



République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
Université de Tlemcen



Faculté des Sciences de la nature et de la vie et Sciences de la terre et de l'univers  
Département de Biologie

Mémoire De Master en biologie

Option : Alimentation et Nutrition

Sur le Thème

Evaluation du statut oxydant / antioxydant chez les femmes  
avec HTA-G (1<sup>er</sup> trimestres et 2<sup>ème</sup> trimestre) sous traitement

Présenté Par: Mme Leila HACHEMI

Mlle Yasmina KRANTAR



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 conférences A, Univ Tlemcen

Examinatrice : Mme MOKHTARI. N

Professeur à l'université de Tlemcen

Année universitaire : 2016- 2017

# REMERCIEMENTS

Nous remercions le bon Dieu « ALLAH » le Tout-puissant de nous à avoir donné le courage, la volonté et la patience de mener à terme ce présent travail.

Nous exprimons toutes notre profonde gratitude, notre profonde reconnaissance et nos sincères remerciements à **Mme Bouchra LOUKIDI**, Maître de conférences classe A à l'université de Tlemcen, pour nous avoir encadrés tout le long de notre travail et aussi pour la confiance totale, la patience ainsi que son temps et son aide précieuse qui a bien voulu nous accorder.

Nos remerciements sont adressés également à **Mme, Hafida MERZOUK**, Professeur à l'université de Tlemcen, pour avoir bien accepté de présider ce jury.

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 chaleureux et sa sympathie qu'elle nous a témoigné.

A **Mr HACHEMI Hichem** pour son aide, sa disponibilité et ses encouragements.

Au personnel du service de gynécologie obstétrique de l'établissement hospitalier spécialisé mère-enfant du Centre hospitalo-universitaire de Tlemcen ainsi de sidi bel Abbes et Maghnia, d'avoir accordé le privilège de prendre part à nos travaux.

Un remerciement particulier à **Dr KHERBOUCHE Ibrahim** Médecin gynécologue

Enfin, tous nos respects aux enseignants et responsables de l'équipe du laboratoire de physiologie, physiopathologie, biochimie et de la nutrition (*Ppabionut*) qui nous a accueillis et qui ont mis à notre disposition tout le matériel nécessaire pour la réussite de ce travail.

*Nous vous disons*



# *Dédicaces*

*Avec les sentiments d'amour et de gratitude les plus sincères*

*Je dédie ce modeste travail :*

*A la mémoire de mon défunt papa*

*A ma très chère maman Baya*

*A mes sœurs et mes frères sincèrement Nawel et Hichem*

*A tout mes nièces et mes neveux Sincèrement l'adorable youcef*

*A toutes les femmes enceintes sincèrement à toutes femmes enceintes souffert d'une*

*hypertension artérielle gravidique qu'allah le puissant les protègent*

*A ma grande et respectueuse Maitre de conférence à USNTV Tlemcen Mme MALTI*

*Nassima, je lui dis je garde en mémoire votre patience, votre confiance que vous m'avez soutenue durant mon cursus en Master et d'avoir me répondre à toute mes*

*questions, vos qualités scientifiques et humaines resteront à jamais pour moi*

*l'exemple, je vous dis Merci et un grand Merci*

*A Yasmina, Chahra, Nazim, Adil superbe groupe d'HTA gravidique*

*A tous ceux qui me portent les sentiments d'amitié*



# *Dédicaces*

*Mon travail est dédié à mon encadreur Mme LOUKIDI-BOUCHNAK  
KHELLEADI Bouchra qui a su guider mes pas dans l'immense océan du savoir.*

*A mes parents qui m'ont tenu la main.*

*A ma sœur SAMIA qui m'as donné le gout de ne pas flancher.*

*Aux familles KRANTAR, SOULIMANE, OUAHAB.*

*A mes amis (es) qui étaient toujours présent dans les moments de désespoirs.*

*EN PARTICULIER Leila ET chahrazed*

*A tous mes enseignants qui m'ont prodigué tant de savoir.*



## TABLE DES MATIERES

<b>Introduction</b> .....	<b>1</b>
<b>CHAPITRE I</b> (Etat actuel du sujet)	
<b>I. L'hypertension aux cours de la grossesse</b> .....	<b>3</b>
<b>I.1. Définition</b> .....	<b>3</b>
<b>II. Etiologie et physiopathologie de l'HTA au cours de la grossesse</b> .....	<b>4</b>
<b>III. Facteurs oxydants et pré-éclampsie</b> .....	<b>4</b>
<b>IV. Complications maternelles et fœtales</b> .....	<b>6</b>
<b>V. Complications maternelles après la grossesse</b> .....	<b>7</b>
<b>VI. Stresse oxydant et grossesse</b> .....	<b>9</b>
<b>VII. Les marqueurs du stresse oxydatif au cours de la grossesse</b> .....	<b>12</b>
<b>VII.1. Les enzymes anti-oxydantes et hypertension gravidique</b> .....	<b>12</b>
<b>VII.1.1. Les super-oxydes dismutases (SOD)</b> .....	<b>12</b>
<b>VII.1.2. La catalase (CAT)</b> .....	<b>12</b>
<b>VII.2. Les antioxydants non enzymatiques et hypertension gravidique</b> .....	<b>14</b>
<b>VII.2.1. La vitamine C</b> .....	<b>14</b>
<b>VII.2.2. Le glutathion (GSH)</b> .....	<b>14</b>
<b>VIII. Traitement antihypertenseur aux cours de l'hypertension induite par la grossesse</b> .....	<b>16</b>
<b>CHAPITRE II : Matériels &amp; méthodes</b>	
<b>I. Choix de population</b> .....	<b>18</b>
<b>I.1. Population étudiée</b> .....	<b>18</b>
<b>I.2 Prélèvements sanguins et préparation du lysat érythrocytaire</b> .....	<b>18</b>
<b>II. Description des méthodes utilisées</b> .....	<b>19</b>
<b>II.1 Dosage de la vitamine C</b> .....	<b>19</b>

<b>II.2.</b> Détermination de l'activité enzymatique anti-oxydante de la catalase.....	<b>19</b>
<b>II.3.</b> