

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I
Frères Mentouri Constantine I University
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Animale

كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم بيولوجيا الحيوان

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Sciences biologiques
Spécialité : Génétique

N° d'ordre :
N° de série :

Intitulé :

Polymorphisme insertion/délétion (I/D) du gène ACE et hypertension artérielle : méta-analyse

Présenté par : BOUKACHABIA Hiba
FARA Yasmine

Le 22/06/2023

Jury d'évaluation :

Président du jury : CHELLAT Djalila (Prof. Université des Frères Mentouri, Canstantine 1).
Encadrant : CHAOUI Naouel (Prof. Université des Frères Mentouri, Canstantine 1).
Examineur : GHARZOULI Razika (MCA. Université des Frères Mentouri, canstantine 1).

Remerciements

Louanges à Dieu tout puissant, qui nous a maintenues en bonne santé en cette année difficile et nous a prodiguées courage et patience afin d'accomplir ce modeste travail.

On souhaite présenter nos remerciements les plus sincères et chaleureux à notre encadreur Pr. Chaoui-Kherouatou N, pour ses conseils, son soutien, qui malgré ses contraintes, et sa charge a su nous diriger et nous orienter tout le long de ce parcours.

Nous la remercions pour sa patience, et disponibilité, sans lesquels ce travail n'aurait pu être réalisé convenablement.

Nous tenons également à remercier tous les membres du jury, Pr. Chellat D. et Dr. Gharzouli R. pour avoir accepté d'évaluer ce travail, ainsi que tous nos professeurs qui nous ont accompagnées durant notre formation en génétique, et qui ont su nous inculquer le sens de l'effort et du travail bien accompli.

Nous remercions aussi mademoiselle Hamrat Hind pour nous avoir donné de son temps et nous initier dans la compréhension des méta-analyses

Enfin, on remercie toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de notre travail.

Dédicace

En témoignage d'amour et d'affection, je dédie ce modeste travail avec une grande fierté à tous ceux qui me sont chers :

** À mon paradis, le fil d'espoir qui allume mon chemin, **Ma Mère**, qui a œuvré pour ma réussite, par son amour illimité, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie.*

** À **Mon très cher Père**, qui peut être fier de moi aujourd'hui, celui qui m'a fait une femme, mon support qui était toujours à mes côtés pour m'encourager.*

****Mon chère frère Raïd** et ma belle-sœur **Houyem**, pour leur amour, soutien et encouragements.*

** sans oublier mon binôme **Yasmine** pour sa patience et sa compréhension tout au long de ce travail.*

À tous qui ont participé à ma réussite et à tous qui m'aiment.

Hiba Boukachabia

Dédicace

Avec tous mes sentiments de respect, avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ma remise de diplôme et ma joie :

A mon paradis, à la prunelle de mes yeux, à la source de ma joie et mon bonheur, ma lune et le fil d'espoir qui allume mon chemin, ma moitié, maman Hafida

A celui qui m'a fait une femme, ma source de vie, d'amour et d'affection, à mon support qui était toujours à mes côtés pour me soutenir et m'encourager, à mon prince papa Mouhamed

A ma mère décédée Ghania, je suis diplômée de l'année, ma mère, repose en paix dans ton paradis mérité.

A mes frères bien-aimés, Mouloud et Mouad, qui ne me refusent aucune demande, je vous remercie pour votre amour et votre confiance en moi.

A ma bien-aimés, chère et unique sœur Madiha, mon bras droit, à son mari Boubaker, qui est mon frère et mon soutien, et à ses enfants, qui ont toujours été pour moi une source de bonheur.

A ma tante Bariza, qui m'a aimée, soutenue et chérie avec une infinie tendresse comme ma mère.

A la famille de mes oncles, qui ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Ma grand-mère Sakina, mon grand-père Massoud, et mes tantes et oncles, je vous dédis ce travail.

A ma nouvelle famille, la famille de mon mari.

A tous mes amis et proches, et à tous ceux qui m'ont soutenu, à tout ce qui ont participé à ma réussite et à tous qui m'aiment

Avec mes sincères remerciements à mon binôme, Hiba Boukachabia

Enfin, Au précieux qui me soutient dans tout ce que je fais, me comprend avant que je parle, et m'aime sans raison, mon mari Nadji, merci pour tout.

Fara Yasmine

Table des matières

Introduction	1
---------------------------	---

Partie Bibliographique

Chapitre 1 : Pression artérielle

1.1. Pression artérielle	3
1.2. Régulation de la pression artérielle	3
1.2.1. Les mécanismes nerveux : régulation à court terme	3
1.2.1.1. Les barorécepteurs.....	4
1.2.1.2. Les chémorécepteurs	5
1.2.2. Les mécanismes hormonaux : régulation à moyen terme	5
1.2.2.1. Le système rénine-angiotensine (SRA).....	5
1.2.2.2. Les peptides natriurétiques	6
1.2.3. Les mécanismes rénaux : régulation à long terme	7
1.3. Mesure de la pression artérielle	8
1.4. Variations de la PA	9

Chapitre 2 : hypertension artérielle

2. L'hypertension artérielle (HTA)	10
2.1. Définition	10
2.2. Différents types d'HTA	10
2.2.1. HTA essentielle ou primaire.....	10
2.2.2. HTA secondaire	11
2.2.3. Autres types d'HTA.....	12
2.2.3.1. HTA de l'enfant.....	12
2.2.3.2. HTA gravidique	12
2.3. Facteurs de risques	13
2.3.1. Âge.....	13
2.3.2. Sexe	13
2.3.3. Histoire familiale	14
2.3.4. Alimentation	14

2.3.5. Tabagisme.....	14
2.3.6. Stress.....	15
2.3.7. Index de masse corporelle (IMC)	15
2.3.8. Toxique et médicaments	15
2.3.9. Sédentarité	16
2.3.10. Diabète.....	16
2.3.11. Le syndrome métabolique	16
2.4. Epidémiologie	17
2.4.1. Dans le monde	17
2.4.2. En Algérie.....	17
2.5. Symptômes de l'HTA	18
2.6. Dépistage de l'HTA	18
2.7. Traitement de l'HTA	18
2.7.1. Mesures Hygiéno-diététiques	19
2.7.2. Traitements médicamenteux.....	19
2.7.2.1. Diurétiques.....	19
2.7.2.2. Béta-bloquants	19
2.7.2.3. Inhibiteurs calciques (ICa).....	19
2.7.2.4. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC).....	19
2.7.2.5. Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA II)	20
2.7.2.6. Antihypertenseurs centraux (AHC)	20
2.7.2.7. Les associations thérapeutiques possibles	20
2.8. Complications de l'HTA	20
2.8.1. Complications au niveau du cœur	21
2.8.2. Complications au niveau du rein	22
2.8.3. Complications au niveau du cerveau	22
2.8.4. Complications au niveau des yeux	22
2.8.5. Complications au niveau des membres inférieurs	22

Chapitre 3 : Génétique de l'HTA

3.1. Formes monogénique de l'HTA	24
3.1.1. Hyperaldostéronisme sensible à la dexaméthasone (HSD)	24
3.1.2. Syndrome de Liddle.....	25

3.1.3. Syndrome d'Ulick.....	25
3.1.4. Syndrome de Gordon.....	25
3.2. Formes polygénique de l'HTA	26
3.3. Gène d'intérêt : gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine	
type 1(ECA1)	27
3.3.1. Structure du gène	27
3.3.2. Polymorphisme du gène ECA	28
3.3.3. Protéine ECA.....	28
3.3.4. Rôle de l'ECA	29

Partie pratique : Méta-analyse

1. Stratégie de recherche de publications	30
1.1. Critères d'inclusion et d'exclusion des articles utilisés.....	30
1.1.1. Critères d'inclusion	30
1.1.2. Critères d'exclusion.....	30
1.2. Extraction d'informations	31
1.3. Analyse statistique.....	31
1.4. Analyse selon les groupes ethniques	31
2. Résultat et discussion	32
Conclusion.....	39
Références Bibliographiques.....	40
Résumés	

Liste des abréviations

ADH :	Antidiuretic hormone.
AHC :	Antihypertenseurs centraux.
ARAII :	Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2.
AVC :	Accident Vasculaire Cérébral.
ENaC :	Canal sodium épithélial amiloride.
HSD :	Hyperaldostéronisme sensible à la dexaméthasone.
HTA :	Hyper-tension-artériel.
Ica :	Inhibiteurs calciques.
I.D.M:	Infarctus Du Myocarde.
IEC :	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion.
IMC :	Index de Masse Corporelle.
MAPA :	Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle.
NaCl	Sodium Chloride.
PA :	Tension Artériel.
PAD :	Pression Artérielle Diastolique.
PAS :	Pression Artérielle Systolique.
PNA :	Peptide Natriurétique Atrial.
SRA :	Système Rénine-Angiotensine.
SRAA :	Système Rénine-Angiotensine-Aldosterone.
TA :	Tension Artériel.

Liste des figures

	Pages
Figure 1 : Innervation du cœur.....	4
Figure 2 : Système rénine-angiotensine-aldostérone.....	6
Figure 3 : Diagramme des associations recommandées pour le traitement de l'HTA.....	20
Figure 4 : Les principales complications associées à l'hypertension artérielle....	21
Figure 5 : Position du gène ECA1.....	28
Figure 6 : Rôle de l'ECA.....	29
Figure 7 : Forest plot représentant les 20 études cas-témoins de notre méta-analyse.....	33

Liste des tableaux

	Pages
Tableau 1 : Classification de l'hypertension artérielle.....	10
Tableau 2 : Différentes formes d'HTA monogéniques.....	26
Tableau 3 : Quelques gènes candidats impliqués dans l'étiologie de l'HTA....	27
Tableau 4 : Principaux caractères des 20 études cas-témoins incluses..... dans cette méta-analyse	33

Introduction

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), l'hypertension artérielle (HTA) est le plus meurtrier des facteurs de risque cardiovasculaire. Elle représente un problème majeur de santé publique dans presque toutes les régions du globe. On estime que 1,28 milliard de personnes dans le monde âgées de 30 à 79 ans sont atteintes d'HTA, et que la plupart d'entre elles (les deux tiers) vivent dans des pays à revenu faible ou intermédiaire (OMS, 2023).

L'Algérie n'échappe pas à ce fléau. D'après la dernière étude du ministère de la santé menée en 2022, l'hypertension artérielle touche 30% de la population dont 71% ne savent pas qu'ils sont hypertendus.

L'HTA est un facteur de risque fréquent et majeur de maladie cardiovasculaire. Elle augmente le risque d'accident vasculaire cérébral, de cardiopathie ischémique, d'artériopathie des membres inférieurs, de rétinopathie et d'insuffisance rénale chronique (Inserm, 2018).

L'HTA est une maladie multifactorielle résultant de l'interaction de facteurs génétiques et de facteurs d'environnement dont les principaux sont l'excès de poids, l'absence d'activité physique, le stress, la sédentarité et la nutrition, notamment l'alimentation riche en sel (Duelou, 2017 ; Madika, 2017).

Par ailleurs, Il est maintenant bien admis que la variance de la PA est pour environ 30% génétiquement déterminée. Le rôle du SRAA (Système rénine angiotensine aldostérone) dans la physiopathologie de l'HTA est fondamental. Des modifications au niveau des gènes codant pour les différentes protéines de ce système ont été les premières à être incriminées et étudiées. Parmi ces gènes nous citons le gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine *ECA* qui catalyse la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II (AII), un puissant peptide vasoactif ayant plusieurs effets aigus et chroniques sur le système cardiovasculaire.

Le gène *ECA*, est localisé sur le chromosome 17q23, présente un polymorphisme insertion/délétion (I/D) dans l'intron 16. Ce variant génétique a été associé à des variations dans les concentrations d'ECA chez les individus porteurs de l'allèle D et a été associé à un large éventail de troubles cliniques et physiologiques, notamment l'hypertension artérielle, les maladies cardiovasculaires, le diabète, l'insuffisance rénale, et d'autres pathologies liées au système rénine-angiotensine-aldostérone (Zhang *et al.*, 2017).

Plusieurs études épidémiologiques ont étudié l'interaction entre le polymorphisme (I/D) de l'ECA et l'HTA. Cependant les résultats sont contradictoires (Liu *et al.*, 2021). Dans ce sens, nous avons réalisé une méta-analyse regroupant 3480 cas souffrant de l'HTA et 3196 témoins

présupposés sains. Les individus étaient originaires de plusieurs pays à travers le monde, et ont été classés en quatre populations bien distinctes : nord-africaine, asiatique, caucasienne et mixte afin de nous permettre de :

- Etudier et confirmer si la relation entre le facteur de risque polymorphisme (I/D) du gène ECA est une relation causative.
- Explorer et comparer l'effet de ce polymorphisme dans les différents groupes ethniques.

Partie
Bibliographique

Chapitre 1
Pression Artérielle

1.1. Pression artérielle

La pression artérielle (PA) est la résultante physique de l'éjection du sang par le cœur dans les vaisseaux sanguins. A chaque battement, le cœur pompe du sang vers les artères. La pression sanguine est créée par la force que le sang exerce sur la paroi des artères lorsque le cœur se contracte. Elle est caractérisée par deux valeurs extrêmes, qui s'expriment en millimètres de mercure (mmHg) :

La pression artérielle systolique (PAS) correspond à la valeur haute mesurée lors de la contraction du cœur (systole) qui permet de propulser le sang par l'aorte vers les artères périphériques (valeur normale : 12-13 mm Hg).

La pression artérielle diastolique (PAD) correspond à la valeur basse mesurée lors de la relaxation du cœur (diastole), qui permet aux ventricules cardiaques de recevoir le sang arrivant dans les oreillettes par les veines caves et les veines pulmonaires (valeur normale : 7- 8 mm Hg).

La pression artérielle assure l'irrigation des organes et les échanges vitaux entre les cellules et le sang. Elle dépend du débit cardiaque et de la résistance vasculaire périphérique. Le débit cardiaque correspond au volume de sang expulsé par le ventricule gauche pendant une minute et représente le produit entre le volume d'éjection systolique et la fréquence cardiaque. La résistance vasculaire périphérique correspond à la force qui s'oppose au flux sanguin dans les vaisseaux et varie en fonction de la viscosité du sang, du rayon et de la longueur du vaisseau (Neufcourt, 2020).

1.2. Régulation de la pression artérielle

La régulation de la PA repose sur trois mécanismes principaux : nerveux, hormonal et rénal.

1.2.1. Les mécanismes nerveux : régulation à court terme

Reposent sur l'activité de barorécepteurs, des réflexes dépresseurs déclenchés par l'augmentation de la PA qui stimulent le système parasympathique, et de chimiorécepteurs, des réflexes presseurs déclenchés par la diminution de la pression en oxygène artériel, l'augmentation de la pression en dioxyde de carbone artériel et la diminution du pH artériel qui stimulent le système sympathique (Touyz, 2014).

1.2.1.1. Les barorécepteurs

Les capteurs sensibles à la pression artérielle forment les barorécepteurs. Ils sont sensibles à l'état de distension de la paroi artérielle qui dépend directement de la pression résidant dans les artères. L'emplacement de ces barorécepteurs est stratégique puisqu'ils sont situés juste à la sortie du cœur au niveau de l'aorte et sur les artères emmenant le sang au cerveau, les carotides.

Les informations issues de ces barorécepteurs sont envoyées vers le système nerveux central grâce au nerf de Hering qui rejoint le nerf glossopharyngien (Nerf IX) pour les barorécepteurs carotidiens et au nerf de Cyon qui rejoint le nerf vague (nerf X) pour les barorécepteurs aortiques (W1) (Figure 1).

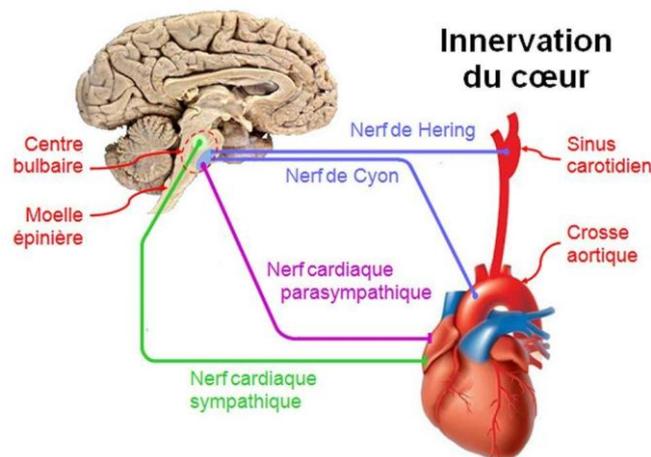


Figure 1 : Innervation du cœur (W2).

Les barorécepteurs interviennent dans une zone de la pression artérielle proche de la normale (80-150 mm Hg) avec une grande sensibilité (seuil d'excitation de 2 à 3 mm Hg). En cas d'élévation de la PA, les barorécepteurs sont stimulés, et la réponse des centres sera : une augmentation de l'activité du système parasympathique d'où une bradycardie (Ralentissement de la fréquence cardiaque) et une diminution de l'activité du système sympathique responsable de la bradycardie et de vasodilatation avec chute des résistances vasculaires périphériques.

La conséquence globale est une baisse du débit cardiaque et des résistances vasculaires, ce qui abaisse la valeur de la pression artérielle et la ramène à sa valeur initiale.

En cas de baisse de la pression artérielle, on observe les effets inverses avec une augmentation de l'activité du système sympathique, dont les conséquences sont une tachycardie (Accélération de la fréquence cardiaque) avec une augmentation de la contractilité d'où une augmentation du débit cardiaque, ainsi qu'une vasoconstriction et une augmentation des résistances vasculaires. D'autre part, une baisse de l'activité du système parasympathique d'où une augmentation de la

fréquence cardiaque également. La conséquence globale sera une augmentation du débit cardiaque et des résistances vasculaires permettant l'élévation de la pression artérielle (**W3**).

1.2.1.2. Les chémorécepteurs

Les chémorécepteurs périphériques impliqués dans la régulation respiratoire envoient également des informations aux centres nerveux régulant la pression artérielle.

Rappelons que ces récepteurs sont stimulés lors d'une diminution de la pression partielle en oxygène ou lors d'une augmentation de la pression partielle en dioxyde de carbone du sang (ou encore lors d'une acidification liée à l'hydratation du dioxyde de carbone).

Ces chémorécepteurs, situés à proximité des barorécepteurs, envoient les informations vers le système nerveux central par des neurones afférents empruntant les mêmes nerfs que ceux mis en jeu dans le baroréflexe (**W1**).

Ils n'interviennent pas dans les conditions physiologiques dans le contrôle de la pression artérielle et ne deviennent actifs que lorsque la pression artérielle chute au-dessous de 60 à 80 mm Hg suite à une agression telle qu'une hémorragie importante entraînant un état de choc. Leur stimulation entraîne, en plus des effets respiratoires, une vasoconstriction importante avec une augmentation de la pression artérielle et tachycardie. Ils constituent alors un moyen de lutte contre les conséquences métaboliques du choc hémorragique (**W3**).

1.2.2. Les mécanismes hormonaux : régulation à moyen terme

Les mécanismes hormonaux font intervenir le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) d'une part et les peptides natriurétiques d'autre part.

1.2.2.1. Le système rénine-angiotensine (SRA)

Le SRA est une cascade de réactions permettant l'homéostasie aqueuse et sodique. Son rôle important dans la régulation de la pression artérielle passe donc par son influence sur la volémie (**W1**).

La mise en jeu du SRA se fait pour des valeurs de la pression artérielle inférieures à la pression artérielle physiologique. Quand la pression de perfusion rénale chute (au-dessous de 90 mm Hg) par baisse de la pression artérielle ou sous l'effet d'une sténose de l'artère rénale (réduction du calibre de l'artère), il se produit une stimulation des cellules juxtaglomérulaires, qui secrètent une quantité importante d'une enzyme protéolytique appelée Rénine. Celle-ci passe dans le

sang et agit sur une hormone d'origine hépatique appelée Angiotensine et la transforme en angiotensine I. Cette dernière est à son tour transformée en angiotensine II sous l'action d'une enzyme dite enzyme de conversion. L'angiotensine II est un puissant vasoconstricteur (agit directement sur les parois des artérioles et des veinules) qui stimule également la production d'aldostérone (par le cortex surrénalien) et d'hormone antidiurétique (par l'hypophyse) : deux hormones favorisant la réabsorption de l'eau et du NaCl (réabsorption Hydrosodée). Il en résulte une augmentation de la volémie (volume sanguin total) et donc du retour veineux. La précharge augmente alors ainsi que le débit cardiaque. Ceci contribue à l'augmentation de la PA (Neufcourt, 2020 ; Touyz, 2014 ; W3) (Figure 2).

L'angiotensine II potentialise aussi les effets vasculaires du système nerveux sympathique et facilite la libération des catécholamines par les terminaisons nerveuses. Les catécholamines fonctionnent en quelques minutes et provoquent une vasoconstriction et une augmentation de la fréquence cardiaque.

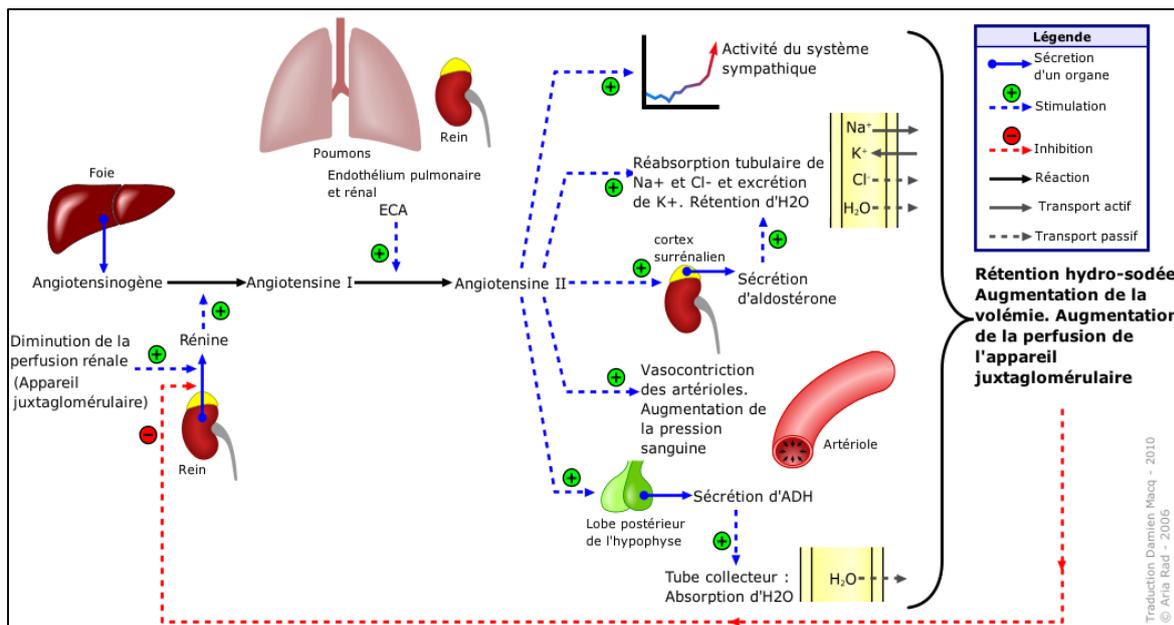


Figure 2 : Système rénine-angiotensine-aldostérone (W4).

1.2.2.2. Les peptides natriurétiques

Les peptides natriurétiques et en particulier le peptide natriurétique atrial (PNA) sont quant à eux les principaux facteurs qui contrecarrent les effets du SRAA par leur action vasodilatatrice (Neufcourt, 2020).

Le PNA est une hormone peptidique qui est fabriquée dans l'oreillette du cœur dont les fonctions sont :

- Une relaxation des muscles lisses vasculaires provoquant ainsi une vasodilatation et donc une baisse de pression artérielle ;
- Une inhibition de la sécrétion de rénine par l'appareil juxtaglomérulaire ;
- Une inhibition de la sécrétion d'aldostérone par la corticosurrénale ;
- Une diminution de la réabsorption tubulaire de sodium diminuant en conséquence la rétention d'eau ;
- Une inhibition du noyau supraoptique de l'hypothalamus qui sécrète alors moins d'ADH au niveau de la post hypophyse (**W1**).

1.2.3. Les mécanismes rénaux : régulation à long terme

Enfin, le rein est impliqué dans la régulation à long terme de la PA en contrôlant le volume de liquide extracellulaire via le débit urinaire et les apports en sel et en eau (**Neufcourt, 2020 ; Touyz, 2014**).

Plusieurs mécanismes rénaux, dont beaucoup sont sous contrôle hormonal, sont impliqués dans le contrôle qui aide à maintenir le retour veineux et le débit cardiaque à un niveau constant

- Lorsque le volume sanguin diminue, l'ADH stimule la réabsorption rénale de l'eau.
- Lorsque la tension artérielle chute, l'aldostérone stimule les reins à absorber à la fois l'eau et le sodium.

- Les variations de la pression artérielle peuvent induire des modifications minimes mais significatives du débit sanguin rénal et de la filtration glomérulaire : Une chute de la pression artérielle entraîne une baisse de la pression de perfusion rénale. Il s'ensuit une diminution de la filtration glomérulaire avec une réduction de l'élimination hydrosodée (de l'eau et du NaCl). La conséquence sera une augmentation de la volémie, du retour veineux, de la précharge et donc du débit cardiaque, ce qui permet de relever le niveau de la pression artérielle et de la rétablir à son niveau initial. Par contre une augmentation de la pression artérielle aura des conséquences inverses, notamment une élimination accrue d'eau et NaCl (déplétion hydrosodée) avec une réduction de la volémie et donc du retour veineux, de la précharge et du débit cardiaque. Ce qui permet d'abaisser le niveau de la pression artérielle et de la ramener à sa valeur initiale (**Fernet, 2016 ; W3**).

1.3. Mesure de la pression artérielle

La mesure de la PA peut être réalisée par différents matériels :

- le traditionnel sphygmomanomètre à mercure utilisé en associant un stéthoscope reste difficile à remplacer, car très précis, hautement reproductible et constitue une méthode simple pour la prise de la PA.
- Les appareils électroniques sont de plus en plus disponibles et rendent possible la mesure de la PA, outre le bras, au poignet ou au doigt du patient. Mais plus le site de la mesure est distal (plus proche du cœur), mieux sera la mesure.
- La prise de pression artérielle peut être réalisée par la mesure ambulatoire (MAPA ou holter tensionnel) qui enregistre l'évolution de la PA au cours de 12 à 24 heures. L'appareil est équipé d'un brassard huméral qui se déclenche automatiquement tous les quarts d'heure environ. Le patient, qui porte son appareil à la ceinture, conserve ses activités habituelles (se rendre à son travail, faire ses courses et dormir).

Les précautions suivantes doivent être prises lors de la mesure de la PA au bras :

- Le patient doit se reposer (en position assise) pendant 3 à 5 minutes avant que les mesures commencent ;
- Prendre au moins 2 mesures de la PA espacées de une à 2 minutes, le patient en position assise ;
- Réaliser éventuellement d'autres mesures si les 2 premières sont quasiment différentes ;
- Considérer la moyenne des dernières mesures comme la PA du patient ;
- Utiliser un brassard standard (12-13 cm de large et 35 cm de long), mais avoir un plus large et un plus petit respectivement pour les gros bras (circonférence > 32 cm) et les bras minces ;
- Maintenir le brassard à la hauteur du cœur quelle que soit la position du patient ;
- Si nous utilisons la méthode auscultatoire, utiliser les sons de la phase 1 et de la phase 4 de Korotkoff pour identifier la PAS et la PAD respectivement ;
- Mesurer la PA sur les 2 bras au premier rendez-vous afin de détecter une possible différence ; et considérer le bras avec la plus haute PA comme celui de référence **(Doulougou, 2014)**.

1.4. Variations de la PA

La valeur de la pression artérielle est relativement constante chez un même individu, cependant elle subit des variations physiologiques :

- Des variations cycliques durant les 24 heures d'une journée (variations nyctémérales) : la pression artérielle s'élève durant le jour et s'abaisse la nuit ;
- Des variations avec l'âge : la valeur de la pression augmente avec l'âge ;
- Des variations selon le sexe : la pression artérielle est plus élevée chez l'homme que chez la femme ;
- Des variations au cours de l'exercice physique, la pression artérielle s'élève par augmentation du débit cardiaque ;
- Des variations au cours du sommeil : la PA s'abaisse ;
- L'élévation de la PA au cours des émotions ;
- L'orthostatisme : le passage de la position couchée à la position debout entraîne une baisse transitoire de la PA (**W3**).

Chapitre 2
Hypertension
artérielle

2. L'hypertension artérielle (HTA)

2.1. Définition

L'HTA est le résultat de l'augmentation du volume d'éjection, de la fréquence cardiaque et/ ou de la résistance vasculaire périphérique. C'est une pathologie très fréquente dans la population générale et est le facteur de risque principal des multiples pathologies cardiovasculaires, de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et des maladies rénales.

L'HTA est définie de façon consensuelle par une pression artérielle systolique (PAS) supérieure ou égale à 140 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique (PAD) supérieure ou égale à 90 mmHg mesurées au cabinet médical au repos, et confirmées (au minimum par 2 mesures par consultation, au cours de 3 consultations successives, sur une période de 3 à 6 mois) (**Boinet & Claire, 2020**).

L'hypertension est classifiée selon le niveau de la pression artérielle comme l'indique le **Tableau 1** ci-dessous.

Tableau 1 : Classification de l'hypertension artérielle (**ESC/ESH, 2018**).

Catégories	Systolique (mm Hg)		Diastolique (mm Hg)
PA optimale	< 120	et	< 80
PA normale	120-129	et/ou	80-84
PA normale élevée	130-139	et/ou	85-89
HTA Grade 1 (légère)	140-159	et/ou	90-99
HTA Grade 2 (modérée)	160-179	et/ou	100-109
HTA Grade 3 (sévère)	> 180	et/ou	> 110
HTA systolique isolée	≥ 140	et	< 90

2.2. Différents types d'HTA

2.2.1. HTA essentielle ou primaire

L'hypertension essentielle est un syndrome multifactoriel et polygénique à fort impact en santé publique. Représente 95% des cas d'hypertension. Elle n'a pas une cause unique que l'on

pourrait corriger, comme par exemple un problème concernant le fonctionnement d'un rein. Selon **Mourad et al. (2017)**, l'HTA essentielle, ou primaire, combine un terrain génétiquement propice à une tension artérielle élevée et un mode de vie qui participe aussi à une augmentation de la tension artérielle. Ainsi ils estiment d'une part, que les gènes programment d'emblée une tension artérielle propre à chaque personne : basse ou élevée. D'autre part, il y a une façon de vivre liée à son environnement : sédentarité ou non, alimentation trop salée ou pas. Ces deux facteurs parmi d'autres, en particulier l'âge, vont influencer sur l'élévation naturelle des chiffres de la tension artérielle. De même la perte de l'élasticité des artères est inscrite dans nos gènes. Tôt ou tard l'inéluctable vieillissement des artères risque de survenir, d'autant que la durée de vie s'allonge.

L'HTA essentielle est définitive et nécessite de prendre des traitements hypertenseurs à vie.

2.2.2. HTA secondaire

L'HTA secondaire consiste en une élévation tensionnelle imputable à une cause sous-jacente identifiable. Les HTA secondaires sont relativement rares, on estime leur fréquence dans la population de patients hypertendus de l'ordre de 10%. Leurs causes sont à la fois spécifiques et très diverses. **Mourad et al. (2017)** estiment que ces HTA secondaires ont en commun d'avoir des mécanismes assez clairement identifiés, ce qui permet une prise en charge ciblée et efficace. Une fois le diagnostic d'HTA secondaire établi et sa cause précise diagnostiquée, dans certains cas, le traitement permet de guérir définitivement de l'hypertension artérielle. En cas d'adénome (tumeur bénigne) par exemple, dans une glande surrénale, une simple intervention chirurgicale permettra d'être définitivement guéri et de ne plus souffrir de l'HTA...ce qui tranche avec le caractère chronique habituel de l'HTA essentielle.

Par ailleurs, la société européenne de cardiologie identifie trois formes particulières d'hypertension artérielle (**ESC, 2013**) :

- **Hypertension de « blouse blanche »** : il s'agit d'une situation où le patient présente des valeurs tensionnelles $\geq 140 / 90$ mm Hg au cabinet ou à l'hôpital, mais $< 130 / 85$ mm Hg dans ses conditions de vie habituelles. La prévalence dans la population générale serait de 13 % et elle concernerait 32 % des patients hypertendus (**W5**).

- **Hypertension masquée** : elle correspond à l'inverse de l'effet blouse blanche, soit un patient normo tendu au cabinet ou à l'hôpital mais présentant une hypertension lors de la MAPA ou en automesure. Sa prévalence varie entre 8 à 20% et peut atteindre 50% chez les patients hypertendus traités (**Bobrie et al., 2008**).

- **Hypertension résistante** : elle correspond à la situation où la tension artérielle est $\geq 140 / 90$ mm Hg malgré les mesures hygiéno-diététiques et l'association d'une trithérapie à posologie appropriée supérieur à 4 semaines.

2.2.3. Autres types d'HTA

2.2.3.1. HTA de l'enfant

L'HTA élevée a pratiquement toujours une cause, d'autant plus que l'enfant est plus jeune. Elle est rénale le plus souvent, ou endocrinienne. Son traitement étiologique ou symptomatique efficace permet d'éviter les complications autrefois graves et fréquentes.

2.2.3.2. HTA gravidique

Elle est liée à une anomalie de développement du trophoblaste entre 16 et 22 semaines d'aménorrhée et un défaut de la placentation. Il convient de différencier l'HTA gestationnelle qui survient au-delà de 20 SA de l'HTA chronique découverte lors de la grossesse et présente avant la 20ème SA. La pré-éclampsie est une complication de l'HTA de la femme enceinte caractérisée par l'apparition d'une protéinurie ($> 300\text{mg}/24\text{h}$) et accompagnée d'un risque de mortalité foeto-maternelle. L'apparition de certains signes cliniques de pré-éclampsie tels que douleurs épigastriques en barre, nausées, vomissements, céphalées, acouphènes imposent l'hospitalisation d'urgence (**Tambekou, 2018 ; W3**).

2.3. Facteurs de risques

2.3.1. Âge

Plus l'âge est élevé, plus la prévalence de la pression artérielle est élevée probablement par un système de rigidification des artères. En effet, avec l'âge, les artères s'allongent, se dilatent et subissent des modifications structurelles (hétérogénéité morphologique des cellules endothéliales, augmentation de la densité de collagène, fragmentation des fibres d'élastine, amincissement des fibres musculaires lisses, calcifications) qui aboutissent à un épaississement et à une augmentation de rigidité pariétale, ce qui entraîne une augmentation de la pression artérielle (**Abbes, 2017 ; Bougou, 2014**).

Le vieillissement est responsable aussi d'une altération du baroréflexe, ce qui explique l'augmentation de la variabilité de la pression artérielle et peut contribuer à élever le niveau tensionnels chez le sujet âgé (**Lipsitz, 1989**).

2.3.2. Sexe

Les hommes avant l'âge de cinquante ans ont une hypertension artérielle commune, et après l'âge de cinquante ans, elle est plus fréquente chez les femmes (**Bougou, 2014 ; W6**).

Avant la ménopause, l'hypertension artérielle chez les femmes est moins fréquente, c'est pourquoi elle est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes. L'analyse de la littérature ne permet pas de déterminer si cette différence est liée à un effet protecteur des estrogènes endogènes sur le risque d'hypertension artérielle, à des différences génétiques ou immuno-enzymatiques liés au sexe mais d'origine non hormonale ou encore à de très nombreuses variables confondantes.

Après la ménopause, le risque de développer une hypertension artérielle augmente. La septième décennie est l'un des facteurs à l'origine de la prévalence de l'hypertension artérielle, et elle diffère entre les femmes et les hommes dans les risques cardiovasculaires et affecte également la survie des hommes âgés. Les mécanismes faisant que la carence œstro-progestative augmente le risque de survenue d'hypertension artérielle ont été largement étudiés (**Blacher, 2019**).

2.3.3. Histoire familiale

La pression sanguine est la résultante d'interactions complexes entre les gènes et l'environnement. Le risque de développer une hypertension est augmenté lorsque l'on a des parents hypertendus (le père, la mère ou a fortiori les deux).

Cet héritage familial serait déterminé génétiquement à environ 60%, laissant 40% de facteurs environnementaux (**Bougou, 2014 ; Kupper, 2005**).

2.3.4. Alimentation

Une alimentation trop riche en sel augmente le risque d'hypertension. En effet, Il existe un lien très clair entre la consommation de sel et l'hypertension. Lorsqu'on consomme beaucoup de sel, celui-ci passe dans le sang tend à provoquer un appel d'eau des cellules et des tissus vers le sang. Cela augmente le volume sanguin et donc la pression sanguine (**W7**).

Un autre facteur alimentaire est la consommation d'acides gras et plus précisément la balance entre acides gras polyinsaturés et saturés. Une consommation trop importante d'acides gras saturés versus polyinsaturés augmente le risque de développer une HTA (**OMS, 2013**).

Le cholestérol est probablement le facteur de risque d'hypertension le plus connu. En effet, il se dépose sur la paroi des artères (athérosclérose) et empêche progressivement le passage du sang (**W8**).

2.3.5. Tabagisme

Il est à savoir, que chaque cigarette entraîne, chez le fumeur, une élévation de la pression artérielle durant une période de 20 à 40 minutes, ainsi qu'une augmentation du rythme cardiaque d'environ 40 %, ce qui usent prématurément le cœur et fragilisent les parois des artères.

En effet, l'hypertension et le tabagisme sont deux facteurs de risque modifiables majeurs de la maladie athéromateuse et de ses complications cardiovasculaires. Le tabagisme affecte l'artère coronaire, aortique et la maladie artérielle périphérique, c'est-à-dire qu'il a un effet plus fort que l'HTA systolique ($PAS \geq 140\text{mmHg}$ et $PAD < 90\text{mmHg}$) qui est considéré comme le principal facteur de risque d'AVC. Le système nerveux autonome est rapidement affecté par le tabagisme, et peut altérer transitoirement la régulation de la pression artérielle, et il contribue également au vieillissement rapide des artères qui entraîne une HTA chronique. L'activation sympathique chronique induite par le tabagisme a également une certaine implication dans le métabolisme des

lipides et la résistance à l'insuline, tous deux impliqués dans la maladie athéromateuse. Ainsi, la sténose athérosclérotique peut être causée par le tabagisme, qui est une cause d'HTA. Il peut également réduire l'efficacité de la plupart des médicaments antihypertenseur (**Due- lou, 2017 ; Madika, 2017**).

2.3.6. Stress

Toutes les études publiées à ce jour prouvent que le stress est un facteur environnemental indépendant associé à la pression artérielle, notamment chez les sujets en activité.

Si le stress peut provoquer une élévation de la tension, celle-ci n'est que passagère. Une fois le stress passé, l'élévation tensionnelle disparaît et la pression artérielle redescendra à la normale. Le phénomène est identique chez les personnes hypertendues ou non (**W9**). Les facteurs de stress environnementaux sont les facteurs liés au mode de vie. L'exposition au stress chronique s'accompagnant d'élévations répétées de la PA et de la stimulation du système neuroendocrinien peut, avec le temps, hausser la PA de façon persistante (**Tobe et al., 2005 ; Due- lou, 2017**).

2.3.7. Index de masse corporelle (IMC)

L'IMC est corrélé de manière indépendante et quasi linéaire à la PA et la prévalence de l'hypertension. En effet, l'obésité, surtout lorsqu'elle s'installe dès l'enfance, augmente les risques de l'hypertension artérielle ; la concentration de masse adipeuse abdominale est associée à des complications cardiovasculaires (**Basdevant et al., 2001**).

2.3.8. Toxique et médicaments

Plus la consommation d'alcool (210 grammes) par semaine est élevée, plus la prévalence de l'hypertension artérielle est élevée et une résistance au traitement médicamenteux antihypertenseur est associée (**Blacher et al., 2005**). L'alcool favoriserait l'élévation tensionnelle en induisant souvent un surpoids, mais aussi par un effet vasoconstricteur lié à une augmentation de la sensibilité aux agents vasopresseurs circulants et une accumulation de calcium dans le muscle vasculaire lisse (**Abbes, 2017**).

De nombreux médicaments ont démontrés aussi leur imputabilité dans la survenue d'une HTA :

- Anticalcineurines (ciclosporine, tacrolimus),
- Anti-angiogéniques (bévacizumab, sunitinib, sorafénib),

- Corticostéroïdes,
- Erythropoïétine,
- Œstrogènes de synthèse (contraception orale),
- Sympathomimétiques,
- Inhibiteurs mixtes de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline...

L'utilisation régulière d'herbes en compléments alimentaires (éphédra ou ma hwang en chinois) entraîne une hypertension artérielle, et la réglisse (acide glycyrrhizique) et les drogues illicites telles que la cocaïne, la méthamphétamine et l'héroïne augmentent également l'hypertension artérielle (**Bougou, 2014**).

2.3.9. Sédentarité

La sédentarité favorise l'apparition de cholestérol, lui-même générateur d'hypertension.

Il a été rapporté que l'activité physique permet de diminuer la pression artérielle et cela indépendamment d'une quelconque perte de poids.

En effet, l'activité physique permet de diminuer la résistance vasculaire, ainsi que la résistance à l'insuline et permet une amélioration de la fonction endothéliale ce qui pourrait participer à la réduction de la pression artérielle (**Lebattide- Alanore *et al.*, 2000; Abbas, 2017**).

2.3.10. Diabète

L'hypertension artérielle associée au diabète est très courante mais n'est pas systématique, mais quand elle a lieu elle peut devenir très dangereuse et entraîner des accidents vasculaires cérébraux ou une insuffisance cardiaque (**Habib *et al.*, 2013 ; W10**).

En effet, il a été constaté que le taux d'hypertension est de 1,5 à 3 fois plus élevée chez les patients diabétiques. Le diabète contribue, au vieillissement prématuré des artères et accélère le processus d'athérosclérose ; il conduit ainsi à l'élévation de la pression artérielle (**W10**).

2.3.11. Le syndrome métabolique

Le syndrome métabolique englobe un nombre important de facteurs de risque chez un même individu et qui sont : troubles de la tolérance au glucose, hypertension artérielle, hypertriglycéridémie, obésité et insulino-résistance. La résistance à l'insuline et l'hyper

insulinémie qui en résulte sont les causes de ces anomalies et par là sont responsables de l'athérosclérose et de l'augmentation de ce fait de la PA.

2.4. Epidémiologie

2.4.1. Dans le monde

Selon le rapport publié en 2023 par l'OMS, On estime que 1,28 milliard de personnes dans le monde âgées de 30 à 79 ans sont atteintes d'HTA, et que la plupart d'entre elles (les deux tiers) vivent dans des pays à revenu faible ou intermédiaire.

On estime également que 46 % des adultes atteints d'hypertension l'ignorent. Il a été rapporté que moins de la moitié des adultes (42 %) souffrant d'HTA sont diagnostiqués et bénéficient d'un traitement et que chez environ un adulte sur 5 (21 %), l'HTA est maîtrisée.

L'hypertension est l'une des premières causes de décès prématuré dans le monde, un état pathologique à l'origine de la moitié environ des décès dus aux accidents vasculaires cérébraux et aux cardiopathies. Ainsi, on considère que l'HTA est directement responsable de 18 million de décès dans le monde par an et qu'en l'an 2025 on estime une atteinte par HTA de plus de 1,6 milliards de personnes (OMS, 2023).

2.4.2. En Algérie

D'après la dernière étude du ministère de la santé menée en 2022, l'hypertension artérielle touche **30% de la population dont 71%** ne savent pas qu'ils sont hypertendus (W11).

Par ailleurs, une enquête STEPwise Algérie 2016-2017 a été menée sur 7450 enquêtés, représentant les différentes régions du pays. Elle a documenté les huit facteurs de risque communs des maladies non transmissibles tel que définis par l'Organisation mondiale de la Santé à savoir : le tabac, l'alcool, les comportements alimentaires, l'inactivité physique, l'obésité, la pression artérielle élevée, la glycémie élevée et les dyslipidémies. Ce sont les facteurs de risque qui ont les plus grandes répercussions sur la mortalité et la morbidité dues aux maladies chroniques et qui peuvent être modifiés grâce à une prévention efficace.

D'après les résultats de cette enquête la mesure de la pression artérielle et le diagnostic de l'hypertension artérielle parmi tous les répondants, chez les deux sexes, montre que 30,8% des personnes interrogées, reconnaissent ou déclarent n'avoir jamais bénéficié d'une mesure de la tension artérielle par les professionnels de la santé. 69,2% déclarent avoir bénéficié de la prise de

leur tension artérielle contre 54,4% qui déclarent avoir une tension artérielle normale. 14,8% déclarent avoir une HTA. 5,1% en sont informés depuis plus d'un an et 9,7% depuis moins d'une année (**StepWise-Algérie, 2018**).

2.5. Symptômes de l'HTA

L'HTA peut s'avérer asymptomatique. Elle porte à cet effet, le surnom de « tueur silencieux » (**Hajjar & Kotchen, 2003**). Même si les symptômes sont rares, il existe néanmoins certains motifs d'alerte : maux de tête le matin sur le sommet ou derrière la tête (occipitale ou fronto-occipital), vertiges, difficultés de concentration, troubles visuels, douleurs dans la poitrine, palpitations cardiaques, suées, saignements de nez, des hémorragies conjonctivales, une pollakiurie (envie fréquente d'uriner). Des poussées hypertensives brutales peuvent aussi entraîner des malaises, des bourdonnements dans les oreilles, de violents maux de tête ou des difficultés à respirer (**OMS, 2023**).

