacité et la tolérabilité. Ces éléments doivent être pris en compte lors du choix d'un médicament et c'est ce qu'on appelle assurer une bonne tolérance.

Il est souhaitable de ne pas changer de marque en cours de traitement afin de réduire le risque d'erreur de prise par le patient.

La persistance du traitement est plus élevée avec les *ARA2* ou les *IEC*, moindre avec les inhibiteurs calciques et plus faible encore avec les diurétiques thiazidiques et les bêtabloquants.

---

3- En privilégiant la monothérapie, en cas d'échec, il faut faire un traitement bilatéral, puis un triple traitement homogénéiser. (Blacher *et al.*, 2013) ; (BUZYN, 2016).

**-Si nécessaire un plan de soins à long terme**

1- Dans le cas où après six mois de triple traitement d'hypertension artérielle irrégulière, vous devez vous rendre chez un médecin spécialiste pour vérifier la bonne observance et, l'hypertension artérielle en dehors du cabinet médical.

2- Si l'hypertension artérielle est sous contrôle, rendez-vous tous les 3 à 6 mois.

3- Détection d'une mauvaise adhésion aux thérapies antihypertensives.

4- Maintien de l'auto-mesure de la pression artérielle.

5- Après 80 ans cible ajustée (PAS <150 mm Hg) sans dépasser 3 antihypertenseurs. Lorsque des complications cardiovasculaires surviennent, le salaire et l'entretien doivent être ajustés à partir de la tension artérielle cible. (Blacher *et al.*, 2013)

**5. Prévisions de l'hypertension artérielle**

Pour prévenir l'hypertension artérielle, suivez les règles suivantes :

Règle n°1 : Limiter les apports alimentaires en sel Règle

n°2 : Surveiller son poids.

Règle n°3 : Attention à votre taux de cholestérol Règle

n°4 : Diminuer sa consommation d'alcool.

Règle n°5 : Arrêter de fumer.

Règle n°6 : Faire du sport.

Règle n°7 : Prendre votre tension à la maison, en pharmacie ou chez le médecin, une fois par an (hypertension artérielle, 2015).

---

## *Partie pratique*

---

## *Patients et méthodes*

## **Patients et méthodes**

### **1. Patients**

Nous avons établi une étude de type cas-témoins. Notre travail pratique a été réalisé au niveau de laboratoire de Biologie Moléculaire et cellulaire (cheabet erssas) et laboratoire de Biologie Moléculaire à l'Université Frères Mentouri, Constantine.

#### **1.1. Populations d'étude**

Notre prospection a porté sur deux populations : une population témoins et une population des patients atteints d'une hypertension artérielle.

##### **1.1.1. Population des témoins**

Les témoins sont issus de la population générale, présumé en bonne santé des deux sexes âgés entre 15ans et 71ans.

##### **1.1.2. Population des malades**

Nos patients sont au nombre de 10 malades. Il s'agit de sujets adultes de deux sexes âgés de 35ans et 82ans atteints de l'hypertension artérielles.

### **2. Méthodes**

#### **2.1. Questionnaire**

Les informations recueillies sur les patients ont été élaborés à partir d'un questionnaire (Annexe C). Ce questionnaire a compris les données sociodémographiques incluant l'identité du patient, son âge, son sexe, sa profession, son niveau d'étude (jamais scolarisé, niveau d'étude primaire, secondaire ou universitaire), profession et son lieu de résidence. Ce questionnaire a apporté des informations sur le mode de vie de ces hypertendus concernant leurs habitudes toxiques (tabagisme et/ou alcoolisme), leur activité physique et leur régime alimentaire. Les données en rapport avec l'HTA ont été également précisées dans ce questionnaire tel que la date de découverte de la maladie, les complications et/ou les pathologies associées et la présence d'antécédents familiaux de l'HTA. De plus, ce questionnaire a détaillé les résultats d'examen clinique de la pression artérielle : PAD et PAS en (mm Hg).

#### **2.2. Prélèvement sanguin**

Le prélèvement sanguin préconisé pour l'extraction de l'ADN en vue de l'étude moléculaire a été réalisé selon les critères d'inclusions dans notre étude si le patient est consentant. Pour chaque patient, il a été recueilli stérilement dans un tube à EDTA de 5 ml de sang total. Le prélèvement de sang a été réalisé au niveau du pli du coude après la pose d'un

---

Garrot par des professionnels de la santé (Infirmier(e)s). Les patients doivent être en position demi-assise. Les tubes portent des étiquettes portant les noms et prénoms des sujets ainsi que la date du prélèvement.

### **2.3. Étude moléculaire**

L'étude moléculaire est réalisée sur le sang des malades au niveau du laboratoire de recherche de biologie moléculaire et cellulaire de l'Université des Frères Mentouri Constantine. Elle s'est effectuée selon deux étapes : une étape d'extraction de l'ADN suivie d'une PCR (polymérase chaîne réaction) pour la recherche du polymorphisme I/D du gène *ECA1*.

#### **2.3.1. Extraction d'ADN**

Pour réaliser les études génétiques, des échantillons d'acide nucléique doivent être fourni, la source majeure d'ADN est contenue dans les leucocytes sanguins. Nous avons employé la méthode non organique d'extraction utilisant du NaCl.

##### **-Principe**

Les leucocytes sont séparés dans le sang total par lyse hypotonique et traités ensuite par un détergent sodium Dodécyle sulfate (SDS : possède une action lytique sur les membranes cellulaires, inhibe les nucléases et dénature les protéines par destruction de leur structure tertiaire) et une protéinase K (dénature et dégrade les protéines). L'ADN nucléaire est libéré dans le milieu et les protéines qui lui sont associés sont digérées et éliminées par précipitation au NaCl. Le surnageant ainsi récupéré est traité par de l'éthanol pur froid, dans lequel une pelote de l'ADN se forme par précipitation l'ADN est solubilisé en phase aqueuse sa pureté ainsi que sa concentration sont estimées par spectrophotométries (Annexe D).

#### **2.3.2. Recherche du polymorphisme de l'ACE**

Le polymorphisme I/D de l'*ECA* a été mis en évidence par la détection de la présence (allèle I, insertion) ou de l'absence (allèle D, délétion).

La recherche du polymorphisme du gène de l'ACE a été effectuée par une simple amplification par la technique de PCR suivie d'une migration électrophorétique sur un gel d'agarose.

##### **-Amplification par PCR**

La PCR, réaction de polymérisation en chaîne (Polymerase Chain Reaction), est un outil fondamental de la biologie moléculaire. Cette technique permet de obtenir, à partir d'un Échantillon d'ADN, d'importantes quantités d'une séquence d'ADN spécifique. Cette amplification repose sur la réplication d'une matrice d'ADN double brin. Elle se réalise en trois phases : une phase de dénaturation, une phase d'hybridation avec des amorces et une phase d'élongation. Les produits de chaque étape de synthèse servent de matrice pour les étapes suivantes, ainsi on réalise une amplification exponentielle.

### -Préparation du milieu réactionnel de la PCR

Un milieu réactionnel de la PCR ou un mix de PCR d'un volume final de 10 µl a été préparé. Le mix comprend des désoxyribonucléotides triphosphates, une enzyme d'amplification in vitro (la Taq polymérase), un environnement réactionnel (tampon, MgCl<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O) et deux amorces oligonucléotidiques (tableau 6).

**Tableau 6.** Séquences des amorces utilisées pour l'amplification du gène *ECA*.

Les amorces	Séquence nucléotidique
ECA 1F (Forward)	5'-GAT GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGAT-3'
ECA 1R (Reverse)	5'-CTG GAG ACC ACT CCC ATC CTT TCT-3'

Après avoir préparé le mix de la PCR (tableau 7), selon le nombre d'échantillon, nous avons pris 9 µl de ce mélange avec 1 µl d'ADN dans chaque tube de PCR pour chaque sujet.

**Tableau 7.** Composants du milieu réactionnel de la PCR.

Mix	Volume (µl)/tube de PCR
Tampon 10X	1
MgCl <sub>2</sub> (50 mM)	0,3
dNTP (10 mM)	1,6
H <sub>2</sub> O	4,02
ECA 1F (20 pmol/l)	1
ECA 1R (20 pmol/l)	1
Taq polymérase	0,08
ADN	1



### **-Déroulement des cycles de la PCR**

Le déroulement des cycles de la PCR est assuré par un thermocycleur (Eppendorf). Les conditions d'amplification sont présentées dans le tableau 8

**Tableau 8.** Programme utilisé au thermocycler.

<b>Nombre de cycles</b>	<b>Étapes</b>	<b>Température (°C)</b>	<b>Durée</b>
<b>X1</b>	Dénaturation initiale	<b>94</b>	<b>5min</b>
<b>X35</b>	Dénaturation	<b>94</b>	<b>30s</b>
	Hybridation	<b>57</b>	<b>30s</b>
	Élongation	<b>72</b>	<b>30s</b>
<b>X1</b>	Élongation finale	<b>72</b>	<b>3min</b>

### **2.3.3. Contrôle des produits de la PCR**

#### **-Préparation du gel d'agarose à 2 %**

Le contrôle de la PCR s'effectue sur un gel d'agarose à 2 %. Le gel est préparé en mélangeant 2 g d'agarose et 100 ml du TBE 1X (Tris Borate EDTA) additionné de 10 µl du BET (Bromure d'éthidium). Le gel est déposé sur une plaque d'une cuve horizontale où l'on a déposé un peigne pour créer des puits de dépôt. Nous laissons le gel se polymériser à l'air libre.

#### **- Migration électrophorétique et révélation par autoradiographie**

En fonction des génotypes, les sujets ont été classés : homozygotes II, hétérozygotes ID et homozygotes DD du gène *ECA* été faite par migration électrophorétique des produits de PCR sur gel d'agarose à 2%, contenant de BET (Bromure d'éthidium).

Nous avons déposé 10 µl de produit d'amplification en présence de 1 µl d'un tampon de charge qui permet d'alourdir les fragments et de suivre le front de migration.

Parallèlement un échantillon sans ADN (blanc), est inclus dans la série à amplifier et sert de contrôle négatif (-). Un marqueur de poids moléculaire 100 Pb est déposé dans le dernier

---

puits pour déterminer approximativement la taille des fragments. Le dépôt se fait du côté cathode (-) et le système est soumis à une migration sous un courant de 100 volts pendant 30min.

Après la migration, le gel est soumis au rayon UV. Les molécules de Bromure d'Ethidium fixées aux ADN émettent une lumière visible et photographiable et permettent de visualiser les fragments amplifiés sous forme de bandes fluorescents de même taille. Ce contrôle permet aussi de confirmer l'amplification de notre ADN et d'exclure toute contamination d'ADN survenue au cours de la PCR grâce au puits contenant le blanc.

### **3. Analyse des données**

Les données recueillies ont été informatisées et traitées avec le logiciel Excel. L'analyse a porté sur 58 patients hypertendus dont 32 du l'hopitale de mohamed boudiaf el khroub et 26 de EPH Dr Abdelkader Bencharif nouvelle ville Ali Mendjeli service de médecine interne durant les mois de Mai et de Juin 2021.

---

## *Résultats et discussion*

## Résultats et discussions

### 1. L'étude moléculaire

#### ➤ Profil électrophorétique

La photo de migration des amplimères du gène de *l'ECA* sur gel d'agarose à 2% donne :

- Dans le cas de l'insertion une taille des bandes attendue de 490 Pb ;
- Dans le cas de la délétion, 190 Pb

Dans le cas d'hétérozygote représente deux bandes de 190 et 490 Pb, ce qui nous permet d'identifier les trois génotypes : II, ID et DD.



**Figure12.** Profil électrophorétique des fragments amplifiés par PCR du gène *ECA* sur gel d'agarose 2%.

Nous avons pu collecter le sang de 10 patients et 10 témoins âgés de 15 à 71 ans répartis entre hommes et femmes. Tous les patients ainsi que les témoins ont présenté un génotype homozygote DD (l'apparition d'une seule bande de 190pb). Un seul témoin (enfant de 15 ans) a montré un génotype hétérozygote I/D (l'apparition de deux bandes de 190 Pb et 490 Pb).

En fait, l'insertion/délétion (I/D) de *l'ECA* est l'un des polymorphismes humains les mieux caractérisés. Les personnes présentant un génotype D/D présentent les taux sanguins

---

D'ECA les plus élevés, et cette expression accrue expliquerait le risque plus élevé de maladies cardiovasculaires et respiratoires chez les individus qui sont homozygotes par délétion (**Marshall et al., 2002 ; Matsuda et al., 2012**).

Plusieurs travaux ont montré l'association du polymorphisme I/D du gène *ACE* avec plusieurs maladies, notamment le diabète, le cancer colorectal et les infarctus du myocarde. Concernant l'HTA il a été confirmé par **Moreira et al., (2016)** que les personnes âgées hypertendus du génotype D/D de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ont montré des réponses altérées de la pression artérielle après l'exercice aérobie et une variabilité de la fréquence cardiaque réduite pendant les 24 heures après l'exercice aérobie.

Dans notre étude, nous avons pris le polymorphisme du gène *ACE* comme marqueur génétique, pour mettre en évidence son association avec l'HTA. Les résultats indiquent que tous les patients et le groupe témoin présentaient un génotype D/D et qu'un seul témoin avait un génotype I/D. Toutefois, la taille réduite de notre population ne nous permet pas de confirmer ou d'affirmer une association entre le polymorphisme I/D du gène *ACE* et l'hypertension artérielle.

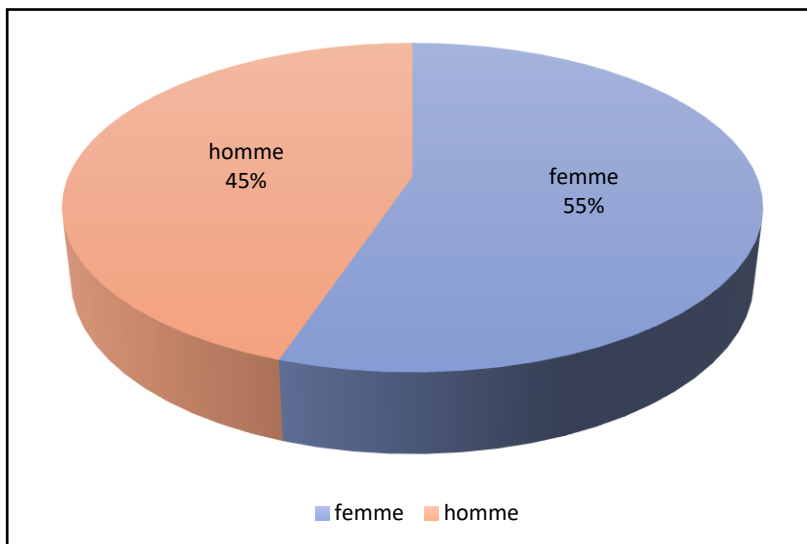
## 2. L'étude statistique

Dans cette partie expérimentale, nous avons procédé en la répartition et au classement des cas atteints d'hypertension artérielle, en fonction des facteurs suivants : sexe, l'âge, les antécédents familiaux, les maladies liées à l'HTA, les informations démographiques, Et en fonction à des facteurs de risque comportementaux comme une mauvaise alimentation, un usage nocif du sel, un manque d'activité physique. Notre population est composée de 58 patients ayant des tranches d'âge différents

### 1. Répartition des patients selon leur sexe

Les 58 malades de notre effectif se répartissaient en 32 femmes (soit 55%) et 26 hommes (soit 45%). La sex-ratio était de 1.22 en faveur du sexe féminin. **Somnoma Jean-Baptiste Tougouma et al (2018)** et **Millogo et al (2015)** et **Bouznad N (2016)**, confirment cette prédominance féminine.

Les pourcentages sont rapportés dans le secteur ci-dessus :



**Figure 13.** Répartition des patients selon leur sexe.

Plusieurs raisons pourraient expliquer cette prédominance féminine :

- Le risque de l'hypertension artérielle chez la femme augmente après la ménopause et rejoint rapidement celui de l'homme pour même le dépasser à partir de la septième décennie (La carence œstroprogestative augmente le risque de survenue d'hypertension artérielle).
- L'obésité acquise et physiologique (sédentarité) des femmes.
- L'activité génésique de la femme.

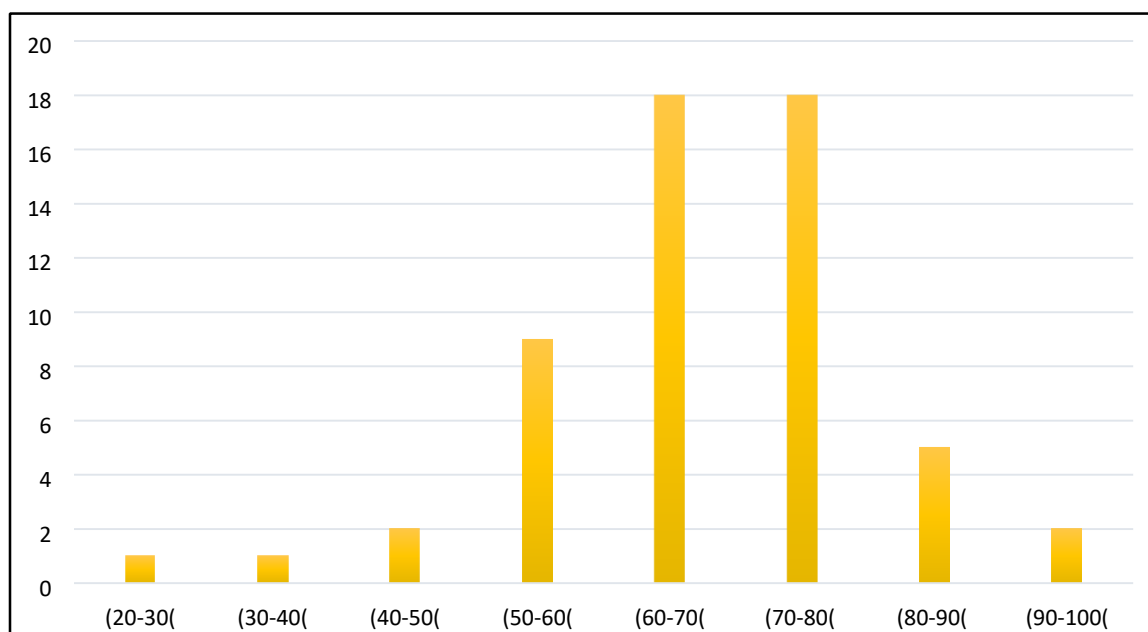
Ce résultat est en discordance avec d'autres études qui mentionnent une prédominance masculine : (Koffi *et al.*, 1995) et (Baragou *et al.*, 2006).

## 2. Répartition des patients selon l'âge

Notre échantillon est subdivisé selon des tranches d'âge de 10 ans (tableau 9).

Age	Effectif (n)	Pourcentage %
[20-30[	1	2
[30-40[	1	2
[40-50[	2	3
[50-60[	9	16
[60-70[	19	33
[70-80[	18	31
[80-90[	6	10
[90-100[	2	3

Les résultats montrent que le risque de survenue de l'HTA devient plus élevé au fur et à mesure que l'individu avance en âge. C'est ainsi qu'elle représente **2%** dans la tranche d'âge de 20 à 30 ans, **5%** pour les tranches situées entre 30 et 50 ans, elle est de **80%** pour les tranches d'âge entre 50-80 ans. Le pourcentage est moins important pour les plus de 80 ans **13%** (Figure 14).

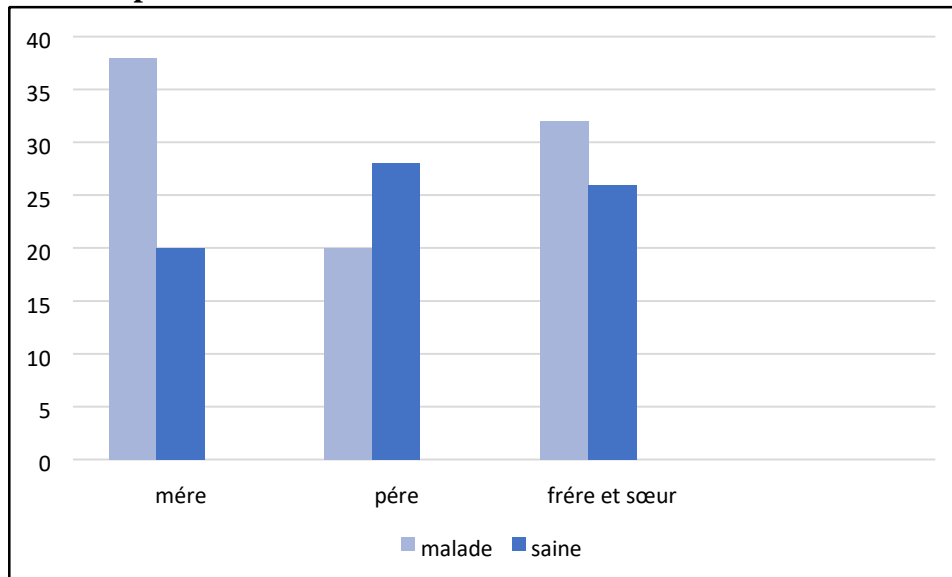


**Figure 14 :** Répartition des patients selon l'âge.

Cela peut s'expliquer par la relation entre l'âge et le vieillissement des artères. La rigidité de l'aorte qui augmente avec l'âge entraîne une élévation de la PAS. La baisse pourrait s'expliquer par une forte mortalité avant cet âge qui pourrait être associée à l'HTA, aux autres maladies chroniques ou à la faible espérance de vie (FFC, 2019). Ce constat est proche avec ceux de (Oufkir, 2017) et (Ouologuem, 2005) qui ont trouvé dans leurs études que la majorité des hypertendus se situe entre 50-70 ans.

Ces résultats sont compatibles aussi avec les résultats de la sixième enquête nationale sur la population et la santé familiale (ENPSF) 2017-2018 qui fait ressortir que la prévalence de l'HTA augmente significativement avec l'âge et que 34% des personnes âgées de 60 ans et plus sont hypertendues.

### 3. Répartition des patients selon leurs antécédents familiaux



**Figure 15.** Répartition des patients en fonction de leurs antécédents familiaux.

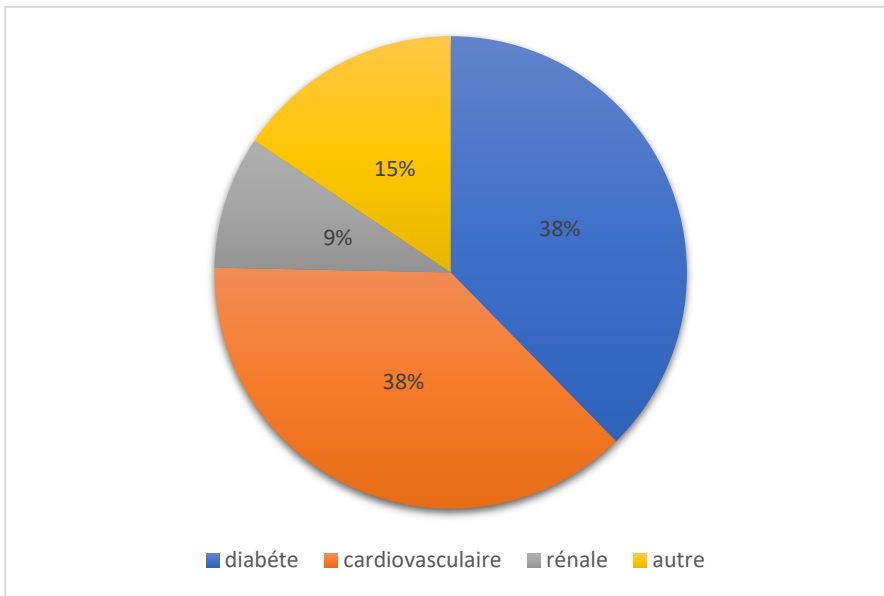
En fonction des antécédents familiaux les répartitions des patients montrent bien qu'il y a une transmission de la maladie.

Le taux des sujets qui ont une mère hypertendue (65,5 %) est plus élevé que ceux qui ont un père hypertendu (34,5 %).

Cela indique que l'HTA peut avoir une origine génétique et que les personnes ayant des parents atteints d'hypertension artérielle ont un risque plus élevé de développer la maladie.



#### 4. Répartition des patients selon les maladies liées à l'HTA

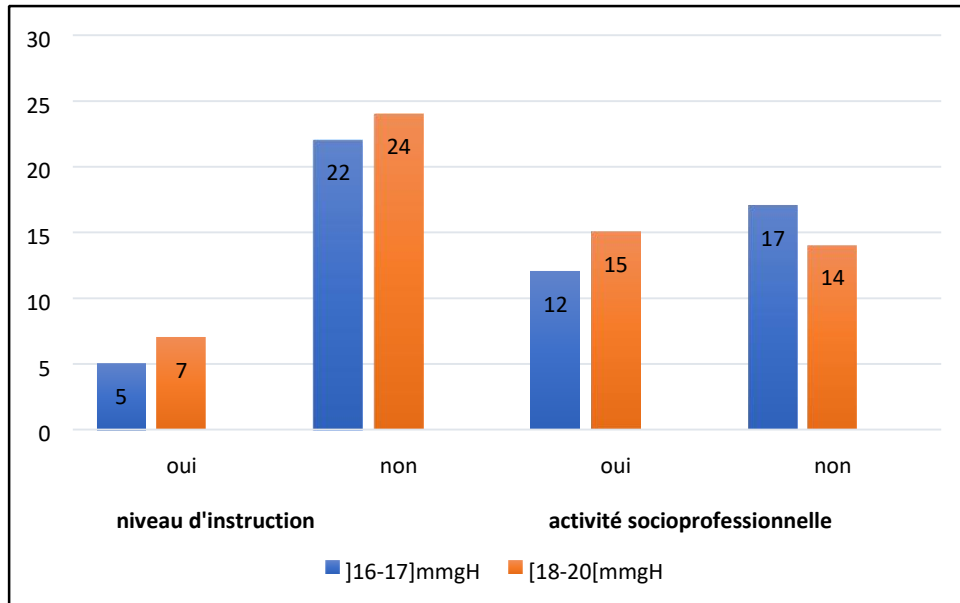


**Figure 16.** Les maladies liées à l'HTA.

Dans notre population étudiée toutes les pathologies qui sont liées à l'HTA sont présents mais à des différents taux. Le diabète et les maladies cardiovasculaires occupent les deux premières places avec le même taux de 38 %. Le taux des maladies pulmonaires est de 15% alors que les pathologies rénales occupent la dernière position avec un taux de 9%.

L'hypertension artérielle est un facteur contribuant à plusieurs complications du diabète les études de (Houlden *et al.*, 2018) et (Julie St-Jean, 2019) ont montré que le diabète contribue au vieillissement prématuré des artères et dépêche le processus d'athérosclérose (dépôt de graisses dans la paroi interne des artères). Ce dernier peut conduire à un infarctus, un accident vasculaire cérébral ou à l'insuffisance cardiaque ou rénale.

