

République Algérienne Démocratique Et Populaire

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

Université Salah Bounider Constantine 3

Faculté de médecine

Département de pharmacie



Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

Thème :

***L'HYPERTENSION ARTERIELLE ET LE
POLYMORPHINE I /D DU GENE DE L'ACE***

Présenté par :

Bouhekrit Asma

Benahcene Salima

Encadré par :

Pr Sifi Karima

Membres de jury :

Pr Hanachi Sabah

Dr Bouzenda Khaled

Année Universitaire

2019/2020

Sommaire

Remerciements	
Dédicaces	
Sommaire	
Liste des abréviations.	
Liste des tableaux	
Liste des figures	
Introduction	1
 <i>Etude Bibliographique</i> 	
Chapitre I. Hypertension artérielle	3
I.1. Pression artérielle	3
1.1 Définition et mesures.....	3
1.2. Régulation de la pression artérielle	4
I.2. Hypertension Artérielle.....	8
I.2.1. Classification de l’HTA	10
I.2.2. Différents types d’HTA	10
I.2.3. Facteurs de risque de l’HTA	13
I.2.4. Épidémiologie de l’hypertension artérielle	16
I.2.5. Génétique et hypertension artérielle.....	18
 Chapitre II- Système rénine-angiotensine aldostérone (SRAA)	22
II.1. Rénine	23
II.2. Angiotensinogène	24
II.3. Angiotensines	24
II .3-1-Angiotensine I.....	24
II.3-2-Angiotensine II.....	24
II.3-2-1 Récepteurs de l’angiotensine II.....	24
II .3-2-2 Effets physiologiques de l’angiotensine II.....	25
II.4. Enzyme de conversion de l’Angiotensine (ACE).....	29
II.4.1. Protéine ACE	29
II.4.2. Structure de l’ACE.....	29
II. 4.3. Fonction et le rôle de l’ACE.....	31
II. 4.4. Métabolisme	31
II.5. Régulation de système rénine	32

II.5.1. Régulation physiologique	32
II .5.2. Médicaments régulateurs	33
Chapitre III. Gène de l'ACE	35
III.1. Polymorphisme génétique de l'ACE	35
III. 2. Corrélation phénotype – génotype.....	36
Chapitre IV. Polymorphisme d'I/D de l'ACE et la pression artérielle.....	39

La partie PRATIQUE

V. Patients et Méthodes	40
V1. Patients	40
V.1.1. Population étudiée	40
V.1.1.1. Population de témoins	40
V.1.1.2. Population de Patients	40
V.2. Méthodes	41
V.2.1. Recueil des données.....	41
V.2.2. Prélèvement sanguin.....	41
V.2.3. Etude Moléculaire	41
VI. Résultats.....	47
VI.1. Résultats des témoins	47
VI.1.1. Répartition des témoins selon le sexe	47
VI.1.2. Répartition des témoins selon l'âge.....	47
VI.1.3. Répartition de la population témoin par tranches d'âge	47
VI.1.4. Répartition de la population témoin selon le génotype	48
VI.1.5. Répartition de la population témoin selon les fréquences alléliques I ou D et Génotypiques	48
VI.2. Résultats des patients	48
VI.2.1. Répartition des patients selon le sexe.....	48
VI.2.2. Répartition des patients selon l'âge.....	49
VI.2.3. Répartition des patients par tranches d'âge	49
VI.2.4. Répartition des patients selon l'IMC.....	50
VI.2.5. Répartition de la population d'étude selon la pathologie associée à l'HTA	50

VI. 2.6. Répartition de la population de patients selon les antécédents Familiaux	51
VI .2.7. Répartition des patients selon le génotype	51
VI.2.8. Répartition de la population selon les fréquences allélique I ou D et génotypiques	51
VII. Discussion.....	52
Conclusion.....	59
Références bibliographiques	59
Annexe	
Résumé	

Résumé

Introduction

L'ACE, une enzyme clé du système rénine-angiotensine maintient l'homéostasie de la pression artérielle dans notre corps. L'association du polymorphisme I/D de l'ACE avec l'hypertension essentielle a été démontrée par de nombreuses études.

