

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique Et Populaire

Ministère de l'enseignement supérieur  
Et de la recherche scientifique  
Université Salah Bounider Constantine III  
Faculté de médecine Département de pharmacie



وزارة التعليم العالي و البحث العلمي  
جامعة صالح بونبندر قسنطينة ٣  
كلية الطب  
قسم الصيدلة

Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme  
de Docteur en Pharmacie

**Thème**

*L'analyse du polymorphisme I/D du gène de L'ACE  
chez des témoins et des patients présentant une  
HTA*

**Présenté par :**

- ❖ CHERIET ABDERAZZEK OUSSAMA
- ❖ FELIACHI LAKHDAR CHOUAIB
- ❖ GHODBANE MOHAMED AYOUB

**Encadré par :**

- ❖ Pr. SIFI KARIMA

# Sommaire

Remerciements : .....	I
Dédicaces .....	II
Sommaire .....	III
Liste Des abréviations .....	VI
Liste des tableaux.....	IX
Liste des figures.....	X
<b>Introduction</b> .....	<b>1</b>
<b>I. L’hypertension artérielle</b> .....	<b>5</b>
<b>I.1. Pression artérielle</b> .....	<b>5</b>
I.1.1 Définition et mesures.....	5
I.1.2. Régulation de la pression artérielle .....	5
<b>I. 2. Hypertension Artérielle</b> .....	<b>8</b>
I.2.1. Classification de l’HTA .....	9
I.2.2. Différents types d’HTA .....	9
I.2.3. Les facteurs de risque de l’HTA .....	13
I.2.4. Epidémiologie de l’hypertension artérielle .....	15
I.2.5. Génétique et hypertension artérielle .....	16
<b>I.3. Le système rénine-angiotensine aldostérone (SRAA)</b> .....	<b>17</b>
I.3.1. La Rénine .....	19
I.3.2. L’Angiotensinogène.....	19
I.3.3. Les Angiotensines :.....	20
<b>I.4.L’enzyme de conversion de l’Angiotensine (ACE)</b> :.....	<b>20</b>
I.4.1. La protéine ACE: .....	20
I.4.2. Structure de l’ACE:.....	21
I.4.3. La Fonction et le rôle de l’ACE .....	22
I.4.4. Métabolisme.....	23
<b>I.5.Régulation de système rénine</b> .....	<b>24</b>
I.5.1. Régulation physiologique .....	24

I.5.2. Médicaments régulateurs .....	24
I.6. Effets physiologiques de l'angiotensine II.....	25
I.6.1. Actions rénales.....	25
I.6.2. Actions sur le système nerveux central :.....	27
I.6.3. Action dipsogénique : .....	28
I.6.4. Action vasoconstrictrice : .....	28
I.7. Récepteurs des angiotensines.....	29
I.7.1 Récepteurs de l'angiotensine II.....	29
II. Gène de l'ACE .....	33
II.1. Polymorphisme génétique de l'ACE .....	34
II.2. Corrélation phénotype – génotype.....	35
III. Polymorphisme de I/D de l'ACE et la pression artérielle .....	36
I. Patients et Méthodes.....	40
I.1. Patients.....	40
I.1.1.Population étudiés.....	40
I.1.1.1. Population De Témoins.....	40
I.2. Méthodes.....	41
I.2.1. Recueil des données .....	41
I.2.2. Prélèvement sanguin .....	41
I.2.3. Etude Moléculaire.....	41
CHAPITRE II:.....	43
RESULTATS .....	43
II.1 . Résultats des témoins.....	49
II.1.1. Répartition des témoins selon le sexe .....	49
II.1.2. Répartition des témoins selon l'âge.....	49
II.1.3. Répartition de la population témoin selon le génotype.....	50
II.1.4. Répartition de la population selon les fréquences allélique I ou D et génotypiques	50
CHAPITRE III:.....	49

DISCUSSION.....	49
III. Discussion .....	55
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	63
Annexe.....	74
Résumé.....	80

---

# Résumé

## Introduction

L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) joue un rôle important dans la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II et la dégradation de la bradykinine, qui intervient dans un large éventail de fonctions cellulaires dans différents tissus.

Il a été démontré que le niveau de production de l'ECA est sous le contrôle de certains polymorphismes génétiques de son gène et spécialement le polymorphisme I/D.

C'est ainsi que les génotypes D/I et I/I entraînent respectivement des concentrations plasmatiques intermédiaires et faibles de CEA.

### Les objectifs de notre étude étaient de :

-déterminer les fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme de l'ACE dans la population générale de Constantine.

-comparer nos résultats à ceux établis dans d'autres populations du monde.

### Patients et méthodes

Notre étude a porté sur 114 sujets en bonne santé de la population générale de Constantine, et sur 58 patients hypertendus.

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 et discussion

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. 58 patients répartis en 20 (34.48%) hommes et 38 (65.52%) femmes, avec un sexe ratio H/F de 0.52. et un âge moyen de 59.31 ans.

Nos résultats ont montré que le génotype dominant est le génotype hétérozygote ID avec un taux de 51.75%, suivie du génotype II avec une fréquence de 40.35% alors que le génotype homozygote ID est le moins fréquent avec un taux 5.26%.

Grâce à cette étude, nous sommes arrivés à connaître les principaux facteurs de risque ou protecteurs de l'HTA chez les patients hypertendus de la population de Constantine.