## 5. Répartition des patients selon leurs informations démographiques



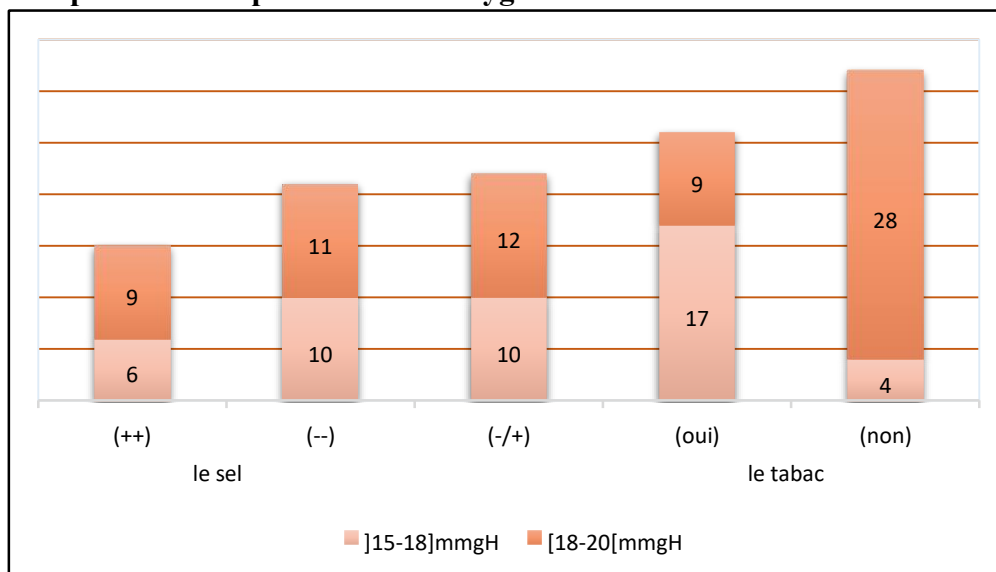
**Figure 17.** Répartition des patients en fonction des informations démographique.

Dans notre étude on voit que la fréquence de l'HTA est significativement liée au niveau scolaire atteint et l'activité socioprofessionnelle.

On a trouvé que 79% des participants sont analphabètes, 12% ont fait des études primaires, 5% ont fait des études secondaires et seulement 4% ont un niveau universitaire, le taux des patients hypertendus instruits est plus important que celui des non instruits.

Concernant les activités socioprofessionnelles la différence du taux montre qu'il y a une corrélation entre l'hypertension et l'activité socioprofessionnelle, 53.4% pour la tranche qui n'est pas active et 46.6% pour la tranche qui n'est active.

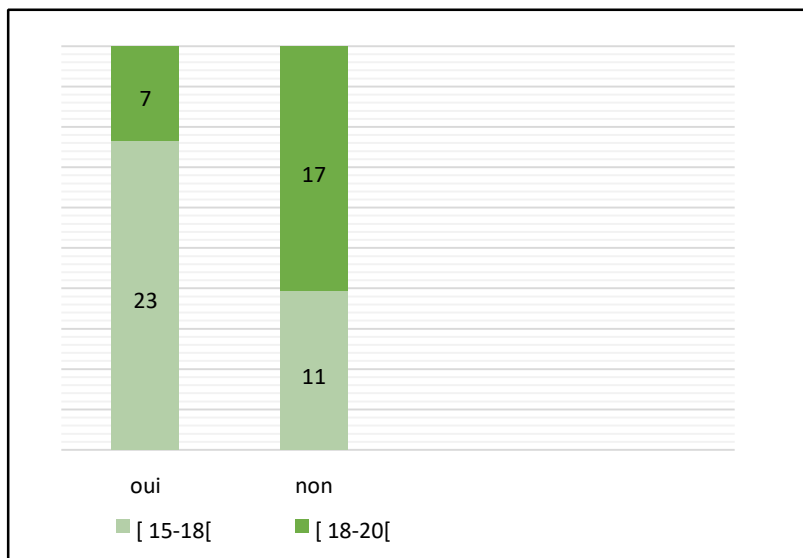
## 6. Répartition des patients selon l'hygiène alimentaire



**Figure 18.** Répartition des patients selon l'hygiène alimentaire.

Le *tabagisme* passif est dangereux il augmente les risques d'hypertension, également pour le sel qui est considéré comme un facteur de risque modifiable de l'hypertension. Ces deux-là ont une influence sur le développement de l'hypertension artérielle. Ces résultats sont affirmés par **MennoPruijm et al. (2010)**, et **(Chamberland, 2011)**. Chez les patients de notre étude, 18 patients hypertendus de notre étude leur PA est entre [18- 20[mm Hg associé à une consommation trop salée et a une exposition aux substances toxiques comme le tabac qui augmente la pression artérielle et endommage les vaisseaux sanguins. En revanche lorsque la consommation moyenne ou pauvre en sel le niveau de la PA est inférieur à 18 mm Hg.

## 7. Répartition des patients selon l'activité physique



**Figure 19.** Répartition des patients selon l'activité physique.

La pratique d'une *activité physique* est bénéfique pour lutter contre l'hypertension, elle permet la baisse significative de la PA et elle renforce le muscle cardiaque (myocarde). De sorte que 40 % des hypertendus sportifs ayons une PA inférieure de 18 mm Hg, et au contraire 29.3% des sujet nos actifs leur PA et supérieur de 18mmHg, mais les activités doivent être adaptées au niveau, aux envies et aux possibilités du patient, tout en étant suivies dans le temps. Cela est en accord avec les travaux de (Sosnera et al., 2014) Et (Gojanovic, 2015).

Ainsi, l'activité physique semble être un bon moyen pour prévenir l'HTA ou encore pour la contrôler.

---

## **Conclusion et perspective**

L'hypertension artérielle est une maladie chronique qui entraîne la mort, et en raison de sa large propagation et de ses conséquences, elle est devenue un énorme fardeau de santé public dans notre pays, avec divers facteurs pouvant entraîner d'autres maladies cardiovasculaires.

Certains facteurs de risque communs sont la principale cause de l'hypertension artérielle, notamment : l'âge avancé, la prise de poids excessive, ainsi que l'arbre généalogique en présence de personnes souffrant d'hypertension artérielle et de niveau d'éducation, tous sont des facteurs indirects qui doit être pris en compte dans le processus de prévention Hypertension artérielle primaire.

L'hypertension artérielle est une maladie polygénique complexe dans laquelle surviennent de nombreuses maladies. Il n'est donc pas surprenant que le « gène » qui cause l'hypertension essentielle ne soit pas présent, étant donné que les mécanismes et systèmes hormonaux jouent un rôle important.

Plusieurs gènes candidats ont été proposés, dans notre travail nous nous sommes intéressés au polymorphisme I/D du gène de l'ECA. Le profil électrophorétique obtenu sur gel d'agarose à 2% montre que les 10 personnes hypertendues testés possèdent un génotype homozygote D/D. Plusieurs auteurs ont rapporté l'association du polymorphisme I/D de l'enzyme de conversion de l'angiotensine avec l'hypertension artérielle.

A travers notre étude statistique descriptive menée sur 58 patients hypertendus à Constantine, d'où nous avons pu tirer les principales conclusions suivantes :

- L'hypertension artérielle était plus fréquente chez les femmes 55% que chez les hommes 45%.
- La prévalence de l'hypertension artérielle augmente avec l'âge.
- Si dans l'arbre généalogique il y a des personnes souffrant d'hypertension artérielle, la probabilité qu'une personne souffre d'hypertension artérielle est grande et presque certaine.
- Le diabète et les complications cardiovasculaires sont des facteurs de risque de l'apparition d'hypertension, alors que l'influence d'autres facteurs est moins efficace.
- La fréquence de l'hypertension semble étroitement liée au niveau scolaire.
- L'inactivité physique entraîne une hypertension artérielle.
- De même, le système du déjeuner, le pourcentage de consommation de sel, ainsi que le tabac, contribuent aux facteurs d'hypertension artérielle.

La propagation de l'épidémie a rendu difficile pour nous de nous rendre à l'hôpital pour une étude sur un plus grand échantillon ainsi que le manque d'informations dans certains dossiers médicaux, et la plupart des patients ont refusé de suivre avec une évaluation complète

---

de l'hypertension artérielle et des connaissances limitées dans notre société concernant le génie génétique; Ne nous permettez pas de confirmer les résultats obtenus.

Pour cela nous proposons en perspective :

- Agrandir la taille de l'échantillon.
- Basé sur l'étude moléculaire et l'établissement du diagnostic génétique d'une détection précoce et plus fiable de la maladie pour l'identification des gènes impliqués dans l'hypertension
- Développer un programme national de lutte contre l'hypertension artérielle maladie cardiovasculaire.
- Respecter la bonne adhésion au traitement.
- Minimiser les facteurs de risque (stress, obésité, sédentarité).

