

Remerciements

*Après avoir rendu grâce à **ALLAH** le tout-puissant de nous avoir donné le courage, la patience et la volonté de mener à terme ce travail.*

Nos remerciements les plus sincères vont à

*Mme **G HARZOULI Razika***

Notre encadreur, pour tous ses efforts et ses conseils.

Nous remercions aussi tous les membres du jury

*Dr. **ZIADA Hadia** & Dr. **BENHIZIA Hayat***

Pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail.

*Un grand Merci pour la doctorante **LACHEBI Ahlem** pour
tous l'aide et le temps que nous à donner*

*Nous tenons aussi à remercier tous nos professeurs de
l'université des **Frères Mentouri Constantine 1** et
spécialement de notre spécialité '**Génétique**' pour cette
formation et ses Précieux conseils.*

*Nous remercions également tous les patients et tous ceux qui
nous ont donné une goutte de sang*

*Des remerciements spéciaux aux nos Parents pour tous leurs
sacrifices en faveur de nos éducations, nos amis et toutes les
personnes qui ont contribué de près et de loin à la réalisation
de ce mémoire de Master*



Dédicace

A :

*Ma chère mère et mon amour « **NADHIRA** », la reine du cœur le plus gentil du monde, et à cause d'elle je suis ici aujourd'hui (je t'aime du fond du cœur et merci pour ton soutien)*

*Mon cher et affectueux père « **ABDELMALEK** », qui ne me quitte à aucune étape de ma vie s'il ne m'y encourage, grâce à quoi j'ai réussi (je t'aime du fond du cœur et merci pour ton soutien)*

*Mes chers frères : **DHIA, ASSIL, IYAD, RIMAS, OUAIS**, et le petit **MOUNTAHA**.*

*Et bien sûr sans oublier mon chère amis et binôme **IMENE** avec qui j'ai passé des beaux moments.*

*Mon fiancée « **YAHIA** » merci pour ton soutien.*

A tous mes chers amis et mes fidèle followers, qui me soutiennent sur instagram.

Tous mes collègues de la promotion génétique U.M.Constantine 2021-2022.

A tous ceux que j'aime ; Je dédie ce modeste travail.

AYA





Dédicace

Je dédie ce modeste travail aux êtres qui sont les plus chers Au monde « **Mes parents** » qui m'a allumé le chemin de savoir depuis mon enfance jusqu'à ma soutenance pour que je puisse atteindre mon objectif

« **Cher père** » Qui a consacré sa vie pour moi, il ma toujours guidé et encourager dans mes études, paix à son âme

« **Chère mère** » Symbole d'amour, et de tendresse, Patience fidélité qui a Toujours Veiller sur ma réussite

A mon bras droit, mes chères **frères** et **sœurs** qui n'ont jamais cessé de m'encourager et qui j'ai passé avec eux les meilleurs souvenirs de ma vie

Aux Femmes de mes frères qui étaient vraiment comme mes sœurs

A ma belle famille

A

Mes belles compagnons **Sarah** et **Ferial**

A celle qui m'a tendu ça main sans hésitation **Chifa**

A celles qui j'ai passé avec eu mes meilleurs moments , mes amies de parcours universitaire

Aya , **Amina** , **Sana** , **Jehan** , **Ines** , **Chaima** , **Hind** , **Hadil** , **Siham**

Un Grand merci

A Hiba qui était vraiment a coté de moi, a Tima et tout l'équipe de l'hôpital de Ouargla et Djamaa

A qui m'a pas oublié dans leurs prières.

IMANE





Dédicace

*A la mémoire de mon père qui a tout fait pour
ce que je ne manque de rien*

*Cher papa Aucun témoignage ne saurait t'exprimer ma gratitude Que Dieu tout
puissant t'accorde toute sa miséricorde*

*A ma chère mère qui m'a soutenu et encouragé durant ces années d'étude
Qu'elle trouve ici le témoignage de mes profondes reconnaissances, je suis
fière d'être ta fille*

A mes frères et à tous mes amis

Mezaache yousra



Résumé

L'année 2019 a été l'année de l'émergence du SARS-COV-2 ou de la maladie COVID-19, et sa première apparition a eu lieu dans la région du Hubei en Chine, qui est devenue plus tard une épidémie mondiale qui s'est propagée à toutes les régions du monde. Il existe une grande diversité d'un patient à l'autre. Cette dernière est liée à certains facteurs génétiques ainsi qu'à d'autres facteurs liés aux maladies physiologiques de chaque être humain. L'hypertension artérielle est l'un de ces pathologies présentant une association avec le Covid selon des recherches récentes qui indiquent que les gens hypertendus sont les plus exposés au ce nouveau virus (Covid-19).

L'ECA2 est le récepteur cellulaire du SRAS-CoV-2 son expression pourrait réguler la susceptibilité de l'individu à l'infection. D'où l'équilibre entre l'activité a été impliquée dans la pathogenèse des maladies respiratoires et cardiovasculaires et pourrait jouer un rôle dans leur gravité. Dans ce sens le système rénine angiotensine (SRAA) semble être impliqué dans la pathogenèse du COVID-19 ainsi que dans l'HTA, Le polymorphismes I/D fonctionnel du gène ECA pourraient donc contribuer à l'issue de COVID-19.

Dans ce contexte notre étude est réalisée sur 52 patients hypertendus infectés par le COVID-19 pour les objectifs suivants : la détermination de l'association entre le SARS-CoV-2 et l'ECA, ainsi la recherche de polymorphisme I/D du gène ECA1 chez ces patients, mettre en évidence les différents facteurs de risque telque les antécédents personnels, la consommation de sel et l'obésité.

En fin les résultats de l'étude moléculaire, n'a pas aboutit en raison de contamination de l'ADN extrait de notre échantillon suite à de mauvaises manipulations probablement. Tandis que l'étude statistique indique que les femmes hypertendues sont les plus touchés par le COVID 19, aussi bien que l'âge des hypertendus la plus touché par le COVID19 est celle de 35 à 45 ans, ainsi que les antécédents personnels présentent un fort lien avec l'HTA et le COVID19 spécialement le diabète, et les antécédents familiaux d'HTA sont considérés comme un facteur avéré de risque et en particulier le côté maternel.

Mots clés: COVID-19, SARS-COV-2, HTA, ECA1,SRAA, Polymorphisme I/D du gène ECA.

ملخص

كانت 2019 السنة التي عرفت ظهور فيروس كورونا المستجد أو ما يطلق عليه علميا باسم كوفيد 19 , حيث كان أول ظهور له في منطقة هوباي بالصين, والذي أصبح مؤخرا وباء عالميا منتشرًا بجميع أنحاء العالم . بطريقة متباينة من مريض لآخر, هذا التباين مرتبط ببعض العوامل الوراثية وأخرى لها علاقة بأمراض فيزيولوجية . بحيث يشكل ارتفاع ضغط الدم احد هذه الأمراض التي ترتبط مع فيروس كورونا نسبة إلى أبحاث جديدة والتي تبين بأن المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم هم الأكثر عرضة للإصابة بفيروس كورونا المستجد.

ECA2 أو الإنزيم المحول للأنجيوتنسين وهو مستقبل خلوي لفيروس كورونا 19, يؤثر عرض هذا الإنزيم على حساسية الشخص تجاه الإصابة بالفيروس . ومن ثم فإن توازن نشاطه له دور في التسبب في أمراض الجهاز التنفسي والقلب والأوعية الدموية حيث تزداد شدتها كلما كانت نسبة عرضه أكثر, وبالتالي فإن نظام الرينين أنجيوتنسين يلعب دورا في التعرض للإصابة بفيروس كورونا و الضغط الدموي .ومن الممكن أن يساهم تعدد الأشكال الوظيفية I/D للجين في نتيجة COVID-19.

على هذا السياق كانت دراستنا مطبقة على عينة تشمل 52 حالة من مرضى الضغط الدموي الذين تعينت أصابهم بفيروس كورونا , وكانت أهداف الدراسة كالتالي :

تحديد العلاقة بين SARS-CoV-2 و ECA , البحث عن الأشكال الوظيفية (I/D) للجين ECA لدى المرضى مع الأخذ بعين الاعتبار مختلف عوامل الخطر على سبيل المثال : التاريخ الطبي الشخصي , استهلاك الملح, السمنة المفرطة.

في النهاية ، الدراسة الجزيئية لم تكن نتائجها ناجحة بسبب تلوث الحمض النووي المستخرج من عينتنا بسبب النقايس في معالجته على الأرجح. في حين تشير الدراسة الإحصائية إلى أن النساء المصابات بارتفاع ضغط الدم هن الأكثر تأثرا بكوفيد-19، والفئة العمرية لمرضى ارتفاع ضغط الدم الأكثر تأثرا بكوفيد-19 هي أولئك الذين تتراوح أعمارهم بين 35 و 45 عاما، فضلا عن أن التاريخ الشخصي له صلة قوية بارتفاع ضغط الدم وكوفيد-19 وخاصة مرض السكري، كما يعتبر التاريخ العائلي لارتفاع ضغط الدم عامل خطر مثبت وخاصة جانب الأم.

الكلمات المفتاحية : كوفيد 19 , سارس كوفيد 2, الضغط الدموي , إنزيم تحويل الأنجيوتنسين 1, نظام الرينين أنجيوتنسين , الأشكال الوظيفية I/D للجين ECA

Abstract

The year 2019 was the year of the emergence of SARS-COV-2 or the disease COVID-19, and its first appearance was in the Hubei region of China, which later became a global epidemic. which has spread to all the parts of the world. With great diversity from one patient to another. This diversity is related to certain genetic factors as well as other factors related to the physiological diseases of each human being. Arterial hypertension is one of these pathologies presenting an association with the Covid-19 according to recent research which indicates that the hypertensive people are the most exposed to this new virus (Covid-19). ACE2 is the cellular receptor for SARS-CoV-2, its expression could regulate an individual's susceptibility to infection. Hence the balance between activities has been implicated in the pathogenesis of respiratory and cardiovascular diseases and may play a role in their severity. In this sense, the renin angiotensin system (RAAS) seems to be involved in the pathogenesis of COVID-19 as well as in hypertension. Functional I/D polymorphisms of the ACE gene could therefore contribute to the outcome of COVID-19. In this context, our study is carried out on 52 hypertensive patients infected with COVID-19 for the following objectives: the determination of the association between SARS-CoV-2 and ACE, as well as the search for I/D polymorphism of the gene ACE in these patients, highlight the different risk factors like : personal history , salt intake , obesity .

In the end the results of the molecular study, did not succeed due to contamination of the DNA extracted from our sample following probably mishandling. While the statistical study indicates that hypertensive women are the most affected by COVID-19, as well as the age of hypertensive's most affected by COVID19 is 35 to 45 years, in addition personal history has a strong link with hypertension and COVID19 especially diabetes, and the family history of hypertension is considered a proven risk factor and in particular the maternal side.

Key words : COVID-19,SARS-COV-2, HTA, ACE1, RAAS, Polymorphism I/D of the gene ECA.

Liste des tableaux :

1	Classification et systématique de la corona virus	6
2	Les variants du virus et ses caractéristiques	9
3	Situation épidémiologique dans quelques pays au 20 juillet2020	13
4	Situation épidémiologique dans quelques pays de l'Amérique	25
5	Situation épidémiologique dans quelques pays du grand Maghreb	25
6	Formes monogéniques d'hyper- ou d'hypotension artérielle	32
7	Les séquences des amorces utilisées pour l'amplification du gène ECA	50
8	Composants du MIX	50
9	Conditions d'amplification de la PCR.	51
10	Répartition des patients selon l'âge et les pourcentages	56

Liste des figures :

1	Structure de virus SARS-COV-2	4
2	La structure génomique et l'arbre phylogénétique des coronavirus	7
3	Schéma représentant le cycle de multiplication virale	18
4	Représentation schématique du système rénine angiotensine	37
5	Structure de l'enzyme de conversion de l'angiotensine	38
6	Système rénine angiotensine et système kininekallicréine	39
7	Localisation du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sur le chromosome 17	40
8	Structure du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine	40
9	Localisation des promoteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine	41
10	Résumé du lien entre l'hypertension et la COVID-19	45
11	Profil électrophorétique des fragments amplifiés par PCR du gène ECA sur gel d'agarose	53
12	Répartition des patients selon leur sexe	55
13	Répartition des patients selon l'âge	57
14	Répartition des patients en fonction de leurs antécédents familiaux	58
15	Répartition des patients selon les mesures comportementales	59
16	Les maladies liées à l'HTA chez les deux populations	60

Liste d'abréviations

ACE2 :l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2

Ang- I :angiotensineI

Ang- II : angiotensine II

COVID-19 :coronavirus disease 2019

CTD :domaine C-terminal

ECA :Enzyme de conversion de l'angiotensine

HTA : L'hypertension artérielle

ICTV :international committee on taxonomy of viruses

L'OMS : Organisation mondiale de la santé

LKR :domaine de liaison à l'ARN

MCV :maladies cardiovasculaires

MERS-COV : syndrome respiratoire du moyen-orient

Nsps :protéines structuralles et accessoires

NTD :domaine N-terminal

ORF :open reading frame

PA : pression artérielle

PAD : La pression artérielle diastolique

PAM :La pression artérielle moyenne

PAS : La pression artérielle systolique supérieure

PCR :amplification en chaine par polymérase

PRF :récepteurs de reconnaissances de formes

R0 :le taux de reproduction

RAAS :le système rénine angiotensine aldostérone

RBD :recepter binding domain

RBM :recepter binding moyenne

SARS-COV-2 : Syndrome aigu Respiratoire sévère

SDRA :syndrome de détresse respiratoire aigue

TMPRSS2 :transmembrane serine protease 2

Table de matières

Remerciements

Dédicaces

Résumé

Abstract

ملخص

Liste des tableaux

Liste des figures

Abréviations

Introduction.....1-2

Partie bibliographique

Chapitre 1 : La COVID-19

1. Généralité sur la pandémie de la covid-19.....3

2. Définition de la COVID-19.....3

2.1. La protéine S4

2.2. La protéine M5

2.3. La protéine E5

2.4. La protéine N.....5

2.5. nsps et protéines accessoires5

3. Systématique de la corona virus6

4. Le Génome du SRAS-CoV-26

5. L'origine du virus7

6. Les variants8

7. Les symptômes11

8. Epidémiologie de la Covid-19.....12

8.1. La propagation de la Covid-19 en Afrique.....13

8.2. La propagation de la Covid en Algérie	14
8.3. Létalité	14
8.4. Contagiosité et durée d'incubation	14
9. Physiopathologie	15
9.1. Transmission	15
9.2. Entrée du virus dans la cellule hôte et cycle de réplication	16
10. Le rôle de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE2).....	17
11. Effets cytopathogènes et dysrégulation de la réponse immunitaire	18
12. Maladie thrombotique	20
 Chapitre 2 : L'HTA	
1. Le système cardiovasculaire	22
2. Les maladies cardiovasculaires.....	22
3. La pression artérielle.....	23
3.1. L'origine de la tension artérielle	23
3.2. La mesure de la pression artérielle (PA).....	23
4. Généralité sur l'HTA	24
5. Définition de L'hypertension	24
6. Epidémiologie de l'HTA	24
6.1. Variations selon l'âge.....	25
6.2. Variation selon le sexe	26
7. Physiopathologie	26
7.1. Mécanismes de genèse de l'HTA	26
7.1.1. L'HTA de volume	26
7.1.2. L'HTA de résistance	27
8. Etiopathogénie de l'HTA	28
8.1. L'HTA essentielle (primitive).....	28

8.2. L'HTA secondaire.....	28
9. Génétique de l'HTA	28
9.1. La stratégie des "gènes candidats"	29
9.2 Le criblage du génome	29
9.3. Les formes héréditaires de l'HTA	30
10. Le traitement de l'HTA	33
10.1. Seuils de pression artérielle nécessitant un traitement	33
10.2. Objectifs de pression artérielle sous traitement chez la plupart des patients...	33
10.3. Mesures hygiéno-diététiques et HTA	33
10.4. Traitements médicamenteux de l'HTA.....	33

Chapitre 3 : L'association entre l'HTA et le SARS-CoV-2

1. Le système rénine-angiotensine-aldostérone	34
2. Angiotensinogène	36
3. ECA	37
3.1. Structure de l'ECA	38
3.2. Fonction de l'ECA	39
3.3. Gène de l'ECA	40
3.4. Polymorphisme de l'ECA	41
4. Relation entre HTA et Covid-19	42

Partie pratique

I. Patients et méthode

1. Patients et méthode.....	46
1.1. Population d'étude.....	46
1.1.1. Population des malades	46
1.1.2. Population des témoins	46
2. Méthode.....	46

2.1	Le questionnaire	46
2.2	Le prélèvement sanguin	47
2.3	L'étude moléculaire	47
2.3.1.	Extraction d'ADN	47
2.3.2	La Conservation	47
2.3.3	Recherche du polymorphisme de l'ECA.....	48
2.3.4	Contrôle des produits de la PCR.....	50
3.	Analyse des données	51
II.	Résultats et discussions	52
1.	L'étude moléculaire	52
2.	L'étude statistique	55
2.1.	Répartition des patients selon leur sexe	55
2.2.	Répartition des patients selon l'âge	56
2.3	Les antécédents familiaux	58
2.4	Mesures Comportementales.....	59
2.5	Antécédents personnels	60
III.	Conclusion	61
	Références bibliographiques	63

INTRODUCTION :

Le SARS-CoV-2 (Syndrome Aigu Respiratoire Sévère coronavirus) est l'un des coronavirus à l'origine de l'épidémie mondiale de 2019 (Covid-19). Où l'émergence de ce virus a commencé à Wuhan (Chine) en décembre 2019, comme il s'agit d'une maladie infectieuse et transmissible il s'est propagée au reste du pays. le 20 mai 2020, le virus s'est propagé dans le monde entier, il a infecté 4806 299 personnes et causé 318 599 décès (**Ciotti et al., 2020**).

L'Algérie n'a pas échappé à ce virus, la pandémie s'yest propagé à partir du 25 février 2020 lorsqu'un ressortissant italien est testé positif au SARS-CoV-2 alors que le premier foyer détecté et qui a fait propager le virus se trouvait dans la wilaya de Blida le 1er mars 2020. Depuis, toute l'Algérie enregistre une évolution constamment progressive de la pandémie (**OMS, 2020**).

Ce virus n'a pas cessé de se propager, mais des variantes sont apparues avec différents symptômes et apparente variable d'une population à l'autre et d'une personne à l'autre. Plusieurs chercheurs et études ont travaillé à clarifier la manière dont le virus infecte les cellules de l'organisme, son impact et sa relation avec d'autres maladies. Et les facteurs de risque, et prédispositions génétiques qui pourraient avoir un impact sur l'infection et/ou la sévérité de l'atteinte.

L'entrée du SARS-CoV-2 dans la cellule se fait par la reconnaissance entre la protéine S et le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), qui est impliquée dans Le système rénine angiotensine(SRA) (régulateur de l'homéostasie des systèmes cardiovasculaire et rénal, c'est l'un des régulateurs les plus importants de la pression artérielle). L'expression du gène ACE2 pourrait réguler la susceptibilité de l'individu à l'infection. De plus, l'équilibre entre l'activité ACE1 et ACE2 a été impliqué dans la pathogenèse des maladies respiratoires et pourrait jouer un rôle dans la gravité du COVID-19. Les polymorphismes I/D fonctionnels du gène ACE ont été associés au risque de maladies cardiovasculaires et pulmonaires, et pourraient donc également contribuer à l'issue de COVID-19 (**Yuki, 2020**).

Comme exemple de maladies cardiovasculaires nous pouvons citer l'HTA. Grâce à des études statistiques et cliniques, il a été constaté que les personnes souffrant d'HTA sont plus susceptibles d'être infectées par le SARS-CoV-2 et que des symptômes graves apparaissent sur elles.

Plusieurs travaux ont rapporté des cas d'association entre le polymorphisme (I/D) du gène ECA avec diverses maladies dont l'hypertension. Le travail de notre étude est divisé en deux grandes parties. La première est en elle-même subdivisée en 3 chapitres avec un premier chapitre composé d'une étude bibliographique sur le Covid-19 de manière générale. Un deuxième chapitre concernant l'hypertension artérielle et un troisième sur l'association entre l'HTA et le COVID-19. La deuxième partie de notre travail est divisée en une étude statistique et moléculaire, l'étude statistique est effectuée sur les données de 52 patients où nous abordons plusieurs paramètres que nous pensons être associés avec l'HTA. La partie moléculaire consiste en une extraction d'ADN de 15 patients hypertendus et infectée par SARS-CoV-2, et a un génotypage du polymorphisme I/D du gène ECA par la réalisation d'une PCR.

Les objectifs de notre étude sont donc:

- Etude de l'association entre le SARS-CoV-2 et l'ECA.
- Etude épidémiologique sur des patients atteints d'HTA et de COVID-19, pour mettre en évidence les différents facteurs de risques.
- Mettre en évidence une association entre le polymorphisme I/D du gène ECA et l'HTA.

