

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI
Un Peuple – Un But – Une Foi

UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES
ET DES TECHNOLOGIE DE BAMAKO

FACULTE DE MEDECINE ET
D'ODONTOSTOMATOLOGIE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020-2021
N°.....



U.S.T.T-B

THESE



**Étude du polymorphisme I/D du gène *ACE*
chez les patients maliens victimes d'accident
vasculaire cérébral ischémique.**

**Présentée et soutenue publiquement le 25/11/2021
devant la faculté de médecine et d'Odontostomatologie
Par Monsieur DIARRA Fousseyni pour obtenir le grade
de docteur en Médecine (Diplôme d'Etat)**

JURY

Président : Professeur Cheick Oumar GUINTO

Membre : Professeur Yaya KASSOGUE

Membre : Docteur Adama Seydou SISSOKO

Codirecteur : Professeur Bréhima DIAKITE

Directeur de thèse : Professeur Guimogo DOLO



DÉDICACES ET REMERCIEMENTS

Dédicaces

A mes Parents

Feu Moussa DIARRA et Feu Fatoumata KONE, l'homme propose mais c'est DIEU qui dispose, j'aurais tellement aimé que vous seriez toujours dans ce monde pour guider mes pas avec vos conseils et encouragements comme vous l'avez toujours fait et être présent à mes côtés pendant ce moment de fin de cycle universitaire.

Vous avez mis au monde un enfant mais le tout puissant n'a pas voulu que vous restiez dans ce monde pour voir ce qu'il deviendrait.

Je dédie ce travail à votre mémoire puisque d'où vous êtes, vous sachez que je suis toujours persévérant, respectueux et courageux comme vous m'aviez appris.

Je continue toujours à faire des prières afin que vos âmes reposent en paix.

Merci pour tout et qu'ALLAH nous montre le paradis.

Remerciements

Au tout puissant ALLAH

Le tout Miséricordieux, le très Miséricordieux, l'omniscient, l'omnipotent, seigneur de l'univers, Maître de la résurrection. Merci de m'avoir tenu en bonne santé et de m'avoir donné la force pour la réalisation de cette thèse.

Merci de m'avoir guidé vers le chemin de la lumière et du savoir.

J'implore votre grâce, votre pardon et votre accompagnement au cours de mon existence dans cette vie ici-bas.

Que gloire et louange vous soient consacrées pour l'éternité ainsi qu'à votre messager le Prophète Mohamed (Paix et Salut sur lui).

A l'Université des Sciences des Techniques des Technologies de Bamako (USTTB) d'avoir financé ce présent travail, et de tous les efforts fournis pour l'avancer de la recherche au Mali.

Au Doyen de la Faculté de médecine et d'odontostomatologie le Pr Seydou Doumbia nous ne saurons trouver les mots justes pour vous remercier de votre implication dans notre projet. Merci d'avoir mis à notre disposition vos ressources pour l'élaboration correcte de ce travail.

A tous les enseignants de la Faculté de Pharmacie et de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie

Merci pour la qualité de la formation

A ma Famille

Ma femme Madame DIARRA Korotoumou FOMBA, t'avoir dans ma vie a été la meilleure chose qui me soit arrivée pour combler le vide laissé par mes parents.

Durant tout ce travail tes conseils, suggestions, appuis n'ont pas failles.

Merci beaucoup pour ton accompagnement et qu'ALLAH nous protège et met de la "baraka" dans notre couple, qu'IL nous accorde longévité, réussite, santé, joie ainsi qu'au fruit de notre amour notre fils Adama DIARRA.

Au Professeur Cheick Oumar GUINTO

Cher maître recevez ici mes remerciements les plus respectueux d'avoir accepté de nous accompagner pour la réalisation de ce travail.

Au Professeur Guimogo DOLO

Cher maître recevez ici mes remerciements les plus respectueux pour votre disponibilité et votre accompagnement sans faille pendant l'exécution de ce travail.

Au Professeur Bréhima DIAKITE

Cher maître mes remerciements les plus sincères vont à votre endroit pour votre enseignement et vos conseils tant sociaux et éducatifs que vous n'avez cessé de me promulguer tout au long de ce travail.

Au Professeur Yaya KASSOGUE

Pour votre sens élevé d'écoute, d'éducation et de tolérance, les mots ne suffisent pour vous remercier car vous avez été pour moi une source inépuisable de savoir, merci.

Au Professeur Mamadou MAÏGA

Cher maître recevez mes remerciements les plus distingués pour votre accompagnement au cours de ce travail.

Au Docteur Adama Seydou SISSOKO

Cher maître recevez mes remerciements les plus distingués pour votre accompagnement et votre soutien au cours de ce travail.

Au Docteur Oumar KASSOGUE

Cher maître recevez mes remerciements les plus distingués pour votre accompagnement, votre soutien et vos nombreux actes humanitaires au cours de ce travail.

A Monsieur Moussa SANGARE

Cher frère recevez mes remerciements les plus distingués pour votre accompagnement, votre soutien et vos nombreux actes humanitaires au cours de ce travail.

A mes amis et mes collègues

Chers amis de tous les jours, de toutes les difficultés, chers collègues de MRTC, ICER recevez mes remerciements les plus sincères pour votre accompagnement au cours de ce travail.

Aux travailleurs de MRTC

Chers frères et sœurs recevez ici mes remerciements les plus respectueux pour votre accompagnement au cours de ce travail.

À la cellule TIC de MRTC

Chers frères et sœurs informaticiens recevez ici mes remerciements les plus sincères pour votre appui au cours de ce travail.



HOMMAGE AUX MEMBRES DU JURY :

Hommage aux membres du jury

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DU JURY

Professeur Cheick Oumar GUINTO

- Professeur titulaire de la neurologie à la FMOS ;
- Responsable de l'enseignement de la neurologie à la FMOS ;
- Chef de service de neurologie du CHU du Point G ;
- Praticien hospitalier au service de neurologie du CHU du point G ;
- Coordinateur du DES de Neurologie ;
- Président de la société de neurologie du Mali ;
- Membre de la société malienne de neurosciences ;
- Membre du Consortium Human Heredity and Health in Africa (H3 Africa).

Honorable Maître,

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider cette thèse malgré vos multiples occupations. Vos admirables qualités scientifiques, sociales, humaines et votre modestie font de vous un maître respecté de tous. Vos nombreuses tâches ne vous ont pas empêché d'apporter votre contribution à ce modeste travail.

Cher Maître, permettez-nous de vous exprimer notre humble et profonde gratitude.

A NOTRE MAÎTRE ET MEMBRE DU JURY :

Professeur Yaya KASSOGUE

- Enseignant-chercheur ;
- PhD en Génétique et Pathologie Moléculaire ;
- Maître de conférences en Génétique et Pathologie Moléculaire à la FMOS ;
- Lauréat du prix de thèse Pharo 2009, Marseille, France ;
- Investigateur principal du projet « Etude de la pharmacogénétique des ARVs au Mali, Afrique de l'Ouest ».

Honorable maître,

Vous nous faites honneur en acceptant d'être parmi ceux qui jugeront ce travail, c'est une fierté pour moi de vous avoir à nos côtés car votre présence nous a toujours été d'une importance capitale que nous n'oublierons jamais. Trouvez ici, cher maître, l'expression de notre profonde reconnaissance.

À NOTRE MAÎTRE ET MEMBRE DU JURY

Dr Adama Seydou SISSOKO

- Spécialiste en Neurophysiologie ;
- Maître assistant en Neurologie à la FMOS ;
- Praticien hospitalier au CHU du Point-G ;
- Membre de la Société de Neurologie du Mali ;
- Membre de la Société Malienne de Neurosciences.

Cher maître,

Le choix porté sur vous pour juger ce travail n'est pas fortuit, vous nous faites honneur.

Votre abord facile et votre simplicité sont des atouts qui nous ont fasciné et dont nous avons bénéficié au cours de notre travail.

Trouvez ici l'expression de nos sincères remerciements.

A NOTRE MAÎTRE ET CO-DIRECTEUR DE THESE :

Professeur Bréhima DIAKITE

- Enseignant-chercheur ;
- PhD en Génétique et Pathologie Moléculaire ;
- DU en Conseil Génétique et Diagnostic des maladies génétiques ;
- Membre du comité scientifique de l'organisation africaine pour la recherche et la formation sur le cancer (AORTIC) ;
- Lauréat de Harvard, Boston University, and University of New Mexico (HBNU) ;
- Lauréat 2019 *Catalyser project of Northwestern university* de la recherche génétique et épigénétique sur le cancer du sein au Mali ;
- Maître de conférences en Génétique et Pathologie Moléculaire à la FMOS.

Honorable maître,

Vous avoir comme co-directeur de cette thèse fut une aubaine pour moi car tout au long de ce travail vous n'avez ménager aucun effort pour me faire part de vos connaissances, conseils et soutiens.

Trouvez ici, cher maître, l'expression de notre profonde reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Professeur Guimogo DOLO

- PhD en Entomologie-Parasitologie Médicale ;
- Responsable de l'enseignement de la génétique à la FMOS,
- Chef de l'unité de la biologie moléculaire du MRTC ;
- Membre du Comité Sahélien des Pesticides ;
- Membre du Comité « *Vector Control Working Group* » (VCWG) de Roll Back Malaria ;
- Consultant du Programme Santé de « *Earth Institut* » de l'Université de Columbia ;
- Assistant technique des PNLP en Afrique de l'Ouest et du Centre ;
- Consultant du ministère de la Santé du Mali ;
- Expert du paludisme avec les PNLP et les villages du millénaire en Afrique de l'Ouest et du Centre.

Honorable maître,

Nous sommes honorez de la mise de cette thèse sous votre direction cela confirme une fois de plus votre attachement à la culture de l'excellence au sein de nos deux facultés.

Votre gentillesse extrême, vos qualités humaines et professionnelles ainsi que votre disponibilité nous inspirent une grande admiration et un profond respect.

Recevez ici notre gratitude et notre reconnaissance



TABLE DES MATIÈRES :

Table des matières

Introduction	1
Objectifs	3
a. Général.....	3
b. Spécifique.....	3
Généralité	4
I – le cerveau	4
a. Anatomie.....	4
b. Vascularisation.....	4
c. Aspect clinique des AVC.....	5
II – Physiopathologie des accidents vasculaires cérébraux	5
a. AVCI.....	5
b. AVCH.....	5
III – Facteurs de risque des AVC	7
1. Facteurs de risque modifiable.....	7
a. Hypertension artérielle (HTA).....	7
b. Diabète.....	7
c. Tabac.....	7
d. Alcool.....	7
e. Sédentarité.....	7
f. Hypercholestérolémie.....	8
g. Cardiopathies.....	8
h. Situation socio-sanitaire et niveau d'instruction.....	8
i. Contraception orale.....	8
2. Facteurs de risque non modifiable.....	8
a. Facteurs génétiques.....	8
b. L'âge.....	8
c. Le sexe.....	8
d. L'éthnie.....	8
e. Antécédents familiaux.....	8
3. AVC et Génétique.....	9
4. Système-rénine-angiotensine-aldostérone.....	9
5. Synthèse de l' <i>ACE</i>	10
a. La transcription.....	11
b. La traduction.....	12
6. Les mutations.....	13
IV. Matériels et méthodes	15
1. Site d'étude.....	15
2. Patients.....	16
a. Critères d'Inclusion.....	16
b. Critères de non Inclusion.....	16
c. Prélèvement sanguin.....	17
3. Analyse moléculaire.....	17

a. Extraction de l'ADN génomique à partir du sang total.....	17
4. Détermination de la qualité et la concentration de l'ADN.....	18
a. Critère d'évaluation de la qualité de l'ADN.....	18
b. Détermination de la concentration de l'ADN.....	18
5. Identification du polymorphisme I/D du gène <i>ACE</i>	18
a. Principe de la P.C.R.....	19
b. Préparation du produit de P.C.R.....	19
c. Conditions d'amplification.....	19
d. Analyse des produits d'amplification.....	19
6. Analyse statistique.....	20
V. Résultats	
1. Les caractéristiques démographiques et les antécédents familiaux.....	22
2. Les sous types AVCI.....	22
3. Distribution génétique du polymorphisme I/D du gène <i>ACE</i> chez les patients AVCI.....	23
4. Corrélations du polymorphisme I/D du gène <i>ACE</i> avec les caractéristiques démographique et les antécédents familiaux.....	23
5. Corrélations du gène <i>ACE</i> (I/D) avec les sous types AVCI.....	24
VI. Commentaires et Discussion.....	25
VII. Conclusion	27
VIII. recommandations	28
VIV. Bibliographie.....	29



SIGLES ET ABRÉVIATIONS :