2.6. Dépistage de l'HTA

Comme précisé précédemment, l'hypertension artérielle n'est pas une pathologie révélée par des symptômes. Seul le dépistage oriente et permet de poser des actions thérapeutiques ou non. Dépister l'hypertension artérielle consiste à mesurer sa tension de façon régulière sans attendre la survenue d'un problème de santé. Si tel n'est pas le cas, l'hypertendu risque de découvrir son hypertension dans une phase de complications.

Dans ce contexte, la découverte de l'hypertension a généralement lieu à l'occasion d'exams systématique (médecine du travail, grossesse, service militaire etc...) ; d'exams pour des symptômes et des affections non reliées ; d'exams liés à des complications cardiovasculaires tels que l'accident vasculaire cérébral (A.V.C.), l'Infarctus du myocarde (I.D.M.), ou lors des explorations liées à des problèmes cardiorespiratoires (dyspnées, les œdèmes aigus du poumon, etc...).

2.7. Traitement de l'HTA

Une fois l'HTA confirmée, le traitement médicamenteux est instauré et les mesures hygiéno-diététiques sont poursuivies.

2.7.1. Mesures Hygiéno-diététiques

Une réduction du poids en cas de surcharge pondérale, un arrêt d'une intoxication alcoolo-tabagique, avoir une alimentation équilibrée (limiter la consommation en cholestérol et en sel) et la pratique d'une activité physique réduiraient considérablement la PA (OMS, 2023).

2.7.2. Traitements médicamenteux

Chez la majorité des patients, l'usage d'une association de médicaments est nécessaire, la monothérapie n'étant efficace que dans un nombre limité de cas. Cette dernière est réservée à l'HTA de grade 1 avec un risque cardiovasculaire faible ou modéré.

Les classes thérapeutiques citées ci-dessous ont montré leur efficacité sur la réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaires (Williams *et al.*, 2018). Par ordre d'ancienneté, il s'agit de :

2.7.2.1. Diurétiques

Les diurétiques ont été les premiers médicaments utilisés pour le traitement de l'hypertension (depuis 1955). Ils agissent en augmentant l'élimination du sel (sodium) et de l'eau par les reins. Entraînant ainsi une baisse du volume sanguin et une diminution de la PA.

2.7.2.2. Bêtabloquants

Les bêtabloquants agissent principalement en réduisant le tonus β -adrénergique et en diminuant la sécrétion de rénine.

2.7.2.3. Inhibiteurs calciques (ICa)

Les ICa s'opposent aux mécanismes qui provoquent la vasoconstriction artérielle ; Ils favorisent la vasodilatation en bloquant l'entrée de calcium dans les cellules musculaires des artères.

2.7.2.4. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

Les IEC inhibent spécifiquement l'enzyme de conversion de l'angiotensine I en angiotensine II, limitant ainsi la production de cette molécule vasoconstrictrice et atténuant la rigidité artérielle.

2.7.2.5. Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA II)

Les ARA2 bloquent les récepteurs de l'angiotensine II, empêchant ainsi l'action de cette substance hypertensive.

2.7.2.6. Antihypertenseurs centraux (AHC)

Les antihypertenseurs centraux ont la propriété de faire baisser la pression artérielle. Ils diminuent une partie de l'activité du système nerveux central impliqué dans la régulation de la pression artérielle.

2.7.2.7. Les associations thérapeutiques possibles

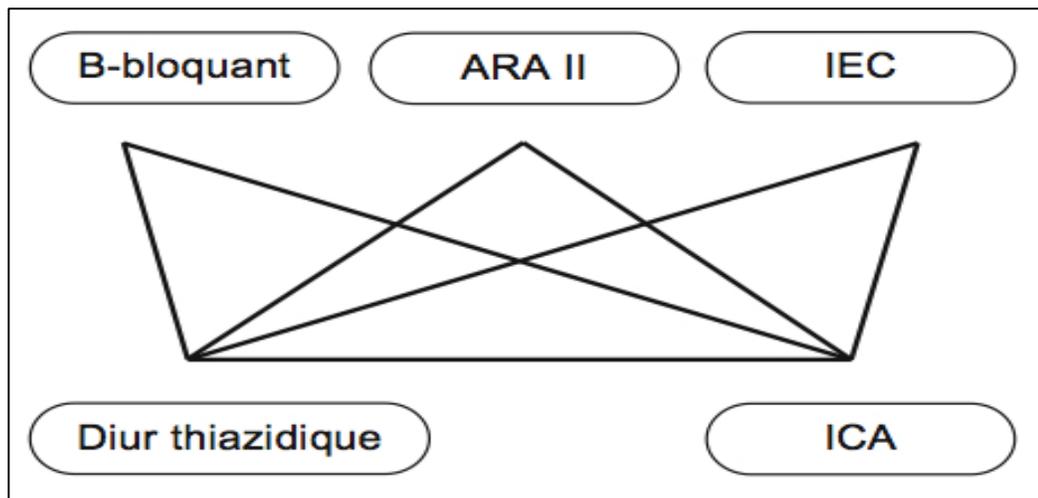


Figure 3. Diagramme des associations recommandées pour le traitement de l'HTA (OMS, 2018).

2.8. Complications de l'HTA

Une hypertension non traitée peut entraîner des lésions dans diverses parties du corps. Elle peut ainsi s'attaquer à certains organes nobles comme le cerveau, le cœur, les reins, les yeux et aussi les artères périphériques viscérales et les membres inférieurs où se développent des complications comme l'indique la **Figure 4 (Inserm, 2018)**.

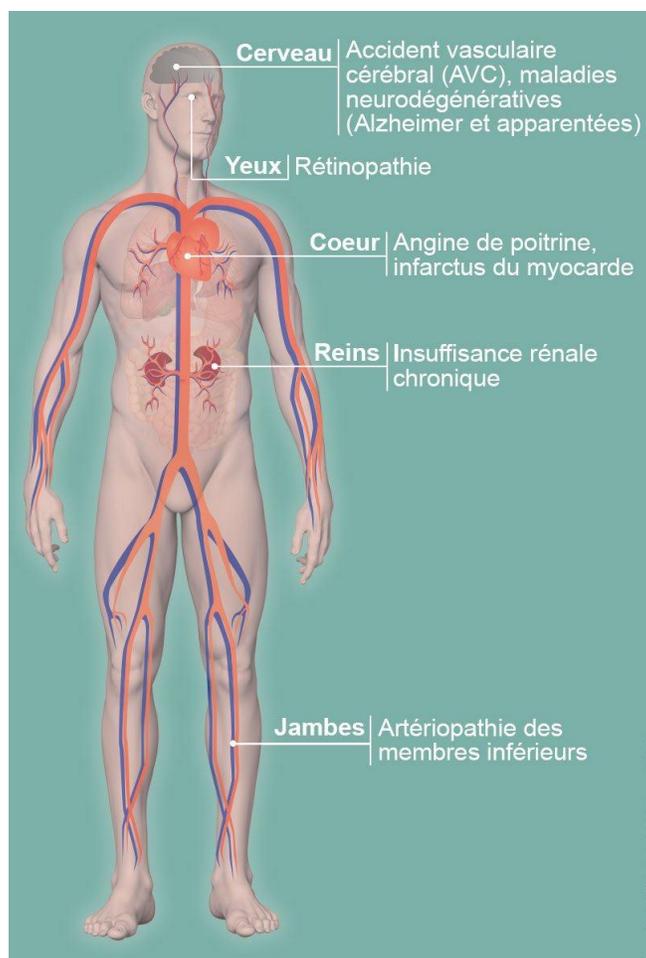


Figure 4 : Les principales complications associées à l'hypertension artérielle (**Inserm, 2018**).

2.8.1. Complications au niveau du cœur

Plus la pression dans les vaisseaux sanguins est forte plus le cœur doit travailler dur pour pomper le sang. Progressivement la taille des cellules musculaires augmente ; Ces cellules devenues plus grosses ont besoin d'avantage d'oxygène pour fonctionner et sont donc plus sensibles à une éventuelle privation d'oxygène (ischémie). Ces grosses cellules du muscle cardiaque se relâchent moins bien avant la contraction suivante, ce qui aboutit à une rigidité de la paroi du cœur, comme on l'observe pour les parois des artères. Ceci tend à augmenter la consommation d'énergie (et donc d'oxygène du cœur) entraînant une hypertrophie ventriculaire gauche : le patient est vite essoufflé lors d'un effort même au repos.

Parallèlement à cette perte d'efficacité du muscle cardiaque l'HTA altère les artères coronaires (artères qui nourrissent le cœur), avec des risques de complications aigus d'angine de poitrine

(angor : apparition de douleurs thoracique parinsuffisance d'oxygénation du myocarde) ou d'une crise cardiaque (infarctus du myocarde) (**Mourad *et al.*, 2017**).

2.8.2. Complications au niveau du rein

L'HTA provoque des lésions au niveau des petits vaisseaux des reins au premier stade, situées au niveau du filtre rénal, ce qui va provoquer une altération de la fonction rénale avec insuffisance rénale chronique et urémie (augmentation du taux de l'urée sanguine). Au fur et à mesure que les artéioles sont touchés par épaissement de leur paroi jusqu'à leur obstruction complète entraînant une insuffisance rénale complète nécessitant la mise en place de dialyse (**Mourad *et al.*, 2017**).

2.8.3. Complications au niveau du cerveau

Avec le temps l'HTA entraîne des lésions vasculaires par l'atteinte d'artéioles qui se bouchent au niveau du cerveau. L'HTA est donc le principal facteur de risque associé aux accidents vasculaires cérébraux. Il s'agit d'une perte soudaine de la fonction du cerveau provoquée par un arrêt brutal de la circulation sanguine à l'intérieur du cerveau. Cet arrêt ne permet plus un apport suffisant en oxygène et en éléments nutritifs. Dans 85 % des cas, l'arrêt de la circulation du sang est dû à un caillot qui bouche une artère cérébrale ; il s'agit d'un AVC ischémique encore appelé infarctus cérébral. Dans 15% des cas, il s'agit d'un AVC hémorragique, dû à la rupture d'une artère cérébrale, provoquant un saignement dans le cerveau (**Mourad *et al.*, 2017 ; Tabekou, 2018 ; W12**).

2.8.4. Complications au niveau des yeux

On note, à ce niveau des thromboses artérielles ou veineuses des vaisseaux centraux ou de certaines de ses branches (rétinopathies). Ceci a des conséquences souvent graves allant d'une baisse importante de la vision à la cécité.

2.8.5. Complications au niveau des membres inférieurs

L'hypertension artérielle favorise l'athérosclérose dans les artères des membres inférieurs. Dans ce cas, le sang circule difficilement dans les jambes et les pieds. C'est en marchant que le malade sent des douleurs et des crampes. A un stade évolué survient une maladie appelée l'artérite des

membres inférieurs. Le risque de souffrir de cette maladie augmente lorsqu'on plus d'une HTA le patient présente un diabète, une hypercholestérolémie et que le patient fume (**Due- Lou, 2017 ; Mourad *et al.*, 2017**).

Chapitre 3
Génétique de l'HTA

Au contraire des formes rares d'HTA familiales, l'HTA essentielle est un trait polygénique ayant une héritabilité estimée entre ≈ 31 à ≈ 68 %. D'autre part, les formes rares sont des traits monogéniques causées par des mutations exerçant un large effet phénotypique. La contribution génétique dans l'HTA essentielle se présente sous la forme de plusieurs allèles géniques (de nombres et nature inconnus) qui pourront altérer la fonction et/ou l'expression des protéines codées, et par conséquent créer des phénotypes intermédiaires qui se compliqueraient en HTA (Ehret *et al.*, 2010).

3.1. Formes monogénique de l'HTA

Les formes monogéniques d'HTA sont rares et sont caractérisées par des mutations à haute pénétrance résultant en une perte ou un gain de fonction important. Il s'agit souvent de mutations de gènes impliqués dans la régulation de l'équilibre hydrosodé (Ehret & Caulfield, 2013).

3.1.1. Hyperaldostéronisme sensible à la dexaméthasone (HSD)

L'hyperaldostéronisme suppressible par la dexaméthasone (HSD) est caractérisée par une HTA précoce, souvent apparue avant l'âge de 20 ans, et sévère associée à un tableau biologique d'hyperaldostéronisme primaire (hypokaliémie, rénine plasmatique basse, aldostérone plasmatique et urinaire élevées) d'intensité variable. Elle se distingue des autres hyperaldostéronismes primaires par son caractère familial, sa transmission autosomique dominante, par l'importante production de stéroïdes 18-hydroxylés et par la normalisation de l'aldostérone et de la pression artérielle (PA) par de faibles doses de dexaméthasone. Le défaut moléculaire responsable de l'HSD est une fusion de deux gènes *CYP11B1* (codant pour la 11 β hydroxylase) et *CYP11B2* (codant pour l'aldostérone synthase) possédant une très forte homologie de séquence (93 % en acides aminés) et situés très proches l'un de l'autre sur le bras long du chromosome 8. La pathologie est liée à une duplication-fusion entre les deux gènes, ce qui aboutit à la présence d'un gène chimère, dont l'activité est celle de l'aldostérone synthase mais dont la spécificité tissulaire et la régulation sont celles de la 11 β hydroxylase (Ahn & Gupta, 2018 ; Jeunemaitre & Gimenez-Roqueplo, 2002).

3.1.2. Syndrome de Liddle

Il s'agit également d'une maladie autosomale dominante caractérisée par une hypertension artérielle sévère s'accompagnant d'une hypokaliémie. La maladie est liée à des mutations avec gain de fonction du canal sodium épithélial amiloride-sensible (ENaC). Celui-ci est composé de 3 sous-unités homologues codées par 3 gènes différents : la sous-unité α constitue l'essentiel de la structure du canal alors que les sous-unités β et γ semblent jouer un rôle essentiellement régulateur. Les mutations impliquées dans la maladie siègent toutes sur la région riche en proline (motif PY) de l'extrémité C-terminale intracytoplasmique de la sous-unité β ou de la sous-unité γ de ENaC (**Schimkets *et al.*, 1994**). Dans tous les cas, le défaut moléculaire entraîne une activation basale de ENaC, c'est-à-dire une réabsorption de sel permanente et non régulée, expliquant l'hypervolémie et l'HTA des sujets atteints. Au moins 16 mutations du gène *SCNN1B* sont à l'origine de cette maladie (**Ahn & Gupta, 2018 ; Jeunemaitre & Gimenez-Roqueplo, 2002**).

3.1.3. Syndrome d'Ulick

Il s'agit d'une d'HTA monogénique autosomale dans laquelle il existe des mutations, à l'état homozygote ou hétérozygote combiné, du gène codant pour la 11 β -hydroxystéroïde deshydrogénase rénale (11 β -HSD2) . Cette enzyme, qui transforme le cortisol en cortisone, est colocalisée dans le tubule rénal.

Les mutations présentes sur ce gène entraînent l'inactivation de l'enzyme, aboutissant à un rapport cortisol/cortisone très élevé dans le plasma et les urines, et une HTA (**Ahn & Gupta, 2018 ; Jeunemaitre & Gimenez-Roqueplo, 2002**).