1. Généralité sur la pandémie de la covid-19.

Plusieurs nouvelles pathologies sont apparues dans différentes zones géographiques, à chaque périodes dans ces dernières décennies, avec des agents pathogènes tels que le virus Ebola, le virus Zika, le virus Nipah et les coronavirus (CoV) (Kuldeep *et al.*, 2020). Récemment, un nouveau type d'infection virale est apparu dans la ville de Wuhan, en Chine, et les données initiales de séquençage génomique de ce virus ne correspondent pas aux CoV précédemment séquencés, suggérant une nouvelle souche de CoV (2019-nCoV), qui a été appelée maladie respiratoire aiguë sévère, Syndrome CoV-2 (SRAS-CoV-2)(MarcoCiotti *et al.*, 2020).La COVID-19 présente une pathogénèse moins grave mais une compétence de transmission plus élevée, lorsqu'on le comparé aux maladies causées par des CoV humains précédemment connus (tels que le virus Ebola, le H7N9 aviaire, le SRAS-CoV et le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV)) ceci est démontré par le nombre croissant de cas confirmés de corona dans le monde et c'est ce qui a conduit l'Organisation mondiale de la santé à déclarer une pandémie mondiale le 12 mars 2020. Après l'émergence de cette épidémie, le monde a connu des pertes humaines, matérielles et économiques, plutôt des changements d'échelle.

2. Définition de la COVID-19

La Covid-19(pour Corona Virus Disease 2019) est une maladie infectieuse causée par un virus appartenant à la famille des *coronaviridae*, il a été identifié sous le nom de SARS-CoV-2, dont la particularité est de posséder un génome à ARN très long (l'acide ribonucléique permet le transport du message génétique et la synthèse des protéines). Ce germe est entouré par une capsule des protéines en forme de couronne, d'où leur nom (Kuldeep *et al.*, 2020). Cette maladie respiratoire se transmet par contact rapproché avec des personnes infectées. Le virus a connu plusieurs variants due à une ou plusieurs mutations génétiques au niveau de leur matériel génétique(ARN) qui le rend plus résistant et s'adapte mieux pour infecter l'organisme plus efficacement. Ces virus sont entourés d'une enveloppe contenant la nucléocapside virale. Les nucléocapsides des CoV sont disposées en symétrie hélicoïdale (**fig.1**). L'ARN associé à une nucléoprotéine dans une capsid composée d'une protéine matricielle (Mousavizadeh *et al.*, 2021). Les coronavirus codent pour quatre protéines structurelles majeures, à savoir la pointe (S), la membrane (M), l'enveloppe (E) et la nucléocapside (N).Les protéines M et E sont impliquées dans l'assemblage viral et la

sécrétion. La protéine S s'assemble en trimères à la surface des virions et joue un rôle-clé dans l'entrée du virus dans sa cellule-cible.

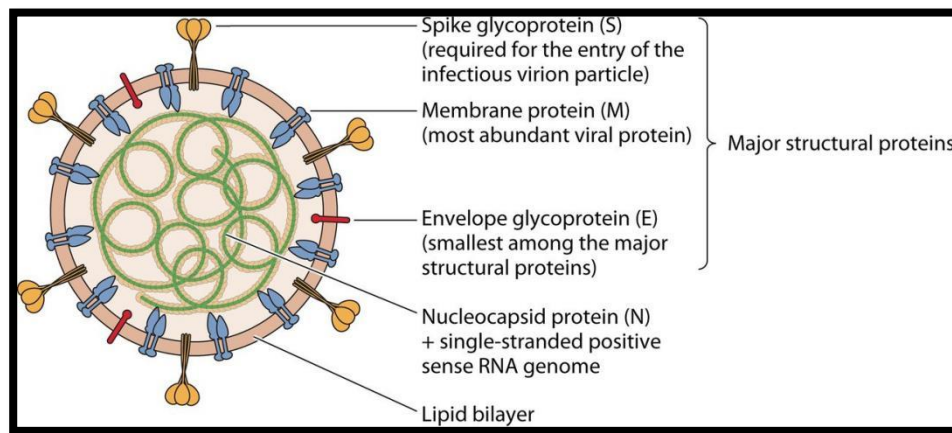


Figure 1: Structure de virus SARS-COV-2(**Kuldeep et al.,2020**)

2.1 . La protéine S

La protéine S du coronavirus est une grande protéine transmembranaire virale multifonctionnelle de classe I de taille varie de 1 160 à 1 400 acides aminés. Elle se trouve à la surface du virion (**fig.1**), elle est nécessaire à l'entrée des particules de virion infectieuses dans la cellule par interaction avec divers récepteurs cellulaires de l'hôte, en plus elle agit comme un facteur critique pour le tropisme tissulaire et la détermination de la gamme d'hôte, et capables d'induire des réponses immunitaires de l'hôte. Les ectodomaines de toutes les protéines CoV S sont des organisations de domaine similaires, divisées en deux sous-unités, S1 aide à la liaison au récepteur de l'hôte, et S2 représente la fusion. Le premier (S1) est divisé en deux sous-domaines, à savoir le domaine N-terminal (NTD) et le domaine C-terminal (CTD). Ces deux sous-domaines agissent comme des domaines de liaison aux récepteurs d'hôte. Le S1 CTD contient le motif de liaison au récepteur (RBM). Dans les protéines S de COVID-19 il y a 27 substitutions d'acides aminés, six substitutions sont situées dans le RBD tandis que quatre substitutions se trouvent dans le RBM au CTD du domaine S1. Il convient de noter qu'aucun changement d'acide aminé n'est observé dans le RBM, qui se lie directement au récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine-2 (ACE2) dans le SRAS-CoV(**Kuldeep et al., 2020**).

2.2. La protéine M

La protéine M est la protéine virale la plus abondante présente dans la particule de virion (**fig1.**), donnant une forme définie à l'enveloppe virale. Il se lie à la nucléocapside et agit comme un organisateur central de l'assemblage du coronavirus. La protéine M possède trois domaines transmembranaires, flanqués d'une courte extrémité amino-terminale à l'extérieur du virion et d'une longue extrémité carboxy-terminale à l'intérieur du virion. La protéine M du SARS-CoV-2 n'a pas de substitution d'acide aminé par rapport à celle du SARS-CoV-2 (**Kuldeep et al., 2020**).

2.3. La protéine E

C'est la plus énigmatique et la plus petite des principales protéines structurales (**fig1.**). Elle joue un rôle multifonctionnel dans la pathogenèse, l'assemblage et la libération du virus, qui agit comme une viroporine. Se compose de trois domaines, à savoir un court amino-terminal hydrophile, un grand domaine transmembranaire hydrophobe et un domaine C-terminal efficace. La protéine SARS-CoV-2 E révèle une constitution similaire en acides aminés sans aucune substitution (**Kuldeep et al ., 2020**).

2.4. La protéine N

C'est une protéine polyvalente; elle joue un rôle dans la formation de complexes avec le génome viral (**fig1.**), facilite l'interaction de la protéine M nécessaire lors de l'assemblage du virion et améliore l'efficacité de la transcription du virus. Il contient trois domaines hautement conservés et distincts, à savoir un NTD, un domaine de liaison à l'ARN ou une région de liaison (LKR) et un CTD. Elle module également la réponse antivirale de l'hôte en agissant comme antagoniste de l'interféron (IFN) et de l'interférence ARN. La protéine N du SRAS-CoV-2 possède cinq mutations d'acides aminés, dont deux se trouvent dans la région intrinsèquement dispersée (positions 25 et 26), une dans le NTD (position 103), LKR (position 217) et CTD (position 334) (**Kuldeep et al., 2020**).

2.5.nsp5 et protéines accessoires

Outre les protéines structurales importantes, le génome du SRAS-CoV-2 contient 15 nsp5, nsp1 à nsp10 et nsp12 à nsp16, et 8 protéines accessoires (3a, 3b, p6, 7a, 7b, 8b, 9b et ORF14). Toutes ces protéines jouent un rôle spécifique dans la réplication virale. Contrairement aux protéines accessoires du SARS-CoV, le SARS-CoV-2 ne contient pas de

protéine 8a et possède une protéine 8b plus longue et une protéine 3b plus courte. Les protéines accessoires nsp7, nsp13, enveloppe, matrice et p6 et 8b n'ont été détectées avec aucune substitution d'acides aminés par rapport aux séquences d'autres coronavirus (**Kuldeep et al., 2020**).

3. Systématique de la corona virus

Depuis les années 2000, la taxonomie des CoV a été régulièrement revue par l'ICTV. Actuellement, les CoV appartiennent à l'ordre des *Nidovirales* et à la famille des *Coronaviridae*, elle-même subdivisée en 2 sous-familles, les *Coronavirinae* et les *Torovirinae*. En 2009, les *Coronavirinae* ont été divisés en 4 genres appelés Alpha-, Beta-, Gamma-, et Deltacoronavirus. Les Alpha-, Beta- et Gammacoronavirus remplacent les anciens CoV de types 1, 2 et 3. (**Su et al., 2016**)

Tableau 01 : Classification et systématique de la corona virus(**Kuldeep, et al., 2020**)

Royaume	<i>Riboviria</i>
Règne	<i>Orthornavirae</i>
Embranchement	<i>Pisuviricota</i>
Classe	<i>Pisoniviricetes</i>
Ordre	<i>Nidovirales</i>
Famille	<i>Coronaviridae</i>
Espèce	<i>Coronavirus humain</i>

4. Le Génome du SRAS-CoV-2

Le SRAS-CoV-2 est un virus à ARN, son génome est long d'environ 30 000 bases (une teneur en G+C de 38 %), ce qui en fait le plus long génome de virus à ARN connu. En comparaison, le génome de la grippe a une longueur de 10 000 à 15 000 bases et le VIH (un rétrovirus) une longueur d'environ 10 000 bases. Les coronavirus possèdent un génome d'ARN non segmenté, simple brin et de sens positif, entouré d'une queue 5'-cap et 3'-poly(A).

Le génome du CoV est arrangé linéairement en gènes de structure 5'-leader-UTR-répliquase (SEM)-3' UTR-poly(A), des gènes accessoires, tels que 3a/b, 4a/b et le gène de l'hémagglutinine-estérase (HE), sont également observés mêlés aux gènes de structure. Le SRAS-CoV-2 s'est également avéré être arrangé de manière similaire et code pour plusieurs protéines accessoires mais qu'il lui manque le HE (**fig2.**). Le génome sens positif des CoV

sert d'ARNm et est traduit en polyprotéine 1a/1ab. Un complexe de réplication-transcription (RTC) est formé dans les vésicules à double membrane (DMV) par des protéines non structurales (nsps) codées par le gène de la polyprotéine, le RTC synthétise un ensemble imbriqué d'ARN sous-génomiques (ARNsg) via une transcription discontinue. Les génomes et sous-génomes de coronavirus codent pour six ORF. La majorité de l'extrémité 5' est occupée par ORF1a/b, qui produit 16 nsps. Les deux polyprotéines, pp1a et pp1ab, sont initialement produites à partir d'ORF1a/b par un décalage -1 entre ORF1a et ORF1b. Les protéases codées par le virus clivent les polyprotéines en nsp individuelles. Le SRAS-CoV-2 code également ces nsps, code aussi protéine putative courte dans la bande ORF3, une protéine sécrétée avec une hélice alpha et une feuille bêta avec six brins codés par ORF8 (Kuldeep *et al.*, 2020).

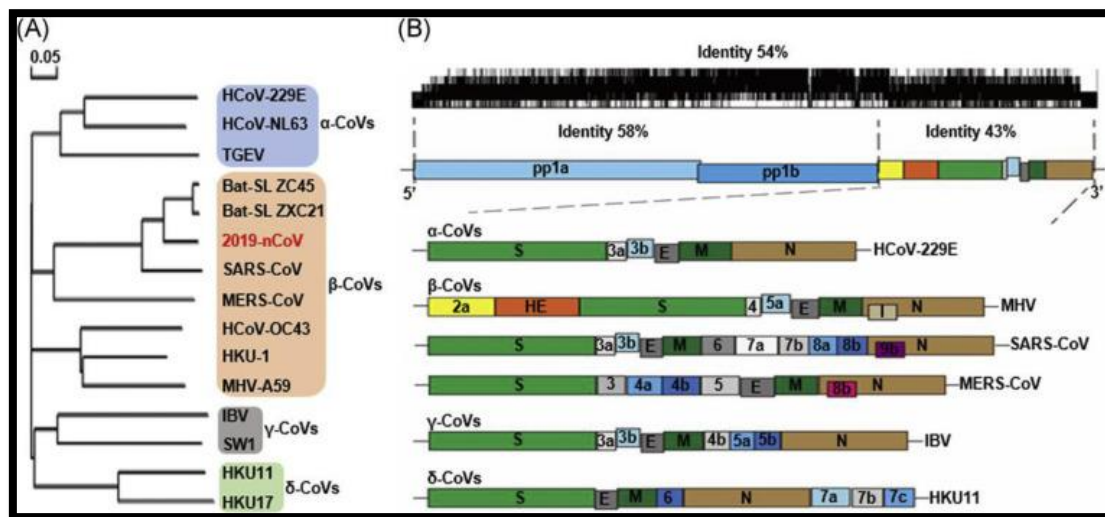


Figure 2 : La structure génomique et l'arbre phylogénétique des coronavirus : A, l'arbre phylogénétique des CoV représentatifs, avec le nouveau coronavirus COVID-19 représenté en rouge. B, La structure du génome de quatre genres de coronavirus (Kuldeep *et al.*, 2020).

5. L'origine du virus

Des phylogénies fonctionnent pour l'accès à l'origine du SARS-CoV-2, depuis qu'il a trouvé les premières séquences. Le virus est un *Betacoronavirus*, membre des *Sarbecovirus* virus infectent non seulement les humains, mais aussi de nombreux mammifères, dont les civettes, les chauves-souris et les pangolins. Cela a permis d'étudier les séquences (phylogénie) et de les comparer avec le reste des séquences d'autres coronavirus précédemment connu (comme le SARS-Cov-1 le virus responsable de l'épidémie de SRAS en 2003) et on trouve que, SARS-Cov-1 est le virus le plus proches du SARS-CoV-2 ,

proviennent de deux *Rhinolophidae* ou chauves-souris trouvées dans le Yunnan en 2013 (RaTG13) et 2019 (RmYN02). Le taux d'identité varie le long des séquences, est d'environ 96% pour l'un (RaTG13) et 93% pour l'autre (RmYN02), et faible dans la région du domaine de liaison à la protéine humaine ACE2, qui permet l'entrée dans la cellule hôte. En la comparaison avec le virus du pangolin trouvé que la séquence RBD est très proche du SARS-CoV-2 (identité de 90 %) avec une seule mutation d'acide aminé. Toutes les autres souches apparentées au SARS-CoV-2 sont beaucoup plus éloignées, notamment le SARS-CoV-1 (80% d'identité). Les *Sarbecovirus* sont caractérisés par le grand nombre des recombinaisons et cela en soi pourrait être la possibilité qu'il soit à l'origine du SARS-CoV-2 recherché, mais à ce jour cela ne peut être affirmé. Il a été suggéré qu'en raison des similitudes observées (**fig.2**), le SARS-CoV-2 serait un recombinant dans la région RBD des virus chauve-souris et pangolin. Mais depuis, l'observation de l'évolution de cette région dans les souches humaines a montré que cette région mute rapidement (36 mutations d'acides aminés) présentes parmi les souches humaines disponibles aujourd'hui (Joukova *et al.*, 2021). Donc l'hypothèse d'une adaptation du virus de la chauve-souris dans cette région, plutôt que d'une recombinaison avec le virus du pangolin, est donc tout à fait crédible, généralement lu que le SRAS-CoV-2 est dérivé des chauves-souris et on pense que la transition vers l'homme est récente. On a vu le virus se évoluée chez l'homme par grand nombre des mutations, on constate que les génomes évoluent au rythme d'une ou deux mutations par mois (1200 mutations correspondent ainsi à 50 à 100 ans d'évolution). Enfin ces résultats indiquent et confirment qu'entre cet ancêtre commun et le SARS-CoV-2 il y a eu de nombreux intermédiaires, chez les chauves-souris ou d'autres mammifères comme le pangolin, et que ces intermédiaires restent à découvrir (**Joukova *et al.*, 2021**). Puisque les coronavirus ont traversé trois fois la barrière des espèces (à la fois le SRAS et le MERS) il est probable qu'ils le fassent à nouveau, d'où l'importance de rechercher ces réservoirs animaux.

6. Les variants

Comme tous les êtres vivants, les virus aussi subissent un degré d'évolution qui est causé par des mutations, c'est ce qui confirme que le Sars CoV 2 ce n'est pas un nouveau organisme et ce n'est que l'évolution de Sars CoV 1 après certaines modifications encore appelées mutations (**tableau 2**). La plupart des mutations n'ont que peu ou pas d'incidence sur les propriétés du virus. Cependant, certaines mutations peuvent affecter les propriétés du virus et influencer, par exemple, sur leur résistance, la facilité avec laquelle il se propage, la gravité de la maladie qu'il entraîne ou l'efficacité des vaccins, des médicaments, des outils de

diagnostic, ou des autres mesures sociales et de santé publique. A la fin de l'année 2020 le SARS-CoV-2 subit lui-même des mutations entraîne l'émergence de nouvelles souches de virus légèrement différente, que l'on appelle un variant. En collaboration avec ses partenaires, des réseaux d'experts, des autorités nationales, des institutions et des chercheurs, l'OMS déclare l'apparition de variants qui présentaient un risque accru pour la santé publique mondiale a conduit à caractériser des variants à suivre et des variants préoccupants, afin de hiérarchiser les activités de surveillance et de recherche au niveau mondial pour orienter la riposte à la pandémie de COVID-19. La dénomination de ces variants est abandonnées par l'OMS qui porte chacun le pays où il avait été identifié la première fois (variant anglais, brésilien etc....)le variant Alpha «anglais" (B.1.1.7) le variant Beta «sud-africain" (B.1.351)le variant Gamma «brésilien" (B.1.1.248 lignée P1)le variant Delta «indien" n°1 (B.1.617.2)le variant Delta "indien" (B.1.617.2)le variant Omicron «sud-africain" (B.1.1.529).

Tableau 02 : les variants du virus et ses caractéristiques (Giovanetti *et al.*, 2021)

Le variant	La date de l'apparition	Le lieu de l'apparition	Les caractéristiques
Alpha (B.1.1.7)	La fin de décembre 2020	Royaume-Uni	-L'absence d'échantillons de PCR du gène S -Comprend 17 mutations ponctuelle (des délétions en générale) dans le génome viral -Présente une affinité accrue de la protéine de pointe pour les récepteurs ACE2 par N501Y
Beta (B.1.351)	Octobre 2020	Afrique du Sud	-9 Mutations ponctuelle dont trois sont situées dans le RBD et augmenter l'affinité de la liaison pour les récepteurs ACE -
Gamma (B.1.1.248)	Décembre 2020	Brésil	-10 mutations trois

lignée P1) Delta n°1 (B.1.617.2)			sont situées dans le RBD similaire au Beta - neutralisation réduite par les anticorps monoclonaux
Delta (B.1.617.2)	Décembre 2020	Inde	-Responsable de la 2eme vague mortelle d'infection virale - 10 mutations
Omicron (B.1.1.529)	Novembre 2021	Afrique du Sud	-30 modifications de la protéine du virus provoquent une augmentation 13 fois de l'infectiosité virale - des mutations dans la protéine de la nucléocapside dans, la matrice, dans le domaine N terminal du pic

7. Les symptômes

La Covid 19 possède des symptômes qui sont en générale la fièvre , la fatigue , la toux et la difficulté à respirer, qui sont similaires à ceux d'autres infections respiratoires aiguës telles que la grippe saisonnière, parfois aussi un écoulement nasal, courbature ou mal de dos et diarrhée. Certains symptômes sont plus caractéristiques de la COVID-19, en particulier l'anosmie (la perte soudaine et temporaire de l'odorat) et l'agueusie (la perte du goût). Les lésions du poumon (observés par scanner) sont particulières et légèrement différentes de celles de la grippe saisonnière.

Dans des cas particulièrement sévères, les patients doivent être hospitalisés et placés sous oxygène lors ce qui ils souffrent de difficultés à oxygéner leur sang. Dans les cas les plus graves, ils sont mis en état de coma artificiel et intubés pour amener l'oxygène au plus près du sang (**Lovato et al., 2019**).

8. Épidémiologie

Le virus corona 19 a été déclaré par l'OMS comme un cas urgent de santé publique de portée internationale est informé d'une épidémie de 29 cas de «pneumopathie d'étiologie inconnue» en Chine, dans la province de Hubei, à Wuhan, ville de 11 millions d'habitants. Ce nouveau virus est responsable des infections qui peuvent infectant les mammifères et les oiseaux. Le mode de transmission est zoonotique, c'est-à-dire que le virus passe de son hôte réservoir à un hôte intermédiaire où des adaptations lui permettent d'être transmis à l'être humain. L'épidémie de coronavirus continue de se propager dans le monde. Notamment en Amérique latine, où le variant brésilien provoque une forte hausse des décès, il ne s'est pas arrêté à ces pays, mais cette épidémie propagé également aux pays africains, dont le Maroc, qui a marqué les premiers taux les plus élevés, le Cameroun, le Sénégal, l'Algérie. Selon les dernières statistiques de l'Organisation mondiale de la santé, les 5 pays affichant le plus grande nombre cumulé de cas sont: les États-Unis d'Amérique, l'Inde, le Brésil, la Fédération de Russie, la France. (**Gorbalenya *et al.*, 2020**).

