

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE ABOU BAKR BELKAID-TLEMCEEN  
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA  
VIE, DES SCIENCES DE LA TERRE ET DE L'UNIVERS  
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

*Laboratoire de physiologie, physiopathologie et Biochimie  
de la nutrition*

*Mémoire pour l'obtention du diplôme de master en biologie*

*Option : Alimentation et nutrition*

**THEME**

**Evaluation du profil protéique et lipidique chez les femmes  
Avec HTA-G (1<sup>er</sup> trimestre et 2<sup>ème</sup> trimestre)  
avant et sous traitement comparées aux femmes témoins**

**Présenté par : M<sup>elle</sup> BOUAZZA CHAHRAZED**

**Soutenu le : 02 / 07 / 2017**

**Devant le jury suivant :**

**Présidente : Mme MERZOUK H.**

**Professeur à l'université de Tlemcen**

**Promotrice : Mme LOUKIDI B**

**Maitre de conférence A, UNIV- Tlemcen**

**Examinatrice : Mme MOUKHTARI. N**

**Professeur à l'université de Tlemcen**

**Année universitaire : 2016- 2017**

# REMERCIEMENTS

*Je remercie tout d'abord mon Dieu pour Ses bienfaits inestimables, de m'avoir permis de terminer mes études dans de bonnes conditions.*

*Mes vifs remerciements s'adressent à madame **LOUKIDI Bouchra** Maître de Conférences Classe A à l'Université de Tlemcen, d'avoir encadré ce mémoire. Je lui témoigne ma profonde reconnaissance, pour ses précieux conseils, ses orientations bienveillantes, son infatigable dévouement, sa disponibilité et ses encouragements.*

*Je remercie **Mme MERZZOUK H**, Professeur à l'université de Tlemcen, de m'avoir fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire. Je lui remercie également pour sa compréhension. Trouvez ici l'expérience de mes sincères remerciements.*

*A **Mme Nassima MOKHTARI**, Professeur à l'université de Tlemcen. Pour avoir bien accepté de juger ce travail. Nous la remerciant infiniment.*

*A **Mme Amel MEDJDOUB**, Maître de conférences classe B à l'université de Tlemcen. Nous la remerciant infiniment pour son aide chaleureuse et sa sympathie qu'elle nous a témoignée.*

*A **monsieur HACHEMI Hicham** pour son aide, sa disponibilité et ses encouragements.*

*Un remerciement particulier à **Dr KHERBOUCHE Ibrahim** Médecin gynécologue  
Au personnel du service de gynécologie obstétrique de l'établissement hospitalier spécialisé mère-enfant du Centre hospitalo-universitaire de Tlemcen, je leur dit merci de m'avoir accordé le privilège de prendre part à mes travaux en m'aidant dans le recrutement des patientes de cette étude.*

*A tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin, je leur dit du fond du cœur.*

*Je vous dis*



# *Dédicaces*

*J'ai pu réaliser ce modeste travail avec l'aide de dieu le tout puissant qui m'a éclairé les chemins du savoir et je dédie à :*

*A ceux que j'aime le plus monde mes très chers parents avec tous estime et ma tendresse, je m'arriverais jamais à leurs rendre ce qu'ils m'ont fait que dieux vous protège.*

*A mes très chères sœurs : KHADIDJA, SIHEM et ZINEB.*

*Cher à mon cœur mon petit frère MEHDI.*

*A tous les membres de ma famille, pour leur soutien et leur amour.*

*A mes amis(e) : LILA, YASMINA, TEMA, SOFIAN, ADIL*

*A tous mes camarades de ma promotion*

*A mon encadreur madame LOUKIDI B pour son aide précieux.*

*A tous les enseignants qui sont contribué à ma formation.*

*Chahrazed*

## ***LISTE DES FIGURES***

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Figure 1</b> : Invasion trophoblastique et remodelage vasculaire dans la grossesse normale et la pré-éclampsie.....  | <b>5</b>  |
| <b>Figure 2</b> : Schéma classique de la physiopathologie de la pré-éclampsie.....  | <b>8</b>  |
| <b>Figure 3</b> :Teneurs plasmatiques en Protéines Totales chez les femmes enceintes avec HTA gravidique avant et sous traitement et des femmes enceintes témoins.....              | <b>19</b> |
| <b>Figure 4</b> : Teneurs plasmatiques en Albumine et Glucose chez les femmes enceintes avec HTA gravidique avant et sous traitement et des femmes enceintes témoins.....           | <b>20</b> |
| <b>Figure 5</b> : Teneurs plasmatiques en Urée et Créatinine chez les femmes enceintes avec HTA gravidique avant et sous traitement et des femmes enceintes témoins.....            | <b>21</b> |
| <b>Figure 6</b> : Teneurs plasmatiques en Acide Urique chez les femmes enceintes avec HTA gravidique avant et sous traitement et des femmes enceintes témoins .....                 | <b>22</b> |
| <b>Figure7</b> : Activités des transaminases (TGO – TGP) chez les femmes enceintes avec HTA gravidique avant et sous traitement et des femmes enceintes témoins.....                | <b>23</b> |
| <b>Figure 8</b> : Teneurs plasmatiques en Cholestérol et Triglycérides chez les femmes enceintes avec HTA gravidique avant et sous traitement et des femmes enceintes témoins. .... | <b>24</b> |

### **Liste des tableaux**

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Tableau n°1</b> : Caractéristiques de la population étudiée ..... | <b>18</b> |
|--|-----------|

### **Liste des tableaux en annexe**

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Tableau A1</b> : Les paramètres biochimiques chez les femmes témoins et les femmes avec HTA-G avant et sous traitement ..... | <b>39</b> |
|---|-----------|

# *Sommaire*

|   |          |
|---|----------|
| <b>INTRODUCTION</b> .....   | <b>1</b> |
| <br>  |          |
| <b>CHAPITRE I : Etat actuel du sujet</b>  |          |
| I.L'hypertension aux cours de la grossesse.....   | 3        |
| I.1. Définition.....  | 3        |
| II. Etiologie et physiopathologie de l'HTA au cours de la grossesse.....                  | 4        |
| III. Complications maternelles et fœtales.....  | 6        |
| IV. Complications maternelles après la grossesse .....                                    | 7        |
| V. Dysfonction métabolique et pré-éclampsie.....  | 9        |
| VI. Métabolisme lipidique maternel et croissance fœtale.....                              | 9        |
| VII. Exploration hépatique.....   | 10       |
| VII.1. Enzymes de la fonction hépatique.....  | 10       |
| VIII. Exploration rénale.....   | 11       |
| IX. Traitement antihypertenseur aux cours de l'hypertension induite par la grossesse..... | 12       |
| <br>  |          |
| <b>CHAPITRE II : Matériels&amp; méthodes</b>  |          |
| I. Choix de population .....  | 14       |
| I.1.Population étudiée.....   | 14       |
| I.2 Prélèvements sanguins et préparation du lysat érythrocytaire.....                     | 14       |
| I.3. Description des méthodes utilisées .....   | 15       |
| I.3.1 Dosage du glucose .....   | 15       |
| I.3.2Dosage de l'urée .....   | 15       |
| I.3.3Dosage de la créatinine.....   | 15       |
| I.3.4Dosage de l'acide urique .....   | 15       |
| I.3.5Détermination d'albumine .....   | 15       |
| I.3.6Détermination des protéines totales.....   | 15       |
| I.3.7Détermination de l'activité enzymatique des transaminases (TGO, TGP).....            | 16       |
| I.3.8Dosage de cholestérol total .....  | 16       |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>I.3.9</b> Dosage des triglycérides ..... | <b>16</b> |
| <b>I.4.</b> Etude statistique.....          | <b>17</b> |

### **CHAPITRE III : Résultats & Interprétations**

|   |           |
|---|-----------|
| <b>I.</b> Caractéristiques de la population étudiée .....   | <b>18</b> |
| <b>II.</b> Etude biochimique .....  | <b>19</b> |
| <b>II.1</b> Teneurs plasmatiques en protéines totaleschez les femmes enceintes avec HTA gravidique avant et sous traitement et des femmes enceintes témoins .....             | <b>19</b> |
| <b>II.2</b> Teneurs plasmatiques en albumine et glucose chez les femmes enceintes avec HTA gravidique avant et sous traitement et des femmes enceintes témoins .....          | <b>20</b> |
| <b>II.3</b> Teneurs plasmatiques en urée et créatinine chez les femmes enceintes avec HTA gravidique avant et sous traitement et des femmes enceintes témoins .....           | <b>21</b> |
| <b>II.4</b> Teneurs plasmatiques en acide urique chez les femmes enceintes avec HTA gravidique avant et sous traitement et des femmes enceintes témoins .....                 | <b>22</b> |
| <b>II.5</b> Activités des transaminases (TGO – TGP) chez les femmes enceintes avec HTA gravidique avant et sous traitement et des femmes enceintes témoins. ....              | <b>23</b> |
| <b>II.6</b> Teneurs plasmatiques en Cholestérol et Triglycérides chez les femmes enceintes avec HTA gravidique avant et sous traitement et des femmes enceintes témoins. .... | <b>24</b> |

### **CHAPITRE IV : Discussion**

|                  |           |
|------------------|-----------|
| Discussion ..... | <b>25</b> |
|------------------|-----------|

### **CHAPITRE IV : Conclusion**

|                  |           |
|------------------|-----------|
| Conclusion ..... | <b>30</b> |
|------------------|-----------|

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Références bibliographiques</b> ..... | <b>31</b> |
|--|-----------|

|                     |           |
|---------------------|-----------|
| <b>Annexe</b> ..... | <b>39</b> |
|---------------------|-----------|

## LISTE DES ABREVIATIONS

|              |   |
|--------------|---|
| <b>ADN</b>   | : Acide désoxyribonucléique   |
| <b>AGL</b>   | : Acide gras libre  |
| <b>ALAT</b>  | : Alanine aminotransférase  |
| <b>ANOVA</b> | : Analyse de variance   |
| <b>ARN</b>   | : Acide ribonucléique   |
| <b>ASAT</b>  | : Aspartateaminotransférase   |
| <b>ASSHP</b> | : L'Australasian Society for the Study of Hypertension in Pregnancy |
| <b>AVT</b>   | : Avant traitement  |
| <b>CIVD</b>  | : Coagulopathie intravasculaire disséminée                          |
| <b>FG</b>    | : Filtration glomérulaire   |
| <b>HELLP</b> | : Hémolyse intravasculaire, cytolysé hépatique et thrombopénie      |
| <b>HIG</b>   | : L'hypertension induite par la grossesse                           |
| <b>HRP</b>   | : Hématome rétro-placentaire  |
| <b>HTA</b>   | : Hypertension Artérielle   |
| <b>HTAG</b>  | : Hypertension Artérielle Gravérique                                |
| <b>IV</b>    | : Intraveineuse   |
| <b>LDH</b>   | : Lactate déshydrogénase  |
| <b>MDH</b>   | : Malate déshydrogénase   |
| <b>MFIU</b>  | : Mort fœtale in utero  |
| <b>PA</b>    | : Pression artérielle   |
| <b>PAD</b>   | : Pression artérielle diastolique                                   |
| <b>PAS</b>   | : Pression artérielle systolique                                    |
| <b>PE</b>    | : Pré-éclampsie   |
| <b>RCIU</b>  | : Retard de croissance intra-utérine                                |
| <b>ROS</b>   | : Les espèces réactives de l'oxygène                                |
| <b>SA</b>    | : Semaines d'aménorrhées  |
| <b>ST</b>    | : Sous traitement   |
| <b>T</b>     | : TUKEY   |
| <b>TG</b>    | : Triglycérides   |
| <b>TGO</b>   | : Transaminase glutamo oxaloacétique                                |
| <b>TGP</b>   | : Transaminase glutamopyruvique                                     |
| <b>VLDL</b>  | : Lipoprotéines de très basse densité                               |

# *Introduction*

## Introduction

L'hypertension artérielle (HTA) est un problème majeur de santé publique et sa fréquence s'accroît avec l'âge de la population. Elle représente un facteur de risque considérable dans l'apparition des maladies cardio-vasculaires [LINC et al, 2004]. L'hypertension induite par la grossesse (HIG) est l'une des maladies les plus fréquentes et les plus difficiles au cours de la grossesse, ce qui met en danger la mère et le fœtus. Selon les critères de diagnostics, la fréquence est d'environ 10% avec des variations significatives dans certaines régions du monde [NIH, 2000]. Malgré les différentes recherches, les désordres hypertensifs de la grossesse constituent encore une des principales causes de mortalité maternelle et périnatale, due principalement à la toxémie gravidique ou pré-éclampsie [JAIN et al, 2010; KHAN et al, 2006].

L'Algérie, pays en voie de développement n'échappe pas à cette affection. 14% des décès maternels proviennent des complications liées à l'hypertension gravidique et si l'on ajoute les sujets présentant une hypertension artérielle essentielle, le niveau de mortalité atteindrait les 18,5% [LEBANE et al, 2005].

Elle est considérée comme une situation révélatrice d'une aptitude à évoluer vers un syndrome métabolique et ses complications cardiovasculaires [MOUNIER-VEHIER & DELSART, 2009], dont un certain nombre liées à la résistance à l'insuline [BAYHAN et al, 2005] et à l'augmentation des estrogènes de la grossesse induisant une élévation des triglycérides du cholestérol et des acides gras libres plasmatiques [EMET et al, 2013].

La toxémie gravidique résulte du déroulement incorrect de la placentation impliquant particulièrement les cellules trophoblastiques [REDMAN, 1991]. La genèse est probablement multifactorielle [WIDMER et al, 2007]. Sur le plan systémique, il se produit un dysfonctionnement généralisé de l'endothélium [REDMAN & SARGENT, 2004] et l'exagération d'un processus inflammatoire physiologique de la grossesse où le stress oxydatif prend une place importante [LINDHEIMER & SIBAI, 2006].

Les médicaments antihypertenseurs sont systématiquement prescrits pendant la grossesse pour réduire l'hypertension artérielle [REDMAN, 2011]. De plus, on ne sait pas si les antihypertenseurs diminuent le risque de complications telles que la pré-éclampsie [NAKHAI et al, 2009].

De nombreux travaux notifiés ces 20 dernières années ne définissent pas encore le cadre précis qui permettrait un progrès dans la prise en charge, notamment des situations de toxémie [SHAH, 2007]. Les médicaments antihypertenseurs abaissent la tension artérielle, mais leurs efficacités demeurent incertaines [DULEY et al, 2013].

Dans notre travail, nous avons évalué les paramètres lipidiques et protéiques ainsi que le dosage des indicateurs de la fonction hépatique et rénale chez des femmes enceintes sans aucune pathologie, des femmes recrutées pour HTA gravidique sans traitement puis après avoir reçues un traitement hypotenseurs.

Le but de notre étude est de voir si le traitement affecte les paramètres biochimiques. Cela nous conduit à nous poser un certain nombre de questions.

- Y a-t-il des changements dans le métabolisme après traitement anti hypertenseurs au cours de la grossesse ?
- Peut-on fournir des données crédibles qui assurent la prévention de l'hypertension gravidique et la pré-éclampsie ?

# Chapitre I

## *Etat Actuel du Sujet*

## I- L'hypertension aux cours de la grossesse

La grossesse normale est un état physiologique singulier, qui a la propriété d'instaurer un nouvel équilibre physiologique au sein de plusieurs systèmes, en particulier les systèmes cardiovasculaire, endocrinien et rénal. Dans d'autres circonstances, ces changements seraient pathologiques et constitueraient une menace pour la santé de la mère et du fœtus [ST-LOUIS & BROCHU, 2007]. En effet la survenue d'une hypertension artérielle au cours de la grossesse (HTAG) est très fréquente : elle s'observe chez 10 à 15 % des femmes primipares et chez 2 à 5 % des multipares, elle est la troisième cause de décès maternel et la première cause de mortalité périnatale [EMONT, 2008]. Les formes graves sont responsables de deux décès maternels pour 100 000 naissances vivantes [BERG, 1996] Cette HTAG a des répercussions fœtales puisque 9% des fœtus de ces mamans mourront in utero, 15% seront hypotrophies et 20% naîtront prématurément [EMONT, 2008]. Ces troubles hypertensifs ont été signalés comme étant la cause de 16% de la mortalité maternelle dans les pays développés, 9% en Afrique, 9% en Asie et 26% en Amérique latine et dans les caraïbes [KHAN et al, 2006].

### I.1. Définition

L'hypertension (HTA) au cours de la grossesse est définie par une pression artérielle systolique (PAS) 140 mm Hg et/ou une pression artérielle diastolique (PAD) 90 mm Hg à au moins deux reprises mesurée au repos en position de décubitus latéral gauche ou en position assise [MOUNIER-VEHIER, 2007], apparue après 20 semaines d'aménorrhées (SA) et disparaissant avant la fin de la 12e semaine du post-partum chez une femme habituellement normo tendue et sans protéinurie [TRABLYA et al., 2010]. Elle s'associe à une protéinurie significative (*supérieure à 0,3 g/24 h*) dans 1 à 3 % des grossesses, définissant ainsi la pré-éclampsie (PE) [SIBAI, 2004].

Selon l'ASSHP (*l'Australasian Society for the Study of Hypertension in Pregnancy*), la PE est définie par une hypertension artérielle après la vingtième SA, en l'absence d'antécédent hypertensif et d'atteinte rénale, avec un retour à la normale en postpartum.

Deux niveaux de gravité sont identifiés :

- *La PE est modérée* en cas d'hypertension artérielle non grave avec ou sans hyper-uricémie.
- *La PE est sévère* si l'hypertension est grave (PAS supérieure ou égale à 160 mm Hg ou PAD supérieure ou égale à 110 mm Hg) ou s'il existe une atteinte organique maternelle, que ce soit : hématologique (hémolyse et/ou thrombopénie [plaquettes inférieures à 150.000/mm<sup>3</sup>]); rénale (créatininémie supérieure à 0.9 mg/dl ou protéinurie supérieure à 5 g/j (ou supérieures à deux croix++ à la bandelette urinaire) ; uricémie élevée ; hépatique

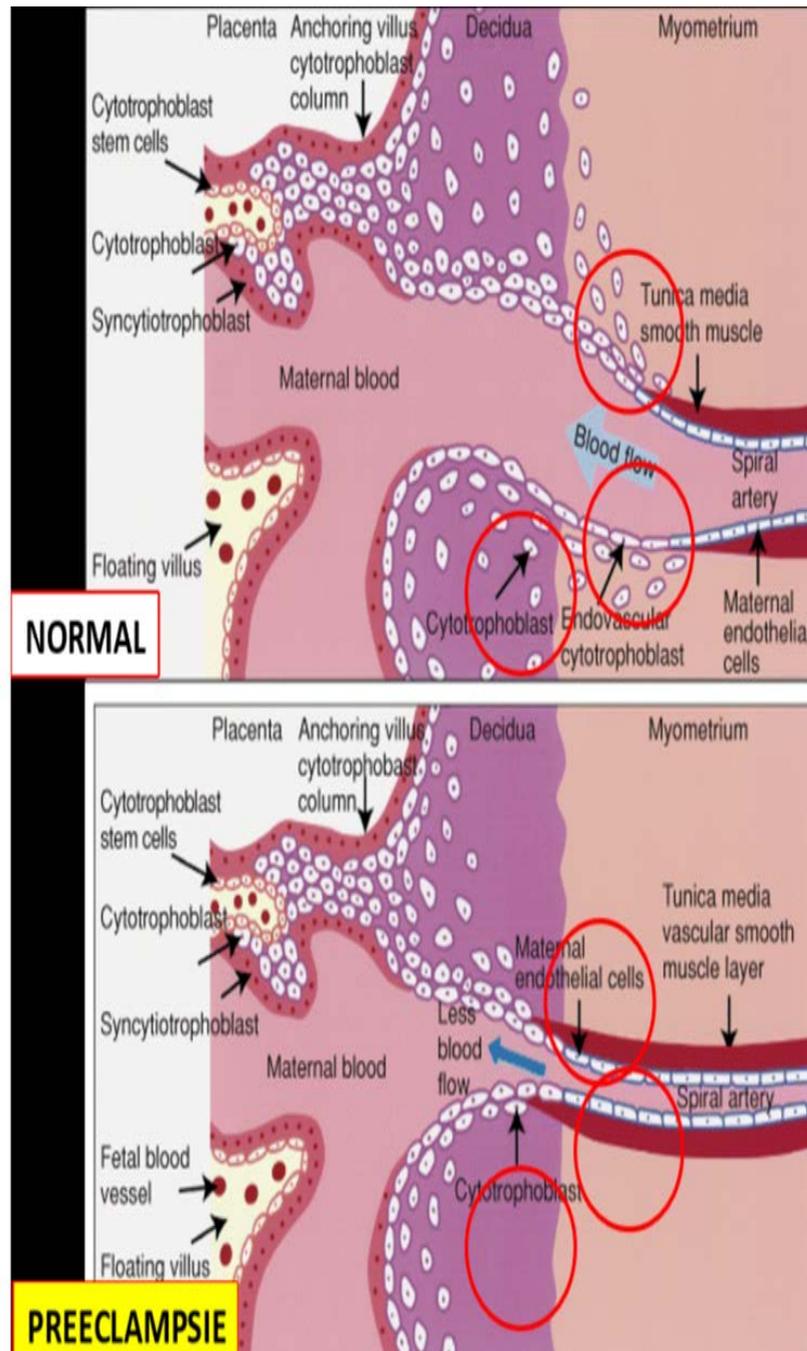
(transaminases supérieures à 40 UI/l et/ou douleur sévère de la région épigastrique ou de l'hypochondre droit ;neurologique (*scotome, céphalées, hyper réflectivité*) [EMONT, 2008].

## II- Etiologie et physiopathologie de l'HTA au cours de la grossesse

Au cours de la grossesse normale, il se produit une invasion trophoblastique des artères Spirales qui les transforment en vaisseaux à basse pression et haut débit, assurant la vascularisation placentaire et fœtales. [PALOT et al, 1997].

Physiologiquement, la pression artérielle baisse au cours du 1<sup>er</sup> et du 2<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse, du fait d'une vasodilatation artérielle plus marquée que l'élévation du débit cardiaque. Elle remonte à la fin du 2<sup>ème</sup> trimestre pour atteindre les valeurs d'avant la grossesse au 3<sup>ème</sup> trimestre [COUTURE & MILOT, 2002]

Des anomalies spécifiques de la placentation peuvent être à l'origine de l'interruption de la grossesse de l'apparition de la pré-éclampsie et le retard de croissance intra utérin [LOUKIDI, 2010]. Plusieurs travaux ont affirmé l'existence d'un ensemble de facteurs impliqués dans l'étiologie de la pré-éclampsie comme l'obésité, diabète, un déficit en Calcium ( $Ca^{2+}$ ) [SIBAI, 1996], l'âge maternel  $\geq 40$ ans [KOBINADADZI EPHRAIM et al, 2014], stress oxydant, ischémieplacentaire, génétique et maladaptation immunitaire [SERHAL & CRAFT, 1987]. L'hypothèse la plus crédible à l'heure actuelle serait une anomalie de la placentation par déficit d'invasion trophoblastique des artères spirales du lit placentaire [BOULANGER & FLAMANT, 2007], entraînant une ischémie utéro-placentaire et une hypo perfusion de la chambre inter villeuse avec hypotrophie placentaires, infarctus, hématome décidual basal et signes histologique d'hypoxie-ischémie villositaire [EMONT, 2008] (*Figure n°1*) [ZHOU,1997]. Malgré les avancés dans la recherche, cette pathologie reste un problème de théories, dont les mécanismes exacte reste à élucider.



1. Invasion trophoblastique de la décidua
2. Vascularisation du trophoblaste
3. Remodelage des A spiralées par le trophoblaste

Figure n°1 : Invasion trophoblastique et remodelage vasculaire dans la grossesse normale et la pré-éclampsie.

[KARUMANCHI, KINDEY ,2005]

### III- Complications maternelles et fœtales (Figure n° 2)

L'hypertension (*HTA*) au cours de la grossesse a une signification et des risques tout à fait différents de ceux de l'*HTA* en dehors de la grossesse. Cela explique que l'attitude médicale conseillée soit très différente [BEAUFILS, 2007]. L'*HTA* gestationnelle simple n'est qu'un symptôme d'ischémie placentaire. Le risque évolutif à court terme est surtout lié aux formes compliquées (pré-éclampsie [*PE*] et HELLP syndrome, [hémolyse intra vasculaire, cytolysé hépatique et thrombopénie]. En effet, Le risque principal est celui de la survenue d'une pré-éclampsie compliquée d'une éclampsie [MOUNIER-VEHIER & DELSART, 2009]. Ceci implique la surveillance de la pression artérielle et la recherche de protéinurie systématiques, des perturbations des tests hépatiques, une insuffisance rénale et des troubles hématologiques peuvent être présents [BEAUFILS, 2007].

Du point de vue physiopathologique, le retard de croissance intra-utérine (*RCIU*) est associé à une diminution de nutriments délivrés au fœtus et à une diminution du flux sanguin utéro-placentaire qui n'est pas toujours associée au syndrome maternel de pré-éclampsie [LOUKIDI, 2010]. Des retards de croissance intra-utérins liés à une insuffisance placentaire chronique surviennent plus fréquemment lorsque les grossesses sont compliquées d'hypertension [MABIALA-BABELA et al, 2007]. Environ 15 % des prématurés relèvent de grossesses pré-éclamptiques [MABIALA-BABELA et al, 2007], L'implantation anormale et les défauts de remodelage des vaisseaux irrigant le placenta chez les femmes pré-éclamptiques sont également observés dans le *RCIU*, mais seulement dans un tiers des naissances prématurées [MOUNIER-VEHIER & DELSART, 2009]. Un placenta de plus en plus hypoxique, engendre un syndrome toxémique grave avec une dysfonction hémodynamique certain. Le fœtus peut aussi souffrir de cet état qui amplifie l'insuffisance d'apport en oxygène et nutriments essentiels pour sa survie [MEZIANI et al, 2007]. La mortalité néonatale est aussi importante : lors d'une grossesse pré-éclamptique, l'enfant à naître court cinq fois plus de risque de décès que lors d'une grossesse normale [ROBERTS & LAIN, 2002]. Aussi l'*HTA* entraîne chez la femme enceinte une hyperlipidémie qui influence négativement le bon déroulement de la grossesse [ZIAEI et al, 2006], conduisant à la survenue d'un hématome rétro-placentaire (*HRP*), d'une éclampsie, d'une coagulation intravasculaire disséminée (*CIVD*) majeure, d'un HELLP syndrome, et d'une insuffisance rénale aiguë, voire d'une nécrose corticale [BEAUFILS, 2010].