Sigles et Abréviations

ACE : Angiotensin Converting Enzyme

ACE I: Angiotensin Converting Enzyme I

ACE II: Angiotensin Converting Enzyme II

ADN : Acide désoxyribonucléique

ARN : Acide ribonucléique

ARNm : Acide ribonucléique messenger

ARNp : Acide ribonucléique polymérase

ARNt : Acide ribonucléique de transfert

AVC : Accidents vasculaires cérébraux

AVCH : Accident vasculaire cérébral hémorragique

AVCI : Accident vasculaire cérébral ischémique

BE : Bromure d'éthidium

CLS : Cell lysis solution

DD : Délétion / Délétion

dNTP: Désoxyribonucléique triphosphate

EDTA : Ethylène diamine tétra acétique

FII : Facteur II

F V : Facteur V

FMOS : Faculté de médecine et d'odontostomatologie

HCl : Acide chloridrique

HTA : Hypertension artérielle

ICER : International Centre for Excellence in Research

ID : Insertion / Délétion

II : Insertion / Insertion

MgCl₂: Chlorure de magnésium

ml : Millilitre

mn : Minute

MRTC : Malariae research and training center

MTHFR : Méthylène tétrahydrofolate réductase

NaCl : Chlorure de sodium

P.C.R : Polymerase chain reaction

RBC : Red blood cell

SRAA : Système rénine-angiotensine-aldostérone

T : Tour

TB-EDTA : Tris Borate EDTA

µg : Microgramme

µl : Microlitre

UV : Ultraviolet

Vol : Volume



LISTE DES FIGURES :

Liste des Figures

Figure 1 : Description anatomique du cerveau.....4
Figure 2 : Polygone willis.....4
Figure 3 : Différents formes d'AVC.....6
Figure 4 : Système rénine-angiotensine-aldostérone.....10
Figure 5 : Les étapes de la transcription.....11
Figure 6 : Le code Génétique.....11
Figure 7 : les étapes de la traduction.....13
Figure 8 : Mutation génique.....14
Figure 9 : Bandes d'ADN21



LISTE DES TABLEAUX :

Liste des Tableaux

Tableau I : Le code génétique.....	12
Tableau II : Amorces utilisées pour l'amplification du gène <i>ACE</i>	18
Tableau III : Répartition de nos participants en fonction de leurs caractéristiques démographiques et antécédents familiaux	22
Tableau IV : Répartition des patients selon les sous types étiologiques.....	22
Tableau V : Fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme I/D du gène <i>ACE</i> dans la population d'étude.....	23
Tableau VI : Répartition génotypique et allélique du polymorphisme I/D du gène <i>ACE</i> de nos sujets AVCI en fonction des antécédents cliniques, familiaux et des sous types étiologiques	23
Tableau VII : Distribution de l' <i>ACE</i> /sous-types étiologiques.....	24



INTRODUCTION :

Introduction

L'accident vasculaire cérébral (AVC) Appelé "attaque cérébrale" par les Anglo saxons, correspond soit à l'obstruction, soit à la rupture d'un vaisseau sanguin dans le cerveau (1). L'AVC est la première cause de handicap physique acquis de l'adulte, la deuxième cause de démence (après la maladie d'Alzheimer) et la deuxième cause de décès dans le monde (2). Les prévalences mondiales de la charge totale de morbidité causée par les AVC sont un peu plus alarmantes. En 2013, on estimait que 6,4 millions de décès ont été causés par un AVC, et l'AVC est resté la troisième cause potentielle de décès mondial. À l'horizon 2030, le nombre annuel au niveau mondial de décès dus à la maladie pourrait atteindre 12 millions (3). En Afrique, les AVC représentent la première cause d'hospitalisation en neurologie. Au Mali, étant la deuxième cause des urgences neurologiques (4), ils représentaient plus du quart des admissions (25,22%) avec une mortalité de 22,5% (5).

L'AVC peut être classé en deux grands types cliniques à savoir l'AVC ischémique (AVCI) et l'AVC hémorragique (AVCH) (6). Pour l'AVCI, la classification en termes de sous-types étiologiques est généralement effectuée selon les critères de diagnostic validés par TOAST « *trial of org 10172 acute stroke treatment* » (7). Cette classification indique cinq sous-types d'AVCI notamment la maladie de gros vaisseaux ou des gros troncs artériels, la maladie des petits vaisseaux ou lacunes cérébrales, les cardiopathies emboligènes ou cardio-emboliques, l'AVCI liés à d'autres causes et l'AVCI avec des causes indéterminées. L'AVCI est la forme la plus prédominante, représentant environ 87 % des cas d'AVC (8). Il résulte généralement de l'athérosclérose, de cardiopathies emboligènes, les vascularites et l'hypertension, et est aggravé par le tabagisme et l'alcoolisme. L'athérosclérose est une maladie inflammatoire qui induit une sténose et une occlusion artérielle. L'âge, la race, le sexe et les facteurs génétiques ont également été identifiés comme des facteurs de risque d'AVC (9).

Les maladies monogéniques peuvent provoquer des troubles héréditaires rares dont l'AVC qui constitue une manifestation primaire. Des recherches récentes suggèrent également que des polymorphismes génétiques communs et rares peuvent influencer le risque d'AVCI (9). Les facteurs génétiques, en particulier ceux avec des interactions environnementales, peuvent être impliqués dans la pathogenèse des maladies complexes. Le gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE, en anglais, *angiotensin-converting enzyme*) est situé sur le chromosome 17 à la position 23 (17q23). L'insertion ou la délétion d'une séquence d'ADN de 287 paires de bases (pb) dans l'intron 16 du gène codant pour l'ACE influence les niveaux d'ACE circulants. Le système rénine-angiotensine (SRA) joue un rôle central dans l'hypertension et l'athérosclérose (10).

Introduction

L'*ACE* convertit l'angiotensine I en angiotensine II qui est la forme active du système SRA. Le polymorphisme génétique désigne la coexistence de plusieurs allèles pour un gène ou pour un locus donné, il est à l'origine de la présence de plusieurs caractères différents dans le phénotype d'un individu, par exemple un individu avec des cheveux noirs et des yeux bleus, la couleur des cheveux et celle des yeux sont gouvernés par deux allèles différents d'un même gène (11).

Il a été rapporté que le polymorphisme I/D du gène *ACE* détermine les niveaux de l'*ACE* circulants et tissulaires de telle sorte que les individus homozygotes pour l'allèle D ont des concentrations d'*ACE* tissulaire et plasmatique plus élevées que les homozygotes I/I et les hétérozygotes ID (12). Le polymorphisme I/D du gène *ACE* s'est avéré associé à plusieurs maladies dont le diabète (13), le syndrome néphrotique (14) l'hypertension, les maladies coronariennes (15) et l'AVC (16). L'association entre le polymorphisme I/D du gène *ACE* et le risque d'AVCI varie en fonction des populations à travers le monde (17). Ainsi, des études ont montré que ce polymorphisme constitue un facteur de susceptibilité génétique pour l'AVCI chez les asiatiques. Cependant, son influence en tant que facteur de risque est limitée pour la population caucasienne (17). A notre meilleure connaissance nous n'avons pas trouvé d'études explorant l'impact de ce polymorphisme sur le risque de l'AVCI dans la population malienne, face aux besoins socio-sanitaires nous avons jugé nécessaire d'effectuer cette étude au sein de la population malienne. Notre étude a pour but d'évaluer l'influence de la mutation I/D du gène *ACE* sur le phénotype des patients atteints de l'AVCI dans un échantillon de la population malienne. La connaissance de cette influence constituera un premier pilier dans la compréhension de l'implication des facteurs génétiques dans la variabilité phénotypique de l'AVCI au sein de la population malienne.



OBJECTIFS :

Objectifs

Objectifs

a- Général :

Evaluer la fréquence du polymorphisme I/D du gène *ACE* chez les patients AVCI au Mali.

b- Spécifiques :

- ✓ Evaluer la distribution sociodémographique des patients AVCI au Mali,
- ✓ Déterminer les fréquences génotypiques et alléliques chez les patients AVCI,
- ✓ Evaluer la corrélation génotype-phénotype en tenant compte des paramètres cliniques des patients.



GÉNÉRALITÉS :

Généralités

I. Le cerveau :

a- Anatomie :

Le cerveau est constitué de deux hémisphères (gauche et droit), 4 lobes (frontal, occipital, pariétal, temporal), divisé en trois parties (cortex cérébral, cervelet, le tronc cérébral), il fait partie du système nerveux central (encéphale, moelle épinière) (18). Le cerveau constitue le centre des fonctions essentielles de l'homme (motrices, sensibles, l'usage de la parole...) (Figure 1) (19).

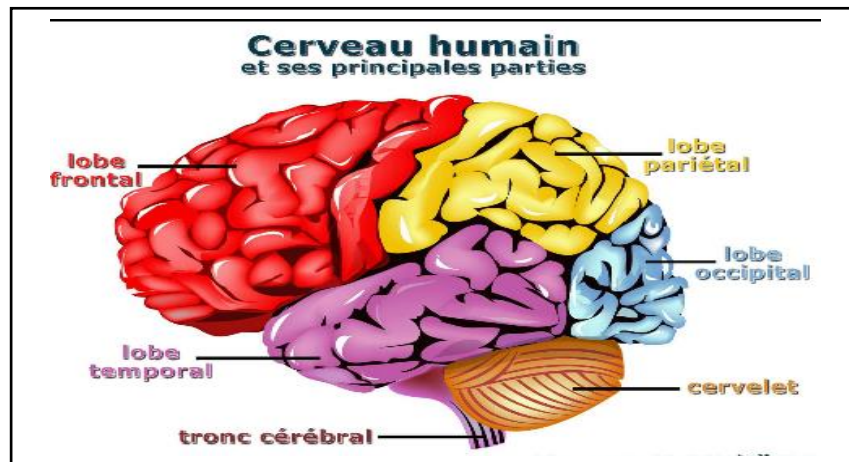


Figure 1: Description anatomique du cerveau (19)

b- Vascularisation :

Le cerveau est vascularisé par 4 principales artères (artère carotidienne interne, artère hypophysaire, artère cérébrale moyenne et artère cérébrale antérieure) qui s'anastomosent pour former le polygone de WILLIS voir Figure 2 (20).

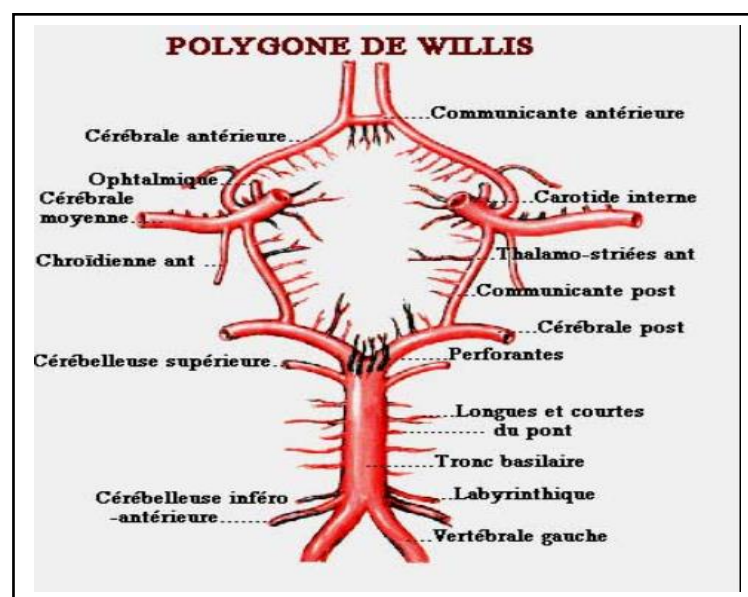


Figure 2 : Le polygone de WILLIS

c- Aspect clinique des AVC

Le diagnostic d'AVC repose en règle sur la clinique (déficit neurologique focalisé d'apparition brutale), le diagnostic de la nature de l'AVC repose sur l'imagerie cérébrale (AVC Hémorragique = hyperdensité, AVC Ischémique = Hypodensité). Le tableau clinique est à début brutal, et peut secondairement évoluer en fonction de l'œdème cérébral ou de l'extension de l'hémorragie (21).

Schématiquement :

- Déficits sensitifs ou moteurs unilatéraux, aphasie et cécité monoculaire transitoire, et plus encore leur association (syndrome optico-pyramidal, déficit brachio-facial, trouble du langage + déficit du membre supérieur dominant) sont le fait d'un déficit carotidien,
- Instabilité ou ataxie aiguë, troubles visuels, sensitifs ou moteurs bilatéraux ou alternes sont évocateurs d'un déficit vertébro-basilaire.
- L'association de céphalées d'apparition subaiguë, de déficits neurologiques focaux à bascule et de crise d'épilepsie partielles est évocatrice d'une thrombose veineuse cérébrale.
- La présence précoce de céphalées, de troubles de la vigilance, de nausées et vomissement est évocatrice d'un accident hémorragique

Vertiges, perte d'équilibre, diplopie, dysarthrie, trouble de la déglutition, syndrome confusionnel ne sont en règle pris en compte qu'associés à l'un des symptômes précédents. Isolés, ils relèvent très souvent d'un autre mécanisme que l'ischémie cérébrale. Il en est de même des symptômes non focaux (21).