Les objectifs de la présente étude étaient de :

-Déterminer les fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme ID de l'ACE chez des témoins et chez des patients présentant une HTA.

-D'évaluer la relation entre ce polymorphisme et le risque de survenu d'HTA.

Patients et méthodes

Notre étude a porté sur 114 témoins et 47 patients présentant une HTA. La recherche du polymorphisme I/D du gène de l'ACE a été réalisée par une simple PCR suivie d'une séparation des produits de PCR par une électrophorèse sur gel d'agarose.

Résultats

Notre étude a porté sur 114 témoins répartis en 67 (58,77%) hommes et 47 (41,23%) femmes, avec un sexe ratio H/F de 1.42 et un âge moyen de $42.97 \pm 16,70$ ans. Et 44 patients répartis en 16 (36,36%) hommes et 28 (63,63%) femmes avec un sexe ratio H/F de 0,57 et un âge moyen de 63 ans. La répartition des témoins et des patients par tranches d'âge a montré une fréquence élevée des classes d'âge 50-59 ans et 60-69 ans respectivement

La répartition des patients selon l'IMC a montré que plus des deux tiers de nos patients possèdent un IMC entre 25 et 35 Kg/m². Et que seulement 3% sont obèses. 48.27% de malades ont une des antécédents familiaux d'HTA. Les hypertendus diabétiques ont représenté 45.45%, les cardiopathies 22.72% et presque le même pourcentage ont présenté un trouble hormonal.

Nos résultats ont montré que le génotype homozygote DD est dominant avec une fréquence de 72.73%, suivie du génotype hétérozygote ID avec un taux de 25 % puis du génotype II avec un pourcentage de 2.27%. Les fréquences des allèles D et I étaient de 85.23 % et 14.77 % respectivement.

Les patients présentant le génotype DD vs II+ID ont un risque multiplié par 40.76 fois (**OR IC** (13.48-129.77) $p=0.00000000$ très significative plus élevé de développer une HTA par rapport au génotype II. Et que Les patients présentant l'allèle D sont 12.25 fois (6.14- 24.85) $p=0.0000000$ et le génotype II est susceptible d'être protecteur (II VS DD = 0.00 (0.00 – 0.03) $p=0.0000000$ de la survenue d'une HTA.

Conclusion

Nos résultats sont en accord avec de nombreuses données de la littérature.

Mots clés vs

HTA, Enzyme ACE, Gène ACE, Polymorphisme ID.

Laboratoire de biologie et de génétique moléculaire faculté de médecine université Salah Boubnider Constantine 3.

ملخص

المقدمة

ACE، وهو إنزيم رئيسي في نظاما لبرينين أنجيوتنسين، يحافظ على توازن ضغط الدم في أجسامنا. تم إثبات ارتباط تعدد أشكال ACE I / D مع ارتفاع ضغط الدم الأساسي من خلال العديد من الدراسات. كانت أهداف هذه الدراسة هي:

- تحديد التردد الوراثة و الألية لتعدد أشكال ACE في الضوابط وفي مرضى ارتفاع ضغط الدم.
- لتقييم العلاقة بين تعدد أشكال وخطر ارتفاع ضغط الدم.
مرضى وطرق

تضمنت دراستنا 114 شاهداو 47مريضاً يعانون من ارتفاع ضغط الدم. تم إجراء البحث عن تعدد أشكال I / D لجين ACE بواسطة PCR بسيط متبوعاً بفصل منتجات PCR بواسطة الهجرة الكهربائي لهال م ال غاروز.

النتائج

تضمنت دراستنا 114 شاهداً مؤسماً إلى 67) 58.77% (منال رجال و 47) 41.23% (منال نساء، مع نسبة الجنس M / F 1.42 ومتوسط عمر 42.97 ± 16.70 سنة. و 44 مريضاً مؤسماً إلى 16) 36.36% (رجال و 28) 63.63% (امراة بنسبة جنس M / F 0.57 ومتوسط اعمار 63 سنة. توزيع الضوابط والمرضى حسب أظهرت النتائج العمرية سبة عالية من التكرار لل نتائج العمرية 50-59 سنة و -69-60 سنة على التوالي أظهرت توزيع المرضى حسب مؤشركل ال جسم أن أكثر من ثلث المرضى لديهم مؤشر كتلة الجسم بين 25 و 35 كجم / م². وأن 3% نطيعانون من السمنة. 48.27% منا لمرضى لديهم تاريخ عائلي من ارتفاع ضغط الدم. وبلغت نسبة مرضى السكر الناتج عن ارتفاع ضغط الدم 45.45% وأمرا الألب 22.72% وتؤريها النسبة النسب

المصابة باضطراب هرموني.

