

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique



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

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم بيولوجيا الحيوان

Mémoire présentée en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Sciences Biologiques
Spécialité : *Génétique*

N° d'ordre :
N° de série :

Intitulé :

**Étude moléculaire des facteurs de risque génétique associés
aux Accidents Vasculaire Cérébraux (AVC) : polymorphisme
du gène ACE (Angiotensin-Converting Enzyme)**

Présenté et soutenu par : BOUSSAM Rayane
CHEROUANA Rahma

Le 09/07/2019

Jury d'évaluation :

Président : CHAOUI Naouel (MC-A- Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

Encadreur : REZGOUN Mohamed Larbi (MC-A - Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur : SEMMAM Ouarda (MC-B - Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

Année universitaire
2018 - 2019

Remerciements

Au nom d'ALLAH, le plus grand merci lui revient de nous avoir guidé vers le droit chemin, de nous avoir aidé tout au long de nos années d'études.

Merci de nous avoir octroyé une si bonne sagesse, une volonté titanesque, et qui nous a aidé dans un parcours acharné envers le savoir scientifique.

Merci ALLAH de nous avoir donné la capacité d'écrire et de réfléchir, la force d'y croire, la patience d'aller jusqu'au bout du rêve et le bonheur de lever nos mains vers le ciel et de demander ton aide.

Mercie ALLAH le tout puissant de nous avoir donné la force et la capacité d'effectuer ce travail.

Dédicaces

Avec un énorme plaisir, un cœur ouvert et une immense joie, que je dédie mon travail à mes très chers, respectueux et magnifiques parents pour leurs patiences illimitées, pour leurs encouragements continus, leurs aides et leurs grands sacrifices durant toutes mes années d'étude, je leurs souhaite une longue vie pleine de bonheur et de santé, et que dieu les protège.

En second lieu j'ai l'honneur de dédier ce modeste travail à mon cher frère Sofiane, ma sœur Imene ; qui m'ont beaucoup encouragé et aidé quand j'étais stressée et nécessitant de l'aide, Merci pour votre soutien multiforme, et que Dieu vous bénisse. Et à mon petit frère Raouf à qui je souhaite la réussite à l'examen de BEM prochaine année : "bon courage".

À Mon fiancé qui est être toujours là pour moi que dieu le protège.

Sans oublier ma famille plus précisément ma chère tante, mon oncle et mes cousins et cousines, ma chère TaTa Yamina que dieu la guérisse, je leurs souhaite tout le bonheur dans leurs vies, et toutes les personnes qui m'ont encouragé de près ou de loin.

À mon encadrant Mr Rezgoune j'ai l'honneur d'être leur étudiante, je leur souhaite tout le bonheur.

Et enfin à mon binôme RAYANE je lui souhaite la réussite et le bonheur dans sa vie

Dédicaces

À tous les personnes qui m'ont aimé et respecté tout au long de ma vie.

À ma mère, À Mon père, vous présentez pour moi le symbole de la bonté par excellence, et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que vous méritez pour tous les sacrifices que vous n'avez cessé de me donner depuis ma naissance. Je vous dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse ALLAH, le tout puissant, vous préserver et vous accorder santé, longue vie et bonheur.

À mon marie Amine, qui m'as beaucoup encouragé et aidé quand j'étais stressée et nécessitant de l'aide que dieu vous protège.

À mon cher frère je te souhaite un bon courage et que dieu te protège et réalise tous tes rêves.

À ma chère sœur Chahra et Mina et ses enfants je vous souhaite le bonheur, la bonne santé et la longue vie.

À ma chère amie Rahma et tout sa famille je souhaite la belle

Abréviations

ACE : Enzyme de Conversion de l'Angiotensine

AIT : Accident Ischémique Transitoire

ARIC : Atherosclerosis Risk in Communities

AVC : Accident Vasculaire Cérébrale

BBP : Bleu de Bromo-Phénol

BET : Bromure d'Éthidium

CADASIL : Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Leukoencephalopathy and Subcortical Infarcts

CI : Confidence Interval

CRP : Protéine C Réactive

DSC : Débit Sanguin Cérébral global

DSC : Débit Sanguin Cérébrale

DTR : Dysgénésie Tubulaire Rénale

EDTA: Ethylene Diamino Tetracetic Acid

HERNS : Hereditary Endotheliopathy Retinopathy Nephropathy Stroke

HIP : Hémorragies Intra-Parenchymateuses

HM : Hémorragies Méningées

HTA : Tension Artérielle

HWE : Équilibre de Hardy-Weinberg

IC : Infarctus Cérébraux

IMC : Indice de Masse Corporelle

IRM : Imagerie par Résonance magnétique

LCC : Leukoencephalopathy Calcifications Cysts

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONS : Office National des Statistiques

OR : Odds Ratio

PCR : Réaction de Polymérisation en Chaîne

SDS : Sodium Dodécyle Sulfate

SNC : Système Nerveux Central

SNP : Système Nerveux Périphérique

SRA : Système Rénine Angiotensine

TA : Tension Artériel

TDM : Tomodensitométrie

TVC : Thrombose Veineuse Cérébrale

Table des matières

Introduction

Page 01

Partie bibliographique

Chapitre I : Anatomie et physiologie du système nerveux

1- Anatomie du système nerveux	04
1-1- L'encéphale	04
1-2- La moelle épinière	06
1-3- Le système nerveux périphérique	08
1-4- Les neurones	08
2- Physiologie cérébral	09

Chapitre II : L'accident vasculaire cérébral

1- Définition	10
2- Classification.....	10
2-1- Les accidents ischémiques	11
2-2- Les accidents hémorragiques	12
3- Physiopathologie des AVC	12
4- Épidémiologie	13
5- Étiologie.....	15
5-1- Les facteurs de risques modifiables	16
5-2- Les facteurs de risques non modifiables.....	19
6- Aspects cliniques et biologiques	20
7- Traitements.....	21
8- Prévention	22

Chapitre III : Génétique de l'accident vasculaire cérébral

1- La génétique des AVC	23
2- Gènes candidats	24
3- Le polymorphisme du gène <i>ACE</i>	27
3-1- L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA)	27
3-2- Le gène <i>ACE</i>	29

Partie pratique

Patients et méthodes

1- Étude statistique	31
2- Étude génétique.....	32
2-1- Patients	32
2-2- Témoins	32
2-3- Méthodologie	32
2-4- Analyse statistique	36

Résultats

Résultats et discussion	38
Conclusion et perspectives	60
Références bibliographiques	62

Résumés

Liste des figures

Figure 01 : Coupe sagittale de l'encéphale	04
02 : Localisation des structures diencephaliques	05
03 : Organisation de l'encéphale	06
04 : Localisation de la moelle épinière et la bulbe rachidien	07
05 : Structure d'un neurone	08
06 : Les types d'accident vasculaire cérébrale	11
07 : accident ischémique transitoire	12
08 : Disparités internationales d'incidence annuelle des AVC	14
09 : l'AVC dans le monde	15
10 : Mise en jeu de l'angiotensine II lors d'une chute de la pression artérielle	27
11 : Voies de synthèse et effets physiopathologiques de l'angiotensine II ; place de l'ECA	28
12 : Structure du gène <i>ACE</i>	30
13 : Profil de migration électrophorétique des produits de PCR	36
14 : Répartition selon le type d'AVC de la population d'étude	38
15 : Répartition en tranches d'âge (tout type d'AVC confondu)	39
16 : Répartition en tranches d'âge de la population d'AVC ischémique	42
17 : Répartition en tranches d'âge de la population d'AVC hémorragique	42

18 : Sex-ratio des cas d'AVC (tout type d'AVC confondu)	43
19 : Sex-ratio des cas d'AVC ischémiques	44
20 : Sex-ratio des cas d'AVC hémorragiques	44
21 : Corrélation âge-sexe des patients AVC	45
22 : Répartition par provenance des cas d'AVC	46
23 : Répartition par type d'AVC des candidats à l'étude moléculaire	47
24 : Répartition par sexe des candidats à l'étude moléculaire	48
25 : Consanguinité des cas d'AVC candidats à l'étude moléculaire	48
26 : Présence d'antécédents familiaux des cas d'AVC candidats à l'étude moléculaire	49
27 : Prospection des facteurs de risque chez les cas d'AVC candidats à l'étude moléculaire ...	49
28 : Profil électrophorétique obtenu	50
29 : Fréquences génotypiques	51
30 : Fréquences alléliques	52
31 : Représentation graphique des fréquences génotypiques dans différentes études	52
32 : Représentation graphique des fréquences génotypiques dans différentes études	59

Liste des tableaux

Tableau 01 : Les parties du cerveau	07
02 : Facteurs génétiques prospectés comme étant associés aux AVC.....	25
03 : Séquences des amorces utilisées pour l'amplification de la région d'intérêt.....	34
04 : Composition du milieu réactionnel de la PCR pour l'amplification.....	35
05 : Programme du thermocycleurs pour l'amplification de région d'intérêt.....	35
06 : Tableau de contingence croisé.....	37
07 : Formulation des différents modèles de comparaison pour l'étude statistique.....	37
08 : Fréquences génotypiques et alléliques.....	51
09 : Résultats de l'analyse statistique par le test χ^2	53
10 : Recueil des fréquences génotypiques et alléliques rapportées dans différentes études	57

L'Accident Vasculaire Cérébrale (AVC) est une pathologie fréquente grave, et invalidante, reconnue comme étant un problème majeur de santé publique. L'AVC peut être divisé en deux catégories : ischémique ou hémorragique. L'accident ischémique est le plus fréquent (83%), il se produit lorsqu'un caillot bloque une artère irriguant le cerveau, alors que l'accident hémorragique, qui représente 17% des cas d'AVC, résulte d'une rupture de l'artère ou d'un anévrisme entraînant un épanchement sanguin dans les tissus. Dans les deux cas, le sang n'arrive pas aux cellules du cerveau (**Caplan, 2006**).

Dans la plupart des cas, les AVC touchent les personnes âgées de 65 ans et plus. Cependant, alors que la fréquence des AVC est relativement stable dans cette population, elle est en forte augmentation chez les adultes jeunes (20 à 64 ans). Certes, l'incidence des AVC augmente avec l'âge : les trois quarts des nouveaux cas surviennent après 65 ans et 15% des patients ont moins de 55 ans en raison du vieillissement de la population. D'ailleurs, on estime que la morbidité/mortalité des AVC pourrait doubler d'ici 2020 malgré les mesures de prévention. En octobre 2013, une étude dans (**The Lancet**) rassemblant les données de 119 pays à hauts, moyens et bas revenus révélait que le nombre des AVC avait augmenté de 25% en 20 ans chez les 20 à 64 ans. Pourtant, leur proportion dans le nombre total d'AVC était de 31% en 2010 contre 25% en 1990 (**Feigin et al., 2014**).

Une des causes principales de la survenue d'un AVC chez le jeune adulte est la dissection des artères cervicales. Un saignement mal compris qui survient dans la paroi des artères carotides ou vertébrales passant de part et d'autre du cou. Ce saignement va fissurer peu à peu l'artère où il apparaît sans pour autant rompre le vaisseau sanguin. L'hématome qui en résulte va diminuer le diamètre de l'artère et peut même entraîner son obturation. Cela empêche l'apport des nutriments et de l'oxygène au cerveau. Lorsque cette situation se maintient pour une longue durée, elle entraîne la mort des cellules nerveuses. Dans l'AVC ischémique, l'hypo-perfusion résulte de deux mécanismes parfois intriqués : les phénomènes occlusifs, d'origine thrombotique, l'occlusion artérielle étant la conséquence d'une thrombose complète *in situ* compliquant une anomalie de la paroi d'une artère, l'athérosclérose étant la plus fréquente, ou un trouble de l'hémostase ou encore d'origine embolique, embolie provenant du cœur gauche, de l'aorte ascendante ou des vaisseaux du coup, déterminant le mécanisme thromboembolique (**Molina et al., 2006**).

Les AVC, quelles que soient leurs étiologies, représentent la première cause de handicap chez l'adulte, et la troisième cause de mortalité et c'est pour cette raison que leur prévention primaire joue un rôle primordial et reste toujours d'actualité (**Rusinaru, 2010**).

Parmi les facteurs de risque, certains tels que l'âge, le sexe masculin, le poids à la naissance ou une histoire familiale d'AVC ne sont modifiables, mais la plupart le sont, qu'il s'agisse de facteurs médicaux (hypertension artérielle, diabète et hypercholestérolémie) ou de facteurs liés au mode de vie (tabagisme, obésité, consommation d'alcool, activité physique, alimentation, etc.), qui sont d'ailleurs étroitement intriqués. L'importance des facteurs de risque liés au style de vie, qui sont intimement liés au contexte socioéconomique et culturel, a longtemps été sous-estimée. Pourtant, ils sont aujourd'hui clairement identifiés, et, pour beaucoup, leur contrôle est efficace dans la prévention des AVC et du risque global de pathologies cardiovasculaires (**Rusinaru, 2010**).

La génétique des AVC est un champs d'investigation en plein essor. Plusieurs preuves permettent de suspecter le concours de facteurs génétiques dans l'augmentation du risque. En général, deux types de gènes peuvent être incriminés : les gènes intervenant dans l'apparition d'un facteur de risque conventionnel (hypertension artérielle et hypercholestérolémies) et les gènes influençant directement le risque vasculaire cérébral. Cette dernière piste est la plus intéressante car directement liée à la physiopathologie de l'AVC (**Chapuis, 2008**).

Même si plusieurs maladies vasculaires cérébrales génétiques à transmission mendélienne ont été individualisées, dans la majorité des cas, l'AVC ne s'intègre pas dans le cadre d'une affection génétique à transmission mendélienne. Le spectre allélique des AVC comprend un mélange complexe de variants communs et rares qui, ensemble, représentent son héritabilité génétique. Démêler cette base génétique des AVC est important dans la pratique clinique et contribuera à la prédiction de la maladie dans les familles atteintes. Également, une fois les gènes de susceptibilité identifiés, de nouvelles voies de la maladie pourraient être impliqués ce qui nous orientera vers de nouvelles cibles pour le traitement préventif (**Albuisson, 2015**). Parmi les gènes candidats les plus prometteurs figure celui de l'ACE (Angiotensin Converting Enzyme)

L'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine (ECA) est une enzyme qui intervient dans le contrôle de la pression artérielle. Elle catalyse la conversion de l'angiotensine I (un peptide inactif) en angiotensine II, qui est un puissant vasoconstricteur (en contractant les parois des artères, il tend à augmenter la pression du sang qui s'écoule dans ces vaisseaux). L'ECA est localisée à la face interne de tous les vaisseaux (artères, veines et capillaires) ; elle est donc distribuée dans l'organisme entier, mais elle est particulièrement concentrée dans les poumons : de par sa grande vascularisation, cet organe assure la plus grande partie de la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II. Une partie de l'ECA de la paroi vasculaire se retrouve dans le plasma sanguin où elle est active (**Hosotte, 2010**).

Le gène codant pour l'ECA est localisé sur le chromosome 17q23, mesurant environ 21 Kb et constitué de 26 exons. Le polymorphisme I/D est une insertion (allèle I) ou une délétion (allèle D) d'une séquence génomique de 287 pb au niveau de l'intron 16 du gène *ACE*, et est responsable de l'augmentation des concentrations de l'ECA chez les sujets porteurs de l'allèle D (Zhang *et al.*, 2014 ; Lian *et al.*, 2015).

Dans notre travail de recherche, nous nous sommes assignés comme objectif la réalisation :

- Une étude statistique rétrospective des cas d'AVC pris en charge au niveau du service de neurologie du CHU Benbadis Constantine. Les caractéristiques cliniques et biologiques des patients soignés dans cette structure seront recensées. Les facteurs de risques médicaux, socio-économiques et culturels seront prospectés.
- Une étude transversale de type cas-témoins par l'analyse moléculaire et statistique du polymorphisme Insertion (I) / Délétion (D) du gène *ACE* suspecté comme étant un facteur de risque possible de l'AVC dans la population Algérienne. La révélation du polymorphisme d'intérêt se fera par la technique de Réaction en Chaîne par Polymérase (PCR).

Partie

bibliographique

Chapitre I

Anatomie et physiologie du système nerveux

1. Anatomie du système nerveux

Le système nerveux est un ensemble de centres nerveux et de nerfs, formé de deux grandes parties distinctes : le Système Nerveux Périphérique (SNP) et le Système Nerveux Central (SNC). Le SNC ou névraxe, est composé de milliards de neurones connectés entre eux et d'un tissu de soutien interstitiel (névroglie). Il comprend l'encéphale et la moelle épinière logée dans la colonne vertébrale (Morin, 2002).

1-1- L'encéphale

L'encéphale est une masse d'une forme mous et spongieux d'un poids 1,3 à 1,5 kg situé dans la boîte crânienne dans la partie supérieure du SNC, il est impliqué dans le contrôle de l'ensemble des fonctions de l'organisme (Morin, 2002). Il est constitué de régions qui sont énumérées et fondées à la fois sur leur siège (de bas en haut), sur leur complexité et leur sophistication du niveau le plus et le moins spécialisé, aux plus récent et plus spécialisé en : tronc cérébrale, cervical et télencéphale (Sherwood, 2006).

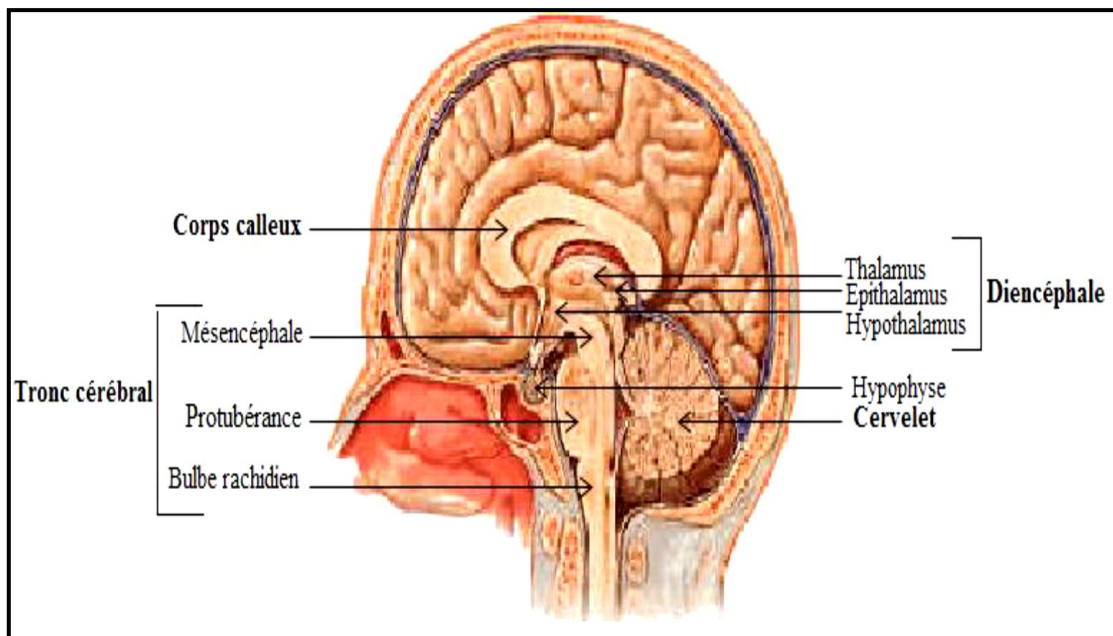


Figure 01 : Coupe sagittale de l'encéphale (Marieb *et al.*, 2015).

a- Cervelet

Le cervelet prend la plus grande partie dans la boîte crânienne après le télencéphale, il est situé à l'arrière du tronc cérébral (Schwegler *et al.*, 2013) et il est constitué comme un petit cerveau qui assure la coordination des mouvements, le contrôle de la posture, de la démarche, de l'équilibre ainsi que le traitement des informations sensorielle (Hendelman *et al.*, 2013).

b- Diencéphale

Le diencéphale est situé au-dessus du tronc cérébral et recouvert par les deux hémisphères cérébraux, il est constitué principalement du thalamus, et formé de deux masses jumelles de substances grises et joue un rôle essentiel dans la sensibilité, la motricité, l'apprentissage et la mémoire. L'hypothalamus sous-jacent au thalamus est relié d'une part à l'hypophyse qui contrôle la stabilisation du milieu intérieur et les sécrétions hormonales hypophysaires (Morin, 2002 ; Marieb, 2008) et d'autre part à l'épithalamus, partie postérieure du diencéphale qui contient à son extrémité la glande pinéale responsable de la sécrétion de la mélatonine qui contribue à la régulation de l'humeur et du cycle veille sommeil (Marieb *et al.*, 2015).

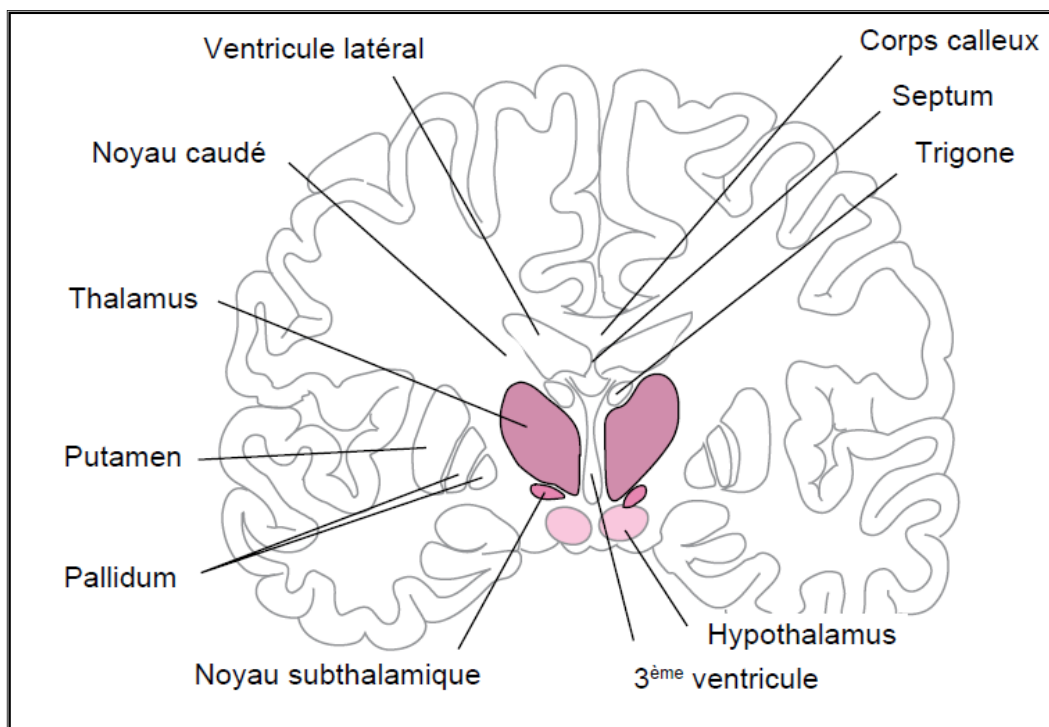


Figure 02 : Localisation des structures diencéphaliques (Daniel *et al.*, 2013).

c- Télencéphale

Le télencéphale est la partie la plus importante de l'encéphale, il comprend les hémisphères cérébraux droit et gauche appelés conjointement cerveau, qui sont séparés par l'espace inter-hémisphérique et sont reliés entre eux par le corps calleux, assurant la communication et la coordination entre les deux hémisphères et le diencéphale. La surface des hémisphères cérébraux appelée aussi cortex est composée de substance grise formant la coquille externe et de substance blanche située sous le cortex cérébral qui forme la couche interne de ces hémisphères (Widmaier *et al.*, 2013).

d- Tronc cérébral

Le tronc cérébral recouvre la partie ancienne et la moins volumineuse des régions de l'encéphale. C'est un prolongement de la moelle épinière qui comprend le bulbe rachidien de bas en haut, la protubérance ou pont et mésencéphale ou pédoncule cérébral. Il est impliqué essentiellement dans la régulation des fonctions viscérales vitales et des réflexes visuels (Silverthorn, 2007 ; Marieb, 2008).

e- Myélocéphale

Le myélocéphale est limité vers l'avant par le pont, et vers l'arrière, par la moelle épinière. La cavité centrale de cette structure constitue le quatrième ventricule, dont la partie supérieure est formée d'un plexus choroïde qui s'invagine dans ce ventricule, et secrète du liquide céphalorachidien (Marieb, 2008).

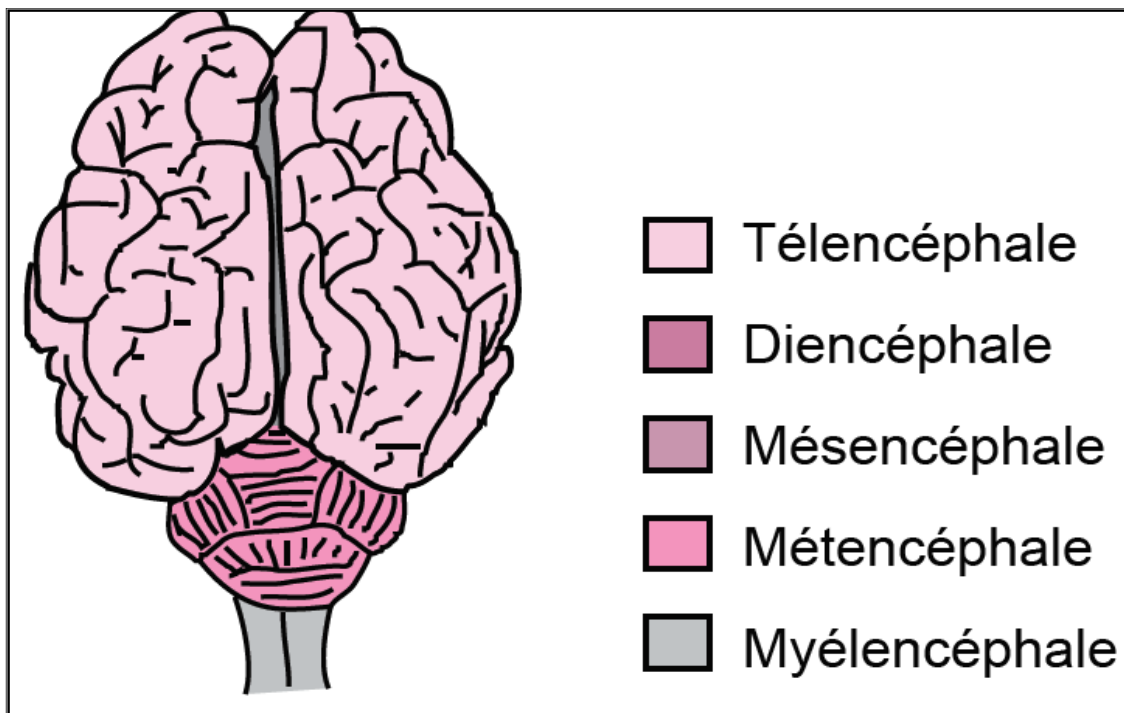


Figure 03 : Organisation de l'encéphale (Daniel *et al.*, 2013).

1-2- La moelle épinière

La moelle épinière ou moelle spinale est située dans le canal rachidien (dans la colonne vertébrale, dans le sens antéro-postérieur). Elle est subdivisée en quatre régions : cervicale, thoracique, lombaire et sacrée, et présente deux renflements, l'un au niveau cervical, le second au niveau lombaire (Daniel *et al.*, 2013).

À l'intérieur de la moelle épinière, une substance grise et de la substance blanche permettent la transmission des informations sensitives et motrices entre le nerf rachidiens et l'encéphale. Elle est constituée comme un centre nerveux autonome du fait qu'elle est capable d'analyser les informations provenant et de fournir une réponse motrice sans passer l'encéphale, dans les cas de réflexes nociceptifs (Widmaier *et al.*, 2013).

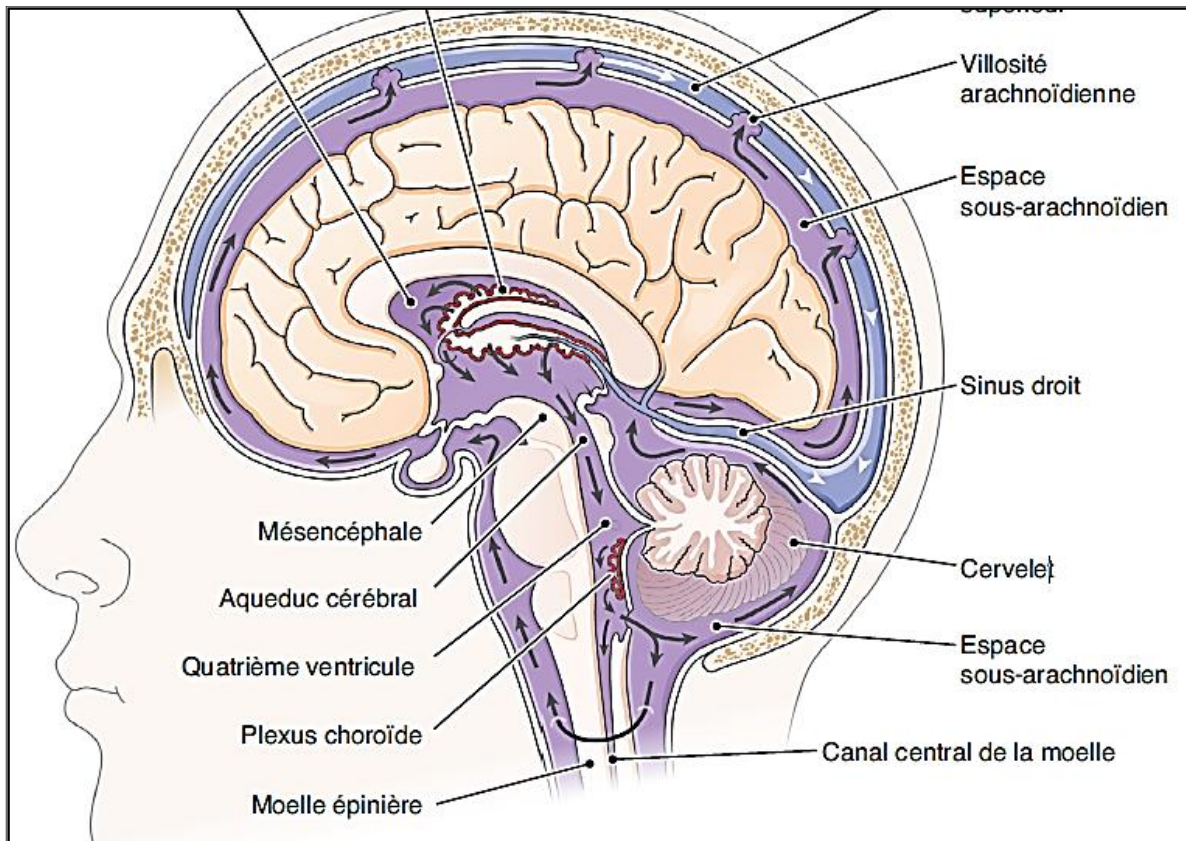


Figure 04 : Localisation de la moelle épinière et la bulbe rachidien (Daniel *et al.*, 2013).

Tableau I : Les parties du cerveau (Widmaier *et al.*, 2013).

Lobes	Localisation	Fonction
Lobe frontal	Partie antérieure de l'hémisphère	La pensée et la mémoire, contrôle des muscles, le raisonnement, la parole et le langage
Lobe pariétal	Partie moyenne du cerveau	Réception de l'information relative au toucher et à l'orientation spatiale
Lobe occipital	Partie arrière de l'hémisphère	Centre responsable de la vision
Lobe temporal	Partie inférieure de tous les lobes	Responsable de l'audition du goût, de la mémoire et du langage

1-3- Le système nerveux périphérique

Le système nerveux périphérique est la partie du système nerveux formée des ganglions et des nerfs à l'extérieur du cerveau et de la moelle épinière. Sa fonction principale est de faire circuler l'information entre les organes et le SNC. À l'inverse de ce dernier, le SNP n'est pas protégé par les os du crâne et de la colonne ; il n'est pas non plus recouvert par la barrière hémato-encéphalique qui assure l'isolation du SNC. Le SNP comprend le système nerveux somatique et le système nerveux autonome. Les nerfs crâniens font également partie du SNP, à l'exception notable du nerf optique et de la rétine qui sont une extension du diencéphale. Une des caractéristiques du SNP est la présence de cellules de Schwann qui myélinisent une grande partie des axones périphériques ; alors que dans le SNC, ce sont les oligodendrocytes qui remplissent cette fonction (**Bezanson, 2016**).

1-4- Les neurones

Cellules communicantes responsables de la propagation et du traitement de l'information. Elles sont composées de deux parties d'une forme particulière : une partie cellulaire est la zone où se trouve la substance grise, à leur extrémité il y a des petits prolongements appelés dendrites, alors que la deuxième partie est la zone prolongée qui est nommé axone (**Cailloce, 2011**).

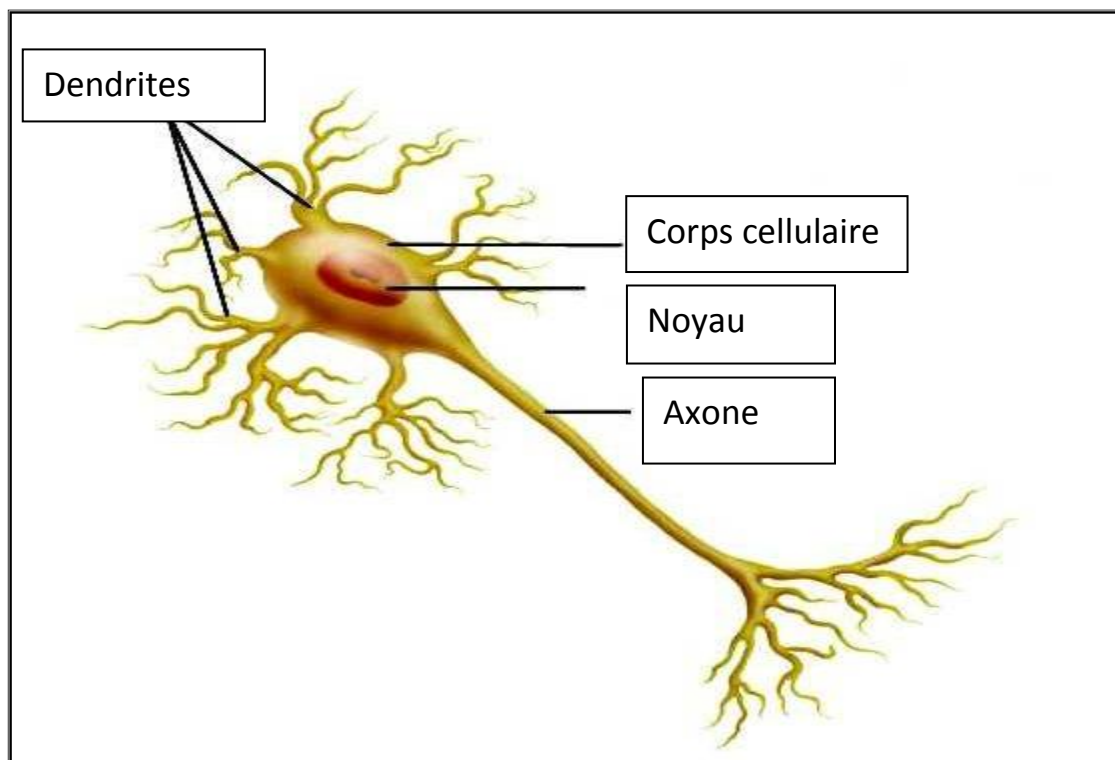


Figure 05 : Structure d'un neurone (**Cailloce, 2011**).

2- Physiologie cérébral

Le cerveau humain représente à l'âge adulte en moyenne 2% de notre poids et 20% de l'énergie consommée. Le cerveau communique avec tout l'organisme. Cette communication est assurée en grande partie par les nerfs. Les nerfs permettent la transmission très rapide de messages électriques que sont les influx nerveux. Le cerveau, tour de contrôle du corps associé à la moelle épinière, constitue le système nerveux central. Ce système est notre centre de commande et de contrôle : il interprète les informations sensorielles en provenance de l'environnement (intérieur et extérieur) et peut envoyer des réponses sous forme de commandes motrices ou autres (**Bezanson, 2016 ; Magnin, 2017**). Des fonctions comme la parole, l'interprétation des sensations ou les mouvements volontaires trouvent leur origine dans le cortex cérébral. Les neurones du cortex interprètent les messages sensitifs et élaborent les réponses appropriées au niveau de régions spécialisées dans le traitement des informations. Ces régions se retrouvent au niveau :

- Du lobe pariétal, avec les zones impliquées dans les perceptions sensorielles (goût, toucher, température, douleur),
- Du lobe temporal, avec les zones de l'audition et de l'odorat, compréhension du langage,
- Du lobe occipital, avec les centres de la vision,
- Du lobe frontal, avec le raisonnement et la planification de tâches, les émotions et la personnalité, les mouvements volontaires et la production du langage.

Des lésions de ces zones peuvent entraîner des dysfonctionnements. Par exemple, une lésion de l'aire dédiée à la production du langage supprime alors la capacité de prononcer les mots. Les personnes savent ce qu'elles veulent dire mais elles ne peuvent pas émettre les mots (**Magnin, 2017**).

Le cerveau n'a pas la capacité de stocker de l'oxygène et les réserves en glycogène sont faibles. Il est donc dépendant des apports sanguins et a besoin d'une perfusion en rapport avec ses besoins. Ainsi, le Débit Sanguin Cérébral global (DSC) est égal à environ 15% du débit cardiaque. Une diminution du DSC a des conséquences fonctionnelles voire lésionnelles. Ainsi, lorsque la perfusion devient inférieure au seuil fonctionnel, l'amplitude de l'activité électrique cérébrale corticale spontanée diminue et/ou cette activité se ralentit. Lorsque le DSC décroît davantage, l'activité électrique spontanée disparaît. Enfin, lorsque la perfusion atteint le seuil lésionnel, des lésions s'installent. Le seuil lésionnel dépend du temps pendant lequel la diminution de débit est appliquée. Le tissu cérébral dont la perfusion se situe entre le seuil fonctionnel et le seuil lésionnel correspond à la « pénombre ischémique ». Il peut soit récupérer si la circulation est rétablie soit évoluer vers la nécrose si l'ischémie persiste ou si la demande métabolique excède les apports en nutriments (**Florence, 2004**).

Chapitre II

L'accident vasculaire cérébral

1- Définition

Anciennement dénommé Accident Cérébro-Vasculaire (ACV) et populairement appelé attaque cérébrale, infarctus cérébrale ou congestion cérébrale (ou *stroke* en anglais), l'AVC est un déficit neurologique d'apparition soudaine en relation avec une lésion du parenchyme cérébrale par infarctus ou hémorragie (**Moulin et Sibon, 2003 ; Sagui, 2007**).

L'AVC est défini aujourd'hui comme étant une pathologie qui conduit à une altération de la circulation cérébrale à l'origine de l'hypoxie cérébrale. Cette atteinte se manifeste, habituellement, par un début brutal témoin d'un dysfonctionnement cérébral aigu, focalisé, d'origine vasculaire. Il existe deux types d'AVC : l'AVC ischémique (le plus fréquent) qui résulte de l'obstruction ou du rétrécissement d'une artère cérébrale entraînant une ischémie cérébrale de la zone vascularisée par cette artère, ainsi que l'AVC hémorragique qui est lié à des lésions des artères cérébrales sources d'hémorragie (**Hacke et al., 2003**). Le défaut d'apport sanguin secondaire à l'occlusion d'une artère perfusant le parenchyme cérébral, entraîne une carence en éléments nutritifs, principalement en oxygène et en glucose, ce qui est à l'œuvre de l'ischémie cérébrale. Cette situation est observée dans l'AVC ischémique. Les neurones sont très sensibles à l'hypoxie et vont très vite perdre leurs fonctions si l'ischémie persiste. Cela entraîne une souffrance cérébrale qui va se traduire par un déficit neurologique dont la localisation est fonction de la zone du cerveau atteinte (déficit moteur, troubles sensitifs, troubles sensoriels et troubles de la conscience). Le déficit neurologique est plus important lors de l'atteinte des zones les plus actives (zones éloquentes) (**Hacke et al., 2003**).

Il s'agit d'une urgence médicale qui nécessite un diagnostic et des recours aux soins dans des délais très rapides. La conduite thérapeutique qui s'en suivra dépend du type d'AVC et du délai d'arrivée dans la structure de soins (**Claire et al., 2016**).

2- Classification

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la définition de l'AVC est un déficit neurologique focal ou parfois global durant plus de 24h, pouvant conduire à la mort, sans autre cause apparente qu'une origine vasculaire (**Sagui, 2007**). L'AVC est un terme générique, peu précis, correspondant à des physiopathologies très diverses, où les traitements, le pronostic et la prévention secondaire peuvent être radicalement différents. Cette définition implique l'existence d'une lésion cérébrale secondaire à une lésion vasculaire sous-jacente. Le diagnostic est clinique, il n'est pas fondé sur l'imagerie. L'imagerie cérébrale permet de préciser nature ischémique ou hémorragique de l'AVC (**Claire et al., 2016**).

Contrairement à ce que pourrait laisser entendre le terme AVC, il ne s'agit pas d'un « accident » mais d'une complication brutale d'une maladie cardiaque ou vasculaire évoluant parfois depuis des années (Sagui, 2007). Sous le terme d'AVC est regroupé un ensemble de pathologies vasculaires cérébrales d'origine artérielle ou veineuse :

- Les accidents ischémiques (80% des cas) regroupant :
 - Transitoires : Accident Ischémique Transitoire (AIT),
 - Constitués : Infarctus Cérébraux (IC).
- Les accidents hémorragiques (20% des cas) regroupant :
 - Les Hémorragies Intra-Parenchymateuses (HIP) (15%),
 - Les Hémorragies Méningées (HM) (5%).
- Les Thrombose Veineuse Cérébrale (TVC) (rares) (Claire *et al.*, 2016).

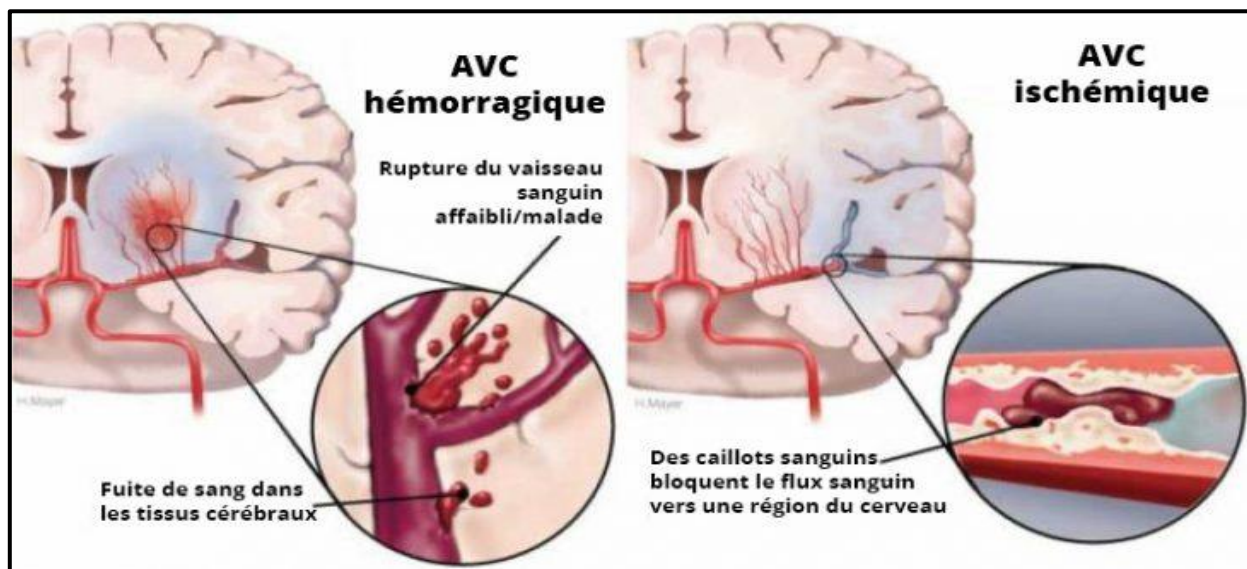


Figure 06 : Les types d'accident vasculaire cérébrale (Claire *et al.*, 2016).

2-1- Les accidents ischémiques

Se produisent lorsqu'une artère se bouche, empêche ainsi une partie du cerveau d'être irriguée. La localisation du « bouchon artériel » définit le type de troubles : paralysie soudaine d'un ou de plusieurs membres et/ou de la face, troubles visuels, vertiges, difficultés de langage ou encore des troubles de la déglutition et de la sensibilité (Urbanski *et al.*, 2017). Elles représentent 80% des cas. On distingue l'accident vasculaire ischémique transitoire qui est un épisode neurologique déficitaire de survenue brutale causé par une ischémie focale du cerveau ou de la rétine, dont les symptômes durent typiquement moins d'une heure, et qui prend fin dans l'heure, ne laissant aucune séquelle. D'autre part, dans l'accident constitué, la séquelle et le déficit persiste ; c'est ce qu'on appelle l'infarctus cérébral (Sagui, 2007 ; James *et al.*, 2016).

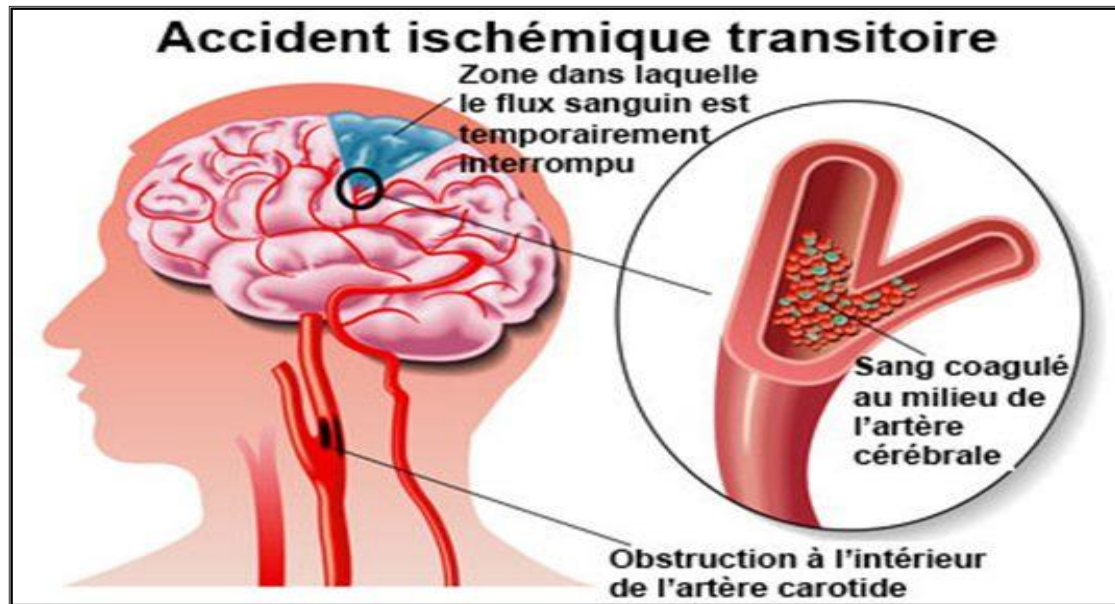


Figure 07 : accident ischémique transitoire.

2-2- Les accidents hémorragiques

Lorsqu'une artère se rompt, le sang se répand dans le cerveau, ce qui le comprime et le lèse. La cause principale est une pression artérielle élevée, mais cela peut être dû à une malformation vasculaire d'une petite artère. Le pronostic initial est moins bon que celui d'un AVC ischémique, car le risque de coma, voire de décès, est plus important. Elles regroupent les hémorragies primitivement intracérébrales (HIP) (15% des AVC) et les hémorragies cérébro-méningées (HM) (5% des AVC) (Sagui, 2007 ; Urbanski *et al.*, 2017).

3- Physiopathologie des AVC

L'AVC ischémique : il touche l'encéphale. L'existence d'un caillot en général de formation extra-crânienne (cœur ou artères vertébrales) ou plus rarement, constitué dans le vaisseau intra-crânien dont le calibre est primitivement réduit par l'athérome, obstrue brutalement la lumière de cette petite artère. Le vaisseau bouché, le flux sanguin n'est alors plus assuré avec arrêt de l'apport en oxygène et en nutriments pour les neurones. Rapidement, il se produit alors un ramollissement de la zone non irriguée avec possibilité d'hémorragie secondaire. La zone morte est rapidement entourée d'un œdème péri-lésionnel qui augmente transitoirement les troubles présentés. Secondairement, cette occlusion vasculaire est contournée par un remplacement circulatoire des autres vaisseaux de l'encéphale mais la zone neuronale abîmée ne récupérera pas totalement et ne sera pas rétablie au statut initial. Une réattribution des fonctions encéphaliques peut aussi se produire avec de nouvelles connexions inter-neuronales et un transfert partiel des fonctions (Bezanson, 2016).

L'hémorragie intra-céphalique ou sous-arachnoïdienne : trois méninges entourent le cerveau de l'intérieur vers l'extérieur : pie-mère, arachnoïde et dure-mère. La pie-mère soutiens les vaisseaux sanguins et se lie intimement à tous les reliefs des lobes cérébraux, du cervelet et de la moelle épinière. Dans le cerveau ou dans la pie-mère, le vaisseau artériel peut présenter une zone de fragilité pariétale (anévrisme, athérome). En cas de poussée tensionnelle ou de choc, le vaisseau peut se rompre entraînant une hémorragie artérielle avec une forte pression très destructrice. La rupture de paroi d'un vaisseau inclus dans la pie-mère déclenche une hémorragie entre la pie-mère et l'arachnoïde d'où le terme « hémorragie sous-arachnoïdienne ». Deux grands territoires peuvent être affectés : la zone carotidienne (encéphale dans son ensemble) vascularisée par les branches issues de la carotide interne qui irriguent la plus grande partie du cerveau et la zone vertébro-basilaire vascularisée par les vertébrales (cervelet et tronc cérébral). L'artère ophtalmique est issue de la carotide interne peu après son passage dans le crâne. Une thrombose sur cette artère entraîne des troubles visuels unilatéraux. Les lésions encéphaliques ont une traduction controlatérale : atteinte du cortex droit indique une atteinte du membre gauche par exemple (Bezanson, 2016).

4- Épidémiologie

Les AVC constituent la première cause de handicap et la troisième cause de mortalité dans les pays industrialisés. À travers le monde, ce sont 16 millions de nouveaux cas qui sont observés chaque année, responsables de 5,7 millions de décès (Strong *et al.*, 2007). Des disparités d'incidence annuelle des AVC ont été mises en évidence, celle-ci variant de 113 à 410 cas/100 000 personnes/an. Il existe un gradient décroissant nord-sud et est-ouest qui implique probablement à la fois des facteurs génétiques et environnementaux qui sont mal identifiés (Béjot *et al.*, 2009). Des incidences élevées ont également été constatées dans les pays nordiques (Danemark, Norvège). Les données d'incidence provenant de registres de population ne sont pas disponibles pour la majorité des pays d'Afrique. Néanmoins, les études épidémiologiques hospitalières font état d'une incidence globale plus faible que celle qui est observée dans les pays développés, sauf chez les sujets jeunes, et le développement économique de ces régions pourrait conduire à une forte augmentation de cette dernière dans les années à venir (Connor *et al.*, 2007).

Toutes les prévisions vont donc dans le sens d'une épidémie des AVC dans les années à venir, car la population mondiale vieillit, et ce, malgré la baisse de l'incidence des AVC depuis une cinquantaine d'années (Guehi, 2016).

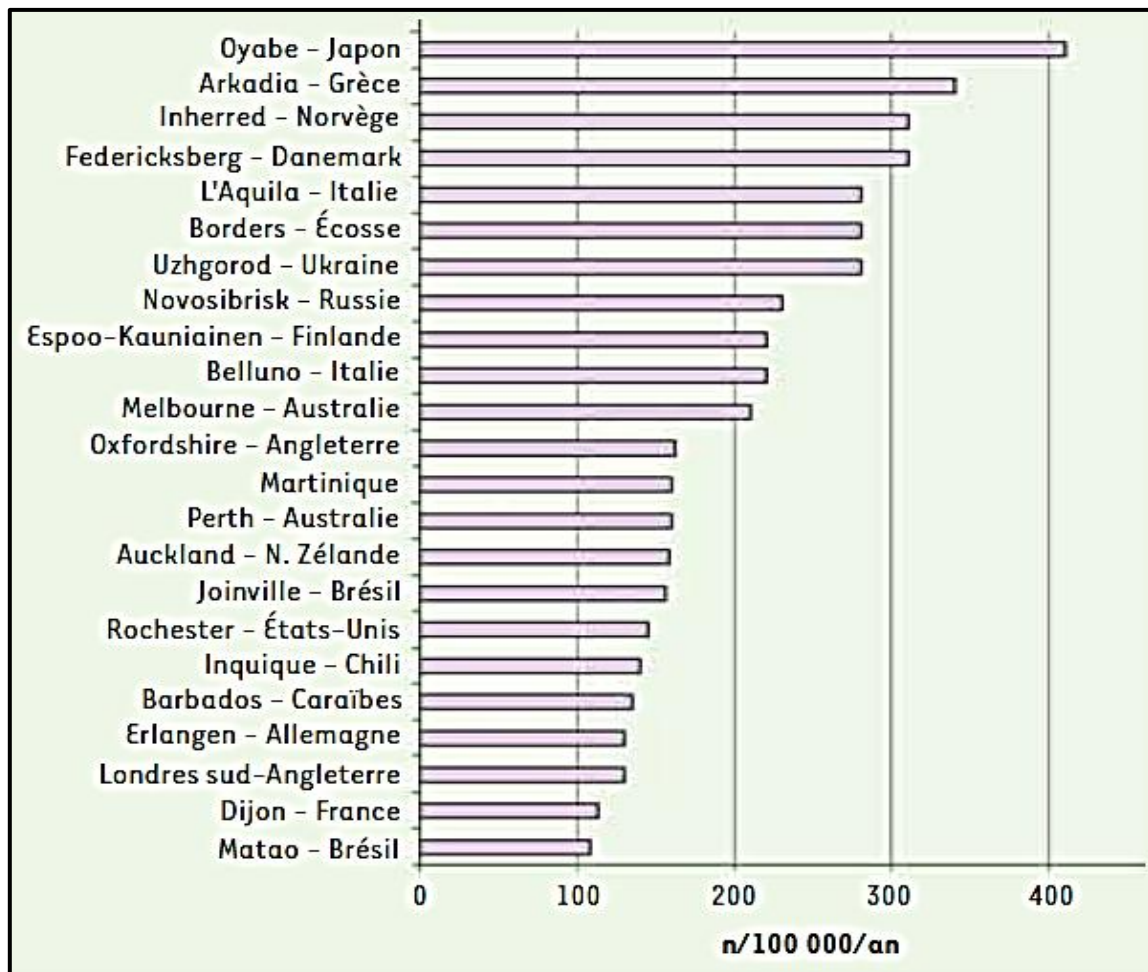


Figure 08 : Disparités internationales d'incidence annuelle des AVC (Bejot *et al.*, 2009).
Données recueillies à partir de registres de populations de 1985 à 2006.

D'après un rapport publié par l'OMS, les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de mort dans le monde soit près de 17 millions par an. La part due aux AVC est prépondérante puisqu'elle constitue la seconde cause de mortalité dans la catégorie des maladies cardiovasculaires derrière les maladies coronariennes. On estime qu'une personne est touchée par un AVC toutes les 5 secondes dans le monde ; c'est pourquoi l'OMS n'hésite pas à parler de pandémie et table sur une augmentation progressive de l'incidence des AVC dans le monde passant de 16 millions de cas en 2005 à près de 23 millions en 2030 (Béjot *et al.*, 2009).

À l'échelle mondiale, 87% des décès par AVC en 2005, quel que soit la tranche d'âge sont survenus dans les pays à moyen ou à bas revenus. Ce chiffre atteint 97% lorsqu'on considère les personnes âgées de moins de 70 ans. Ces statistiques créent un contraste entre les pays en développement et ceux développés. Dans ces derniers, tous les décès survenus par AVC sont estimés à 13% quelque que soit la tranche d'âge ; lorsqu'on ne considère que les personnes âgées de moins de 70 ans, les décès sont de l'ordre de 6% (Strong *et al.*, 2007).

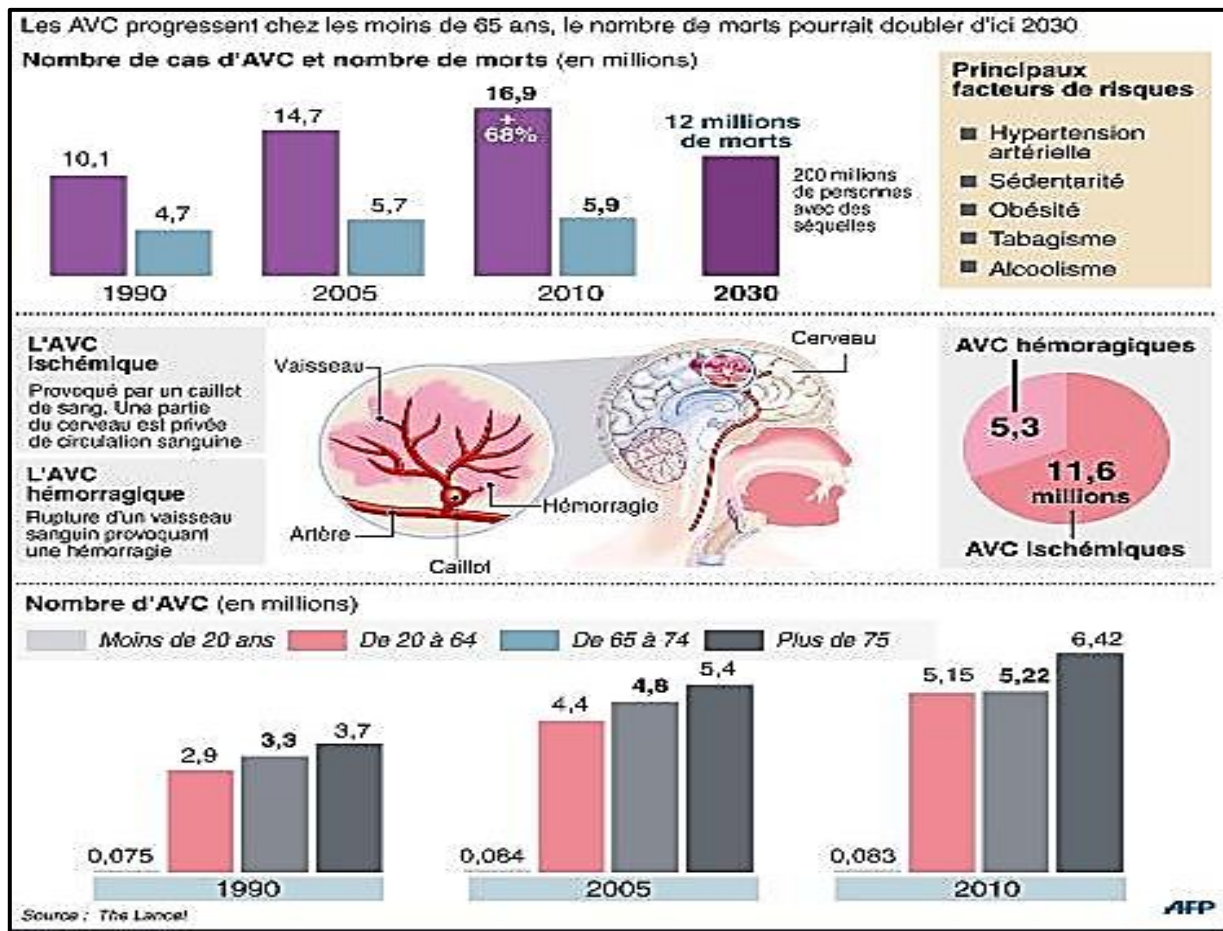


Figure 09 : l'AVC dans le monde (Bejot *et al.*, 2009).

En Algérie, le nombre de décès par AVC en 2002 a été de 16 223 devant le nombre de décès par cardiopathies (14 948) et constitue la première cause de mortalité dans le pays. La mortalité par AVC s'élève à 28 224 en 2010 avec 10 190 décès par AVC ischémique et 10 047 décès par AVC hémorragique. L'incidence des AVC ischémiques enregistrée en 2010 est de 28 224 pour une prévalence de 47 622. L'incidence des AVC hémorragiques en 2010 était de 11 189 pour une prévalence de 13 593 (Shanthi, 2011 ; Charikh, 2017).

5- Étiologie

L'AVC est favorisé par plusieurs facteurs de risque dont l'hyper-Tension Artérielle (HTA), le tabac, l'alcool et le diabète. D'autres facteurs tels que l'âge et le sexe sont aussi incriminés. Tous ces facteurs, quand ils coexistent, peuvent avoir des effets potentialisant entre eux et augmentent ainsi le risque de survenue de l'AVC. Ces facteurs ont fait l'objet de plusieurs études confirmant leur incrimination dans la survenue de l'AVC ischémique. Dans l'AVC hémorragique du sujet âgé, en dehors du traumatisme crânien ou d'une cause iatrogénique (effets secondaires des anticoagulants), le déséquilibre tensionnel demeure le principal facteur de risque (Guehi, 2016).

5-1- Les facteurs de risques modifiables

a- L'hypertension artérielle

L'HTA est l'un des principaux facteurs de risque vasculaire et près d'un tiers de la population mondiale serait affectée. Elle est définie par une élévation persistante de la pression artérielle systolique ≥ 140 mmHg ou de la pression artérielle diastolique ≥ 90 mmHg. Elle entraîne des anomalies structurales des artères qui irriguent le cerveau, le cœur, les reins et autres organes et augmente le risque d'AVC, de cardiopathie ischémique, d'artériopathie des membres inférieurs et d'insuffisance rénale chronique. Selon l'OMS, 62% des affections vasculaires cérébrales et près de la moitié des cardiopathies ischémiques sont attribuées à une pression artérielle élevée (**Chobanian *et al.*, 2003**). C'est le plus important des facteurs de risque modifiable d'infarctus et d'hématomes cérébraux, dans les deux sexes et quel que soit l'âge : il multiplie le risque d'IC par quatre et le risque d'hématome cérébral par 10. En effet, l'HTA est présente chez 40 à 80% des patients atteints d'un infarctus cérébral et chez 80% de ceux qui sont atteints d'un hématome cérébral. En prévention primaire et secondaire des AVC, l'efficacité du traitement antihypertenseur a été largement démontrée grâce à de nombreux essais cliniques et confirmée par plusieurs méta-analyses (**Munzel *et al.*, 2008**).

L'HTA est causée par la présence simultanée de plusieurs facteurs et son étiologie exacte est souvent impossible à identifier. Des facteurs hypertensifs, comme l'âge, le sexe (les hommes étant plus à risque avant 45 ans et les femmes après 65 ans), l'obésité abdominale, la sédentarité, la consommation d'alcool et une alimentation de mauvaise qualité, peuvent contribuer au développement d'une HTA (**Bolad *et al.*, 2005 ; Sacks *et al.*, 2010**).

b- Dyslipidémie

Parmi les anomalies des lipides circulants, le principal facteur de risque des maladies cardiovasculaires est l'élévation du LDL-cholestérol ; cholestérol lié aux lipoprotéines de faible densité $> 1,60$ g/L (4,1 mmol/L). Le LDL-cholestérol est corrélé positivement au risque de maladie cardiovasculaire, alors que le HDL-cholestérol a une corrélation négative, s'il est $> 0,40$ g/L (1 mmol/L). L'élévation seule des triglycérides ($> 2,0$ g/L) n'est pas un facteur de risque, mais peut le devenir lors d'association avec d'autres éléments. Le LDL-cholestérol a un rôle direct sur l'accroissement des plaques d'athérome et sur leur rupture par instabilité (**Drew *et al.*, 2012**).

L'hypercholestérolémie a un risque relatif de 3 pour les maladies coronaires, plus important que pour l'artériopathie et les AVC. L'efficacité du traitement des hypercholestérolémies a été le principal facteur de baisse de la mortalité cardiovasculaire (- 30% en 20 ans) (**Drew *et al.*, 2012**).

c- Tabac

Le rôle favorisant du tabac sur le risque d'AVC a été établi par plusieurs études qui montrent un risque relatif d'AVC de 1,51 et d'infarctus cérébral de 1,9. L'augmentation du risque est particulièrement plus marquée, avec un risque relatif plus important, chez les jeunes, les femmes et quand il existe une sténose carotidienne. En revanche, le rôle du tabac pour les accidents de type hémorragie cérébrale, hémorragie méningée, est moins clair. Le rôle du tabagisme passif a été récemment confirmé, avec un risque relatif de 1,8 chez les non-fumeurs ou les anciens fumeurs, les hommes ou femmes exposés à un environnement de fumeurs (**Lemesle-Martin et al., 2006**). Le risque d'infarctus cérébral diminue en quelques années après l'arrêt du tabac : de moitié dans les 2 à 5 ans suivant le sevrage, tout en restant supérieur à celui des non-fumeurs (**Urbanski, 2017**).

d- Alcool

Une consommation importante d'alcool augmente le risque de tous types d'AVC, qu'ils soient hémorragiques (risque relatif multiplié par six) ou ischémiques (risque relatif multiplié par trois). Cette augmentation est aussi marquée pour les infarctus d'origine cardio-embolique. La relation entre la consommation d'alcool et le risque d'HTA est constante et montre une augmentation importante du risque lorsque la consommation de ces boissons se fait régulièrement avec des quantités importantes (**Stranges et al., 2004**).

e- L'obésité

Son rôle comme facteur de risque indépendant au infarctus cérébral a été démontré et ce avec un risque relatif multiplié par deux, majoré par les facteurs de risque associés comme l'HTA, le diabète et l'hypercholestérolémie (**Lemesle-Martin et al., 2006**).

f- Pathologies

- **Diabète** : les diabètes I ou II sont tous associés à une augmentation du risque cardiovasculaire. Les complications cardiovasculaires sont plus précoces à partir de 30 ans, pour le diabète I, mais l'incidence galopante du diabète II en fait un facteur de risque très préoccupant. Son risque relatif est > 2 , provoquant surtout l'artériopathie plus que la maladie coronaire et l'AVC. Mais le diabète se complique encore, le plus souvent, de lésions micro-vasculaires (rétinopathies et néphropathies). Ce risque relatif augmente lors d'anomalies rénales. Le traitement du diabète avec un objectif d'hémoglobine glyquée (HbA1c) à 6,5% diminue l'incidence des complications cardiovasculaires (**Lemesle-Martin et al., 2006 ; Béjot et al., 2009**).

- **L'accident ischémique transitoire** : l'AIT reste un facteur de risque significativement indépendant, avec un risque moyen de survenue d'une récurrence d'AIT ou d'un infarctus cérébral de 5% dans les 48 heures, 10% dans le mois et 10% à 20% dans l'année. L'AIT associé à une sténose de la carotide supérieure a un risque de survenue d'infarctus cérébral supérieur aux AIT associés à une sténose inférieure à 70% (**Béjot et al., 2009**).
- **Inflammation et infection** : l'augmentation de la Protéine C Réactive (CRP) double le risque d'infarctus cérébral, augmente le risque de récurrence et constitue un facteur de pronostic défavorable pour les infarctus cérébraux. L'effet préventif de l'aspirine et des statines pourrait être en partie imputable à leurs propriétés anti-inflammatoires.
L'infection pourrait également jouer un rôle important, comme en témoignent les nombreuses études reliant le risque d'infarctus cérébral à une infection chronique à *Chlamydomphila pneumoniae*, et à moindre degré à *Helicobacter pylori* ou aux cytomégalovirus (**Béjot et al., 2009**).
- **Cardiopathies emboligènes** : elles se traduisent principalement par des AVC installés, parfois des AIT (20 à 25% des cas, 1^{ère} cause chez les < 45 ans).
- **Sténoses carotidiennes** : les sténoses de carotide supérieures à 70% ont un risque d'AVC annuel de 3% et le risque de récurrence s'élève dès la deuxième semaine après le premier événement (**Lemesle-Martin et al., 2006 ; Béjot et al., 2009**).

g- Contraception orale

Elle augmente le risque par 4 si elle est fortement dosée en estrogène, et par 2 en cas de dosage plus faible. Le risque est augmenté chez les fumeuses sous contraceptifs et il diminue lors avec l'arrêt de la contraception (**Benabadji-Chiali, 2016**).

h- Facteurs thrombogéniques

L'augmentation plasmatique de l'homocystéine constitue un facteur de risque d'accidents vasculaire, artériels et veineux. Le seuil au-delà duquel on définit l'hyper-homocystéinémie est variable suivant les laboratoires, le sexe et l'âge des patients, de 12 à 30 $\mu\text{mol/l}$. La majorité des études démontre que le risque relatif de développer un accident ischémique grave dans les populations dont la concentration plasmatique de fibrinogène au-delà de seuil normale est entre 2 à 4 fois celui des populations dont la concentration de fibrogène inférieur. L'association des taux de CRP avec la maladie vasculaire ischémique est largement dépendante des marqueurs de risque traditionnels et d'autres de l'inflammation (**Solère, 2010**).

5-2- Les facteurs de risques non modifiables

a- Age

C'est le facteur de risque non modifiable le plus important. Après 55 ans, pour chaque tranche d'âge de 10 ans, les taux d'AVC sont multipliés par 2 à la fois chez l'homme et la femme. Une personne âgée de plus de 85 ans a 4 fois plus risque que la population générale d'être atteinte par un AVC (**Béjot *et al.*, 2009**).

b- Le sexe

Le sexe masculin n'est pas un facteur de risque majeur d'infarctus cérébral ou d'AIT. Le taux d'incidence des IC est un peu plus élevé chez l'homme dans les tranches d'âge de moins de 75 ans, mais la tendance s'inverse ensuite. Les femmes ayant une espérance de vie plus longue que celle des hommes, le nombre absolu d'IC et d'AIT est plus important chez elles que chez les hommes. Il est toutefois admis que le sexe masculin est associé à un risque accru d'hémorragie cérébrale alors que l'hémorragie sous arachnoïdienne est plus fréquente chez la femme (**Goldstein *et al.*, 2011**).

Il existe des différences liées au sexe dans la prise en charge et les réponses aux traitements. Certaines causes non spécifiques, notamment la migraine, sont plus fréquents chez la femme. Autre facteurs qui influencent l'AVC chez la femme : la grossesse, contraception orale, traitement hormonal substitutif de la ménopause (**Béjot *et al.*, 2009**).

c- Facteurs génétiques et ethniques

Un antécédent familial d'AVC constitue un facteur d'AVC rendant les personnes dans ce cas de figure, 4 fois plus susceptibles de faire un AVC que les autres. D'une manière générale, ces antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires ayant touché un ou plusieurs parents au premier degré sont un facteur de risque. Ils sont d'autant plus importants que l'âge de survenue des événements a été précoce dans la famille. Ils reflètent cependant à la fois une susceptibilité génétique et les habitudes de vie familiale (alimentaire par exemple). (**Mvundura *et al.*, 2010**). Le rôle des facteurs génétiques reste encore difficile à établir aujourd'hui.

Du point de vue origine ethnique, plus que les autres, les sujets afro-américain ont un risque accru d'AVC. Aux USA, le risque d'AVC est deux fois plus élevé chez cette ethnie avec une incidence ajustée sur l'âge de 6,6 pour 1000 chez les hommes afro- américain et de 3,6 pour 1000 chez les hommes de race Caucasienne (**Goldstein *et al.*, 2011**).

Chez les femmes afro-américaines, cette incidence est de 4,9 pour 1000 contre 2,3 pour 1000 chez les femmes de race caucasiennes. De même, les Hispano-américains ont deux fois plus de risque d'IC ou d'HC que les non Hispaniques (**Goldstein et al., 2011**).

Ces deux ethnies (Afro- et Hispano-Américains) ont d'une manière globale une incidence plus élevée quel que soit le type d'AVC et une mortalité plus élevée que les Caucasiens. Ceci s'est confirmé dans une étude à grande échelle de l'ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) où les afro-américains avaient une incidence, tout type d'AVC confondus, de 38% supérieure à celle des Caucasiens (**Goldstein et al., 2011**). Cependant, il est important de mettre en exergue que le rôle des facteurs raciaux est difficile à séparer de celui des facteurs socio- économiques et culturels pouvant être à l'origine des différences constatées (**Cossi et al., 2012**).

6- Aspects cliniques et biologiques

Les manifestations cliniques des AVC apparaissent de façon soudaine et s'installent en quelques secondes, parfois sans aucune douleur mais marqués par un déficit immédiatement majeur. Elle dépend du type, de la taille, de l'hémisphère atteint et de la topographie de la lésion causale. Les symptômes sont déficitaires, c'est-à-dire traduisent une perte de fonction cérébrale. Ils sont le plus souvent moteurs et phasiques, et par définition brutaux. Les présentations les plus fréquentes sont :

- Parésie, paralysie, hypo ou anesthésie, ataxie ou apraxie d'un membre ou d'un hémicorps,
- Déficit visuel d'un ou des 2 yeux, ou amputation du champ visuel,
- Aphasie, dysarthrie,
- Trouble de la marche ou de l'équilibre,
- Trouble de la vigilance ou de la conscience, confusion, agitation,
- Vertige, diplopie, nausée, céphalée.

Il est à signaler qu'un infarctus cérébral, en cas de lésion volumineuse, se traduira en dehors du déficit focal par un tableau d'hypertension intracrânienne.

Chez la personne âgée de plus de 80 ans, la particularité de l'AVC est une fréquence plus élevée des troubles de vigilance, de la confusion, de la paralysie totale, de l'aphasie, ainsi que des troubles sphinctériens et des troubles de déglutition. La céphalée, symptôme plus fréquent en cas d'AVCH (64,5% contre 32% en cas d'AVCI), quasi constant chez le jeune adulte et l'adulte, est moins fréquente chez la personne âgée (**Carnaby et al., 2006**).

7- Traitements

- **Traitements à la phase aiguë** : ils visent à éviter les complications de l'AVC, c'est à-dire l'aggravation des déficits neurologiques (sensitifs, moteurs, etc.), les infections (respiratoires, urinaires, etc.), les complications cardiaques, l'épilepsie, l'alitement prolongé et la décompensation d'une maladie préexistante. Les facteurs de mauvais pronostic sont : la fièvre, l'hyperglycémie, l'hypertension artérielle, le manque d'oxygène, la déshydratation et les troubles de la conscience.
- **Traitement de l'AVC ischémique** : il consiste à dissoudre le caillot par un médicament fluidifiant le sang. C'est ce qu'on appelle la thrombolyse. Ce traitement augmente de 30% le nombre de patients guéris ou ne présentant que des séquelles minimales. Il doit être administré dans les 6 heures suivant l'apparition des premiers symptômes. Cependant, du fait de ce délai, peu de patients en bénéficient. La thrombolyse comporte néanmoins un risque d'hémorragie cérébrale (transformation secondairement hémorragique).
- **Traitement de l'AVC hémorragique** : il dépend de la cause de l'hématome, de sa localisation et de sa taille. Lors de certains hématomes intracérébraux, l'évacuation de l'hématome sera nécessaire. Lors de la rupture d'un anévrisme artériel ou d'une malformation artério-veineuse, le traitement consistera soit à colmater la brèche faite dans la paroi des vaisseaux en injectant un produit stoppant le saignement, c'est ce qu'on appelle l'embolisation, soit à mettre un clip chirurgical (une sorte de petites agrafes) pour refermer le sac formé par l'anévrisme (**Urbanski et al., 2017**).
- **Traitements à plus long terme** : ils visent à prévenir les récurrences et à redonner une autonomie maximale aux patients. Dans le cas des AVC ischémiques, un traitement par des antiagrégants plaquettaires voire par des anticoagulants est nécessaire. Pour tous les AVC (ischémiques et hémorragiques), un traitement antihypertenseur est souvent indispensable. Dans tous les cas, il est nécessaire de contrôler le maximum de facteurs de risque cardiovasculaire. La rééducation est une étape essentielle et efficace dans la prise en charge des complications de l'AVC. Elle doit débuter le plus tôt possible, dès la première semaine après l'AVC, et se poursuivre à distance, y compris après le retour à domicile. Après un AVC, il existe une certaine régression spontanée des difficultés grâce à la capacité (plasticité) du cerveau à se réorganiser. Le degré de récupération est imprévisible mais débute classiquement par une phase de progrès très rapides qui dure de quelques jours à 3 mois après l'AVC puis entre dans une phase de progrès plus lente (**Urbanski et al., 2017**).

8- Prévention

Elle repose avant tout sur le dépistage et le traitement des facteurs de risque cardio-vasculaires. Elle est dite « primaire » lorsqu'elle est faite avant l'AVC et « secondaire » lorsqu'elle est pratiquée après la survenue de l'AVC.

- **La prévention primaire :** le facteur de risque le plus déterminant est le niveau de la pression artérielle. Elle doit être inférieure à 140/90 mmHg et même 130/80 mmHg en cas de diabète associé. Elle doit être mesurée au repos, allongé, aux deux bras et à deux reprises. Il faudra réduire sa consommation de sel et avoir une activité physique permettant de réguler la tension artérielle. Le tabac devra être arrêté, à l'aide de traitements substitutifs de la nicotine si besoin. Arrêter le tabac permet, en effet, de diminuer considérablement le risque d'AVC au cours des deux prochaines années. Après 5 ans de sevrage, le risque de présenter un AVC est équivalent à celui d'une personne n'ayant jamais fumé. Le diabète doit être contrôlé et bénéficier d'un traitement ou d'un régime alimentaire adapté. Un suivi par un diabétologue est indispensable pour bien prendre en charge cette maladie chronique. L'excès de cholestérol peut être contrôlé et bénéficié d'un traitement par des statines. Il faut vérifier le taux de cholestérol sanguin selon les indications de son médecin et prendre ses traitements selon la prescription. La consommation de graisses (charcuterie, beurre, etc.) doit être réduite ce qui aide également à maîtriser le taux de cholestérol. Les toxiques (alcool, cannabis, etc.) doivent être stoppés. La surcharge pondérale pourra être diminuée grâce à un régime alimentaire et la pratique d'une activité physique adaptée. La sédentarité est un facteur de vieillissement prématuré des artères, une activité physique quotidienne est un facteur de protection cardiovasculaire (**Hack et al., 2000 ; Claire et al., 2003 ; Urbanski et al., 2017**).
- **La prévention secondaire :** même après la survenue d'un AVC, il importe de continuer à contrôler et à traiter les facteurs de risque vasculaire (comme dans la prévention primaire). Il faut rechercher et traiter les dysfonctionnements cardiaques pouvant être à l'origine d'un AVC. La découverte éventuelle d'un infarctus du myocarde ou d'un trouble du rythme cardiaque nécessite un traitement. Les traitements chirurgicaux des rétrécissements (sténose) des artères ou des malformations vasculaires permettent également de diminuer le risque de récurrence d'un AVC. D'autres risques sont également à dépister et à traiter, comme la dépression, le déclin cognitif et les crises d'épilepsie qui peuvent survenir au niveau de la cicatrice laissée par l'AVC dans le cerveau. Des traitements souvent simples permettent de bien contrôler ces risques (**Claire et al., 2003 ; Urbanski et al., 2017**).

Chapitre III

Génétique de l'accident vasculaire cérébral

1- La génétique des AVC

Les AVC peuvent résulter d'altérations de parties diverses du système cardiovasculaire, incluant les grosses et petites artères, le cœur et le système veineux. Les chercheurs ont identifié des facteurs de risque génétiques impliqués dans chacun de ces mécanismes. Ils ont démontré que certains facteurs de risque génétiques concourent à des sous-types spécifiques d'AVC et d'autres à la prédisposition aux maladies cardio-vasculaires de façon plus globale. Ils ont trouvé des variants génétiques communs conduisant à des AVC ischémiques et hémorragiques, alors que ceux-ci étaient jusqu'ici attribués à des mécanismes opposés (**Rao et al., 2009**).

Il est aujourd'hui largement admis que les AVC font partie des maladies à hérédité complexe où la corrélation entre génotype et phénotype n'est pas facile à déterminer. Celle-ci n'est pas directe et n'obéit pas toujours aux lois de Mendel classiques. Pour la plupart des cas, ce dysfonctionnement est dû à la présence de gènes dits de "susceptibilité" qui ne sont ni indispensables ni suffisants pour causer l'AVC. Celui-ci n'apparaît que lorsqu'un "seuil de susceptibilité" est franchi, qui pour être atteint nécessite l'adjonction de plusieurs facteurs de risque (**Antonarakis et al., 2010**).

L'existence de formes familiales d'AVC est connue depuis de longues années avec des mécanismes variables : à titre d'exemple, le gène de l'*ApoE4* favorise l'athérome ; certains facteurs de risque ont un déterminisme génétique. Le risque d'AVC serait plus élevé chez les hommes dont les mères sont décédées d'un AVC et chez les femmes qui ont un antécédent familial d'AVC. À partir d'études menées sur un groupe ethnique particulier, les taux d'incidence sont multipliés par 2,4 chez les Noirs et par 1,6 chez les Hispaniques, par rapport aux Blancs. Ces résultats, confortés par l'incidence élevée des AVC constatés chez les Chinois et les Japonais, pourraient suggérer un rôle important joué par les facteurs ethniques (**Lemesle-Martin et al., 2006**).

Génétiquement parlant, les maladies cérébro-vasculaires arborent une grande diversité de formes. De manière schématique on peut distinguer deux présentations :

- **Les formes monogéniques (Mendéliennes) :** les plus rares, ont un impact génétique très fort avec des mutations causales de ces affections. L'identification de ces gènes revêt une importance capitale pour le diagnostic, l'information et le conseil génétique des patients et des familles, la compréhension des mécanismes physiopathologiques et l'identification de cibles thérapeutiques pour ces affections mais aussi pour les formes communes.
- **Formes polygéniques (multifactorielles) :** de très loin les plus fréquentes. Elles sont dues à la présence de facteurs de susceptibilité moléculaires multiples en interaction avec des facteurs environnementaux. L'identification de ces gènes et leurs variants est importante pour la compréhension des mécanismes physiopathologiques, ainsi que la mise en place d'une stratégie de prévention adéquate (**Lemesle-Martin et al., 2006; Tournier, 2015**).

Les formes mendéliennes d'AVC sont regroupées sous l'appellation générique de « vasculopathies cérébrales mendéliennes ». C'est un groupe d'entités pathogènes très hétéroclite, en pleine expansion, dont l'âge de début se situe entre 0 et 80 ans, et qui arborent une très grande diversité clinique. Les manifestations cliniques sont très variées et incluent des : épilepsie, AVC ischémiques et/ou hémorragiques, démence vasculaire et parfois des signes associés extra-neurologiques (oculaires, rénaux, cutanés et/ou digestifs) (**Lemesle-Martin et al., 2006**). Ces maladies touchent des petites artères cérébrales avec des dysplasies vasculaires cérébrales capillaires, veineuses et/ou artérielles. Les modes de transmission sont très variés avec parfois plusieurs modes de transmission possibles. Les mieux caractérisés sont ceux responsables deux types d'entités pathologiques :

- **Maladies des petites artères :** les angiopathies amyloïdes autosomiques dominantes (*APP, GSN, TTR, BRI*), le syndrome CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Leukoencephalopathy and Subcortical Infarcts) : une maladie autosomique dominante avec mutation de *NOTCH3*, le syndrome HERNS (Hereditary Endotheliopathy Retinopathy Nephropathy Stroke) avec mutation du gène *TREX1*, le syndrome CARASIL : maladie autosomique récessive très rare décrite au Japon avec mutation du gène *HTRA1*, les collagénopathies autosomiques dominantes avec des mutations de *COL4A1* et *COL4A2*. D'autres maladies des petites artères dont les gènes sont inconnus : les syndromes PADMAL (Pontine Leukoencephalopathy) et LCC (Leukoencephalopathy Calcifications Cysts).
- **Dysplasies vasculaires cérébrales :** incluant les angiomes caverneux ; une forme autosomique dominante avec implication de 3 gènes (*CCM1, CCM2* et *CCM3*), la maladie et syndromes de moya-moya avec plusieurs gènes impliqués, des formes très rares d'anévrismes cérébraux autosomiques dominantes (gènes impliqués non encore identifiés), des hémorragies cérébrales et des mutations des gènes codant pour des protéines de jonction (occludine, *JAM3*), la maladie d'Aicardi-Goutières avec mutation du gène *TREX* et la sous-unités *RNAseH2*, la maladie de Coats avec mutation du gène *CTCI* (**Tournier, 2015**).

2- Gènes candidats

Même si plusieurs maladies vasculaires cérébrales génétiques à transmission mendélienne ont été caractérisées, dans la très grande majorité des cas, l'AVC ne s'intègre pas dans le cadre d'une maladie génétique Mendélienne. Le spectre allélique des AVC comprend un mélange complexe de variants communs et rares qui, conjointement, dessinent les contours de son héritabilité génétique (**Tonk et Haan, 2007**).

Déchiffrer cette base génétique des AVC est important et contribuera à la prédiction de la maladie dans les familles atteintes. Également, une fois les gènes de susceptibilité identifiés, de nouvelles voies de la maladie pourraient être impliqués ce qui nous orientera vers de nouvelles cibles pour le traitement préventif (Tonk et Haan, 2007 ; Rao *et al.*, 2009). Un nombre considérable d'études a été mené dans ce sens (voir tableau ci-dessous) avec des résultats assez disparates.

Tableau II : Facteurs génétiques prospectés comme étant associés aux AVC (Bersano *et al.*, 2008).