II. Physiopathologie des accidents vasculaires cérébraux

L'accident vasculaire cérébral est la conséquence de l'interruption brutale des vaisseaux cérébraux soit par infarctus (AVCI) ou par rupture de l'artère cérébrale (AVCH) empêchant le cerveau d'assurer sa fonction dans les régions atteintes par l'accident (22).

a- AVCI

L'AVCI le plus fréquent (80-85%) est dû à l'interruption de l'apport en oxygène (hypoxie) et en glucose du cerveau par occlusion locale ou hypoperfusion des vaisseaux cérébraux, cela entraîne en quelques minutes l'effondrement des processus métaboliques dans la région affectée, appelée pénombre ischémique (Figure 3). Selon son évolution, il peut être transitoire (quelques secondes à quelques minutes), rapidement progressif (24 heures) et constitué (plus de 5 jours) (23).

b- AVCH

L'AVCH moins fréquent (15-20%) est la conséquence de l'arrêt de l'apport sanguin cérébral par la rupture d'un vaisseau cérébral, l'extravasation de sang et la croissance d'hématome dans les régions atteintes. Selon sa localisation, l'hémorragie peut être intracérébrale, sous arachnoïdienne, intraventriculaire, lobaire et profonde tandis que selon l'étiologie elle peut être primitive ou hypertensive (Figure 3).

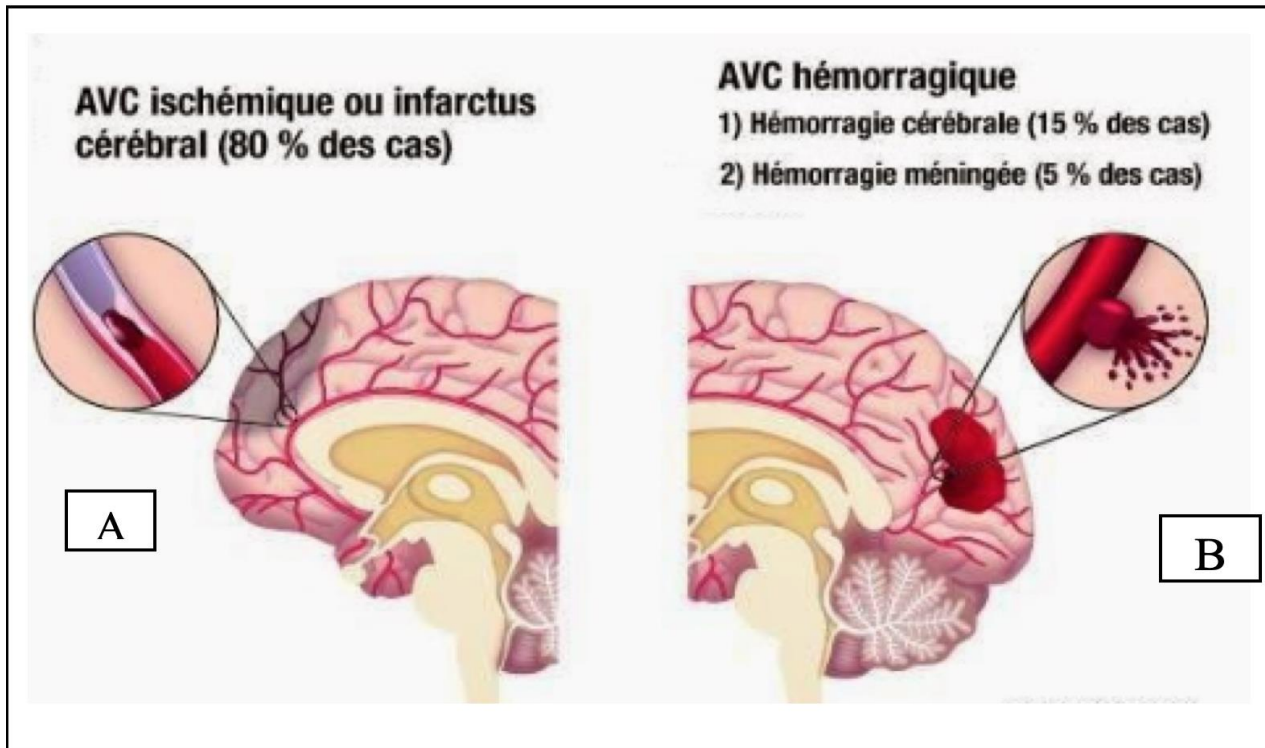


Figure 3 : Différentes formes d'AVC (24)

A = arrêt de la circulation sanguine cérébral par une occlusion locale

B = rupture d'un vaisseau cérébral entraînant une extravasation de sang dans la région atteinte.

III. Facteurs de risque des AVC

Longtemps considéré comme exclusivement réservé aux personnes âgées (>50 ans), il est multifactoriel avec des caractères variables selon les continents, les races, le mode de vie des populations, de ce fait les facteurs de risque de l'AVC ont été classés en facteurs de risque modifiables et non modifiables(4).

1. Facteurs de risque modifiables

- a- **Hypertension artérielle (HTA)** : c'est un facteur de risque majeur des AVC due à la vasoconstriction artérielle induite par l'aldostérone entraînant une élévation de la pression artérielle ≥ 140 mmhg/90 mmhg (25), en 2011, 85% de patients AVCI étaient hypertendus en Roumanie (26), au Gabon, l'HTA représentait 73% en 2019 (27) et 86,4% en Côte d'Ivoire en 2011 (28).
- b- **Diabète** : il est impliqué dans la survenue des néphropathies, de l'HTA, associé à d'autres facteurs de risques (l'obésité, une mauvaise alimentation, une inactivité physique et un taux élevé de cholestérol) il contribue au durcissement des artères (athérosclérose) augmentant le risque de formation de caillot sanguin ou la rupture d'un vaisseau sanguin entraînant l'AVC. Le diabète augmente le risque de survenu de l'AVC, les diabétiques représentent 20% des AVC dans le monde (29), 11,4% des pathologies cardiovasculaires étaient dus au diabète en Côte d'Ivoire en 2011.
- c- **Tabac** : chez les fumeurs actifs et passifs, les substances toxiques (la nicotine, le monoxyde de carbone, les gaz oxydants) contenues dans les produits du tabac entraînent l'inflammation des vaisseaux sanguins, une vasoconstriction et la formation accrue de caillots sanguins avec un risque de thrombose. En Côte d'Ivoire 2,2% des patients atteints de maladies cardiovasculaires étaient tabagiques en 2011 (28)
- d- **Alcool** : longtemps considéré comme un précurseur des pathologies cardiovasculaires, des études ont prouvé que les pathologies cardiovasculaires étaient plus fréquentes chez les non-consommateurs d'alcool que chez les consommateurs de quantités faible ou moyenne qui bénéficient d'un effet protecteur de l'alcool contre les pathologies cardiovasculaires(28), par contre les risques d'AVCI (RR= 1,69) et d'AVCH (RR= 2,18) étaient élevés chez les grands consommateurs d'alcool (60g/jour). En 2009, la France a enregistré 12000 décès d'hommes consommateurs d'alcool dus à des maladies cardiovasculaires notamment des AVC(30).
- e- **Sédentarité** : le développement économique et scientifique ont réduit l'activité physique des populations (31), ainsi la sédentarité augmente l'agrégation plaquettaire, les graisses viscérales, l'athérosclérose, l'inflammation des vaisseaux sanguins, la pression artérielle exposant l'individu au risque d'AVC (31). La notion de sédentarité est retrouvée dans 80% des pathologies cardiovasculaires (32).

Généralités

- f- Hypercholestérolémie :** en association avec la charge pondérale, l'hypercholestérolémie est un facteur de risque essentiel dans la survenue des AVC chez les personnes âgées de 65 à 84 ans (33), l'hypercholestérolémie familiale entraîne des complications précoces des maladies cardiovasculaires dont l'AVC (34).
 - g- Cardiopathies :** Les cardiopathies (fibrillation atriale) représentent un problème majeur de santé publique avec 600 000 à 1 million de cas par an en France (35), elles font partie des principaux précurseurs des AVCI chez les personnes âgées de plus de 75 ans (35).
 - h- Situation socio-sanitaire et niveau d'instruction :** Les disparités socio-sanitaires rendent difficile la prévention et la prise en charge des maladies dans le monde (Afrique subsaharienne) (24), dans les 4 dernières décennies, à travers l'amélioration des conditions socio-sanitaires dans les pays développés, l'incidence des AVC a diminué de 42%, par contre elle a augmenté pour atteindre le seuil épidémique dans les pays aux conditions socio-sanitaires défavorables notamment l'Afrique (36).
 - i- Contraception orale :** Considérée comme facteur de risque des maladies thromboemboliques, les contraceptions par les hormones progestatives utilisées dans ces contraceptions pour des effets spécifiques comme l'arrêt de la lactation l'incidence des femmes hospitalisées pour AVC sous contraception orale âgées de 35 à 44 ans était de 27 à 37 pour 100000 en France en 2016 (37).
- 2. Facteurs de risque non modifiable :**
- a- Facteurs génétiques :** de nombreux facteurs génétiques ont été indiqués comme susceptibles d'être impliqués dans la survenue des maladies thrombo-emboliques dont l'AVCI entre autres facteur II, facteur V, ACE..(38)
 - b- L'âge :** il constitue un facteur de risque essentiel dans la survenue de l'AVC, les pathologies cardiovasculaires ont une recrudescence chez les personnes âgées, en plus de l'OMS qui affirme que 75% des AVC concernent les personnes de plus de 45 ans, en 2016 en Iraq le nombre d'AVCI a doublé chez les patients âgés de 45 à 82 ans (39).
 - c- Le sexe :** L'AVC est plus fréquent chez l'homme que chez la femme (40), par ailleurs de 2003 à 2011, 96,8% des AVC de la population dijonnaise étaient de sexe féminin et 96,5 de sexe masculin.
 - d- L'ethnie :** L'AVC est multifactorielle et varie d'une population ethnique à l'autre (27), une étude a démontré que l'ethnie pygmée du Gabon avait une susceptibilité élevée de faire l'AVC par rapport au reste de la population gabonaise (27).
 - e- Antécédents familiaux :** il fait partie des facteurs de risque principaux dans la survenue des AVC, c'est pourquoi les personnes ayant des antécédents familiaux d'HTA, AVC ont un risque plus élevé de faire un AVC (41).

3. AVC et Génétique :

La génétique est la science qui étudie les caractères héréditaires et leurs transmissions d'une génération à autres. Depuis le début du XIX siècle cette discipline en plein expansion contribue au développement de science à travers plusieurs vagues de découverte scientifique entre autre : le Darwinisme en 1859, la lois de Mendel en 1865, la découverte de l'ADN par Miescher en 1869, la découverte des chromosomes par Walter et Remming en 1879, la découverte de la structure en double hélice d'ADN en 1953 par Watson et Crick, la description de la trisomie 21 par Jérôme Lejeune en 1958 (42). De nos jours cette discipline a permis de la mise en évidence des facteurs susceptibles d'être impliqué dans l'avènement des maladies thromboemboliques dont AVC ischémique (43)s.

Longtemps considéré comme une pathologie due à l'hypertension artérielle, des études scientifiques pour la découverte d'autres étiologies de l'accident vasculaire cérébral ont été effectués dans le monde.

En 1966 LEONARD SKEEGGS découvre le système rénine angiotensine aldostérone dont l'enzyme de conversion de l'angiotensine I en angiotensine II était susceptible d'être impliqué dans la survenue de la vasoconstriction et de l'hypertension artérielle (44).

De ce fait des études pour comprendre la régulation de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ont été menées dans le monde d'où la mise en place d'une classe d'hypertenseur (les inhibiteurs de l'enzyme de conversion) qui semblait avoir un effet bénéfique pour la prise en charge de l'hypertension artérielle (45) .

De nos jours des études ont mise en évidence l'implication de nombreux facteurs génétique (facteur II, facteur V, ACE...) dans la vasoconstriction à l'origine des pathologies cardiovasculaire (43).

L'implication des facteurs génétiques notamment le polymorphisme I/D dans les pathologies cardiovasculaires (Infarctus du myocarde) a été établie par les chercheurs dans le but de mieux prévenir ces pathologies (46), à l'instar d'autres pathologies cardiovasculaires. L'insertion ou la délétion d'une séquence d'ADN de 287 paires de bases dans l'intron 16 du gène codant pour l'ACE dans le système rénine-angiotensine-aldostérone conduit à une vasoconstriction entraînant une élévation permanente de la pression artérielle qui favorisera les AVC.

4. Le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRA) :

Découverte en 1956 par Leonard Skeggs, est constitué des éléments suivants :

- **La rénine** : elle est sécrétée au niveau des cellules juxtaglomérulaires du cortex surénal, c'est une glycoprotéique de 340 acides aminés soit 37 kDa, une aspartylprotéase qui clive spécifiquement l'angiotensinogène pour produire de l'angiotensine (44,47).
- **Angiotensinogène** : une α 2-globuline synthétisée spécifiquement par le foie, il est le précurseur de la synthèse de l'angiotensine I (44).