## Références Bibliographiques

- Agency for Healthcare Research and Quality. ACEIs or ARBs For Adults With Hypertension. (2011). Rockville : AHRQ.
- **Asmar, R.** (2007). Pression artérielle. Régulation et épidémiologie. Mesures et valeurs normales. *Néphrologie & Thérapeutique* (163–184).
- **Atika Eddaikra** (2009). Régulation hypertension artérielle et trouble vasculométabolique « Recherche de facteurs de risque dans une cohorte Algéroise ».
- **Baragou, S., Soussou, B., Goeh-akue, E., Damorou, F., Djato, A., Pio, M.** (2006). Prévalence de l'hypertension artérielle et des principaux facteurs de risque cardiovasculaire en milieu professionnel à Lomé. *J Rech Sci Univ Lomé* ; 8 :25-7.
- **Basdekis, JC.** (2000). Comment lutter contre L'Hypertension. Ed Chiron :190p.
- **Baudin, B.** (2005). Enzyme de conversion de l'angiotensine, dans le diagnostic de la sarcoidose. *Pathol Biol* ; 53 : 183-186p.
- **Benoit, D.** (2013). Étude des gènes candidats reliés à l'hypertension artérielle et l'obésité dans une population hypertendue du Saguenay-Lac-Saint-Jean.
- **Boinet, T., Claire L.D.** (2020). Hypertension artérielle essentielle chez l'adulte. Analyse de prescription risque cardio-vasculaire.
- **Beevers, DG., Lip Gyh., O'Brien E.** (2007). ABC of Hypertension Malden, ed. Fifth: Blackwell.
- **Ben Romdhane, H., Ben Ali S., Skhiri H., Traissac, P., Bougatef, S., Maire, B., et al.** (2012). Hypertension among Tunisian adults: results of the TAHINA project. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 35(3) :341-7.
- **Blacher, J., Halimi, JM., Hanon, O., Mourad, JJ., Pathak, A., Schnebert, B., Girerd, X.** (2013). Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. *Sang Thrombose Vaisseaux* ; 25 (5) : 300-302.
- **Bolad, I., Delafontaine, P.** (2005). Endothelial dysfunction: its role in hypertensive coronary disease. *Curr Opin Cardiol.*, 20 :270-274.
- **Burnier, M., Pruijm, M., Bochud, M.** (2009). Génétique et hypertension artérielle : qu'avons-nous-appris ? *Revue médicale suisse*.
- **Buzyn, A.** (2016). Collège de la Haute Autorité de santé portant adoption de la fiche mémo intitulée. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte.



- **Brooker, C.** (2001). Le corps humain étude, structure et fonction, le système cardiovasculaire, Ed Boeck & Larcier S.A, Bruxelles 225-226p.
- **Canon, F.** (2016). Université de Technologie de Compiègne. **PHYSIOLOGIE DES SYSTÈMES INTÉGRÉS, LES PRINCIPES ET FONCTIONS.** Le baroréflexe permet de maintenir la pression artérielle à court terme.
- Causes of death. (2008) [base de données en ligne]. Genève, Organisation mondiale de la Santé.  
([http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/cod\\_2008\\_sources\\_methods.pdf](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/cod_2008_sources_methods.pdf))
- **Chabane, H.** (2020). Physiopathologie de l'hypertension artérielle. République Algérienne Démocratique et Populaire Ministère de L'enseignement Supérieure de la recherche scientifique université Badji Mokhtar -Annaba- Faculté de Médecine.
- 
- **Chung, M.K., Rich, M.W.** (2008-2009). Introduction to the cardiovascular system. Bases de la cardiologie.
- **Cloutier, L., Morris, D., Bruneau, J., McLean, D., & Campbell, N.** (2013). World Health Organization celebrates World Health Day, April 7, 2013--focusing on hypertension. Canadian journal of cardiovascular nursing= Journal canadien en soins infirmiers cardio-vasculaires, 23(2), 9-11
- Comité OMS d'experts de la lutte contre l'hypertension Geneve, 24-31october 1994.
- Comité français de lutte contre l'hypertension artérielle. FLAHS (2009). French League Against Hypertension Survey 2009. Les chiffres de l'hypertension. L'âge des artères. Les traitements de l'HTA. Rapport d'étude. Paris : CFLHTA ; 2009.
- **Cowley, A.W. (2006).** The genetic dissection of essential hypertension. Nature Reviews Genetics, 7(11), 829-840.
- **Dezube, R** , MD, MHS, Johns Hopkins University. Dernière revision total mars 2021| Dernière modification du contenu mars 2021.
- **Dhar, S., Ray, S., Dutta, A., Sengupta, B., Chakrabarti, S.** (2012). Polymorphism of ACE gene as the genetic predisposition of coronary artery disease in Eastern India. Indian Heart J. Nov; 64(6):576–81.
- **Doulougou, B.** (2014). Hypertension artérielle dans la population adulte du Burkina Faso : Prévalence, Détection, Traitement et Contrôle. 262.
- **Dupuis, F.** (2005). Implication du système rénine angiotensine aldostérone dans les altérations de la circulation cérébrale au cours de l'hypertension artérielle chronique. Sciences pharmaceutiques. Université Henri Poincaré - Nancy 1, Français.
- **E, Magnin.** (2017). Cœur. Passeport sante anatomie de cœur.
- Exceptionnellement et pour des raisons sanitaires liées à la pandémie actuelle, l'OMS a reporté cette année la date de la journée mondiale de l'hypertension artérielle du 17 mai au 17 octobre 2020.

- **F, Brunotte.** (2010-2011). Collège National des Enseignants de Cardiologie et Maladies Vasculaires. Université Médicale Virtuelle Francophone ,6.
- **Fernet, D.** (2016). Automesure tensionnelle : intérêts pour le patient, conseils et place du pharmacien d'officine dans la prise en charge du patient hypertendu (26-40).
- **Gomez Ra.** (1988). Cassis L, Lynch KR, Chevalier RL, Wilfong N, Carey RM, Peach MJ Fetal expression of the angiotensinogen gene. *Endocrinology* 123(5) :2298–2302. doi :10.1210/endo-123-5-2298.
- **Guyton, A.C.** (1991). Dominant role of the kidneys in long-term regulation of arterial pressure and in hypertension : the integrated system for pressure control In : *Textbook of Medical Physiology* / ed. Par WONSIEWICZ M.J. Philadelphia : W.B. Saunders Company.
- **Grenet.** (2004). Les vaisseaux. ANATOMIE CARDIO-VASCULAIRE (4-7).
- **Hamet, P., Pausova, Z., Adarichev, V., Adaricheva, K., & Tremblay, J.** (1998). Hypertension : genes and environment. *Journal of hypertension*, 16(4), 397-418.
- **Hegele, RA.** (2009). Plasma lipoproteins : genetic influences and clinical implication. *Nat Rev Genet* ;10 :109-21
- **Hordé, P.** (2014). Enzyme de conversion de l'angiotensine Définition. Imbert, Michèle.
- 2015. « Place du biologiste dans la prise en charge des leucémies aiguës : de l'hémogramme à la classification OMS », 8.
- Hypertension artérielle, 7 règles d'or, (2015). La rédaction d'harmonie-prevention.
- **Inoue, M., H. Itoh, M. Ueda, T. Naruko, A. Kojima, R. Komatsu, K. Doi, Y. Ogawa, N. Tamura, K. Takaya, T. Igaki, J. Yamashita, T. H. Chun, K. Masatsugu, A. E. Becker, and K Nakao.** (1998). Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in human coronary atherosclerotic lesions: possible pathophysiological significance of VEGF in progression of atherosclerosis. *Circulation* 98 : 2108-2116.
- **Kearney, PM., Whelton, M., Reynolds, K. et al.** (2005). Global Burden of hypertension : analysis of worldwide data. *Lancet*, 365(9455) : 217-223.
- **Koffi, NM., Sally, SJ., Kouame, P., Silue, K., Diarra Nama, AJ.** (2001). Faciès de l'hypertension artérielle en milieu professionnel à Abidjan. *Med Afr Noire* 48 : 25760.
- **Krouf, D.** (2019). Physiopathologie de l'hypertension artérielle (HTA).
- **Lang, T., Inamo, J., Gaudemaris, R., Herpin, D.,** (2008). Item 130 : Hypertension artérielle de l'adulte. Université Médicale Virtuelle Francophone.