Type of factor	Factor	Gene	Polymorphisms	Association	
Coagulation system	Factor V Leiden	F5	c.1691G>A	Possible	
	Prothrombin Fibrinogen	F2	c.4070A>G	Uncertain	
		FGA	c.20210G>A	Possible	
	Factor VII	F7	FGA	c.4266A>G	Uncertain
			FGB	c.148C>T	Not demonstrated
				c.455G>A	Not demonstrated
	Factor XIII	F13A1		A1/A2	Not demonstrated
			c.10976G>A	Not demonstrated	
			c.323_324insCCTATATCT	Not demonstrated	
			c.402G>A	Not demonstrated	
Von Willebrand factor	VWF		c.401G>T	Not demonstrated	
			c.143G>T	Not demonstrated	
			p.Pro564Leu	Not demonstrated	
Fibrinolytic system	Factor XII Plasminogen activator inhibitor 1	F12 SERPINE1	Sma I	Uncertain	
				c.1423C>T	Not demonstrated
				c.1793C>G	Not demonstrated
Platelet receptor	GpIb-IIIa complex	ITGB3	c.46C>T	Uncertain	
				c.675_676delinsG	Possible
				c.1053G>T	Not demonstrated
				GPIIa PLA2	Not demonstrated
Renin-angiotensin-aldosterone system	ACE	ACE	GPIIa c.1691G>A	Not demonstrated	
				GPIIb HPA-3	Not demonstrated
				GPIIb p.Ile843Ser	Not demonstrated
				GPIa c.807C>T	Not demonstrated
				GPIa c.873G>A	Not demonstrated
Homocysteine and eNOS metabolism	Angiotensinogen	AGT	HPA2 c.3550C>T	Possible	
				VNTR	Not demonstrated
Lipoprotein metabolism	eNOS	NOS3	GPIb (-5) T/C Kozak	Possible	
				g.11417_11704del287	Possible
				p.Met174Thr	Not demonstrated
				p.Met235Thr	Not demonstrated
				g.3726_3834insGAAGTCTAGACCTGCTGCGGGGGTGAG	Uncertain
				c.894G>T	Uncertain
Linkage-association studies	Hcy	MTHFR	c.786T>C	Uncertain	
				MTHFR c.677C>T	Possible
				MTHFR c.1298A>C	Not demonstrated
				CBS c.844_845ins68	Not demonstrated
				CBS c.833T>C	Not demonstrated
				MTR c.275A>G	Not demonstrated
				ε2, ε3, ε4	Possible
Linkage-association studies	APOE	APO ε2, ε3, ε4	p.Cys112Arg	Not demonstrated	
				p.Arg158Cys	Not demonstrated
				S447X	Not demonstrated
				p.Asp9Asn	Not demonstrated
Linkage-association studies	LPL	LPL	c.1127A>G	Not demonstrated	
				c.93C>T	Not demonstrated
				p.Gln192Arg	Uncertain
Linkage-association studies	PON1	PON1	p.Leu55Met	Uncertain	
				c.107C>T	Uncertain
				SNP 39-44-56-83-87-89	Uncertain
Linkage-association studies	5-lipoxygenase-activating-protein	ALOX5AP	HAPA	Uncertain	
				SG13S106- SG13S89	Uncertain

Parmi les études les plus prometteuses ayant été menées sur cette thématique, deux méritent d'être signalées :

- Des chercheurs américains ont comparé l'ADN de 1 544 personnes ayant été victimes d'un AVC (1164 ischémies, 380 hémorragies) avec le génome de 18 058 autres personnes n'ayant jamais eu d'AVC. Cela leur a permis de mettre en évidence deux modifications génétiques sur le chromosome 12 au niveau du gène *NINJ2* associées à un taux accru d'accident vasculaire. Ainsi, chaque copie de cette modification génétique augmente le risque d'accident cérébral ischémique d'environ 30%. Le gène *NINJ2* est impliqué dans les mécanismes d'adhésion moléculaires au niveau des cellules cérébrales. L'altération de ce gène contribuerait à une fragilité accrue des neurones cérébraux (**Mackay *et al.*, 2011**).
- Une étude génétique à grande échelle menée par un consortium international, étudiant 520 000 individus du monde entier (européens, nord- et sud-américains, asiatiques, africains et australiens) dont 67 000 ont eu un AVC, a été entreprise en 2018. Parmi les millions de variants génétiques analysés, 32 régions génomiques indépendantes ont été associées au risque d'AVC et 22 nouveaux facteurs de risque génétiques ont été identifiés. Les deux tiers de ces facteurs de risque génétiques étaient encore inconnus jusqu'ici. Ce type d'étude permet des avancées importantes sur la compréhension de la biologie et des mécanismes responsables des AVC. Elle démontre également le potentiel de la génétique pour l'identification de cibles médicamenteuses pour le traitement des AVC. De plus, en explorant plus en détail les régions génomiques repérées dans l'étude comme étant associées aux AVC, les chercheurs ont remarqué que plusieurs d'entre elles se recoupent avec des régions génomiques déjà impliquées dans la susceptibilité à d'autres pathologies vasculaires telles que la fibrillation auriculaire, la maladie coronarienne, la thrombose veineuse, ou aux facteurs de risque vasculaires, en particulier l'hypertension artérielle (**Malik *et al.*, 2018**).

Ces découvertes génétiques permettront à l'avenir de mettre en évidence plusieurs voies biologiques nouvelles impliquées dans la genèse des AVC. Cela représente un premier pas vers la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques et le développement de traitements personnalisés pour cette maladie complexe.

3- Le polymorphisme du gène ACE

3-1- L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA)

L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) est une métalloprotéine à zinc : la di-peptidyl-carboxypeptidase, ubiquitaire, mais largement distribuée sur la surface des cellules endothéliales et épithéliales. Elle transforme l'angiotensine I (décapeptide inactif) en angiotensine II (décapeptide physiologiquement actif), puissant vasoconstricteur, mais à durée de vie brève. L'ECA n'est pas spécifique et clive un certain nombre d'autres peptides comme la bradykinine, agent vasodilatateur qu'elle inactive (Muthu *et al.*, 2012).

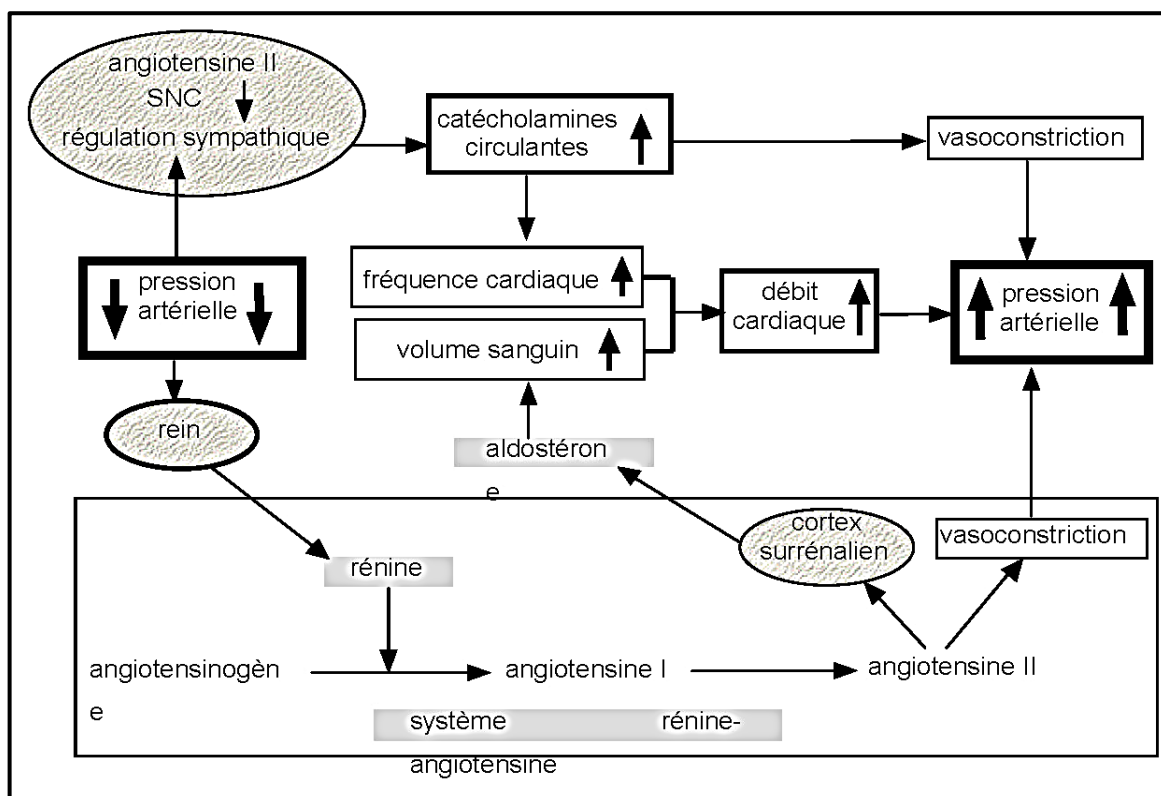


Figure 10 : Mise en jeu de l'angiotensine II lors d'une chute de la pression artérielle (Faure, 2005).

L'ECA est un élément clef du Système Rénine Angiotensine (SRA), impliquée dans le maintien de la pression artérielle, l'équilibre hydrominéral par différents mécanismes tels que la vasoconstriction, ce qui renforce son rôle potentiel dans le tonus vasculaire, et aussi démontre l'efficacité des inhibiteurs de l'ECA dans le traitement de l'HTA (Tiret *et al.*, 1992). Il intervient aussi dans la libération de l'aldostérone suite à une rétention du sodium et de l'eau, la régulation de l'équilibre sanguin intra-rénal, la stimulation de la soif et la libération de la vasopressine et des catécholamines (Sayed-Tabatabaei *et al.*, 2006).

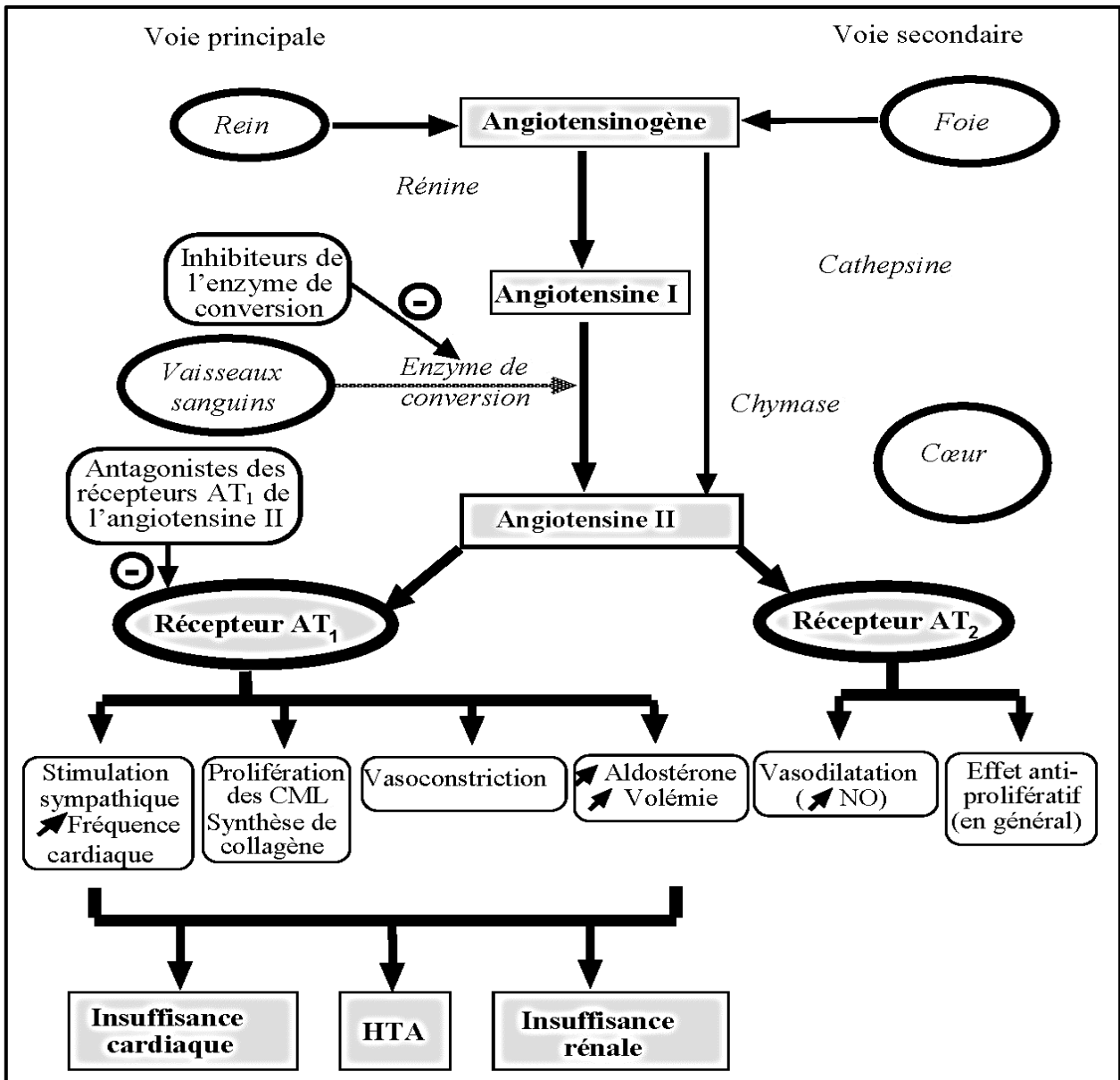


Figure 11 : Voies de synthèse et effets physiopathologiques de l'angiotensine II ; place de l'ECA (Faure, 2005).

L'angiotensine II est l'effecteur central du SRA. Le rôle physiologique de ce peptide dans les régulations de l'homéostasie hydro-sodée, la fonction rénale et la pression artérielle est bien illustré. En réponse à une chute de pression artérielle, la fabrication par réaction enzymatique dans la circulation sanguine d'angiotensine II, puissant vasoconstricteur, emmène à une élévation des résistances périphériques ainsi qu'une renforcement de la réabsorption du sodium directement et par l'intermédiaire de l'aldostérone dont elle stimule la sécrétion par le cortex surrénalien, ce qui a pour effet de rétablir la pression artérielle à des seuils de normalité. L'angiotensine II provoque aussi une vasoconstriction par excitation centrale du système sympathique et libération de noradrénaline, ce qui consolide encore l'effet immédiat sur les artéioles (Faure, 2005).

L'angiotensine II, en plus de réguler la pression artérielle, a des fonctions autocrines et paracrines dans de nombreux organes et tissus (cœur, rein et cerveau) où elle est localement produite. L'angiotensine II stimule la synthèse de molécules d'adhésion aux leucocytes, de cytokines inflammatoires et accroît le stress oxydant, responsable du déséquilibre de la balance endothéliale entre le monoxyde d'azote (NO) et les radicaux libres. Réciproquement, les cellules inflammatoires produisant des enzymes telles que l'ECA, favorisent un accroissement de la production locale d'angiotensine II dans la paroi vasculaire. L'angiotensine II agit aussi comme un facteur de croissance pour les cellules musculaires lisses vasculaires et elle induit la néo-angiogenèse (**Faure, 2005**).

Les multiples fonctions de ce peptide laissent supposer l'implication des variations de son taux, sous la dépendance de l'activité de plusieurs enzymes telle que l'ECA, dans plusieurs mécanismes physiopathologiques.

3-2- Le gène *ACE*

Le gène *ACE* humain est localisé sur le bras long du chromosome 17 en position 17q23. Il est composé de 21 kilobases (kb) de long et comprend 26 exons et 25 introns. Ce gène code pour deux isoformes de l'*ACE* : une forme somatique (sACE), avec une masse moléculaire de 170 kDa, qui est exprimée dans les tissus somatiques ; et une forme testiculaire (tACE) également appelée forme germinale (gACE), avec une masse moléculaire plus faible de 100 kDa, exprimée dans des cellules germinales et testiculaires (**Saqer et al., 2016**).

La transcription des deux types d'ECA est régulée par des promoteurs génétiques spécifiques et distincts, localisés sur le même gène. Elle donne lieu à une ECA somatique en utilisant les exons 1 à 26 sauf l'exon 13, et par épissage alternatif à une ECA testiculaire, utilisant les exons 13 à 26. L'ECA somatique constitue l'iso-enzyme la plus abondante et se retrouve sous une forme soit liée aux membranes cellulaires (cellules de l'endothélium vasculaire, de l'épithélium rénale, ainsi que les cellules de Leydig), soit soluble et en libre circulation dans le plasma. L'ECA est ancrée à la membrane de nombreux types cellulaires, en particulier celle des cellules endothéliales vasculaires. Elle est également retrouvée sous forme circulante (**Sayed-Tabatabaei et al., 2006**).

Les taux circulants de cette enzyme et son activité sont très stables chez un même individu mais varient fortement entre individus. Il a été démontré que le taux d'ECA était génétiquement déterminé et particulièrement sous le contrôle d'un seul gène : *ACE*. En effet, 50% de la variabilité interindividuelle de l'ECA plasmatique serait expliquée par un effet génétique majeur (**Rigat et al., 1992**).

Le clonage du gène *ACE* en 1988 a permis d'identifier un polymorphisme d'insertion/délétion (*ACE I/D*), dont les allèles avaient une fréquence à peu près semblable et qui s'est avéré fortement lié au taux circulant d'ECA. Ce polymorphisme insertion/délétion correspond à la présence (insertion-I) ou à l'absence (délétion-D) d'une séquence Alu de 287 pb dans l'intron 16 du gène (Rigat *et al.*, 1990). Dans la mesure où ce polymorphisme intervient dans une séquence intronique, la façon dont il peut influencer la biosynthèse de l'ECA reste inconnue jusqu'à jour. Il a été proposé que ce polymorphisme pourrait être en déséquilibre de liaison avec un locus, situé à proximité, et fortement impliqué dans la régulation du niveau d'ECA. Mais ce locus n'a pas encore été identifié (Tchelougou, 2013).

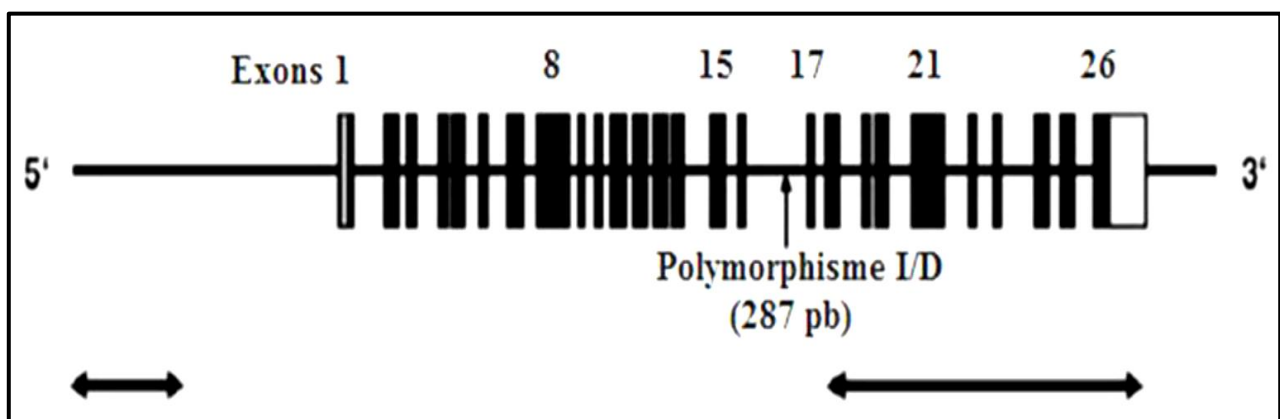


Figure 12 : Structure du gène *ACE* (Tchelougou, 2013).

Dans la première étude d'association portant sur 80 sujets, le taux des homozygotes pour l'insertion (II), des hétérozygotes (ID) et des homozygotes pour la délétion (DD) étaient respectivement de 299, 393 et 494 $\mu\text{g/l}$, la différence entre les trois génotypes était statistiquement très significative. Ce polymorphisme du gène *ACE* avait donc un effet codominant fort sur le taux circulant de l'enzyme où les homozygotes DD et II ont respectivement les niveaux d'ECA les plus élevés et les plus bas, alors que les hétérozygotes ID ont un niveau intermédiaire. Par la suite, il a été démontré que ce polymorphisme expliquerait entre 30 et 40% de la variabilité de la concentration plasmatique de l'ECA (Cambien *et al.*, 1992).

Il est important de signaler que, jusqu'à ce jour, 5 autres polymorphismes majeurs du gène *ACE*, situés sur des régions variables, ont été mis en évidence : T93C, T237C, A240T, C4656T et T5491C. L'effet de ces polymorphismes n'a pas encore été clairement précisé. Les effets fonctionnels ainsi que leur relation à d'éventuelles pathologies est en cours d'étude. Ces polymorphismes n'ont été incriminés, avec une association très significative, que dans la Dysgénésie Tubulaire Rénale (DTR) (OMIM, 2019).

Partie pratique

Patients et méthodes

1- Étude statistique

Il s'agit d'une étude statistique de type descriptive, rétrospective, portant sur les dossiers des patients victimes d'un accident vasculaire cérébral, ischémique ou hémorragique, admis et pris en charge au niveau du service de neurologie du CHU Benbadis Constantine, durant la période du 01 octobre 2018 au 31 mars 2019.

L'objectif principal était d'évaluer l'incidence des AVC dans la région. Les objectifs secondaires étaient d'apporter des éléments de réponse concernant le profil épidémiologique de ces affections dans la région et de comparer nos données avec celles de la littérature. Une approche analytique a été utilisée pour étudier l'impact de certains facteurs de risque.

Le sujet atteint d'AVC est défini comme tout malade présentant un déficit neurologique focalisé ou généralisé survenant brutalement et présumé d'origine vasculaire. Ce cas peut être confirmé par l'imagerie médicale : Tomodensitométrie (TDM) ou l'Imagerie par Résonance magnétique (IRM). Dans le cas d'une TDM normale dans les premières 24 heures après la survenue de l'AVC et en absence d'une TDM de contrôle dans les 48 à 72 heures, le diagnostic de l'AVC constitué est posé devant la persistante du déficit neurologique au-delà de 24 heures après le début du déficit moteur. Le critère de définition de l'AVC est clinique (définition de l'OMS) mais l'imagerie médicale (IRM et TDM) permet de déterminer le type d'AVC et la localisation. Ces définitions ont été utilisées dans notre étude du fait qu'elles aient été proposées et validées par l'OMS. Dans notre travail, nous avons inclus :

- Les cas d'AVC diagnostiqués cliniquement et/ou confirmés par l'imagerie médicale, dont l'événement vasculaire est survenu entre le 01 octobre 2018 et le 31 mars 2019.
- Les cas décédés après constat du déficit neurologique par le médecin et / ou un diagnostic d'AVC confirmé par l'imagerie médicale.

Dans cette étude, nous avons exclus :

- Les cas ayant des antécédents d'AVC et hospitalisés pour un autre motif,
- Les cas d'AVC ayant un déficit moteur d'origine traumatique,
- Les Accidents Ischémiques Transitoires (AIT), dont il existe une certaine difficulté à les diagnostiquer, et pas soucis de mieux focaliser le travail sur les AVC constitués n'ont pas été inclus dans notre étude.

2- Étude génétique

2-1- Patients

Nous avons enrôlé dans le volet moléculaire de notre étude 12 patients diagnostiqués avec un AVC typique, pris en charge au niveau du service de neurologie du CHU Benbadis - Constantine. Ces patients, après lecture et explications, nous ont accordés leur consentement (**annexe I**) pour l'utilisation de leurs données clinico-biologiques et génétique (ADN) et ont répondu à un questionnaire (**annexe II**). Le rassemblement de ces prélèvements en vue de l'analyse génétique s'est fait entre le 19/04/2019 et le 15/05/2019.

L'unique critère d'inclusion suivi est que les patients ont un AVC ischémique ou hémorragique confirmé cliniquement. Nous avons exclu de cette étude les patients refusant de participer à cette étude, les patients dont l'état général est très altéré ou difficile à prélever.

2-2- Témoins

La population témoin provient d'une étude réalisée dans le cadre d'une thèse de Doctorat présentée et soutenue par Dr SEMMAME- BENSAGESLI Ouarda en 2017 et intitulée : « Identification des facteurs de risque biologiques et génétiques de l'athérosclérose coronarienne dans la population algérienne ». La population témoin utilisée dans ce travail de recherche est composée de 160 sujets apparemment sains. Nous avons jugé cette cohorte comme étant représentatif de la distribution du polymorphisme d'intérêt dans la population Algérienne.

Cette population de témoins recrutés selon un sondage en quotas au niveau des centres de prélèvement et de santé à Constantine est composée de sujets apparemment sains avec l'exclusion des sujets suivant : ceux présentant des antécédents personnels ou familiaux de maladies cardiovasculaires, ceux présentant des pathologies entraînant une augmentation des taux des paramètres biologiques (diabète, HTA, maladies inflammatoires ou hématologiques), les sujets fumeurs, les sujets sous traitement médical ainsi que les femmes enceintes (**Semmam, 2017**).

2-3- Méthodologie

L'extraction de l'ADN en vue de l'analyse génétique a été réalisée au niveau du laboratoire de Biologie et Génétique Moléculaire de l'université Constantine 3. L'analyse moléculaire entreprise par la suite pour l'étude des polymorphismes *Ins/Del* (*rs1799752*) du gène *ACE* (OMIM : 106180) a été exécutée au niveau du laboratoire de biologie moléculaire de la faculté des sciences de la nature et de la vie - Université Constantine 1.

2-3-1- Extraction d'ADN à partir de sang total

a- Le prélèvement sanguin

Le prélèvement sanguin (5 à 10 ml) pour l'extraction de l'ADN est recueilli par ponction veineuse dans un tube vacutainer à EDTA (Ethylene Diamino Tetracetic Acid) ; l'anticoagulant de référence conseillé pour ce procédé.

b- L'extraction de l'ADN

L'extraction de l'ADN s'est faite à partir de leucocytes en utilisant une technique simple et efficace (la méthode de *Miller*), réalisée directement sur un prélèvement de sang total, et qui utilise un solvant inorganique, le NaCl. L'extraction se fait en trois étapes ; la préparation des leucocytes, l'extraction de l'ADN proprement dite et enfin la solubilisation (**Miller *et al.*, 1988**). Sur un prélèvement sanguin de 5 à 10 ml sous EDTA, l'extraction de l'ADN est lancée immédiatement ou si les conditions ne le permettent pas dans les 3 jours qui suivent la réalisation du prélèvement conservé à +4°C. Elle se fait sur 3 étapes :

- **Préparation des leucocytes** : les leucocytes sont séparés du sang total par lyse hypotonique des érythrocytes dans un tampon Tris-EDTA (Tris 20 mM, EDTA 5 mM, pH 7,5) (TE) 20:5 pendant 10 minutes dans la glace. Après lavage, le culot est remis en suspension dans le TE 20:5.
- **Extraction de l'ADN** : se fait par ajout d'un tampon de lyse (NaCl 400 mM, EDTA 2 mM, Tris 10 mM, pH 8,2), du Sodium Dodécyle Sulfate (SDS) à 10% et de la protéinase K à 10 mg/ml. Les tubes sont mis en rotation sur une roue, à 27°C, pendant une nuit, et sont refroidis le lendemain dans la glace pendant 5 minutes. On ajoute ensuite 1 ml de NaCl 4M pour permettre la libération de l'ADN nucléaire dans le lysat ainsi que la digestion et l'élimination des protéines qui lui sont associées par précipitation avec ce solvant inorganique. La pelote d'ADN est formée dans le surnageant par précipitation avec l'éthanol pur. Une fois la pelote d'ADN récupérée avec une pipette Pasteur, elle est rincée deux fois dans l'éthanol à 70% et mise ensuite dans un tube Nunc® de 1,5 ml.
- **Solubilisation** : l'ADN ainsi obtenu est solubilisé en phase aqueuse et ce en ajoutant entre 300 et 1000 µl d'eau bi-distillée selon la grosseur de la pelote. On laisse une nuit sur un agitateur-rotateur à 37°C, puis à température ambiante jusqu'à dissolution complète. Cette opération dure entre 1 et 2 jours.

c- Détermination de la concentration, la pureté et de la qualité de l'ADN extrait

Dans le laboratoire de Biologie Génétique du CHU Benbadis, nous n'avons pas procédé à la détermination de la concentration, la pureté et de la qualité de l'ADN extrait. En effet, la procédure utilisée est spécialement fiable et reproductible. L'ADN obtenu est de bonne qualité, de concentration assez importante, non contaminé par les ARN et/ou les protéines. L'étude moléculaire a été directement entamée par PCR après l'extraction.

2-3-2- Génotypage

Pour procéder au génotypage de notre cohorte pour le polymorphisme étudié (I/D) du gène *ACE*, nous avons effectué une technique de PCR simple. Pour ce variant allélique, le procédé technique de révélation est basé sur le fait de la différence de taille du produit de l'amplification de la région d'intérêt entre les allèles I et D. En effet, les tailles des fragments attendues sont de 490 pb dans le cas de l'insertion (allèle I) et 190 pb dans le cas de la délétion (allèle D). La différence constatée sur le profil électrophorétique nous permet de faire la distinction entre les trois génotypes : II (homozygote I), ID (hétérozygote) et DD (homozygote D).

a- Amplification de la région d'intérêt

Pour génotyper le gène *ACE* pour le polymorphisme I/D, nous avons procédé à l'amplification par PCR la région de l'intron 16 dans laquelle est localisé ce variant. Nous avons utilisé une paire d'amorces spécifiques dont la séquence est indiquée ci-dessous.

Tableau III : Séquences des amorces utilisées pour l'amplification de la région d'intérêt.

Amorces	Séquence (5'→3')	Taille de la région amplifiée (pb)
<i>ACE</i> (F)	5'-CTGGAGACCACTCCCATCCTTTCT-3'	490 pb (allèle I)
<i>ACE</i> (R)	5'-GATGTGGCCATCACATTCGTCAGAT-3'	190 pb (allèle D)

Solution d'amorces préparée séparément pour (F) et (R) par une dilution au 1/6^{ème} à partir de la solution mère : 10µl (F) ou (R) + 50µl d'eau bi-distillée.

Les réactifs utilisés pour la préparation du milieu réactionnel de la PCR (« mix » de PCR) avec les volumes nécessaires dans chaque tube sont mentionnées dans le tableau ci-après. L'adjonction des différents ingrédients du milieu réactionnel de la PCR se fait dans la glace.

Tableau IV : Composition du milieu réactionnel de la PCR pour l'amplification de la région d'intérêt

Réactif	Vol/tube (µl)
ADN (~100ng)	1
Tampon 10X (sans MgCl ₂)	1
dNTP 2Mm	1,60
MgCl ₂ 50Mm	0,30
Taq Polymérase (Kit Bioline® 250U)	0,08
H ₂ O bi-distillée	4,02
Amorces (F)	1
Amorces (R)	1
Total	10

Tableau V : Programme du thermocycleurs pour l'amplification de la région d'intérêt (durée : 52 minutes).

Processus	Température (°C)	Temps	Cycles
Dénaturation initiale	95	6 minutes	1
Dénaturation	95	30 secondes	30
Hybridation	63	30 secondes	
Élongation	72	30 secondes	
Élongation finale	72	1 minute	1

Les produits de PCR sont stockés à 4°C jusqu'à utilisation.

b- Migration sur gel d'agarose

La migration des produits de PCR colorés au Bleu de Bromo-Phénol (BBP) (dilué au 1/2 dans le TBE1X) se fait sur un gel d'agarose (UltraPure™) à 2% préparé avec du Bromure d'ETHidium (BET), sous un courant électrique à 100V pendant 30 minutes, avec le marqueur de taille choisi (Marquer XIV - 100 pb, Roche®). Les bandes obtenues nous permettent d'identifier les trois génotypes possibles : profil à une seule bande de 490 pb ou 190 pb, correspondent respectivement aux homozygotes de génotype II et DD. Le profil de migration à deux bandes 190 et 490 pb indique le cas de l'hétérozygote de génotype ID (**figure 13**).