- **Angiotensine I** : un décapeptide qui se transforme en angiotensine II sous l'action de l' ACE (47)

- **Enzyme de conversion de l'angiotensine I en angiotensine II (ACE)** : découverte en 1956, elle est synthétisée par les cellules endothéliales des des poumons et autres tissus, elle hydrolyse les deux derniers acides aminés de l'extrémité carboxylique des peptides (Figure 4). Elle hydrolyse les kinines notamment la bradykinine (47).
- **Angiotensine II** : est un octopeptide agissant sur les récepteurs (AT1 et AT2) des organes cibles (rein, cœur...) (47)
- **Aldostérone** : Minéralocorticoïde sécrété au niveau du cortex surrénal (zone glomérulaire) sous la stimulation de l'angiotensine II. La régulation de la sécrétion fait intervenir un rétrocontrôle négatif de la rénine et celle des facteurs environnementaux apport de sodium alimentaire (48)

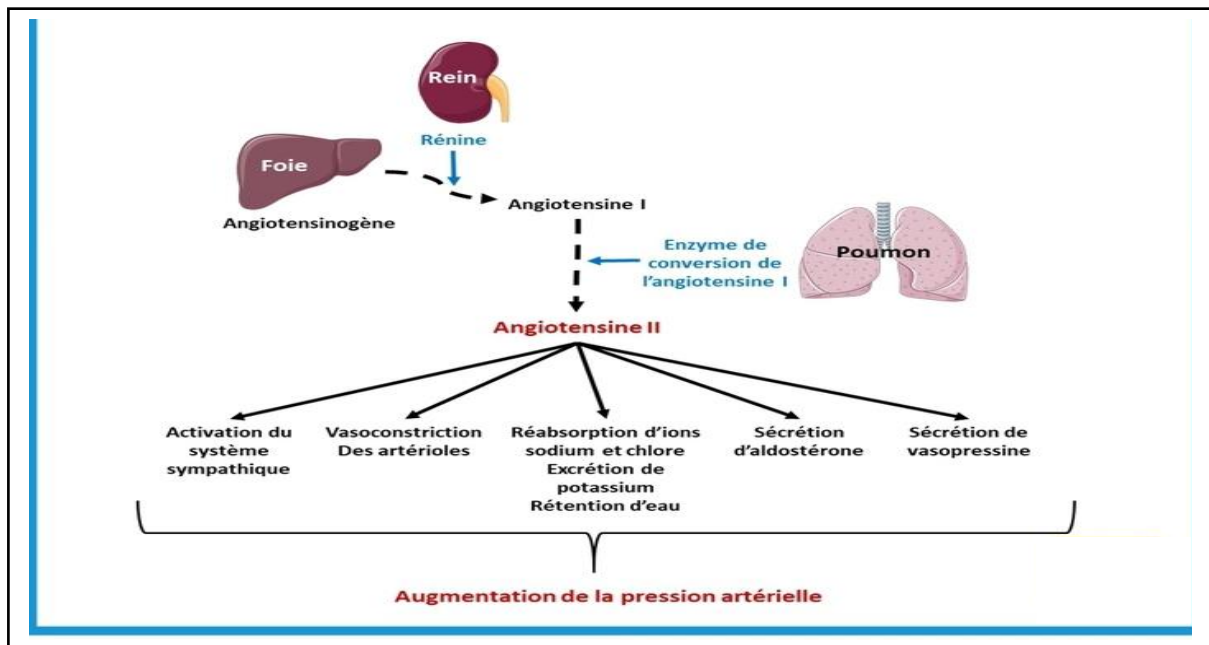


Figure 4 : Système rénine-angiotensine-aldostérone (48).

5. Synthèse de l'ACE

L'ACE est une dipeptide carboxypeptidase ou peptidyl peptide hydrolase ou kininase II, sa structure protéique comporte 4 domaines distincts :

- un court domaine intracellulaire carboxy-terminal de 24 acides aminés,
- un domaine transmembranaire hydrophobe de 20 acides aminés servant d'encrage de la protéine dans la membrane cellulaire,
- deux domaines extracellulaires montés en séries, ayant entre eux une forte homologie (60%) et possédant chacun un site actif pouvant lier le zinc (49).

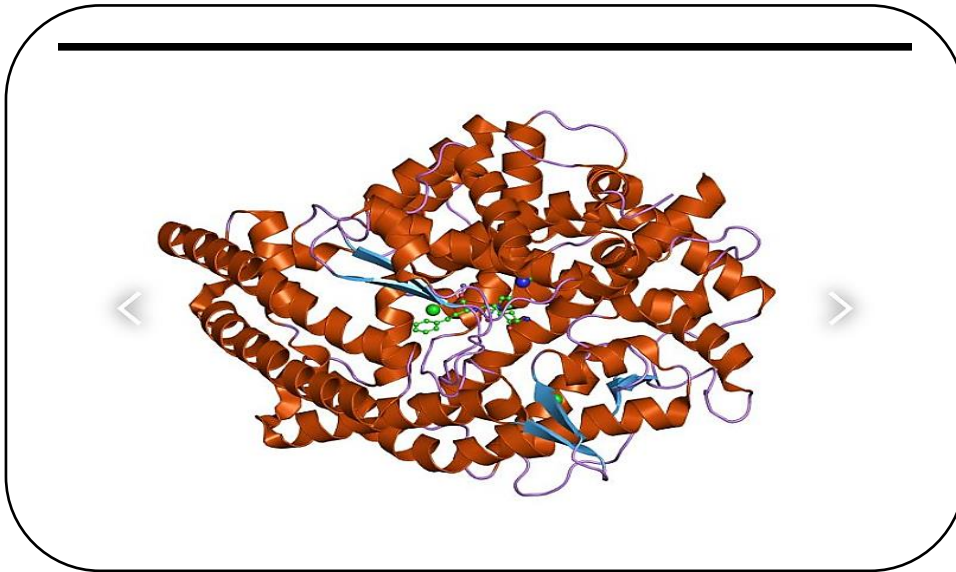


Figure 5 : Enzyme de conversion de l'angiotensine (50)

Comme toutes protéines, la synthèse de l'ACE s'effectue en deux étapes : **la transcription** (nucléaire) et **la traduction** (cytoplasmique) ;

a- **La transcription** : cette la phase au cour de laquelle l'information génétique est transférée sur la molécule d'ARN, elle a eu lieu au sein du noyau cellulaire.

L'ARN polymérase après la rupture des liaisons hydrogène du double brin d'ADN, se déplace entre les deux brins de l'ADN, copie l'information génétique du brin 3'5' (brin transcrit) en ARN messager (ARNm), ensuite à travers les pores nucléaires l' ARN messager se déplace du noyau au cytoplasme (51).

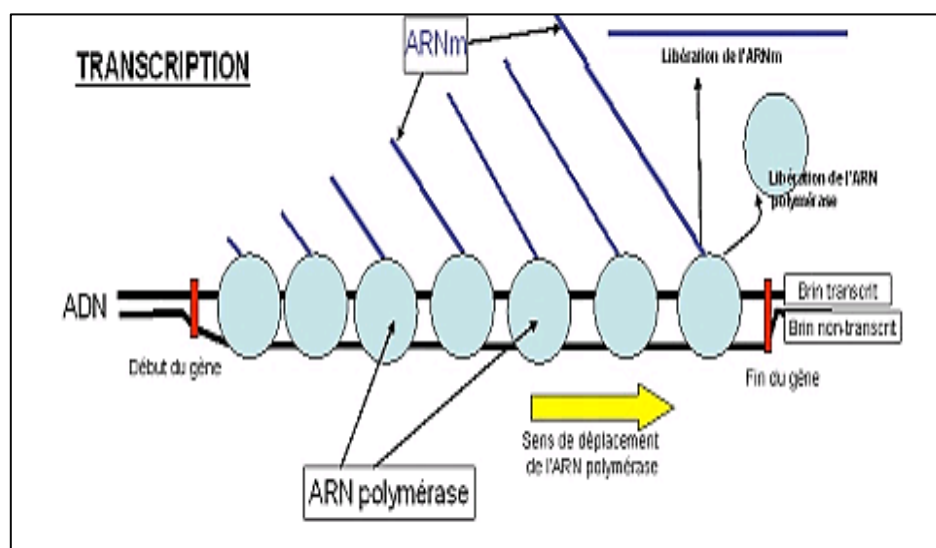


Figure 6 : Les étapes de la transcription (52)

Généralités

b- La traduction : Pendant cette phase la synthèse des chaînes polypeptidiques est effectuée dans le cytoplasme, par un système de correspondance (code génétique) entre les triplets d'acides aminés apportés par l'ARNt et les nucléotides de l'ARNm.

Cette traduction est réalisée par les triplets de nucléotides, appelés **codons (Tableau I)**.

		Deuxième nucléotide								
		U		C		A		G		
Premier nucléotide	U	UUU	phényl-alanine	UCU	sérine	UAU	tyrosine	UGU	cystéine	Troisième nucléotide
		UUC		UCC		UAC		UGC		
		UUA	leucine	UCA		UAA	STOP	UGA	STOP	
		UUG		UCG		UAG		UGG		
	C	CUU	leucine	CCU	proline	CAU	histidine	CGU	arginine	
		CUC		CCC		CAC		CGC		
		CUA		CCA		CAA	glutamine	CGA		
		CUG		CCG		CAG		CGG		
	A	AUU	isoleucine	ACU	thréonine	AAU	asparagine	AGU	sérine	
		AUC		ACC		AAC		AGC		
		AUA		ACA		AAA	lysine	AGA	arginine	
		AUG	ACG	AAG		AGG				
	G	GUU	valine	GCU	alanine	GAU	acide aspartique	GGU	glycine	
		GUC		GCC		GAC		GGC		
		GUA		GCA		GAA	acide glutamique	GGA		
		GUG		GCG		GAG		GGG		

Tableau I: Le code Génétique (51)

La traduction est effectuée par les ribosomes, débute par un codon d'initiation (AUG) et se termine par un des codons stop (UAG, UGA, UAA). Les ribosomes considérés comme les ateliers de synthèses des protéines, ils font la lecture de l'ARNm dans un seul sens et aboutissent à la synthèse des protéines comme l'ACE (51).

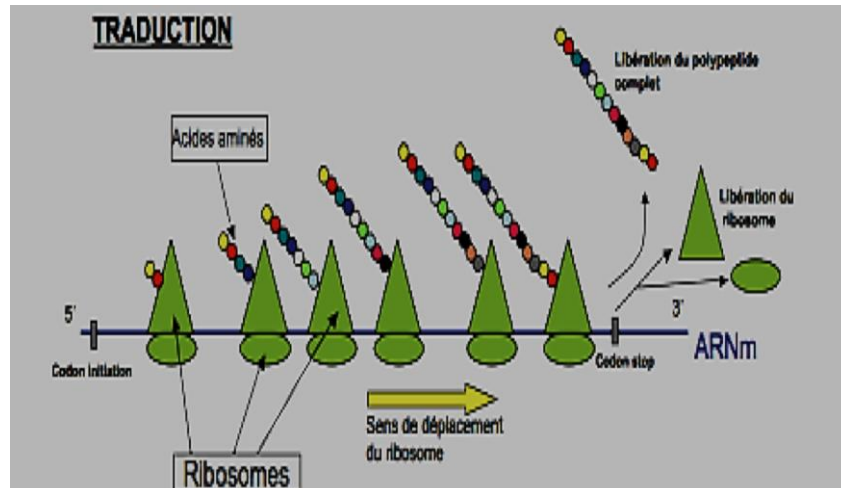


Figure 7 : les étapes de la traduction (52)

6. Anomalies de la synthèse protéique (Mutations) :

Une mutation génétique est un changement affectant un à plusieurs nucléotides le plus souvent responsable de la synthèse de protéine différente de celle attendue.

Elles entraînent l'apparition des phénotypes différents de ceux des phénotypes normaux pour individu donné.

Il existe des mutations chromosomiques et des mutations ponctuelles (53).

Mutations Chromosomique :

- Délétions ou déficiences : Disparition d'un segment de chromosome
- Duplications : dédoublement d'un segment de chromosome
- Inversions : changement de l'orientation d'un segment de chromosome par rapport aux autres segments
- Translocations : échange de segment de chromosome entre deux chromosomes non homologues

Mutations Ponctuelles :

- Mutation silencieuse : Une mutation par substitution qui n'a pas d'effet modificateur sur le phénotype
- Mutation non-sens : Transformation du codon initial par l'un des trois codons stop
- Mutation faux sens : Remplacement du codon initiateur par un autre codon
- Mutation par substitution : remplacement d'un ou plusieurs nucléotides par un ou plusieurs autres
- Mutation par insertion : ajout d'un ou plusieurs nucléotides
- Mutation par délétion : perte d'un ou plusieurs nucléotides

- Mutation par inversion : permutation de 2 désoxyribonucléotides voisins ;
- Notre étude a concerné sur les mutations ponctuelles par insertion et par délétion.