#### IV- Complications maternelles après la grossesse

Plusieurs études ont démontré que la pré-éclampsie était associée à un risque accru d'hypertension chronique après l'accouchement [SIBAI et al, 1986]. En effet, l'incidence d'hypertension chronique était de 15% chez les patientes ayant souffert de pré-éclampsie, comparativement à 6% pour les femmes témoins. Toutefois, les mêmes auteurs ont démontré que les risques de souffrir d'une hypertension chronique dépendaient de l'âge gestationnel auquel avait été détectée l'éclampsie [SIBAI et al, 1992].



## V. Dysfonction métabolique et pré-éclampsie

Les troubles hypertensifs au cours de la grossesse sont lié aux troubles métabolique des électrolytes  $\text{Ca}^{2+}$  et de  $\text{Mg}^{2+}$ . Marqué par une diminution de celle-ci chez les pré-éclamptiques [KOBINADADZI EPHRAIM et al, 2014 ; UGWUJA et al, 2016].

En effet, le  $\text{Ca}^{2+}$  joue un rôle central dans l'apparition de syndrome métabolique. Une insulino-résistance relative caractérise la grossesse, elle s'accroît de façon significative dans la pré-éclampsie et l'hypertension gestationnelle dans certain groupes de femmes. Cette résistance à l'insuline peut également entrainer des perturbations du métabolisme des lipides, associées à une augmentation de la prise de poids caractéristique des femmes pré-éclamptique [MEZIANI et al , 2007].

## VI. Métabolisme lipidique maternel et croissance fœtale

Le cholestérol joue également un rôle essentiel dans la structure des membranes cellulaires. Il est aussi le précurseur des hormones stéroïdiennes et des acides biliaires. Le cholestérol est présent dans la ration alimentaire et peut être synthétisé par le foie, selon un mécanisme soumis à une régulation métabolique très fine. Il est excrété dans la bile en l'état ou après transformation en acides biliaires [MARSHALL ET BANGERT, 2005]. La concentration sérique du cholestérol total est normale ou diminuée au 1er trimestre puis augmente progressivement jusqu'au 3<sup>ème</sup> trimestre. [BACQ et al, 1996].

Les triglycérides sont composés d'acides gras et de glycérol. Ils sont stockés dans les tissus adipeux et nous fournissent de l'énergie. Ces molécules lipidiques se forment dans l'intestin grêle à partir de graisses que nous consommons. Elles sont également produites dans le foie à partir de l'excès de sucre dans notre alimentation. Les triglycérides transportent également les vitamines A, D, E et K dans le sang [BRUCKERT, 2013 ; CUGNET-ANCEAU et al, 2012]. Les concentrations sériques des triglycérides et des phospholipides sont augmentées au 2e et au 3e trimestre. En pratique, en dehors de la pancréatite aiguë, le dosage des lipides est inutile pendant la grossesse [BACQ et al, 1996].

Les mécanismes des modifications du métabolisme lipidique au cours de la grossesse restent toujours une question à élucider. Le métabolisme lipidique se fait en 2 étapes [CETIN, 2009] :

- ✓ La première consiste en une mise en réserve – stockage des graisses permis par la croissance limitée du fœtus.
- ✓ La deuxième, en une mobilisation des réserves permettant de répondre aux besoins accrus du fœtus liés à l'accélération de sa croissance.

La première étape est favorisée par plusieurs facteurs consécutifs aux modifications hormonales causées par la grossesse. Les deux principaux sont l'hyperphagie et l'augmentation de la lipogenèse, cette dernière étant liée à un état d'hypersensibilité à l'insuline [CETIN, 2009]. Une augmentation de la production hépatique maternelle de VLDL est également mise en évidence, associée à une diminution de leur clairance par diminution de l'activité de la lipoprotéine lipase hépatique et du tissu adipeux [HERRERA, 2000]. Il y a également une augmentation de la dégradation des triglycérides en AGL et en glycérol qui, une fois captés par le foie maternel, permettront respectivement la synthèse de corps cétoniques et de glucose maternel [HERRERA, 2005].

## VII. Exploration hépatique

Les protéines totales plasmatiques communément dosées en biochimie clinique sont composées de l'albumine et de globulines l'albumine est synthétisée par le foie et les globulines par les plasmocytes [THOMAS, 2000].

L'albuminémie tend à diminuer au cours des pathologies hépatiques chroniques mais elle reste habituellement normale dans les stades précoces d'hépatite aiguë [MARSHALL & BANGERT, 2005]. Une diminution de la concentration sérique de l'albumine peut être le signe d'une hépatite chronique mais aussi d'une carence nutritionnelle en protéines, d'une perturbation de la fonction rénale [ECKERSALL, 2008]. Les concentrations sériques des protides totaux et de l'albumine diminuent progressivement au cours de la grossesse du fait de l'hémodilution [BACQ et al, 1996].

### VII.1. Enzymes de la fonction hépatique

Les enzymes utilisées dans l'évaluation de la fonction hépatique sont l'Aspartateaminotransférase (ASAT) et l'Alanine aminotransférase (ALAT). L'augmentation de l'activité des aminotransférases traduit une cytolyse ; les activités plasmatiques peuvent être 20 fois plus élevées que la limite supérieure de la normale en cas d'hépatite [MARSHALL & BANGERT, 2005].

L'ALAT ou la transaminase glutamopyruvique (TGP) intervient dans de nombreux processus chimiques hépatiques. Elle est synthétisée par le foie, le muscle cardiaque et le muscle squelettique [MARSHALL & BANGERT, 2005].

L'ASAT ou la transaminase glutamo oxaloacétique (TGO) est une transaminase intracellulaire d'origine mitochondriale. Elle est analysée dans le cadre de l'exploration hépatique [SILVA et al, 2010 ; SOW, 2012]. Cette enzyme, bien que non spécifique du foie, permet de suivre l'évolution des troubles chroniques [ADAH, 1992].

L'activité sérique des aminotransférases (ou transaminases), en particulier de l'alanine aminotransférase (ALAT), reste habituellement dans les limites des valeurs normales établies en-dehors de la grossesse. Une élévation de cette activité chez une femme enceinte doit donc être considérée comme pathologique [BACQ et al, 1996].

### VIII. Exploration rénale

La créatinine est le marqueur biochimique de la fonction glomérulaire le plus simple et le plus fiable. La concentration plasmatique de la créatinine varie en fonction de la masse musculaire, de l'âge et l'intensité de l'effort musculaire [MARSHALL & BANGERT, 2005]. Une diminution de la concentration sérique de la créatinine peut être le signe de cachexie [PITEL et al, 2006 ; PRITCHARD et al, 2009]. En cas de grossesse, d'alimentation carnée, on observe une augmentation de la créatine sérique et urinaire. [VALONGO, 2004 ; VERHOEVEN, 2005].

L'urée est un paramètre nutritionnel synthétisé dans le foie et résulte primitivement des réactions de désamination des acides aminés. La production de l'urée augmente avec la ration protéique alimentaire. Elle est éliminée principalement dans les urines. Une augmentation de la concentration sérique de l'urée peut être également le signe d'une néphropathie, d'une hypoalbuminémie [PITEL et al, 2006].

En association avec la créatinine sanguine, l'urée indique si la fonction rénale est altérée mais elle demeure moins exploitable du fait de son influence par des facteurs nutritionnels [ABENGA & ANOSA, 2005 ; HILALI et al, 2006].

L'acide urique provient de la dégradation par le foie des purines, issues des acides nucléiques (ADN et ARN) provenant des aliments ainsi que des cellules usagées de l'organisme. Il est ensuite filtré par les reins et éliminé dans les urines [CATHERINE, 2009].

## **IX. Traitement antihypertenseur aux cours de l'hypertension induite par la grossesse**

Les données relatives aux traitements des hypertensions induites par la grossesse légères à modérées sont controversées, il existe des preuves incomplètes sur les avantages thérapeutiques concernant l'hypertension légère à modérée, ce qui rend la formulation de recommandations difficile [SZCZEPANIAK-CHICHEL et al, 2012 ; LOWE et al, 2009]. Le seul traitement approprié pour la pré-éclampsie est l'accouchement [LIPSTEIN et al. 2003 ; ROBERTS & LAIN, 2002] qui permet de rompre l'évolution de la pathologie. Le traitement antihypertenseur vise à éviter les complications mécaniques de l'HTA, Il s'agit d'un traitement qui a pour rôle le contrôle des chiffres tensionnels à fin de prolonger la grossesse. Mais il doit se faire sous surveillance pour éviter la grande prématurité et de ne pas compromettre le pronostic maternel. [TRABELSI et al, 2005].

Dans le cas où la pression artérielle diastolique est de TAD > 100 mm Hg le traitement est administré par voie orale et si la TAD > 110 mm Hg il est administré par voie IV (intraveineuse). Les médicaments antihypertenseurs utilisés au cours de la grossesse sont : alpha méthyl Dopa : Aldomet, il est utilisé comme second choix en Europe, alors qu'elle reste parmi les premiers choix en Amérique du Nord [COOPER et al, 2006 ; PRYDE, et al, 1993 ; PODYMOW & AUGUST, 2008]. La méthylidopa ou le labétalol a été associé à une incidence plus faible d'événement maternel indésirable et fœtal [MOLVI et al, 2012]. Le méthylidopa et le labétalol sont les deux antihypertenseurs les plus utilisés dans le traitement de l'hypertension gestationnelle non grave. Il reste à dire que le traitement de premier choix utilise les b-bloquants, particulièrement le labétalol qui possède à la fois des propriétés alpha et bêta bloquantes périphériques (100 à 200 mg, 1 à 3 x/jour maximum). [COOPER, et al, 2006 ; PODYMOW & AUGUST, 2008], utilisé seul ou associé à l'hydralazine ou aux inhibiteurs calciques, ne modifie pas le débit utéroplacentaire [JOUPIILA & RASAMIN, 1993]. Actuellement, il est recommandé de combiner ces deux classes de médicaments. La nifédipine ou la nifédipine (Loxen 50LP) inhibiteur calcique est également utilisée en pratique lorsque le méthylidopa et/ou le labétalol (Trandate®) ne sont pas assez efficaces pour la maîtrise de la pression artérielle (Pa).

L'administration de l'Aspirine à faible dose à partir du 3ème mois de grossesse est indiquée, il permet de prévenir la récurrence par normalisation du rapport PGI2/TxA2. [TRABELSI et al, 2005]. Il a été montré que l'aspirine à faible dose (< 150 mg/jour) diminue légèrement l'incidence de pré-éclampsie, la prématurité ainsi que la mortalité périnatale [SOGC, 2008]. Des études (méta-analyses) semblent indiquer que l'aspirine serait plus efficace lorsqu'elle est débutée avant la seizième semaine de grossesse

[DULEY, et al, 2004 ; EBRASHY et al, 2005]. Par ailleurs, une étude randomisée contrôlée a montré que l'utilisation de l'aspirine au coucher diminuait de façon plus significative la tension artérielle qu'une prise le matin [DULEY L, et al, 2004].

Les bloqueurs du système rénine-angiotensine, largement utilisés dans la prise en charge de l'HTA, sont contre-indiqués au cours de la grossesse, du fait de leurs toxicité ils sont tératogènes et provoquent une atteinte irréversible de la fonction rénale fœtale [COOPER et al, 2006 ; PODYMOW & AUGUST, 2008].

Des études ont montré que le traitement antihypertenseurs, était associée à une incidence plus faible d'hypertension sévère, et qu'il n'était pas claire que cela était nocif en soi, en particulier lorsqu'il est associé à des craintes vis avis des thérapies qui pourrait nuire à la croissance du fœtus et augmenté la mortalité et la morbidité périnatale [ABALOS et al, 2014]. Le traitement antihypertenseur réduira de moitié le risque d'hypertension grave transitoire, mais sans effet sur les issues de grossesse maternelles ou périnatales [SOGC, 2008].

# Chapitre II

## *Matériels & Méthodes*

## I. Choix de la population

### I.1 POPULATION ETUDIEE

L'étude porte sur toutes femmes enceintes venant consulter au service de gynécologie obstétrique de l'Etablissement Hospitalier Spécialisé Mère-Enfant du Centre Hospitalo-universitaire de Tlemcen. L'obstétricien, par des méthodes appropriées de diagnostic, permet de préciser les critères d'inclusion: l'âge gestationnel, hypertension artérielle gestationnelle et grossesse normale sans complications. Le diagnostic de l'hypertension (HTA) au cours de la grossesse correspond à la découverte d'une pression artérielle systolique (PAS)  $\geq 140$  mm Hg et/ou pression artérielle diastolique (PAD)  $\geq 90$  mm Hg à au moins 2 reprises, mesurée au repos en position couchée ou en position assise [NHBPEP, 2000]. L'HTA gravidique est une HTA apparue après 20 semaines d'aménorrhée chez une femme jusque-là normo tendue. La pré-éclampsie ou Toxémie Gravidique est définie par l'association d'une HTA et une protéinurie ( $> 300$  mg / l ou 500 mg/24h) [NHBPEP, 2000].