أظهرت نتائجنا أن النمط الوراثي DD متماثل هو المسيطر بتكرار 72.73%، يليها النمط الوراثي ID متغاير الزيجوت بنسبة 25% ثم النمط الوراثي II بنسبة 2.27%. كانت تفرات الأليات D و I 85.23% ولديهم خطراً أكبر للإصابة بارتفاع ضغط الدم بنسبة DD المرضى الذين يعانون من النمط الوراثي I. على التوالي 114.77 (13.48- OR IC) مرة 40.76 (1.29.77)

$p=0.0000000$ ضغط $p=0.0000000$ (6.14- 24.85) 12.25 fois OR IC) خطراً أكبر للإصابة بارتفاع ضغط الدم مقارنة بالنمط

الجيني II. وأن المرضى الذين يعانون من الأليل D معرضون 12.25 مرة للإصابة بارتفاع ضغط الدم

الأساسي وأن الأليل I و النمط الجيني II هم اعامال ن

وإتيان $OR = II \text{ VS } DD = 0.00 (0.00 - 0.03) p=0.0000000$ (لحدوث HTA).

خاتمة

نتائجنا تتفق مع العديد من البيانات في العديد من الدراسات الكلمات المفتاحية

ارتفاع ضغط الدم، إنزيم ACE، الجين ACE، تعدد الأشكال ID.

مخير الأحياء و الوراثة الجزئية لكلية الطب جامعة صالح بوبزير نسطنزة3.

Abstract

Introduction

ACE, a key enzyme in the renin-angiotensin system maintains blood pressure homeostasis in our body. The association of ACE I / D polymorphism with essential hypertension has been demonstrated by numerous studies.

The objectives of this study were to:

- Determine the genotypic and allelic frequencies of the ACE ID polymorphism in controls and in patients with hypertension.
- To assess the relationship between this polymorphism and the risk of hypertension.

Patients and methods

Our study involved 114 controls and 47 patients with hypertension. The search for I / D polymorphism of the ACE gene was performed by simple PCR followed by separation of the PCR products by agarose gel electrophoresis.

Results

Our study involved 114 witnesses divided into 67 (58.77%) men and 47 (41.23%) women, with a sex ratio M / F of 1.42 and an average age of 42.97 ± 16.70 years. And 44 patients divided into 16 (36.36%) men and 28 (63.63%) women with a sex ratio M / F of 0.57 and an average age of 63 years. The distribution of controls and patients by age groups showed a high frequency of age groups 50-59 years and 60-69 years respectively

The distribution of patients by BMI showed that more than two thirds of our patients have a BMI between 25 and 35 kg / m². And that only 3% are obese. 48.27% of patients have a family history of hypertension. Hypertensive diabetics accounted for 45.45%, heart disease 22.72% and almost the same percentage presented with a hormonal disorder.

Our results showed that the homozygous DD genotype is dominant with a frequency of 72.73%, followed by the heterozygous ID genotype with a rate of 25% and then by genotype II with a percentage of 2.27%. The frequencies of the D and I alleles were 85.23% and 14.77% respectively.

Patients with the DD genotype have a 40.76 times fold (**OR IC** (13.48-129.77) $p=0.00000000$ significant) greater risk of developing hypertension compared to genotype II. And that patients with the D allele are 12.25 times (6.14- 24.85) $p=0.00000000$ likely to develop essential hypertension and that the I allele and genotype II are protective (0.00 (0.00 – 0.03) $p=0.00000000$ of the occurrence of a HTA.

Conclusion

Our results are in agreement with many data in the literature.

Keywords

HTA, ACE enzyme, ACE gene, Polymorphism ID.

Laboratory of Biology and Molecular Genetics Faculty of Medicine University Salah Bounider Constantine 3.