L'analyse de quelques données épidémiologiques de nos patients hypertendu a montré que l'HTA est plus fréquente à 50 ans et plus avec une prédominance féminine et que l'obésité, les antécédents personnels de diabète, de maladies cardiovasculaires et les antécédents familiaux d'HTA représentent les facteurs de risque les plus fréquents.

Parmi nos perspectives, nous avons le dosage de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et dans l'analyse génétique du polymorphisme I/D de l'ACE chez les patients. Et l'analyse du polymorphisme I/D du gène de l'ACE est en cours de réalisation dans notre laboratoire.

### Conclusion

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

### Mots clés :

ECA, enzyme, Gène, allèles, génotypes I/D du gène de l'EAC.

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

## المخلص

### مقدمة

يلعب إنزيم تحويل الأنجيوتنسين (ECA) دوراً مهماً في تحويل الأنجيوتنسين الأول إلى أنجيوتنسين الثاني و تتحلل براديكينين ، الذي يشارك في مجموعة واسعة من الوظائف الخلوية في الأنسجة المختلفة. لقد ثبت أن مستوى إنتاج ACE يكون تحت سيطرة أشكال جينية معينة من جيناته وخاصة تعدد الأشكال I / D. وبالتالي ، فإن الأنماط الجينية ( I / I و I / D ) تؤدي على التوالي إلى تركيز بلازمي متوسط و منخفض من CEA

### أهداف دراستنا:

- تحديد الترددات الأليلية والوراثية لتعدد الأشكال ACE للسكان في مدينة قسنطينة بصفة عامة
- مقارنة نتائجنا لتلك الموجودة في سكان العالم الآخرين.

### المرضى والأساليب

ركزت دراستنا على ١١٤ شخص في حالة صحية جيدة من عامة السكان في قسنطينة تم إجراء بحث تعدد الأشكال الجيني (I / D) لل (ACE) عن طريق PCR متبوعاً بفصل مكونات PCR عن طريق تقنية الهجرة الكهربائية على agarose gel.

### النتائج والمناقشة

شملت دراستنا ١١٤ شخص مقسمين إلى ٦٧ (٥٨,٧٧) من الرجال و ٤٧ (٤١,٢٣) من النساء ، مع نسبة الجنس H / F من ١,٤٢ ، ومتوسط العمر من ٤٢,٩٧ ± ١٦,٧٠ سنة.

أظهرت نتائجنا أن النمط الوراثي السائد هو النمط الوراثي ID متغاير الزيجات بنسبة ٥١,٧٥ ٪ ، تليها النمط الوراثي II بتعدد ٤٠,٣٥ ٪ في حين أن معرف النمط الوراثي متماثل الزيجات هو الأقل شيوعاً بمعدل ٥,٢٦ ٪.

بفضل هاته الدراسة، إستطعنا الوصول إلى معرفة عوامل الخطر و الحماية من إرتفاع الضغط الدموي لمرضى الضغط الدموي لولاية قسنطينة.

معالجة بعض معطيات مرضانا الديموغرافية بينت أن ارتفاع الضغط الدموي منتشر بكثرة في الفئة أكبر من ٥٠ سنة، مع هيمنة نسوية مع السمنة.

السوابق المرضية كمرض السكري، الأمراض القلبية و السوابق العائلية لارتفاع الضغط الدموي تمثل أكبر العناصر المنتشرة.

من منظورنا: قمنا بمعايرة إنزيم ACE و المعايرة الجينية I/D ل ACE لمرضانا، و المعايرة الجينية I/D للجين ACE في طور الإنجاز في مختبرنا.

### استنتاج

نتائجنا تتفق مع العديد من البيانات من المؤلفات

---

## Abstract

### Introduction

The angiotensin conversion enzyme (ACE) plays an important role in the conversion of angiotensin I to angiotensin II and the degradation of bradykinin, which occurs in a wide range of cellular functions in different tissues. It has been shown that the level of ECA production is controlled by certain genetic polymorphisms of its gene, especially I/D polymorphism. For example, genotypes D/I and I/I result in intermediate and low AEC plasma concentrations, respectively.

### The objectives of our study were to:

-determine the allelic and genotypic frequencies of ACE polymorphism in the general population of Constantine.

-compare our results with those established in other populations around the world.

### Patients and Methods

Our study covered 114 healthy subjects in the general population of Constantine. The research for ACE gene I/D polymorphism was carried out by simple PCR followed by separation of PCR products by agarose gel electrophoresis.

### Results and discussion

Our study focused on:

114 witnesses divided into 67 (58.77%) men and 47 (41.23%) women, with an H/F ratio of 1.42 and an average age of  $42.97 \pm 16.70$  years. 58 patients in 20 (34.48%) men and 38 (65.52%) women, with an H/F ratio of 0.52. and an average age of 59.31 years.

Our results showed that the dominant genotype is the heterozygous ID genotype with a rate of 51.75%, followed by genotype II with a frequency of 40.35%, whereas the homozygous ID genotype is the least frequent with a rate of 5.26%.

Through this study, we came to know the main risk or protective factors for HTA in hypertensive patients in the Constantine population.

Analysis of some epidemiological data from our hypertensive patients showed that HTA is more common at age 50 and older with female predominance and that obesity, personal history of diabetes, cardiovascular disease and family history of HTA are the most common risk factors.

Among our perspectives are the determination of the angiotensin conversion enzyme and the genetic analysis of ACE I/D polymorphism in patients. And the analysis of the I/D polymorphism of the ACE gene is being carried out in our laboratory.

### Conclusion

Our results are consistent with many literature data.