Un interrogatoire minutieux est mené auprès de 45 femmes enceintes. Dans chaque dossier sont relevés les items suivants : l'âge maternel, la taille, le poids avant la grossesse, la parité et le terme de la grossesse. Toutes les personnes participant à ce protocole sont informées du but de ces recherches, et leur consentement écrit est demandé préalablement. Les populations sélectionnées se composent de :

- 25 parturientes normo tendues ( $\geq 18$  semaine de gestation à 34 semaines), exemptes de toute pathologie métabolique, sont considérées comme témoins.
- 20 parturientes atteintes d'une hypertension artérielle gravidique (HTA-G) sans aucunes autres pathologies associées, avant traitement, suivies sous traitement.

Toutes les femmes hypertendues sont traitées par des hypotenseurs : le méthildopamine « Aldomet® » 250 mg qui est un  $\alpha$  stimulant central et l'aspirine à 250 mg.

### I.2 Prélèvements sanguins :

Les prélèvements sanguins sont effectués par ponction de la veine du pli du coude à jeun. Le sang veineux prélevé est recueilli dans des tubes héparine. Les échantillons sont centrifugés à 3000 tr/min pendant 15 min à température ambiante, puis décanté à fin de récupérer le plasma en vue des différents dosages biochimiques (urée, créatinine, acide urique, albumine, protéines total, glycémie, TGO, TGP, cholestérol, triglycérides) chez les mères à HTA gravidique avant traitement et sous traitement et leurs témoins respectifs de la région de Tlemcen. Le dosage des paramètres étudiés est effectué au laboratoire de physiologie, physiopathologie, biochimie et de la nutrition (PPABIONUT).

### **I.3 Description des méthodes utilisées**

#### **I.3.1 Dosage du glucose**

Le dosage du glucose est réalisé par méthode enzymatique colorimétrique (Kit PROCHIMA). En présence de la glucose-oxydase, le glucose est oxydé en acide gluconique et peroxyde d'hydrogène. Ce dernier, en présence de la peroxydase et du phénol, oxyde un chromogène (4-aminoantipyrine) incolore en un colorant rouge à structure quinoneimine. L'absorption est mesurée à 505 nm et l'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration en glucose.

#### **I.3.2 Dosage de l'urée**

L'urée est dosée par une méthode enzymatique utilisant une uréase qui transforme l'urée en ions ammonium et carbonate. Les ions ammoniums forment ensuite avec le chlore et le salicylate un complexe coloré bleu-vert. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la quantité d'urée entrée en réaction et elle est mesurée à une longueur d'onde égale à 600 nm (Kit SERA PACK, MILES, MILAN, ITALIE).

#### **I.3.3 Dosage de la créatinine**

En milieu alcalin, la créatinine forme avec le picrate un complexe coloré en jaune orange. La vitesse de développement de la coloration est mesurée à une longueur d'onde égale à 500 nm (kit HUMAN).

#### **I.3.4 Dosage de l'acide urique**

Après élimination des protéines par un réactif de déprotéinisation, l'acide urique est dosé sur le surnageant par réduction d'un réactif phosphotungstique en milieu alcalinisé par le carbonate de sodium. L'intensité de la coloration bleue obtenue est mesurée entre 600-650 nm (kit HUMAN).

#### **I.3.5 Détermination d'albumine**

L'albumine est dosée par la méthode colorimétrique (Kit SPINREACT) sur le plasma (maternel et fœtal). L'albumine en présence de bromocrésol vert à un pH légèrement acide, produit un changement de couleur de l'indicateur du jaune vert au vert-bleue. L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de l'albumine dans l'échantillon. L'absorption est mesurée à 630 nm.

#### **I.3.6 Détermination des protéines totales**

La détermination des teneurs en protéines totales sur le sérum et sur le lysat placentaire est réalisée selon la méthode de LOWRY (LOWRY et al., 1951) utilisant le sérum albumine bovine comme standard (Sigma Chemical Company, St Louis, MO, USA).

#### I.4. Etude statistique

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Ecart type. La comparaison des moyennes entre femmes avec HTA-G avant et sous traitement et des femmes enceintes témoins est effectuée par le test ANOVA, analyse de variance. Cette analyse est complétée par le test « T » de TUKEY afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a,b) sont significativement différentes.

**Témoin vs AVT**  $P < 0,05$  est considérée significative ;  $++P < 0,01$  est considérée très significative ;  $+++P < 0,001$  est considérée hautement significative.

**AVT vs ST**  $P < 0,05$  est considérée significative ;  $$$P < 0,01$  est considérée très significative ;  $$$$P < 0,001$  est considérée hautement significative.

**ST vs Témoins**  $*P < 0,05$  est considérée significative ;  $**P < 0,01$  est considérée très significative ;  $***P$  est considérée hautement significative.

# Chapitre III

## ***Résultats & Interprétations***

### I. Caractéristiques de la population étudiée tableau (1)

|                                | Population Témoin    | Population HTA-G<br>Avant traitement | Population HTA-G<br>Sous traitement |
|--------------------------------|----------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| Nombre                         | 25                   | 20                                   | 20                                  |
| Age (ans)                      | 27 ± 1               | 29 ± 2                               | 29 ± 2                              |
| Poids (kg)                     | 61 ± 2               | 58 ± 3                               | 58 ± 3                              |
| Taille (cm)                    | 159 ± 5              | 157 ± 6                              | 157 ± 6                             |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> )       | 24,30 ± 1,30         | 24,93 ± 1,40                         | 24,93 ± 1,40                        |
| Parité                         | 3                    | 3                                    | 3                                   |
| PAS (mm Hg)                    | 110 ± 2 <sup>b</sup> | 160 ± 5 <sup>a</sup>                 | 120 ± 5 <sup>b</sup>                |
| PAD (mm Hg)                    | 80 ± 3 <sup>b</sup>  | 110 ± 5 <sup>a</sup>                 | 80 ± 5 <sup>b</sup>                 |
| Age gestationnel<br>(semaines) | [18 – 34]            | [18 – 34]                            | [18 – 34]                           |

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. La comparaison des moyennes entre femmes avec HTA-G avant et sous traitement et des femmes enceintes témoins est effectuée par le test ANOVA, analyse de variance. Cette analyse est complétée par le test « T » de TUKEY afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a,b) sont significativement différentes.

Les caractéristiques de la population étudiée sont représentées dans le Tableau 1

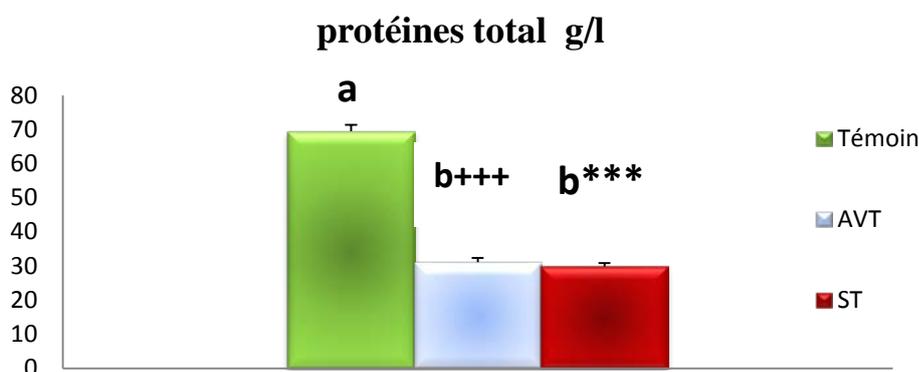
Les résultats obtenus montrent qu'il n'existe aucune différence significative concernant l'âge, la taille, l'indice de masse corporelle, l'âge gestationnel et la parité entre les femmes enceintes avec HTA gravidique et les femmes témoins. Par contre, la pression artérielle aussi bien

diastolique que systolique est significativement augmentée chez les femmes enceintes avec HTA gravidique avant instauration du traitement comparées aux témoins. La pression artérielle se normalise pendant le traitement chez les femmes avec HTA gravidique et est comparable à celle des témoins.

## II. Etude biochimique

### II.1 Teneurs plasmatiques en protéines totales chez les femmes enceintes avec HTA gravidique avant et sous traitement et des femmes enceintes témoins (Figure 3 ; et Tableau A1 en annexe).

Les teneurs plasmatiques en protéines totales sont diminuées de manière hautement significative ( $p < 0.001$ ) chez les femmes avec HTA-G avant et sous traitement comparées aux témoins. Aucune différence n'est observée entre les femmes avec HTA-G avant et sous traitement



**Figure 3 :** Teneurs plasmatiques en Protéines Totales chez les femmes enceintes avec HTA gravidique avant et sous traitement et des femmes enceintes témoins.

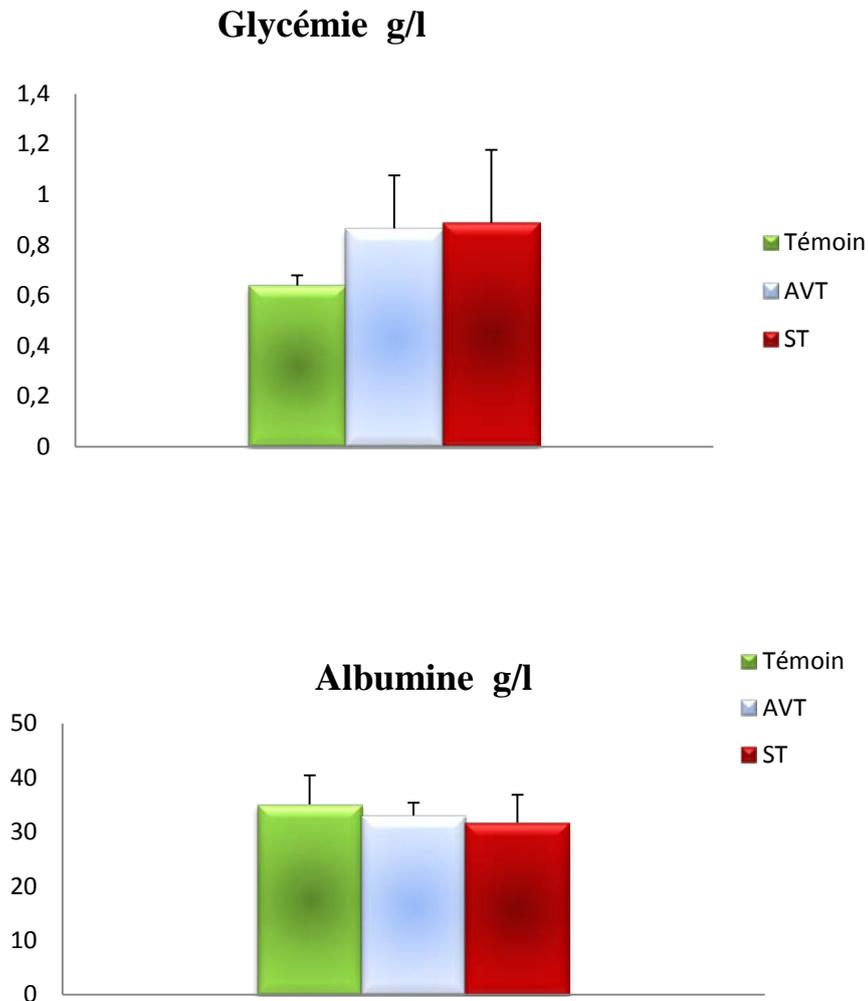
Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Ecart type. La comparaison des moyennes entre femmes avec HTA-G avant et sous traitement et des femmes enceintes témoins est effectuée par le test ANOVA, analyse de variance. Cette analyse est complétée par le test « T » de TUKEY afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a,b) sont significativement différentes.

**Témoin vs AVT**  $P < 0,05$  est considérée significative ;  $++P < 0,01$  est considérée très significative ;  $+++P < 0,001$  est considérée hautement significative.

**ST vs Témoins**  $*P < 0,05$  est considérée significative ;  $**P < 0,01$  est considérée très significative ;  $***P$  est considérée hautement significative.

**II.2 Teneurs plasmatiques en albumine et glucose chez les femmes enceintes avec HTA gravidique avant et sous traitement et des femmes enceintes témoins (Figure 4 et Tableau A 1 en annexe).**

Les teneurs plasmatiques en glucose et en albumine ne montrent aucune différence significative entre les trois groupes de femmes enceintes étudiées.



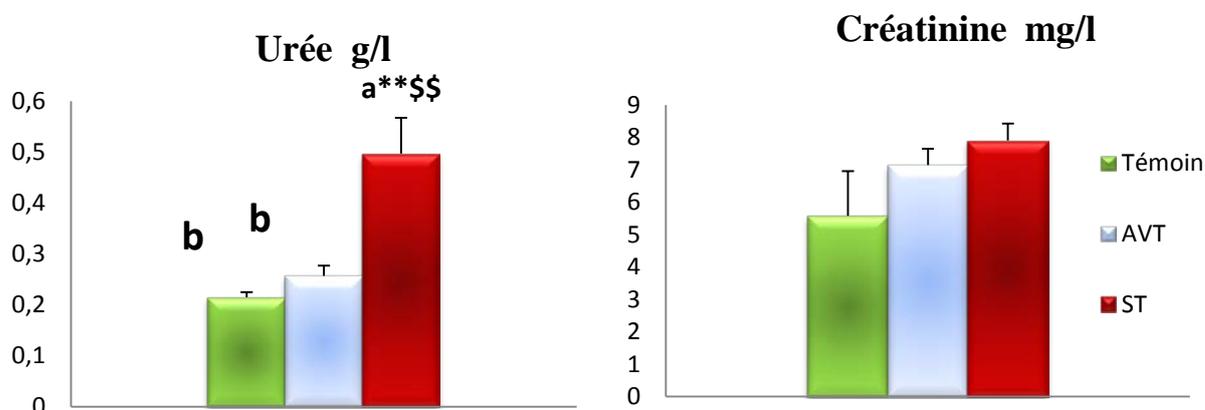
**Figure 4 :** teneurs plasmatiques en Albumine et Glucose chez les femmes enceintes avec HTA gravidique avant et sous traitement et des femmes enceintes témoins.