Alors que la pandémie de COVID-19 progresse dans le monde entier, elle passe par plusieurs phases, la première phase où le virus était inconnu et a provoqué certains cas au niveau de marché aux poissons, en Chine, des patients meurent, en particulier les personnes âgées et celles présentant d'autres affections. L'infection provoque des troubles respiratoires qui peuvent aller de bénins à sévères. La séquence génétique de ce nouveau virus est publiée le 11 janvier 2020, ce qui permet de mettre au point rapidement des tests de diagnostic (amplification en chaîne par Polymérase - PCR), il a fallu du temps pour établir l'existence d'une transmission interhumaine soutenue. Le 12 mars 2020, 120 000 cas et plus de 4600 décès sont marqué, ce qui confirme que la pandémie se développe rapidement et que la COVID-19 propage hors de Chine. Le taux de létalité est plus élevé en Italie que celui déclaré en Chine. Les hôpitaux et les agents de santé doivent faire face à une hausse de la demande de soins suite au nombre croissant de patients atteints de COVID-19. Les premières informations selon lesquelles les personnes âgées risquent davantage de contracter une forme grave de la maladie sont renforcées. 10,3 millions de cas et plus de 503000 décès dans 215 pays ou zones et deux navires sont compté le 1^{er} juillet 2020, cela indique que la pandémie s'accélère une transmission soutenue aux États-Unis et en Inde était observé dernièrement, une nouvelle hausse des cas en Europe (2^{em} vague), tandis que d'autres pays restent exempts de COVID-19 (comme la Nouvelle-Zélande). Le premier novembre 2020, le taux atteint près de 46 millions de cas et plus de 1,19 million de décès. (**Juckel *et al.*, 2020**)

Tableau3. Situation épidémiologique dans quelques pays au 20 juillet 2020 (OMS, 2020).

	USA	Brésil	Chine	Italie	Espagne	France	Égypte	Algérie	Maroc	Tunise
Total de cas	3.901.026	2.100.112	83682	244434	307.335	174.674	87.775	23.084	17236	1374
Total de décès	143.321	79535	4634	35.045	28.420	30.152	4302	1078	273	50
Taux de mortalité	5.72	5.42	5.50	14.41	11.24	18.97	3.67	6.97	2.48	4.50

8.1. La propagation de la Covid-19 en Afrique

Le continent africain fait face, lui aussi, à la propagation du Covid-19. Alors que l'Organisation mondiale de la santé (OMS) craint que l'Afrique ne puisse "affronter" la pandémie, les États prennent leur disposition. Au début de l'année 2021 et précisément le 1 janvier, et selon un dernier décompte de l'Union africaine, le continent africain compte 64 790 décès confirmés et 2 280 488 guérisons pour 2 728 602 cas enregistrés, selon le centre pour la prévention et le contrôle des maladies de l'Union africaine. Mais les indices indiquant que ce bilan est fortement sous-estimé se multiplient. L'un des pays le plus touché par l'épidémie avec 1 057 161 cas déclarés et 28 469 morts était l'Afrique du Sud. Dix des 54 pays d'Afrique" recensent 80% des cas, et l'Afrique du Sud à elle seule 25% d'entre eux. A noter aussi que plus de 70% des décès sont enregistrés dans seulement cinq pays: Afrique du Sud, Algérie, Nigeria, Égypte et Soudan. L'OMS: «L'Afrique ne pense pas qu'un nombre important de cas graves ou de décès ne soient pas comptabilisés en Afrique par ce qu'il est possible que certains cas asymptomatiques ou légers passent sous les radars». La relative jeunesse de la population africaine comparée à celles d'autres continents, et l'expérience acquise dans la gestion d'autres épidémies ont été citées parmi les raisons expliquant le taux de décès en Afrique, inférieur à celui d'autres continents (Cereda *et al.*, 2020, Gerbaud *et al.*, 2020).

8.2. La propagation de la Covid en Algérie

En Algérie, le premier cas a été identifié le 25 février 2020; il s'agissait d'un visiteur italien, depuis l'épidémie s'est propagée à travers tout le territoire national. La wilaya de Saida située à l'ouest de l'Algérie était parmi les dernières wilayas touchées, le premiers cas de COVID 19 confirmé a été déclaré le 10 avril 2020 (**Elketroussi et Makhlouf, 2021**). Depuis le début du mois de juillet, l'Algérie marquée environ 500 contaminations par le virus corona par jour. C'est le double du chiffre de fin juin. Sétif, au sud-est d'Alger reste l'un des principaux foyers de ces contaminations. Une situation qui inquiète les habitants et le personnel hospitalier (**Simon, 2020**). Pour cette raison de persistante de cas de contaminations au nouveau coronavirus, le gouvernement algérien a décidé dimanche 26 juillet au soir de reconduire le confinement pour 15 jours dans la plus grande partie du pays (**Jeune Afrique avec AFP, 2020**).

8.3. Létalité

Le taux de létalité dépend de la stratégie diagnostique, et varie entre 0,5 et 3 % et augmente avec l'âge et en cas de comorbidités notamment l'hypertension artérielle, le diabète, une maladie coronarienne une pathologie respiratoire chronique, une insuffisance rénale chronique, les cancers et l'obésité sévère. Il augmente proportionnellement avec l'âge pour atteindre 15 % pour les personnes âgées de plus de 80 ans. Les études récentes ont montré une nette prédominance de la prévalence de cette maladie ainsi que de sa morbidité et mortalité chez les hommes, comparés aux femmes. Ceci pourrait être expliqué par le mécanisme de l'infectivité du virus incluant l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE2), la sérine protéase transmembranaire de type II (TMPRSS2). (**Sodki et Marih, 2020**)

8.4. Contagiosité et durée d'incubation

Le taux de reproduction (R_0) est un indicateur d'évaluation de potentiel de contagiosité de la COVID-19, correspondant au nombre moyen d'infections secondaires pouvant être générées à partir d'un cas index dans une population entièrement susceptible d'être infectée. Selon les données de la littérature le R_0 pour la COVID-19 varie de 2.24 à 3.58, et le risque de transmission sera plus important quand le R_0 augmenté. (**Sodki et Marih, 2020**)

L'intervalle entre la date d'un premier contact potentiel avec un patient suspect ou confirmé de COVID-19 et la date d'apparition des symptômes, est la durée médiane d'incubation et le plus souvent compris entre 3 et 5 jours. Rarement, pour un peu plus de 1 % des cas le temps d'incubation dépasse quatorze jours est donc considérés comme un bon délai de sécurité pour savoir si une personne est symptomatiquement infectée, et pour éviter qu'elle ne contamine d'autres gens hors de sa zone de confinement (**Sodkiet Marih, 2020**).

9. Physiopathologie

Il existe un grand nombre de manifestations cliniques observés chez les patients atteints de SRAS-CoV2 : maladie modérée, sévère, rapidement évolutive et fulminante, la physiopathologie n'est pas clairement élucidée mais fait intervenir une réponse inflammatoire systémique exagérée responsable des principales lésions pulmonaires et systémiques (**Essaadouni et al., 2020**).

9.1. Transmission

Le SRAS-CoV-2 est présent à des concentrations élevées dans les voies respiratoires supérieures et inférieures puisque c'est un virus du système respiratoire (**Essaadouni et al., 2020**). Le virus a également été trouvé, quoiqu'à de faibles niveaux, dans les reins, le foie, le cœur, le cerveau et le sang. En dehors du corps humain, il a été montré pour être détectable sous forme d'aérosol dans l'air pendant trois heures, jusqu'à 24 heures sur carton et jusqu'à deux à trois jours sur l'acier en plastique et en acier inoxydable (**Sodqi et al., 2020**).

Le SRAS-CoV-2 est principalement transmis par les gouttelettes respiratoires de taille importante ($> 5 \mu\text{m}$) chargées de particule virales. La transmission peut se fait directement par l'inhalation de ces gouttelettes émises lors d'éternuements, de toux de la parole ou lors de chant soit indirecte manuportée lors d'un contact avec une surface infectée et en touchant des surfaces ou des objets contaminés par le virus puis en touchant la bouche, le nez ou les yeux. Le virus SARS-CoV-2 viables détectés par RT-PCR peut être trouvés sur des surfaces pendant des périodes allant de quelques heures à plusieurs jours (**Sodqi et al., 2020**). Il existe des arguments solides en faveur de l'existence d'une transmission aérienne, médiée par les aérosols (gouttelettes de taille $\leq 5 \mu\text{m}$), mais cette voie est marginale, tout comme la transmission par contact avec des surfaces contaminées (**Liu et al., 2020**).

9.2 Entrée du virus dans la cellule hôte et cycle de réplication

L'entrée du virus regroupe l'ensemble des étapes allant de son premier contact avec la cellule hôte jusqu'à la libération de son génome à l'intérieur de la cellule. Le virus SARS-CoV-2 a la capacité comme pour les autres virus, à entrer dans une cellule hôte pour l'infecter, repose sur la reconnaissance d'un récepteur que celle-ci exprime à sa surface (**Anne-Claire, 2022**). Chez les SARS-CoV-2 c'est la protéine S qui est responsable de la reconnaissance du récepteur des cellules cibles, la protéine S utilise comme récepteur l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) (*angiotensin converting enzyme 2*) pour rentrer dans la cellule hôte (**Anne-Claire, 2022**). La sous unité S1 de la protéine S est liée au récepteur ACE2 cette liaison entraîne une modification conformationnelle de la protéine S, exposant la sous unité S2 et permettant donc l'endocytose puis la fusion. La protéine S est donc activé par le clivage au niveau de la jonction S1/S2 et d'un autre site de S2 réalisée par la membranaire TMPRSS2 (transmembranaire protéase serine) l'activation est une étape nécessaire pour la fusion. Chez SARS-CoV2, l'ajout d'un site de clivage furine permet un clivage des sous-unités S1/S2 dès la biosynthèse virale et pourrait majorer le potentiel infectant du virus (**Sodqi et al., 2020**).

Le cycle du virus Covid-19 dans la cellule se compose en trois grandes étapes (**fig.3**) premièrement l'entrée du virus dans la cellule hôte, en deuxième la réplication du génome et troisièmement la formation et la sécrétion de nouveaux virions (**Anne-Claire N., 2022**). Après la fusion et le largage de la nucléocapside dans le cytosol de la cellule hôte, la machinerie cellulaire traduit le gène de la réplicase en deux polyprotéines (pp1a et pp1ab) clivées en nombreuses protéines indispensables au cycle viral (notamment deux protéases virales et une ARN- polymérase ARN dépendant) s'assemblant en un large complexe de transcription et de réplication (**Sodqi et al., 2020**). Ce complexe permet d'une part de reproduire l'ARN viral et d'autre part, la formation de petits brins d'ARN anti-sens appelés ARN sou-génomiques, la production de protéines de structure des nouveaux virions (**Sodqi et al., 2020**). Finalement les brins synthétisés sont combinés avec la protéine N (sont assemblées au niveau du compartiment intermédiaire entre le

réticulum endoplasmique et le Golgi (ERGIC) pour former la nucléocapside et l'assemblage avec les glycoprotéines d'enveloppe permet le bourgeonnement de nouvelles particules virales, elles sont ensuite sécrétées dans le milieu extracellulaire (Anne-Claire, 2022).

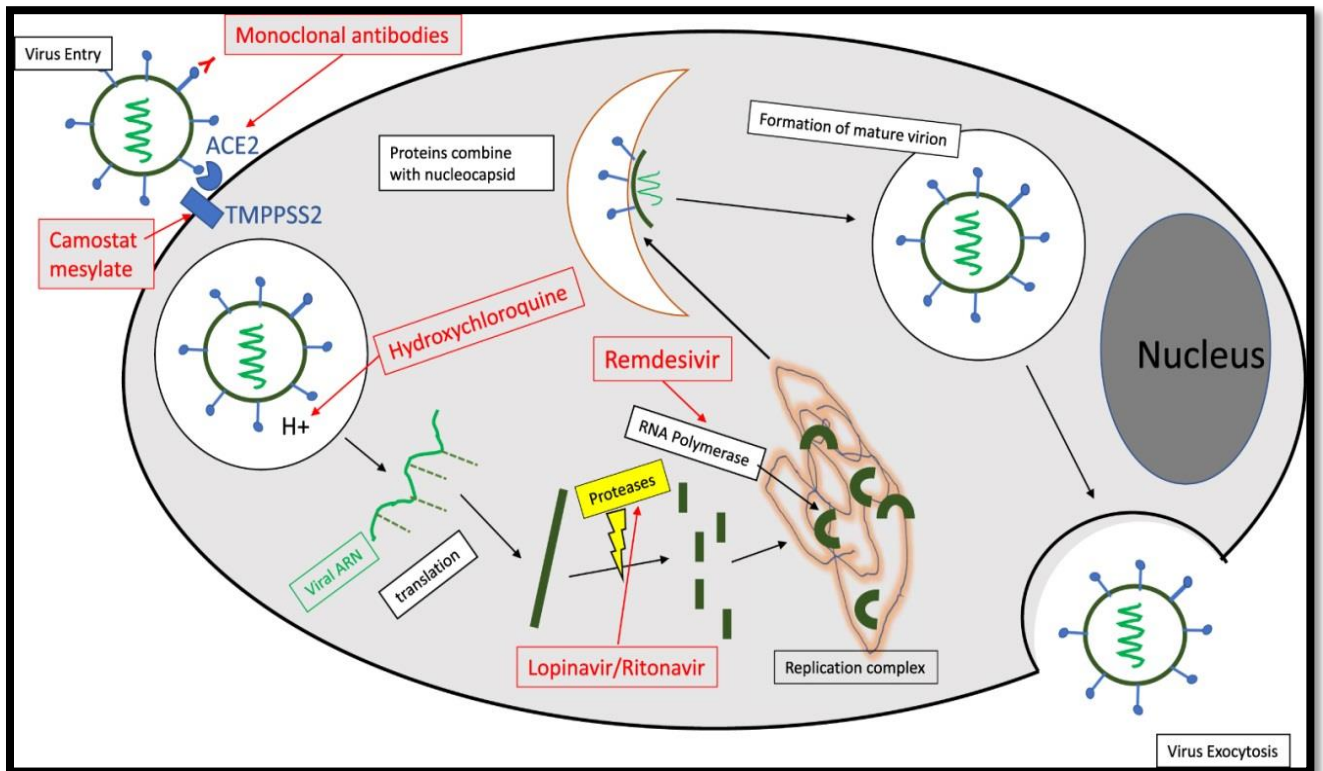


Figure 3: Schéma représentant le cycle de multiplication virale (en rouge les cibles biologiques et différents candidats médicaments) et les différentes étapes du cycle viral impliquant des phénomènes complexes de fusion membranaire et d'auto-assemblage avec des protéines d'enveloppe et des ARN viraux. (Patrick *et al.*, 2021)

10. Le rôle de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE2)

L'ACE2 ou aussi appelé l'enzyme de conversion de l'angiotensine II est une protéine membranaire de type I (carboxypeptidase) (fig.3). En effet cette enzyme est largement exprimée dans la muqueuse nasale, les bronches, les poumons, le cœur, l'œsophage, les reins, l'estomac, la vessie et l'iléon (Essaadouni *et al.*, 2020). L'ACE2

agit comme une protéine de clairance de l'angiotensine II (peptide actif, avec effet vasoconstricteur, pro-fibrosant, pro-inflammatoire et stimulant la sécrétion d'aldostérone via une fixation sur le récepteur AT1). L'ACE2 a une multiplicité de rôles physiologiques qui s'articulent autour de sa fonction trivalente : régulateur négatif du système rénine-angiotensine, facilitateur du transport des acides aminés, et du syndrome respiratoire aigu sévère-coronavirus (SRAS-CoV) et le récepteur SARS-CoV-2. Aussi L'ACE2 est impliqué dans la modulation de la pression artérielle et l'établissement de l'homéostasie de la pression artérielle. **(Anne-Claire, 2022)**

Certaines études animales ont retrouvé une corrélation positive entre le niveau d'expression de l'enzyme ACE2 et l'infection par le SARS-CoV-2 pour cette raison l'ACE2 semblent être la porte d'entrée du COVID-19 dans l'organisme humain et agirait donc comme récepteur de ce virus. Ainsi, le niveau d'expression d'ACE2 pourrait jouer un rôle dans le risque de déclarer une infection à COVID-19 et le risque de développer une forme plus sévère de la maladie. Du fait de la fixation du COVID-19 sur ACE2, le virus entraînerait une diminution de l'activité d'ACE2, cette diminution ayant été rapportée comme facteur aggravant les lésions inflammatoires d'organes induites par le COVID-19, en particulier pulmonaires **(Anne-Claire, 2022)**.

11. Effets cytopathogènes et dysrégulation de la réponse immunitaire

Le mécanisme pathogène exact du SRAS-CoV-2 n'est pas encore entièrement compris. En général, après une infection par le virus, l'antigène viral est d'abord reconnu par le système immunitaire inné grâce à des récepteurs de reconnaissance de formes (PRF). Ensuite c'est l'immunité spécifique adaptative qui intervient via les lymphocytes T et B. Dans la plupart des cas le système immunitaire parvient à juguler l'infection. Par contre, dans 15 à 20 % des cas une deuxième phase peut débuter environ 10 jours après le début des symptômes. Elle est caractérisée par une forte réaction inflammatoire appelée orage cytokinique responsable de complications sévères. Chez les patients qui présentent une forme sévère de la COVID-19, une baisse drastique était montrée par rapport aux lymphocytes TCD4, TCD8, Cellules B et les NK ainsi qu'une diminution du pourcentage des monocytes, éosinophiles et basophiles. L'infection des certaines types des cellules (cellules épithéliales et immunitaires du tractus respiratoire) génère plusieurs signaux de

danger, reconnus par différents récepteurs (PRRs) liant l'ARN viral. Ces récepteurs vont ensuite activer des facteurs de transcription (IRF-3, IRF-7, AP-1, NF- κ B). Lorsque ces facteurs sont activés ils entraînent une sécrétion cytokinique initiale par les cellules infectées (Interférons, TNF- α , IL-1, IL-6, chémokines). Dans la réponse antivirale innée, la voie des interférons de type I est centrale permettant la protection des cellules non infectées et l'arrêt de la réplication virale. Il convient de noter qu'il y a deux types de réponse IFN à l'infection a été rapportée. Dans un premier type de patients il a été noté une sécrétion d'IFN-1 élevée, participant à entretenir l'inflammation et augmentant l'expression d'ACE2 sans réussir à contrôler l'infection mais s'associant à une diminution partielle de la réplication virale. Dans le second type de patients la réponse IFN-1 est faible favorisant la réplication virale. Des prédispositions génétiques pourraient expliquer les différences observées dans la réponse IFN à l'infection virale, sont à l'étude. Une semaine après l'infection, la réponse adaptative démarre grâce à l'activation des lymphocytes T spécifiques CD4 et CD8 par les cellules présentatrices de l'antigène qui sont représentées essentiellement via le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) et par les cellules dendritiques. Cette réponse spécifique est toujours mixte et associe des effecteurs cellulaires notamment la production d'anticorps spécifiques et la différenciation de cellules TCD4 effecteurs, TCD8 cytotoxiques. En cas de réponse immunitaire amplifiée, il se produit une réaction inflammatoire excessive due à une sécrétion cytokinique élevée. Chez les patients atteints de COVID-19 sévère (IL2, IL6, IL7, IL10, GSCF, IP10, MCP1, MIP1A, et TNF- α), des taux élevés de cytokines circulantes ont été rapportés. De même, un taux élevé de La C-réactive protéine (CRP) et des D-dimères ont été trouvés. Ces cytokines proinflammatoires peuvent conduire à un état de choc cytokinique avec une atteinte multiviscérale. Cette hypersécrétion des cytokines pourrait s'expliquer par l'activation des gènes de la voie de NF- κ B et par l'hémophagocytose lympho-histiocytaire. Le taux plasmatique d'IL-6, considéré comme une cytokine importante contribuant au syndrome d'activation macrophagique ce qui résulte du taux plasmatiques d'IL6 il est augmenté chez les patients sévères de covid-19. Des formes graves ont été traitées et critiques de la covid-19 par un inhibiteur du récepteur de L'IL-6 s'appelle tocilizumab (Sodqi *et al.*, 2020).

Les anticorps jouent un rôle important dans l'immunité protectrice. Interviennent dans la neutralisation du virus, de protéger l'hôte contre une nouvelle infection virale, participent à clairance virale c'est à dire l'élimination des particules virales protéine S ou bien protéine Spike du SARS-CoV-2 s'assemble en trimères à la surface des particules virales. S'assemble en trimères à la surface des particules virales. Pour former au niveau de l'enveloppe virale un ensemble composé de trois protéines S, une région appelée RBD (receptor binding domain) de la protéine S qui interagit directement avec le récepteur ACE2 qui représente la porte d'entrée du virus dans les cellules. Pour que le virus puisse pénétrer dans la cellule, le motif RBD de la protéine S doit en effet se fixer sur le récepteur cellulaire ACE2. Lors de l'infection cellulaire, la protéine S joue donc le rôle de clé alors que le récepteur ACE2 est la serrure. Les anticorps neutralisants reconnaissent la forme trimérique et sont dirigés contre ce type de protéine, appelée aussi la réponse humoral la réponse en anticorps qui permettent de faire des tests de dépistage en cas d'infection en cours ou récente, faire d'études séroépidémiologiques pour évaluer le nombre d'individus ayant contracté l'infection virale des anticorps spécifiques du SARS-CoV-2 (immunoglobulines G ou IgG) sont généralement détectables 15 jours après le début de l'infection et leur taux s'accroît progressivement jusqu'à 5ème semaine après des symptômes dans la phase précoce de la maladie il y a une apparition des anticorps IgM dans les premières jours et une apparition des symptômes leur taux de séroconversion 100% après il diminue rapidement pour disparaître après 6 à 7 semaines (Sodqi *et al.*, 2020).

12. Maladie thrombotique

Chez les patients atteints d'une forme sévère de la COVID-19 ont constatées à partir de nombreuses études, une augmentation du taux des D-dimères, un allongement du taux de prothrombine et une thrombopénie, la survenue fréquente de thromboses veineuses et d'embolie pulmonaire et ce malgré l'anticoagulation préventive (Essaadouni *et al.*, 2020). Les mécanismes physiopathologiques, pouvant prédisposer à la survenue de ces événements thrombotiques, sont probablement multifactoriels. Les patients avec COVID-19 peuvent combiner plusieurs facteurs (un âge potentiellement élevé, une mobilisation réduite, un état infectieux et une décompensation respiratoire).

D'autre part, la tempête de cytokines pro-inflammatoires à valence procoagulante, le SDRA, l'hypoxie, et peut-être l'action directe du virus sur les cellules endothéliales. (Sodqi *et al.*, 2020)

1. Le système cardiovasculaire

Le système cardiovasculaire est un système qui comprend le cœur et les vaisseaux sanguins, il permet d'acheminer l'oxygène et les nutriments circulant dans le sang dans divers organes et tissus à travers le corps et les aide à se débarrasser de déchets, en retour, le gaz carbonique. Pour assurer efficacement cette fonction de nutrition et d'entretien, le système cardiovasculaire a besoin de maintenir l'intégrité de sa structure anatomique pour pouvoir répondre aux différentes stimulations hormonales. Le système lymphatique, qui est connecté au système sanguin, est souvent considéré comme faisant partie du système cardiovasculaire. **(Moïse, 2013).**

Pour que le sang arrive jusqu'aux plus petits vaisseaux et irrigue ainsi tous les tissus, il doit sortir du cœur et arriver dans les grosses artères de la circulation générale à forte pression. L'appareil cardiovasculaire est donc pourvu d'une pompe très efficace : le cœur. C'est un organe d'environ 300 g, situé entre les deux poumons, au-dessus du diaphragme et protégé par le thorax. Il est irrigué par des vaisseaux spécifiques, les vaisseaux coronaires (car ils forment une couronne autour du cœur). Le réseau sanguin est très complexe, très ramifié et très efficace : chaque cellule de l'organisme est située à moins de trois diamètres d'un capillaire sanguin **(Grenet, 2004).**

2. Les maladies cardiovasculaires

Dans ces 20 dernières années, les maladies cardiaques restées la principale cause de décès au niveau mondial. Cependant, elles tuent maintenant plus que jamais auparavant. **(OMS, 2020)**

Les maladies cardiovasculaires (MCV) désignent l'ensemble des pathologies relatives aux vaisseaux sanguins (veines et artères) comme l'athérosclérose et au muscle cardiaque (myocarde). Très nombreuses maladies relèvent de cette dénomination : angine de poitrine, infarctus, troubles du rythme cardiaque, hypertension artérielle anévrisme péricardite

Ces maladies sont favorisées par d'autres troubles (diabète, obésité, tabagisme ou hypercholestérolémie notamment) sur lesquels des actions peuvent être menées, ainsi que des facteurs génétiques **(Giorgetta, 2020)**

3. La pression artérielle

La tension artérielle, ou pression artérielle, mesure la force exercée par le sang sur les parois des artères. Cette pression est fondamentale pour l'équilibre du corps (**Melody, 2018**).

3.1. L'origine de la tension artérielle

Chaque partie du corps humain doit recevoir une quantité adéquate de sang, grâce aux artères, qui sont des tissus dotés de muscles et permettent la circulation du sang par leur élasticité. Pour cela, le cœur essaie de le pomper. Pour maintenir cette circulation du sang, une pression est exercée sur la paroi interne des artères. C'est cet équilibre qui détermine la tension artérielle (**Melody, 2018**). Chaque cellule reçoit son quota d'oxygène et de nutriments, lorsque tout fonctionne sans problème de pression. Cette circulation sanguine dépend également des reins, du cerveau et de certaines hormones (**Melody, 2018**).

Le cerveau est l'organe qui effectue le processus de contrôle, qui transmet l'information via le système nerveux. Celui-ci est divisé en deux : le système nerveux sympathique et le parasympathique. Le premier correspond à un rythme cardiaque accéléré, il ordonne aux artères de se comprimer. Le parasympathique fait tout le contraire. Il demande à faire baisser le rythme cardiaque, à dilater les artères. En principe, ils trouvent l'équilibre et la pression reste régulée. (<https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-tension-arterielle-7321/>).

Chaque contraction cardiaque envoie 70 mL de sang vers les organes via le réseau artériel. Cette propulsion périodique fait qu'il y a une pression exercée sur les parois vasculaires appelée systole, et qui diminue après le passage du sang, c'est-à-dire entre deux contractions ventriculaires c'est la diastole. Lorsque la tension est trop élevée, on parle d'hypertension artérielle (**Lifton *et al.*, 2001**).

3.2. La mesure de la pression artérielle (PA)

La PA est généralement mesurée au niveau des artères en deux temps : la pression artérielle systolique (PAS) qui correspond à la pression exercée au moment de la contraction ventriculaire sur les parois par le sang ; et la pression artérielle diastolique (PAD) correspondant à la force exercée lors de la relaxation du muscle cardiaque (**Sesso *et al.*, 2000**).

Il existe aussi une troisième mesure de la PA appelée la pression artérielle moyenne et qui, comme son nom l'indique, correspond à la moyenne de pression subie par l'artère pendant un cycle cardiaque. La PAS optimale est de 120 mm Hg et la PAD est de 80 mm Hg (**Boron et Boulpaep, 2005**). La PA dépend principalement du débit cardiaque et de la résistance vasculaire. En fait, le débit cardiaque est dépendant de la fréquence cardiaque et du débit systolique ainsi que du volume sanguin total. La résistance vasculaire dépend du rayon des vaisseaux et de la viscosité du sang (**Sesso et al., 2000**).

4. Généralité sur l'HTA

Le corps humain est vulnérable à de nombreuses maladies de cause, d'origine et de symptômes différents, dont certaines sont traitées et d'autres durent toute la vie en tant que maladie chronique. Parmi les maladies cardiovasculaires (MCV), l'hypertension artérielle (HTA). L'hypertension artérielle est l'une des maladies qui constitue un problème majeur de santé publique dans tous les pays du monde (**Somnoma, 2018**). Elle est considérée comme l'une des pathologies les plus fréquentes et les plus préoccupantes dans le monde causant de multiples lésions au niveau des vaisseaux et sur tout le cœur. Dans le monde, on estime à 17 millions le nombre de décès annuel attribuables aux maladies cardiovasculaire, soit le tiers de tous les décès (**OMS, 2017**).

5. Définition de L'hypertension

L'HTA est une pathologie complexe, multifactorielle, dont le déterminisme est associé à des facteurs environnementaux et génétique. L'hypertension artérielle (HTA) est une maladie caractérisée par une pression artérielle trop élevée. Elle est caractérisée par deux valeurs extrêmes : La valeur haute (systole) et la relaxation du cœur (diastole). On parle d'hypertension artérielle lorsque l'une et/ou l'autre de ces valeurs, mesurée au repos, est supérieure aux valeurs normales : 140 mm Hg (millimètres de mercure) pour la pression systolique et 90mmHg pour la pression diastolique (**Chobanian et al., 2003**).

Dans 90 % à 95 % des cas, la cause exacte de l'HTA n'est pas connue, et on parle de l'HTA « essentiel ». Cependant, il est maintenant bien admis que l'héritabilité de la pression artérielle (PA) est pour environ 30 à 60 % (**Kupper et al., 2006**).

6. Épidémiologie

L'hypertension est la première maladie chronique, incurable, à prendre en charge au long court. Cette pathologie a été identifiée comme l'un des facteurs de risque les plus

importants de morbidité et de mortalité dans le monde par l'OMS et est responsable du décès d'environ 09 millions de personnes par an (**OMS, 2013**). La prévalence globale de l'hypertension dans la population adulte était estimée à 26,4% en 2000 (**Kearney, 2005**), ainsi que la prévalence dans quelques pays de l'Amérique et la grand Maghreb pendant des années représentés dans les tableaux au-dessous.

Tableau 4. Situation épidémiologique dans quelques pays de l'Amérique (**karney, 2005 ; Egan et al., 2010 ; Barquera et al., 2010 ; Tu et al., 2008; Tu et al., 2008**).

Pays	Etats-Unis	Mexique	Canada
Année	1994_2008	1993_2006	1995_2005
La prévalence (%)	De 23.9 à 29	De 25 à 43.2	De 15.3 à 24.5

Tableau 5. Situation épidémiologique dans quelques pays du grand Maghreb (**Ben-Romdhane et al., 2012 ; Tazi et al., 2003 ; Nibouche, 2007**)

Pays	Tunisie	Maroc	Algérie
La prévalence (%)	30.6	33.6	30

La prévalence est élevée dans les pays africains surtout chez les femmes, s'appuyant sur les statistiques de 2004 et celle des récentes études, les spécialistes ont précisé qu'un tiers des algériens souffrent d'hypertension artérielle et que 50% des patients ignorent leur maladie en raison de l'absence de symptômes (**Guendouz, 2020**).

6.1. Variations selon l'âge

La prévalence de l'hypertension varie selon l'âge ainsi que les régions et les groupes de revenu des pays. C'est dans la Région OMS des Amériques qu'elle est la plus faible (18%) et dans la Région africaine de l'OMS que la prévalence de l'hypertension est la plus élevée (27%). L'hypertension est l'une des premières causes de décès prématuré dans le monde. Selon une étude fait par l'OMS une estimation de 1,28 milliard de personnes dans le monde âgées de 30 à 79 ans sont atteintes d'hypertension, et que la plupart d'entre elles (les deux tiers) vivent dans des pays à revenu faible ou intermédiaire, 46% des adultes atteints

d'hypertension l'ignorent. Ainsi que moins de la moitié des adultes (42%) souffrant d'hypertension sont diagnostiqués et bénéficient d'un traitement. L'hypertension est maîtrisée chez environ un adulte sur 5 (21 %). L'une des cibles mondiales en matière de maladies non transmissibles est de réduire la prévalence de l'hypertension de 33 % entre 2010 et 2030 (OMS, 2021).

6.2. Variation selon le sexe

La prévalence de l'HTA globalement moins fréquente chez la femme avant la ménopause. Après la ménopause, le risque de l'hypertension artérielle chez la femme augmente et rejoint rapidement celui de l'homme pour même le dépasser à partir de la septième décennie (Blacher *et al.*, 2019). D'autres facteurs de risque le vieillissement, qui favorise la perte d'élasticité des artères, constitue le premier facteur de risque (Peynet *et al.*, 2005).

7. Physiopathologie

7.1. Mécanismes de genèse de l'HTA

Une élévation de la PAM (la pression artérielle moyenne) peut résulter d'une augmentation de débit de la Fc (fréquence cardiaque) et/ou du VES (volume d'éjection systolique) et ou une augmentation des RPT (vasoconstriction),

$$PAM = Qc(\text{débit cardiaque}) \times RPT(\text{résistance périphérique totale})$$

$$PAM = \text{la pression artérielle moyenne (mmHg)}$$

$$Qc = \text{débit cardiaque (L.min}^{-1}\text{)}$$

$$RPT = \text{résistance périphérique totale (UI) (Chemla, 2001)}$$

Ainsi selon le mécanisme responsable, on distingue deux types d'HTA : HTA de volume et HTA de résistance. (Zemouli, 2021)

7.2.1. L'HTA de volume (principalement du sujet jeune)

Une augmentation du Qc avec des RPT normales. L'augmentation du Qc est secondaire soit à l'augmentation de la volémie : c'est une conséquence d'un bilan sodique positif. Ce bilan positif est dû à un apport excessif en sel ou une rétention hydrosodée. Un bilan sodé positif entraîne fréquemment une hypertension artérielle (Zemouli, 2021). L'excès

de sel s'accompagne d'une hypervolémie plasmatique et de ce fait d'une augmentation du débit cardiaque, survient une vasoconstriction artériolaire réflexe, pérennisée par l'augmentation du tonus sympathique, et une hyper-réactivité vasculaire à l'angiotensine II. (Zemouli, 2021)

Il est intéressant de noter que des anomalies dues à une perméabilité membranaire anormale au sodium peuvent être présentes chez l'enfant normotendus de parents hypertendus ceci relèverait d'une prédisposition héréditaire. L'augmentation du tonus veineux : suite à la stimulation des récepteurs alpha-1 adrénergiques veineux ou une activation excessive du système RAA. (Zemouli, 2021)

7.1.2. L'HTA de résistance : (souvent chez les sujets âgés)

Une augmentation des RPT avec un Qc normale ou dim l'HTA de résistance est secondaire à une vasoconstriction. Cette vasoconstriction est fonctionnelle au début (+réversible des RPT) puis évolue vers l'organicité (+ irréversible des RPT). La vasoconstriction fonctionnelle est due soit à :

- Une activation sympathique et stimulation du SRAA, des anomalies génétiques de transport de Na⁺ au niveau des membranes cellulaires. L'association des deux causes est possible.

La vasoconstriction organique est secondaire à une atteinte pariétale définitive caractérisée par :

- Une dysfonction endothéliale : responsable d'une libération prédominante de facteurs vasoconstricteurs (dim de la synthèse de NO).

- Un remodelage vasculaire : caractérisé par une augmentation de l'épaisseur de la paroi artérielle avec réduction de sa lumière (effet de l'endothéline I et l'angiotensine II) augmentation de la rigidité artérielle, tension artérielle élevée (Zemouli, 2021)

8. Etiopathogénie de l'HTA

En fonction du mécanisme étiopathogénie, on classe l'HTA en deux types : essentielle et secondaire (**Baguet et mallion, 2002**).

8.1. L'HTA essentielle (primitive): Elle résulte de l'altération de l'un ou plusieurs des mécanismes de régulation de la PA, et elle représente 95% des cas soit. (**Baguet et mallion, 2002**) :

- Une hyperstimulation sympathique: héréditaire, stress physique et psychique
- Une hyperactivation du SRAA: obésité abdominale, résistance à l'insuline avec hyperinsulinisme
- Une atteinte de la régulation rénale: incapacité génétique du rein d'éliminer le Na⁺ et l'eau en excès l'HTA essentielle survient le plus souvent sur un terrain de prédisposition génétique : ATCD familiaux d'HTA, race noire
- En présence d'une mauvaise hygiène de vie : facteurs de risque d'HTA.

8.2. L'HTA secondaire: dans 5% des cas L'HTA peut faire suite à une (**Amar et al., 2010**) :

- cause métabolique, rénale : par atteinte parenchymateuse (glomérulonéphrite chronique, néphrite interstitielle) ou réno-vasculaire (sténose des artères rénales, syndrome de Marfan).
- Endocrinienne: Hyperaldostéronisme (primitif ou secondaire), syndrome de Cushing, Phéochromocytome, acromégalie, hyperthyroïdie
- cause vasculaire : coarctation de l'aorte
- cause pharmacologique. Médicamenteuse : AINS, corticoïdes, oestroprogestatifs .Toxique : alcool, cocaïne, réglisse. (**Amar et al., 2010**)

9. Génétique de l'HTA

Généralement l'HTA est une maladie multifactorielle avec des facteurs héréditaire. Le risque de devenir hypertendu est la conséquence d'un cumul de facteurs non modifiables (génétique, âge, maladies) et de facteurs modifiables (alimentation, poids, activité physique) qui vont contribuer à l'élévation de la pression artérielle.

Il y a une influence génétique du niveau de la pression artérielle (PA) a été manifestée par de nombreuses études familiales. Pour ce type d'étude, il faut pouvoir isoler l'influence du patrimoine génétique de l'environnement partagé par la famille. Pour ce faire, une étude faite sur des jumeaux monozygotes et des jumeaux dizygotes, ainsi que les enfants placés dans des familles d'adoption. Le résultat est : une estimation qu'environ 30 % de la variation de la pression artérielle est génétiquement déterminée (**Bême, 2019**). L'étude des formes rares héréditaires d'hypertension liée à un seul gène bien qu'elles ne représentent qu'un pourcentage faible des hypertendus, les formes liées à un seul gène constituent des modèles d'études de l'hypertension intéressants. Le dysfonctionnement d'un gène peut permettre de mieux comprendre son rôle chez une personne non malade. La transmission de ces maladies peut être (**Burnier *et al.*, 2009**) :

Autosomique dominante, c'est-à-dire que la transmission par un parent malade à enfant se fait dans 50 % des cas, comme dans le syndrome de Liddle.

Autosomique récessive, c'est-à-dire que la transmission par deux parents porteurs non malades concernera 1/4 des enfants, comme dans le syndrome d'excès apparent en minéralocorticoïdes (**Shih et O'Connor, 2008**).

9.1. La stratégie des "gènes candidats

Cette stratégie a été la première utilisée dans l'hypertension. La stratégie consiste d'analyser de gènes responsables de la formation de protéine appartenant à des mécanismes de contrôle de la tension artérielle. À partir de pathologies humaines ou animales, un gène est identifié comme pouvant jouer un rôle dans l'hypertension. Comme exemple est l'angiotensinogène, responsable de la formation d'une protéine d'origine hépatique directement impliquée dans la régulation de la pression artérielle (**Jeunemaître *et al.*, 1992**).

9.2 Le criblage du génome

Chez des familles victimes d'hypertension on recherche de similarité génétique. Pour but de cibler sans a priori des régions du patrimoine génétique liées à l'hypertension. Les régions identifiées peuvent ensuite être plus spécifiquement étudiées et les données de la carte génétique du génome humain permettent d'identifier les gènes voire même de nouveaux mécanismes d'élévation de l'hypertension artérielle. La région du chromosome 17q12-21

identifiée lors d'une large étude épidémiologique semble cependant prometteuse (**Cardenas, 2014**).

9.3. Les formes héréditaires de l'HTA

Les formes monogéniques d'hyper- ou d'hypotension artérielle depuis les années soixante, une dizaine de formes héréditaires rares d'HTA (formes mendéliennes) ont été identifiées. Les formes les plus connues, leurs phénotypes et leurs mutations sont montrés dans le tableau (**Prujm *et al.*, 2009**).

Les formes monogéniques sont caractérisées par des mutations à haute pénétrance (à savoir une forte probabilité de développer la maladie pour la personne qui porte la mutation), résultant en une perte ou un gain de fonction important. Des polymorphismes de certains gènes impliqués dans ces maladies monogéniques pourraient également jouer un rôle dans l'HTA essentielle (**Tobin *et al.*, 2008**). Par exemple, Tobin et Coll en 2008, ont décrit cinq polymorphismes communs dans le gène *KCNJ1* (ROMK, canal potassique), dont chacun était associé avec une pression artérielle systolique d'environ 1,2-1,6 mmHg plus basse des formes polygéniques d'hypertension artérielle. Il est probable qu'il existe un continuum entre la forme monogénique rare (d'hypertension) et l'HTA essentielle et que le niveau de pression artérielle d'une personne résulte de l'effet conjoint de variants génétiques qui augmentent la pression artérielle, et de leurs interactions avec les facteurs environnementaux (**Krzesinski et Saint-Remy, 2012**).

Il existe à l'heure actuelle plus de 100 gènes candidats pour l'HTA essentielle. L'un des plus étudiés est probablement le gène ACE codant pour l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Les personnes portant le génotype D/D ont une concentration plasmatique d'enzyme de conversion de l'angiotensine deux fois plus élevée que les personnes portant un génotype I/I ou I/D. Comme pour la grande majorité des gènes candidats pour l'HTA essentielle, les résultats ont été contradictoires avec certaines études trouvant une association et d'autres pas (**Burnier *et al.*, 2009**).

Les difficultés à répliquer les résultats obtenus dans les études de type «gènes candidats» résultent probablement de plusieurs facteurs (**Deslauries, 2003**) :

- 1) taille d'échantillon trop petite pour détecter de faibles effets sur la pression artérielle.
- 2) prise en compte insuffisante des facteurs (environnementaux) confondants comme la consommation en sel.

3) phénotypes parfois mal caractérisés et couverture génétique insuffisante des gènes candidats. (**Deslauries, 2003**)

4) Une étude fait par Eap et coll en 2007 suggère que l'association entre la pression artérielle et les gènes ABCB1 CYP3A5 dépend de la consommation en sel des participants et illustre l'importance des interactions gène-gène et des interactions gène-environnement dans la pathogenèse de l'HTA essentielle (**Prujm *et al.*, 2009**).

Tableau 6. Formes monogéniques d'hyper- ou d'hypotension artérielle (Prujm *et al.*, 2009)
ACTH: adreno corticotrophic hormone ; PRA: activité rénine plasmatique ;ENaC:epithelial sodium channel.