3.1.4. Syndrome de Gordon

Est une forme autosomique dominante d'HTA où trois loci ont été identifiés, PHAIIA (1q32-q41), PHAIIB (17p11-q21), PHAIIC (12p13.3). Deux gènes, WNK1 et WNK4, correspondant au loci PHAIIC et PHAIIB ont été identifiés. Ces gènes appartiennent à une nouvelle famille de sérine/thréonine kinases (With No lysine(K) kinase). Ces kinases pourraient intervenir dans une voie de régulation du transport des ions potassium, chlore, sodium à travers le tubule contourné distal rénal (**Ahn & Gupta, 2018 ; Jeunemaitre & Gimenez-Roqueplo, 2002**).

D'autres formes d'HTA monogéniques sont présentées dans le **Tableau 2**.

Tableau 2 : Différentes formes d'HTA monogéniques (**Jeunemaitre & Gimenez-Roqueplo, 2002**).

Hypertension artérielle	Mode de transmission	Gène	Mutations et conséquences fonctionnelles	Phénotype
Hyperaldostéronisme de type 1 (glucocorticoid remedial aldosteronism)	Autosomique dominante	Fusion de <i>CYP11b1</i> et <i>CYP11b2</i>	Gène chimérique sous contrôle d'ACTH	Hypertension, hypokaliémie, hyperaldostéronisme, PRA ↓, 18-hydroxycortisol ↑
Hyperaldostéronisme de type 2	Autosomique dominante	Locus chromosome 7p22	Surproduction d'aldostérone dans glandes surrénaliennes	Hypertension, hypokaliémie, hyperaldostéronisme, PRA ↓, hyperplasie/adénome glandes surrénaliennes
Syndrome de Liddle	Autosomique dominante	<i>SCNN1B</i> <i>SCNN1G</i>	Activation constitutive d'ENaC (canal sodique épithéliale dans le tube distal/collecteur)	Hypertension, hypokaliémie, hypoaldostéronisme, PRA ↓
Hyperplasie congénitale surrénalienne	Autosomique récessive	<i>CYP11B1</i>	Déficit de l'enzyme 11β hydroxylase	Hypertension, hypokaliémie, hypoaldostéronisme, PRA ↓, déoxycortisone ↑
Déficit d'11 β-OH stéroïd déhydrogénase type 2 (apparent mineralocorticoid excess)	Autosomique récessive	<i>HSD11B1</i>	Déficit de désactivation de cortisol	Hypertension, hypokaliémie, hypoaldostéronisme, PRA ↓
Pseudohypoaldostéronisme type II (syndrome de Gordon)	Autosomique dominante	<i>WNK1</i> <i>WNK4</i>	Activation constitutive du cotransporteur Na/Cl dans le tube distale	Hypertension, hyperkaliémie, hypoaldostéronisme, PRA ↓, acidose métabolique
Mutations de récepteur PPAR-γ	Autosomique dominante	<i>PPARG</i>	Loss-of-function mutation du récepteur	Hypertension, résistance à l'insuline, diabète
Syndrome d'hypertension artérielle, hypercholestérolémie, hypomagnésémie	Mitochondriale	Non identifié	Transmission maternelle d'une mutation causant une substitution de cytidine dans les ARNt mitochondriaux	Hypertension, hypercholestérolémie, hypomagnésémie

3.2. Formes polygénique de l'HTA

Il a été postulé que le niveau de pression artérielle d'une personne résulte de l'effet conjoint de variants génétiques qui augmentent la pression artérielle, de variants génétiques qui la diminuent et de leurs interactions avec les facteurs environnementaux.

Il existe à l'heure actuelle plus de 110 gènes candidats pour l'HTA essentielle, identifiés grâce aux études de liaison et/ou d'association chez l'homme ou grâce aux études expérimentales chez l'animal (**Tableau 3**) (**Said El Shamieh., 2012**). L'un des plus étudiés est probablement le gène angiotensin I converting enzyme (ACE).

Tableau 3 : Quelques gènes candidats impliqués dans l'étiologie de l'HTA (**Prujm et al., 2009**).

Mécanisme	Symbole du gène	Localisation	Nom du gène
Système rénine-angiotensine-aldostérone	ACE	17q23	Angiotensin converting enzyme
	AGT	1q42-q43	Angiotensinogen
	AGTR1	3q21-q25	Angiotensin II receptor, type 1
	AGTR2	Xq22-q23	Angiotensin II receptor, type 2
	CYP11B1	8q22	Cytochrome P450, family 11, subfamily B, polypeptide 1
	CYP11B2	8q24.3	Cytochrome P450, family 11, subfamily B, polypeptide 2; aldosterone synthase
REN	1q32	Renin	
Système nerveux sympathique	ADRB1	10q24-q26	Adrenergic, beta-1-, receptor
	ADRB2	5q32-q34	Adrenergic, beta-2-, receptor
	ADRB3	8p12-p11.2	Adrenergic, beta-3-, receptor
	DRD1	5q35.1	Dopamine receptor D1
	DRD2	11q23	Dopamine receptor D2
	DRD3	3q13.3	Dopamine receptor D3
	DBH	9q34	Dopamine beta-hydroxylase (dopamine beta-mono-oxygenase)
	NPY	7p15.1	Neuropeptide Y
	NPY1R	4q31.3-q32	Neuropeptide Y receptor 1
	PNMT	17q21-q22	Phenylethanolamine N-methyltransferase
	Transporteurs du sodium	SCNN1A	12p13
SCNN1B		16p13-p12	Sodium channel, nonvoltage-gated 1 beta (beta ENaC)
SCNN1G		16p13-p12	Sodium channel, nonvoltage-gated 1 gamma (gamma ENaC)
SLC12A3		16q13	Solute carrier family 12 (sodium/chloride transporters), member 3 NaCl co-transporteur
SLC12A1		15q15-q21.1	Solute carrier family 12 (sodium/potassium/chloride transporters), member 1 Na-K-2Cl co-transporteur
Stéroïdes	HSD11B2	16q22	Hydroxysteroid (11-beta) dehydrogenase 2
	NR3C2/MLR	4q31.1	Nuclear receptor subfamily 3, group C, member 2; mineralocorticoid receptor
Peptides natriurétiques	NPPB	1p36.2	Natriuretic peptide precursor B
	NPPA	1p36.21	Natriuretic peptide precursor A
	NPPC	2q24-qter	Natriuretic peptide precursor C
	NPR3	5p14-p13	Natriuretic peptide receptor C/guanylate cyclase C
Divers	ABCB1 (MDR1)	7q21.1	ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 1
	ADD1	4p16.3	Adducin 1 (alpha)
	ADD2	2p14-p13	Adducin 2 (beta)
	ADD3	10q24.2-q24.3	Adducin 3 (gamma)
	CYP3A5	7q22.1	Cytochrome P450 family 3, subfamily A, polypeptide 5
	GNB3	12p13	Guanine nucleotide binding protein (G protein), beta polypeptide 3
	EDN-1	6p24.1	Endothelin-1
	LPL	8p22	Lipoprotein lipase
	NOS3	7q36	Nitric oxide synthase 3 (endothelial cell)
	PPARG	3p25	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma

3.3. Gène d'intérêt : gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine type 1 (ECA 1)

3.3.1. Structure du gène

Le gène ECA est localisé en 17p23.3. Il est composé de 26 exons et 25 introns et s'étend sur environ 21 kb d'ADN (**Figure 5**). Le gène de l'ECA subit une transcription alternativement épissée, donnant lieu à plusieurs isoformes de l'ARNm qui peuvent être traduites en différentes formes de la protéine ECA (**Zemmyo et al., 2002**).

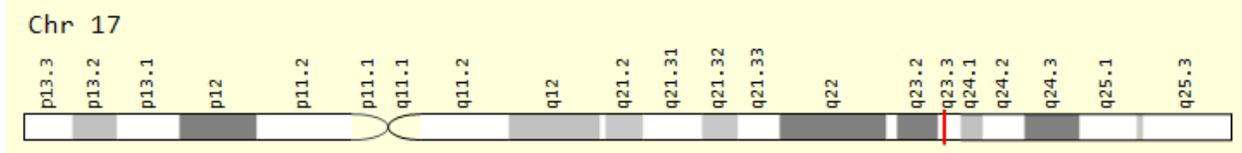


Figure 5 : Position du gène *ECAI* (www.genecards.org)

3.3.2. Polymorphisme du gène ECA

Le polymorphisme du gène ECA a été largement étudié dans de nombreuses maladies et conditions physiologiques. Il s'agit d'une insertion/délétion (I/D) située dans l'intron 16 du gène (**Rigat *et al.*, 1990**).

Ce polymorphisme est caractérisé par la présence ou l'absence d'un fragment d'ADN de 287 pb, connu sous le nom de séquence Alu. Les mécanismes moléculaires responsables de ce polymorphisme ne sont pas entièrement élucidés. Le polymorphisme I/D du gène ECA a été associé à un large éventail de troubles cliniques et physiologiques, notamment l'hypertension artérielle, les maladies cardiovasculaires, le diabète, l'insuffisance rénale, et d'autres pathologies liées au système rénine-angiotensine-aldostérone. Par exemple, des études ont démontré une association entre l'allèle D (déléte) du polymorphisme I/D et un risque accru de maladies cardiovasculaires, tandis que l'allèle I (inséré) a été associé à une prédisposition à l'hypertension artérielle (**Zhang *et al.*, 2017**).

3.3.3. Protéine ECA

L'enzyme ECA, également connue sous le nom de kininase II, est une enzyme à zinc présente sur la surface des cellules endothéliales qui joue un rôle important dans la régulation de la pression artérielle et de l'équilibre hydrique chez l'homme (**Wang *et al.*, 2017**). L'ECA est une enzyme ubiquitaire qui a de nombreux substrats, notamment l'angiotensine I, la bradykinine, la substance P et l'enképhaline (**Santos *et al.*, 2018**). La séquence complète en acides aminés de l'enzyme ECA a été déterminée, et elle existe sous trois formes différentes, à savoir une forme membranaire de 160 kDa, une forme soluble circulante de 140 kDa et une forme testiculaire de 90 kDa (**Bernstein *et al.*, 2017**). L'enzyme ECA est hautement glycosylée, les sucres représentant environ 30% du poids

moléculaire de l'enzyme (**Tipnis et al., 2000**). L'ECA est synthétisée sous forme d'un précurseur avec un peptide signal qui est clivé pour donner la molécule mature (**Laraqui, 2006**).

3.3.3. Rôle de l'ECA

L'ECA joue un rôle important dans la régulation de la pression artérielle et de l'équilibre hydrique et électrolytique en catalysant la conversion de l'Ang I en Ang II et la dégradation de la bradykinine. Cependant, la dysfonction de l'ECA peut conduire à des perturbations de ces processus physiologiques, à la progression de maladies cardiovasculaires et le développement de l'HTA (**Lefebvre, 2008**).

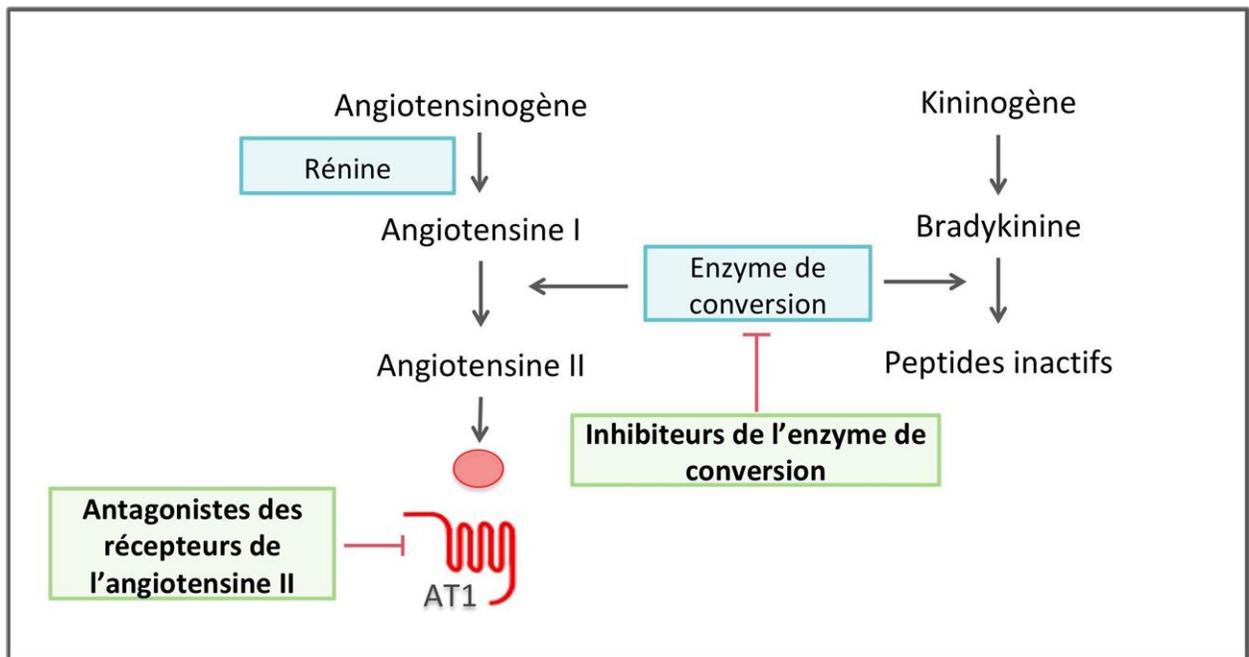


Figure 6 : Rôle de l'ECA (W13).

Méta-analyse

1. Stratégie de recherche de publications

Notre étude analytique est basée sur une recherche d'articles scientifiques pertinents, qui traitent l'implication du gène *ACE* polymorphisme I/D dans le développement d'une HTA. Afin d'extraire tous les documents nécessaires à notre méta-analyse, la totalité des textes sont étudiés et examinés par rapport au titre et au résumé en premier lieu. Afin d'éviter toute perte d'informations, des recherches secondaires ont été effectuées, à partir des listes de références des études originales ou des articles de synthèse (revues systématiques) se rapportant sur l'association entre le gène *ACE* polymorphisme I/D et l'HTA. Des articles publiés uniquement en langue anglaise sont pris en considération au cours de cette étude. Cette analyse a été établie durant le mois de Mai en consultant plusieurs moteurs de recherche y compris " Pubmed", " Google scholar", "Science direct", "Sementic scholar", "Europe PMC" en utilisant comme mots clés : « ACE », « HTA » et « ACE polymorphisme I/D ».

1.1. Critères d'inclusion et d'exclusion des articles utilisés

Les articles sélectionnés au cours de cette méta-analyse sont inclus ou exclus selon les critères suivants :

1.1.1. Critères d'inclusion

- L'étude de l'implication du gène *ACE* polymorphisme I/D dans le développement d'une HTA.
- Les articles utilisés ont porté sur une période allant de 2000 à 2022.
- Études "cas-témoins" en utilisant les méthodes de génotypage.
- Des informations suffisantes pour estimer les rapports des odds ratios (ORs), et des intervalles de confiances à 95% (IC à 95%).
- Seules les données génétiques sont incluses dans notre étude, conformément aux objectifs de notre méta-analyse.
- Fournir les données disponibles pour acquérir les fréquences génotypiques du polymorphisme étudié.