Dans la synthèse protéique, une mutation s'exprime par la substitution d'un ou plusieurs nucléotides codant pour un acide aminé, dans le cas contraire il est dit mutation silencieuse. Dans la synthèse de l'ACE, une mutation (Insertion ou délétion) pourrait entrainée la substitution du codon stop par d'autres codons conduisant à une production excessive de cette enzyme qui à son tour, transformerait en l'angiotensine I en angiotensine II. Cette conversion favorise dans un premier temps la vasoconstriction et dans un second temps l'HTA et les AVC notamment l'AVCI.

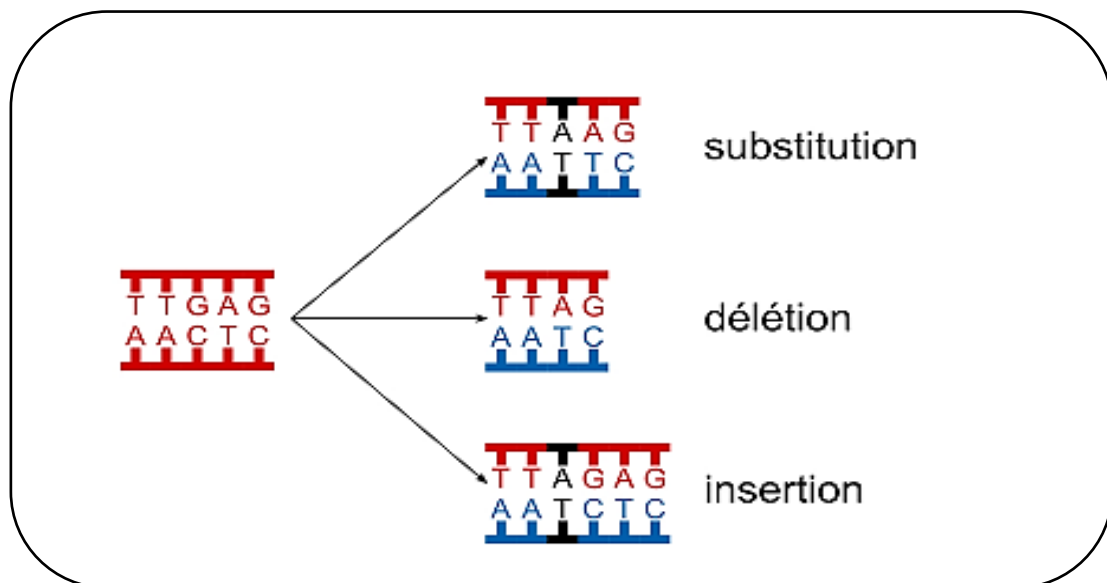


Figure 8 : Exemples de mutations ponctuelles (53)



MATERIEL-METHODES :

IV. Matériel et Méthodes

Ce travail entre dans le cadre de la suite du projet génétique des maladies thromboemboliques financé par l'Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako (USTTB). Le protocole d'étude a été approuvé par le Comité d'éthique de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie/Faculté de Pharmacie de l'USTTB) sous le numéro 2017/162/CE/FMPOS. Il s'agit d'un travail sur l'association génétique du gène *ACE* dans la survenue de l'AVCI au Mali.

1. Site d'étude

La présente étude s'est déroulée au service de neurologie du Centre hospitalo-universitaire de l'hôpital du Point G et au sein de l'international centre for excellence in research (ICER) par l'unité de la biologie moléculaire.

• Service de Neurologie

Dirigé par un professeur titulaire de neurologie qui est le chef de service, le personnel est composé de trois maîtres assistants et quatre médecins spécialistes, vingt-six étudiants en DES (Diplôme d'études spécialisées), onze internes thésards, deux majors d'infirmiers (A et B), neuf infirmiers et quatre techniciens de surface. Le service dispose de deux salles de consultations, de deux salles d'examen d'électro neurophysiologie (EEG et EMG) ainsi que deux unités d'hospitalisation au rez-de-chaussée réparties comme suit : unités (A et B) constituées de 20 salles avec 37 lits d'hospitalisations ;

Unité A : (18 lits, 10 salles dont 2 VIP, une salle de 1^{ère} catégorie, 6 salles de 2^{ème} catégorie et 1 salle de 3^{ème} catégorie) avec un bureau major et une salle des infirmiers. L'unité est constituée par trois médecins spécialistes, trois DES, cinq thésards, un surveillant, quatre infirmiers et deux techniciens de surfaces.

Unité B : (19 lits, 10 salles dont deux VIP, une salle de 1^{ère} catégorie, 5 salles de 2^{ème} catégorie et deux de 3^{ème} catégorie) avec un bureau major, une salle des infirmiers et une salle des techniciens de surface. L'unité est constituée par quatre médecins spécialistes, quatre DES, 6 thésards.

Le service de neurologie comprend également le bureau et le secrétariat du professeur (chef de service), 6 bureaux pour les médecins spécialistes, une salle des internes thésards, une salle des DES, une salle de formation, une salle de réunion, une salle de staff et un laboratoire de biologie moléculaire en cours d'équipement.

• L'unité de la biologie moléculaire du MRTC

Avec un professeur en génétique, Entomologie-Parasitologie Médicale et en biologie moléculaire comme chef de l'unité, elle se situe au à la FMOS et dispose des matériels de recherche biologique de dernière génération (thermocycleur, centrifugeuse, incubateur, bain marin, salle d'électrophorèse, chambre PCR, chambre UV, réfrigérateurs, ordinateur, pipettes...).

L'unité est constituée de 3 professeurs titulaires de la biologie moléculaire, deux docteurs généralistes et 4 thésards en biologie moléculaire.

Matériel-Méthodes

L'unité de la biologie moléculaire du MRTC et le service de Neurologie ont longtemps travaillé en parfaite harmonie sans conflits d'intérêts pour réhaussé la recherche scientifique au Mali

2. Patients

Il s'agit d'une étude descriptive transversale portant sur une cohorte de 60 participants atteints d'AVCI dont 35 hommes et 25 femmes recrutés au service de Neurologie au CHU du Point G pendant la période allant de juin 2018 à Décembre 2020. Les recrutements étaient faits comme suite :

- En premier lieu nous expliquons d'abord les motifs et le but de l'étude,
- Ensuite nous demandons au patients ou/et ses accompagnants s'ils ont compris le contexte de l'étude et s'ils sont consentant,
- Enfin après qu'ils ont signé la fiche de consentement, avec l'accord du patient ou/et son accompagnant nous procédons au prélèvement sanguin (5ml).

Les informations sur les caractéristiques démographiques (âge, sexe, origine ethnique), la clinique (antécédants personnels et familiaux), biologiques (bilan sanguin et lipidique) et radiologiques (IRM et scanner) ont été recueillies pour chaque participant. A partir de ces caractéristiques, les patients ont été classés en quatre sous-types selon la classification internationale *TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment)*: formes lacunaires, athérosclérosique, cardio-emboliques et cryptogéniques ou AVC secondaires à d'autres causes indéterminées. Un prélèvement sanguin de 5 ml a été effectué sur chaque participant et envoyé au laboratoire de L'ICER-MALI à la FMOS. Un consentement éclairé a été établi et signé pour chaque participant.

a. Critères d'inclusion :

Les participants inclus dans notre étude étaient tout patient :

- homme ou femme,
- âgé de 18 ans ou plus
- Admis au service de neurologie du Point G dont le diagnostic de l'AVCI a été confirmé par une imagerie cérébrale,
- Ayant accepté de participer à l'étude
- Ayant la capacité à donner un consentement volontaire, libre et claire
- Ayant un dossier médical complet
- Ayant la capacité de donner le prélèvement sanguin

b. Critère de non inclusion

Nous n'avons pas retenu dans notre étude tout participante :

- Ayant refusé un accord pour la participation
- Agé de moins 18 ans
- Souffrant d'une maladie faisant le diagnostic différentiel avec l'AVCI à savoir les AVC hémorragiques, l'infarctus du myocarde, les troubles psychiatriques et les troubles cognitifs.

Matériel-Méthodes

- Ayant un dossier médical incomplet
- Ayant refusé de donner son consentement

c. Prélèvement sanguin

Un prélèvement sanguin de 5 ml a été effectué pour chaque participant afin d'isoler le matériel génétique et de réaliser le génotypage du polymorphisme I/D du gène ACE. L'échantillon de sang a été collecté dans un tube contenant un anti-coagulant EDTA et stocké à -20°C au laboratoire ICER-MALI (unité de leishmaniose) avant l'extraction de l'ADN génomique.

3. Analyse moléculaire

a. Extraction de l'ADN génomique à partir du sang total

Le Kit Genra Puregen/Qiagen a été utilisé pour extraire l'ADN génomique à partir du sang total.

Selon le protocole du fabricant, son principe comprend les étapes suivantes :

- **Lyse des globules rouges :**

- Décongeler 5 ml de sang total.
- Pour 3 ml de sang dans un tube, ajouter 9 ml du tampon de lys (Pour 1L RBC : 10ml de Tris/HCl PH 8.6 à 1M + 5 ml de MgCl₂ à 1M+ 3.4 de NaCl 3M).
- Mélanger par inversion (10 fois)
- Laisser à la température ambiante pendant 5 mn le tube contenant le mélange (Sang et tampon de lyse)
- Centrifuger à 2000 T/mn pendant 2 min.
- Répéter l'opération jusqu'à obtenir un culot blanc.
- Vortexer fortement pour homogénéiser le tout.

- **Elimination des protéines :**

- Eliminer le surnageant du tube sans entrainer le culot globulaire situé au fond du tube en gardant 200 µl.
- **Ajouter** 3ml de la solution de lyse des globules blancs (CLS_{pour} 50 ml : 500 µl Tris 1M + 1 ml EDTA 0,5M + 500ul Nacl 5 M),
- Vortexer vigoureusement pendant 20 secondes
- Ajouter 1ml de la solution de précipitation des protéines (protéase K à 10mg/ml)
- Mixer vigoureusement en utilisant le vortex pendant 20 secondes
- Centrifuger à 2000 T/mn pendant 5 mn
- Transférer le surnageant dans un nouveau tube Falcon de 15 ml contenant 3 ml d'isopropanol préalablement gardé au frais sans toucher le culot au fond du tube.
- Tapoter gentiment jusqu'à l'apparition de l'ADN sous forme de pelote blanche ou méduse,
- Centrifuger à 2000 T/mn pendant 2 mn, la pelote d'ADN se dépose sous forme de culot blanc,
- Eliminer le surnageant contenant l'isopropanol sur un papier buvard

Matériel-Méthodes

- Ajouter 3 ml d'éthanol à 70% ensuite tapoté pour laver l'ADN,
- Centrifuger à 2000 T/mn en 1mn ;
- Eliminer le surnageant sur un papier absorbant ;
- Laisser le tube sécher à la température ambiante pendant 5 à 10 mn ;
- Resuspendre dans 300 µl de solution d'hydratation ADN (TE 10 :1) ;
- Incuber à 65°C au bain marie pendant 1 heure pour dissoudre l'ADN ;
- Dissoudre l'ADN à la température ambiante sur un agitateur pendant toute la nuit.

4. Détermination de la qualité et de la concentration d'ADN

a. Critères d'évaluation de la qualité de l'ADN

- **La taille des fragments d'acides nucléiques sur gel agarose** : La taille des fragments a été contrôlée par électrophorèse sur un gel d'agarose à 0,8 %. 2 à 5 µl de la solution d'ADN sont déposés dans chaque puit d'un gel soumis à une migration sous un courant de 100 volts pendant 20 mn. Cette analyse permet d'observer une éventuelle dégradation de l'ADN survenue au cours de l'extraction. Les grosses molécules d'ADN (pures) vont rester dans les puits.

- **La pureté de l'ADN**: Le spectrophomètre ou Nanodrop a été utilisé pour déterminer la pureté. Puisque le maximum d'absorbance des acides nucléiques (l'ADN et l'ARN) se situe à 260 nm, par contre celui des protéines se situe à 280 nm. Le rapport $R=A_{260}/A_{280}$ constitue un bon indicateur de la pureté de l'ADN. Ce rapport doit être compris entre 1.8 et 2. Une valeur inférieure à 1.6 témoigne d'une contamination par les protéines. Par contre une valeur supérieure à 2 indique une contamination par l'ARN.

b. Détermination de la concentration d'ADN

La densité optique à 260 nm permet de calculer la concentration de l'ADN sachant que :

- **1 unité de DO_{260 nm} = 50 µg /ml pour une solution d'ADN double brin**

- On déduit la concentration grâce au calcul suivant :

$$[C] (\mu\text{g} / \text{ml}) = \text{Facteur de dilution} \times \text{DO } 260 \text{ nm} \times 50\mu\text{g} / \text{ml}$$

-Facteur de dilution = Vol total/Vol d'ADN

5. Identification du polymorphisme du gène ACE (I/D) :

Le génotypage du polymorphisme I/D a été réalisé par la PCR à allèle spécifique (AS-PCR) en utilisant des amorces spécifiques (tableau 2) précédemment décrits par Hmimech et al en 2017. Selon la différence de taille entre l'allèle I et D, la PCR-AS- nous a révélé un fragment de 490 pb pour l'homozygote de type sauvage (II), deux fragments de 190 pb et 490 pb pour l'hétérozygote muté (ID), et un fragment de 190 pb pour l'homozygote muté (DD).