- **Langford, K. G., Shai, S. Y., Howard, T. E., Kovac, M. J., Overbeek, P. A., & Bernstein, K. E.** (1991). Transgenic mice demonstrate a testis-specific promoter for angiotensin-converting enzyme. *Journal of Biological Chemistry*, 266(24), 15559–15562.
- **Laraqui, A.** (2006). Etude des Facteurs Métaboliques et Polymorphismes Génétiques Prédiposant à la Survenue de l'Athérosclérose Coronaire. Thèse pour l'obtention du doctorat en médecine : université Mohammed V-Agdal, faculté des sciences Rabat 197p.
- **Leclerc A.M., Cloutier, L., Longpré, S., G.M, S.** (2013). Traitement pharmacologique de l'HTA partie 2, Vol10. N 02.
- **Lefebvre, J.** (2008). Polymorphismes Génétiques et variations interindividuelles de la réponse aux agents antihypertenseurs. Thèse pour l'obtention du grade de Philosophiae Doctor (Ph.D.). Faculté de pharmacie, université Laval Québec, Canada ; 189p
- **Le coeur – Le générateur de l'organisme.** (2016) ; lecorpshumain.fr.
- **Leung, P.S.** (2004). The peptide hormone angiotensin II : its new functions in tissues and organs. *Curr. Protein Pept. Sci.*, 5, 267
- **Levy, D., Ehret, G.B., Rice, K et al.** (2009). Genome-wide association study of blood pressure and hypertension. *Nat Genet* 41 :677-87.
- **Lim, SS., Vos, T., Flaxman, A.D., Danaei, G, et al.** (1990-2010). A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 ; 380(9859) : 2224-60.
- **M, Marshall, R.P., Webb, S., Bellingan, G.J., et al.,** (2002). Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism is associated with susceptibility and outcome in acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 166, 646–650.
- **Matsuda, A., Kishi, T., Jacob, A., et al.,** (2012). Association between insertion/deletion polymorphism in angiotensin-converting enzyme gene and acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *BMC Med. Genet*. 13 (76).
- **Mendis, S.** (2014). World Health Organization. Global status report on non communicable diseases. WHO.2014. Consultable au [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854_eng.pdf?ua=1)
- Médecine Sciences Volume 20, numéro 4, avril 2004, p. 387-490
- **MOM, T., Al Balushi, KA.** (2005). Genetic variations related to hypertension : à review. Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy, College of Medicine and Health Sciences, Sultan Qaboos University, Sultanate of Oman.

- **Munzel, T., Sinning, C., Post, F., Warnholtz, A., Schulz, E.** (2008). Pathophysiology, diagnosis and prognostic implications of endothelial dysfunction. *Ann Med.*, 40 :180-196.
- National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension. Clinical management of primary hypertension in adults. Manchester : NICE ; 2011.
- <https://www.nice.org.uk/guidance/cg127/resources/hypertension-in-adults-diagnosisand-management-35109454941637>
- **Napoli C, Ignarro LJ.** (2009). Nitric oxide and pathogenic mechanisms involved in the development of vascular diseases. *Arch. Pharm. Res.* 32(8):1103-8.
- **Nibouche, D., Belhamid, S., Djimane, A.** (2020). Revue algérienne de cardiologie algerian journal of cardiology. société algérienne de cardiologie. Société algérienne de cardiologie.
- **Newton-Cheh C, Johnson T, Gateva V, et al.** (2009). Genome-wide association study identifies eight loci associated with blood pressure. *Nat Genet* 41 :666-76.
- **Oparil, S., Zaman, M.A., Calhoun DA.** (2003). Pathogenesis of hypertension. *Ann. Intern. Med.* 139(9):761-76.
- **Paul, K., Whelton, M.B M.D M.Sc., Robert, M., Carey, M.D., Wilbert, S., ...& Williams, Sr, M.D.** (2017). High Blood Pressure Clinical Practice Guideline.
- **Perrine, A., Lecoffre, C., Blacher, J., Olié, V.** (2018). L'hypertension artérielle en France : prévalence, traitement et contrôle en 2015 et évolutions depuis 2006. *Bull Épidémiologique Hebd.*10 :170-9.
- Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte, haute autorité de santé (2016).
- **Prujm, M., Burnier, M., & Bochud, M.** (2009). Génétique et hypertension artérielle : qu'avons-nous-appris ? *Revue médicale suisse*, (216), 1763.
- Report of a WHO Expert Committee. Hypertension control. WHO Technical Report Series 862. Geneva : World Health Organization, 1996
- **Rigat, B., Hubert, c., Alhenc-Gelas F., Cambien, F., Corvol, P., and Soubrier, F.** (1990). An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 86 ; 13431346p.
- **Roskopf, D., Schurks, M., Rimbach, C. & Schafers, R.** (2007) Genetics of arterial hypertension and hypotension. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 374, 429-69.

- **Sacks, F.M., Campos, H.,** (2010). Dietary therapy in hypertension. *N Engl J Med*, 362 :2102-2112.
- **Sayed-Tabatabaei F. A., Oostra B. A., Isaacs A., Van Duijn C. M. Witteman J.** (2006). C. ACE polymorphisms, *Circ Res*; 98, 1123-33p.
- **Shamieh, S,** (2012). Régulation GEN génétique de la pression artérielle – une approche de génétique moléculaire relevant l'implication de l'inflammation de faible niveau.
- **Soubrier, F., Alhenc-Gelas, F., Hubert, C., Allegrini, J., John, M., Tregear, G., Corvol, P.** (1988). Two putative active centers in human angiotensin I-converting enzyme revealed by molecular cloning. *Proc Nat Acad Sci*; 85:9386-90p
- **Singh, M., Singh, A.K., Pandey, P et al.** (2014). Oxidative stress expedite risk of hypertension disorders: a study of total oxidant, total antioxidant & oxidative stress index on North Indian patients. *Int J Appl Nat Sci* 3 :87–98.
- **S.R, Moreiraa., O.T. Nóbrega b, H.A.P. Santanac,e, M.M. Sales c, P.T.V. Farinatti d, H.G. Simões, C.** (2016). *Rev Andal Med Deporte*.
- **Staessen, J.A., Gasowski, J., Wang, J.G et al.** (2000). Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta analysis of outcome trials. *Lancet* 355(9207) :865-872.
- **Système cardio-vasculaire,** (2018). Doctissimo.
- **Système Rénine-Angiotensine (SRA) et Antagonistes du SRA.** (2018). NANOPDF.com
- **Tazi, M. A., Abir-Khalil, S., Chaouki, N., Cherqaoui, S., Lahmouz, F., Sraïri, J. E., & Mahjour, J.** (2003). Prevalence of the main cardiovascular risk factors in Morocco: results of a National Survey, 2000. *Journal of hypertension*, 21(5), 897-903.
- **Tchelougou, D.** (2013). Hypertension artérielle essentielle : facteurs de risque et polymorphismes des gènes du système rénine-angiotensine au Burkina Faso. Pour l'obtention du Master II en Biologie Moléculaire et Génétique Moléculaire Appliquées : université de Ouagadougou ; 75p.
- **Tlili, B.** (2014). L'hypertension artérielle et les désordres vasculaires induits par l'érythropoïétine recombinante humaine et le système rénine-angiotensinealdostérone : Effet de l'exercice et des cellules T régulatrices.
- **Temmar, M., Labat, C., Benkhedda, S et al.** (2007). Prevalence and determinants of hypertension in the Algerian Sahara. *J Hypertens* 25 : 2218-2226.
- **Teslovish, T.M., Musunuru, K., Smith, A.V, et al.** (2010). Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature* 466(7307) :707-13.
- **The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure.** (1997). *Arch Intern Med* ; 157 : 2413-46

- **Tregouet, D.A., Konig, I.R., Erdmann, J, et al.** (2009). Genome-wide haplotype association study identifies the SLC22A3-LPAL2-LPA gene cluster as a risk locus for coronary artery disease. *Nat Genet* 41 :283-5.
- **Vickers, C., Hales, P., Kaushik, V., Dick, L., Gavin, J., Tang, J., Godbout, K., Parsons, T., Baronas, E., Hsieh, F., Acton, S., Patan,e M., Nichols, A., Tummino, P.** (2002) Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase. *J Biol Chem* 277(17) :14838–14843. Doi :10.1074/jbc.M200581200. M200581200 [pii]
- **Waterworth, D. M., Ricketts, S. L., Song, K., Chen, L., Zhao, J. H., Ripatti, S., Aulchenko, Y. S., ... & Sandhu, M.S.** (2010). Genetic variants influencing circulating lipid levels and risk of coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 30 : 2264- 2276.
- **WEIR M.R ., DZAU V.J.** (1999). The renin-angiotensin-aldosterone system : a specific target for hypertension management. *Am. J. Hypertens.*, 12, 205S-213S.
- World Health Organization. A global brief on Hypertension.Silent killer, global public health crisis. Geneva: WHO; 2013.  
[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79059/1/WHO\\_DCO\\_WHD\\_2013.2\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79059/1/WHO_DCO_WHD_2013.2_eng.pdf?ua=1)
- **Yiannikouris, F., Wang, Y., Shoemaker, R., Larian, N., Thompson, J., English, V.L., Charnigo, R., Su, W., Gong, M., Cassis, L.A.** (2015) Deficiency of angiotensinogen in hepatocytes markedly decreases blood pressure in lean and obese male mice. *Hypertension* 66(4) :836–842. doi :10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06040.
- **X. Jeunemaitre., A.P. Gimenez-Roqueplo.** (2002). *Genetics of human arterial hypertension : three approaches to analyse a complex trait .*

---

# **Annexes**

## Annexe A

**Tableau :** Classification de l'hypertension artérielle selon l'Organisation Mondiale de la Santé.

<b>Catégorie</b>	<b>Systolique (mm Hg)</b>	<b>Diastolique (mm Hg)</b>
Optimale	< 120	< 80
Normale	< 130	< 85
Normale élevée	130-139	85-89
Grade 1	140-159	90-99
Grade 2	160-179	100-109
Grade 3	≥ 180	≥ 110
Hypertension systolique isolée	≥ 140	< 90

## Annexe B

**Tableau :** Mesure clinique de la pression artérielle.

- Avec un manomètre étalonné, validé.
- Après 5 minutes de repos au moins, dans une pièce normalement chauffée.
- A distance d'un effort, de la prise de café et de tabac.
- Vessie vide.
- D'abord en position couchée ou assise.
- Brassard dans le plan du cœur ++++.
- Brassard adapté à la taille du bras ++++.
- Première mesure palpatoire (repérage de la systolique).
- Deuxième mesure auscultatoire.
- Déflation lente (2mm Hg/s).
- Reconnaissance des phases I (systolique) et V (diastolique).
- Exprimer les résultats par la moyenne de deux mesures.
- Mesure aux 2 bras (1ere visite) et en position debout.