1.1.2. Critères d'exclusion

- Les travaux effectués sur des animaux ou des cellules, ainsi que les études *in vitro*.
- Les articles qui manquent de données statistiques spécifiques au polymorphisme étudié.

- Les articles éditoriaux, les méta-analyses précédentes ainsi que les rapports de réunions sont également exclus.
- Toute étude avec des données erronées ou des données incohérentes.

1.2. Extraction d'informations

Les informations suivantes ont été extraites après l'analyse approfondie des articles inclus :

- Le nom du premier auteur, et l'année de publication.
- Les groupes ethniques.
- Le nombre total des cas et des témoins.
- Méthode de génotypage.
- Les valeurs des (ORs) et des IC à 95%.
- La p valeur.
- Le nombre des cas et des témoins et leurs pourcentages pour le génotype à risque du gène d'intérêt et le génotype sauvage.

Génotype à risque : ID + DD (hétérozygote + homozygote récessif).

Génotype sauvage : II (homozygote dominant).

1.3. Analyse statistique

Dans notre étude, nous avons mesuré la relation entre le facteur de risque polymorphisme I/D du gène *ACE* et l'HTA, par le rapport des cotes « odd ratio » (OR) avec un « Intervalle de confiance » (IC) de 95%. L'Odds ratio et la p valeur sont calculés par l'utilisation du logiciel Epi-info (version 6).

1.4. Analyse selon les groupes ethniques

Pour mieux analyser la corrélation entre l'HTA et le polymorphisme d'intérêt, en fonction des groupes ethniques, nous avons divisé les études cas-témoins qu'on a sélectionnées en 4 sous-groupes de populations selon la région d'étude (africaine, asiatique, caucasienne et mixte). Ce qui nous permettra de pouvoir comparer l'ampleur de l'impact (constitution génétique) sur l'incidence de la maladie dans chacune des populations.

2- Résultat et discussion

Au cours de notre investigation et à partir des mots-clés choisis, plus de 30136 documents potentiels ont été trouvés dont 17700 de "Google scholar", 918 de "Sementic sholar", 5247 de "Europe PMC", 52 de "Pub Med", 5528 de Science Direct et 691 de Chongqing data base.

Selon nos critères d'exclusion et d'inclusion, un total de 20 études cas-témoins ont été sélectionnées pour cette méta-analyse. Ces études ont été prises à partir des 20 publications et sont classées dans le texte selon un ordre chronologique de la plus récente à la plus ancienne : **Birhan *et al.*, (2022) ; Jhawat *et al.*, (2019) ; Krishnan *et al.*, (2016) ; Yanxian *et al.*, (2015) ; Abbas *et al.*, (2014) ; Amrani *et al.*, (2014) ; Heidari *et al.*, (2014) ; Koofreh *et al.*, (2014) ; He *et al.*, (2013) ; Kabadou *et al.*, (2013) ; El Bekry *et al.*, (2012) ; Rasyid *et al.*, (2012) ; Srivastava *et al.*, (2012) ; Sumeet-Gupta *et al.*, (2009) ; DAS *et al.*, (2008) ; Dell'omo *et al.*, (2006) ; Zapolska-Dawnar *et al.*, (2006) ; Demirel *et al.*, (2005) ; Jalil *et al.*, (2004) ; Martinez *et al.*, (2000) (Tableau 4).**

Les 20 études ont englobé un total de 6676 sujets répartis en : 3480 cas souffrant de l' HTA et 3196 témoins présumés sains. Les sujets sont des deux sexes, d'âge variable, venant de 13 pays différents, et issu de différents groupes ethniques d'origine : asiatique, caucasienne, africaine et mixte.

Selon ces trois populations le nombre total des cas et des témoins a été subdivisé comme suit :

- 1249 cas et 1264 témoins appartenant à la population africaine.
- 511 cas et 435 témoins appartenant à la population caucasienne.
- 1011 cas et 764 témoins appartenant à la population asiatique.
- Et enfin la population mixte 709 cas et 733 témoins.

Un graphique en forêt « Forest-plot » a été établi, afin d'indiquer les OR et les IC à 95% pour chaque étude (**Figure 7**).

Tableau 4 : Principaux caractères des 20 études cas-témoins incluses dans cette méta-analyse.
(études classées selon les groupes ethniques)

Nom de l'auteur principal, l'année	Pays	Groupe ethnique	Nombre des cas	Nombre des témoins	OR/ IC à 95%	p-valeur	Technique de génotypage	Génotype des patients HTA		Génotype des témoins	
								II	ID+DD	II	ID+DD
Birhan 2022	Ethiopie	Africain	64	64	2,96 [1,28-6,89]	0,0087	PCR	14 (21,88%)	50 (78,13%)	29 (45,31%)	35 (54,69%)
Amrani 2014	Algérie	Africain	75	70	3,19 [1,53-6,67]	0,0013	PCR/ RFLP	25 (33,33%)	50 (66,67%)	43 (61,43%)	27 (38,57%)
Kooffreh 2014	Niger	Africain	612	612	0,77 [0,53-1,13]	0,19	PCR	73 (11,93%)	539 (88,07%)	58 (9,48%)	554 (90,52%)
Kabadou 2013	Tunisie	Africain	388	425	0,93 (0,57-1,52)	0,85	PCR	39 (10,05%)	349 (89,95%)	40 (9,41%)	385 (90,59%)
EL Bekry 2012	Egypte	Africain	110	93	3,06 [1,11-8,67]	0,027	PCR	7 (6,36%)	103 (93,64%)	16 (17,20%)	77 (82,80)
Total Africain			1249	1264	1,19 [0,94-1,51]	0,14	PCR PCR/ RFLP	158 (12,65%)	1091 (87,35%)	186 (14,72%)	1078 (84,73%)
Dell'om 2006	Italie	Caucasien	79	16	1,47 [0,19-9,12]	0,98	PCR	7 (8,86%)	72 (91,13%)	2 (12,45%)	14 (87,5%)
Zapolska-Downar 2006	Pologne	Caucasien	40	40	2,73 [0,82-9,40]	0,11	PCR et électrophorèse sur gel d'agarose	6 (15%)	34 (85%)	13 (32,5%)	27 (67,5%)
Demirel 2005	Italie	Caucasien	129	129	0,85 [0,42-1,71]	0,74	PCR et électrophorèse sur gel d'agarose	23 (17,82%)	106 (82,17%)	20 (15,50%)	109 (84,50%)
Jalil 2004	Chili	Caucasien	58	54	1,02 [0,43-2,45]	0,88	PCR	18 (31,03%)	40 (68,96)	17 (31,48%)	37 68,52 %
Martinez 2000	Espagne	Caucasien	205	196	1,14 [0,63-2,09]	0,74	PCR	27 (13,17%)	178 (86,82 %)	29 (14,79 %)	167 (85,20 %)
Total caucasien			511	435	1,21 [0,85-1,73]	0,99	PCR/ RFLP PCR et électrophorèse sur gel d'agarose	81 (15,85%)	430 (84,15%)	81 (18,62%)	354 (81,38%)
Jhawar 2019	Inde	Asiatique	510	270	0,66 [0,46-0,94]	0,02	PCR et électrophorèse sur gel d'agarose	154 (30,20%)	356 (69,80%)	60 (22,22%)	210 (77,78%)
Yanxian 2015	Chine	Asiatique	104	102	2 [1,06-3,76]	0,03	/	27 (25,96%)	77 (74,04%)	42 (41,18%)	60 (58,82%)
Heidari 2014	Malaisie	Asiatique	72	72	5,67 [1,67-21,15]	0,0026	PCR	4 (5,56%)	68 (94,44%)	18 (25%)	54 (75%)

He 2013	Chine	Asiatique	221	221	1,32 [0,88-1,98]	0,19	PCR	73 (33,03%)	148 (66,97%)	87 (39,37%)	134 (60,63%)
Rasyid 2012	Indonésie	Asiatique	104	99	1,06 [0,51-2,21]	0,99	PCR	21 (20,19%)	83 (79,81%)	21 (21,21%)	78 (78,79%)
Total Asiatique			1011	764	1,12 [0,90-1,38]	0,32	PCR/ RFLP PCR et électropho rèse sur gel d'agarose	279 (27,59%)	732 (72,40%)	228 (29,84%)	536 (70,15%)
Krishnan 2016	Inde	Mixte	208	220	2,92 [1,92-4,46]	0,0000 002	PCR et électropho rèse sur gel d'agarose	59 (28,37%)	149 (71,63%)	118 (53,64%)	102 (46,36%)
Abbas 2014	Inde	Mixte	138	116	0,31 [0,15-0,67]	0,0016	PCR/ RFLP	37 (26,81%)	101 (73,19%)	12 (10,34%)	104 (89,66%)
Srivastava 2012	Inde	Mixte	222	252	0,29 [0,15-0,55]	0,0000 56	PCR	42 (18,92%)	180 (81,08%)	16 (6,35%)	236 (93,65%)
Sumeet Gupta 2009	Inde	Mixte	106	110	1,25 [0,66-2,38]	0,55	PCR et électropho rèse sur gel d'agarose	27 (25,47%)	79 (74,53%)	33 (30%)	77 (70%)
DAS 2008	Inde	Mixte	35	35	1,28 [0,43-3,78]	0,80	PCR et électropho rèse sur gel d'agarose	12 (34,29%)	23 (65,71%)	14 (40%)	21 (60%)
Total mixte			709	733	1,07 [0,84-1,37]	0,59	PCR/ RFLP PCR et électropho rèse sur gel d'agarose	177 (24,96%)	532 (75,04%)	193 (26,33%)	540 (73,67%)
Total Africain Caucasien Asiatique Mixte			3480	3196	1,10 [0,97-1,24]	0,12	PCR/ RFLP PCR et électropho rèse sur gel d'agarose	695	2785	688	2508

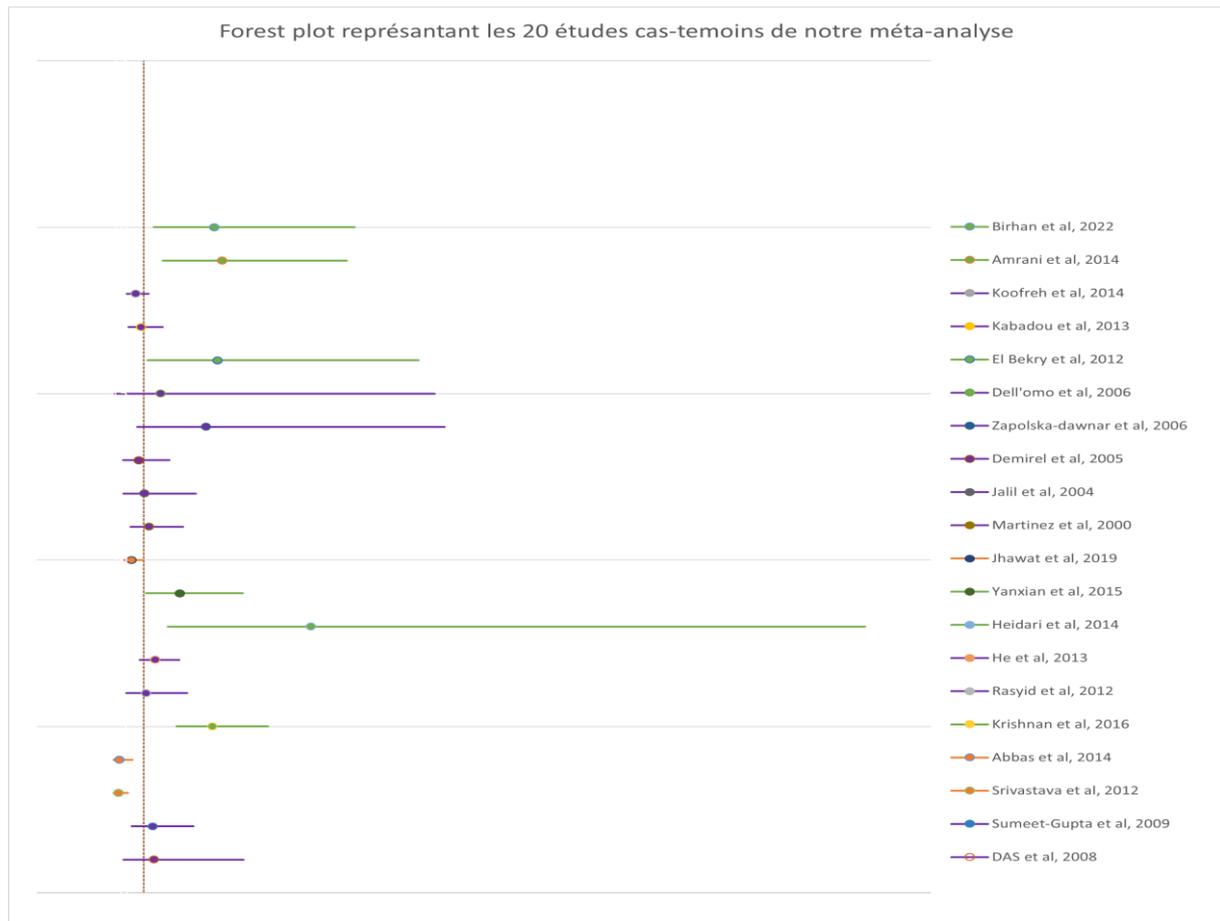


Figure 7 : Forest plot représentant les 20 études cas-témoins de notre méta-analyse.

Ce graphe montre, d'après les 20 études cas-témoins que nous avons regroupés, rassemblant plusieurs groupes ethniques (africains, caucasiens, asiatiques et mixte) que le génotype à risque pourrait augmenter la possibilité d'avoir une HTA.

En effet, comme on peut le voir, l'étude de **Birhan *et al.*, (2022)** (OR= 2,96; 95%IC= [1,28-6,89]; P Valeur = 0,0087), d' **Amrani *et al.*, (2014)** (OR= 3,19 ; 95%IC= [1,53-6,67] ; P Valeur = 0,0013), d'**EL Bekry *et al.*, (2012)** (OR= 3,06; 95%IC= [1,11-8,67]; P Valeur = 0,027), de **Yanxian *et al.*, (2015)** (OR= 2; 95%IC= [1,06-3,76]; P Valeur = 0,03), celle de **Heidari *et al.*, (2014)** (OR= 5,67; 95%IC= [1,67-21,15] ; P Valeur =0,0026), et celle de **Krishnan *et al.*, (2016)** (OR= 2,92; 95%IC= [1,92-4,46]; P Valeur < 0,0001), ont montré une association significative entre le génotype à risque et l'HTA.