Tableau II : Amorces utilisées pour l'amplification du gène ACE

Sens des amorces	Séquence nucléotidique	Reference
ECA I F	5'-CGT-GAG-ACC- ACT-CCC-ATC-CTT-TCT-3'	(15)
ECA I R	5' -GAT-GTG-GCC-ATC-ACA-TTC-GTC-AGAT-3'	

a. Principe de la PCR

La technique d'amplification de l'ADN par PCR (Polymerase Chain Reaction) permet d'obtenir par réplication in vitro de multiples copies d'un fragment d'ADN spécifique et de longueur définie. 18 Il est de réaliser une succession de réactions de réplication d'une matrice brin d'ADN. L'ADN est synthétisé via la polymérase de la bactérie thermophile *Thermus aquaticus* (Taq polymérase) par extension à partir de deux amorces oligonucléotidiques, sens et anti-sens complémentaires aux extrémités de la séquence cible à amplifier.

Chaque cycle de PCR est réalisé en trois étapes à savoir, dénaturation, hybridation et élongation.

b. Préparation du produit de PCR

L'analyse du gène *ACE* consiste à amplifier la région intronique 16 du gène *ACE*. Cette région du gène *ACE* a été amplifiée dans un thermocycleur PTC200 dans un volume de 25 µl contenant :

- 1X Buffer : tampon de réaction
- 1,5 mM MgCl₂ : cofacteur, catalyse, facilite la réaction
- 0,2 mM de dNTPs : différentes bases azotées
- 5 pM des amorces (Tableau II) : courtes séquences d'ADN spécifique de 20 à 30 nucléotides
- 0.5 U de la Taq polymérase : enzyme thermorésistante isolée à partir de la bactérie « *Thermus aquaticus* », polymérise la chaîne d'ADN, recrute les bases azotées nécessaires en tenant compte de leurs complémentarités
- 50 ng d'ADN génomique
- *Nuclease Free Water*: eau pure sans nucléase.

c. Conditions d'amplification :

Les cycles d'amplification ont été comme suit : 94 °C pendant 5 mn suivie de 35 cycles de 94°C pendant 1 mn, 55°C pendant 1 mn et 72°C pendant 1 mn puis une extension de 7 mn à 72°C.

d. Analyse des produits d'amplification :

Le contrôle des produits de PCR se base sur le principe de la séparation et l'identification des fragments d'ADN amplifiés des éventuels fragments non spécifiques dans un champ électrique homogène. Il a été réalisé sur gel d'agarose à 3% dans une solution tampon (TBE 1X) en présence de l'agent intercalant BE (Bromure d'éthidium) à 0.5 µg/ml. Au terme de l'électrophorèse, nous avons exposé le gel à la lumière ultraviolette (UV) d'un transilluminateur pour la visualisation des différents profils génotypiques grâce au BE.

e. Analyses statistiques :

Les données ont été saisies dans une base de données Excel créée pour les cas AVCI. Toutes les analyses ont été réalisées grâce au logiciel SPSS 20.0. La distribution des génotypes et les fréquences alléliques étaient représentées sous forme de nombres absolus et de pourcentages. Le test du chi carré a été utilisé pour vérifier si les distributions génotypiques et alléliques étaient en équilibre de Hardy-Weinberg. La signification statistique a été fixée à $P < 0,05$.



RESULTATS

Résultat

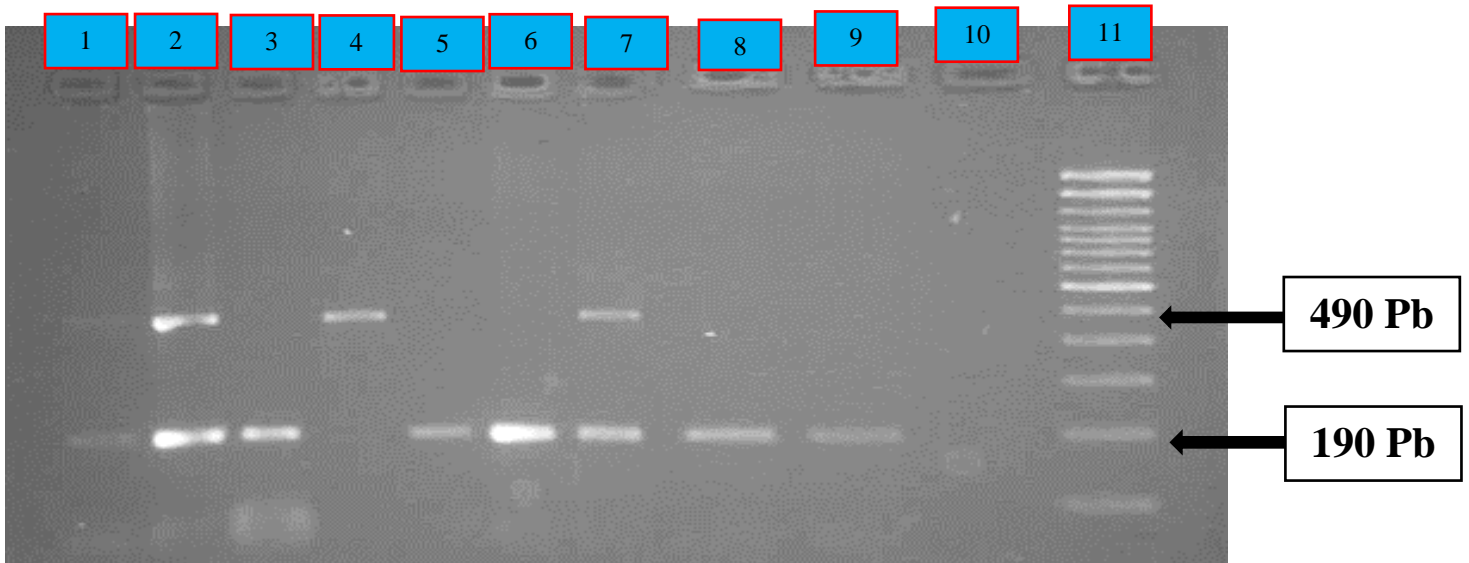


Figure 9 : Bandes d'ADN

- Puits 1,2 et 7 hétérozygotes ID ;
- Puits 4 Homozygotes sauvage II ;
- Puits 3,5,6,8,9 homozygotes mutants DD ;
- Puits 10 blanc ;
- Puits 11 marqueur moléculaire (100 pb).

1. Les Caractéristiques démographiques et les antécédents familiaux

Tableau III : Répartition des patients AVC ischémique en fonction de leurs caractéristiques démographiques et antécédents familiaux.

Paramètres	Nombre	Pourcentage %
Age (ans)		
18 – 40	7	15,1
41 – 85	53	84,9
Sexe		
F	25	41,7
M	35	58,3
ATCD Familiaux		
HTA		
Familial	8	13,3
Absence	52	86,7
Diabète		
Familial	3	5
Absence	57	95
AVC		
Familial	3	5
Absence	57	95

Après analyse, nous avons constaté que notre population cosmopolite était constituée majoritairement de patients âgés de 41 à 85 ans soit 84,9% avec comme moyennes d'âge 59,5 ans \pm 15,87ans. Le sexe masculin était plus représenté avec 58,3 %.

Nous avons constaté que 13.3% soit 8 de nos patients avaient une histoire familiale d'HTA, 5% soit 3 sujets avaient une histoire familiale de diabète et d'AVCI.

2. Les sous-types d'AVCI

Tableau IV : Répartition des patients AVC ischémique selon les sous types étiologiques

Paramètres	Nombre	Pourcentage
Maladie des gros vaisseaux	24	40
Absence	36	60
Maladie des petits vaisseaux	7	11,7
Absence	53	88,3
Cardio-embolique	6	10
Absence	54	90
Autres causes déterminées	2	3,3
Absence	58	96,7
Origine inconnue	27	45
Absence	33	55

La répartition de nos participants en fonction des sous-groupes étiologiques d'AVCI a montré que les AVCI d'origines inconnues était le sous type le plus fréquent avec 45%.

Résultats

3. Distribution génétique du polymorphisme I/D du gène ACE chez les patients AVCI

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

ACE (I/D)	Nombre	Fréquence observée	Fréquence attendue
Génotypes			
II	9	15	4,82
ID	16	26,7	24,36
DD	35	58,3	30,82
Allèles			
I	34	28,33	
D	86	71,67	

($\chi^2 = 7.074$; $P < 0,05$).

Nous avons trouvé au sein de la population d'étude une fréquence nettement plus élevée du génotype mutant DD 58,3% soit 35 participants, 26,7% d'hétérozygote ID soit 16 sujets et 15% du type sauvage II soit 9 au total. Les fréquences de l'allèle D et I étaient respectivement 86 (71,67%) et 34 (28,33%). Ces fréquences observées chez les patients AVCI dans la population malienne ont dévié de l'équilibre de Hardy-Weinberg avec une différence statistiquement significative.

4. Corrélation du polymorphisme I/D du gène ACE avec les caractéristiques démographiques et les antécédents familiaux

Tableau VI : Répartition génotypique et allélique du polymorphisme I/D du gène ACE de nos sujets AVCI en fonction des antécédents cliniques, familiaux et des sous types étiologiques.

Paramètres	Profils génotypique			χ^2	P
	DD N (%)	ID N (%)	II N (%)		
Sexe					
F	14 (40)	8 (50)	3 (33,3)	0,75	0,76
M	21 (60)	8 (50)	6 (66,7)		
18-40	6 (17,4)	1 (6,3)	2 (22,2)	1,455	0,483
≥ 40	29 (82,6)	15 (93,7)	7 (77,8)		
Facteurs de risque familial					
HTA	2 (5,7)	4 (25,0)	2 (22,2)	4,25	0,11
Diabète	3 (8,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	2,25	0,32
AVC	1 (2,9)	2 (12,5)	0 (0,0)	2,70	0,25

Nous avons trouvé que la fréquence de l'homozygote muté DD était élevée chez les hommes (60%) âgés de plus de 40 ans (82,6%).

Résultats

La distribution génotypique du gène *ACE* en fonction des antécédents familiaux, nous a révélé une proportion de 5,7% pour le génotype DD soit 2 de nos patients ayant HTA comme antécédent familial, alors que les participants qui avaient des antécédents diabétiques dans leur famille étaient représentés par 8,6% DD soit 3 patients. Un seul patient ayant le génotype DD avait comme facteur de risque familial l'AVCI.

5. Corrélation du gène *ACE* (I/D) avec les sous-types AVCI

Tableau VII:

Sous types étiologiques	<i>ACE</i> (I/D)			x ²	P
	DD n (%)	ID n (%)	II n (%)		
Maladie de gros vaisseaux	11 (31.4)	8 (50)	5 (55.6)	2,64	0,26
Maladie des petits vaisseaux	6 (17.1)	1 (6.3)	0 (0,0)	2,66	0,26
Cardio-embolique	3 (8.6)	3 (18.8)	0 (0,0)	2,44	0,29
Autres causes déterminées	2 (5.7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1,47	0,47
Origine inconnues	18 (51.4)	5 (31.3)	4(44.4)	1,8	0,4

Il ressort de notre analyse que 51,4% des patients portant le génotype DD muté appartenaient au sous type des AVCI d'origine inconnues.



COMMENTAIRES ET DISCUSSION :

VI. Commentaires et Discussion

Notre étude a montré que dans la population malienne, le sexe masculin était le plus représenté avec 58,3% des cas d'AVCI, ce qui était en accord avec les résultats des études menées par Ollomo et al et M. cherif MBOUP qui ont aussi trouvé respectivement 60% de sexe masculin dans la population gabonaise atteinte d'AVCI (27) et 60% d'homme atteints d'AVCI dans la population Sénégalaise en 2015 (54). Par contre, le sexe féminin était le plus atteint d'AVCI dans la population caucasienne en 2011 (55). Ces différences en fonction du sexe pourraient être expliquées par la population d'étude, la taille de l'échantillon, la sédentarité et les conditions socio-économiques.