**Questionnaire du sujet hypertendu**  
**ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE**

A l'est Algérien.

### Informations sur l'enquête

Code du Patient

Lieu de résidence :.....

Numéro de téléphone (dans la mesure du possible) :.....

### Informations démographiques

Sexe :

Homme

Femme

Quelle est votre date de naissance?

Niveau d'instruction :

Niveau primaire  Niveau post-universitaire

Niveau Moyen  Aucune instruction officielle

Niveau secondaire  Refuse

Niveau

Universitaire

Activité socioprofessionnelle :

Employé(e) de l'Etat  Retraité(e)

Employé(e) dans le privé  Chômeur (se)

Indépendant(e)  Maitre (esse) de maison

Etudiant(e)  Refuse

### Mesure anthropométriques

Taille et poids

Taille  en Centimètres (cm)

Poids  en Kilogrammes (kg)

(Pour les femmes) Êtes-vous enceinte? Oui  Non

Tension artérielle :

Êtes-vous hypertendu (e)? Oui  Non  Je ne sais pas  Si oui, en quelle année votre hypertension vous a-t-elle été signalée?

Année : ..... Je ne sais pas

Mesure 1 Systolique (mmHg)

Diastolique (mmHg)

Mesure 2 Systolique (mmHg)

Diastolique (mmHg)

Mesure 3 Systolique (mmHg)

Diastolique (mmHg)

Avez-vous suivi un traitement, prescrit par un professionnel de santé, pour une tension artérielle élevée? Oui  Non

Si oui: quel(s) médicament(s)? .....

Si non, comment traitez-vous votre hypertension? .....

## Antécédents personnels

### • Antécédents pulmonaires

Avez-vous ou avez-vous déjà eu des maladies pulmonaires ?

Oui  Non  Je ne sais pas

Si oui, lesquelles? .....

La nuit, dormez vous avec un appareil contre les apnées du sommeil ?

Plus d'une fois par semaine Oui  Non  Je ne sais pas

### • Antécédents uro-néphrologiques

Avez-vous ou avez-vous déjà eu des maladies rénales ?

Oui  Non  Je ne sais pas

Si oui, lesquelles: .....

• **Antécédents cardiovasculaires** Avez-vous déjà eu:

Un infarctus du myocarde? Oui  Non  Je ne sais pas  D'autres  
maladies cardiaques? Oui  Non  Je ne sais pas

Si oui, lesquelles :.....

**Avez-vous déjà eu une « attaque cérébrale » (accident vasculaire cérébral), un bras ou une jambe qui ne fonctionnait pas, un trouble de la vision d'un œil, un trouble de la parole (aphasie)?** Oui  Non  Je ne sais pas

• **Antécédents thyroïdiens**

**Avez-vous déjà eu** des maladies ou interventions de la glande thyroïde ou des glandes surrénales?  
Oui  Non  Je ne sais pas

• **Antécédents de diabète**

**Êtes-vous diabétique?** Oui  Non  Je ne sais pas

Si oui depuis quand le savez-vous? .....

Etes-vous sous traitement? Oui  Non

Si oui, quel médicament prenez-vous? .....

## Antécédents familiaux

• **PÈRE**

Votre père est-il décédé? Oui  Non  Si

oui, à quel âge? ..... Je ne sais pas

Était-ce d'une cause cardiovasculaire (infarctus, crise cardiaque, attaque cérébrale)?.....

**Votre père a-t-il eu:**

De l'hypertension avant l'âge de 65 ans? Oui  Non  Je ne sais pas  Une

« crise cardiaque » (infarctus du myocarde) avant l'âge de 55 ans?

Oui  Non  Je ne sais pas

Une « attaque cérébrale » avant l'âge de 45 ans?  
Oui  Non  Je ne sais pas

Du diabète? Oui  Non  Je   
ne sais pas   
Trop de cholestérol (dyslipidémie)? Oui  Non  Je   
ne sais pas

• **Mère**

Votre Mère est-elle décédée? Oui  Non   
Si oui, à quel âge? .....Je ne sais pas   
Était-ce d'une cause cardiovasculaire (infarctus, crise cardiaque, attaque cérébrale)?  
Oui  Non  Je ne sais pas  **Votre mère a-t-elle eu:**

De l'hypertension avant l'âge de 65 ans? Oui  Non  Je ne sais pas  Une  
« crise cardiaque » (infarctus du myocarde) avant l'âge de 65 ans?  
Oui  Non  Je ne sais pas

Une « attaque cérébrale » avant l'âge de 45 ans?  
  
Oui  Non  Je ne sais pas   
Du diabète? Oui  Non  Je ne sais pas   
Trop de cholestérol (dyslipidémie)? Oui  Non  Je ne sais pas   
Je ne sais pas  Non

• **Frères et sœurs**

**Avez-vous des frères et Sœurs?.....**

**Certains ont-ils ou ont-ils eu:**

De l'hypertension avant l'âge de 55 ans (frère) ou de 65 ans (sœur)?  
Oui  Non  Je ne sais pas

Si oui, combien? .....

Du diabète? Oui  Non  Je ne sais pas

Un infarctus, ou une « attaque cérébrale » avant l'âge de 45 ans? Oui

Non  Je ne sais pas  Si oui, combien?

.....

• **Vos parents et/ou vos Frères et sœurs:**

**Ont-ils ou ont-ils eu:**

Des maladies rénales? Oui  Non  Je ne sais pas  Des

maladies ou interventions de la glande thyroïde ou des glandes surrénales?

Oui  Non  Je ne sais pas

## Mesures comportementales

• **Consommation de Tabac**

Fumez-vous actuellement? Oui  Non  j'ai cessé

**Si oui, fumez-vous quotidiennement?**

- Si cessation: Depuis quand? .....Pourquoi?.....

• **Consommation d'alcool**

Prenez-vous de la boisson alcoolisée?  Oui  Non  j'ai

cessé   
Si oui : habituellement : Oui  Non  Par occasion  Si

cessation : depuis quand ?.....Pourquoi ?.....

• **Hygiène Alimentaire**

**Prenez vous** dans votre alimentation:

**Des fruits?** Oui  Non

**Si oui, combien de fruits mangez-vous par jour?.....**

**Des légumes ?**      Oui       Non

**Si oui, combien de légumes mangez-vous par jour?.....**

**Du réglisse** (bâton de réglisse, tisane contenant du réglisse)?      **Sel?**

**Matières grasses?**      **Du café?**

• **Activité physique**

**Faites-vous régulièrement de l'exercice ou du sport?** Oui      Non

Si oui, détailler (**Exemple** : Marche d'un pas soutenu, environ 15 minutes par jour, au moins une heure par semaine, gymnastique, natation, tennis, vélo ...)

.....

**Annexe D**

**L'extraction de L'ADN génomique à partir du sang humain et PCR**

Une étape importante qui précède la procédure de l'extraction de de l'ADN est d'avoir le matériel biologique par prélèvement sanguin.

➤ **Mode de prélèvement**

Le prélèvement du sang se réalise au niveau du pli du coude après la pose d'un garrot. Ce prélèvement sanguin est recueilli stérilement dans un tube de type Vacutainer à EDTA (anticoagulant et un inhibiteur des nucléases) en quantité de 6 à 10 ml.

➤ **Conservation**

L'extraction de l'ADN est réalisée normalement sur du sang frais. Il arrive dans certains cas de non possibilité technique, que l'échantillon sanguin soit stocké pendant une semaine à +4°C.

**I- Étapes de l'extraction et la purification de l'ADN**

**1. Préparation des leucocytes**

- Dans un tube Falcon de 50 ml ; mettre le sang total (7-10 ml) et compléter à 45 ml avec du TE 20 :5. Laisser 10 min dans la glace.
- Centrifuger 15 min à 3900 g (3900 rpm).
- Déverser le surnageant prudemment afin de garder le culot leucocytaire précipité au fond de tube.

- Rajouter le TE 20 : 5 au culot jusqu'à 25-30 ml, agiter pour le remettre en suspension et laisser 10 min dans la glace.
- Centrifuger 15 min à 3900 g (3900 rpm).
- Déverser le surnageant : **obtention d'un culot de leucocytes.**

**Remarque** : Si on s'arrête à ce niveau, les mettre dans un tube nunc de 1.5 ml avec du TE 10 :1 et les conserver à -20°C dans un congélateur.