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Ecart type. La comparaison des moyennes entre femmes avec HTA-G avant et sous traitement et des femmes enceintes témoins est effectuée par le test ANOVA, analyse de variance. Cette analyse est complétée par le test « T » de TUKEY afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a,b) sont significativement différentes.

### II.3 Teneurs plasmatiques en urée et créatinine chez les femmes enceintes avec HTA gravidique avant et sous traitement et des femmes enceintes témoins (Figure 5 et Tableau A 1 en annexe).

Les teneurs plasmatiques en urée (exprimée en g/L) sont augmentées de manière très significative ( $p < 0.01$ ) chez les femmes avec HTA-G sous traitement comparées aux témoins et en femmes à HTA – G avant traitement. Aucune différence n'est observée entre les femmes avec HTA-G avant traitement et témoins.

Les teneurs plasmatiques en créatinine (exprimée en mg/L) ne montrent aucune différence significative entre les trois groupes de femmes enceintes étudiées.



**Figure 5 :** Teneurs plasmatiques en Urée et Créatinine chez les femmes enceintes avec HTA gravidique avant et sous traitement et des femmes enceintes témoins

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Ecart type. La comparaison des moyennes entre femmes avec HTA-G avant et sous traitement et des femmes enceintes témoins est effectuée par le test ANOVA, analyse de variance. Cette analyse est complétée par le test « T » de TUKEY afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a,b) sont significativement différentes.

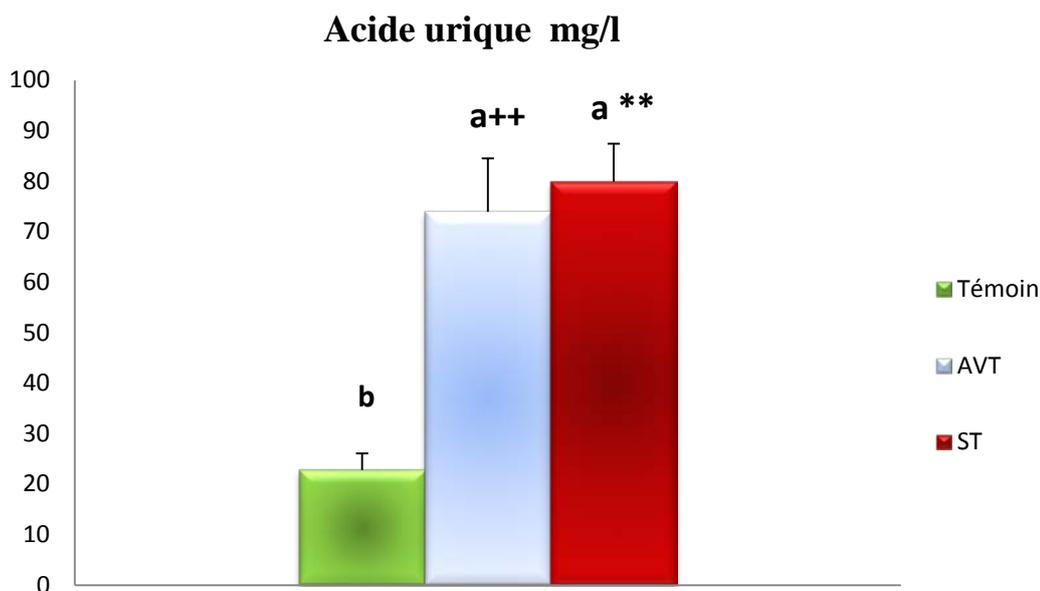
**Témoin vs AVT**  $P < 0,05$  est considérée significative ;  $++P < 0,01$  est considérée très significative ;  $+++P < 0.001$  est considérée hautement significative.

**AVT vs ST**  $P < 0,05$  est considérée significative ;  $$$P < 0,01$  est considérée très significative ;  $$$$P < 0.001$  est considérées hautement significative.

**ST vs Témoins**  $*P < 0.05$  est considérée significative ;  $**P < 0.01$  est considérée très significative ;  $***P$  est considérée hautement significative.

#### II.4 Teneurs plasmatiques en acide urique chez les femmes enceintes avec HTA gravidique avant et sous traitement et des femmes enceintes témoins (Figure 6 et Tableau A1 en annexe).

Les teneurs plasmatiques en acide urique (exprimé en mg/L) sont augmentées de manière très significative ( $p < 0,01$ ) chez les femmes avec HTA-G avant et sous traitement comparées aux témoins. Aucune différence n'est observée entre les femmes avec HTA-G avant et sous traitement.



**Figure 6 :** Teneurs plasmatiques en Acide Urique chez les femmes enceintes avec HTA gravidique avant et sous traitement et des femmes enceintes témoins

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Ecart type. La comparaison des moyennes entre femmes avec HTA-G avant et sous traitement et des femmes enceintes témoins est effectuée par le test ANOVA, analyse de variance. Cette analyse est complétée par le test « T » de TUKEY afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a,b) sont significativement différentes.

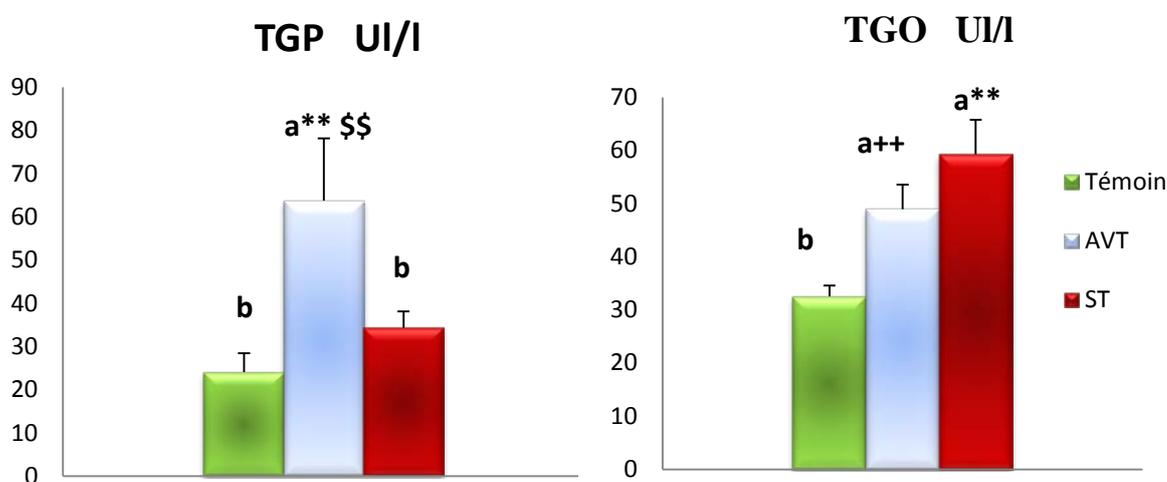
**Témoin vs AVT**  $P < 0,05$  est considérée significative ;  $++P < 0,01$  est considérée très significative ;  $+++P < 0,001$  est considérée hautement significative.

**ST vs Témoins**  $*P < 0,05$  est considérée significative ;  $**P < 0,01$  est considérée très significative ;  $***P$  est considérée hautement significative.

## II.5 Activités des transaminases (TGO – TGP) chez les femmes enceintes avec HTA gravidique avant et sous traitement et des femmes enceintes témoins. (Figure 7 et Tableau A1 en annexe).

Une augmentation très significative ( $p < 0.01$ ) de l'activité des transaminases TGO chez les femmes avec HTA-G avant et sous traitement est observée, comparées aux témoins. Aucune différence n'est observée entre les femmes avec HTA-G avant et sous traitement.

L'activité des transaminases TGP est augmentée de manière très significative ( $p < 0.001$ ) chez les femmes avec HTA-G avant traitement comparées aux femmes à HTA-G sous traitement et femmes témoins. De plus, on ne note aucune différence significative chez les femmes avec HTA-G sous traitement et les femmes témoins.



**Figure 7 :** Activités des transaminases (TGO – TGP) chez les femmes enceintes avec HTA gravidique avant et sous traitement et des femmes enceintes témoins.

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Ecart type. La comparaison des moyennes entre femmes avec HTA-G avant et sous traitement et des femmes enceintes témoins est effectuée par le test ANOVA, analyse de variance. Cette analyse est complétée par le test « T » de TUKEY afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a,b) sont significativement différentes.

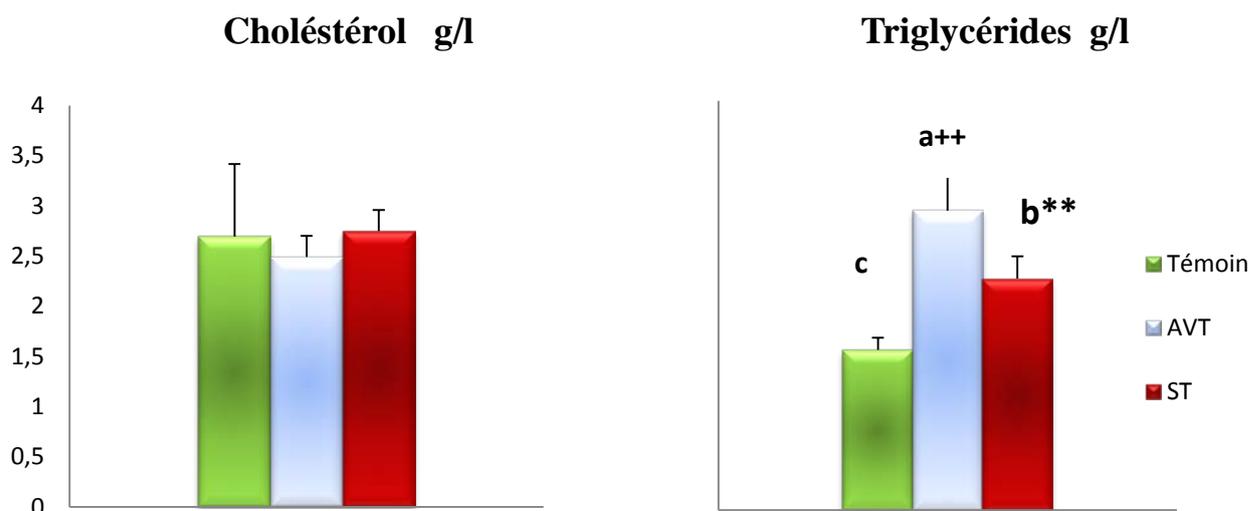
**Témoin vs AVT**  $P < 0,05$  est considérée significative ;  $++P < 0,01$  est considérée très significative ;  $+++P < 0,001$  est considérée hautement significative.

**AVT vs ST**  $P < 0,05$  est considérée significative ;  $$$P < 0,01$  est considérée très significative ;  $$$$P < 0,001$  est considérées hautement significative.

**ST vs Témoins**  $*P < 0,05$  est considérée significative ;  $**P < 0,01$  est considérée très significative ;  $***P$  est considérée hautement significative.

## II.6 Teneurs plasmatiques en Cholestérol et Triglycérides chez les femmes enceintes avec HTA gravidique avant et sous traitement et des femmes enceintes témoins. (Figure 8 et Tableau A1 en annexe).

Les teneurs plasmatiques en Cholestérol ne présentent aucune différence significative entre les trois populations étudiées. Cependant, les valeurs des triglycérides montrent une augmentation très significative ( $p < 0.01$ ) chez les femmes avec HTA-G avant et sous traitement comparées aux témoins. Aucune différence des taux de triglycérides n'est notée entre femmes avec HTA-G avant et sous traitement.



**Figure 8 :** Teneurs plasmatiques en Cholestérol et Triglycérides chez les femmes enceintes avec HTA gravidique avant et sous traitement et des femmes enceintes témoins.

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Ecart type. La comparaison des moyennes entre femmes avec HTA-G avant et sous traitement et des femmes enceintes témoins est effectuée par le test ANOVA, analyse de variance. Cette analyse est complétée par le test « T » de TUKEY afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a,b) sont significativement différentes.

**Témoin vs AVT**  $P < 0,05$  est considérée significative ;  $++P < 0,01$  est considérée très significative ;  $+++P < 0.001$  est considérée hautement significative.

**ST vs Témoins**  $*P < 0.05$  est considérée significative ;  $**P < 0.01$  est considérée très significative ;  $***P$  est considérée hautement significative.

# Chapitre IV

## ***Discussion***

Notre étude est réalisée dans un centre de référence (service de gynécologie obstétrique de l'Établissement Hospitalier Spécialisé Mère-Enfant du Centre Hospitalo-universitaire de Tlemcen) au niveau du service des grossesses à risques. Dans un cas comme la pré-éclampsie, où le nombre de témoins disponibles est beaucoup plus important que le nombre de cas possibles, il est facile de recruter les témoins supplémentaires pour augmenter la puissance sans alourdir le processus. Le recrutement s'est fait selon une méthodologie correcte puisque le lieu de recrutement, la période dans le temps et le lieu des différents examens ont été rigoureusement les mêmes pour les patientes avec hypertension gravidique et les témoins. L'effectif de l'échantillon est de 20 femmes venant consulter pour des troubles de la tension artérielle (18-34 semaines de gestation) comparées à 25 femmes témoins (18-34 semaines de gestation) exemptes de toute pathologie métabolique. Les deux groupes de femmes enceintes, appartiennent à la même tranche d'âge, et ont un indice de masse corporelle (IMC) similaire. L'âge des parturientes compris entre 20 et 30 ans constitue pour certains auteurs un facteur de mauvais pronostic fœtal. Cette tranche d'âge est prépondérante dans notre population et 50% des complications sont relevées chez les femmes appartenant à ce groupe [DUCKITT & HARRINGTON, 2005 ; REDDY et al, 2007].