Nous avons trouvé également que l'âge moyen des patients AVCI était de $59,5 \pm 15,87$ ans. Ce rapport était similaire à ceux des populations sud Indienne (56) et Grecque (57) dans lesquelles l'âge moyen était respectivement $57,5 \pm 15,83$ ans et $58,6 \pm 15,85$ ans, mais, discordant de ceux obtenus chez les Sénégalais (63ans)(54), les Espagnoles (71,3 ans) (58) et Irakiens (62,3 ans) (39). Par ailleurs dans la population Mexicaine l'âge moyen chez les patients AVCI dans la population Mexicaine était en baisse avec 33,7 ans (26). L'âge moyen peut varier selon la population étudiée et pourrait être due aux critères d'inclusion des patients et à l'ethnicité.

Selon les facteurs de risque, notre étude a révélé que 13,6% des sujets AVCI avaient un antécédent familial de HTA et 5% avaient un diabète familial. Ces résultats étaient en désaccord avec ceux obtenus dans la population Mexicaine (26) qui comprenait 25,9% de patients AVCI ayant une HTA familiale.

La répartition des sujets AVCI suivant la classification TOAST a montré que les AVCI d'origine idiopathique étaient majoritaire dans la population malienne avec 45% des cas. Ces résultats étaient comparables à ceux obtenus dans la population Turque (49% des AVCI d'origine idiopathique) (59).

Nous avons évalué la corrélation entre les phénotypes AVCI et polymorphisme I/D du gène ACE dans notre population d'étude. Aucune association significative n'a été observée entre ce polymorphisme et l'Age, le sexe, l'antécédent familial et les sous-types d'AVCI. Nos résultats étaient similaires à ceux des travaux de Harrap et al qui ont obtenus une corrélation négative du gène ACE avec les caractéristiques sociodémographiques, cliniques et les sous-types d'AVCI dans l'étude PROGRESS regroupant 6105 participants recrutés dans 172 centres collaborateurs dans 10 pays d'Australasie, d'Europe et d'Asie entre 1995 et 1997 (60)

Cependant, Celiker et al ont trouvé une corrélation du polymorphisme I/D du gène ACE avec les sous-types de formes indéterminés d'AVCI mais pas avec les caractéristiques démographiques et cliniques (59), la fréquence de l'homozygote muté DD (58,3%) était élevée chez les patients AVCI dans la population malienne ainsi que l'allèle muté D (71,67%).

Commentaires/Discussion

Ces résultats étaient comparables à ceux trouvés dans la population Irakienne avec 48% de DD (39) et la population Gabonaise avec 70% de DD (27). En opposition, la fréquence de l'homozygote muté DD était relativement basse dans la population Zambienne, Mexicaine et Indonésienne avec respectivement 2% (61), 39% (26) et 7% (55).

En outre l'homozygote DD avait la proportion suivante : 31,4% chez l'AVCI d'origine de maladies des gros vaisseaux, 17,1% concernant ceux d'origine de maladies de petits vaisseaux, ceux d'origine des maladies cardio-emboliques représentait 9,8%, 51,4% d'AVCI était d'origine Idiopathique (Inconnus) et 5,7% de nos AVCI avait d'autres origines en dehors de ceux cités ci-dessus. Ces résultats étaient en désaccord avec ceux observés dans la population turque qui était respectivement 9% d'origine maladies des gros vaisseaux, 9% pour maladies de petits vaisseaux, 38% avec causes cardio-emboligène et 29% avec cause Idiopathique (Inconnues) (59).

Plusieurs descriptions physiopathologiques ont été rapportées à la suite des études réalisées sur les accidents vasculaires cérébraux mais la plus plausible est le système-rénine-angiotensine.

Découverte en 1956 par Leonard Skeggs, dans ce système physiologique, la rénine sécrétée par le rein notamment au niveau des cellules juxtaglomérulaires du cortex rénal, est une enzyme glycoprotéique de 44 kDa, une aspartylprotéase qui clive spécifiquement l'angiotensinogène (une α 2-globuline synthétisée spécifiquement par le foie) pour produit de l'angiotensine I, qui a son tour se transforme en angiotensine II sous l'action de l'ACE, angiotensine II induit la synthèse de l'aldostérone qui grâce aux récepteurs minéralocorticoïdes vasculaires entraine une vasoconstriction prélude à l'HTA primo et l'AVC secondairement (62).



CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS :

VII. Conclusion :

À la lumière de notre étude, 58,3% de nos patients AVCI était de sexe masculin, âgé de 41 à 85 ans et était d'étiologie idiopathique avec une fréquence élevée de l'homozygote muté délétion/délétion.

De même, la présence du génotype morbide DD du polymorphisme I/D du gène *ACE* était plus élevée chez les sujets d'AVCI dans la population malienne soit 58,3% et des résultats comparables ont été observés dans d'autres populations. Nos résultats pourront aider à la réalisation des études cas témoins afin de comprendre le poids du génotype associé à un niveau d'activité circulante d'*ACE* élevé pouvant accentuer la susceptibilité à l'AVCI et ceci en fonction des sous-classes étiologiques pour mieux adopter des mesures de prévention et traitement de ladite pathologie.

VIII. Recommandations :

1- Aux autorités politique et sanitaire

- Investiguer dans la recherche des facteurs génétiques impliqué dans la survenu de la vasoconstriction et de l'AVCI ;
- Mettre en place un système de contrôle génétique systématique pour toutes personnes atteinte d'HTA ou ayant antécédent d'AVCI afin de mieux prévenir l'AVCI au Mali ;
- Mise en place de structure de travail adéquat contenant les matériels nécessaires pour les futures recherches.

2- A l'Université des Sciences des Techniques des Technologies de Bamako (USTTB)

- Accompagner les initiatives de recherches génétiques sur les pathologies cardiovasculaire afin de pouvoir les prévenir

3- Aux chercheurs

- Augmenter la puissance statistique de l'étude ;
- Etendre l'étude dans d'autres structures hospitalières en dehors des centres hospitaliers universitaires.

4- A la population

Accepter de participer aux projets de recherches génétiques afin de lutter ensemble contre les pathologies dans notre pays.

L'intérêt de ces études reste toujours important dans la lutte contre les maladies multifactorielles qui constituent un problème majeur de santé publique.

Ces études demeurent capitales dans la recherche de nouvelles cibles thérapeutiques préventives et curatives.

Dans le but de réduire le taux d'incidence et la mortalité, il est nécessaire de lutter contre les facteurs de risques et d'identifier les patients à haut risque.



BIBLIOGRAPHIE :

IX. Bibliographie

1. Kim AS, Cahill E, Cheng NT. Global stroke belt: Geographic variation in stroke burden worldwide. *Stroke*. 2015;46(12):3564–70.
2. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095–128.
3. Feigin VL, Krishnamurthi R V., Parmar P, Norrving B, Mensah GA, Bennett DA, et al. Update on the global burden of ischemic and hemorrhagic stroke in 1990–2013: The GBD 2013 study. *Neuroepidemiology*. 2015;45(3):161–76. Available from: www.karger.com/ned
4. Maiga Y, Albakaye M, Hassane DS, Diakite S. Modalites de prise en charge des accidents vasculaires cerebraux au mali (afrique de l'ouest) : une enquete de pratiques. *Mali Medical*. 2013;(April):30–5. Available from: <https://www.researchgate.net>
5. Coulibaly S et al. Accidents vaculaire cérébraux: facteurs d risque, évolution et pronostic dans le service de cardiologie “B” du CHU du point G Bamako. *Mali Med*. 2010;25:32–6.
6. Feigin V, Krishnamurthi R, Parmar P, Norrving B, Mensah G, Bennett D, et al. Update on the Global Burden of Ischaemic and. *Neuroepidemiology*. 2016;45(3):161–76.
7. Adams et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. *japanese J Clin Med*. 2019;77(6):922–9.
8. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics-2011 update: A report from the American Heart Association. *AHA Stat Updat*. 2011;123(4):18–209.
9. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MSV. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Res*. 2017;120(3):472–95.
10. Jiang X, Sheng H, Li J, Xun P, Cheng Y, Huang J, et al. Association between renin-angiotensin system gene polymorphism and essential hypertension: A community-based study. *J Hum Hypertens*. 2009;23(3):176–81.
11. Feingold J. Rôle et signification du polymorphisme génétique. *Cahiers du Murs Pritemps*. 1986;N°5(1):10.
12. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest*. 1990;86(4):1343–6.
13. Shen W, Jiang XX, Li YW, He Q. I/D polymorphism of ACE and risk of diabetes-related end-stage renal disease: A systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(4):1652–60.
14. Shahid S, Abid A, Syed Q, Firasat S, Lanewala A, Anwar A, et al. Author ' s personal copy Association of the ACE-II genotype with the risk of nephrotic syndrome in Pakistani children. *Gene(International journal of functional and evolutionary) genomics*. 493(1):165–8. Available from: <http://www.elsevier.com/locate/gene>
15. Hmimech W, Idrissi HH, Diakite B, Korchi F, Baghdadi D, Tahri H, et al. Impact of I / D polymorphism of angiotensin - converting enzyme (ACE) gene on myocardial infarction susceptibility among young Moroccan patients. *BMC Research Notes*. 2017;1–6. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13104-017-3039-1>
16. Das S, Roy S, Sharma V, Kaul S, Jyothy A, Munshi A. Association of ACE gene I/D polymorphism and ACE levels with hemorrhagic stroke: comparison with ischemic stroke. *Neurol Sci*.

- 2015;36(1):137–42.
17. Zhao J, Qin X, Li S, Zeng Z. Association between the ACE I/D polymorphism and risk of ischemic stroke: An updated meta-analysis of 47,026 subjects from 105 case-control studies. *Journal of the Neurological Sciences*. 2014;345(1):37–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2014.07.023>
 18. Michel H. Principes d'organisation topographique du cerveau humain. 2013;1–20. Available from: <http://resodys.org>
 19. Belleau J. CERVEAU, INTELLIGENCES ET APPRENTISSAGE. *NEUROPEDAGOGIE*. 2015;165. Available from: <http://www.cdc.qc.ca/pdf/033201>
 20. E. Antonello. Territoires vasculaires cérébraux et syndromes encéphaliques. *Benezit Dictionary of Artists*. 2018;26. Available from: <https://studylibfr.com/doc/3821459/territoires-vasculaires-cerebraux-et-syndromes>
 21. Collège des enseignants de la neurologie de l'université médicale virtuelle francophone: Accidents vasculaire cérébral. Elsevier/Masson. 2011;4:P. 424-454.
 22. Luneau D. Epidémiologie de l'Accident Vasculaire Cérébral. *THERAPIEMIROIR*. 2011;1–10. Available from: www.therapiemiroir.com
 23. Lemahafaka G, Camara A, Rajaonarison L, Vallet F. Un AVC ischémique à IRM cérébrale normale: à propos d'un cas. *Pan Afr Med J*. 2016;25:1–5.
 24. Adoukonou TA, Vallat JM, Joubert J, MacIlan F, Kabore R, Magy L, et al. Prise en charge des accidents vasculaires cérébraux en Afrique subsaharienne. *Rev Neurol (Paris)*. 2010;166(11):882–93.
 25. Drui D, Bach K. Hypertension et aldostérone. Colloque national des Biologistes des hôpitaux (NANTES). 2015;7.
 26. Rsene DA, Ȃ GIGĂIN, Lescu CABĂ, Rdeleanu CAA. C677T and A1298C methylenetetrahydrofolate involved in ischemic stroke. *Roumania Journal of Morphology and Embryology (RJME)*. 2011;52(4):1203–7. Available from: <http://www.rjme.ro/>
 27. Ollomo B, Mouélé LY, Mboumba BB, Ondo BM, Mezui J, Mboro TM, et al. *Journal of Proteomics and Genomics Research (Open ACCESS)*. 2019;2(3):3–12. Available from: www.openaccesspub.org
 28. N'Goran YNK, Traore F, Tano M, Kramoh KE, Kakou JBA, Konin C, et al. Aspects épidémiologiques des accidents vasculaires cérébraux (AVC) aux urgences de l'institut de cardiologie d'Abidjan (ICA). *Pan African Medical Journal*. 2015;21:1–5. Available from: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/21/160/full/>
 29. Al P et. Brain and diabetes. Elsevier Masson. 2010;36(3). Available from: <http://authors.elsevier.com/www.em-consulte.com>
 30. A. J. Scheen et al S. L' alcool , facteur protecteur ou facteur de risque pour les maladies cardiovasculaires? *Rev Med Liege*. 2019;74(5–6):314–20.
 31. Grosclaude et al M. Les bienfaits de l'activité physique (et/ou les méfaits de la sédentarité). *Rev Med Suisse*. 2010;6(258):1495–8.
 32. Assyag et al P. Le rôle des fruits et légumes dans la prévention des maladies cardiovasculaires. *Quotien du Medecin*. 2019;(4):11–2. Available from: <http://www.lequotidien.du.medecin.fr>
 33. Savsin M, Dubourg D, Coppieters Y, Collart P. Analysis of comorbidities in hospitalized patients for ischemic stroke and their effects on lethality. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*. 2020;69(1):31–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ancard.2019.07.008>