Hypertension artérielle	Mode de transmission	Gène	Mutations et conséquences fonctionnelles	Phénotype
Hyperaldostéronisme de type 1 (glucocorticoidremedialaldosteronism)	Autosomique dominante	Fusion de CYP11b1 et CYP11b2	Gène chimérique sous contrôle d'ACTH	Hypertension, hypokaliémie, Hyperaldostéronisme, PRA-, 18-hydroxycortisol ++ .
Hyperaldostéronisme de type 2	Autosomique dominante	Locus chromosome 7p22	Surproduction d'aldostérone dans glandes surrénales	Hypertension, hypokaliémie, Hyperaldostéronisme, PRA-, hyperplasie/adénome glandes surrénales
Syndrome de Liddle	Autosomique dominante	SCNN1B SCNN1G	Activation constitutive d'ENaC (canal sodique épithéliale hypoaldostéronisme, PRAQ dans le tube distal/collecteur)	Hypertension, hypokaliémie, hypoaldostéronisme, PRA-
Hyperplasie congénitale surrénale	Autosomique récessive	CYP11B1	Déficit de l'enzyme 11bhydroxylase	Hypertension, hypokaliémie, hypoaldostéronisme, PRA- Déoxycortiso+
Déficit d'11 b-OH stéroïd déhydrogénase type 2 (apparent mineralocorticoid Excess)	Autosomique récessive	HSD11B1	Déficit de désactivation de cortisol	Hypertension, hypokaliémie, hypoaldostéronisme, PRA-
Pseudohypoaldostéronisme type II (syndrome de Gordon)	Autosomique dominante	WNK1 WNK4	Activation constitutive du cotransporteur Na/Cl dans le tube distale	Hypertension, hypokaliémie, hypoaldostéronisme, PRA acidose métabolique
Mutations de récepteur PPAR- γ	Autosomique dominante	PPARG	Loss-of-function mutation du récepteur	Hypertension, résistance, l'insuline, diabète

10. Le traitement de l'HTA

Traitement de l'hypertension artérielle (HTA) :

10.1. Seuils de pression artérielle nécessitant un traitement : des interventions sur le mode de vie sont recommandées pour tous les malades à partir d'une pression artérielle normal-haute. À partir de seuil 140/90 mmHg, il est nécessaire de débiter un traitement pharmacologique, quelles que soient les comorbidités, sauf pour les patients de plus de 80 ans où il est fixé à 160/90 mmHg (**Kikoïne et Boulestreau, 2018**).

10.2. Objectifs de pression artérielle sous traitement chez la plupart des patients : l'objectif du traitement soit d'abaisser la PA à moins de 140/90 mm et, à condition qu'il soit bien toléré, de cibler les valeurs de PA traitées à 130/80 mmHg. Chez les patients de moins de 65 ans bénéficiant de traitements hypotenseurs, il est recommandé de réduire la pression artérielle systolique (PAS) entre 120 - 129 mmHg chez la plupart des patients. (**Kikoïne et Boulestreau, 2018**)

10.3. Mesures hygiéno-diététiques et HTA : Des modifications du mode de vie peuvent prévenir, retarder l'apparition de l'HTA, réduire le risque cardiovasculaire, et prévenir le besoin d'un traitement médicamenteux chez les patients présentant une hypertension de grade. Cependant, une intervention sur le style de vie ne devrait jamais retarder le début du traitement médicamenteux chez les patients présentant une atteinte d'organe liée à l'HTA, ou présentant un risque cardiovasculaire élevé. Les mesures hygiéno-diététiques recommandées sont bien connues (**Kikoïne et Boulestreau, 2018**) :

- restriction sodique grâce à un régime hyposodé (< 5 g/j)
- limitation de la consommation d'alcool
- régime alimentaire équilibré, avec consommation de fruits et légumes et des acides gras insaturés
- perte de poids (IMC entre 20 et 25kg/m²)
- exercice physique régulier
- arrêt du tabac

10.4. Traitements médicamenteux de l'HTA: Pour le traitement de routine de l'HTA, cinq grandes classes de médicaments sont préconisées: les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA 2), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les bêtabloquants, les inhibiteurs calciques et les diurétiques thiazidiques. Malgré la disponibilité des traitements

médicamenteux efficaces contre l'hypertension artérielle, le taux de contrôle de la pression artérielle reste insuffisant. Un algorithme décisionnel a été développé pour fournir une recommandation de traitement simple et pragmatique pour le traitement de l'HTA, basé sur quelques principes et recommandations clés. Les recommandations clés L'introduction d'un traitement chez la plupart des patients devrait se faire avec une bithérapie combinée, afin d'améliorer la rapidité, l'efficacité et la prévisibilité du contrôle tensionnel. Cela approuve le concept selon lequel un traitement initial efficace de l'hypertension artérielle nécessite au moins deux médicaments pour la plupart des patients. **(HUG, 2017)**

La monothérapie ne doit généralement pas être utilisée en première intention, sauf pour les patients âgés et ceux à faible risque cardiovasculaire présentant une hypertension de grade 1. Une triple association comprenant un IEC (ou ARA2), un inhibiteur calcique et un diurétique doit être utilisé si la PA n'est pas contrôlée par une bithérapie à pleine dose. L'addition de spironolactone à une triple thérapie est le traitement de choix dans les cas d'hypertension résistante. D'autres classes de médicaments antihypertenseurs peuvent être utilisés uniquement si cette stratégie de traitement ne permet pas de contrôler la PA (autres diurétiques, bêtabloquants, alphabloquants). **(Kikoïne et Boulestreau, 2018)**

Avec la propagation de cette pandémie de virus Covid-19 dans le monde entier, et selon des études sur le plan épidémiologique ils ont trouvé que les personnes qui ont des maladies chroniques sont les plus infecté par le SARS-COV-2 et présente des symptômes plus sévères, et sont considéré comme facteurs de risque. En particulier l'hypertension artérielle (HTA), dans ce contexte l'ECA présente une fonction prépondérante. Donc quelle est leur rôle (ECA) dans l'HTA et le SARS COV-2 ? (OMS, 2021)

1. Le système rénine-angiotensine-aldostérone

La maladie COVID-19 est liée de près au système rénine-angiotensine (SRA), par ce que la pénétration du SARS-CoV-2 dans les cellules se fait via l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2, angiotensin-converting enzyme 2) (Azizib, 2020).

Le système rénine-angiotensine-aldostérone (RAAS) est un système vital du corps humain, car est l'un des systèmes de régulation les plus importants des fonctions autonomes, cardiovasculaires et pulmonaires dont il maintient la concentration plasmatique de sodium, maintenir l'homéostasie hydrosodée, régule la pression artérielle. En particulier par l'action de l'angiotensine II. Il est localisé dans le rein et présente une cascade de réactions enzymatiques (Finger *et al.*, 2013).

Ce système est composé de 2 protéines essentielles sécrétées, angiotensinogène et rénine diffusent dans les deux compartiments interstitiel et plasmatique, plus des peptides, angiotensines I et II, qui sont métabolisés dans le compartiment où ils ont été produits. (Finger *et al.*, 2013).

La rénine une protéine de longue de 340 acides aminés et d'un poids moléculaire de 37 kDaltons. Elle est secrétée par les cellules juxtaglomérulaires du rein dans la circulation (Tadevosyan, 2009).

La rénine catalyse le clivage de la glycoprotéine angiotensinogène produite par le foie, afin de générer l'angiotensine I (Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu), un décapeptide pratiquement inactif (Muñoz-Durango *et al.*, 2016).

Ce système présente des effecteurs principaux jouent un rôle de régulation de la pression artérielle aussi bien à court qu'à moyen et long terme sont l'angiotensine II et l'aldostérone. Ces deux hormones peuvent être produites par deux façon soit par sécrétion de ces hormones dans le plasma sanguin pour une action de type endocrine c'est la façon systémique, soit de façon locale par production et libération de ces hormones au niveau tissulaire pour une action de type paracrine ou autocrine. Physiologiquement, la stimulation de ce système RAAS est déclenché par une diminution de la pression artérielle systémique et son activation entraîne une élévation de la pression artérielle (Seema *et al.*, 2017).

2. Angiotensinogène

Un angiotensinogène est une glycoprotéine hétérogène composée de 452 acides aminés (dont ces 12 premiers acides aminés sont les plus importants pour leur activité : Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile-...) et de différents degrés de glycosylation. Il fait partie de la famille des serpins, sécrété principalement par le foie, constitue le substrat principal du système rénine-angiotensine-aldostérone dont il est à l'origine de l'angiotensine, en particulier dans la partie angiotensine II (Gardier, 2004).

L'angiotensinogène est une alpha-2-globuline produite de manière constitutive et libérée dans le sang principalement par le foie, contrairement à la plupart des serpins il ne soit pas connu pour inhiber d'autres enzymes. Les taux plasmatiques d'angiotensinogènes sont augmentés par les taux de corticostéroïdes, d'oestrogènes, d'hormones thyroïdiennes et d'angiotensine II plasmatiques. Cette molécule est catabolisée par la rénine, donnant naissance à la molécule d'angiotensine I (Gardier, 2004).

Dans l'axe non conventionnel du RAS, l'ACE2 convertit l'Ang I en angiotensine 1-9 (Ang 1-9) et l'Ang II en angiotensine 1-7 (Ang 1-7). Ang 1-7 se lie au récepteur Mas (Mas) et déclenche l'activation de l'oxyde nitrique synthase endothéliale (eNOS) pour libérer l'oxyde nitrique, un puissant vasodilatateur (fig.4) (Mordwinkin *et al.*, 2012). Outre la libération d'oxyde nitrique, la liaison d'Ang 1-7 à Mas fournit également plusieurs effets protecteurs tels que l'anti-fibrose, la prolifération des cellules musculaires lisses anti-vasculaires et l'anti-inflammation (Ingelfinger, 2009 ; Santos *et al.*, 2017 ; Skiba *et al.*, 2017).

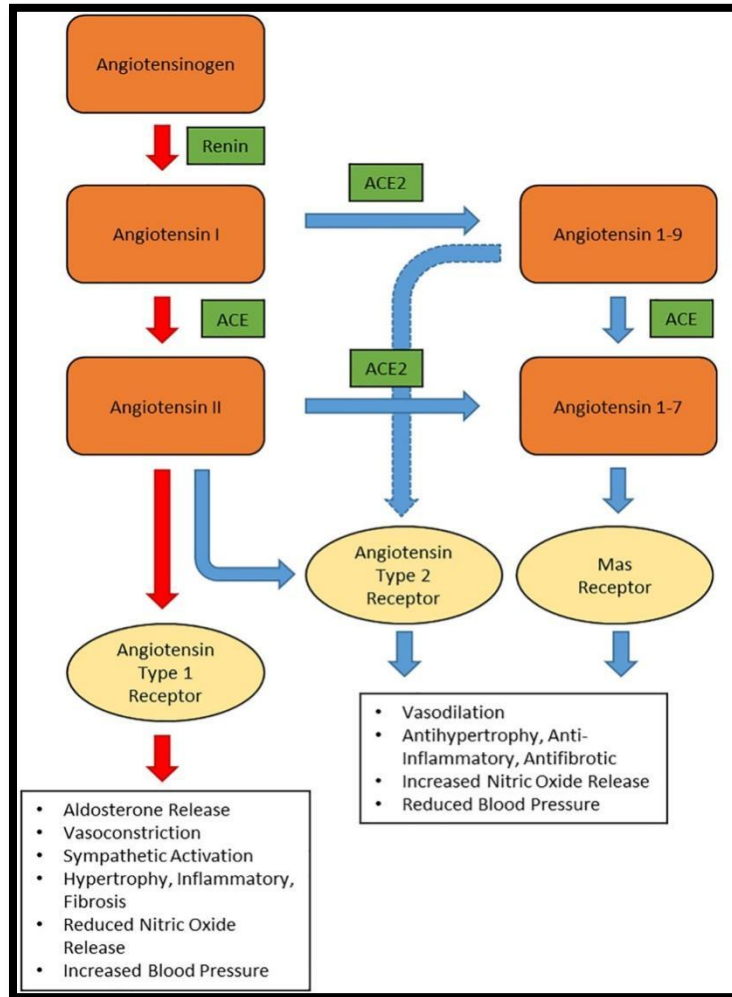


Figure 4. Représentation schématique du système rénine angiotensine. ACE: angiotensin converting enzyme(ECA), ACE2: angiotensin converting enzyme 2(ECA2).(*SA et al., 2021*)

3. L'ECA

L'ECA est une enzyme clé du système rénine-angiotensine (SRA) de localisation soit vasculaire au niveau pulmonaire, de l'épithélium tubulaire proximal du rein, de l'intestin grêle et des plexus choroïdes, soit tissulaire au niveau du rein, du cœur et du cerveau (*Nguyen, 2014*).

Deux types d'ECA ont été identifiés chez l'homme (*Hattori et al., 2000*)

- l'ECA dite somatique se retrouve sous une forme soit liée aux membranes cellulaires de différents types de cellules (endothéliales et épithéliales et cellules neuro-épithéliales)

particulièrement dans les lits capillaires des poumons de poids moléculaire (PM) 160 kDa (Diall, 2011) soit soluble et en libre circulation dans le plasma, le liquide céphalorachidien, le liquide amniotique et les urines, légèrement plus petite, de PM 140 kDa

-la forme germinale d'ECA, une forme testiculaire de PM 90 kDa, retrouvé uniquement dans le sperme (Laraqui, 2006).

3.1. Structure de l'ECA

L'ECA est une simple chaîne polypeptidique de 1340 acides aminés (Coates, 2003) présente une structure protéique comportant trois domaines distincts (Fig.5) (Laraqui, 2006) :

- un court domaine intracellulaire carboxyterminal de 24 acides aminés
- un domaine transmembranaire hydrophobe de 20 acides aminés servant d'ancrage de la protéine dans la membrane cellulaire
- un domaine extracellulaire composé de deux sites homologues appelés N-terminal et C-terminal, ce dernier catalyse le clivage de l'angiotensine I et de la bradykinine avec une efficacité identique, cependant le site N-terminal clive de manière physiologique l'angiotensine 1-7 et le peptide hémorégulateur AC-SDKP (Laraqui, 2006).

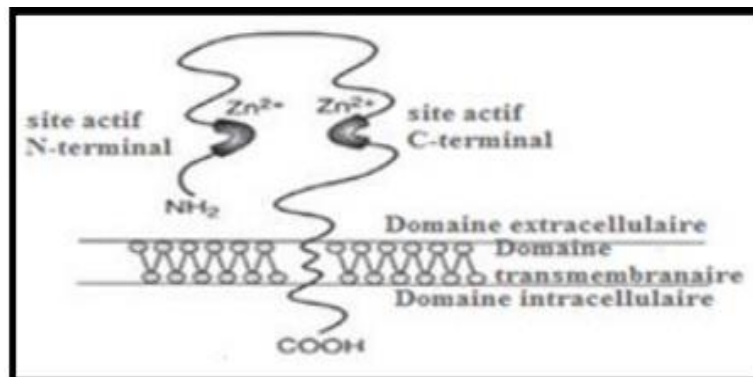


Figure 5 : Structure de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (Dzau *et al.*, 2001)

3.2. Fonction de l'ECA

L'ECA est principalement retrouvée dans le système rénine angiotensine et le système kinine kallikréine (SKK) (**Fig.6**)

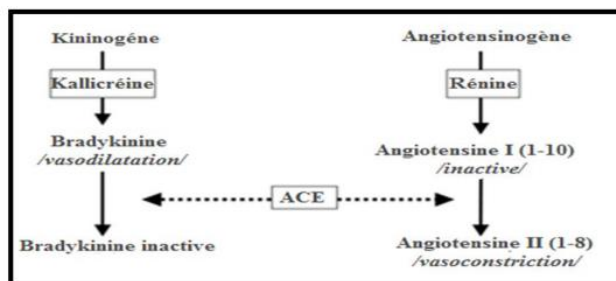


Figure 6 : Système rénine angiotensine et système kinine kallikréine (**Sayed-Tabatabaei et al., 2006**)

En effet l'ECA transforme par clivage du dipeptide C-terminal l'angiotensine I, décapeptide inactif, en angiotensine II la forme active, un puissant vasoconstricteur stimulant la sécrétion d'aldostérone (**Müller-Esterl, 2007**). En plus à une action inhibitrice des kinines (l'une d'entre elles, la bradykinine (BK) qui est un stimulant puissant de la synthèse de monoxyde d'azote (NO) et de prostaglandines) avec comme conséquence directe une vasodilatation impliquée dans les réactions inflammatoire grâce à ces deux fonctions elle joue un rôle important dans l'homéostasie cardiovasculaire, la régulation de la pression artérielle et le métabolisme de l'eau et du sel (**Nasser, 2011**).

La présence d'une part de l'atome de zinc et d'autre part de la nécessité du chlore est dépendante pour l'activité enzymatique de l'ECA, qui modifie la conformation allostérique du site actif, et lui donnent sa spécificité pour les substrats dipeptidiques (**Lefebvre, 2008**)

3.3. Gène de l'ECA :

Le gène de l'ECA est localisé sur le chromosome 17 en position 1 (**Fig. 7**).

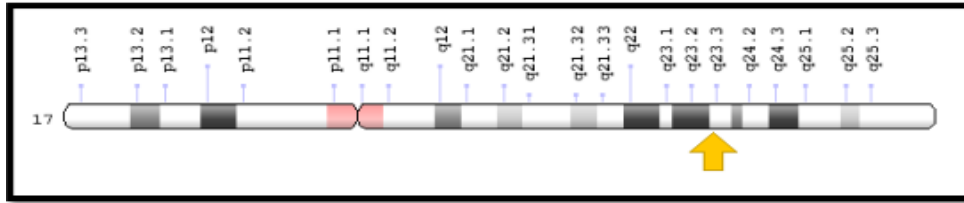


Figure7 : Localisation du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sur le chromosome 17 (**Saqer et al., 2016**).

En mesurant 21Kb et constitué de 26 exons et 25 introns. La longueur des exons varie de 88 paires de bases (pb) (exon 16) à 481 pb (exon 26) et celle des introns de 150 pb (introns 17 et 25) à 2000 pb (intron 20). Son transcrit mature, ayant une taille de 4,3 Kb et est traduit en un peptide de 1340 AA (**Lian et al., 2015**) (**Fig. 8**).

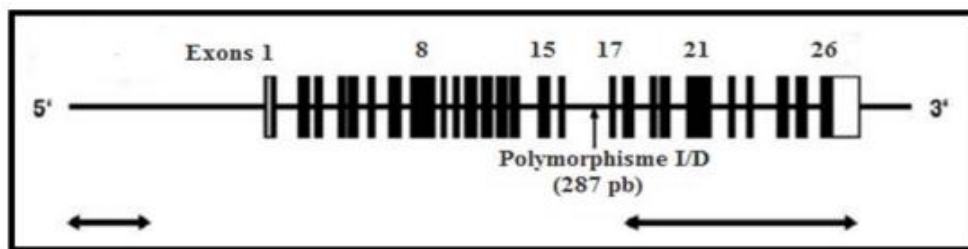


Figure 8: Structure du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (**Tchelougou, 2013**).

-deux promoteurs génétiques spécifiques et distincts localisés sur le même gène qui sont responsables de la transcription des deux types d'ECA (**Coates, 2003**)(**Fig.9**):

- L'ECA somatique est transcrite à partir d'un promoteur situé sur le côté 5' du premier exon (Spro) et conduit à un ARNm comprenant les exons de 1 à 26, à l'exception de l'exon 13 qui est épissé.

- l'ECA germinale est transcrite à partir d'un promoteur interne spécifique dans l'intron 12 (Gpro), l'ARNm germinale comprend les exons de 13 à 26

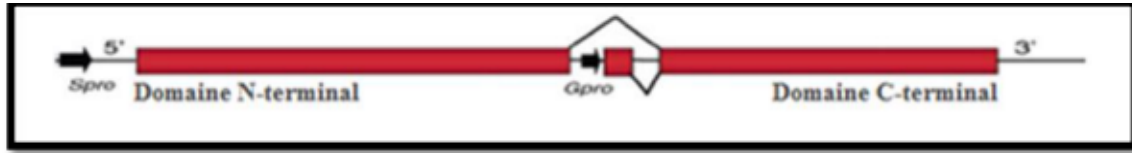


Figure 9: Localisation des promoteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine somatique et testiculaire (représentée par une flèche) (Coates, 2003)

3.4. Polymorphisme de l'ECA

160 polymorphismes génétiques pour le gène de l'ECA, dont la plupart sont des polymorphismes nucléotidiques simples (SNPs). Seulement 34 de ces polymorphismes sont situés dans les régions codantes et 18 d'entre eux sont des mutations faux-sens (Sayed Tabatabaei *et al.*, 2006).

Le clonage de l'ADNc de l'ECA a permis d'identifier un polymorphisme d'insertion/délétion (I/D), qui consiste en la présence ou l'absence d'un fragment d'ADN de 287 pb (séquence Alu) au niveau de l'intron 16 du gène codant l'ECA (fig.8 et 9). Les mutations responsables de ce polymorphisme n'ont pas encore été identifiées, mais les hypothèses actuelles prétendent que ces mutations se trouveraient dans une partie de l'exon 18, dans la région 3' UTR, par contre d'autres auteurs incriminent d'autres variantes comme étant responsables de ce polymorphisme (zones en flèches doubles sens dans la figure 9)(Tchelougou, 2013).

Le polymorphisme I/D du gène de l'ECA est transmis de façon codominante et serait responsable d'environ 50% de la variabilité interindividuelle de la concentration plasmatique de l'ECA. Les sujets homozygotes pour l'allèle D montrent généralement des niveaux d'ECA circulante deux fois plus élevés que les sujets homozygotes pour l'allèle I. Les sujets hétérozygotes montrant des niveaux intermédiaires. Il existe donc une relation directe entre le génotype de l'ECA et son phénotype (Lefebvre, 2008 ; Zhang *et al.*, 2014).