L'hypertension artérielle pendant la grossesse est caractérisée selon *NHBPEP (2000)* par des chiffres tensionnels supérieurs ou égaux à 140 mm Hg pour la systolique et/ou 90 mm Hg pour la diastolique, à deux reprises à 2 heures d'intervalle. Elle complique 10 à 15 % des grossesses et s'associe à une protéinurie significative (supérieure à 0,3 g/24 h) dans 1 à 3 % des grossesses, définissant ainsi la pré-éclampsie [SIBAI, 2004].

Notre travail vise à mettre en évidence les variations de quelques paramètres biochimiques chez les femmes avec HTA-G avant et sous traitement comparées aux femmes témoins qui ne présentent aucune pathologie.

Notre travail traite les modifications métaboliques associées à l'HTA gravidique. Cette dernière est une importante complication médicale de la grossesse caractérisée par une hypertension, une baisse de la filtration glomérulaire (FG), et une protéinurie. La grossesse humaine normale est caractérisée par une hyperfiltration glomérulaire marquée, qui dépasse de 40% à 60% les taux normaux hors grossesse [CHAPMAN et al, 1998].

Au premier lieu, l'instauration du traitement antihypertenseur (Aldomet®) chez les femmes enceintes avec HTA G a permis de diminuer significativement les chiffres tensionnels de la pression artérielle diastolique et systolique, celle revient aux chiffres des femmes témoins. Plusieurs travaux (Essai **CHIPS**) ont fourni des preuves que le traitement

antihypertenseur (étude comparative entre le labétalol et le méthyl dopa) de l'hypertension non sévère pendant la grossesse est bénéfique pour la mère, sans risque périnatal associé. Certains auteurs ont montré une association entre une diminution de la pression artérielle (secondaire à un traitement) et un risque de faible poids à la naissance [SOGC, 2008]. Ces derniers étaient probablement plus efficaces pour réduire la tension artérielle aux cours de la grossesse. Hors les données concernant le rôle des médicaments aux cours de la grossesse concernent l'HTA légère à modéré est controversée.

Par ailleurs, *PLOUIN et al (1988)* ont montré que le bêta bloquant maternel avec le labétalol est sans risque pour le fœtus et le nouveau-né comparé au méthyl dopa, marqué par la mort in utérine chez 4 femmes traitées par ce dernier. La mort néonatale du premier jour s'est produite dans le groupe traité par le labétalol, avec présence d'un poids moyen à la naissance avec une proportion des naissances prématurées semblable dans les deux groupes. [PLOUIN et al ; 1988].

Nous avons estimé nécessaire d'explorer la fonction rénale de nos femmes à HTA gravidique étudiées. Les résultats obtenus ont révélés des teneurs plasmatiques en acide urique augmentées de manière très significative chez les femmes enceintes à HTA-G avant et sous traitement comparées aux témoins. Ces résultats sont en accord avec ceux de *GOODALL et al, (2013)* qui expliquent cette hyper uricémie comme une manifestation du syndrome d'insulinorésistance observé au cours du pré éclampsie. L'élévation plasmatique de l'acide urique est due non seulement à une diminution de l'excrétion rénale d'urate qui est fréquemment retrouvée chez les patientes souffrant d'HTA-G [KANG et al, 2004] mais aussi à une possible augmentation de la production des lactates par le placenta ischémique [MANY et al, 2000]. Ces lactates réduiraient la clairance de l'acide urique par compétition au niveau de la sécrétion où par intervention des relations existant entre la réabsorption tubulaire du sodium et celle de l'acide urique, qui sont liées : la déplétion sodée augmente la réabsorption du sodium et de l'acide urique [KAJAA et al, 1995]. Par ailleurs, nous avons constaté que le traitement n'améliorait pas ce paramètre.

Il est de même pour les teneurs en urée qui sont augmentées de manière très significative chez les femmes enceintes à HTA-G sous traitement comparées aux femmes à HTA-G avant traitement et les témoins. L'élévation plasmatique de l'urée sanguine chez notre population de femmes hypertendues est retrouvée aussi dans une étude de *LAFAYETTE (2005) et LOUKIDI (2010)*. Ces résultats vont dans le sens d'un dysfonctionnement rénal associé à l'hypertension artérielle sévère. Néanmoins, *FRIDMAN et al. (1991)* font ressortir le concept que la mesure de l'urée n'est pas le meilleur examen pour détecter les altérations de

la fonction rénale, car ce paramètre est influencé non seulement par la fonction rénale, mais aussi par des troubles extra-rénaux, telles qu'une déshydratation, une hypo volémie ou une absorption importante de protéines.

*WEISZ et al. (2005)* ont montré que cette l'augmentation de l'urée est due à des altérations de la filtration glomérulaire chez les patientes hypertendues notamment les pré-éclamptiques, ainsi avec ceux de *PAULA et al. (2008)* qui ont montré que les taux élevés en urée et en créatinine chez les femmes enceintes hypertendues étaient associés à une protéinurie et à une pression diastolique élevée. Les valeurs normales de ces composants azotés sont diminuées au cours de la grossesse.

Les teneurs en créatinine ne montrent aucune différence significative entre les trois groupes de femmes enceintes étudiées. Nos résultats ne sont pas en accord avec ceux de *BRETELLE et al(2004)* qui montrent que l'élévation de la créatinine peut correspondre à une altération de la fonction rénale traduisant le retentissement rénal de la pré-éclampsie. Toute élévation au cours de la grossesse doit faire craindre l'existence d'une pathologie sous-jacente.

Les modifications lipidiques observées au cours de la grossesse sont complexes. Une hyperlipidémie globale existe au cours de la grossesse normale. Les concentrations en cholestérol total, triglycérides, sont augmentées [*MAZURKIEWICK et al, 1994*].

Des anomalies métaboliques sévères coexistent chez la femme avec HTA-G. Le plus souvent elles constituent une accentuation des modifications métaboliques usuelles de la grossesse [*ZIAEI et al, 2006*].

Les troubles lipidiques d'HTA-G sont semblables à celles de l'athérosclérose. De ce fait, *ZEIHER et al. (1991)* montrent que le dysfonctionnement endothélial est justement le résultat de ces anomalies.

Le cholestérol est un paramètre de base du bilan lipidique [*LENOIR-GOSSELIN & GROSSO, 2000*]. Le cholestérol est le précurseur des acides biliaires, des hormones stéroïdes, et de la vitamine D. C'est un composant essentiel des membranes cellulaires dans lesquelles il joue un rôle important sur la fluidité, la stabilité et la perméabilité. Un quart environ du cholestérol de l'organisme provient de l'alimentation et trois quarts sont synthétisés par le foie, l'intestin et les glandes corticosurrénales [*NCEP, 2002*].

Le dosage du cholestérol ne montre aucune différence significative entre les trois populations étudiées.

Les triglycérides font partie des graisses de l'organisme, rapidement métabolisables pour fournir de l'énergie. Les triglycérides constituent la majeure partie des lipides alimentaires et des lipides de l'organisme stockés dans le tissu adipeux. On les trouve également dans le sang,

où ils sont associés à des protéines spécifiques. L'évaluation du taux des triglycérides importante pour apprécier un potentiel du risque athérogène avec atteinte cardiovasculaire mais aussi en raison du risque thrombogène (formation de caillots) [Bince et al, 2009].

Nos résultats montrent que les femmes à HTA-G avant et sous traitement présentent un taux de triglycérides augmentés de manière très significative comparés à leurs témoins respectifs ces résultats sont en accord avec les résultats de *RAY et al, (2006)* qui montrent l'existence d'une association positive entre taux élevés de TG maternelle et le risque de pré-éclampsie. Étant donné que l'hypertriglycéridémie maternelle est une caractéristique commune du syndrome métabolique.

L'apparition de l'HTA au cours de la grossesse s'accompagne d'une altération du métabolisme des lipides, entraînant des troubles responsables de l'ischémie utéro-placentaire dans la pré-éclampsie, qui influencent négativement le bon déroulement de la grossesse [ZIAEI et al, 2006; CEKMEN et al, 2003; LEFEVRE et al, 1997]. Les femmes enceintes avec dyslipidémie ont tendance à développer une pré-éclampsie pendant la grossesse. Par conséquent, le développement de la pré-éclampsie peut être un «marqueur» de la maladie cardiovasculaire ou métabolique [DEMIRCI et al, 2011].

La glycémie correspond au dosage du taux de sucre dans le sang, nos résultats ne présente aucune différence significative chez les trois groupes de femmes enceintes. Ces résultats sont comparables à ceux d'*O'SULLIVAN et al. (2006)* qui montrent des teneurs plasmatiques en glucose chez les femmes pré éclamptiques est égale à celui de témoins.

L'exploration de la fonction hépatique, montre des taux en transaminases (ASAT, ALAT) l'aspartateaminotrasférase et l'alanine aminotrasférase, augmentés de manière très significative chez les femmes avec HTA-G avant et sous traitement comparées aux femmes témoins. Ces résultats sont en accord avec *NIH, 2000*. Les aminotransférases élevées surviennent chez 10% des cas graves de pré éclampsie. La pré-éclampsie peut apparaitre dès le deuxième trimestre. L'atteinte du foie est principalement observée au troisième trimestre *ROLFES, 1986*. L'activité plasmatique des aminotransférases en particulier de l'alanine aminotrasférase (ALAT) reste habituellement dans les limites des valeurs normales établies en dehors de la grossesse. Une élévation de cette activité chez une femme enceinte doit donc être considérées comme pathologique [HARRIS et al, 1989].

Les teneurs plasmatiques en protéines totales sont diminuées de manière hautement significative chez les femmes avec HTA-G avant et sous traitement comparées aux femmes

témoins. Nos résultats sont en accord avec *BACQ et al, 1996*. Les concentrations sériques des protéides totaux diminuent progressivement au cours de la grossesse du fait de l'hémodilution [*LAFAYETTE, 2005*]. L'hyper filtration associée à la grossesse semble résulter principalement de la dépression de la pression oncotique plasmatique dans les capillaires glomérulaires, qui peut être attribuée à l'hémodilution induite par l'hyper volémie laquelle abaisse la concentration protéique du plasma entrant dans la microcirculation glomérulaire, et à l'augmentation du débit sanguin rénal.

Concernons les taux d'albumine aucune différence significative n'est remarqué dans les trois groupes étudiés. Ces résultats sont contraires aux résultats de *WHITTAKER & LINDTHE, 1993*. Une découverte systématique d'hypo albuminémie pendant la grossesse a été attribuée à une combinaison d'hyper volémie (hémodilution) et de métabolisme protéique altéré. La concentration en albumine de plasma était nettement déprimée chez les femmes enceintes normales et avec la pré éclampsie *LAFAYETTE et al (1998)*.

En ce qui concerne le traitement, ce dernier n'a ramené aucune amélioration qu'en a la fonction rénale, hépatique et au métabolisme des lipides et protéiques.

Un suivi rigoureux de la femme enceinte doit être instauré, car malgré la baisse de la pression artérielle par les médicaments, aussi bien le métabolisme lipidique et protéique, ainsi que la fonction rénale et hépatique restent perturbés et nécessitent une prise en charge pendant et après l'accouchement.

# ***Conclusion***

## Conclusion

Les désordres hypertensifs de la grossesse s'articulent autour de deux symptômes principaux hypertension et protéinurie.

La grossesse est une situation métabolique dans laquelle tous les systèmes de l'organisme maternel s'adaptent aux modifications pour assurer une croissance et un métabolisme adapté au fœtus, ces modifications physiologiques sont perturbées chez la femme enceinte hypertendue.

Les résultats présentés dans notre mémoire de master, ont mis en relief un ensemble de modifications métabolique associé à l'hypertension au cours de grossesse, où on a noté une augmentation de l'urée, TGO, TGP, acide urique, triglycérides et diminution des protéines totales et aucune différence de créatinine, glycémie, cholestérol, albumine chez les femmes enceintes hypertendues comparées à leurs témoins.

Notre travail confirme la gravité de l'association HTA et grossesse. Si l'état maternel et/ou fœtal est jugé grave, le seul traitement est l'interruption de la grossesse. Dès l'apparition des premiers symptômes de cette pathologie, il faut dépister le risque de complication maternelle et fœtale devant une évolution imprévisible par une prise en charge méthodique, dont le but est de prévenir les effets néfastes des dommages aussi bien chez les mères que chez leurs fœtus.

Pour diminuer se risque il faut:

- en amont qu'un traitement efficace universel doit être débuté, bien avant l'émergence de la maladie clinique. La prise en charge pour réduire le risque maternel est bien établie
- Une prise en charge rigoureuse de la femme enceinte est préconisée avant que n'apparaissent les signes cliniques de l'hypertension, et cela dès le premier trimestre de la grossesse afin de réduire, non seulement, la prévalence des maladies cardiovasculaires, mais aussi d'éventuelles altérations du métabolisme des lipides chez le fœtus.
- L'amélioration de l'alimentation maternelle et infantile nécessite des stratégies multiples, avec des interventions visant divers points importants au cours du cycle de la vie. Il est essentiel d'assurer une diète adéquate avant la grossesse, pendant la grossesse, l'allaitement et la prime enfance.