Cependant, aucune association n'a été trouvée entre le polymorphisme étudié et l'HTA pour les études cas-témoins restantes, à savoir : celle de **Kooffreh *et al.*, (2014)** réalisée au Niger (OR= 0,77; 95%IC= [0,53-1,13]; P Valeur = 0,19), de **Kabadou *et al.*, (2013)** réalisée en Tunisie (OR= 0,93; 95%IC= [0,57-1,52]; P Valeur = 0,85), toutes les études cas-témoins portées sur les populations caucasiennes { **Dell'omo *et al.*, (2006)** (OR= 1,47 ; 95%IC= [0,19-9,12] ; P Valeur = 0,98) ; **Zapolska-Downar *et al.*, (2006)** (OR= 2,73 ; 95%IC= [0,82-9,40] ; P Valeur = 0,11) ; **Demirel *et al.*, (2005)** (OR= 0,85 ; 95%IC= [0,42- 1,71] ; P Valeur =0,74) ; **Jalil *et al.*, (2004)** (OR= 1,02 ; 95%IC= [0,43-2,45] ; P Valeur = 0,88) ; **Martinez *et al.*, 2000** (OR= 1,14 ; 95%IC= [0,63-2,09] ; P Valeur = 0,74)}, celles portées sur deux populations asiatiques {**He *et al.*, (2013)** (OR= 1,32 ; 95%IC= [0,88-1,98] ; P Valeur = 0,19) ; **Rasyid *et al.*, 2012** (OR= 1,06 ; 95%IC= [0,51-2,21] ; P Valeur = 0,99)}, et enfin celles réalisées sur deux populations mixte {**Sumeet-Gupta *et al.*, (2009)** (OR= 1,25; 95%IC= [0,66-2,38]; P Valeur = 0,55) ; **Das *et al.*, (2008)** (OR= 1,28; 95%IC= [0,43-3,38]; P Valeur = 0,80)}.

Concernant les études de **Jahawat *et al.*, (2019)** (OR= 0,66 ; 95%IC= [0,46-0,94] ; P Valeur = 0,02), de **Abbas *et al.*, (2014)** (OR= 0,31 ; 95%IC= [0,15- 0,67] ; P Valeur = 0,0016), et celle de **Srivastava *et al.*, (2012)** (OR= 0,29; 95%IC= [0,15-0,55]; P Valeur = < 0,0001) ; ont montré que le facteur testé est un facteur de protection.

D'après le **Tableau 4**, les résultats globaux ont indiqué que le génotype **ID+DD** du polymorphisme I/D du gène *ACE* ne semble pas être associé au développement de l'HTA (OR= 1,10 ; 95%IC= [0,97-1,24] ; P valeur = 0,12). Nos résultats sont contradictoires à ceux rapportés par la méta-analyse de **Liu *et al.* (2021)** portant sur 57 études cas-témoins et incluant 16298 cas et 16564 témoins. Selon ces auteurs, une association hautement significative a été trouvée entre le polymorphisme étudié et la susceptibilité de développement d'une HTA essentielle.

Dans ce sens, il a été postulé par rapport au mécanisme par lequel ce polymorphisme augmente le risque d'HTA comme suit : l'ACE est une enzyme clé du SRA, permettant de générer à partir du décapeptide angiotensine I, l'octapeptide actif angiotensine II : une hormone vasoconstrictrice puissante qui régule la pression artérielle par de multiples voies. L'ACE inactive aussi la bradykinine vasodilatatrice. Par conséquent, les actions de l'ACE entraînent une diminution de l'effet de vasodilatation par la bradykinine et une augmentation de la vasoconstriction par l'Ang II. Le résultat est une augmentation de la pression artérielle (**Krishnan *et al.*, 2016 ; Stanković *et al.*, 2002**).

Par ailleurs, il a été rapporté que les personnes de génotype DD présentent un niveau sérique de la protéine ACE plus élevée que ceux de génotype sauvage II.

Cette association substantielle entre le génotype DD, l'allèle D et le risque accru de développement d'hypertension artérielle pourrait être attribué à la suppression d'une région non codante de 287 pb (séquence ALU) dans le 16e intron du gène ACE, ce qui entraînerait une augmentation de la transcription du gène ACE et de son activité.

Les niveaux plus élevés d'ECA convertissent l'angiotensine-I en angiotensine-II, et également inactivent la bradykinine (**EL Bakry et al., 2012 ; Ajala et al., 2012**). Des taux élevés d'angiotensine-II, dans ce cas, peuvent affecter la musculature artérielle, augmenter la résistance périphérique et augmenter la tension artérielle. L'angiotensine-II a également des effets directs de rétention du sodium en augmentant l'activité de l'échangeur Na⁺/H⁺ et Na⁺/K⁺ ATPase dans le tubule proximal, le Na⁺/K⁺/2Cl⁻ transport dans la boucle de Henley, et plusieurs transporteurs d'ions dans le néphron distal et tubules collecteurs. L'angiotensine II provoque également la production d'aldostérone par les glandes surrénales qui stimulent les cellules épithéliales des reins pour améliorer la réabsorption du sel et de l'eau, entraînant une augmentation du volume sanguin et de la pression artérielle, provoquant de ce fait l'hypertension artérielle (**Birhan et al., 2022**).

Par ailleurs, notre méta-analyse a montré une implication du polymorphisme étudié différente d'un groupe ethnique à un autre (**Tableau 4**) :

- Pour le groupe ethnique africain, les résultats globaux couvrant 5 études cas- témoins, n'ont montré aucune association entre le polymorphisme étudié et l'HTA (OR= 1,19 ; 95%IC= [0,94-1,51] ; P valeur = 0,14). Cependant, l'analyse des études cas-témoins l'une par une, a montré que d'après les études de **Birhan et al., (2022)** (OR= 2,96; 95%IC= [1,28-6,89]; P Valeur = 0,0087), d' **Amrani et al., (2014)** (OR= 3,19 ; 95%IC= [1,53- 6,67] ; P Valeur = 0,0013), et d'**EL Bekry et al., (2012)** (OR= 3,06; 95%IC= [1,11-8,67]; P Valeur = 0,027), le génotype à risque testé semble être causatif. Ce qui n'est pas le cas pour les deux autres études dont l'échantillonnage était plus important.
- Pour le groupe ethnique caucasien, les résultats globaux n'ont montré aucune association entre le génotype à risque prospecté et l'HTA (OR= 1,21 ; 95%IC= [0,85- 1,73] ; P Valeur = 0,99). De même pour toutes les études caucasiennes prises indépendamment l'association était non significative (P valeur > 0,05).

- Pour le groupe ethnique asiatique, les résultats globaux des 5 études cas-témoins montrent que l'association prospectée était non significative (OR= 1,12 ; 95%IC= [0,90-1,38] ; P Valeur = 0,32). Par contre l'étude de **Heidari et al., (2014)** (OR= 5,67 ; 95%IC= [1,67-21,15] ; P Valeur = 0,0026) et celle de **Yanxian et al., (2015)** (OR= 2 ; 95%IC= [1,06-3,76]; P Valeur = 0,03) montrent que le génotype ID+DD est causatif. L'étude de **Jahawat et al., (2019)** menée sur un effectif plus important montre que le génotype testé est protecteur (OR= 0,66 ; 95%IC= [0,46-0,94] ; P Valeur = 0,02).
- Dans le groupe ethnique mixte, les résultats globaux étaient comparables à ceux observés dans les autres groupes ethniques (OR= 1,07 ; 95%IC= [0,84-1,37] ; P Valeur = 0,59). A contrario, l'étude de **Krishnan et al., (2015)** est pertinente montrant que le génotype ID+DD est causatif (OR= 2,92; 95%IC= [1,92-4,46] ; P Valeur = < 0,0001). Deux études ont révélé que ce facteur à risque est protecteur : celle de **Abbas et al., (2014)** (OR= 0,31 ; 95%IC= [0,15- 0,67] ; P Valeur = 0,0016), et celle de **Srivastava et al., (2012)** (OR= 0,29; 95%IC= [0,15-0,55]; P Valeur = < 0,0001).

Donc sur les 20 études cas-témoins choisis pour cette méta-analyse, cherchant l'implication du polymorphisme I/D du gène *ACE* dans l'apparition d'une HTA, les résultats étaient contradictoires. Ceci pourrait s'expliquer d'une part, par les différences de la taille des échantillons d'étude et d'autres part, par l'hétérogénéité génétique et environnementale entre les différents groupes ethniques (**Heidari et al., 2014 ; Sumeet-Gupta et al., 2009**).

Dans ce sens, il a été rapporté que l'origine ethnique est connue pour influencer le Polymorphisme ACE I/D à l'échelle mondiale. Une association significative de l'allèle D, accompagnée d'une haute production d'ACE et une HTA a été observée préalablement chez des populations africaines, américaines, chinoises et japonaises (**Birhan et al., 2022, Liu et al. 2021**). Cependant, pour deux études australiennes (**Zee et al., 1992**) et une étude pakistanaise (**Ismail et al., 2004**) on a enregistré l'association de l'allèle I avec l'hypertension.

L'association de l'allèle I avec l'hypertension dans la population Pakistanaise a été attribuée à un nombre limité d'individus impliquée dans l'étude (**Ismail et al., 2004**) et à la présence de niveaux élevés de consanguinité (**Randhawa et al., 2004**).

*Conclusion et
perspectives*

L'hypertension artérielle essentielle est une pathologie multifactorielle dont le déterminisme associe des facteurs environnementaux et génétiques. L'existence d'un contrôle génétique du niveau de pression artérielle (PA) a été démontrée par de nombreuses études. Dans ce sens, plusieurs gènes du système SRA semblent être impliqués dans cette étiologie dont le gène *ECA*.

Nombreuses études ont évalué l'association entre le polymorphisme I/D du gène *ECA* et le risque de l'HTA dans différentes populations. Cependant, les résultats ont été contradictoires. Dans ce contexte, nous avons effectué une méta-analyse cherchant l'implication du génotype à risque de ce polymorphisme (génotype combiné ID+DD) dans le développement d'une HTA. L'étude a porté sur quatre groupes ethniques (caucasien, asiatique, africain et mixte), Ce qui nous a permis de pouvoir comparer l'ampleur de l'impact (constitution génétique) sur l'incidence de la maladie dans chacune des populations.

Les résultats globaux ont indiqué que le génotype ID+DD du polymorphisme I/D du gène *ACE* ne semble pas être associé au développement de l'HTA (OR= 1,10 ; 95%IC= [0,97-1,24] ; P valeur = 0,12) que ce soit dans la population générale ou dans les différents groupes ethniques.

En perspectives, il serait donc judicieux :

-Afin d'avoir des résultats concluants d'envisager d'élargir notre échantillon en incluant d'autres études cas-témoins portant sur l'association du polymorphisme d'intérêt et l'HTA.

-Sachant bien que le génotype DD du gène *ECA* et l'allèle D prédisposent à la survenue d'hypertension, il serait intéressant de réaliser le génotypage de ce polymorphisme comme biomarqueur pour le diagnostic précoce de l'HTA.

-Le génotypage d'autres gènes de susceptibilité à l'hypertension permettrait de reconnaître les personnes à risque de développer l'HTA avant la manifestation des symptômes cliniques. Cela peut conduire à de nouvelles approches thérapeutiques et déplacer l'orientation de la gestion vers la prévention plutôt que le traitement.

*Références
bibliographiques*

Abbes MA. (2017). Etude de l'implication du poids corporel sur l'hypertension artérielle. Thèse de doctorat en sciences. *Université Djillali Liabes, Sidi-bel Abbès, Algérie.* 185.

Ahn S-Y & Gupta C. (2018). Genetic Programming of Hypertension. *Front. Pediatr.* 2 (55): 285.

Ajala AR, Almeida SS, Rangel M, Palomino Z, Strufaldi MWL, Puccini RF, et al. (2012). Association of ACE gene Insertion/Deletion Polymorphism With Birth Weight, Blood Pressure Levels, and ACE Activity in Healthy Children. *American Journal of Hypertension*, 25(7): 827–32.

Basdevant A, Lebarzic M, Guy-Grand B. (2001). Les obésités. *Traité de nutrition clinique de l'adulte.* Flammarion, Paris, France, 429-450.

Bernstein KE, Khan Z, Giani JF. (2017). Angiotensin-converting enzyme in innate and adaptive immunity. *Nat Rev Nephrol.* 13(1) :47-58.

Bobrie G, Clerson P, Ménard J, Postel-Vinay N, Chatellier G, Plouin P.F. (2008). Masked hypertension: a systematic review. *Journal of Hypertension*, 26(9): 1715-25.

Boinet T, Claire L.D. (2020). Hypertension artérielle essentielle chez l'adulte. Analyse de prescription risque cardio-vasculaire. *Actualités Pharmaceutiques*, 59(601) : 13-17.

Blacher J, Czernichow S, Iaria P, Bureau J-M, Roux O, Kondo T. et al. (2005). Traitement non pharmacologique de l'hypertension artérielle. *EMC-Cardiologie Angéiologie*, 2. 136–151.

Blacher J, Kretz S, Sorbets E, Lelong H, Vallée A Lopez-Sublet, M (2019). Épidémiologie de l'HTA : différences femme/homme. *La Presse Médicale*, 48(11). 1240-1243.

Bourgou Z. (2014). Hypertension artérielle du sujet jeune Epidémiologie et prise en charge initiale en médecine générale. Thèse d'état pour le diplôme d'état de docteur en médecine, Université Paris 7, France.

Duo-Lou APN. (2017). Facteurs de risque de l'hypertension artérielle dans la population de la région de La Me : cas de la ville d'Adzope (Côte d'Ivoire). Thèse d'état docteur en pharmacie. UFR, Sciences pharmaceutiques et biologique, Côte d'ivoir.

Doulougou B. (2014). Hypertension artérielle dans la population adulte du Burkina Faso: Prévalence, Détection, Traitement et Contrôle. Thèse de doctorat, Université de Montréal, Canada.

Ehret GB. (2010). Genome-wide association studies: contribution of genomics to understanding blood pressure and essential hypertension. *Curr Hypertens Rep*, 12(1): 17-25.

Ehret GB, Caulfield MJ. (2013). Genes for blood pressure: an opportunity to understand hypertension. *Eur Heart J*, 34(13): 951-61.

- El Bakry S.** (2012). Association of Angiotensin Converting Enzyme Insertion/Deletion and Angiotensinogen T235 Polymorphisms with Risk of Essential Hypertension in Egyptian Patients. *International Journal of Cancer Research*, 8(3) : 69–82.
- Fernet D.** (2016). Automesure tensionnelle : intérêts pour le patient, conseils et place du pharmacien d'officine dans la prise en charge du patient hypertendu. Thèse d'exercice. Université Toulouse III - Paul Sabatier, France.
- Habib MH & Lahmer A.** (2013). Facteurs prédictifs et associés à l'HTA chez le diabétique. *Diabetes & Metabolism*, 39(1), A73.
- Hajjar I & Kotchen TA.** (2003) Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000. *JAMA*, 290(2): 199-206.
- Ismail M, Akhter N, Nasir M, Firesat S, Yub Q, Khaliq S.** (2004) Association between the angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and essential hypertension in young Pakistan patients. *Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, 37(5):552-555.
- Jeunemaitre, X & Gimenez-Roqueplo A.P.** (2002). Génétique et hypertension artérielle : trois approches pour décrypter une maladie complexe. Communication scientifique 3 dec 2002.
- Kupper N, Willemsen G, Riese H, Posthuma D, Boomsma DI, de Geus EJC.** (2005). Heritability of daytime ambulatory blood pressure in an extended twin design. *Hypertension*, 45(1): 80-85.
- Laraqui A.** (2006). L'enzyme de conversion de l'angiotensine : une enzyme aux multiples facettes. *Annales de cardiologie et d'angéiologie*, 55(3) : 144-149.
- Lebattide-Alanore A, Julien J.** (2000). Traitement médicale de l'HTA, Encyclopédie Médicochirurgicale. *Ed Elsevier 2000, Paris, France*, 21p.
- Lefebvre J.** (2008). Enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). *Médecine/Sciences*, 24(5): 480-486.
- Lipsitz LA.** (1989). Altered blood pressure homeo stasis in advenced age: clinical and research implication. *Journal of Gerontology: Medical Sciences*, 44(6):179-183.
- Liu M, Yi J, Tang W.** (2021). Association between angiotensin converting enzyme gene polymorphism and essential hypertension: A systematic review and meta-analysis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 22(1) : 1470320321995074.
- Madika AL.** (2017). Tabac et pression artérielle : une relation complexe à mieux connaître. *La Presse Médicale*, 46(7–8), 697-702.