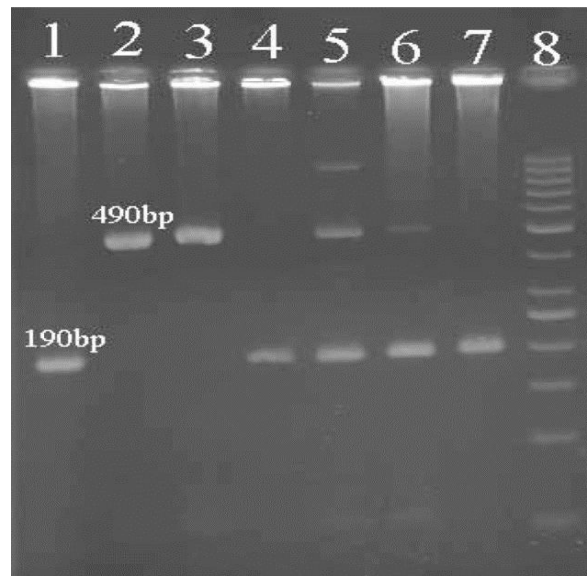


Figure 13 : Profil de migration électrophorétique des produits de PCR et différents génotypes DD, ID et II (Poorgholi *et al.*, 2013).

2-4- Analyse statistique

Dans cette étude, nous avons été amené à la réalisation d'une étude transversale cas-témoins pour voir la signification de l'inégalité de distribution du variant génétique I/D du gène *ACE* entre une population de malades atteint d'AVC et une population de témoins sélectionnés dans la population générale et qui sont supposé êtres saints, du moins pour la pathologie étudiée.

Après avoir obtenu les résultats du génotypage et définit les fréquences génotypiques et alléliques chez les deux populations de patients et de témoins, nous avons procédé à une analyse statistique. Cependant, avant de procéder à cette évaluation, nous avons apprécié l'équilibre de *Hardy-Weinberg* (*Hardy-Weinberg* Equilibrium : HWE) de notre population de malades. Cela s'est fait sur des macros en ligne téléchargeables en accès libre sur le site : <http://analysis.bio-x.cn/SHEsisMain.htm>.

Les résultats du génotypage pour le polymorphisme étudié de tous nos patients et témoins recrutés pour cette étude ont été traités par Excel (Microsoft Office® 2013) pour le calcul des fréquences génotypiques et alléliques, et comparés par le logiciel Epi-info® (version 6.0) afin d'évaluer la significativité de l'association entre le facteur de risque étudié et la susceptibilité à l'AVC. Nous avons choisi d'utiliser sur l'interface du logiciel le test du χ^2 , aussi appelé test de *Pearson*, pour le calcul de l'Odds Ratio (OR) et la *p* value. Pour calculer l'OR nous avons établi un tableau de contingence croisé 2×2 typique (**tableau VI**).

Tableau VI : Tableau de contingence croisé.

	Patients	Contrôles	Total
Présence du facteur de risque génétique présumé de la pathologie	a	B	a + b
Absence du facteur de risque génétique présumé de la pathologie	c	D	c + d
	a + c	b + d	a + b + c + d

Les OR et les intervalles de confiance (Confidence Interval : CI) fixés à 95 % sont calculés automatiquement par le logiciel. L'évaluation du degré de significativité (*p-value*) des différences des fréquences génotypiques entre malades et témoins correspond à la probabilité que l'écart observé soit dû au hasard. Lorsque la probabilité *p* est égale ou inférieure à 0,05, il y a moins de 5% de chance que la distribution résulte du hasard. Ainsi, la différence de distribution observée entre les populations de patients et de témoins, est jugée comme étant statistiquement significative et le variant allélique, dans ce cas de figure, pourrait être considéré comme un facteur de risque génétique. Nous avons analysé 3 effets possibles des allèles I et D sur notre population de patients en comparaison avec nos témoins.

Tableau VII : Formulation des différents modèles de comparaison pour l'étude de l'effet des allèles I et D pour le polymorphisme du gène *ACE*.

Effet analysé	Modèle de comparaison
Effet dominant	D/D + D/I vs I/I
Effet récessif	I/I + D/I vs D/D
Effet hétérozygote	I/I vs D/I
Effet allélique	I vs D

Lors de l'interprétation des résultats, en cas d'effectifs inférieurs à 5 pour un génotype donné. Nous avons utilisé le χ^2 corrigé pour le calcul de la *p-value* : la correction de *Yates* si cet effectif est inférieur à 5, ou la correction de *Fisher* si l'effectif en question est inférieur à 3.

**Résultats
et
discussion**

I- Étude statistique

I-1- Type d'AVC

Sur les 89 dossiers de patients étudiés, 76 (86%) avaient un AVC ischémique et 11 (12%) avec AVC hémorragique. Le type d'AVC n'a pas été mentionné pour 2 cas (2%) (**figure 14**).

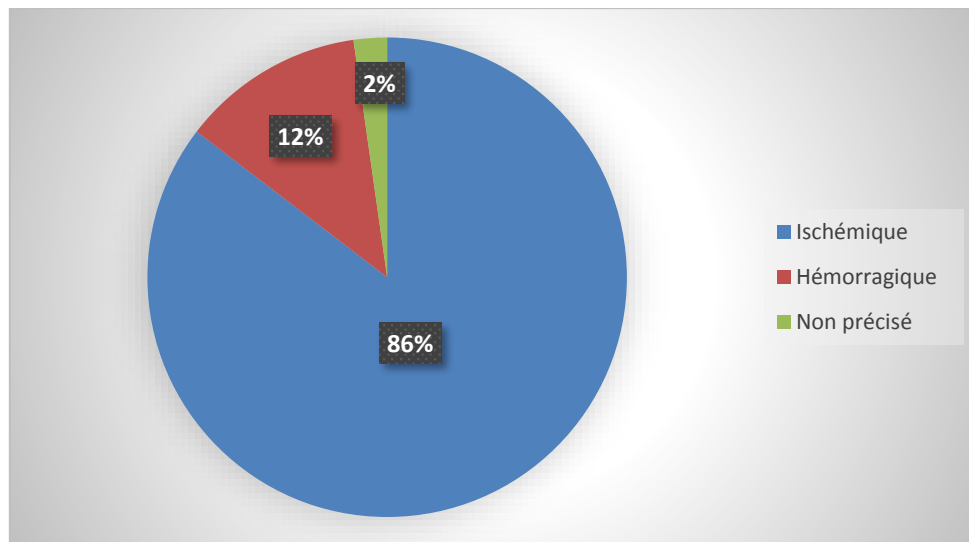


Figure 14 : Répartition selon le type d'AVC de la population d'étude.

Dans notre série, les AVC ischémiques étaient de 86% alors que les AVC hémorragiques étaient de 12%. En comparant nos résultats avec les données générales établies Françaises, qui rapportent que 85% des AVC étaient d'origine ischémique et 15% d'origine hémorragique (**Rosamond et al., 2008**), nos résultats sont en parfaite adéquation. Toujours en France, pour les années 2008 et 2009, et sur près de 200 000 personnes hospitalisées pour un AVC, 62% d'entre eux avaient un AVC ischémique (**Lecrubier, 2015**). Aux États-Unis, on estime que 87% des AVC enregistrés annuellement sont ischémiques et 13% sont hémorragiques (**Rosamond et al., 2008**). Dans une étude à très grande échelle du groupe *Interstroke* et qui regroupe les données de 22 pays, les fréquences des AVCI étaient de 78% et celles des AVCH de 22% (**O'Donnell et al., 2010**). Des études des pays d'Asie ont indiqués que la proportion des AVC hémorragiques est plus importante que chez la population Caucasienne, elle est de 20% à 30% (**Hu et al., 1992**). Une revue de littérature sur l'épidémiologie des AVC réalisée à Hong Kong, Taiwan, Corée du Sud, Singapour, Malaisie, Thaïlande, Philippines et Indonésie, a rapporté que la proportion des AVC hémorragiques qui varie de 17% à 33% (**Hanchaiphiboolkul et al., 2011**).

En Italie, selon une étude assez récente, les AVC ischémiques représentent 67,3 à 82,6%, les hémorragies intracérébrales représentent 9,9 à 19,6%, et 1,2 à 17,7% sont de causes indéterminées (Sacco *et al.*, 2011).

Il est à signaler que, dans notre série, pour 2% des cas, le type d'AVC est indéterminé. Cette fréquence des cas d'AVC idiopathiques est relativement basse à ce qui a été observé dans de nombreuses études, et qui peut atteindre 20% (Sacco *et al.*, 2011).

Plusieurs études menées sur la population algérienne ayant évalué ce point, ont rapporté des taux très similaires avoisinant les 85% pour les AVCI et 15% pour les AVCH (Chami *et al.*, 2017).

I-2- âge

Dans notre étude, 10 tranches d'âge ont été définies par intervalle de 10 ans, les résultats sont illustrés dans la figure ci-dessous. L'analyse de cette représentation montre que la fréquence des AVC augmente graduellement avec l'âge, de façon plus marquée au-delà de 50 ans, avec des pics fréquence pour les tranches d'âges [51 à 60], [61 à 70] et [81 à 90]. L'âge de nos 89 patients se situe entre 24 et 92 ans. La moyenne d'âge étant de 66,24±15,56. L'âge n'a pas été précisé pour 2 patients. Environ 13,79% de notre cohorte étaient âgés de moins de 50 ans (figure 15).

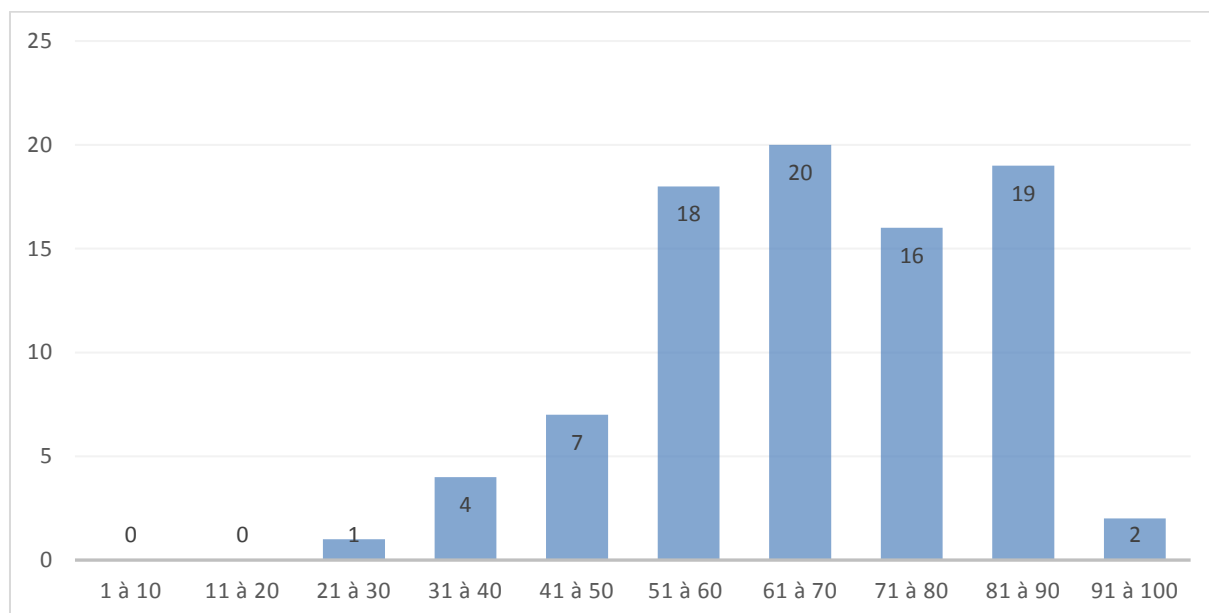


Figure 15 : Répartition en tranches d'âge (tout type d'AVC confondu).

D'après les résultats observés dans notre étude, le nombre de cas d'AVC référés augmente avec l'âge. Il est plus élevé chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes. Il passe de 7 cas chez les sujets âgés de 41-54 ans à 18 cas pour la tranche d'âge suivante (51-60 ans). Le nombre de cas enregistrés reste approximativement le même et ce jusqu'à l'âge de 90 ans. Au-delà, le nombre de cas enregistré était très faible, très probablement en rapport avec l'augmentation de la mortalité, due à l'AVC ou à un autre dysfonctionnement à cet âge avancé. Ce constat a été observé dans plusieurs études (**O'Donnell et al., 2010**).

Cette augmentation du taux d'incidence de l'AVC avec l'âge pourrait s'expliquer par l'effet de l'âge qui est un facteur de risque non modifiable de l'AVC. Le facteur « âge » est majoré par d'autres facteurs de risque tel que l'HTA, le diabète, et les dyslipidémies dont la prévalence augmente également avec l'âge dans la population générale (**Reeves et al., 2008**).

Ces observations nous ont permis de confirmer le fait énoncé dans la bibliographie que l'âge constitue le facteur de risque non modifiable le plus important et ce dans les deux sexes confondus. En effet, selon l'étude de **Feigin et al (2009)**, l'âge moyen de l'apparition d'un AVC est de 70 ans, de même que **Béjot et al (2007)**, l'âge moyen pour les hommes est de 71 ans et pour les femmes est de 76 ans. Pour le registre de Dijon (France), l'âge moyen de survenue a été de 71,4 ans chez les hommes et 76,5 ans chez les femmes. Aux États-Unis d'Amérique, il a été rapporté que 50% des AVC surviennent après 65 ans. Une étude épidémiologique réalisée en Italie a révélé que la moyenne d'âge des AVC est de 74,6+/-1,1 ans, de 72,3 ans pour les hommes et de 76,6 ans pour les femmes (**Sacco et al., 2011**). Paradoxalement, les résultats d'une étude réalisée en Afrique du sud ont révélé que l'âge moyen est de 53,6 ans (**Feigin et al., 2009**).

Dans une cohorte Algériennes originaire de la ville de Sétif en 2005, il a été révélé que la moyenne d'âge était de 60,6 ans (**Bellalem, 2007**), dans celle de Tlemcen, cette moyenne était de 63,19 ans (**Benbekhti, 2014**), Enfin, dans celle de la ville d'Oran, menée en 2014, celle-ci était de 65,23 ans (**Benilha et al., 2014**).

Dans ce type de pathologie complexe où l'âge joue un rôle déterminant, nous ne devons pas perdre de vue les changements qu'a vu notre population Algérienne ces dernières années. En effet, notre population algérienne a subi des mutations dans sa structure d'âge et son profil de morbidité vis-à-vis des maladies non transmissibles par l'effet des transitions démographiques et épidémiologiques. Ces transitions ont des conséquences sur la survenue de l'AVC (**Tibiche, 2012**).

La population algérienne a subi des modifications dans sa composante avec une augmentation de la proportion de la population âgée. Une étude a démontré qu'en 1990, la proportion de la population âgée de plus de 60 ans représentait 5,7 %, en 2000, celle-ci était de 6,2 % en 2000 et de 6,8 % en 2010. Les estimations pour l'année 2020 donnent une proportion de 9,3 % d'individus âgés de plus de 60 ans. Dans notre population, on observe une tendance à l'augmentation du nombre de personnes âgées de 20-59 ans et celle âgées de plus de 60 ans. En revanche la population âgée de moins de 20 ans tend à diminuer. Cette modification dans la composante démographique de la population constitue un élément d'exposition aux maladies non transmissibles tel que l'AVC. L'âge étant identifié par plusieurs études, comme l'un des facteurs de risque établis. Cette population âgée sera plus exposée, actuellement et dans l'avenir, au risque de survenue de l'AVC. D'autres facteurs telles que les maladies chroniques (principalement le diabète et l'HTA), constituent les facteurs de risque d'AVC car celles-ci ont également une prévalence élevée dans cette population âgée (**Tibiche, 2012**).

Selon les dernières données de l'Office National des Statistiques (ONS) publiées en 2008, l'espérance de vie des algériens est passée de 50 ans dans les années 60 à plus de 70 ans dans les années 1990. Selon ce même rapport, l'espérance de vie de la population était en moyenne, de 73,4 ans chez les deux sexes : 72,5 ans chez les hommes et 74,2 ans chez les femmes. Cette espérance de vie prolongée augmente le risque de maladies chroniques et de leurs complications ; c'est le cas de l'AVC. En outre, l'effet de l'âge comme facteur de risque majeur, se combinent à d'autres facteurs de risque tels que le diabète, l'HTA, les cardiopathies, l'obésité, ainsi que le comportement tabagique et alcoolique, beaucoup plus observés chez les sujets âgés (**ONS, 2008**).

Partant de l'observation rapportée dans plusieurs études que les deux types d'AVC ne partagent pas les mêmes facteurs de risque (du moins pas avec la même intensité), et ne présentent pas le même profil épidémiologique (**Reeves et al., 2008**), nous avons évalué la tendance de l'âge de notre série en fonction du type d'AVC. Pour les 76 cas d'AVC ischémiques, l'âge se situe entre 31 et 92 ans avec une moyenne de $66,95 \pm 14,85$ (**figure 16**). Alors que pour les 11 cas d'AVC hémorragiques, l'âge se situe entre 24 et 88 ans avec une moyenne de $60,89 \pm 22,29$. L'âge n'est pas spécifié pour 2 patients atteints de ce type d'AVC (**figure 17**). Il en ressort de ces observations que l'âge moyen des AVCH est relativement plus bas que celui des AVCI. La proportion des cas de moins de 50 ans était de 11,84, alors que pour les AVCH elle était de 22%.

Ces résultats suggèrent un âge plus précoce de survenue des accidents hémorragiques en comparaison avec les formes ischémiques. Cette observation a été faite dans de nombreux pays et sur de nombreuses ethnies (O'Donnell *et al.*, 2010). Malheureusement, la taille relativement réduite de notre échantillon, particulièrement pour les formes hémorragiques (n = 11) ne nous permet pas de confirmer cette tendance.

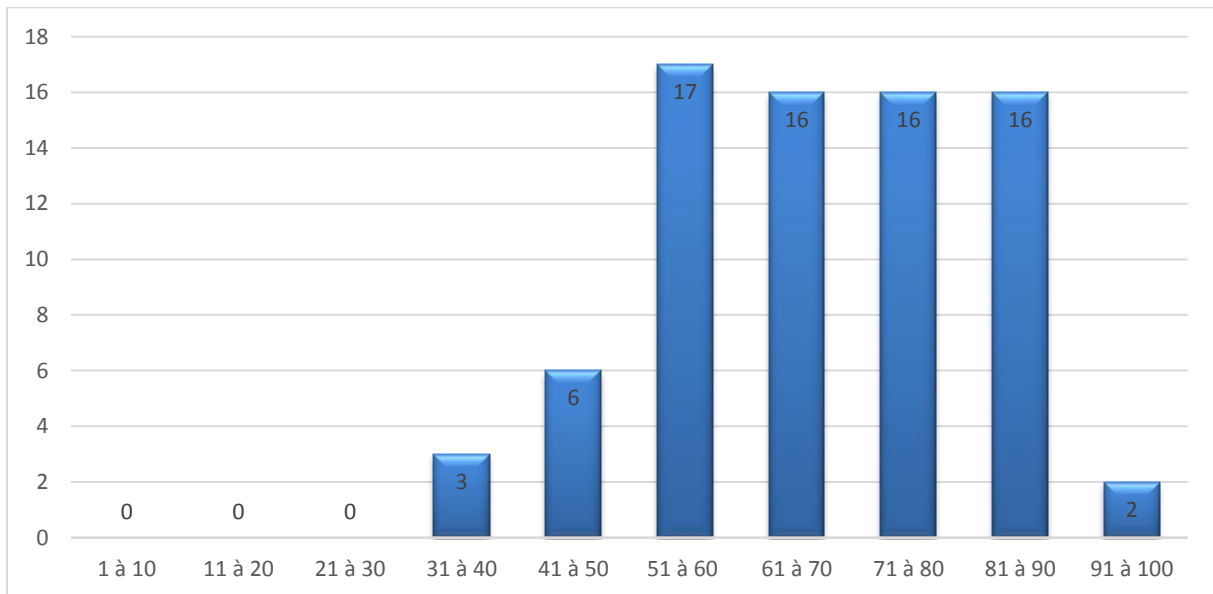


Figure 16 : Répartition en tranches d'âge de la population d'AVC ischémiques.

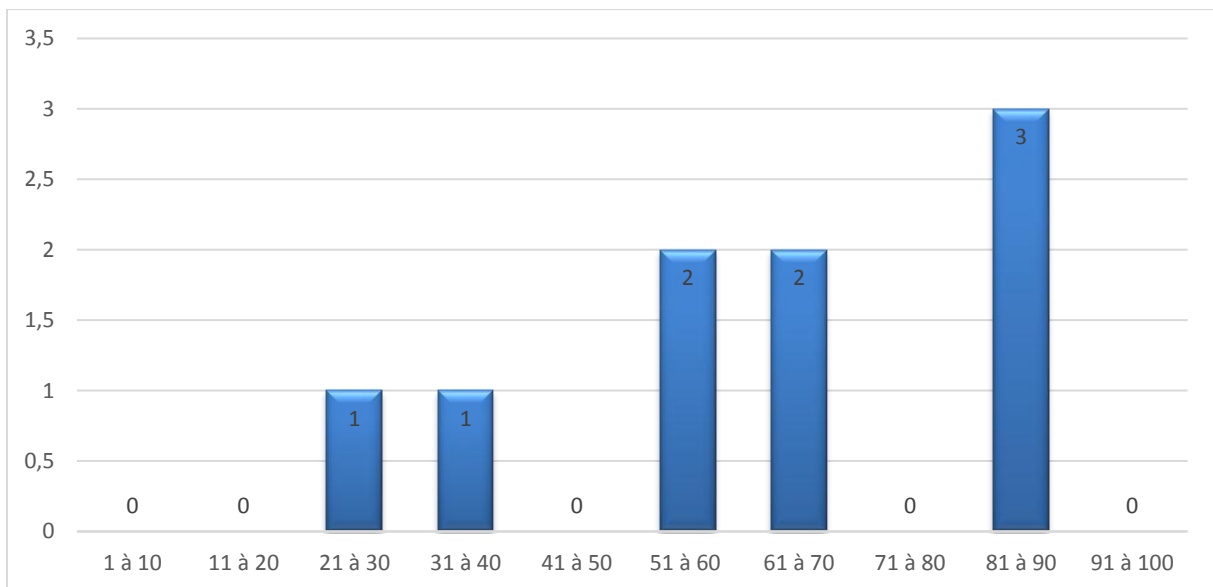


Figure 17 : Répartition en tranches d'âge de la population d'AVC hémorragiques.

I-3- Sexe

Dans notre cohorte, nous avons relevé la présence de 46 (52%) hommes et 43 (48%) femmes. Le sex-ratio M/F est de 1,06 (**figure 18**).

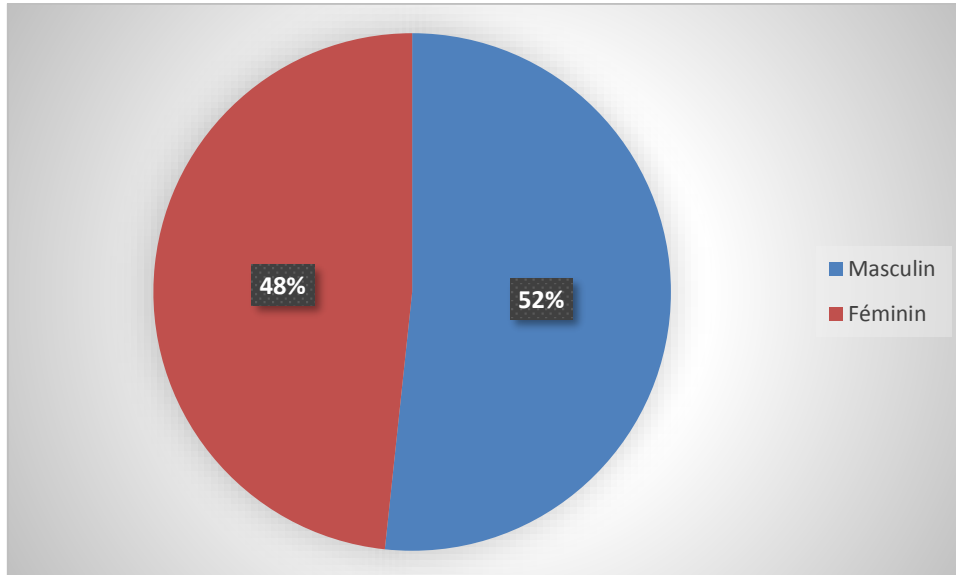


Figure 18 : Sex-ratio des cas d'AVC (tout type d'AVC confondu).

Plusieurs études réalisées en Europe, en Amérique et en Asie donnent des résultats disparates avec des taux d'incidence variables chez les hommes et chez les femmes. Certaines études donnent un taux d'incidence plus élevés chez les hommes et d'autres des taux d'incidence plus élevés chez les femmes avec des ratios H/F avoisinants les 1,25 (**Lemesle et al., 2006**). Dans notre étude, le sexe ratio est M/F est de 1,06 avec une très légère prédominance masculine. Cela peut s'expliquer par la fréquence de certains facteurs de risque chez l'homme, presque typiquement masculins dans la société Algérienne, tels que la consommation d'alcool et de tabac.

Pour préciser cet effet, nous avons calculer les sex-ratio pour les deux types d'AVC séparément. Pour les AVC ischémiques la répartition hommes/femmes était, respectivement, de 41 (54%) /35 (46%) avec un ratio M/F de 1,17 (**figure 19**).

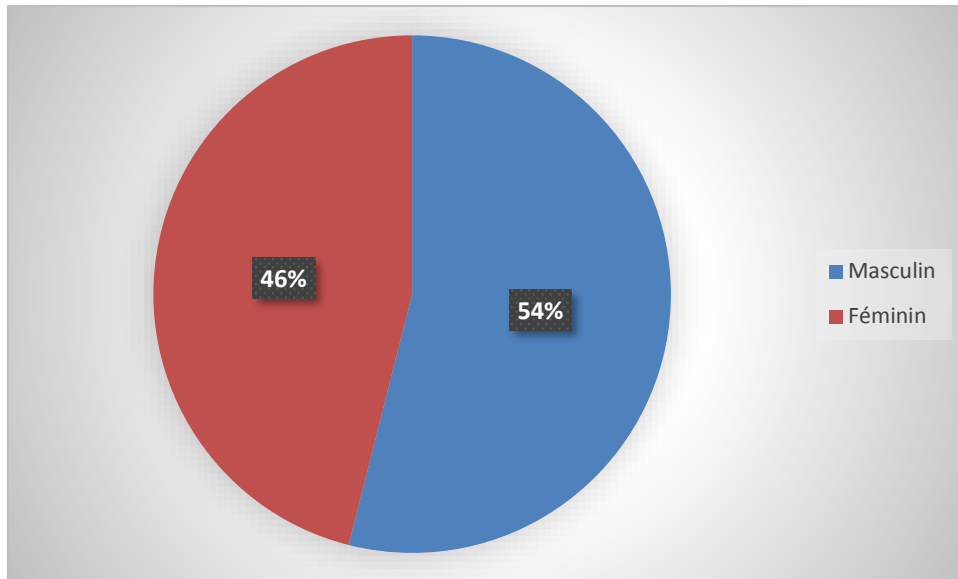


Figure 19 : Sex-ratio des cas d'AVC ischémiques.

Des études ont montré que les facteurs de risque de l'AVC tels que l'hypertension artérielle, le diabète, l'obésité sont très fréquents dans la population algérienne. Cependant, il a été constaté que le taux de prévalence de l'HTA chez les hommes est plus important que chez les femmes et surtout dans la population âgée de plus de 65 ans. Par ailleurs, le diabète et l'obésité sont également plus fréquents chez les femmes (**Reeves *et al.*, 2008**).

Pour les AVC hémorragiques, la répartition hommes/femmes était de 4 (36%) /7 (64%) avec un ratio M/F de 0,57 (**figure 20**).

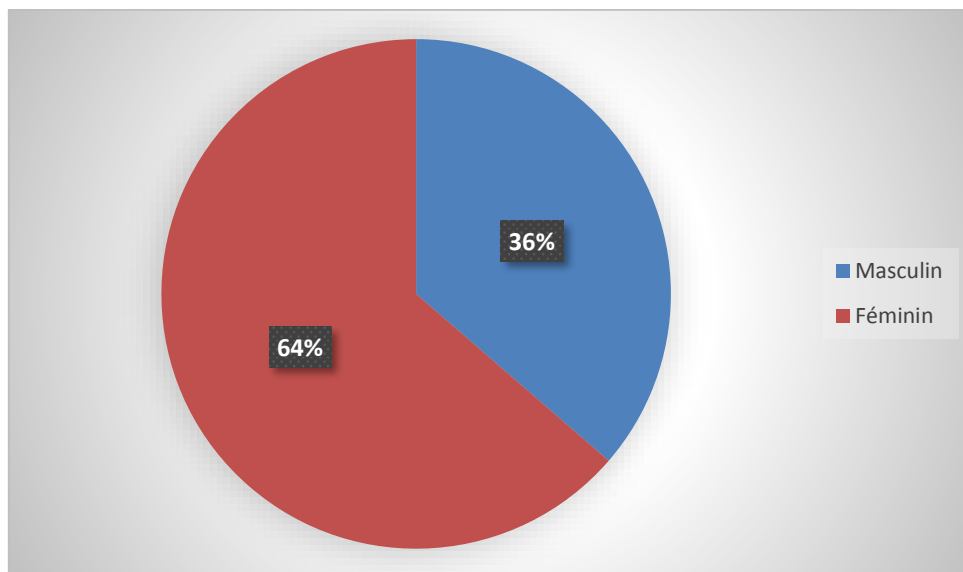


Figure 20 : Sex-ratio des cas d'AVC hémorragiques.

Cette nette tendance féminine pourrait être liée au fait que l'espérance de vie chez les femmes est plus élevée que chez les hommes dans la population algérienne d'une part, et d'autre part, les femmes sont plus à risque du fait de la fragilité vasculaire à un âge avancé ainsi que l'augmentation de la prévalence de certaines maladies chroniques, facteurs de risque de l'AVCH, à cet âge. En effet, des études ont montré que la ménopause joue un rôle important dans la fragilité vasculaire et que le risque d'AVCH est doublé 10 ans après l'installation de la ménopause (Reeves *et al.*, 2008).

La comparaison des sex-ratios dans les deux catégories d'AVC ischémiques et hémorragiques révèle que la différence constatée n'est pas statistiquement significative. En effet, la valeur de p calculée par le test de Fisher était de 0,1845 ; supérieure au seuil de significativité fixé à 0,05. Des études plus étendue à l'avenir, sur une large cohorte, devraient être menées pour préciser le profil épidémiologique des AVC dans la population Algérienne.

Par la suite, nous avons essayé d'évaluer l'effet de cette tendance en fonction de l'âge. Pour ce point, nous avons pris les deux types d'AVC ensemble. Néanmoins, le faible effectif des AVCH ne nous permet pas de faire une évaluation cohérente pour ce paramètre. Le sex-ratio pour les patients atteints d'AVC, tous type confondu, pour chaque tranche d'âge est illustré dans la figure ci-dessous.

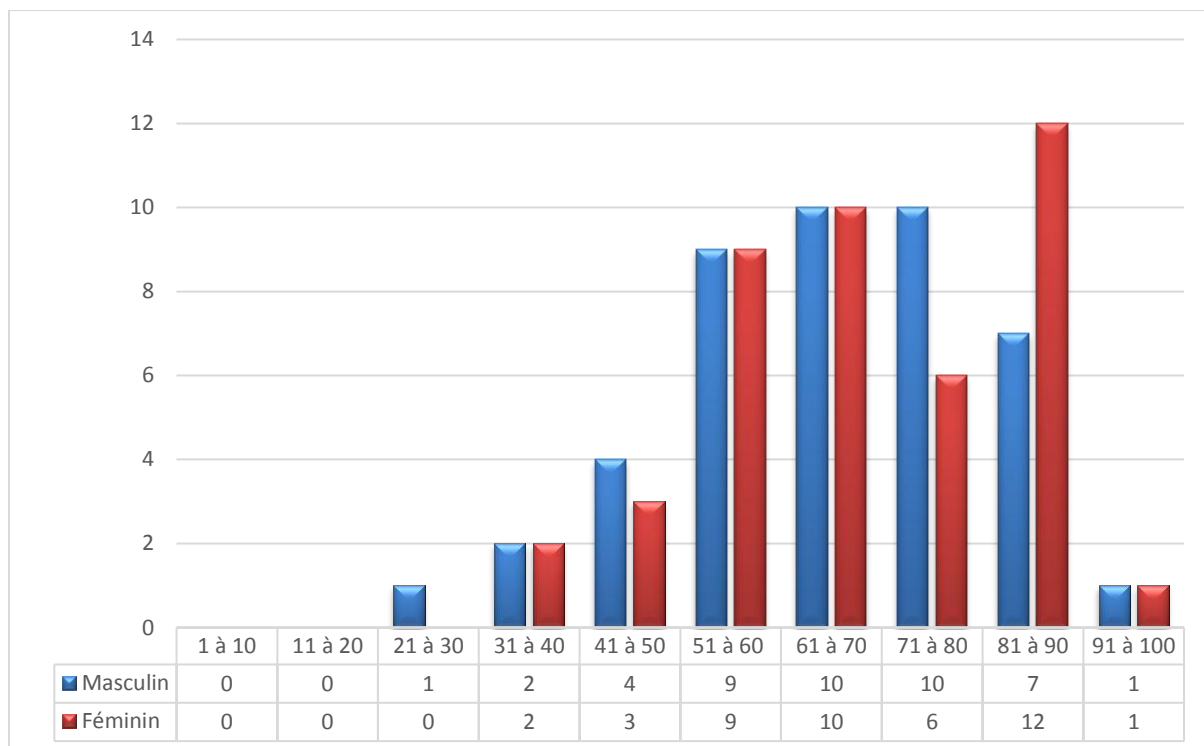


Figure 21 : Corrélation âge-sexe des patients AVC.

Pour les tranches d'âges [51 à 60] et [61 à 70] qui représentent tout de même 43,67% de notre série, le sex-ratio était de 1 avec une parfaite égalité hommes / femmes. Une légère prédominance masculine a été observé pour la tranche d'âge [41 à 50], cette prépondérance devient plus marquée pour la tranche d'âge [71 à 80]. Pour ceux dont l'âge est [81 à 90], c'est essentiellement des femmes. En effet, le ratio M/F dans cette catégorie d'âge était de 0,58.

Là aussi, les commentaires énoncés précédemment peuvent être évoqués pour expliquer ces observations : l'effet de l'exposition au facteurs de risque de l'AVC, plus importants pour les hommes que les femmes dans la société algérienne, est compensé puis rattraper par l'effet de l'âge et de l'espérance de vie plus élevée des femmes.

I-4- Habitat

L'essentiel de notre population d'étude est originaire de la ville de Constantine avec 72% des cas. Pour le reste, il s'agit de patients qui sont originaires des wilayas limitrophes telles que Mila, Jijel, Skikda et Oum El-Bouaghi. Pour 11%, le lieu de résidence du patient n'est pas mentionné dans son dossier (**figure 22**).

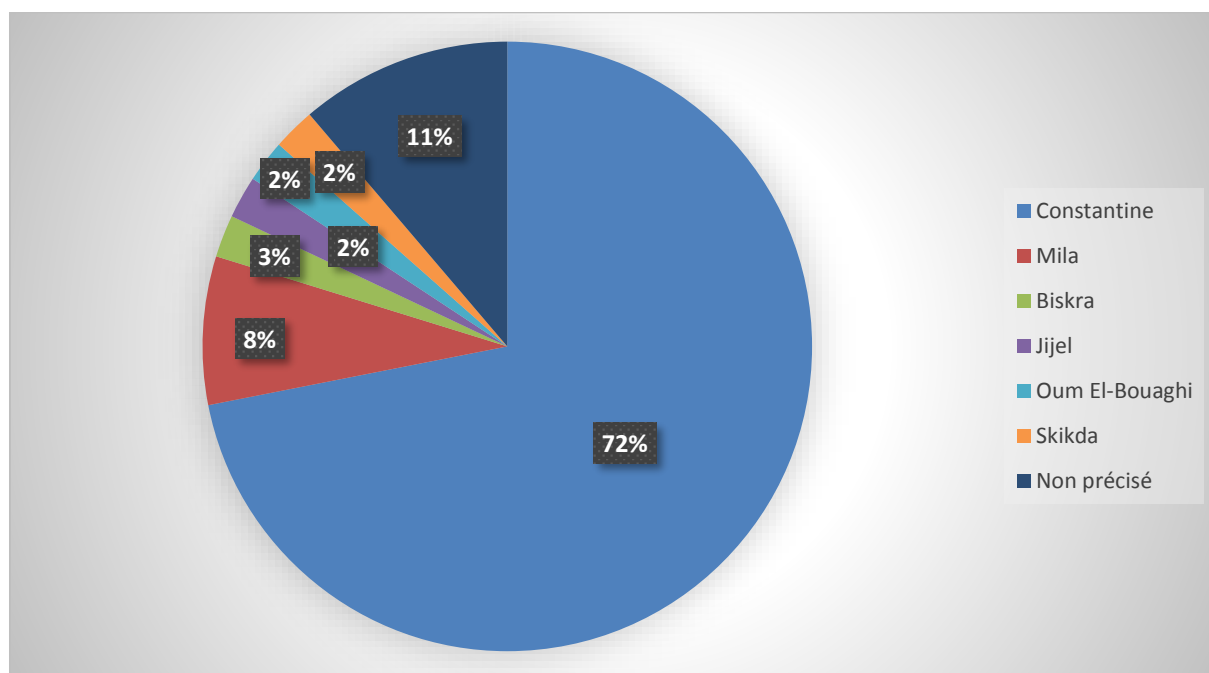


Figure 22 : Répartition par provenance des cas d'AVC.

La seule explication possible à cette observation est que le mode de vie urbain dans les grandes agglomérations telle que la ville de Constantine, contribue à l'augmentation du risque d'AVC.

Cette tendance a été suspectée suite à des études comparatives sur l'épidémiologie des AVC, élargis à plusieurs pays (Reeves *et al.*, 2008; O'Donnell *et al.*, 2010). Ces études rapportent les incidences les plus basses des AVC dans les pays les moins exposés à l'HTA et l'obésité, à l'instar des pays de l'Afrique sub-saharienne.

Des études de différences de Tension Artérielle (TA) entre milieux rural et urbain illustrent l'impact globalement négatif de l'urbanisation sur les déterminants du risque cardiovasculaire : élévation de la TA, mais aussi de l'Indice de Masse Corporelle (IMC), modification de la glycémie et de la cholestérolémie, consommation de tabac. Ces manifestations intermédiaires sont les promoteurs des futures AVC, et résultent directement des changements de comportement et du style de vie liés à l'urbanisation : réduction des activités physiques et sédentarisation, modification des habitudes alimentaires et accentuation du stress psychosocial (Yusuf, 2004).

II- Étude moléculaire

Sur les 12 cas référés d'AVC pour étude moléculaire : 8 (67%) avaient un AVC ischémique et 4 (33%) avec AVC hémorragique. Le cas où le type d'AVC n'a pas été mentionné n'existe pas (figure 23).

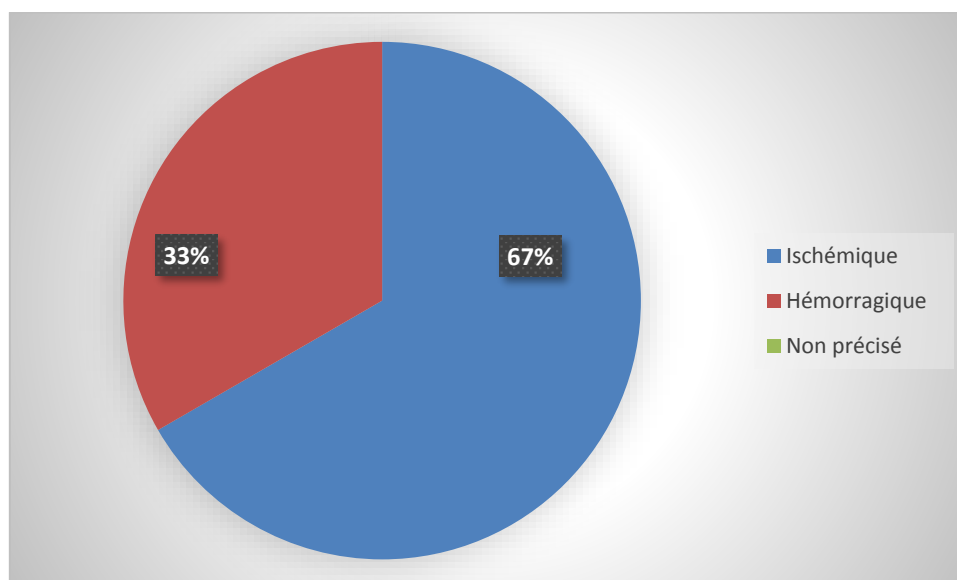


Figure 23 : Répartition par type d'AVC des candidats à l'étude moléculaire.

Pour ces 12 cas d'AVC, l'âge se situe entre 29 et 90 ans avec une moyenne de $57,67 \pm 20,98$. Cette série est composée de 5 hommes (42%) et 7 femmes (58%). Le sex-ratio M/F est de 0,71 (figure 24).

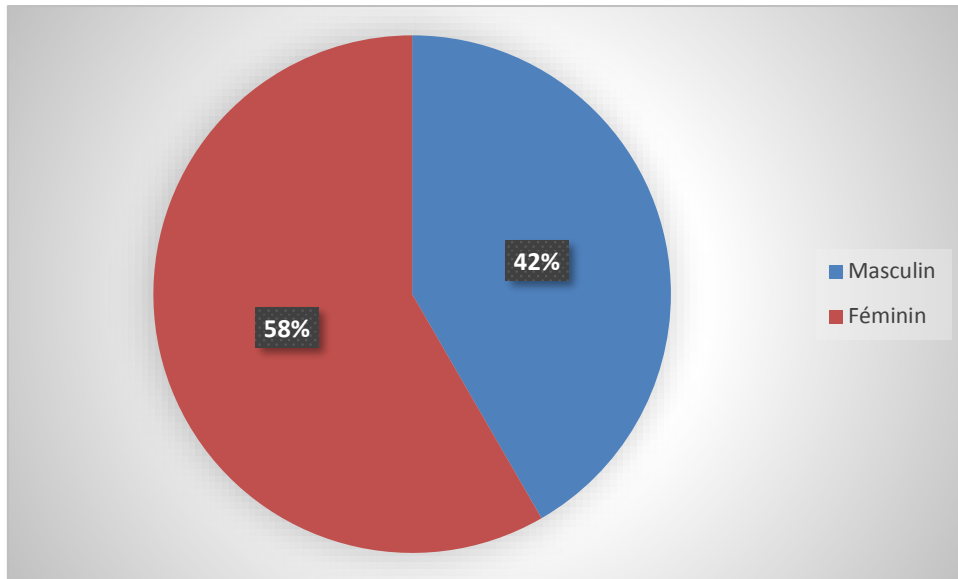


Figure 24 : Répartition par sexe des candidats à l'étude moléculaire.

Nous avons essayé d'évaluer l'effet de la consanguinité sur l'AVC. Dans notre série de 12 patients concernés par l'étude moléculaire, aucun d'entre eux n'était issu de mariage consanguin, 42% issus de mariage non-consanguins et pour 58% ce point n'est pas précisé. Ces données recueillies ne nous permettent pas d'explorer ce paramètre sur la genèse des AVC (**figure 25**).

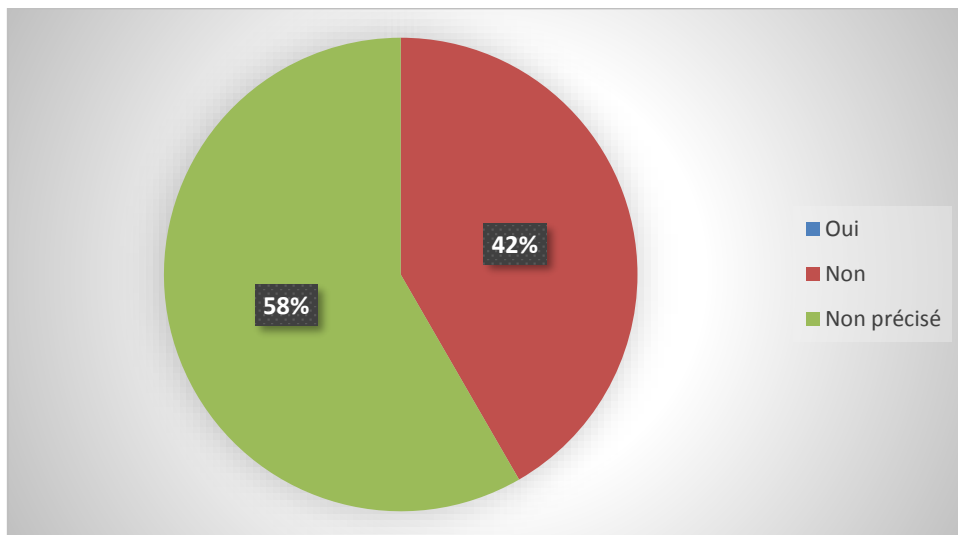


Figure 25 : Consanguinité des cas d'AVC candidats à l'étude moléculaire.

La présence d'antécédents familiaux d'AVC, après réalisation d'un questionnaire, n'a été rapporté dans aucun des 12 cas enrôlés dans cette étude. Il est à signaler que pour 67% des cas cette information n'a pas été précisée (**figure 26**).

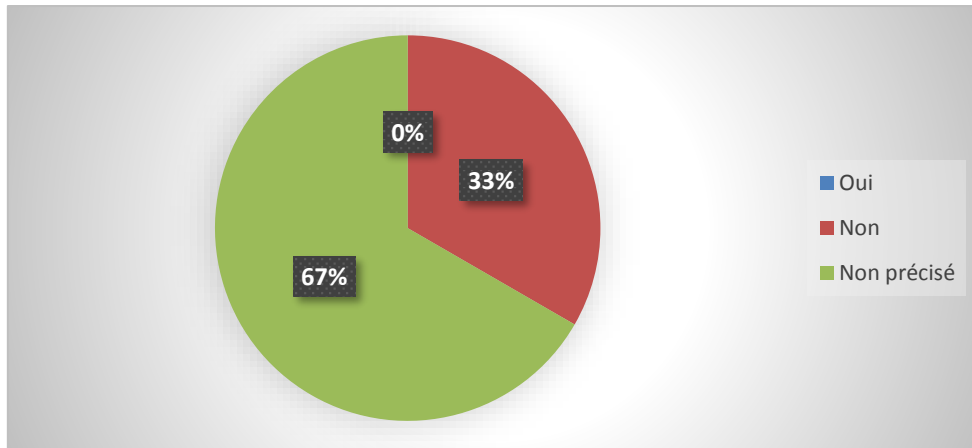


Figure 26 : Présence d'antécédents familiaux des cas d'AVC candidats à l'étude moléculaire.

Il a été rapporté dans plusieurs études que les personnes présentant un antécédent familial d'AVC sont 4 fois plus susceptibles à un AVC que d'autres. Ce risque est d'autant plus important que l'âge de survenue de ces événements sont précoces dans la famille. (Mvundura *et al.*, 2010; Benabadji-Chiali *et al.*, 2016).

L'exploration des facteurs de risque rapportés dans la littérature a rapporté que l'HTA était le facteur de risque le plus fréquent, présent dans 42% des cas, suivi du diabète présent dans 33% des cas. La tabagisme (actif ou passif) est rapporté dans 17% des cas. Les dyslipidémies, facteurs de risque de l'AVC communément évoqué par la littérature, n'a pas été trouvé chez nos patients (figure 27).

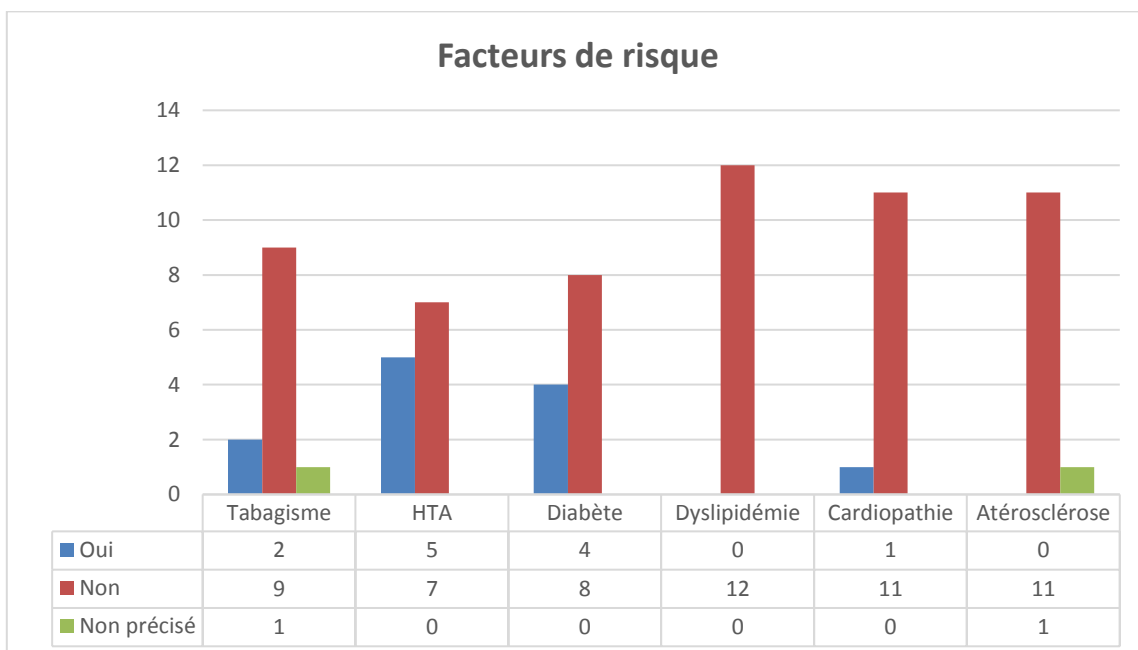


Figure 27 : Prospection des facteurs de risque chez les cas d'AVC candidats à l'étude moléculaire.

Les résultats observés sont en accord avec les données de la littérature qui place les HTA en tête de fil des facteurs de risque de l'AVC. Cependant, et en désaccord avec de nombreux rapports, les dyslipidémies ne constituent pas un facteur de risque de cette pathologie dans notre série (Benabadji-Chiali *et al.*, 2016).

Nous avons procédé au génotypage du gène *ACE* pour le polymorphisme I/D pour 12 patients recrutés au niveau du service de neurologie du CHU Benbadis - Constantine. Une partie des résultats de cette analyse est mentionnée dans la photo ci-dessous (figure 28).

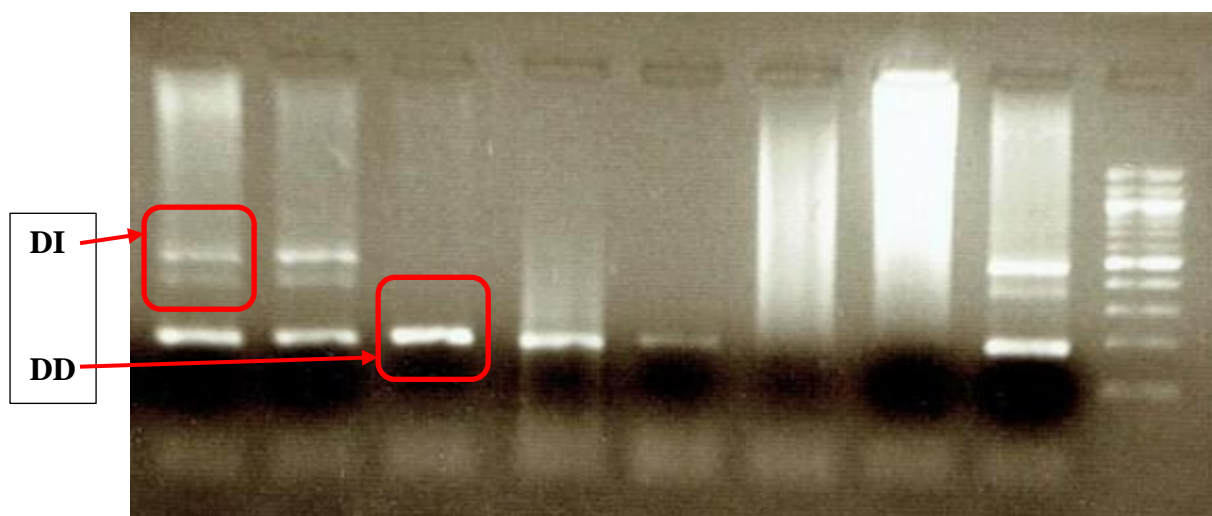


Figure 28 : Profil électrophorétique obtenu.

Il est à signaler que l'amplification n'a réussi que pour 6 patients. Pour les six autres, l'amplification n'a pas réussi. En fait, avant même de commencer la PCR, une qualité assez médiocre du prélèvement d'ADN extrait, qui était extrêmement visqueux, a été signalé pour ces patients. Une autre explication possible est que la technique d'extraction au NaCl utilisée a un rendement détérioré lorsque celle-ci est réalisée sur des prélèvements sanguins provenant de personnes atteintes d'AVC. Le fait que ces patients étaient sous Sintrom peut avoir un effet inhibiteur sur la technique d'extraction.

La lecture des profils électrophorétiques visualisés sous UV nous a permis d'établir les génotypes de nos patientes et de calculer les fréquences génotypiques et alléliques. Il est à mentionner ici que notre population de témoins dérive d'une étude antérieure qui a été réalisée sur le polymorphisme I/D du gène *ACE* en association avec l'infarctus du myocarde. Les fréquences génotypiques et alléliques de cette étude sont intégrées aux notre pour la réalisation de l'étude cas-témoins. Ces fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme I/D du gène *ACE* dans notre série sont rapportées dans le tableau ci-après.

Tableau VIII : Fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme I/D du gène ACE dans notre population d'étude.

Patients					Témoins				
DD	ID	II	D	I	DD	ID	II	D	I
02 33,33%	04 66,67%	00 00%	08 66,67%	04 33,33%	48 30%	99 61,88%	13 08,12%	195 60,94%	125 39,06%
06 100%			12 100%		160 100%			320 100%	

L'analyse des résultats obtenus indiquent des fréquences génotypiques très proches entre patients et témoins. En effet, celles-ci étaient respectivement pour les patients et témoins de : 33,33% et 30% pour le génotype DD, 66,67% et 61,88% pour le génotype DI. La seule différence constatée entre ces deux cohortes était la fréquence du génotype II : inexistant chez les patients et présent à une fréquence de 08,12% chez les témoins (**figure 29**).

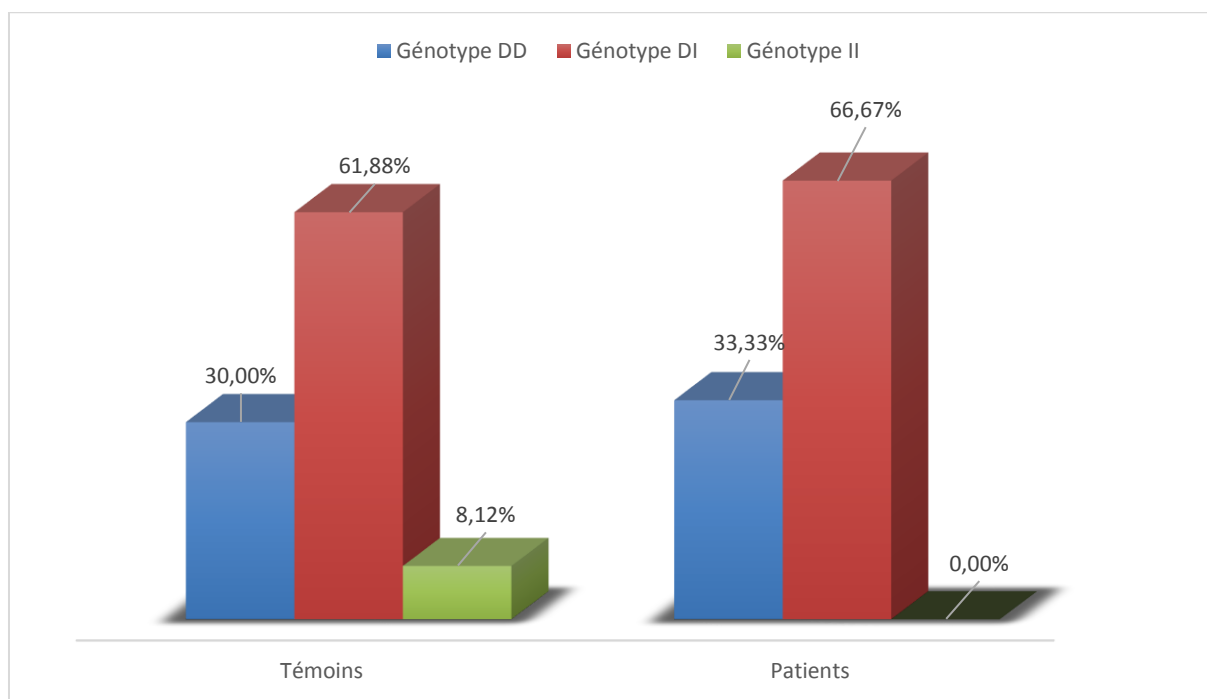


Figure 29 : Fréquences génotypiques

Les valeurs des fréquences alléliques calculées étaient très proches entre patients et témoins. Celles-ci étaient de 66,67% et 60,94% pour l'allèle D, de 33,33% et 39,06% pour l'allèle I, pour les deux séries de patients et témoins respectivement (**figure 30**).