# ***Références Bibliographiques***

## Références bibliographiques

1. **ABALOS E, DULEY L, STEYN DW (2014).** Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.*2: CD002252
2. **ABENGA J.N., ANOSA V.O. (2005).** Serum total proteins and creatinine levels in experimental Gambian trypanosomiasis of vervet monkeys. *Afr. J. Biotech.*, 4 : 187-190.
3. **ADAH M.I., OTESILE E.B., JOSHUA R.A. (1992).**Changes in levels of transaminases in goats experimentally infected with *Trypanosoma congolense*. *Rev Elev. Méd. Vét. Pays trop.*, 45 : 284-286.
4. **BACQ Y, ZARKA O, BRECHOT J-F, MARIOTTE N, VOL S, TICHET J, et al.1996** Liver Function tests in normal pregnancy: a prospective study of 103 pregnant women and 103 matched controls. *Hepatology*; 23: 1030-1034.
5. **BAYHAN G, KOCYIGIT Y, ATAMER A, ATAMER Y, AKKUS Z (2005).**Potential atherogenic roles of lipids, lipoprotein (a) and lipid peroxidation in preeclampsia. *Hypertension.*21 : 1 – 6.
6. **BEAUFILS M (2007)** Hypertension de la grossesse. *Conc Med.* 129: 11 – 13
7. **BEAUFILS M (2010).** Hypertensions de la grossesse. *Néphrologie & Thérapeutique.* Volume 6, Issue 3, Pages 200-214.
8. **BERG CJ, ATRASH HK , KOONIM LM. et al. 1996.**Pregnancy related mortality in the US 1987-1990. *ObstetGynecol.*; 88: 161-167.
9. **BINCE I, LIORCA N, GIRARD F (2009).** Les triglycérides p02.
10. **BOULANGER H, FLAMANT M. (2007)**New insights in the pathophysiology of preeclampsia and potential therapeutic implications. *NephrolTher* Dec; 3(7):437-48.*Epub* 2007 Aug 29.,
11. **BRETELLE F, SABATIER F, SHOJAI R, AGOSTINI A, DIGNAT-GEORGE F AND BLANC B ET AL (2004).** Avancées dans la physiopathologie de la prééclampsie: place de la réponse inflammatoire, *GynecolObstetFertil* 32, pp. 482-489.
12. **CATHERINE (2009).** Acide urique: le dosage en questions *Viot* le 03 novembre.
13. **CEKMEN M, ERBAGCI A, BALAT A, DUMAN C, MARAL R, ERGEN K, OZDEM M, BALAT O, KUSKAY S (2003).** Plasma lipid and lipoprotein concentrations in pregnancy induced hypertension. *ClinBiochem.*36 :575-578.
14. **CETIN I, ALVINO G, CARDELLICCHIO M(2009).** Long chain fatty acids and dietary fats in fetal nutrition. *J Physiol*;587(Pt 14):3441-51.
15. **CHAPMAN AB, ABRAHAM WT, ZAMUDIO S, COFFIN C, MEROUANI A, YOUNG D, JOHNSON A, OSORIO F, GOLDBERG C, MOORE LG, DAHMS T,**

- SCHRIER RW (1998)**. Temporal relationships between hormonal and hemodynamic changes in early human pregnancy. *Kidney Int.* 54: 2056 – 2063
16. **CHRISTINE CUGNET-ANCEAU, MYRIAM MORET, PHILIPPE MOULIN 2012**. Conduite à tenir devant une hypertriglycémie. *La Revue du Praticien* octobre; vol 61.
17. **COOPER WO, HERNANDEZ-DIAZ S, ARBOGAST PG, et al.** Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006;354: 2443-51.
18. **COUTURE G., MILOT A 2002**,Hypertension artérielle et grossesse. In société Québécoise d'hypertension artérielle. *Guide thérapeutique. 2ème édition Janvier 97-120.*
19. **DA SILVA A.S., WOLKMER P., COSTA M.M., TONIN A.A., EILERS T.L., GRESSLER L.T., OTTO M.A., ZANETTE R.A., SANTURIO J.M., LOPES S.T.A., MONTEIRO S.G. (2010)**.Biochemical changes in cats infectedwithTrypanosomaevansi. *Vet. Parasitol., 171 : 48-52.*
20. **DEMIRCI O, TUGRUL AS, DOLGUN N, SÖZEN H, EREN S (2011)**. Serum lipids level assessed in early pregnancy and risk of pre-eclampsia 1427-32
21. **DUCKITT K & HARRINGTON D (2005)**. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ.*330 : 565 – 567.
22. **DULEY L, HENDERSON-SMART DJ, KNIGHT M et coll.** antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *cochrane Database Syst rev* 2004: cD004659.
23. **EBRASHY A, IBRAHIM M, MARZOOK A et al 2005**. Usefulness of aspirin therapy in high-risk pregnant women with abnormal uterine artery Doppler ultrasound at 14-16 weeks pregnancy: randomized controlled clinical trial. *croat med J*; 46: 826-31.
24. **ECKERSALL P.D. (2008)**. Proteins, proteomics and the dysproteinemias. In KANEKO J.J, HARVEY J.W, BRUSS M.L. *Clinical biochemistry of domestic animals*,6th ed., San Diego, pp117-156.
25. **EDOUARD LECARPENTIER,** Thierry Fournier, Jean Guibourdenche, VassilisTsatsaris Physiopathologie de la pré-éclampsie *Presse Med.*(2016) 45(7-8 Pt 1):631-7
26. **EL UGWUJA et al.(2016)**. Comparison of Serum Calcium and Magnesium between preeclamptic and normotensive pregnant Nigerian Women in Abakaliki, Nigeria: *Annals of Medical & Health Sciences Research.* 6(1): 33-37

27. **EMET T,USTÜNER I,GÜVEN SG,BALIK G,URAL UM,TEKIN YB,SENTÜRK S,SAHIN FK,AVŞAR AF (2013).**Plasma lipids and lipoproteins during pregnancy and related pregnancy outcomes. *Obstetrics and Gynecology*. 74: 215-222.
28. **ERIC BRUCKERT.** Les hypertriglycémies : 10 questions pratiques. Médecine Clinique endocrinologie&diabètejanvier2013 ;vol 62 : 45-50.
29. **FRIEDMAN SA, TAYLOR RN, ROBERTS JM (1991).**Pathophysiologie of preeclampsia. *ClinPerinatol*.18 : 661 – 682.
30. **GOODALL BL, ROBINSON AM, BROSSEAU CL (2013).** Electrochemical-surface enhanced Raman spectroscopy (E-SERS) of uric acid: a potential rapid diagnostic method for early preeclampsia detection: p42596c..
31. **HARRIS GJ AL-JURI AS, YUH WTC, ABU YOUSEF MM (1989).** intrahepatic pregnancy. à unique opportunity for evaluation whit sonography. computed tomography and magnetic resonance imaging JAMA; 261:902-4
32. **HERRERA E, AMUSQUIVAR E.** Lipid metabolism in the fetus and the newborn. *Diabetes Metab Res Rev* 2000;16(3): 202-10.
33. **HERRERA E.** Metabolic changes in diabetic pregnancy. *Diabetology of Pregnancy* 2005;17:34-45.
34. **HILALI M., ABDEL-GAWAD A., NASSAR A., ABDEL-WAHAB A. (2006).** Hematological and biochemical changes in water buffalo calves (*Bubalus bubalis*) infected with *Trypanosoma evansi*. *Vet. Parasitol.*, 139 : 237-243.
35. **JAIN S, SHARMA P, KULSHRESHTHA S, MOHAN G, SINGH S.** Le rôle du calcium, du magnésium et du zinc dans la pre-eclampsie. *Biol Trace Elem Res*.2010; 133 : 162-70.
36. **JOUPPILA P. RASAMIN J.** Effect of labetalol infusion ou uterine and foetal hemodynamics and fetalcardiacfunction. *Eur J ObstetGynecolReprodBiol*1993 ; 51 : 111-7
37. **KA AJA R, TIKKANEN MJ, VIINIKKA L (1995).** Serum lipoproteins, insulin and urinary prostanoid metabolites in normal and hypertensive pregnant women. *Obstet. Gynecol*. 85: 353 – 356.
38. **KANG DH, FINCH J, NAKAGAWA T, KARUMANCHIC SA, KENELLIS J, GRANGER J, JOHNSON RJ (2004).** Uric acid, endothelial dysfunction, and preeclampsia: searching for a pathogenetic link. *J Hyperten*. 22 : 229 – 235.
39. **KARUMANCHI, SHARON E. MAYNARD, ISAAC E. STILLMAN, FRANKLIN H. EPSTEIN, and VIKAS P. SUKHATME (2005).**Preeclampsia: A renal perspective. *Kidney International*, Vol. 67, pp. 2101–2113

40. **KHAN, WOJDYLA D, SA\T L, GULMEZOGLU A (2006).**WHO analysis of cause maternaideatch. A systematic review. *Lancet*. 367:1066-1074.
41. **LAFAYETTE R. (2005).** The kidney in pre-eclampsia. *Kidney international*.67 : 1194 – 1203.
42. **LAFAYETTE, M. DRUZIN, R. SIBLEY, et al (1998).**Nature of glomerular dysfunction in pre-eclampsia*KidneyInt*, 54, pp. 1240-1249
43. **LEBANE D, AIT OUYAHIA B, VERT P, BREART G (2005).** Programme National Périnatalité, Programme triennal 2006 – 2009. Ministère de la santé de la population et de la réforme hospitalière, Alger.
44. **LEFERVRE G, BERKANE N, UZAN S, ETIENNE J (1997).**Preeclampsia et radicaux libres oxygénés. *Annale de biologieclinique*.55 : 443 – 450.
45. **LELIA DULEY, SHIREEN MEHER, LEANNE JONES(2013).** Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy First published: 31 July
46. **LI NC, LEE A, WHITMER R, KIVIPELTO M, LAWLER E (2004).** Hypertension artérielle. *Hypertension*. 43: 10 – 17.
47. **LINDHEIMER MD, SIBAI BM (2006).**Antioxydant supplementation in preeclampsia. *Lancet*; 367(9517):1119–20.
48. **LIPSTEIN H, LEE CC, CRUPI RS (2003).** A current concept of eclampsia. *Hypertens pregnancy*. 21: 223 –226
49. **LOUKIDI-BOUCHNAK KHELLADI BOUCHRA (2010).** Détermination du statut nutritionnel et des modifications métaboliques au cours de la grossesse compliquée d'une pré-éclampsie dans la région de Tlemcen .Thèse de doctorat
50. **LOWE SA, BROWN MA, DEKKER GA, et al, (2009).**Guidelines for the managementof hypertensive disorders of pregnancy 2008. *Aust N Z J ObstetGynaecol*49: 242-246
51. **M PALOT, P KESSLER, H VISSEAUX, C (1997).** toximiegravidiqueConférences d'actualisation *SFARBotmans*Département d'anesthésie-réanimation, CHU de Reims, 51092 Reims Cedex)
52. **MABIALA-BABELA JR, MARTINGOU VC, SENGA P (2007).** Risk factors for low birth weight in Brazzaville, Congo - *Journal de Gynecol. Obst. et Biol. de la reproduction*. 6: 795 - 798.
53. **MANY A, HUBEL CA, FISHER SJ, ROBERTS JM, ZHOU Y (2000).** Invasive cytotrophoblasts manifest evidence of oxidative stress in preeclampsia. *Am J Pathol*. 156: 321 – 331.

54. **MARSHALL W.J., BANGERT S.K. (2005).** Clinical Chemistry, 5th Ed. *Elsevier, London, UK*, 392p.
55. **MAZURKIEWICZ JC, WATTS GF, SLAVIN BM, LOWRY C, KOUKKOU E (1994).** Serum lipids, lipoproteins and apolipoproteins in pregnant non-diabetic patients. *J Clin Pathol.*47 : 728 – 731.
56. **MEZIANI F, TESSE A, ASFAR P, SCHNEIDER F, ANDRIANTSITOHAINA R, FOURNIE A, GAIRARD A(2007).** De la toxémie gravidique à l'éclampsie : physiopathologie. *Annalesfrançaisesd'anesthésieet de réanimation.* Volume 16, issue 5, pages 380-385.
57. **MOLVI SN1, MIR S, RANA VS, JABEEN F, MALIK AR (2012).** Role of antihypertensive therapy in mild to moderate pregnancy-induced hypertension: a prospective randomized study comparing labetalol with alpha methyl dopa. *Jun;285(6):1553-62. Epub2012 Jan 15.*
58. **MOUNIER-VEHIER C & DELSART P (2009).** Pregnancy-related hypertension a cardiolar risk situation. *PresseMedicale;* 38 (4): 600 – 608.
59. **MOUNIER-VEHIER C (2007).** Guidelines for management of arterial hypertension. *J. Hypertension;*25:1105-87.
60. **NAKHAI-POUR HR1, REY E, BERARD A (2009).** Discontinuation of antihypertensive drug use during the first trimester of pregnancy and the risk of preeclampsia and eclampsia among women with chronic hypertension. *Am J Obstet Gynecol. ;* 201 (2):180.e1-8.
61. **National Institute of Health (NIH):** National Heart, Lung, and Blood Institute. National High Blood Pressure Education Program: working group report on high blood pressure in pregnancy. *NIH Publication.* 2000; 00: 3029.
62. **O'SULIVANE A, KRIKETOS A, MARTIN A, BRAWNE M, (2006).** Serum adiponectine Levels in normal and hypertensive pregnancy. *25:193-203.*
63. **PATRICK EMONTS,** prédisposition maternelle à la pré-éclampsie, Maternité Universitaire de Liège, *Thèse de Doctorat en Sciences Médicales.* (2008)
64. **PITEL PH., MOULIN M., VALETTE J-P., DUMONTIER S., PETIT L., FORTIER G., COUROUCE-MALBLANC A. (2006).** Approche des valeurs hématologiques et biochimiques chez deux races asines. *Prat. Vét. Éq.,* 38 : 19 25.
65. **PLOUIN PF, BREART G, MAILLARD F, PAPIERNIK E, RELIER JP . (1988)** Comparison of antihypertensive efficacy and perinatal safety of labetalol and methyl dopa in the treatment of hypertension.