Ce polymorphisme a été associé à trois génotypes, de sorte qu'un individu peut donc être soit homozygote pour l'allèle D ou pour l'allèle I, soit hétérozygote ID. Les allèles I et D sont identifiés par la présence des fragments de 490 pb et 190 pb qui correspondent

respectivement aux homozygotes de génotype II et DD, alors que la présence des deux fragments de 190 pb et 490 pb correspondent à l'hétérozygote de génotype ID (**Yaren *et al.*, 2006**)

4. Relation entre HTA et covid19

Des études observationnelles ont identifié que les patients présentant des comorbidités préexistantes telles que l'hypertension, le diabète sucré et les maladies cardiovasculaires sont plus sensibles à l'infection par COVID-19 et à ses complications, et à travers notre étude, nous avons voulu détailler la relation entre l'HTA et le SARS-COV-2. Après avoir appris la fonction du système SRA et L'ACE2, il nous est facile de connaître les raisons de cette relation sur le plan physiopathologique et moléculaire. (**SA *et al.*, 2021**)

L'hypertension artérielle est surreprésentée chez les patients atteints de Covid-19, ce qui a accru sa popularité parmi les chercheurs. Les études observationnelles et rétrospectives menées près de la région de Wuhan ont rapporté que l'hypertension est la comorbidité la plus fréquemment observée chez les patients touchés par la COVID-19, allant de 15 à 30 %. Dans l'une des plus grandes études menées entre le 11 décembre 2019 et le 29 janvier 2020 à Wuhan avec des données portant sur 1 099 patients COVID-19, 165 patients (~15 %) souffraient d'hypertension artérielle (**Wang *et al.*, 2020**). La même étude a également rapporté qu'un total de 23,7% des patients hypertendus présentait une gravité de la maladie plus élevée par rapport à 13,4% des sujets normotendus. Alors que 35,8 % des patients hypertendus ont atteint le critère composite d'admission en unité de soins intensifs (USI), de ventilation mécanique et de décès, contre seulement 13,7 % des patients normotendus. Une étude distincte en Chine portant sur 138 patients COVID-19 confirmés en laboratoire a signalé une prévalence élevée similaire (31,2%) d'hypertension parmi les patients. Les chercheurs ont également découvert que 58,3 % des patients hypertendus infectés par le COVID-19 étaient admis aux soins intensifs, contre 21,6 % des patients ayant une tension artérielle normale (**Guan *et al.*, 2020**).

Chapitre 3 : l'association entre l'HTA et le SARS-COV-2

Les mécanismes qui relient l'hypertension préexistante et le COVID-19 ne sont pas encore complètement élucidés, mais ils pourraient être liés à un dysfonctionnement endothélial et à un déséquilibre du RAS (**Tisoncik et al., 2012**). L'activation de l'axe RAS conventionnel (ACE/Ang II/AT1R) en parallèle avec la régulation à la baisse de l'axe non conventionnel (ACE2/Ang 1-7/Mas) a été proposée comme étant les facteurs sous-jacents conduisant à un résultat COVID-19 sévère chez l'hypertension (**Lanza et al., 2020**). En outre, l'hypertension est associée à un dysfonctionnement endothélial et à un état pro-inflammatoire, qui comprend des niveaux plus élevés d'Ang II, de chimiokines et de cytokines, notamment l'interleukine-6 (IL-6) et le facteur de nécrose tumorale- α (TNF- α). Par conséquent, le déséquilibre du RAS qui favorise l'état pro-inflammatoire est proposé comme étant le centre des mécanismes physiopathologiques du COVID-19 (**SA et al., 2021**)

Le terme dysfonctionnement endothélial est utilisé pour décrire la biodisponibilité réduite de l'oxyde nitrique ou le déséquilibre entre les facteurs relaxants et constricteurs dérivés de l'endothélium. La dysfonction endothéliale est le dénominateur commun de la plupart des comorbidités liées au COVID-19 telles que l'hypertension, il est suggéré que la dysfonction endothéliale est impliquée dans la progression de la COVID-19 en raison des manifestations atypiques chez les patients telles que les lésions cardiaques et l'hypercoagulabilité mesurée par une augmentation des D-dimères et du facteur von Willebrand (VWF). Une étude récente a révélé que 72 % des décès dus au COVID-19 présentaient des signes d'hypercoagulabilité. (**SA et al., 2021**)

La dérégulation du RAS, qui se compose d'angiotensinogène, d'enzymes génératrices d'angiotensine et d'angiotensine, ainsi que de leurs récepteurs est l'une des implications cliniques de l'infection par le SRAS-CoV-2. L'entrée du SRAS-CoV-2 dans les cellules hôtes via l'ACE2 régule à la baisse l'ACE2 lié à la membrane, entraînant ainsi une perte simultanée de l'activité catalytique de l'ACE2 dans le RAS. La réduction du niveau d'ACE2 provoque une régulation à la hausse de l'Ang II et une suractivité de l'axe conventionnel ACE/Ang II/AT 1 R. Par conséquent, Ang 1-7 diminue et cela diminue les effets protecteurs de l'axe non conventionnel ACE2/Ang 1-7/Mas (**Leung, 2010**).

Chapitre 3 : l'association entre l'HTA et le SARS-COV-2

La susceptibilité des patients hypertendus aux résultats sévères du COVID-19 et le fait que le SRAS-CoV-2 utilise l'ACE2 pour pénétrer dans les cellules ont soulevé une question concernant la possibilité d'une modification des composants du RAS par des agents antihypertenseurs, avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACEi) et les bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine (ARA) étant au centre d'intérêt (**SA *et al.*, 2021**). ACEi inhibe efficacement l'activité ACE sans affecter la liaison de l'Ang II à AT 1 R. Lors de l'inhibition de l'ACE, l'Ang I est incapable d'être converti efficacement en Ang II, donc moins d'Ang II est disponible pour se lier à AT 1 R. Alors que les ARB suppriment la liaison d'Ang II à AT 1 R, prévenant ainsi les effets néfastes de l'Ang II. Une étude animale a montré que la réduction du taux plasmatique d'Ang II après un traitement par ACEi est un stimulus pour la régulation à la hausse de l'expression de l'ARNm de l'ACE2 chez le rat. Même si les ARA ont un mécanisme d'action différent de celui des ACEi, les ARA augmentent également l'expression de l'ACE2. Le niveau d'ACE2 a quintuplé après le traitement au lisinopril et le niveau d'ACE2 a triplé avec le traitement au losartan. (**Kunal *et al.*, 2020**)

En ce qui concerne le lien entre l'HTA et la covid 19 on peut donc conclure que les patients hypertendus sont plus susceptibles de développer des complications graves du COVID-19. L'entrée du SRAS-CoV-2 dans la cellule hôte implique l'ACE2, qui est une enzyme importante dans l'homéostasie de la pression artérielle. Par conséquent, la modification du RAS peut affecter le développement et la progression du COVID-19. Les premières hypothèses décrivant l'exacerbation de la maladie suite à l'utilisation de médicaments antihypertenseurs tels que les IEC et les ARA n'ont pas été cliniquement prouvées. À ce jour, il n'existe aucune donnée clinique pour impliquer les ACEi ou les ARA dans l'amélioration ou l'aggravation des cas de COVID-19, ou en tant que facteur de risque d'infection au COVID-19 (**Fig.10**). Il n'y a pas non plus de preuves substantielles pour soutenir l'arrêt des IECA ou des ARA ou une pharmacothérapie alternative pour gérer l'hypertension chez les patients atteints de COVID-19. (**SA *et al.*, 2021**)

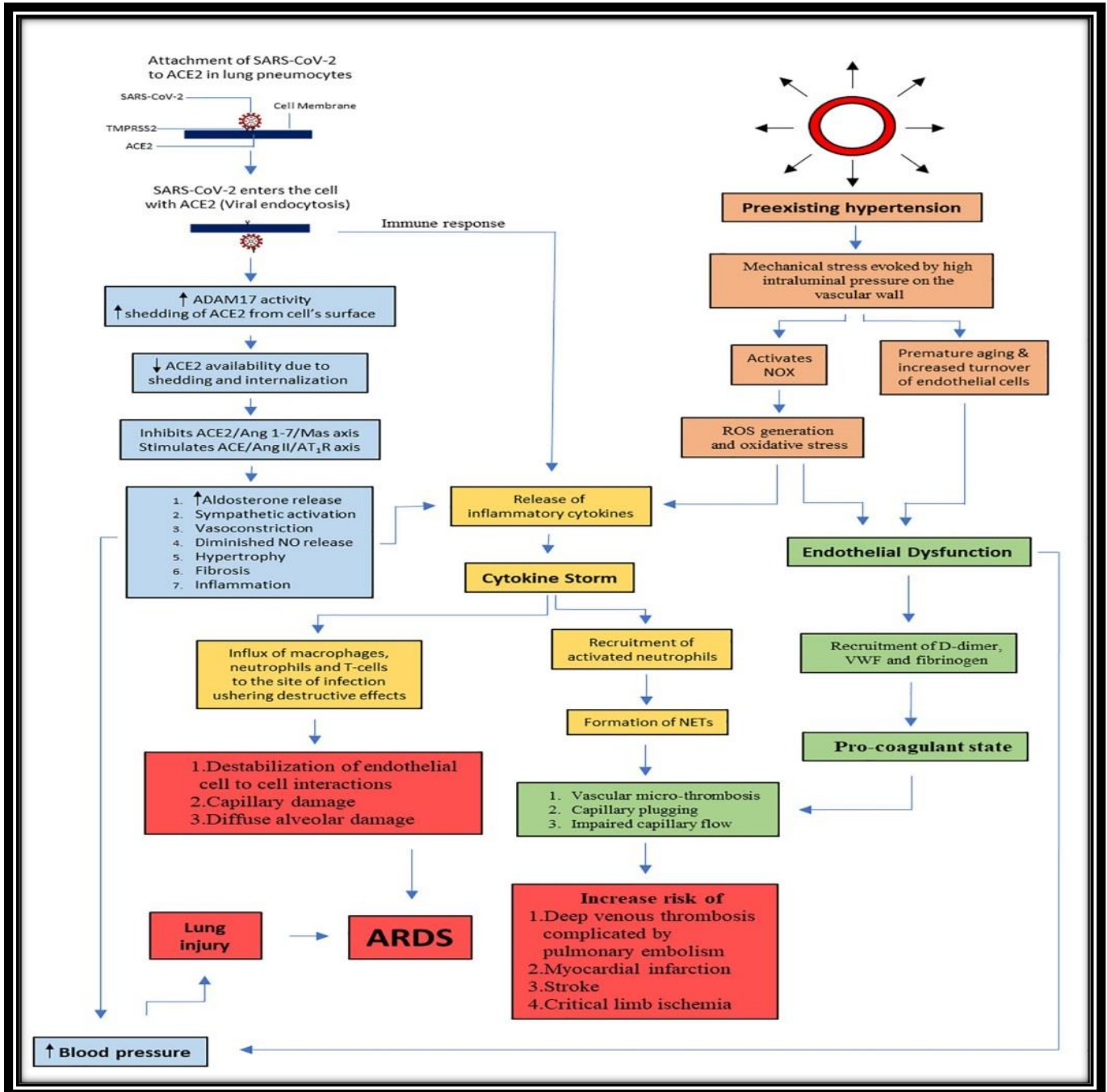


Figure 10. Résumé du lien entre l'hypertension et la COVID-19. Ce diagramme visualise la relation entre l'infection par le SRAS-CoV-2, la dérégulation du RAS et la dysfonction endothéliale. ACE : enzyme de conversion de l'angiotensine, ACE 2 : enzyme de conversion de l'angiotensine 2, Ang 1-7 : angiotensine 1-7, Ang II : angiotensine 2, AT 1 R : récepteur de type 1 de l'angiotensine II, NO : monoxyde d'azote, SDRA : détresse respiratoire aiguë syndrome (SA *et al.*, 2021)

I. Patients et méthode

Le travail pratique de notre étude a été réalisé au niveau du laboratoire de Biologie Moléculaire du département de Biologie Animale à l'Université Des Frères Mentouri Constantine et le laboratoire de biologie moléculaire et cellulaire.

1. Patients

L'objectif de cette étude est la recherche du polymorphisme du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) et son impact sur des gens atteints d'HTA et infectés par le SARS-CoV-2.

1.1. Population d'étude :

Notre étude qui était établis sur un échantillon de type cas-témoins, a porté sur 20 témoins et 15 Patients, qui sont hypertendus et contaminé par le Covid-19.

1.1.1 population des malades

Nos patients, des sujets adultes des deux sexes sont au nombre de 15 ils sont âgés de 18 ans a 85ans, atteints d'hypertension artérielle et infectés par le virus de COVID-19.

1.1.2 population des témoins

Les témoins sont issus de la population générale, présumés en bonne santé des deux sexes également et âgés de 20 ans à 65ans.

2. Méthodes

2.1 Le questionnaire

Les informations recueillies sur les patients ont été élaborés à partir d'un questionnaire (**Annexe 3et 4**). Ce questionnaire a compris les données sociodémographiques, les mesures anthropométriques, comportementales et les antécédents personnels et familiaux ainsi que les symptômes, les données cliniques et les analyses. Ce questionnaire a porté sur un nombre de 52 individus, dont 15 individus concernés par le prélèvement pour une étude moléculaire.

2.2 Le prélèvement sanguin

Des échantillons de sang ont été prélevés des personnes souffrant d'hypertension diagnostiqués Covid et ce après accord complet du patient, ces prélèvements ont été fait dans

les laboratoires des hôpitaux de Ouargla, Eloued, El M'ghair et Constantine, selon les conditions de stérilité dans un tube EDTA (anticoagulant et un inhibiteur des nucléases) en quantité de 5ml pour chaque patient. Les tubes ont été bien identifiés (portent le nom, prénom et l'âge des patients).

2.3 L'étude moléculaire

Notre étude moléculaire a été effectuée au niveau du laboratoire de recherche de biologie moléculaire et cellulaire de l'Université des Frères Mentouri, sur le sang des malades. Elle a été réalisée en 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 ECA.

2.3.1. Extraction d'ADN

La première étape pour réaliser les études génétiques est l'extraction de l'ADN, la source majeure d'acide nucléique est contenue dans les leucocytes sanguins. Nous avons employé la méthode non organique d'extraction en utilisant le NaCl. (**Annexe 2**)

2.3.2 La Conservation

L'extraction de l'ADN est réalisée en grande partie sur du sang frais, mais il arrive dans certains cas de non possibilité technique, que l'échantillon sanguin reste stocké pendant une semaine à +4°C, comme le cas des prélèvements réalisés hors Constantine.

❖ Le principe

L'isolement de leucocytes du sang total considéré comme l'étape d'initiation de l'extraction s'effectue par une lyse hypotonique des globules rouges, ces derniers seront ensuite traités par :

- Un détergent sodium Dodécyle sulfate (SDS) qui possède une action lytique sur les membranes cellulaires, il inhibe les nucléase et dénature les protéines par destruction de leur structure tertiaire.
- la protéinase K pour la dénaturation et la dégradation des protéines.

L'ADN nucléaire est libérées dans le lysat et les protéines qui lui sont associés sont digérées et éliminées par précipitation au NaCl.

Ainsi le surnagent est récupéré et traité par de l'éthanol pur froid, dans lequel une pelote d'ADN se forme par précipitation.

L'ADN est solubilisé en phase aqueuse (Tris EDTA 10:1) sa pureté ainsi que sa concentration sont estimées par spectrophotométries (**Annexe 1**).

2.3.3 Recherche du polymorphisme de l'ECA

La recherche du polymorphisme du gène de l'ECA a été réalisée par la technique de PCR (Polymérase Chain Réaction ou réaction de polymérisation en chaîne) suivie d'une migration électrophorétique sur un gel d'agarose.

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).

❖ Amplification par PCR

La PCR est un outil fondamental de la biologie moléculaire. C'est une technique d'amplification enzymatique permettant d'obtenir un grand nombre de copies identiques d'un fragment d'ADN.

Le principe de la PCR consiste à réaliser une succession de réactions de réplication d'une matrice double brin d'ADN. Elle s'effectue en trois phases, pour chaque cycle : une phase de dénaturation, une phase d'hybridation avec des amorces et une phase d'élongation. L'astuce consiste à utiliser les produits de chaque étape de synthèse comme matrices pour les étapes suivantes, au lieu de les séparer afin de ne réutiliser que la matrice originale. Au lieu d'être linéaire, l'amplification obtenue est exponentielle. En moyenne une PCR comporte entre 20 et 40 cycles.

❖ Préparation du milieu réactionnel de la PCR : Le mix de PCR (milieu réactionnel de la PCR) a été préparé (tableau 8). Ce mix comprend des désoxyribonucléotides triphosphates, une enzyme d'amplification in vitro (La Taq polymérase), un environnement réactionnel (tampon, MgCl₂, H₂O) et deux amorces oligonucléotidiques.

Tableau 7: Les séquences des amorces utilisées pour l'amplification du gène ECA

Les amorces	Les séquences nucléotidiques
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'

Le volume du mélange, dépend du volume de la PCR (volume final de chaque tube 10 µl, nous avons pris 9 µl de ce mélange avec 1µl d'ADN dans chaque tube de PCR pour chaque sujet) et du nombre de tubes + témoins et toujours prévoir 1 tube de plus.

Composition du mélange : 10 µl (volume final) = 9µl (mix) + 1µl ADN

Tableau8: Composants du MIX

Mix	Volume (µl)/tube de PCR	×35	Concentration finale
Tampon 10X	1	35	1×(1/10)
MgCl ₂ (50 mM)	1.5	52.5	3 mM
dNTP (10 mM)	2	70	0,5 mM (1/5)
ECA 1F (20 pmol/l)	2.5	87.5	0,4 µM (1/25)
ECA 1R (20 pmol/l)	2.5	87.5	0,4 µM (1/25)
H ₂ O	2.5	87.5	qsp vol. final
Taq polymérase	0.08	2.8	0,25 U/µl
ADN	1	35	

Remarque : nous avons réalisé 2 MIX afin d'éviter de perdre tous les échantillons en cas d'erreur.

❖ **Déroulement des cycles de la PCR :**

Le mélange de MIX plus l'ADN est mis dans des tubes Eppendorfs qui sont identifiées par des chiffres, après ils sont placés dans le thermocycleur. Les conditions d'amplification sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 9 : Conditions d'amplification de la PCR.

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

2.3.4 Contrôle des produits de la PCR (Annexe 1) :

❖ Préparation du gel d'agarose

Le contrôle de la PCR a été réalisé sur un gel d'agarose à 2%, en mélangeant 2g d'agarose et 100ml de TAE 1X (Tris Acétate EDTA) additionné de 10 µl du BET (Bromure d'éthidium).

Le gel est déposé sur le plateau d'une cuve d'électrophorèse horizontale où l'on a déposé un peigne. Le gel est ensuite laissé à l'air libre pour se polymériser.

❖ Migration électrophorétique et révélation de la PCR

Le Contrôle de la taille des fragments amplifiés a été effectué par une électrophorèse horizontale sur un gel d'agarose à 2%. Dans chaque puits du gel, nous avons déposé 10µl de produit d'amplification en présence de 1µl de tampon de charge, ce dernier permet d'alourdir et colorer les fragments afin de suivre le front de migration.

Parallèlement un échantillon sans ADN (Témoin), est inclus dans la série à amplifier et sert de contrôle négatif (-). Un marqueur de taille moléculaire est déposé dans le premier 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 dans un transilluminateur. Les molécules de BET fixées à l'ADN émettent une lumière visible (fluorescence) et photographiable et permettent de visualiser les fragments amplifiés sous forme de bandes fluorescentes. 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 témoin négatif (-).

❖ Profil électrophorétique :

Le profil électrophorétique montrant une seule bande de 490 Pb, représente le phénotype homozygote inséré I/I, une seule bande de 190 Pb correspond au type homozygote délété D/D caractérisé par la délétion sur les deux allèles, le génotype hétérozygote I/D est représenté par deux bandes de 190 et 490 Pb.

3. Analyse des données

Les données recueillies ont été informatisées et traitées avec le logiciel Excel. L'analyse a porté sur 52 patients rassemblent des hypertendus seuls, des patients infectées par Covid seul et des hypertendus infectées par Covid, durant les mois d'Avril et de Mai 2022.

2. L'étude statistique :

Dans cette partie expérimentale, nous avons procédé à la répartition et au classement des cas atteints d'hypertension artérielle et COVID-19, en fonction des facteurs suivants : sexe, l'âge, les antécédents familiaux, les maladies liées à l'HTA, et en fonction des facteurs de risque comportementaux comme la mauvaise alimentation, l'usage nocif du sel, ou encore le manque d'activité physique. Notre population est composée de 52 patients de tranches d'âge différentes.

2.1. Répartition des patients selon leur sexe.

Notre population est divisée en 2 types :

- 1 - Une population générale qui contient 52 individus dont 34 femmes et 18 hommes.
- 2 - Une population de patients hypertendus infectés par le Covid qui présente 33 patients. Les pourcentages sont rapportés dans le secteur ci-dessous (**tableau 10**) :

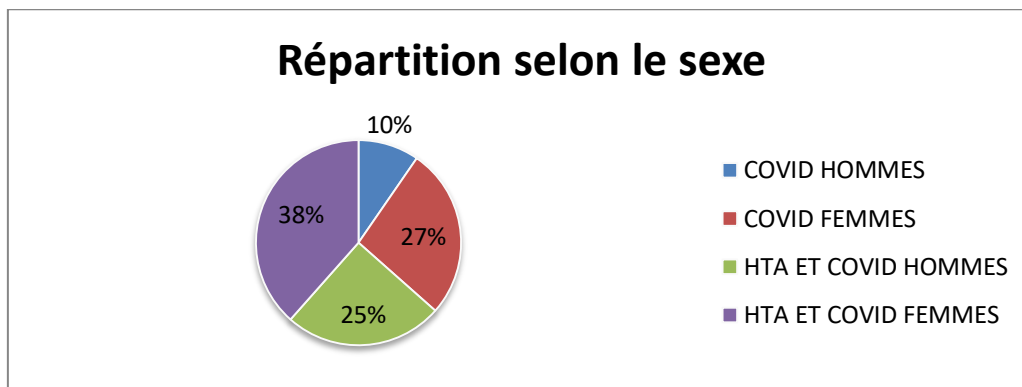


Figure 12 : Répartition des patients selon leur sexe.