34. Choukri M, Laaroussi N, Taheri H, Chabraoui L. Hypercholestérolémie familiale homozygote: mise au point et illustration par un cas. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2013;71(1):99–103.
35. Hanon O, Assayag P, Belmin J, Collet JP, Emeriau JP, Fauchier L, et al. Consensus d'experts de la Société française de gériatrie et gérontologie et de la Société française de cardiologie, sur la prise en charge de la fibrillation atriale du sujet âgé. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2013;11(2):117–43.
36. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2009;8(4):355–69.
37. Angoulvant et al D. Contraception orale et risques cardiovasculaires Oral contraceptives and cardiovascular risk. *Dossier pharmacologie féminin*. 2016;30:54–7.
38. Cambien F, Soubrier F. Le polymorphisme d'insertion/délétion du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I semble être un facteur de risque de l'infarctus du myocarde. *Médecine/Sciences*. 1992;8(9):989.
39. Al-Gazally ME, Obed AF, Al-Saadi AH. Effect of ACE gene polymorphism of Iraqi patients on ischemic stroke. *International Journal of ChemTech Research*. 2016;9(3):424–9. Available from: <http://www.sphinxssai.com>
40. Victoria Gauthier et al. Létalité À 28 Jours Après Un Accident Vasculaire Cérébral Selon L'Étiologie Et Le Sexe, Registre Des Avc De Lille. *Archives ouvertes*. 2020;336–43. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/262147/2651549>
41. Marie-hélène M-A perron et. Generalité des a. v. c. IFSI Dijon. 2014;45.
42. Gall JYLE. La génétique : une brève histoire en pleine expansion. *Bull Acad Natl Med*. 2015;199(8–9):1485–92.
43. Alhenc-Gelas M, Aillaud MF DB. Mutation Facteur V Leiden Mutation Facteur V Leiden. Elsevier Masson. 2012;1–3.
44. Hayden MR, Sowers KM, Pulakat L, Joginpally T, Krueger B, Whaley-Connell A, et al. Possible Mechanisms of Local Tissue Renin-Angiotensin System Activation in the Cardiorenal Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes Mellitus. *Cardiorenal Med*. 2011;1(3):193–210.
45. Azizi M, Vascular V. Blocage combiné du système rénine angiotensine. *Natle Méd*. 2014;2:351–62.
46. Dai S, Ding M, Liang N, Li Z, Li D, Guan L, et al. Associations of ACE I/D polymorphism with the levels of ACE, kallikrein, angiotensin II and interleukin-6 in STEMI patients. *Scientific Reports*. 2019;9(1):1–8. Available from: <http://www.nature.com/scientificreports/>
47. Corvol P. Histoire de la découverte du système rénine angiotensine. *Rev Prat*. 2018;68:917–26.
48. Bertocchio J. Activation du Recepteur Mineralocorticoïde vasculaire et nephrotoxicite de la ciclosporine .HAL Id : tel-01134827. 2015;(October). Available from: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01134827>
49. Bernstein KE, Shen XZ, Gonzalez-Villalobos RA, Billet S, Okwan-Duodu D, Ong FS, et al. Different in vivo functions of the two catalytic domains of angiotensin-converting enzyme (ACE). Vol. 11, *Current Opinion in Pharmacology*. 2011. p. 105–11.
50. Het, I, Everdingen E. Angiotensine-converterend enzym. *Portal Biologie*. 2012;15–7. Available from: https://nl.wikipedia.org/w/index.php?title=Angiotensine-converterend_enzym&oldid=58451015%22
51. Lavallard et al JL. La synthèse des protéines. *Concours Med*. 1965;87(41):5811–6.

52. Nathan. Comment l'information génétique est-elle exprimée dans la cellule ? Quel est le lien fonctionnel entre gène et protéine ? 2010; Available from: https://www.lyceedadultes.fr/sitepedagogique/documents/SVT/SVT1S/03_La_synthese_des_proteines.pdf
53. Mutations. LES MUTATIONS. cahiers du murs printemps. 1986;3:77–108.
54. Mouhamed Cherif Mboup1, & SAS, Dial K, Ppae Diadie Fall1. Pan African Medical Journal (Open Access). 2015;8688:1–5. Available from: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/22/201/full/>
55. Taufik I. The role of ACE gene polymorphism on pathogenesis of ischemic stroke. Acta Med Indones. 2011;43(3):152–7.
56. Vijayan M, Chinniah R, Malini P, Kumar A, Joseph M, Arasu N, et al. ACE-II genotype and I allele predicts ischemic stroke among males in south India. Meta Gene. 2014;2:661–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mgene.2014.09.003>
57. Markoula S, Giannopoulos S, Kostoulas C, Tatsioni A, Bouba I, Maranis S, et al. Gender association of the angiotensin-converting enzyme gene with ischaemic stroke. JRAAS-JOURNAL of Renin-Angiotensin6Aldosterone System. 2011;12(4):510–5. Available from: <http://www.jra.sagepub.com>
58. Fernández-Cadenas I, Molina CA, Álvarez-Sabín J, Ribó M, Penalba A, Ortega-Torres L, et al. ACE gene polymorphisms influence t-PA-induced brain vessel reopening following ischemic stroke Neuroscience letter. 2006;398(3):167–71. Available from: <http://www.elsevier.com/locate/neulet>
59. Celiker et al. Prevalence of Thrombophilic Mutations and ACE I / D Polymorphism in Turkish Ischemic Stroke Patients. Clinical and Thrombosis/Hemostasis journal. 2009;4:415–20. Available from: <http://www.cath.sagepub.com>
60. Harrap SB, Tzourio C, Cambien F, Poirier O, Raoux S, Chalmers J, et al. The ACE gene I/D polymorphism is not associated with the blood pressure and cardiovascular benefits of ACE inhibition. Elsevier masson. 2003;42(3):297–303.
61. Atadzhanov M, Mwaba MH, Mukomena PN, Lakhi S, Rayaprolu S, Ross OA, et al. Association of the APOE , polymorphisms and stroke in Zambian patients commercial use monlycomeralon. Neurol Int. 2013;5:69–72.
62. Michel J, Michel J, Inserm U, Xavier- CHU. M / S : médecine sciences Système rénine-angiotensine et remodelage vasculaire Renin-angiotensin system and vascular remodelling angiotensine et remodelage vasculaire. Medecine/Sciences. 2021;20:409–403. Available from: <http://www.id.erudit.org/iderudit/00811ar>



ANNEXES :

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

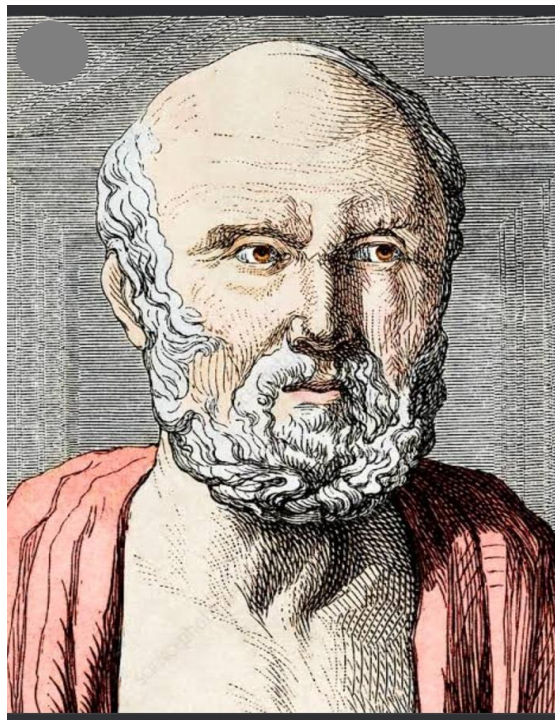
Je ne tromperai jamais leur confiance. Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences.

Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission. Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

Je jure.



HIPPOCRATE (460 – 370 av. JC)

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : DIARRA

Prénom : Fousseyni

Titre de thèse : Etude du polymorphisme i/d du gène ACE
chez les patients maliens victimes d'accident vasculaire
cérébral ischémique

Année : 2020 - 2021

Ville : Bamako

Pays d'origine : Mali

Date de naissance : 31 / 12 / 1994

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la faculté de médecine,
de pharmacie et d'odontostomatologie

Secteur d'intérêt : Génétique et Santé Publique

Résumé

Le système rénine-angiotensine (SRA) est un système enzymatique qui joue un rôle crucial de l'homéostasie vasculaire et de la pathogenèse de l'athérosclérose, de l'hypertension et l'accident vasculaire cérébral ischémique. De la présente étude, nous nous sommes proposé d'investiguer sur les polymorphismes I/D du gène ACE au cours de l'AVC ischémique au sein de la population malienne pour faciliter des études d'association du gène ACE en tant qu'un éventuel facteur de prédisposition à l'AVC ischémique. Cette étude a concerné un total de 60 patients : 35 hommes et 25 femmes dont les informations sur les caractéristiques démographiques, biologiques et radiologiques ont été recueillies pour chaque participant, par la suite classé selon TAOST en cinq sous-groupes étiologiques d'AVC ischémique et un test génétique du polymorphisme I/D a été effectué pour chaque participant en utilisant la PCR à allèle spécifique (AS-PCR). Ainsi, notre analyse a montré une fréquence élevée du génotype mutant DD 58,3% suivi d'hétérozygote ID 26,7% et du type sauvage II 15%. La fréquence de l'allèle D était la plus représentée que l'allèle I respectivement 71,67% et 28,33%. La répartition du polymorphisme I/D du gène ACE en fonction des caractéristiques démographiques et les antécédents familiaux a montré une différence non significative sur le plan statistique avec des P-valu 0,76 pour le genre, 0,483 de la classe d'âge, 0,11 pour HTA familial, 0,32 du diabète familial et en fin 0,25 pour AVC familial. De même nous avons constaté une différence dans la distribution du génotype mutant DD en fonction des sous-types étiologiques, mais non significative statistiquement soit 31, 4% DD, 17,1% DD, 8,6%DD, 5,7% DD, 51,4% DD respectivement pour AVCI de gros vaisseaux, petits vaisseaux, d'origine cardio embolique, AVC ischémique liés à des causes déterminées AVC ischémique d'origines inconnues. De nos investigations dans la base de données, cette étude constituerait une première du genre effectuée dans la population Malienne ayant fait l'objet d'un AVC ischémique.

Mots clés : ACE, AVC ischémique, gène, polymorphisme.



Data Sheet

Last name : DIARRA

First name : Fousseyni

Thesis title : Study of the i/d polymorphism of the ACE gene in Malian patients with ischemic stroke.

Year : 2020 - 2021

City: Bamako

Country of origin : Mali

Date of birth : 31 / 12 / 1994

Place of deposit : Library of the Faculty of Medicine,
of Medicine, Pharmacy and Odontostomatology

Area of interest : Genetics and Public Health

Abstract

The renin-angiotensin system (RAS) is an enzymatic system that plays a crucial role in vascular homeostasis and in the pathogenesis of atherosclerosis, hypertension, and ischemic stroke. In the present study, we proposed to investigate the I/D polymorphisms of the ACE gene during ischemic stroke in the Malian population to facilitate association studies of the ACE gene as a possible predisposing factor to ischemic stroke. This study involved a total of 60 patients: 35 males and 25 females whose demographic, biological, and radiological characteristics were collected for each participant, subsequently classified according to TAOST into five etiological subgroups of ischemic stroke, and a genetic test for the I/D polymorphism was performed for each participant using allele-specific PCR (AS-PCR). Thus, our analysis showed a high frequency of the DD mutant genotype 58.3% followed by ID heterozygote 26.7% and wild type II 15%. The frequency of the D allele was more represented than the I allele 71.67% and 28.33% respectively. The distribution of the I/D polymorphism of the ACE gene according to demographic characteristics and family history showed a statistically insignificant difference with P-values of 0.76 for gender, 0.483 for age class, 0.11 for familial hypertension, 0.32 for familial diabetes and finally 0.25 for familial stroke. Similarly, we found a difference in the distribution of the DD mutant genotype according to etiological subtypes, but this was not statistically significant, either 31.4% DD, 17.1% DD, 8.6% DD, 5.7% DD, and 51.4% DD, respectively for large vessel DVA, small vessel DVA, cardio embolic DVA, ischemic DVA related to specific causes ischemic DVA of unknown origin. From our investigations in the database, this study would be the first of its kind in the Malian population with ischemic DVA.

Key words: ACE, gene, ischemic stroke, polymorphism.



**CLASSIFICATION TOAST (*TRIAL OF ORG 10172 ACUTE
STROKE TREATMENT*) DES AVC ISCHÉMIQUE**

5 SOUS-TYPES ÉTIOLOGIQUES

- | |
|--|
| 1- Athérosclérose des gros troncs artériels ou AVCI des gros vaisseaux |
| 2- Athérosclérose des artères perforantes (lacunes) ou AVCI des petits vaisseaux |
| 3- Cardioembolique ou AVCI d'origine cardioembolique |
| 4- Autres causes ou AVCI d'autres causes déterminée |
| 5- Cryptogénique ou AVCI de causes indéterminées |