66. **PODYMOW T, AUGUST P (2008).** Update on the use of antihypertensive drugs in pregnancy. *Hypertension*; 51:960-9.
67. **PRITCHARD J.C., BURN C.C., BARR A.R.S., WHAY H.R. (2009).**Haematological and serum biochemical reference values for apparently healthy working horses in Pakistan. *Res. Vet. Sci.*, 87 : 389-395.
68. **PRYDE PG, SEDMAN AB, NUGENT CE, BARR M (1993).**Angiotensin-converting enzyme-inhibitor fetopathy. *Clin J Am SocNephrol*;3:1575-82
69. **RAY JG, DIAMOND P, SINGH G, BELL CM (2006).** Brief overview of maternal triglycerides as a risk factor for pre-eclampsia. *Hypertension*. 113: 379 – 386.
70. **REDDY UM, WAPNER RJ, REBAR RW, TASCA RJ (2007).**Infertility, assisted reproductive technology, and adverse pregnancy outcomes: executive summary of National Institute of Child Health and Human Development workshop. *Obstet Gynecol*. 109 : 967 – 997.
71. **REDMAN CW (1991).** Current topic: pre-eclampsia and the placenta.*Placenta*;12:301–8.
72. **REDMAN CW (2011).** Hypertension in pregnancy: the NICE guidelines. *Heart*. 97(23):1967-9
73. **REDMAN CW, Sargent IL (2004).** Preeclampsia and the systemic inflammatory response. *Semin Nephrol*;24(6):565–70.
74. **Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on high blood pressure in pregnancy.** *Am. J. Obst. Gynecol.* 2000; 183:S1-S22.
75. **RICHARD KOBINA DADZI EPHRAIM et al (2014).** calcium and magnesium levels in women presenting with pre-eclampsia and pregnancy – induced hypertension: a case-control study in the Cape Coast metropolis, Ghana. *BMC Pregnancy & Childbirth Serum*, 14: 390.
76. **ROBERTS JM & LAIN KY (2002).** Recent Insights into the pathogenesis of pre-eclampsia. *Hypertension*.23 : 359 –372.
77. **ROLFES DB, ISHAK KG (1986).** Liver disease in toxemia of pregnancy. *Am J Gastroenterol*.81:1138–1144.
78. **SERHAL PF, CRAFT I (1987):** Immune basis for pre-eclampsia evidence from oocyte recipients.*Lancet*, 2(8561):744
79. **SHAH DM (2007).** Preeclampsia: new insights. *CurrOpinNephrol Hypertens*;16(3):213
80. **SIBAI BM (1996):** Treatment of hypertension in pregnantwomen. *N Engl J Med*, 335(4):257–265.

81. **SIBAI BM (2004).** Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *ObstetGynecol*, 102: 181 – 192.
82. **SIBAI, B.M., A. EL-NAZER, and A (1986).** Gonzalez-Ruiz, Severe preeclampsia-eclampsia in young primigravid women: subsequent pregnancy outcome and remote prognosis. *Am J ObstetGynecol.*, 155(5): p. 1011-6.
83. **SIBAI, B.M., C SARINOGLU, and B.M. MERCER (1992).** Eclampsia. VII. Pregnancy outcome after eclampsia and long-term prognosis. *Am J ObstetGynecol.*, 166(6 Pt 1): p. 1757-61; discussion 1761-3.
84. **SOGC clinical practice guideline.** Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy 2008.
85. **SOW A., SIDIBE I., BENGALY Z., MARCOTTY T., SERE M., DIALLO A., VITOLEY H.S., NEBIE R.L., OUEDRAOGO M., AKODA G.K., VAN DEN BOSSCHE P., VAN DEN ABEELE J., DE DEKEN R., DELESPAUX V. (2012).** Field detection of resistance to isometamidium chloride and diminazeneaceturate in Trypanosomavivax from the region of the Boucle du Mouhoun in Burkina Faso. *Vet. Parasitol.*, 187 : 105-111.
86. **ST-LOUIS J, BROCHU M (2007).**Le paradoxe cardiovasculaire de la grossesse. *Medicine / sciences.n° il*, vol. ; 23 : 944-9.
87. **SZCZEPANIAK-CHICHEL L, TYKARSKI A, (2012).** Treatment of arterial hypertension in pregnancy in relation to current guidelines of the Polish Society of Arterial Hypertension from 2011. *Ginekol Pol* 83: 778-783.
88. **Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report.** 2002 Dec 17;106(25):3143-421.
89. **THOMAS J.S. (2000).** Overview of plasma proteins. In Schalm's veterinary haematology 5 th ed. *Philadelphia*, pp. 891-897.
90. **TRABELSI k, H. AMOURI, W. ABDENNADHEUR, G. LOUATI, M. GUERMAZI, S. REKIK (2005).** Toxémie gravidique *J.I. M. Sfax* Vol.1 N°9/10 ; Juin05/Sept 05 : 63 – 68
91. **TRABLYA C, RUDIGOZA RC DUBERNARD G, HUISSOUD C (2010).** Les troubles biologiques au cours des états pré-éclamptiques : aspects physiopathologiques et cliniques p-43
92. **VALONGO C, CARDOSOML, DOMINGUESP,ALMEIDAL,VERHOEVEN N, SALOMONS G, JAKOBS C, VILARINHO L (2004).** Age related reference values for

- urine creatine and guanidinoacetic acid concentration in children and adolescents by gas chromatography-mass spectrometry. *ClinChim Acta*;348 :155-161
93. **VERHOEVEN NM, SALOMONSGS, JAKOBS C (2005).**Laboratorydiagnosis of defects of creatine biosynthesis and transport.*ClinChimActa*; 361 :1-9.
94. **WEISZ B, COHIN O, HOMKO C, SCHIIF E, SIVAN E (2005).** Elevated serum urea acid levels in gestionalhypertention are correlated with insulin resistance. *Amj perinatal.* 22:139-144.
95. **WHITTAKER, T. LINDTHE (1993).** intravascular mass of albumin during human pregnancy: A serial study in normal and diabetic women*BrJ ObstetGynaecol*, 100, pp. 587-592
96. **WIDMER M, VILLAR J, BENIGNI A, CONDE-AGUDELO A, KARUMANCHI SA, LINDHEIMER M (2007).**Mapping the theories of preeclampsia and the role of angiogenic factors: a systematic review. *Obste tGynecol*;109(1):168–80.
97. **ZEIHER AM, DREXLER H, WOLLSCHLAGER H, JUST H (1991).** Modulation of coronary vasomotor tone in humans. Progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation* 83: 339 – 401
98. **ZHOU Y, FISHER SJ, JANATPOUR M, GENBACEV O, DEJANA E AND WHEELOCK M et al (1997).** Human cytotrophoblasts adopt a vascular phenotype as they differentiate. A strategy for successful endovascular invasion? *J Clin Invest* 99, pp. 2139-2151
99. **ZIAEI S, BONAB K, KAZEMNEJAD A (2006).** Serum lipid levels at28-32 week gestation and hypertensive disorders. *Hypertens Pregnancy.*25 :3-10.

***Annexe***

**Tableau A1 : les paramètres biochimiques chez les femmes témoins et les femmes avec HTA-G avant et sous traitement**

| <b>Les paramètres biochimiques</b> | <b>Les femmes enceintes témoins</b> | <b>Les femmes enceintes avec HTA avant traitement</b> | <b>Les femmes enceintes avec HTA sous traitement</b> |
|------------------------------------|-------------------------------------|---|--|
| <b>Urée (g/l)</b>                  | 0.21 ± 0.01                         | 0.25 ± 0.02   | 0.49 ± 0.07  |
| <b>Créatinine (mg/l)</b>           | 5,57± 1.38                          | 7.14 ± 0.5  | 7.9 ± 0.52   |
| <b>Acide urique(mg/l)</b>          | 22.82 ± 3.32                        | 73 ± 10.54  | 79 ± 7.51  |
| <b>TGO (u l/l)</b>                 | 32.6 ± 2.04                         | 48,9 ± 4.64   | 59.32 ± 6.47   |
| <b>TGP (u l/l)</b>                 | 24,07± 4.37                         | 63,78± 7.78   | 34,30± 3.82  |
| <b>Protéines total (g/l)</b>       | 69,5 ± 1.87                         | 31.1 ± 1.29   | 28.8 ± 1.01  |
| <b>Albumine (g/l)</b>              | 35.06 ± 5.4                         | 33.05 ± 2.31  | 31.68 ± 5.14   |
| <b>Cholestérol total (g/l)</b>     | 2.69 ± 0.72                         | 2.49 ± 0.21   | 2.75 ± 0.21  |
| <b>Triglycérides (g/l)</b>         | 1.56 ± 0.12                         | 2.92 ± 0.41   | 2.26 ± 0.22  |
| <b>Glycémie (g/l)</b>              | 0.64 ± 0.04                         | 0.86 ± 0.21   | 0.88 ± 0.29  |

## Résumé

L'objectif principal de notre travail est de déterminer les effets d'une thérapie anti-hypertensive avec la méthylidopa par voie orale sur les paramètres biochimiques chez les femmes enceintes à HTA gravidique aux niveaux plasmatiques. Le plasma est récupéré à partir de sang de femmes enceintes (18 à 34 SA) normo tendues et de femmes enceintes à HTA gravidique avant traitement puis suivie d'un traitement afin d'évaluer les paramètres biochimiques. Nos résultats montrent que le traitement n'a aucun effet sur le métabolisme lipidique et protéique, ainsi que sur la fonction rénale et hépatique des femmes enceintes pendant cette période de gestation. Cependant, les pressions sanguines systoliques et diastoliques ont été réduites par traitement.

En conclusion, le traitement antihypertenseur reste une thérapie qui régule la pression artérielle lors de la grossesse, Un suivi rigoureux de la femme enceinte doit être instauré, car malgré la baisse de la pression artérielle par les médicaments, aussi bien le métabolisme lipidique et protéique, ainsi que la fonction rénale et hépatique restent perturbés et nécessitent une prise en charge pendant et après l'accouchement.

**Mots clés :** HTA gravidique, Traitement antihypertenseur, Les paramètres biochimiques.

## Abstract

The main objective of our work is to determine the effects of an antihypertensive therapy with oral methyldopa on the biochemical parameters in pregnant women with to plasma hypertension. Plasma is recovered from blood from pregnant women (18 to 34 WA) and pregnant women with pregnant hypertension before treatment followed by treatment to evaluate biochemical parameters. Our results show that the treatment has no effect the lipid and protein metabolism, as well as renal and hepatic function of pregnant women during this period of gestation. However systolic blood pressures were reduced by treatment.

In conclusion antihypertensivetherapy remains a therapy that regulates blood pressure during pregnancy, a rigorous follow-up of the pregnant women must be established, because despite the decrease in arterial pressure by drugs lipid and protein metabolism, as well as renal and hepatic function remain disrupted and require care during and after childbirth.

**Keywords:** Hypertensive hypertension, Antihypertensive therapy, Biochemical parameters.

## ملخص

وكان الهدف الرئيسي من عملنا لتحديد الآثار المترتبة على العلاج الخافض للضغط مع مثيلدوبا على القياسات البيوكيميائية في النساء الحوامل المصابات بارتفاع ضغط الدم في الحمل على مستوى البلازما. يتم جمع البلازما من الدم من النساء الحوامل (18-34 أسبوعا) مع التوتر العادي والنساء الحوامل المصابين بارتفاع ضغط الدم في الحمل قبل العلاج ومن ثم تليها العلاج لتقييم القياسات البيوكيميائية. نتائجا تظهر أن العلاج ليس له أي تأثير على عملية التمثيل الغذائي ليبيدي و بروتيني وظائف الكلى و الكبد من النساء الحوامل خلال فترة الحمل. لكن تم تخفيض ضغط الدم الانقباضي و الانبساطي عن طريق العلاج .

وفي الختام العلاج الخافض للضغط هو العلاج الذي ينظم ضغط الدم أثناء الحمل يجب أنتبدأ رصد دقيق من النساء الحوامل لأنه على الرغم من انخفاض في ضغط الدم بالدواء فان كلا من الدهون و استقلاب البروتين و انزعاج الكبد و وظائف الكلى و يحتاجون إلى الرعاية أثناء و بعد الولادة.

**الكلمات المفتاحية :** ارتفاع ضغط الدم أثناء الحمل - العلاج الخافض للضغط - القياسات البيوكيميائية.