Moreau I, Detienne J-P, Safar M. (2005). Traitement non pharmacologique de l'hypertension artérielle. *EMC-Cardiologie Angéiologie*, 2:136–151.

Neufcourt L. (2020). Expliquer les inégalités sociales et territoriales dans l'hypertension artérielle : exploitation des cohortes française CONSTANCES et américaine HRS. Thèse de doctorat, Université de Rennes 1, France.

OMS (Organisation Mondiale de santé) (2013). Journée mondiale de la Santé Alimentation, nutrition et hypertension.

OMS (Organisation Mondiale de santé) (2023). Hypertension <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>.

Prujm, M., Burnier, M., & Bochud, M. (2009). Génétique et hypertension artérielle : qu'avons-nous appris ?. *Revue médicale suisse*, (5), 1763-70.

Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F. (1990). An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest.* 86(4): 1343-6.

Said El Shamieh. (2012). Régulation génétique de la pression artérielle - Une approche de génomique moléculaire relevant l'implication de l'inflammation de faible niveau. Thèse pour le diplôme d'état de docteur. Médecine humaine et pathologie. Université de Lorraine, France .

Santos RA, Ferreira AJ, Verano-Braga T. (2018). Angiotensin-converting enzyme 2, angiotensin-(1-7) and Mas: new players of the renin-angiotensin system. *J Endocrinol.* 1, 234(2): 107-122.

Shimkets RA, Warnock DG, Bositis CM, Nelson-Williams C, Hansson J H, Schambelan M, et al. (1994). Liddle's syndrome: heritable human hypertension caused by mutations in the β subunit of the epithelial sodium channel. *Cell*, 79(3): 407-414.

Stanković A, Zivković M, Alavantić D. (2002). Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism in a Serbian population: a gender-specific association with hypertension. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation.* 62(6): 469–75.

StepWise-Algérie. (2018). Enquête STEPwise Algérie 2016-2017 : Meilleure connaissance du profil de santé des Algériens pour les facteurs de risque des maladies non transmissibles. <https://www.afro.who.int/fr/countries/algeria/event/enquete-stepwise-algerie-2016-2017-meilleure-connaissance-du-profil-de-sante-des-algeriens>.

Tambekou A. (2018). L'hypertension artérielle : rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge et le suivi. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université de Rouen, France.

Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R. (2000). A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J Biol Chem.* 7; 275(15): 33238-43.

Tope SW, Kiss A, Szalai JP, Perkins N, Tsigoulis M, Baker B et al. (2005). Impact of job and marital strain on ambulatory blood pressure result from the double exposure study. *Am J Hypertens*, 18(8) : 1046-1051.

Waeber B & Wuerzner G. (2013). Nouvelles recommandations de l'ESH/ESC: des changements en douceur pour le malade hypertendu. *Revue Médicale Suisse*, 9: 1639-44. [rcos_esh_et_esc_hta_rms_2013.pdf \(portailvasculaire.fr\)](#).

Wang W, Bodiga S, Das SK. (2017). Role of ACE2 in diastolic and systolic heart failure. *Heart Fail Rev*, 22(1): 11-18.

Williams B, Giuseppe Mancia, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. (2018). ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* ,39(33): 3021–3104.

Zee RY, Lou YK, Griffiths LR, Morrise BJ. (1992). Association of a polymorphism of angiotensin-I converting enzyme gene with essential hypertension. *Biochem Biophys Res Commun*, 184(1): 9-15.

Zemmyo M, Mechtcheriakova D, et Dubrovsky L. (2002). Angiotensin II and heat shock increase AP-2 DNA binding activity in vascular smooth muscle cells. *Hypertension*, 39(1): 101-107.

Zhang L. (2017). "Association of ACE gene I/D polymorphism with essential hypertension: A meta-analysis involving 224,214 subjects." *Medicine*. 96.

Webographie

W1 : Le contrôle de la pression artérielle s'effectue à court terme et à long terme. [Internet]. [Consulté le 09/06/2023]. Disponible sur: https://ressources.unisciel.fr/physiologie/co/grain1_1_2.html.

W2 : L'Appareil cardio vasculaire : régulation nerveuse Régulation de la fréquence cardiaque Biologie et physiopathologie humaines Première Technologique. [Internet]. [Consulté le 09/06/2023]. Disponible sur: <https://eduno.fr/blog/cours-2/post/l-appareil-cardio-vasculaire-regulation-nerveuse-56>.

W3 : [Internet]. [Consulté le 09/06/2023] . Disponible sur: https://elearn.univ-oran1.dz/pluginfile.php/67449/mod_folder/content/0/REGULATION%20DE%20LA%20PRESSION%20ARTERIELLE%20Dr%20senhadji.pdf?forcedownload=1.

W4: A. Radderivative work: D. Macq — Renin-angiotensin-aldosterone_system.png, CC BY-SA 3.0. [Consulté le 09/06/2023]. Disponible sur : <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=11973247>.

W5 : Haute Autorité de Santé (HAS) . Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. [Consultée le 09/06/2023]. Disponible sur : https://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201610/fiche_memo_rapport_elaboration_hta_mel.pdf.

W6 : La physiopathologie de l'hypertension artérielle. Etude-az (2018). [Internet]. [Consultée le 08/03/2023]. Disponible sur : [La physiopathologie de l'hypertension artérielle .PDF - ETUDE-AZ.](#)

W7 : Hypertension et sel : rôle sur la pression artérielle.. Liens entre sel et hypertension. [Consultée le 10/06/2023]. Disponible sur : <https://hypertension.ooreka.fr/comprendre/sel-hypertension>.

W8 : Cholestérol et hypertension. [Consultée le 30/05/2023]. Disponible sur : <http://www.vitalite.naturelle.fr/pathologie/soigner-cholesterol-hypertension>.

W9 : Hypertension et stress : entre idées fausses et vrais dangers. Doctissimo santé. [Consultée le 20/05/2023]. Disponible sur : <http://www.doctissimo.fr/html/dossier/hypertension-arterielle>.

W10 : Federation française des diabétiques. [Consultée le 26/05/2023]. Disponible sur : <http://www.afd.asso.fr/diabete-et-hypertension>.

W11 : L'hypertension tension artérielle : Premier motif de consultation en Algérie. [Consultée le 11/06/2023]. Disponible sur <https://37degres.dz/index.php/2022/01/15/lhypertension-tension-arterielle-premier-motif-de-consultation-en-algerie/>.

W12 : Ameli. Comprendre l'accident vasculaire cérébral (AVC). [Consultée le 11/06/2023].

Disponible sur : <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/avc-comprendre/avc-comprendre>.

W13 : Vidal. HTA (hypertension artérielle) - Diagnostic. [Consultée le 11/06/2023]. Disponible

sur : https://www.vidal.fr/recommandations/1640/hta_hypertension_arterielle/diagnostic/.

Résumés

Résumé

L'hypertension artérielle (HTA) est reconnue comme un important facteur de risque des maladies cardiovasculaires et de la mortalité prématurée. C'est une maladie asymptomatique d'où elle porte le surnom de tueur silencieux. C'est une pathologie multifactorielle due à l'implication de plusieurs facteurs environnementaux et génétique. La susceptibilité individuelle par rapport au risque de l'HTA est modulée par les polymorphismes génétiques portés par certains gènes dont le polymorphisme I/D du gène *ECA*.

Objectif : nombreuses études ont évalué l'association entre ce polymorphisme et le risque de l'HTA dans différentes populations. Cependant, les résultats n'ont pas été concluants. Dans ce sens, nous avons effectué une méta-analyse cherchant l'implication du génotype à risque de ce polymorphisme (génotype combiné ID+DD) dans le développement de l' HTA.

Méthodes : des bases de données, notamment «Google Scholar », «Sciences direct » et « Pubmed » et autres, ont été consultées pour des études cas-témoins sur le polymorphisme I/D du gène *ECA* et le risque de l'HTA. Les résultats de 20 études cas-témoins portées sur différents groupes ethniques (caucasien, asiatique, africain et mixte) ont été exploités. Les odds ratios (OR), les intervalles de confiance (IC) à 95% et les valeurs *P* ont été calculés pour évaluer cette association.

Résultats : les résultats globaux ont indiqué que le génotype ID+DD du polymorphisme I/D du gène *ACE* ne semble pas être associé au développement de l'HTA (OR= 1,10 ; 95%IC= [0,97-1,24] ; *P* valeur = 0,12) que ce soit dans la population générale ou dans les différents groupes ethniques.

Conclusion : les résultats suggèrent que le polymorphisme I/D du gène *ACE* n'est pas un facteur de risque pour l'HTA.

Mots clés : HTA, Facteur de risque, *ACE*, Polymorphisme I/D, Etudes cas-témoins, Méta-analyse.

Summary

Arterial hypertension is known as an important risk factor for cardiovascular disease and premature mortality. It is an asymptomatic disease hence it bears the nickname of the silent killer. It is a multifactorial pathology due to the involvement of several environmental and genetic factors. Individual susceptibility to hypertension risk is modulated by genetic polymorphisms carried by certain genes, including the I/D polymorphism of the ACE gene.

Objectif : many studies have evaluated the association between this polymorphism and the risk of hypertension in different populations. However, the results were inconclusive. In this sense, we performed a meta-analysis looking for the involvement of the genotype at risk of this polymorphism (combined genotype ID+DD) in the development of hypertension.

Methods: databases, including Google Scholar, Direct Science, and "Pubmed" were consulted for case-control studies on the I/D polymorphism of the ACE gene and the risk of hypertension. 20 case-control studies on different ethnic groups (Caucasian, Asian, African and mixed) were used. Odds ratios (OR), 95% confidence intervals (CI) and P-values were calculated for Evaluate this association.

Results: The overall results indicated that the ID+DD genotype of the I/D polymorphism of the ACE gene does not appear to be associated with the development of hypertension (OR= 1.10; 95% CI= [0.97-1.24]; P value = 0.12) whether in the general population or in different ethnic groups.

Conclusion: the results suggest that the I/D polymorphism of the ACE gene is not a risk factor for hypertension.

Keywords: HTA, Risk factor, ACE, I/D polymorphism, Case-control studies, Meta-analysis.

ملخص

يُعرف ارتفاع ضغط الدم الشرياني (HTA) بأنه عامل خطر مهم لأمراض القلب والأوعية الدموية والوفيات المبكرة. إنه مرض بدون أعراض يحمل منه لقب القاتل الصامت. إنه علم أمراض متعدد العوامل بسبب مشاركة العديد من العوامل البيئية والوراثية. يتم تعديل القابلية الفردية لخطر ارتفاع ضغط الدم من خلال الأشكال الجينية المتعددة التي تحملها جينات معينة، بما في ذلك تعدد الأشكال I / D لجين ACE.

الهدف:

قيمت العديد من الدراسات العلاقة بين تعدد الأشكال وخطر ارتفاع ضغط الدم في مجموعات سكانية مختلفة. ومع ذلك ، كانت النتائج غير حاسمة. بهذا المعنى ، أجرينا تحليلاً بعدياً بحثاً عن مشاركة النمط الجيني المعرض لخطر تعدد الأشكال (النمط الوراثي ID + DD المدمج) في تطوير ارتفاع ضغط الدم.

الطرق:

تم الرجوع الى قواعد البيانات بما في ذلك «Google Scholar» و «Sciences Direct» و «Pubmed» وغيرها ، لدراسات مراقبة الحالات حول تعدد الأشكال I / D لجين ACE وخطر ارتفاع ضغط الدم. استخدمت نتائج 20 دراسة (سليمين – مصابين) عن مختلف المجموعات العرقية (الفوقازية والآسيوية والأفريقية والمختلطة). لقد تم حساب (OR) odds ratios بقيمة P بنسبة مصداقية 95% من اجل تقييم هذا الارتباط.

النتائج:

أشارت النتائج الإجمالية إلى أن النمط الجيني ID + DD لتعدد الأشكال I / D لجين ACE لا يبدو أنه مرتبط بتطور ارتفاع ضغط الدم (OR = 1.10 ؛ 95% [CI = [0.97-1.24] ؛ قيمة P = 0.12) سواء في عموم السكان أو في المجموعات العرقية المختلفة.

الاستنتاج:

تشير النتائج إلى أن تعدد الأشكال I / D لجين ACE ليس عامل خطر لارتفاع ضغط الدم.

الكلمات الرئيسية:

ارتفاع ضغط الدم، عامل الخطر، ACE ، تعدد الأشكال I / D ، دراسات التحكم في الحالة، التحليل البعدي

Année universitaire : 2022-2023

Présenté par : BOUKACHABIA Hiba
FARA Yasmine

Polymorphisme insertion/délétion (I/D) du gène ACE et hypertension artérielle : méta-analyse

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique

Résumé

L'hypertension artérielle (HTA) est reconnue comme un important facteur de risque des maladies cardiovasculaires et de la mortalité prématurée. C'est une maladie asymptomatique d'où elle porte le surnom de tueur silencieux. C'est une pathologie multifactorielle due à l'implication de plusieurs facteurs environnementaux et génétique. La susceptibilité individuelle par rapport au risque de l'HTA est modulée par les polymorphismes génétiques portés par certains gènes dont le polymorphisme I/D du gène *ACE*.

Objectif : nombreuses études ont évalué l'association entre ce polymorphisme et le risque de l'HTA dans différentes populations. Cependant, les résultats n'ont pas été concluants. Dans ce sens, nous avons effectué une méta-analyse cherchant l'implication du génotype à risque de ce polymorphisme (génotype combiné ID+DD) dans le développement de l'HTA.

Méthodes : des bases de données, notamment «Google Scholar », «Sciences direct » et « Pubmed » et autres, ont été consultées pour des études cas-témoins sur le polymorphisme I/D du gène *ACE* et le risque de l'HTA. Les résultats de 20 études cas-témoins portées sur différents groupes ethniques (caucasien, asiatique, africain et mixte) ont été exploités. Les odds ratios (OR), les intervalles de confiance (IC) à 95% et les valeurs *P* ont été calculés pour évaluer cette association.

Résultats : les résultats globaux ont indiqué que le génotype ID+DD du polymorphisme I/D du gène *ACE* ne semble pas être associé au développement de l'HTA (OR= 1,10 ; 95%IC= [0,97-1,24] ; P valeur = 0,12) que ce soit dans la population générale ou dans les différents groupes ethniques.

Conclusion : les résultats suggèrent que le polymorphisme I/D du gène *ACE* n'est pas un facteur de risque pour l'HTA.

Mots-clefs : HTA, Facteur de risque, *ACE*, Polymorphisme I/D, Etudes cas-témoins, Méta-analyse.

Laboratoire de recherche : Laboratoire de Biologie moléculaire et cellulaire (UFMC1)

Président du jury : CHELLAT Djalila (Prof. - UFMC 1).
Encadrant : CHAOUI Naouel (Prof. - UFMC 1).
Examineur : GHARZOULI Razika (MCA- UFMC 1).