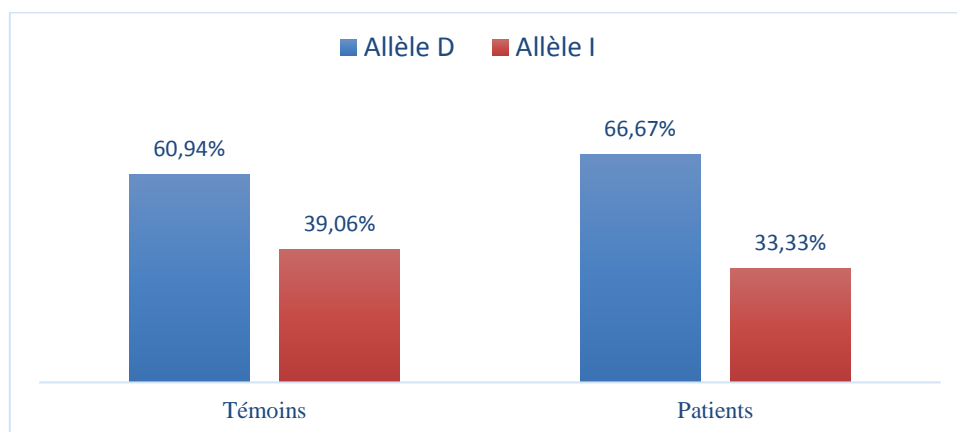


Figure 30 : Fréquences alléliques.

Pour apprécier la signification réelle de cette différence observée sur les fréquences génotypiques et alléliques entre patients et témoins, nous avons réalisé une étude statistique de type cas-témoins. Dans ce sens, nous avons évalué d'abord le fait que notre population est en équilibre de *HWE* ou non. Nous avons soumis les distributions des génotypes au test statistique visant à préciser le statu de notre cohorte par rapport au *HWE*. La *p-value* obtenu était de **0,2206 > 0,05**. En conclusion, notre série de patient est bien en équilibre *HWE*.

L'analyse des résultats du génotypage *ACE* (I/D) a démontré une distribution assez similaire des génotypes homozygotes DD et hétérozygotes entre patients et témoins. En effet, le génotype hétérozygote était le plus fréquent dans les deux groupes avec une fréquence de 66,67% (n = 04) chez les patients et 61,88% (n = 99) chez les témoins, suivi du génotype homozygote DD est avec une fréquence de 33,33% (n = 02) chez les patients et 30% (n = 48) chez les témoins. Selon les modèles dominants et hétérozygotes les différences de répartition des génotypes sont statistiquement non significatives avec des valeurs de *p* inférieures au seuil de signification et qui étaient respectivement de 0,4670 et 0,6087 (**tableau IX**).

Le génotype homozygote II était absent chez les patients, mais bien présent chez les témoins à une fréquence de 0,812 (n = 13). La soumission de cette différence au test statistique de *Fisher* selon le modèle récessif a révélé que cette différence observée est statistiquement non significative avec une valeur de *p* de 0,8612 (**tableau IX**). L'absence du génotype II dans la cohorte des témoins peut être dû à un biais d'échantillonnage causé par la taille relativement réduite de notre série.

L'analyse des fréquences alléliques a mis en évidence une assez légère différence de répartition de l'allèle le moins fréquent (I) présent chez 33,33% des patients et 39,06% des témoins. L'évaluation de cette différence de distribution a révélé logiquement qu'elle était non significative. La valeur de p obtenu était de 0,6893 (**tableau IX**).

Tableau IX : Résultats de l'analyse statistique par le test χ^2 .

	Témoins		Patients		p value
	%	n	%	n	
HWE	/		0,2206		
DD	30	48	33,33	02	0,4670 ns 0,6083* ns
ID	61,88	99	66,67	04	0,6087 ns 0,7840* ns
II	08,12	13	00	00	0,8612 ns 0,5858* ns
Allèle D	60,94	195	66,67	08	0,6893 ns 0,4697* ns
Allèle I	39,06	125	33,33	04	

* p value obtenue après avoir appliqué la correction de Fisher
HWE Hardy-Weinberg Equilibrium
ns non significative

Au cours des dernières décennies, plusieurs études ont été entreprises afin d'analyser les facteurs de risque génétique des accidents vasculaires cérébraux. Parmi ces facteurs, la composante génétique demeure controversée. Ainsi, depuis quelques années un intérêt particulier avait été accordé au polymorphisme du gène *ACE*. Depuis la découverte en 1992 du polymorphisme (I/D) par **Cambien et al (1992)** et l'implication du génotype DD comme étant prédisposant à l'infarctus du myocarde, de nombreuses études d'associations ont prospecté son implication dans différentes pathologies (**SAYED-TABATABAEI et al., 2006 ; ZHANG et al., 2014**).

Les principales études d'associations entreprises sur l'implication du polymorphisme (I/D) du gène *ACE* comme facteur de risque de l'AVC avaient montré une prédominance du génotype DD chez les patients atteints. Ainsi, une fréquence élevée de l'allèle D entraînant une augmentation du risque de développer un AVC aussi bien ischémique qu'hémorragique. L'activité de cette enzyme qui présente une variation interindividuelle due à ce variant génétique serait responsable des fluctuations de la concentration plasmatique de l'angiotensine II. Ainsi, le génotype DD est associé à une augmentation de la concentration plasmatique d'ECA et donc d'angiotensine II. La relation entre le polymorphisme du gène *ACE* et la concentration plasmatique de l'ECA est bien établie depuis les années 90 (**Rigat *et al.*, 1990**). Ainsi, le génotype DD est associé à une forte concentration d'ECA circulante. Alors que dans le cas des génotypes II et ID, la concentration d'ECA circulante, est respectivement faible et intermédiaire. Ainsi, le génotype DD est associé aux activités plasmatiques de l'ECA les plus élevées et par conséquent aux plus fortes concentrations plasmatiques d'angiotensine II (**Cambien *et al.*, 1992**).

La première étude ayant exploré l'implication du polymorphisme (I/D) du gène *ACE* dans la genèse de l'accident vasculaire cérébral a été publiée en 1994 par **Sharma *et al* (1994)**. Cette étude ayant évalué la fréquence de ce polymorphisme chez une population de malades uniquement a conclu à la non implication du variant génétique dans ce dysfonctionnement. Aucune population témoin n'a été incluse. Dans l'année qui a suivi, **Ueda *et al*(1995)** a essayé d'évaluer l'implication de ce polymorphisme en menant une étude cas-témoins. Cette recherche menée sur une série de 488 patients atteints d'AVC et 73 témoins sains a reproduit le même résultat que l'étude précédente et a conclu à la non implication du polymorphisme dans le risque d'AVC.

D'autres études par dizaines ont été réalisées par la suite ont essayer de tester cette hypothèse. La dernière méta-analyse publiée en juin 2016, a estimé le nombre d'études ayant été menées sur la relation *ACE* (I/D) vs AVC, dont les rapports sont disponibles sur les bases de données en ligne (Medline, EMBASE et Google Scholar), à 118 publications, dont 68 travail de recherche original avec une étude-cas témoins et une révélation du polymorphisme par PCR. Sur ces 68 études, 48 ont été menées sur des populations de race Caucasienne et 17 sur des populations Asiatiques. Nous avons également trouvé plusieurs méta-analyses sur ce sujet (**Yuan *et al.*, 2016**). Un panel des résultats obtenus par plusieurs revues est regroupé dans le **tableau X**, et illustré dans les **figures 31 et 32**.

En dépit du fait que ces résultats suggèrent que le polymorphisme *ACE* (I/D) n'est pas associé aux risques d'AVC dans notre série (test statistique non significatif), des études futures doivent être menées pour clarifier l'impact de ce variant responsable de modifications interindividuelles dans les concentrations de l'angiotensine II. De par sa fonction clef dans le système rénine-angiotensine et son implication dans le maintien de la pression artérielle, l'ECA paraît être une piste très prometteuse à explorer dans notre quête de la compréhension des mécanismes physiopathologiques de cette maladie complexe (**Damy et al., 2017**).

Depuis la découverte du système Rénine-Angiotensine, plusieurs arguments suggèrent son implication dans la physiopathologie cérébrale. Il a été constaté que ce système est exprimé séparément du système circulant dans plusieurs tissus non vasculaires, incluant le système nerveux central. Dans ce dernier, sa fonction implique non seulement la régulation des activités cardiovasculaires mais aussi le contrôle de la prolifération et de l'apoptose cellulaire. Une suractivité de ce système au niveau cérébral paraît comprise dans le développement de l'hypertension artérielle. Tous les composants du SRA, incluant les précurseur et les enzymes nécessaires à la production et à la dégradation des angiotensines ont été clairement identifiés dans le cerveau. Cela conduit à penser à une implication de plusieurs des composants de ce système dans la physiologie et la physiopathologie cérébrale (**Faure, 2005**).

L'angiotensinogène et son transcrits (ARNm) ont été abondamment retrouvés dans le cerveau, soutenant le fait qu'il est fabriqué au niveau du SNC. Il a été découvert que ce sont essentiellement les astrocytes qui synthétisent l'angiotensinogène. Son existence au niveau de sites du tissu cérébral distincts de ceux normalement impliqués dans la régulation de la pression artérielle et de l'homéostasie des électrolytes suggère que son rôle ne serait peut-être pas limité à ces fonctions de régulation (**Celerier et al., 2002**).

L'ECA soit un élément primordial pour le SRA, mais ses propriétés dans le cerveau demeurent méconnues. Au niveau du cérébral, seule la forme pulmonaire de l'ECA semble être exprimée. En effet, son activité a été retrouvée dans des cellules endothéliales de capillaires cérébraux (**Achard et al., 2001**). Des expériences ont démontré que l'activité spécifique de cette enzyme existait dans plusieurs régions du cerveau incluant le cortex, l'hippocampe, l'hypothalamus et le thalamus. De plus, le marquage par immunohistochimie a permis de mettre en évidence la présence de l'ECA dans de nombreuses aires spécifiques du cerveau (**Culman et al., 2001; Faure, 2005**).

Il est maintenant reconnu que le système Rénine-Angiotensine ainsi que son élément clef, l'ECA, agit par le biais d'un grand nombre de facteurs soumis à de multiples interactions. L'action des angiotensines est très complexe d'une part parce que l'angiotensine II est synthétisée puis dégradée par l'ECA qui dégrade aussi la bradykinine, puissant agent vasodilatateur mais aussi parce que ce système n'est pas le seul système impliqué puisque d'autres voies enzymatiques participent à la synthèse de l'angiotensine II comme par exemple les chymases et la cathepsine. La régulation est essentiellement assurée par la rénine. Enfin, la dégradation enzymatique et l'endocytose déterminent la durée d'action des angiotensines (Oumar, 2005 ; Damy *et al.*, 2017).

Tableau X : Recueil des fréquences génotypiques et alléliques rapportées dans différentes études cas-témoins sur l'implication du polymorphisme I/D du gène *ACE* dans les AVC.

N°	Auteur	Résultat de l'association	Patients					Témoins						
			Cohorte	DD (%)	DI (%)	II (%)	D (%)	I (%)	Cohorte	DD (%)	DI (%)	II (%)	D (%)	I (%)
1	Sharma <i>et al.</i> , 1994	Négative	100	33,00	47,00	20,00	56,50	43,50						
2	Ueda <i>et al.</i> , 1995	Négative	488	26,02	55,53	18,44	53,79	46,21	73	23,29	49,32	27,40	47,95	52,05
3	Markus <i>et al.</i> , 1995	Positive	101	35,64	46,53	17,82	58,91	41,09	188	21,81	55,85	22,34	49,73	50,27
4	Cato <i>et al.</i> , 1996	Négative	406	28,08	43,84	28,08	50,00	50,00	137	21,90	51,82	26,28	47,81	52,19
5	Margaglione <i>et al.</i> , 1996	Positive	101	53,47	36,63	9,90	71,78	28,22	215	29,30	47,44	23,26	53,02	46,98
6	Pullicino <i>et al.</i> , 1996	Négative	198	28,79	45,45	25,76	51,52	48,48	109	39,45	44,95	15,60	61,93	38,07
7	Kario <i>et al.</i> , 1996	Positive	138	24,64	45,65	29,71	47,46	52,54	104	7,69	52,88	39,42	34,13	65,87
8	Doi <i>et al.</i> , 1997	Positive	181	17,13	42,54	40,33	38,40	61,60	271	11,07	46,49	42,44	34,32	65,68
9	Mehri <i>et al.</i> , 2005	Positive	36	52,78	36,11	11,11	70,83	29,17	37	27,03	59,46	13,51	56,76	43,24
10	Gao <i>et al.</i> , 2006	Négative	100	11,00	47,00	42,00	34,50	65,50	100	14,00	44,00	42,00	36,00	64,00
11	Custavo <i>et al.</i> , 2016	Positive	99	49,49	47,47	3,03	73,23	26,77						
12	Notre étude	Négative	06	33,33	66,67	0,00	66,67	33,33	160	30,00	61,88	8,13	60,94	39,06

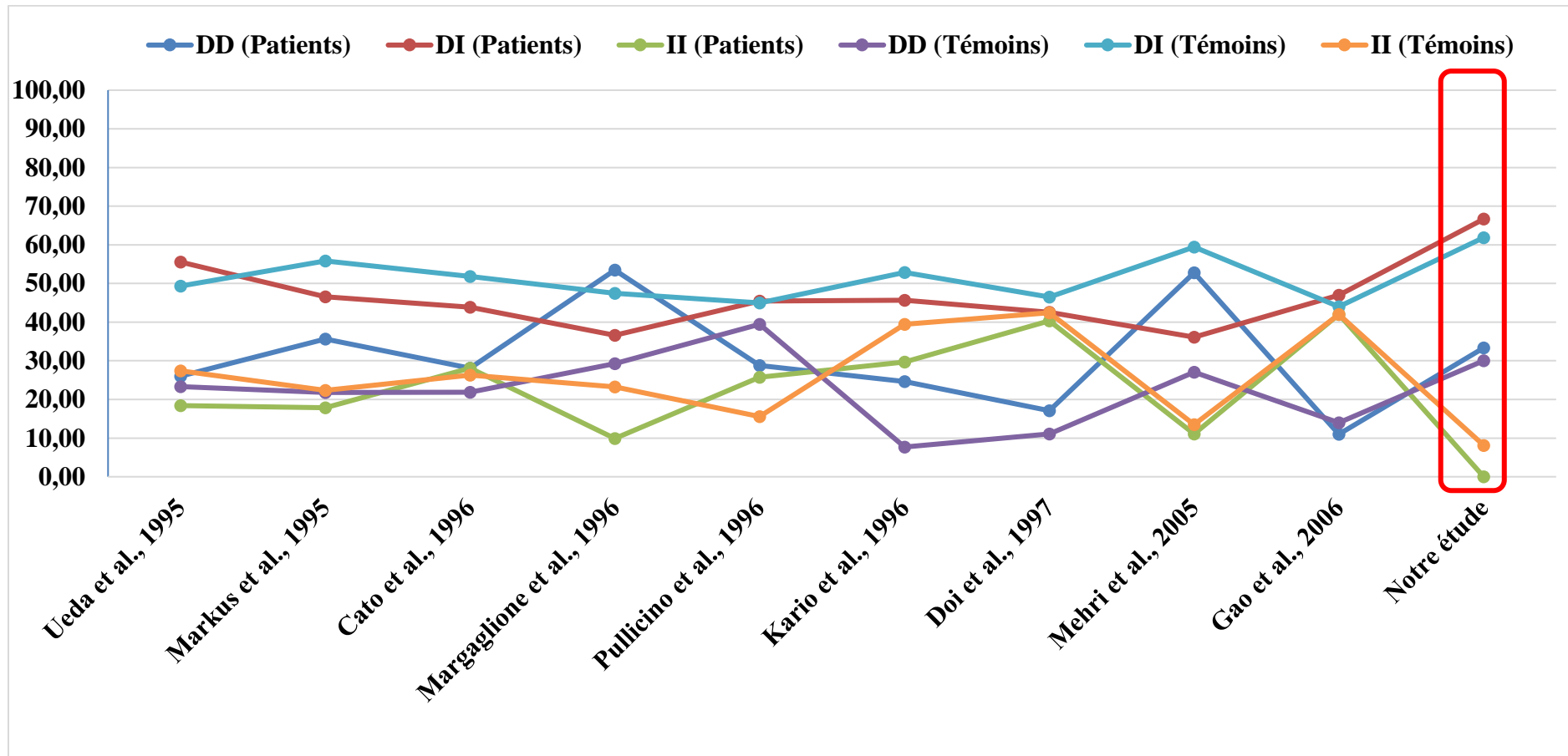


Figure 31 : Représentation graphique des fréquences génotypiques rapportées dans différentes études cas-témoins sur l'implication du polymorphisme I/D du gène ACE dans les AVC

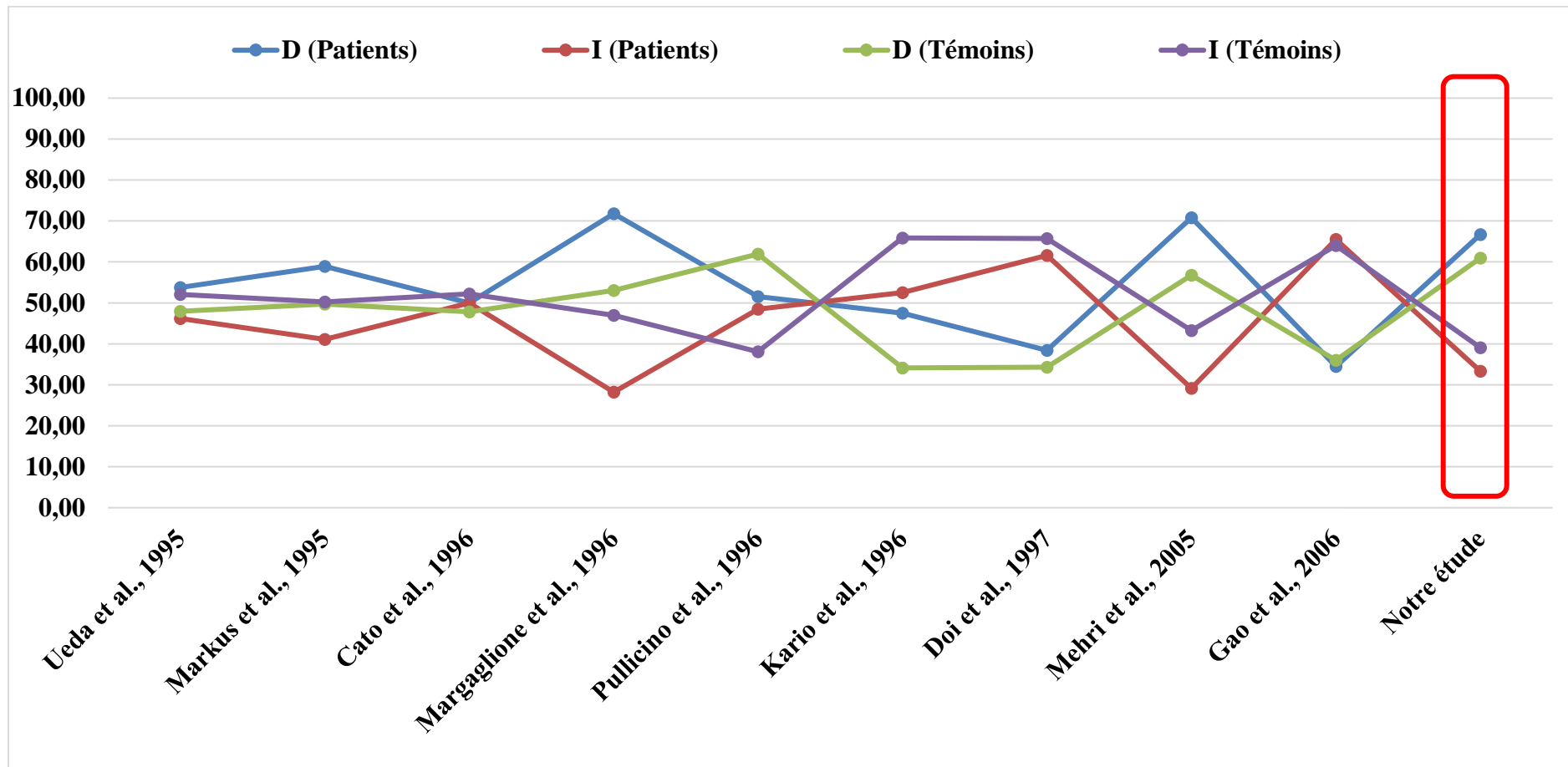


Figure 32 : Représentation graphique des fréquences alléliques rapportées dans différentes études cas-témoins sur l'implication du polymorphisme I/D du gène ACE dans les AVC.

Conclusion
et
Perspectives

Les AVC posent aujourd'hui un réel problème de santé publique, en raison de leurs fréquences, mortalité, les infirmités physiques cognitifs résiduels qu'ils entraînent ainsi que du risque des récives ischémiques ou hémorragiques auxquels ils exposent. La majorité des facteurs de risque « classiques » de l'AVC ont été identifiés et ont été classés en facteurs de risque modifiables et non modifiables. Les stratégies de prévention actuelles sont basées sur la parfaite connaissance des principaux facteurs de risque, essentiellement ceux modifiables ou potentiellement modifiables. Ces derniers sont ceux sur lesquels une action de prévention serait bénéfique. Ces différents facteurs de risque sont assez fréquents dans la population Algérienne, surtout aux âges avancés. De ce fait, la prévention de l'AVC est possible, essentiellement celle de l'AVC ischémique. Plusieurs pays ont appliqué des stratégies de prévention de l'AVC et ont apporté des preuves de leur efficacité.

Dans le travail de recherche que nous avons entrepris, nous avons essayé de mesurer l'ampleur de l'AVC dans la population Constantinoise. Ce type d'étude pourra contribuer, sur un plan épidémiologique, à connaître la situation de l'AVC dans la région et à disposer de réelles données sur les principaux facteurs de risque dans la population de sujets atteints d'AVC et de situer l'ampleur de cette atteinte dans la ville de Constantine par rapport aux autres régions et aux autres pays de par monde. Les résultats de notre étude statistique ont permis de mettre en exergue des particularités dans le profil épidémiologique des AVC en rapport avec ce qui est mentionné dans la littérature. Cette hétérogénéité peut être sous-jacente à une présence de facteurs de risque différents dans la population Algérienne. Des études futures devront être menées pour clarifier d'avantage ces facteurs. Cette étape constituera un point de départ à la mise en place d'une politique de prévention qui tient compte des spécificités socio-démographiques et culturelles de la population Algérienne.

Dans le volet moléculaire et en dépit du fait que nos résultats suggèrent que le polymorphisme *ACE (I/D)* n'est pas associé aux risque d'AVC, du moins dans notre série, des études futures doivent être menées pour clarifier l'impact de ce variant. Cependant, il ne faudra pas perdre de vue que l'impact des variants génétiques sur le risque de développer un AVC, comme d'autres maladies complexes, étant individuellement très faible, un très grand nombre de participants à ce type d'étude construites selon le modèle cas-témoins est nécessaire pour les identifier.

La découverte de ces facteurs de risque génétiques contribuant aux AVC représente un défi de taille car il existe de nombreux types d'attaque cérébrale. Des résultats préliminaires d'études moléculaires réalisées ces dernières années ont fourni des preuves solides de l'existence de gènes jusque-là inconnu prédisposant aux AVC. D'autres gènes seront probablement mis au jour dans les années à venir et amélioreront nos chances de réduire le nombre des victimes de cette maladie. Ces résultats illustrent aussi le potentiel de la génétique pour la découverte de médicaments « à la carte ». En effet, ces découvertes génétiques représentent un premier pas vers le développement de traitements personnalisés pour cette maladie complexe. Ils mettent en évidence plusieurs voies biologiques nouvelles impliquées dans la pathogenèse, qui pourraient conduire à la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques

Après la réalisation de ce modeste travail de recherche, et après intégration de toutes les données recueillies sur la thématique, les perspectives d'avenir que nous proposons peuvent être résumées en deux points :

- L'AVC constitue une urgence médicale absolue dont il faudra s'en occuper immédiatement après sa survenu, idéalement dans les premières 4 heures. Cette prise en charge rapide améliore la survie et diminue grandement les séquelles consécutives à ces accidents. Malheureusement, nous avons constaté que de nombreux cas arrivent très tardivement au niveau du service de neurologie, ce qui affaiblis grandement les chances de ces personnes de retrouver une vie normale avec une certaine autonomie. L'amélioration du pronostic vital et fonctionnel des AVC dépend en partie d'une prise en charge précoce et appropriée. Les éléments clefs de cette prise en charge sont : l'éducation de la population pour qu'elle consulte dès le premier symptôme de l'AVC même si celui-ci est régressif, ainsi qu'un début précoce de la rééducation fonctionnelle.
- La mise en place d'une politique sanitaire axée sur la prévention primaire, notamment la prise en charge des facteurs de risque, l'éducation et la sensibilisation des populations sur la notion de prise en charge des affections chroniques telles que l'hypertension artérielle, le diabète et les cardiopathies etc. Des mesures assez simples telles que l'adoption d'une alimentation saine riche en fruits et légumes, la diminution de la consommation de matières grasses, de sucre et de sel, pratiquer une activité physique régulière, le sevrage tabagique pour ceux qui en consomment, etc. Toutes ces mesures, très simple à mettre en place, diminuent significativement le degré d'exposition aux AVC.

Références bibliographiques

1. **ACHARD JM, FOURNIER A, MAZOUZ H et al.** 2001. Protection against ischemia : a physiological function of the renin angiotensin system. *Biochem Pharmacol*, 62:261-271.
2. **ALBANÈSE J et BRUDER N.** 2013. Accident vasculaire cérébral et réanimation. *Springer*.
3. **ALBUISSON J.** 2015. Application des stratégies combinées utilisant le séquençage d'exome dans les maladies vasculaires rares. *Thèse de Doctorat en ligne*. Université Sorbonne Paris Cité. Pagination multiple.
4. **ANTONARAKIS S, HAMAMY H, CAVALLI-SFORZA et al.** 2011. Consanguineous marriages, pearls and perils: Geneva international consanguinity workshop report. *Genetics in Medicine*. 13(9):841.
5. **BAUTISTA L, ARDILA M, GAMARRA G et al.** 2004, Angiotensin converting enzyme gene polymorphism and risk of myocardial infarction in Colombia. *Med. Sci. Monit.* 10(8):CR 473-9.
6. **BÉGIN S.** 2016. Étude de variations génétiques et épigénétiques de gènes candidats des complications métaboliques de l'obésité. *Thèse de Doctorat en ligne*. Université Paris V. Pagination multiple.
7. **BÉJOT Y, SALEM DB, OSSEBY G V et al.** 2009. Epidemiology of ischemic stroke from atrial fibrillation in Dijon, France, from 1985 to 2006. *Neurology*. 72(4):346-353.
8. **BELLALEM A, AMROUNE AA, AMIRI L et al.** 2007. Épidémiologie des AVC et classification des sous types selon les critères TOAST à Sétif en Algérie. *Revue de Neurologie*. 163(Supp4):18.
9. **BENABADJI-CHIALI S, ALLAL KT, MEGUENNI K et al.** 2016. Les Accidents Ischémiques Cérébraux du sujet jeune. *Éditions universitaires européennes*.
10. **BENBEKHTI S.** 2014. Épidémiologie des Accidents Vasculaires Cérébraux CHU-Tlemcen 2011-2012. 20^{ème} congrès national de médecine interne.
11. **BENILHA SOUMIA, MESLIM F, GOULMANE.M et al.** 2014. Les accidents vasculaires cérébraux aux urgences médicales du CHU d'Oran, profil clinique et épidémiologique, 1^{ère} Journée du laboratoire de recherche sur les accidents vasculaires cérébraux 08 novembre 2014.
12. **BERSANO A, BALLABIO E, BRESOLIN N et al.** 2008. Genetic polymorphisms for the study of multifactorial stroke. *Human mutation*. 29(6):776-795.
13. **BEZANSON C.** 2016. Les accidents vasculaires cérébraux. *Revue Francophone d'Orthoptie*. 9(2):63-67.
14. **BOLAD I et DELAFONTAINE P.** 2005. Endothelial dysfunction: its role in hypertensive coronary disease. *Curr Opin Cardiol*. 20:270-274.

15. **BRODERICK J, KLEINDORFER J, DAWN O et al.** 2012. Age at stroke. *Neurology*. 79(17):1781-1787.
16. **CAILLOCE** 2011. Anatomie physiologie du système nerveux. *Cours en ligne*. Centre hospitalier universitaire limoges.
17. **CAMBIEN F, POIRIER O, LECERF L et al.** 1992. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature*. 359: 641-644.
18. **CAPLAN LR.** 2006. Embolic particles. In Caplan LR, Manning W (eds): *Brain Embolism*. New York: Informa Healthcare, pp 259-275.
19. **CARNABY G, HANKEY G, PIZZI J et al.** (2006). Behavioural intervention for dysphagia in acute stroke: a randomised controlled trial. *The Lancet Neurology*. 5(1):31-37.
20. **CELERIER J, CRUZ A, LAMANDE N et al.** 2002. Angiotensinogen and its cleaved derivatives inhibit angiogenesis. *Hypertension*. 39(2):224-228.
21. **CHAMI M, NADJI Z, ARBIA-BOUDJELTHIA F et al.** 2017. Sidi Bel-Abbes Prospective Stroke Study (SPSS): results after 15 months of inclusion. *Journal of Hypertension*. 35:e330.
22. **CHAPUIS J.** 2008. Identification de déterminants génétiques impliqués dans la composante vasculaire de la MA, par analyses transcriptomiques, génétiques et moléculaires. *Thèse de Doctorat en ligne*. Université du Droit et de la Santé-Lille II. Pagination multiple.
23. **CHARIKH, L et OUAHRANI Y.** 2017. Accident vasculaire cérébral. *Thèse de Doctorat en ligne*. Université de Bejaia. Pagination multiple.
24. **CHOBANIAN AV, BAKRIS GL, BLACK HR et al.** 2003. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 42(4):1206-1252.
25. **CLAIRE T, GEMMELL E, KENWORTHY J et al.** 2016. A systematic review of the prevalence of oropharyngeal dysphagia in stroke, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, head injury, and pneumonia. *Dysphagia*. 31(3):434-441.
26. **CONNOR MD, WALKER R, MODI G et al.** 2007. Burden of stroke in black populations in sub-Saharan Africa. *Lancet Neurol*. 6:269-78.
27. **COSSI MJ.** 2012. Charge des Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC) à Cotonou (Bénin): études originales sur l'épidémiologie, les connaissances, les expériences de la maladie et l'itinéraire thérapeutique des survivants d'AVC. *Thèse de Doctorat en ligne*. Université de Cotonou. Pagination multiple.
28. **CULMAN J, BAULMANN J, BLUME A et al.** 2001. The renin-angiotensin system in the brain: an update. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2(2):96-102.