## 2. Extraction de l'ADN

- Décongeler les leucocytes et les centrifuger pendant 15 min à 3900 rpm si on les a gardés préalablement.
- Après **obtention d'un culot de leucocytes** : Dilacérer le culot de leucocytes soigneusement afin de les prendre complètement et les mettre dans un tube Falcon conique de 15 ml.
- Ajouter 3 ml de tampon de lyse (NaCl 400 mM, EDTA 2mM, Tris 10mM, PH 8.2).
- Ajouter 200 µL de SDS à 10% (100 g SDS + 1000 ml H<sub>2</sub>O)
- Ajouter 100 µL de protéinase K à 10 mg / ml.
- Dans l'étuve, Agiter le tube sur une roue rotative à 37°C pendant une nuit.
- Le lendemain ; refroidir dans la glace.
- Ajouter 1 ml de NaCl 4 M et agiter rigoureusement à la main.
- Remettre 5 min dans la glace (précipitation des protéines).
- Centrifuger 15 min à 2500 rpm.
- Transvaser le surnageant dans un tube Falcon de 50 ml, ajouter 2 fois son volume d'éthanol absolu (100%) préalablement refroidi et agiter en tournant le tube plusieurs fois : **la formation de la méduse** visible à l'œil nu. (Laisser éventuellement 30 min à - 20°C si la pelote d'ADN ne se forme pas).
- Récupérer la pelote d'ADN par une pipette pasteur et la rincer 2 fois dans l'éthanol à 70% dans un tube nunc (eppendorf) stérile.

## 3. Solubilisation de l'ADN :

- L'ADN est réhydraté en ajoutant entre 300 et 1000 µL de TE 10 :1 selon la grosseur de la pelote et la concentration souhaitée.

- 
- Laisser une nuit sur agitateur rotateur à 37°C, puis à température ambiante jusqu'à dissolution complète (de 1 jusqu'à 3 jour).

**4. Evaluation de la pureté et quantification de la concentration d'ADN** La pureté de l'ADN et sa concentration sont estimées par spectrophotométrie à UV.

La pureté de l'ADN est déterminée par le rapport de  $DO_{260nm} / DO_{280nm}$ . La densité optique ou DO à 260 nm des solutions diluées au 1/100 est utilisée également pour le dosage de l'ADN, ce qui permet de calculer sa concentration, sachant que 1 unité DO correspond à 50 mg/ml d'ADN.

La pureté de l'ADN est essentielle. Dans le cas où l'ADN est contaminé (*par des protéines ou de l'ARN*), ce dernier ne laisserait pas aboutir à un bon résultat dans les étapes suivantes de son analyse par PCR.

La qualité de l'ADN peut être vérifiée par un contrôle de taille des molécules d'ADN par électrophorèse sur gel d'agarose 0,8% soumis sous tension d'un courant électrique de 100 volts pendant 2h.



---

## **Abstract**

The Cardiovascular diseases are still at the top list of the main causes of death worldwide, it is essential to try to understand the factors that contribute to their development and to develop prevention strategies.

Our objectives focus on estimating the frequency of hypertension, assessing its prevalence and controlling it. As well as the relationship between high blood pressure and various environmental risk factors and socio-economic conditions. Finally, we were interested in studying the association between the I / D polymorphism of the ACE gene and arterial hypertension. Our study involved 10 patients and 10 witnesses with a questionnaire containing all the clinical information. The search for the I / D polymorphism of the ACE gene was carried out by PCR.

The study included a face-to-face questionnaire survey comprising : demographic information, anthropometric measures, personal and family history, behavioral measures. Most of the study population suffered from diabetes, the rate of educated hypertensive patients was significantly higher than uneducated patients. An effect of diet and tobacco consumption on hypertension is demonstrated. The PCR result showed an electrophoretic profile consisting of a homozygous DD genotype for all patients, only one control showed an I / D genotype.

The D polymorphism of the ECA1 gene seems to be associated with a susceptibility to hypertension, however, the size of our sample does not allow a conclusion ; we will need to increase the number of research staff and study other risk factors.

**Keywords :** High blood pressure, cardiovascular disease, I / D polymorphism of the ECA gene.

## ملخص

لا تزال أمراض القلب والأوعية الدموية على رأس قائمة الأسباب الرئيسية للوفيات في جميع أنحاء العالم، انه من الضروري محاولة فهم العوامل التي تساهم في تنميتها وتطوير استراتيجيات الوقاية. تركز أهدافنا على تقدير وتيرة ارتفاع ضغط الدم وتقييم مدى انتشاره والسيطرة عليه. وكذلك العلاقة بين ارتفاع ضغط الدم وعوامل الخطر البيئية المختلفة والظروف الاجتماعية والاقتصادية. أخيراً، كنا مهتمين بدراسة العلاقة بين تعدد الأشكال I / D لجين ACE وارتفاع ضغط الدم الشرياني. تضمنت دراستنا 10 مرضى و10 شاهدين متبوعين باستبيان يحتوي على جميع المعلومات السريرية. تم إجراء البحث عن تعدد الأشكال I / D لجين ACE بواسطة PCR.

اشتملت الدراسة على استبيان حضوري يشمل: المعلومات الديموغرافية، مقاييس الجسم البشري، التاريخ الشخصي والعائلي، المقاييس السلوكية. اغلب مجتمع دراستنا عانى من مرض السكري، وكان معدل مرضى ارتفاع ضغط الدم المتعلمين أعلى بكثير من المرضى غير المتعلمين. كما تم توضيح تأثير النظام الغذائي واستهلاك التبغ على ارتفاع ضغط الدم. أظهرت نتيجة تفاعل البوليميراز المتسلسل (PCR) ملف الهجرة الكهربائية يتكون من نمط وراثي DD متماثل للواقع لجميع المرضى، وعنصر تحكم واحد فقط اظهر النمط الجيني I / D.

يبدو أن تعدد الأشكال D لجين ECA1 مرتبط بقابلية الإصابة بارتفاع ضغط الدم، ومع ذلك، فإن حجم العينة لدينا لا يسمح لنا بالاستنتاج؛ لذلك يتوجب زيادة عدد فريق البحث ودراسة عوامل الخطر الأخرى.

**الكلمات المفتاحية:** ارتفاع ضغط الدم، أمراض القلب والأوعية الدموية، تعدد الأشكال I / D للجين ACE.

**Année universitaire : 2020-2021**

**Présentée par : -Ourahmane Rima / Yahiouche Nada  
Elouroude**

**Étude de l'association de facteurs de risque et de polymorphismes I/D de l'ECA et  
l'hypertension artérielle**

**Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique**

Les maladies cardiovasculaires étant toujours en tête de liste des principales causes de mortalité mondiale, il est primordial de tenter de comprendre les facteurs qui contribuent à leur développement et d'élaborer des stratégies de prévention.

Nos objectifs se concentrent sur l'estimation de la fréquence de l'hypertension, l'évaluation de sa prévalence et son contrôle. Ainsi que la relation entre l'hypertension artérielle et divers facteurs de risque environnementaux et conditions socio-économiques. Enfin, nous nous sommes intéressés à étudier l'association entre le polymorphisme I/D du gène ACE et l'hypertension artérielle. Notre étude a porté sur 10 patients et 10 témoins suite à un questionnaire comporte tous les renseignements cliniques. La recherche du polymorphisme I/D du gène de l'ECA a été réalisé par PCR.

L'étude incluait une enquête par questionnaire en face à face comprenant : informations démographiques, mesures anthropométriques, antécédents personnels et familiaux, mesures comportementales. La plupart de la population étudiée souffrait de diabète, le taux de patients hypertendus instruits était significativement plus élevé que les patients non instruits. Un effet de l'alimentation et de la consommation de tabac sur l'hypertension est mis en évidence. Le résultat de la PCR a montré un profil électrophorétique constitué d'un génotype homozygote DD pour tous les patients, un seul témoin a montré un génotype I/D.

Le polymorphisme D du gène ECA1 semble être associé à une susceptibilité à l'hypertension, cependant, la taille de notre échantillon ne permet pas de conclure ; nous Devrons augmenter le nombre de personnel de recherche et étudier d'autres facteurs de risque.

**Mots clés :** Hypertension artérielle, maladies cardiovasculaires, polymorphisme I/D du gène de l'ECA.

**Mots clés :** Hypertension artérielle, maladies cardiovasculaires, polymorphisme I/D du gène de l'ECA.

**Laboratoires de recherche :**

Laboratoire de Biologie Moléculaire, Université Frères Mentouri, Constantine 1.

Laboratoire de Biologie moléculaire et cellulaire, Université Frères Mentouri, Constantine 1.

**Président du jury :** Chellat Djalila -Prof - Université des Frères Mentouri, Constantine 1.

**Encadreur :** GAHRZOULI Razika -MCA- Université des Frères Mentouri, Constantine 1.

**Examineur :** ZIADA Hadia - MCB - Université des Frères Mentouri, Constantine 1.