Selon nos statistiques :

- Dans la population générale on a trouvé que la prévalence de Covid était de 65.3% chez les femmes contre 34.6% seulement chez les hommes.
- Chez la deuxième population composée de patients atteints d'HTA et le Covid au même temps, on a trouvé une prédominance féminine (61 %) donc les femmes hypertendues sont les plus touchées par le Covid.

Cette prédominance féminine n'est pas conforme avec les données de la littérature de la plus part des recherches qui présentent une prédominance masculine avec 63,7 % chez les hommes,

en effet *wu et al.*, 2019 , *Tougouma et al.*, 2018 et *Millogo et al.*, 2015 a trouvé la même tendance, Ainsi (*Oufkir*, 2017) a trouvé une dominance masculine de (54% vs 46%)

Les raisons qui pourraient expliquer cette prédominance féminine sont plusieurs :

- Les trois périodes clés de la vie hormonale de la femme (utilisation de contraception estroprogestative, grossesse et ménopause).
- L'activité génésique de la femme qui l'amène plus fréquemment à voir le personnel de santé (dépistage des tumeurs du sein et du col de l'utérus).
- L'obésité acquise et physiologique (sédentarité) des femmes.
- Les femmes sont beaucoup plus mises sous traitement que les hommes selon des études sur l'HTA dans les pays africains.

2.2. Répartition des patients selon l'âge :

Notre échantillon est subdivisé en tranches d'âge de 10 ans (**tableau 11**) :

Tableau 10 :Répartition des patients selon l'âge et les pourcentages

Age	Pourcentage (%)	Effective (n)
[5-15[1,92	1
[15-25[5,76	3
[25-35[11,53	8
[35-45[23,07	12
[45-55[15,38	8
[55-65[11,53	6
[65-75[19,3	10
[75-85[7,7	4

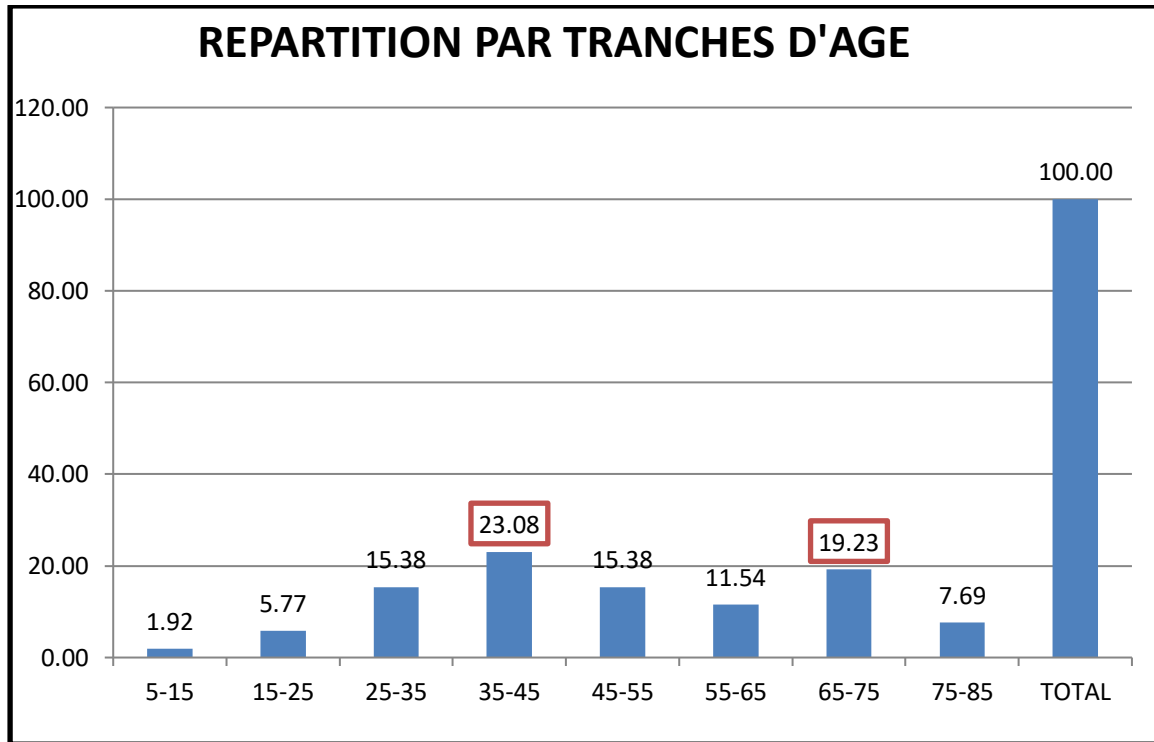


Figure 13 : Répartition des patients selon l'âge.

Selon les données statistiques, on constate que la tranche d'âge la plus touchés dans la population générale est celle comprise entre (35-45 ans) avec une proportion de 23.08%.

Ce résultat était compatible avec l'étude faite par les généticiens de la même université l'année passée (**Maizou et Chougui, 2021**) où ils ont trouvé que la tranche d'âge la plus touché était comprise entre 35 et 50 ans, Ainsi que d'autres études algériennes (**Abdelbassatet al.,2020**) et étrangères (**wu et al.,2019**) ayant trouvé des résultats similaires.

2.3 Les antécédents familiaux :

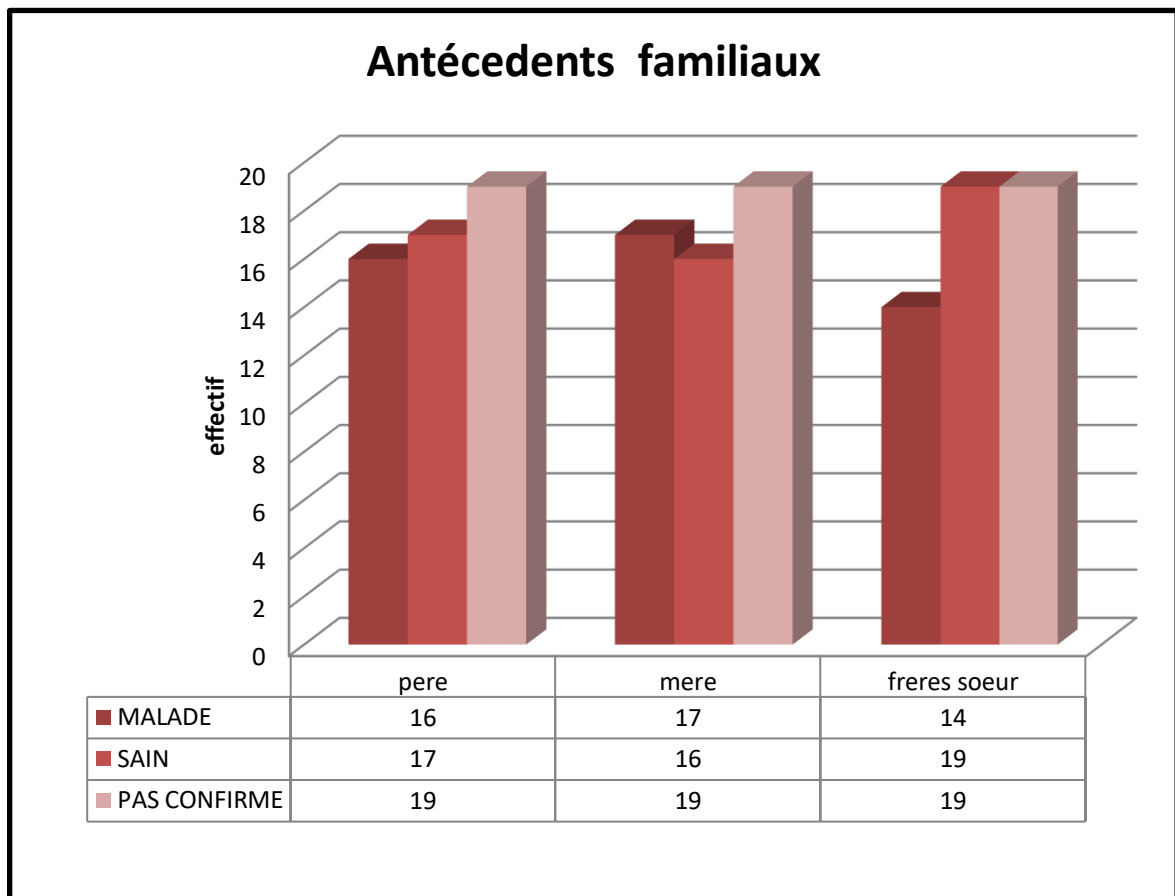


Figure 14: Répartition des patients en fonction de leurs antécédents familiaux.

Les antécédents familiaux sont signalés dans la population générale (52 patients hypertendus infectés par le Covid). La proportion des sujets qui ont une mère hypertendue (33.7%) est plus élevée que celle ayant un père hypertendu (30.7%) et celle ayant des frères et sœurs hypertendus (26.9%)

Cette fréquence est proche de celle retrouvée dans l'étude de (Parikh *et al.*, 2008), ce qui confirme que la génétique constitue un facteur de risque pour les enfants qui ont des parents hypertendus et spécialement leurs mères.

2.4 Mesures Comportementales:

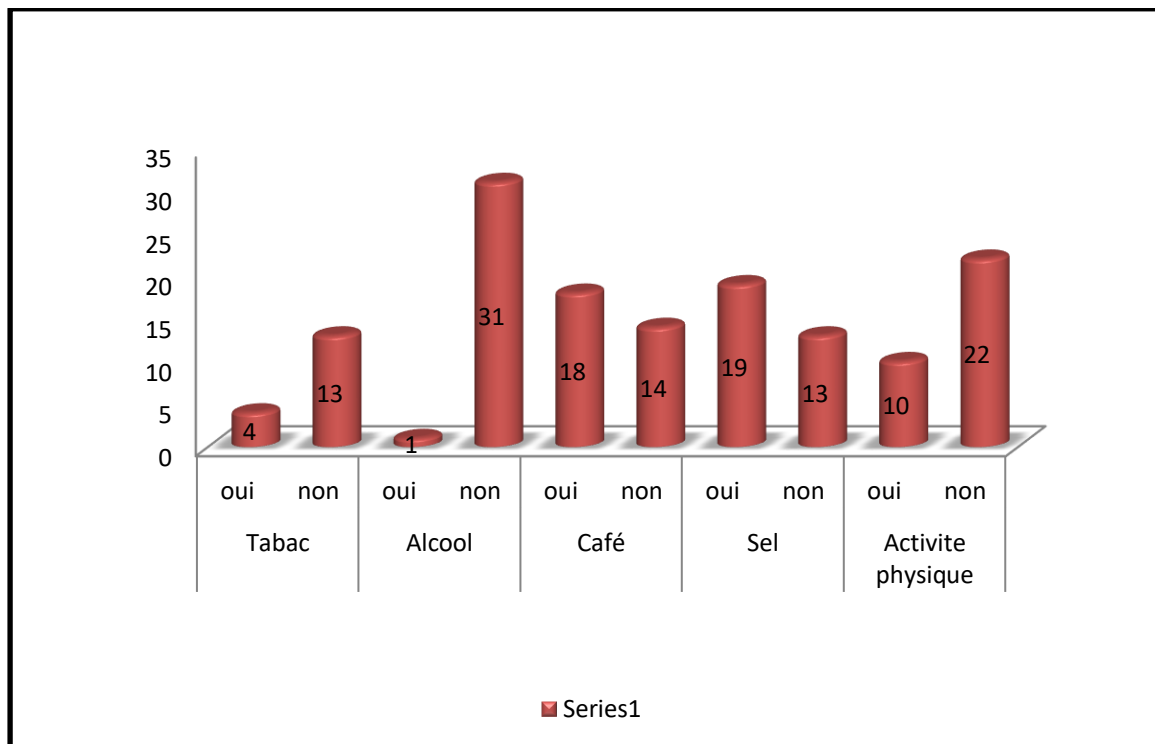


Figure 15 : Répartition des patients selon les mesures comportementales.

L'HTA est probablement influencée par des facteurs environnementaux, Chez les patients de notre étude 19 des hypertendus dont la PA est entre [18- 20 mm Hg] avait une consommation trop salée, en revanche lorsque la consommation est moyenne ou pauvre en sel le niveau de la PA est inférieur à 18 mm Hg. Donc le sodium influence positivement le développement de l'hypertension artérielle. Ce dernier est l'un des facteurs de risque chez les hypertendus. Ces mêmes résultats correspondent à ceux de **Prujm *et al.*, 2010**.

Une exposition aux substances toxiques comme le tabac augmente la pression artérielle et endommage les vaisseaux sanguins. Le tabac a également une influence sur le développement de l'hypertension artérielle.

Le risque relatif de survenue de l'hypertension artérielle est plus élevé chez les sujets qui consomment du tabac. Le tabagisme représente un facteur de risque très important pour les patients de sexe masculin.

Dans notre étude 10 patients sont hypertendus sportifs et ont une PA inférieure à 18 mm Hg, contrairement aux 22 non actifs qui avaient une PA supérieure 18mmHg. On a constaté que l'activité physique régulière permet d'aider à contrôler la pression artérielle.

2.5 Antécédents personnels :

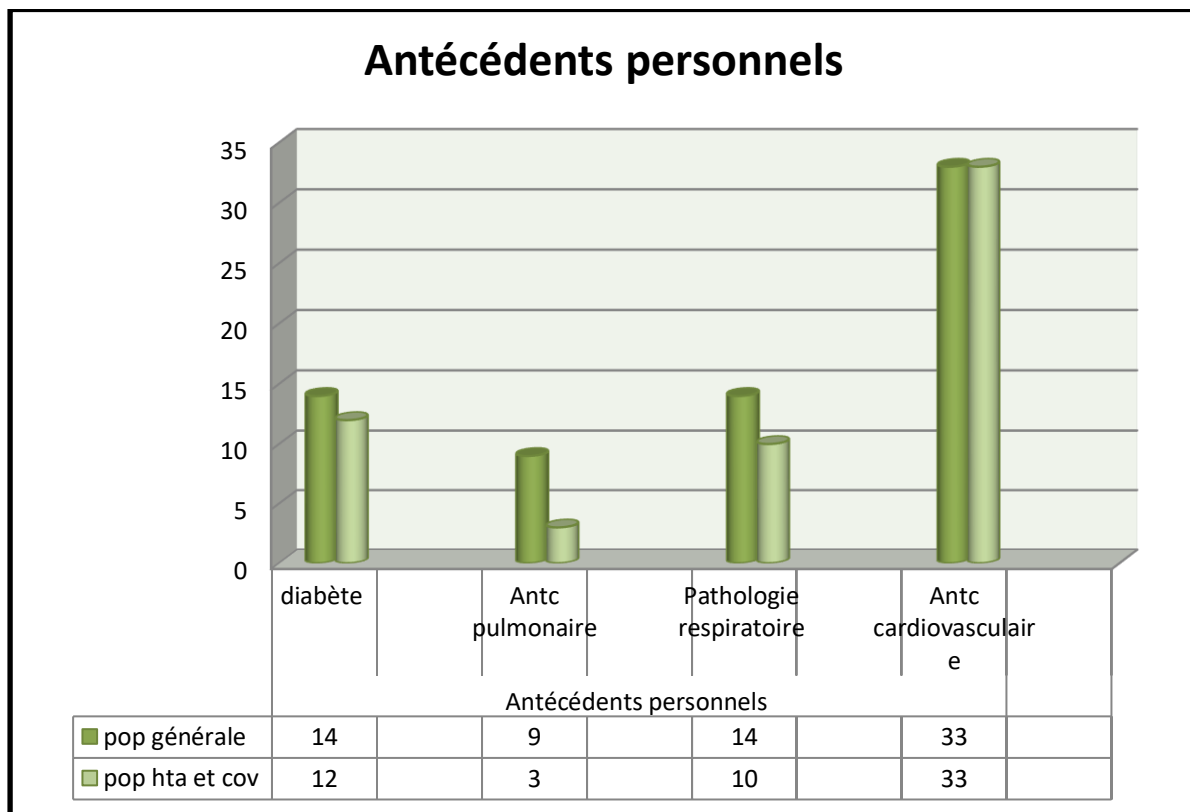


Figure 16: Les maladies liées à l'HTA chez les deux populations.

Concernant les pathologies présentant une relation avec l'HTA et le Covid, dans notre population nous avons constaté que le diabète a une degré de liaison (36.4%) plus élevée par rapport aux pathologies respiratoires (30.3%) et pulmonaires (12.1%).

L'HTA accompagne fréquemment le diabète sucré, parce qu'elle est présente chez 50 % des patients diabétiques. L'hypertension peut parfois précéder le diabète. Dans le cas de diabète de type 1, la néphropathie est souvent marqué dès que l'hypertension est présente. Dans diabète de type 2, la résistance à l'insuline joue un rôle important dans le risque hypertensif. L'hypertension et le diabète augmentent le risque de complications cardiovasculaires et rénales (**Krzesinski et al., 2005**).

Par rapport aux maladies respiratoires des recherches montrent que les patients souffrant de BPCO (l'une des maladies respiratoires) ont un risque accru de COVID-19 grave : 63 % (**Hoppenot, 2020**), ceci se confirme dans notre étude.

L'hypertension artérielle est la première pathologie cardiovasculaire chronique, héréditaire dans le monde favorisée par de multiples facteurs. Elle constitue pourtant, lorsqu'elle n'est pas contrôlée, l'une des causes majeures de complications pathologiques ouvertes aux autres maladies notamment l'infection par le SARS-COV-2.

Le SARS-COV-2 est une pathologie virale qui forme une cause principale de la surreprésentation de l'HTA chez les patients infectés par le COVID 19.

Il semble exister un fort lien particulier entre l'agent causal de COVID 19 et l'HTA et ses complications cardiovasculaires.

L'ACE2, cette enzyme joue un double rôle dans l'HTA et le COVID 19, elle est présente dans les membranes cellulaires des artères, des poumons, du cœur et des reins, surexprimés dans le cas d'HTA et forme comme un point d'entrée du SARS-COV-2 dans les cellules où elle est augmentée en réponse au virus.

Grâce à notre étude moléculaire et statistique descriptive qui a été réalisée sur 52 cas dont 33 hypertendus présentant une infection confirmée par le corona virus nous pouvons conclure ceci :

- ✚ La technique PCR réalisée sur le gène ECA n'a malheureusement pas abouti en raison de contamination de l'ADN extrait de notre échantillon suite à de mauvaises manipulations probablement. Cela ne nous empêche cependant pas de refaire la technique lorsque d'autres occasions se présenteront et avec un échantillon plus large.
- ✚ L'HTA a été plus fréquente chez les femmes que chez les hommes avec 61% versus 34.6%.
- ✚ Les femmes hypertendues sont les plus touchées par le COVID 19 avec un pourcentage de 61%.
- ✚ La tranche d'âge des patients hypertendus la plus touchée par le COVID19 est celle de 35 à 45 ans.
- ✚ Les antécédents familiaux d'hypertension artérielle sont considérés comme un facteur avéré de risque et en particulier le côté maternel.
- ✚ Les antécédents personnels ont un lien étroit avec l'HTA et le COVID19 spécialement le diabète ainsi que les pathologies respiratoires et pulmonaires.

- ✚ Pour les facteurs environnementaux, le tabac ne semble pas avoir une grande influence sur les patients hypertendus tandis que le sel et le café ont un impact sur le COVID19 et l'HTA.
- ✚ L'activité physique joue un rôle essentiel pour la diminution de l'aggravation de ces maladies.

A

1. **Achou R , Abada M S.** (2017). Implication du polymorphisme I/D du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine dans les tumeurs cérébrales,(Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master) : Génétique , université les frères mentouri Moléculaire.constantine, 23.
2. **Amar L., Lepoutre C., Bobrie G, Plouin PF.** (2010). Hypertension artérielle endocrine. Rev Med Interne;23(3):697–704
3. **Anna Zhukova ; Luc Blassel ; Frédéric Lemoine ; Marie Morel ; Jakub Voznica ; Olivier Gascuel.** (2021). Comptes Rendus Biologies, Origin, evolution and global spread of SARS-CoV-2. Volume 344 no. 1, pp. 57-75.

B

4. **Baguet J P, Mallion J M .** (2005). Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle. Recommandations cliniques et données économiques. Editions MASSON.
5. **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.

C

6. **Cereda D., Tirani M., Rovida F.** (2020).The early phase of the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy. arXiv: Populations and Evolution.
7. **Chemla D** (2001). Physiologie : la pression artérielle moyenne.Act.Méd.Ant.13(8).196
8. **Chobanian, A.V., Bakris, G.L., Black, H.R., et al.** 2003. « Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure », Hypertension, vol. 42, p. 1206 à 1252.
9. **Coates, D.** (2003). The angiotensin converting enzyme (ACE). The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 35(6), 769-773.

D

10. **Diall, A. A.** (2011). Étude des aspects pharmaco-épidémiologiques des Inhibiteurs de l'enzyme de conversion au point G (Pour l'obtention du doctorat en pharmacie). Bamako : Université de Bamako, 98p

11. **Deslauriers B.** (2003) Étude des gènes candidats reliés à l'hypertension artérielle et l'obésité dans une population hypertendue du Saguenay-Lac-Saint-Jean. Thèse présentée à la Faculté des études supérieures en vue de l'obtention du grade de doctorat en Sciences biomédicales : 44

E

12. **Eap CB, Bochud M, Elston RC, et al.** (2007) CYP3A5 and ABCB1 genes influence blood pressure and response to treatment, and their effect is modified by salt. *Hypertension*;49:1007-14

G

13. **Guan, W.-J., Liang, W.-H., Zhao, Y., Liang, H.-R., Chen, Z.-S., Li, Y.-M., et al.** Comorbidité et son impact sur 1590 patients atteints de COVID-19 en Chine : une analyse à l'échelle nationale. *EUR Respir J.* volume 55 :2020
14. **Gerbaud L., Guiguet-Auclair C., Breyse F.** Hospital and population-based evidence for COVID-19 early circulation in the east of France. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17:1971–1975
15. **Gorbalenya A.E., Baker S.C., Baric R.S.** (2020). The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*:536–544

H

16. **Hattori, M. A., Ben, G. L. D., Carmona, A. K., et al.** (2000). Angiotensin I–Converting Enzyme Isoforms (High and Low Molecular Weight) in Urine of Premature and Full-Term Infants. *Hypertension*, 35(6), 1284-1290.

I

17. **Ingelfinger, J. R.** (2009). Angiotensin-converting enzyme 2: implications for blood pressure and kidney disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* Volume 18, 79–84

J

18. **J. Peynet, JL Beaudoux, A. Legrand,** Stress oxydant et athérosclérose, in : Lavoisier (Ed.), *Radicaux libres et stress oxydant*, Paris, 2005, pp. 311–351
19. **Juckel D., Dubuisson J., Belouzard S.**(2020).Les coronavirus, ennemis incertains. *Med Sci.*;36:633–641

K

20. **Krzesinski J-M, Saint-Remy A.** Les maladies complexes : l’hypertension artérielle. *Rev Med Liège.* 2012; 67: 285
21. **Kupper N, Willemsen G, Riese H, et al.** (2005).Heritability of daytime ambulatory blood pressure in an extended twin design. *Hypertension*;45:80-5.
22. **Kunal, S., Gupta, K., Sharma, SM, Pathak, V., Mittal, S. et Tarke, C.** (2020). Système cardiovasculaire et COVID-19 : perspectives d'un pays en développement. *Arc de Monaldi Poitrine Dis.* Volume 90, 231–241.
23. **Kuldeep Dhama , Sharun Khan , Ruchi Tiwari , Shubhankar Sircar , Sudipta Bhat , Yashpal Singh Malik , Karam Pal Singh , Wanpen Chaicumpa , D. Katterine Bonilla-Aldana , Alfonso J.** 2019Rodriguez- Moraux. *Revue de microbiologie clinique.* Maladie à coronavirus 2019–COVID-19. Volume 33 . Numéro 4.
24. Kikoïne J., Boulestreau R (2018).L’hypertension artérielle (HTA) : les recommandations de l’ESC/ESH 2018.*Cardio-online SFC.*

L

25. **Laraqui, A.** (2006). Étude des Facteurs Métaboliques et Polymorphismes Génétiques Prédisposant à la Survenue de l'Athérosclérose Coronaire (Pour l'obtention du doctorat biochimie). Rabat : Université Mohammed v-agdal, 197p.
26. **Lefebvre, J.** (2008). Polymorphismes génétiques et variations interindividuelles de la réponse aux agents antihypertenseurs (Pour l'obtention du doctorat en pharmacie). Canada : Université Laval, 173p
27. **Lian, M., Jiang, H., Wang, H., et al.** (2015). Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphisms is associated with risk of glioma in a Chinese population. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 16(2), 443-447.
28. **Lanza, K., Perez, LG, Costa, LB, Cordeiro, TM, Palmeira, VA, Ribeiro, VT, et al.** (2020). Covid-19 : l'hypothèse du déséquilibre du système rénine-angiotensine. *Clin. Sci.* 134, 1259-1264. doi : 10.1042/CS20200492
29. **Leung, PS** . « RAS local », dans *Le système rénine-angiotensine : Progrès actuels de la recherche dans le pancréas : Le RAS dans le pancréas*, éd. PS Leung (Dordrecht : Springer Pays-Bas), 69–87. 2010
30. **Li Yang ,Shasha Liu ,Jinyan Liu ,Zhixin Zhang ,Xiaochun Wan ,Bo Huang ,Youhai Chen &Yi Zhang** Transduction du signal et thérapie ciblée. le volume 5, Numéro d'article : 128 (2020)
31. **Leila Mousavizadeh et SorayyaGhasemi b c.** *Journal de microbiologie, immunologie et infection* Génotype et phénotype du COVID-19 : Leurs rôles dans la pathogenèse. Volume 54, numéro 2 , avril 2021 , pages 159-163
32. **L. Essaadouni., K. Krati.** *Revue Marocaine des Maladies de l'Appareil Digestif.* Physiopathologie de la COVID-19. Avril 2020 pages 3-4.
33. **Lifton, R. P., Gharavi, A. G., & Geller, D. S.** *A Cell Press journal . Molecular mechanisms of human hypertension.* *Cell*, volume 104, 545-556.2001
34. **Lovato A, de Filippis C, Marioni G.** Symptômes des voies respiratoires supérieures dans la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19). *Suis J Otolaryngol.* 2020:102474

M

35. **Mordwinkin, N. M., Meeks, C. J., Jadhav, S. S., Espinoza, T., Roda, N., diZerega, G. S., et al.** Angiotensin-(1-7) administration reduces oxidative stress in diabetic bone marrow. *Endocrinology* .volume 153, 2189–2197. (2012)
36. **McBride, M. W., Graham, D., Delles, C., & Dominiczak, A. F.** Current Opinion in Nephrology and Hypertension. Functional genomics in hypertension., volume 15(2),p145-151.2006
37. **Prujm ,M. Bochud, M. Burnier** . Mise au point .Génétique et hypertension artérielle: qu'avons-nous-appris ?. 5 : 1763-70 .2009
38. **Mehri S, Boussaada R, Mahjoub S, Guemira F, Vuillaumier-Barrot, Mechmeche R, Durand G, Ben Arab S** (2005). Le polymorphisme du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et le risque de l'infarctus du myocarde on Tunisie. *Antropo*.10.75-81
39. **Melody A** (2018).Prise en charge de L'hypertension artérielle chez la femme enceinte.deplome d'etat de docteur en pharmacie.faculte de pharmacie.Marseille. 14
40. **Marco Ciotti,Massimo Ciccozzi,Alessandro Terrinoni,Wen Can Jiang,Cheng-Bin Wang&Sergio Bernardini** Icône ORCIDÉ .Revue critiques en sciences de laboratoire clinique. La pandémie de COVID-19. Volume 57, 2020 - Issue 6.Pages 365-388
41. **Müller-Esterl, W.** (2007). *Biochimie et biologie moléculaire*. France : DUNOD, 65

N

42. **Nguyen, A.** (2014). Mécanismes de résistance à la chimiothérapie dans les gliomes de haut grade de l'enfant: implications des systèmes de réparation de l'ADN et de l'hypoxie intratumorale (Pour l'obtention du doctorat en médecine). Strasbourg : Université de Strasbourg, 230p.
43. **Nasser, M.** (2011). Étude de la protection vasculaire par l'angiotensine IV. Role dans le diabète et le traumatisme crânien (Pour l'obtention du doctorat en médecine). Limoges : Université de limoges, 156p

44. **N, Parikh, M.J. Pencina, T.J. Wang et al.**, « A risk score for predicting near-term incidence of hypertension: the Framingham Heart Study », *Ann Intern Med*, 148(2), 2008, p. 102-110.

O

45. Organisation Mondiale de la Santé . 2020. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation reports. [Internet], [cited 2020 Oct

P

46. **Prujm, M., Bochud, M., & Burnier, M.** (2009). Hypertension génétique et. *Rev Med Suisse* , 5 , 1763-70.
47. **Patrick Couvreur ; Daniel Louvard** . (2021). *Compte Rendus Biologies, COVID-19 et médicaments : physiopathologie et approches thérapeutiques*. Volume 344 no. 1, p. 27-42.

S

48. **Sayed-Tabatabaei, F. A., Oostra, B. A., Isaacs, A., et al.** (2006). ACE Polymorphisms. *Circulation Research*, 98(9), 1123-1133.
49. **Saqer, L. S., Khamash, H. A., Shurrab, E. L., et al.** (2016). Association Between Angiotensin Converting Enzyme Gene Insertion\Deletion Polymorphism and Coronary Heart Disease in Gaza Strip. *International Journal of Biomedical Materials Research*, 4(3),18.
50. **Sesso, H. D., Stampfer, M. J., Rosner, B., Hennekens, C. H., Gaziano, J. M., Manson, J. E., & Glynn, R. J.***Revue AHA* . (2000).Systolic and diastolic blood pressure, pulse pressure, and mean arterial pressure as predictors of cardiovascular disease risk in men.*Hypertension*, volume 36, 801-807
51. **Sodki M, L Marih.** (2020).Epedimio et physiopathology. COVID19 épidémiologie et physiologie. *Batna J Med Sci*;7:S3-S8

52. **Somnoma Jean-Baptiste Tougouma, Hervé Hien, Adjongba Bruno Aweh, Aimé Arsène Yaméogo, Ziemlé Clément Méda, Yibar Kambiré, Georges Rosario Millogo, Georges Kinda, Samba Sidibé, et Macaire Ouédraogo.**the pan African medical journal. Prévalence et connaissances de l'hypertension artérielle chez les personnes âgées: étude transversale menée à Bobo-Dioulasso, Burkina Faso. 2018; 30: 243

53. **Shah-Abas Muhamad , Azizah Ugusman , Jaya Kumar , Dominik Skiba , Adila A. Hamid et Amilia Aminuddin .**Frontiers en physiologie. COVID-19 et hypertension : le quoi, le pourquoi et le comment.2021

T

54. **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). Ouagadougou : Université de Ouagadougou, 52p.

55. **Tisoncik, JR, Korth, MJ, Simmons, CP, Farrar, J., Martin, TR et Katze, MG.** Dans l'œil de la tempête de cytokines. Microbiol. Mol. Biol. Rév. Volume 76, 16–32. 2012

56. Tobin MD, Tomaszewski M, Braund PS, Hajat C, Raleigh SM, Palmer TM, Caulfield M, Burton PR, Samani NJ. (2008). Common variants in genes underlying monogenic hypertension and hypotension and blood pressure in the general population. Hypertension 51:1658-64.

W

57. **Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., et al.** Caractéristiques cliniques de 138 patients hospitalisés atteints d'une nouvelle pneumonie infectée par le coronavirus 2019 à Wuhan, en Chine. JAMA .volume 323, 1061-1069.

58. **Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S.** Facteurs de risque associés au syndrome de détresse respiratoire aiguë et au décès chez les patients atteints de pneumonie à coronavirus 2019 à Wuhan, en Chine. Stagiaire JAMA Méd. 2020:e200994. DOI : 10.1001/jamainternmed.2020.0994. [Article PMC gratuit] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

Y

59. **Yaren, A., Turgut, S., Kursunluoglu, R., et al.** (2006). Association between the a Polymorphism of the Angiotensin-Converting Enzyme Gene and Tumor Size of Breast Cancer in Premenopausal Patients. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 210(2), 109-116

LES ANNEXES :

Annexe 1

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 H₂O)
- 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 (ependorf) 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.

L'ADN génomique doit être manipulé en évitant toute action mécanique violente.

Préparation du MIX :

Préparer un mélange (Mix) dans un tube Eppendorf de 1,5 ml. Le volume du mélange, dépend du volume de la PCR (**volume final de chaque tube 25 µl**) et du nombre de tubes (ne pas oublier les témoins) et toujours prévoir 1 tube de plus que nécessaire.

Composition du mélange : 25 µl (volume final) = 23,5 µl (mix) + 1,5 µl (l'ADN 100 µg/ml)

Solutions mères	Concentration finale	Volume ajouté
Tampon 10 ×	1× (1/10)	2,5 µl
dNTP's 2,5mM	0,5 mM (1/5)	1,25 µl
MgCl ₂ 25 mM	3 mM	3 µl
Amorce 5' (10 µM)	0,4 µM (1/25)	1 µl
Amorce 3' (10 µM)	0,4 µM (1/25)	1 µl
H ₂ O u.p.	qsp vol. final	13,5µl
- Taq Dna pol (5U/µl)	0,25 U/µl	1.25 µl

Mélanger à la pipette, sans faire de bulles

- Répartir **23,5 µl** de mélange par tube de PCR de 200 µl.
- Ajouter **1,5 µl d'ADN** (1,5 µl d'H₂O pour le T-) pour avoir un **volume final de 25 µl**.

Programme utilisé au thermo cycler :

95°C 5 min

94°C 45 s }
61°C 40 s } 30 cycles
72°C 45 s }

72°C 10 min

III- Electrophorèse : contrôle de PCR

Nous utilisons des mini-cuves d'électrophorèse MUPID (Eurogentec), qui permettent d'avoir un résultat en 30 min.

La migration et le gelse font dans du Tampon Tris Borate EDTA TBE 1 × préparé à partir d'une dilution 1/10 de TBE 10 ×. Le TBE est préparé dans notre laboratoire sous forme de solution mère de concentration 10 x, nous devons diluer un volume (1x) suffisant à notre manipulation.

1- Préparation du gel 2.5 %

Peser l'agarose pour préparer 100 ml de à 0,8 % dans du TBE 1x, faire fondre l'agarose dans un micro-onde, ajouter une goutte de Bromure d'Ethidium à 2,5 µg/ml (BET) soit 10 µl, refroidir et couler le gel après avoir monté le système électrophoretique sans oublier de mettre un peigne afin de creuser les puits (travailler attentivement de préférence sous la hotte).

2- Dépôts des échantillons sur gel

Sur un ruban de parafilm : 10 µl de produit de PCR + 2 µl de tampon de charge. Prendre le mélange pour chaque produit de PCR et le déposer à l'intérieur de puits délicatement pour ne pas abimer le gel.

Recouvrir le gel de TBE 1 × déposer les échantillons, lancer la migration à 100V pendant 30 min.

Passer au trans-illuminateur pour la révélation sous UV du profil des ADN et les photographier.

ATTENTION LE BET EST UN AGENT MUTAGENE !!!

Tampon et solutions pour l'électrophorèse

1- Tampon TBE 10X

Pour 1 litre de Tampon TBE 10X les quantités à utiliser sont les suivantes

- Tris base 108 g
- Acide borique 55g
- EDTA 9.3g
- H2O qsp 1 litre
- pH 8.0

On prépare une solution stock de TBE 10 X que l'on dilue 10 fois (TBE1X)

2- Solution de bromure d'étidium (BET) :

Le BET est utilisé dans le gel à concentration finale de 10mg/ml

3- solution de dépôt :

- Bleu de bromophénol 20mg
- Tris 2 ml
- Glycérol 5ml
- H2O 10ml

Annexe 3

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) Maître (esse) de maison

Étudiant(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

Trop de cholestérol (dyslipidémie) ? Oui Non

•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

• 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

Annexe

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

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 4

FICHE DE RECUEIL D'INFORMATION : Covid-19

Nom.....
 Prénom.....
 Sexe
 Date de naissance
 Adresse.....

 Tel
 Activité ou profession

 Situation civile : célibataire marié(e) divorcé(e)
 Nombre d'enfants :
 Poids taille.....

Symptômes :

1. Début des symptômes

.....

Fièvre Toux Fatigue Difficultés respiratoires

Courbatures Mal à la gorge

Perte du gout de l'odorat Diarrhée

Autres

.....

.....

2. Avez-vous un traitement en cours ? Corticoïdes biothérapie chimiothérapie

Autre.....

3. Avez-vous pris des Anti-inflammatoires non stéroïdiens si oui

nom du médicament..... Quand.

4. Combien de temps ont duré vos symptômes ? Je ne sais pas

5. Quand avez-vous eu ces symptômes ou signes de la maladie ? (préciser la date si possible)

6. Avez-vous consulté un médecin ou été hospitalisé suite à ces symptômes ou signes de la maladie.

Examens et analyses :

1. Vous a-t-on fait un test pour savoir si c'était le Coronavirus (COVID-19) ?

2. Quel était ce test :

- test sérologique (immunologique) Quel a été le résultat de ce test ? (+) ou (-)

..... IGG.....

..... IGM.....

- test RT-PCR Quel a été le résultat de ce test ? + ou -

Groupe sanguin : SpO2

TA FNS VS : 1h 2h CRP.....

État de conscience : normal agité confusion Résultats du scanner et pourcentage de l'atteinte pulmonaire

.....

Données cliniques :

Tabac	Non-fumeur <input type="checkbox"/> Fumeur <input type="checkbox"/> Ex fumeur <input type="checkbox"/> Si arrêt depuis.....
Personnes âgées de 70 ans et plus	
Antécédents cardiovasculaires	Hypertension artérielle compliquée <input type="checkbox"/> Antécédents d'AVC <input type="checkbox"/> Antécédents de coronaropathie <input type="checkbox"/> Chirurgie cardiaque <input type="checkbox"/> Insuffisance cardiaque <input type="checkbox"/>
Diabète sucré	
Pathologie respiratoire chronique et/ou allergie	
Pathologie cancéreuse	
Pathologie thyroïdienne	
Pathologie psychiatrique	
Pathologie neurologique	
Autres (ostéoporose et insuffisance rénale chronique)	

Éléments épidémiologiques :

1. Avez-vous voyagé récemment à l'intérieur du pays
2. Si oui préciser la ville :
3. Avez-vous été en contact avec une personne qui est rentrée au cours des 14 derniers jours de l'étranger
4. Avez-vous été en contact avec une personne qui a récemment voyagé en Algérie
Si oui préciser la zone.....
5. Y a-t-il une personne de votre entourage ou avez-vous été en contact chez qui le diagnostic de COVID-19 a été établi
6. Prenez-vous des mesures de précaution pour éviter d'attraper le Coronavirus (COVID-19) ? oui (bavette, gel hydro alcoolique et distanciation) non
7. Pensez-vous que vous avez été contaminé suite à l'une de ces situations dont le virus a été transmis :
 - par des personnes de votre entourage qui ont des symptômes comme de la fièvre et de la toux .
 - par des personnes qui n'ont pas de symptômes
 - par survie sur des surfaces inertes comme les poignées de porte ou les barres dans les transports en commun
 - dans l'air ambiant
 - lors d'une réunion
 - lors d'un repas de famille ou entre collègues
 - au sein de votre famille
 - en allant faire des courses au magasin d'alimentation
 - en prenant les transports en commun

Année universitaire : 2021-2022

Présenté par : Ferhat Aya
MAZAACHE Yousra
OULEDABDERRAHMANE Imane

Étude de l'association entre antihypertenseur (ACE2) et le SARS-CoV-2

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique

Résumé

L'année 2019 a été l'année de l'émergence du SARS-COV-2 ou de la maladie COVID-19, et sa première apparition a eu lieu dans la région du Hubei en Chine, qui est devenue plus tard une épidémie mondiale qui s'est propagée à toutes les régions du monde. Il existe une grande diversité d'un patient à l'autre. Cette dernière est liée à certains facteurs génétiques ainsi qu'à d'autres facteurs liés aux maladies physiologiques de chaque être humain. L'hypertension artérielle est l'un de ces pathologies présentant une association avec le Covid selon des recherches récentes qui indiquent que les gens hypertendus sont les plus exposés au ce nouveau virus (Covid-19).

L'ECA2 est le récepteur cellulaire du SRAS-CoV-2 son expression pourrait réguler la susceptibilité de l'individu à l'infection. D'où l'équilibre entre l'activité a été impliquée dans la pathogenèse des maladies respiratoires et cardiovasculaires et pourrait jouer un rôle dans leur gravité. Dans ce sens le système rénine angiotensine (SRAA) semble être impliqué dans la pathogenèse du COVID-19 ainsi que dans l'HTA, Le polymorphismes I/D fonctionnel du gène ECA pourraient donc contribuer à l'issue de COVID-19.

Dans ce contexte notre étude est réalisée sur 52 patients hypertendus infectés par le COVID-19 pour les objectifs suivants : la détermination de l'association entre le SARS-CoV-2 et l'ECA, ainsi la recherche de polymorphisme I/D du gène ECA1 chez ces patients, mettre en évidence les différents facteurs de risque tel que les antécédents personnels, la consommation de sel et l'obésité.

En fin les résultats de l'étude moléculaire, n'a pas aboutit en raison de contamination de l'ADN extrait suite à de mauvaises manipulations. Tandis que l'étude statistique indique que les femmes hypertendues sont les plus touchés par le COVID 19, aussi bien que l'âge des hypertendus la plus touché par le COVID19 est celle de 35 à 45 ans, ainsi que les antécédents personnels présentent un fort lien avec l'HTA et le COVID19 spécialement le diabète, et les antécédents familiaux d'HTA sont considérés comme un facteur avéré de risque et en particulier le côté maternel.

Mots clés: COVID-19,SARS-COV-2, HTA,ECA2,SRAA,Polymorphisme I/D du gène ECA.

Laboratoires de recherche :

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

Encadreur : Dr GHARZOULI Razika (MCA - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur 1 : Dr BENHIZIA Hayet (MCA - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur 2 : Dr ZIADA Hadia (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