29. **DAMY T, GUELLICH A, VERMES E *et al.*** 2017. Physiologie et physiopathologie du système rénine-angiotensine-aldostérone. *mt cardio*. 3(4):257-262.
30. **DANIEL R, EUGENE D, GAUTHIER, M *et al.*** 2013. Neurosciences-Tout le cours en fiches. *Éditions Dunod, Paris, France*.
31. **DAVID Y, HUANG A, HINN R *et al.*** 2011. Accident vasculaire cérébral et attaques ischémiques transitoires. In *Médecine interne de Netter* (pp. 963-970). *Elsevier Masson*.
32. **DIETEMANN J, COSNARD G, LECOUVET F *et al.*** 2007. Imagerie de la colonne vertébrale et de la moelle épinière. *Elsevier Health Sciences*.
33. **DREW G, RYE KA, DUFFY S *et al.*** 2012. The emerging role of HDL in glucose metabolism. *Nature Reviews Endocrinology*. 8(4):237.
34. **EL-DORRY HA, PICKETT C, MACGREGOR J *et al.*** 1982. Tissue-specific expression of mRNAs for dipeptidyl carboxypeptidase isoenzymes. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 79:4295-4297.
35. **ELKINS J, DOUGLAS V, JOHNSTON *et al.*** 2004. Alzheimer disease risk and genetic variation in ACE: a meta-analysis. *Neurology*. 62:363-368.
36. **FAURE S.** 2005. Angiotensine-IV et cérébro-protection. *Thèse de Doctorat en ligne*. Université de Limoges. Pagination multiple.
37. **FEIGIN V, LAWES C, BENNETT D *et al.*** 2009. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *The Lancet Neurology*. 8(4), 355-369.
38. **FEIGIN V L, FOROUZANFAR M, KRISHNAMURTHI R *et al.*** 2014. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, 383(9913), 245-255.
39. **FLORENCE G.** 2004. La physiologie de la circulation cérébrale. *Bulletin de l'Académie vétérinaire de France*. 157(3).
40. **GOLDSTEIN LB, BUSHNELL CD, ADAMS RJ *et al.*** 2011. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 42 (2)517-584.
41. **GUEHI C.** 2016. Facteurs de risque cardiovasculaire chez les patients avant et après initiation des antirétroviraux en Afrique Sub-Saharienne, expérience de l'Essai Temprano ANRS 12 136. *Thèse de Doctorat en ligne*. Université de Bordeaux. Pagination multiple.
42. **HACKE W, KASTE M, SKYHOJ OLSEN T *et al.*** 2000. European Stroke Initiative (EUSI) Recommendations for Stroke Management. The European Stroke Initiative Writing Committee. *European Journal Of Neurology*. 7(6):607-623.

43. **HANCHAIPHIBOOKKUL S, POUNGVARIN N, NIDHINANDANA S et al.** 2011. Prevalence of stroke and stroke risk factors in Thailand: Thai Epidemiologic Stroke (TES) Study. *Journal of the medical association of Thailand.* 94(4):427.
44. **HEGSTED D, AUSMAN L, JOHNSON A et al.** 1993. Dietary fat and serum lipids: an evaluation of the experimental data. *The American journal of clinical nutrition.* 57(6):875-883.
45. **HENDELMAN WJ.** 2013. Atlas de neuroanatomie fonctionnelle: Première édition française. *University of Ottawa Press.*
46. **HOSOTTE M.** 2010. Angioedèmes iatrogènes lors de l'inhibition du système rénine angiotensine par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les sartans: à propos de 82 cas. *Thèse de Doctorat en ligne.* Université Henri Poincaré. Pagination multiple.
47. **HU HH, SHENG WY, CHU FL et al.** 1992. Incidence of stroke in Taiwan. *Stroke.* 23:1237-41.
48. **JAMES C, MENDELOW AD, LO EH et al.** 2015. Stroke: pathophysiology, diagnosis, and management. *Elsevier Health Sciences.*
49. **LAWES CM, VANDER HOORN S, LAW MR et al.** 2006. Blood pressure and the global burden of disease 2000. Part II: estimates of attributable burden. *J Hypertens.* 24(3):423-430.
50. **LEMESLE-MARTIN M, BENATRU O, ROUAUD F et al.** 2006. Épidémiologie des accidents vasculaires cérébraux : son impact dans la pratique médicale. *Encycl Med Chir. Elsevier Masson.*
51. **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.
52. **MACKAY M, WIZNITZER M, BENEDICT S et al.** 2011. Arterial ischemic stroke risk factors: the International Pediatric Stroke Study. *Annals of neurology.* 69(1):130-140.
53. **MAGNIN E, DUMURGIER J, BOUAZIZ-AMAR E et al.** 2017. Les biomarqueurs du liquide cérébro-spinal dans la maladie d'Alzheimer: un outil de recherche utile dans la pratique clinique courante des consultations mémoire pour les cas complexes. *La Revue de Médecine Interne.* 38(4):250-255.
54. **MAGNIN E.** 2017. Étude de l'expression de la sous-unité alpha 5 des récepteurs GABAA dans les interneurons de l'hippocampe et de sa diminution dans l'épilepsie du lobe temporal. *Thèse de Doctorat en ligne.* Université de Laval - Canada. Pagination multiple.
55. **MALIK R, CHAUHAN G, TRAYLOR M et al.** 2018. Multiancestry genome-wide association study of 520,000 subjects identifies 32 loci associated with stroke and stroke subtypes. *Nature genetics.* 50(4):524.

56. **MARIEB E et HOEHN K.** 2015. Anatomie et physiologie humaines: plateforme numérique MonLab-Licence étudiant 60 mois. *Pearson Education France*.
57. **MAUEI MG, MATTEI M, HUBERT C et al.** 1989. Angiotensin-I converting enzyme gene is on chromosome 17 (Abstract) *Cytogenet Cell Genet.* 51:1041.
58. **MEHRI, S, BOUSSAADA R, MAHJOUB S et al** 2005. Le polymorphisme du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et le risque de l'infarctus du myocarde en Tunisie. *Antropo.*10:75-81.
59. **MILLER SA, DYKES D, POLESKY R et al.** 1988. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic acids research*, 16(3), 1215.
60. **MILLS KT, BUNDY JD, KELLY TN et al.** 2016. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control A Systematic Analysis of Population-Based Studies from 90 Countries. *Circulation.* 134(6):441-450.
61. **MOLINA C, CAPLAN L, CAMPBELL B et al.** 2016.. Caplan's Stroke: A Clinical Approach *Imaging and laboratory diagnosis.* 78.
62. **MORIN Y.** 2004. Petit Larousse de la médecine: avec un cahier spécial des examens médicaux. *Larousse*.
63. **MORINO, K, PETERSEN KF, SHULMAN GI et al.** 2006. Molecular mechanisms of insulin resistance in humans and their potential links with mitochondrial dysfunction. *Diabetes* 55(Suppl 2):S9-S15.
64. **MORRIS BJ, ZEE RY, SCHRADER AP et al.** 1994. Different frequencies of angiotensin converting enzyme genotypes in older hypertensive individuals. *J Clin Invest.* 94:1085-9.
65. **MOULIN et SIBON.** 2003. Risk of stroke and recurrent dissection after a cervical artery dissection: a multicenter study. *Neurology.* 61(10):1347-1351.
66. **MUNZEL T, SINNING C, POST F, WARNHOLTZ A, SCHULZ E et al.** 2008. Pathophysiology, diagnosis and prognostic implications of endothelial dysfunction. *Ann Med.* 40:180-196.
67. **MURRAY CJ, VOS T, LOZANO R et al.** 2010. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 380(9859):2197-2223.
68. **MUTHU S, BRINDHA D, JOSEPH S et al.** 2012. Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Gene Polymorphism in Type II Diabetic Patients in Coimbatore Population. *South As.J. Biol.Sci.* 2(4):210-216.
69. **MVUNDURA M, MCGRUDER H, KHOURY P et al.** 2010. Family History as a Risk Factor for Early-Onset Stroke/Transient Ischemic Attack among Adults in the United States. *Public Health Genomics.* 13(1).

70. **O'DONNELL MJ, XAVIER D, LIU L et al.** 2010. Risk factors for ischemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *The Lancet*. 376(9735):112-123.
71. **OHNO T, KAWAZU S, TOMONO S et al.** 1996. Association analysis of the polymorphisms of angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen genes with diabetic nephropathy in Japanese noninsulin-dependent diabetics. *Metabolism*. 45:218-22.
72. **LOUDART N.** 2005. Le système rénine-angiotensine: données actuelles. In *Annales pharmaceutiques françaises*. (Vol. 63, No. 2, pp. 144-153). Elsevier Masson.
73. **POORGHOLI L, SAFFAR, H, FATHOLLAHI, M et al.** 2013. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and its association with coronary artery disease in an Iranian population. *The Journal of Tehran University Heart Center*. 8(2):89.
74. **POVEL C, BOER JMA, REILING E et al.** 2011. Genetic variants and the metabolic syndrome: a systematic review. *Obesity reviews*. 12(11): 952-967.
75. **RAMARAJ P, KESSLER SP, COLMENARES C et al.** 1998. Selective restoration of male fertility in mice lacking angiotensin-converting enzyme by sperm-specific expression of testicular isozyme. *J Clin Invest*. 102:371-8.
76. **RAO R, TAH V, CASAS JP et al.** 2009. Ischaemic stroke subtypes and their genetic basis: a comprehensive meta-analysis of small and large vessel stroke. *European neurology*. 61(2):76-86.
77. **REEVES MJ, BUSHNELL C, HOWARD G et al.** 2008. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *The Lancet Neurology*. 7(10): 915-926.
78. **RIGAT B, HUBERT C, ALHENC-GELAS F et al.** 1990. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest*. 86:1343-1346.
79. **ROSAMOND W, FLEGAL K, FURIE K et al.** 2008. A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. (117):e25-e146
80. **RUSINARU M.** 2010. Identification et prévalence des facteurs de risque de l'accident vasculaire cérébral en médecine générale. Enquête rétrospective dans une unité de soins, d'enseignement et de recherche de médecine ambulatoire en lorraine, de 2000 à 2010, et comparaison à l'étude interstroke. *Thèse de Doctorat en ligne*. Université Henri Poincaré. Pagination multiple.
81. **SACCO S, STRACCI F, CERONE D et al.** 2011. Epidemiology of stroke in Italy. *International Journal of Stroke*. 6(3):219-227.

82. **SACKS FM, CAMPOS H, FLEGAL K et al.** 2010. Dietary therapy in hypertension. *New England journal of medicine*. 362(22):2102-2112.
83. **SAGUI E.** 2007. Les accidents vasculaires cérébraux en Afrique subsaharienne. *Médecine tropicale*. 67(6):596-600.
84. **SAQER LS, KHAMMASH H, SHURRAB E 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.
85. **SAVERIO S, TIEJIAN W, JOAN M et al.** 2004. Relationship of Alcohol Drinking Pattern to Risk of Hypertension: A Population-Based Study. *Hypertension*. 44:813-19.
86. **SAYED-TABATABAEI FA, OOSTRA BA, ISAACS A et al..** 2006. ACE Polymorphisms. *Circ Res*. 98:1123-1133.
87. **SCHWEGLER J et LUCIUS R.** 2013. Le corps humain : anatomie et physiologie. *France : Maloine*. 450p.
88. **SEMMAM O.** 2017. Identification des facteurs de risque biologiques et génétiques de l'athérosclérose coronarienne dans la population algérienne. *Thèse de Doctorat en ligne*. Université des frères Mentouri - Constantine 1. Pagination multiple.
89. **SHANTHI M, PEKKA P et NORRVING B.** 2011. The World Health Organization in collaboration with the World Heart Federation and the World Stroke Organization. *Global Atlas on cardiovascular disease prevention and control*.
90. **SHERWOOD.** 2006. Physiologie Humaine. 2^{ème} édition. *Cannada : De Boek*, 629p.
91. **SILVERTHORN DU.** 2007. Physiologie humaine Une approche intégrée. 4^{ème} édition. *Paris : Pearson Education France*. 992p.
92. **SOLÈRE P.** 2010. CRP et risque coronaire : une méta-analyse jette de l'huile sur le feu. *Medscape-e-santé*.
93. **SOUZA D, CAMPOS B, ARRUDA É et al.** 2003. Influence of the polymorphism of apolipoprotein E in cerebral vascular disease. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 61(1):7-13.
94. **STEINLIN M et WEHRLI E.** 2009. Berne. L'accident vasculaire ischémique en pédiatrie. Quand y penser-quoi faire. *Paediatrica*. 20:2.
95. **STRONG K, MATHERS C et BONITA R.** 2007. Preventing stroke: saving lives around the world. *The Lancet Neurology*. 6 (2):182-187.

96. **TANI YOUSFI H.** 2017. Caractérisation épidémiogénétique de la population jeune-adulte de Tlemcen par les AVC : Analyse comparative à l'échelle National et Méditerranéenne. *Thèse de Doctorat en ligne*. Université de Tlemcen. Pagination multiple.
97. **TCHELOUGOU D.** 2013. Hypertension artérielle essentielle : facteurs de risque et polymorphismes des gènes du système rénine-angiotensine au Burkina Faso. *Thèse de Doctorat en ligne* : Université de ouagadougou - Burkina Faso. *Pagination multiple*.
98. **TIBICHE A.** 2012. Étude des Accidents Vasculaires Cérébraux Au niveau de la Wilaya de Tizi Ouzou: Incidence, mortalité et fréquence des facteurs de risque. *Thèse de Doctorat en ligne*. Université Mouloud Mammeri - Tizi Ouzou. Pagination multiple.
99. **TIRET L, RIGAT B, VISVIKIS S et al.** 1992. Evidence, from combined segregation and linkage analysis, that a variant of the angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels. *Am J Hum Genet.* 51:197-205.
100. **TONK M et HAAN J.** 2007. A review of genetic causes of ischemic and hemorrhagic stroke. *Journal of the neurological sciences.* 257(1-2):273-279.
101. **TOURNIER H, SCHULZ G, WIELAND E et al.** 2015. Cerebral cavernous malformation-1 protein controls DLL4-Notch3 signaling between the endothelium and pericytes. *Stroke.* 46(5):1337-1343.
102. **TOURNIER-LASSERVE, KNOX J, BOULDAY G et al.** 2015. Systematic pharmacological screens uncover novel pathways involved in cerebral cavernous malformations. *EMBO molecular medicine.* 10(10):e9155.
103. **URBANSKI M, RODRIGUES D, SAFAR D et al.** 2017. L'accident vasculaire cérébral (AVC) Mécanismes, facteurs de risque, symptômes, évolution et prévention. *Saint-Maurice - FRANCE: Hôpitaux de Saint-Maurice - Mars 2017.*
104. **WIDMAIER EP, RAFF H, STRANG KT et al.** 2013. Physiologie humaine: les mécanismes du fonctionnement de l'organisme. *Chenelière éducation.* 766p.
105. **YONEYA K, OKAMOTO H, MACHIDA M et al.** 1995. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in Japanese patients with hypertrophic cardiomyopathy. *American heart journal.* 130(5):1089-1093.
106. **YUAN H., WANG X, XIA Q et al.** 2016. Angiotensin converting enzyme (I/D) gene polymorphism contributes to ischemic stroke risk in Caucasian individuals: a meta-analysis based on 22 case-control studies. *International Journal of Neuroscience.* 126(6):488-498.
107. **YUSUF S, HAWKEN S, OUNPUU S et al.** 2004. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 364:937-52.

108. ZAOUI S et BIÉMONT C. 2002. Frequency of consanguineous unions in the Tlemcen area (West Algeria). *Cahiers d'études et de recherches francophones/Santé*. 12(3):289-95.
109. ZHANG K, CHENG D, YI L *et al.* 2014. Association between angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism and susceptibility to cancer: a meta analysis. *International journal of clinical and experimental pathology*. 7(9):6291.
110. ZHOU Z. 2009. Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC) : Conséquences Fonctionnelles et Dysphagie Associée. *Thèse de Doctorat en ligne*. Université de Limoges. Pagination multiple.

Webographie

1. **OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man.** 2019. Base de donnée en ligne. Consulté le 13/06/2019.
URL: <https://omim.org/entry/106180#allelicVariants>.
2. **OMS : Organisation Mondiale de la santé.** 2013. Cardiopathies, AVC, l'OMS monte au créneau - Avc général.
URL: <https://destinationsante.com/>

Annexes

Annexe I : Consentement pour utilisation de données biologiques.

Melles BOUSSAM Rayane et CHEROUANA Rahma

Étudiant(e)(s) Master 2 Génétique

Département de Biologie Animale - Faculté SNV

Université des frères Mentouri - Constantine I

Tel : 031 81 82 49 / Courriel : boussamcherou28@gmail.com

Je soussigné : né(e) le / / à

Certifie avoir reçu de **M^{elles} BOUSSAM Rayane et CHEROUANA Rahma** une information exhaustive et compréhensible concernant les causes possibles de mon problème de santé. J'ai eu la possibilité de poser toutes les questions que je souhaitais.

J'ai compris qu'une analyse génétique m'est proposée à partir d'un prélèvement sanguin duquel mon ADN sera extrait. Cette analyse a pour but de déterminer si mon génome présente une anomalie ou une variation en rapport avec mon problème de santé. J'ai bien compris les implications possibles de cette étude et je pourrai obtenir, si je le souhaitais, toute information complémentaire.

Les résultats de ces analyses me seront transmis si je le désire. Ils resteront confidentiels et ne pourront être communiqués qu'avec mon autorisation exclusive.

Je peux à tout moment décider de ne pas poursuivre cette démarche. Les données génétiques et le matériel biologique me concernant pourront être détruits à ma demande.

J'accepte que mes échantillons biologiques soient conservés et utilisés à des fins de recherche médicale et/ou biologique sans restriction sous couvert d'anonymat.

Fait à le / /

Signature de l'intéressé

Signature du chercheur

Consentement établi selon la déclaration d'Helsinki : Principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains. 1964.

En accord avec les recommandations du conseil national de l'éthique des sciences de la santé Algérien.

Annexe II : Questionnaire.

Service :

Numéro du dossier :

Date :

Nom : Prénom : Sexe :

Date de naissance :

Age :

Adresse Actuelle :

Origine :

Situation Familiale : Marié Célibataire Divorcé Autres

Profession :

Antécédents personnels :

Antécédents familiaux : cas similaire dans la famille : oui non

Si oui précisez le membre de la famille atteint.....

Tabagisme actif : oui non

Si oui : nombre de paquet/an. :

Le type d'AVC :

 Ischémiques : hémorragiques :

Découverte en: (mois) / (année)

Age de diagnostic :

État actuel du patient : décédé(e) maladie actuelle autres
vivant(e): stationnaire rechute rémission guérison

Motifs :

Vertige céphalée Coma convulsion

Troubles de motricité troubles de sensibilité troubles de confusion

Troubles de langage

ATCD médicaux personnels :

HTA : Oui Non Date de début :

Si c'est oui suivez-vous un traitement : Oui Non

AIT : Oui Non Date de début :

Diabétique : Oui Non Date de début : Glycémie :

Si c'est oui suivez-vous un traitement : Oui Non

Dyslipidémie : Oui Non

C'est oui suivez-vous un traitement : Oui Non

Le Traitement anticoagulant : Aspirine Sintrom Pleurx Autre

Facteurs thrombogéniques :

Taux élevé du fibrinogène : Oui Non

Taux élevé de la CRP : Oui Non

Taux élevé d'homocystéine : Oui Non

Facteurs de risque vasculaire :

Sédentarité : Oui Non

Fumeur : Oui Non

Alcool : Oui Non

Contraceptifs oraux : Oui Non

Les bilans biologiques :

Bilan lipidique :

Cholestérol total : Triglycérides :

HDL : LDL :

Résumés

Molecular study of genetic risk factors associated with Cerebro-Vascular Accident (CVA): Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) gene polymorphism

Abstract:

Brain stroke (CVA) is a pathological process of disruption of blood flow in the brain due to obstruction or rupture of an artery and more rarely a vein. This change causes softening or necrosis of the affected territory. Four criteria make it possible to clinically identify a stroke: the abrupt installation, the focal nature of the neurological deficit, the intensity of the initial peak and the deficiency of the symptoms. Stroke causes many severe and extensive brain damage. These are responsible for motor, sensory, phasic and other cognitive disorders.

The statistical study conducted on a series of 89 patients showed that ischemic stroke (86%) is much more common than hemorrhagic stroke (12%). The age of our patients is between 24 and 92 years old. The mean age for AVCH was lower (60.89 ± 22.29) than that for AVCI (66.95 ± 14.85). The M / F sex ratio was 1.17 for AVCI and 0.57 for AVCH. This can be explained by the fact that the two types of stroke do not share the same risk factors and that men and women are not exposed in the same way in the Algerian population.

The case-control molecular study carried out to clarify the involvement of the ACE gene I/D polymorphism in the genesis of stroke was performed on a series of 12 patients admitted to the neurology department of Benbadis - Constantine University Hospital. Our results indicate very close genotypic frequencies between patients and controls. Indeed, these were respectively for the patients and controls of: 33.33% and 30% for the genotype DD, 66.67% and 61.88% for the genotype DI, 66.67% and 60.94% for allele D and, finally, 33.33% and 39.06% for allele I. The only difference found between these two cohorts was the frequency of genotype II: non-existent in patients and present at a frequency of 08.12% among the controls. Nevertheless, this difference in distribution between these two groups was not statistically significant.

Despite the fact that these results suggest that ACE polymorphism (I/D) is not associated with stroke risk in our series, future studies need to be conducted to clarify the impact of this variant responsible for interindividual changes in concentrations of angiotensin II. Because of its key function in the renin-angiotensin system and its implication in the maintenance of blood pressure, ACE seems to be a very promising avenue to explore in our quest for understanding the pathophysiological mechanisms of this complex disease.

Keywords: cerebrovascular accident, genetic, ACE gene.

دراسة جزيئية لعوامل الخطر الجينية المرتبطة بالسكتة الدماغية: تعدد الأشكال الجيني ACE (إنزيم تحويل الأنجيوتنسين)

الملخص:

السكتة الدماغية (CVA) هي عملية مرضية تعطل تدفق الدم في الدماغ بسبب انسداد أو تمزق الشريان ونادراً ما يكون الوريد. هذا التغيير يؤدي الى تليين أو نخر في المنطقة المتأثرة. أربعة معايير تجعل من الممكن تحديد سريريا السكتة الدماغية: التثبيت المفاجئ، والطبيعة البؤرية للعجز العصبي، وشدة الذروة الأولية ونقص الأعراض. السكتة الدماغية تسبب تلفاً كبيراً في الدماغ. وهذا هو المسؤول عن الاضطرابات الحركية والحسية، والاضطرابات الإدراكية الأخرى.

أظهرت الدراسة الإحصائية التي أجريت على سلسلة عند 89 مريضاً أن السكتة الدماغية (86%) هي أكثر شيوعاً بكثير من السكتة الدماغية النزفية (12%). تتراوح أعمار المرضى بين 24 و 92 عاماً. كان متوسط عمر AVCH أقل (22.29 ± 60.89) مقارنة بالسكتة الدماغية (66.95 ± 14.85). وكانت نسبة الذكور على الإناث 1.17 M/F ل AVCI و 0.57 ل AVCH. يمكن تفسير ذلك من خلال حقيقة أن هذين النوعين من السكتة الدماغية لا يتشاركان في نفس عوامل الخطر وأن الرجال والنساء في الشعب الجزائري لا يتعرضون بنفس الطريقة.

أجريت دراسة جزيئية ل توضيح تورط تعدد الأشكال الجيني ACE I/D في نشأة السكتة الدماغية على سلسلة من 12 مريضاً تم قبولهم في قسم الأمراض العصبية في المستشفى الجامعي بن باديس- قسنطينة. تشير نتائجنا إلى ترددات وراثية وثيقة للغاية بين المرضى والضوابط. كانت هذه على التوالي للمرضى والضوابط: 33.33% و 30% للنمط الوراثي DD، 66.67% و 61.88% للنمط الوراثي DI، 66.67% و 60.94% بالنسبة للأليل D، وأخيراً، 33.33% و 39.06% للأليل الأول. كان الاختلاف الوحيد بين هاتين الفئتين هو تواتر النمط الوراثي II: غير موجود في المرضى وموجود على تردد 8.12% بين الضوابط. ومع ذلك، فإن هذا الاختلاف في التوزيع بين هاتين المجموعتين لم يكن ذو دلالة إحصائية.

على الرغم من حقيقة أن هذه النتائج تشير إلى أن تعدد الأشكال ACE I/D لا يرتبط بخطر الإصابة بالسكتة الدماغية في سلسلتنا، نحتاج إلى إجراء دراسات في المستقبل لتوضيح تأثير هذا البديل المسؤول عن التغييرات بين الأفراد في تركيبات أنجيوتنسين II. بسبب وظيفتها الرئيسية في نظام رينين-أنجيوتنسين وتأثيرها في الحفاظ على ضغط الدم، يبدو أن ACE واعد للغاية في سعينا لفهم الآليات الفيزيولوجية المرضية لهذا الداء المعقد.

الكلمات المفتاحية: السكتة الدماغية، علم الوراثة، جينة ACE.

Année universitaire : 2018 - 2019

Présenté par : BOUSSAM Rayane
CHEROUANA Rahma

Étude moléculaire des facteurs de risque génétique associés aux Accidents Vasculaire Cérébraux (AVC) : polymorphisme du gène *ACE* (Angiotensin-Converting Enzyme)

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique

L'accident Vasculaire Cérébral (AVC) est un processus pathologique d'interruption de la circulation sanguine dans le cerveau, dû à l'obstruction ou à la rupture d'une artère et plus rarement d'une veine. Ce changement entraîne un ramollissement ou une nécrose du territoire atteint. Quatre critères permettent d'identifier cliniquement un AVC : l'installation brutale, le caractère focal du déficit neurologique, l'intensité d'emblée maximale et le caractère déficitaire des symptômes. L'AVC occasionne des lésions cérébrales plus ou moins graves et étendues. Celles-ci sont responsables des troubles moteurs, sensoriels, phasiques et d'autres troubles cognitifs associés.

L'étude statistique réalisée sur une série de 89 patients a mis en évidence que les AVC ischémiques (86%) sont beaucoup plus fréquents que les AVC hémorragiques (12%). L'âge de nos patients se situe entre 24 et 92 ans. La moyenne d'âge pour les AVCH était plus basse ($60,89 \pm 22,29$) que celle relevée pour les AVCI ($66,95 \pm 14,85$). Le sex-ratio M/F était de 1,17 pour les AVCI et 0,57 pour les AVCH. Cela peut s'expliquer par le fait que les deux types d'AVC ne partagent pas les mêmes facteurs de risque et que les hommes et les femmes n'en sont pas exposés de la même manière dans la population Algérienne.

L'étude moléculaire de type cas-témoins réalisée pour préciser l'implication du polymorphisme I/D du gène *ACE* dans la genèse des AVC a été réalisée sur une série de 12 patients admis au niveau du service de neurologie du CHU Benbadis - Constantine. Nos résultats indiquent des fréquences génotypiques très proches entre patients et témoins. En effet, celles-ci étaient respectivement pour les patients et témoins de : 33,33% et 30% pour le génotype DD, 66,67% et 61,88% pour le génotype DI, 66,67% et 60,94% pour l'allèle D et, enfin, 33,33% et 39,06% pour l'allèle I. La seule différence constatée entre ces deux cohortes était la fréquence du génotype II : inexistant chez les patients et présent à une fréquence de 08,12% chez les témoins. Néanmoins, cette différence de distribution constatée entre ces deux groupes n'était pas statistiquement significative.

En dépit du fait que ces résultats suggèrent que le polymorphisme *ACE* (I/D) n'est pas associé aux risque d'AVC dans notre série, des études futures doivent être menées pour clarifier l'impact de ce variant responsable de modifications interindividuelles importantes dans les concentrations de l'angiotensine II. De par sa fonction clef dans le système rénine-angiotensine et son implication dans le maintien de la pression artérielle, l'ECA paraît être une piste très prometteuse à explorer dans notre quête de la compréhension des mécanismes physiopathologiques de cette maladie complexe.

Mots-clefs : AVC, génétique, gène *ACE*.

Laboratoires de recherche :

Laboratoire de Biologie Moléculaire et Cellulaire (Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

Président du jury : Dr CHAOUI Naouel (MC.A - UFM Constantine 1).

Rapporteur : Dr REZGOUN Mohamed Larbi (MC.A - UFM Constantine 1).

Examineur : Dr SEMMAM Ouarda (MC.B - UFM Constantine 1).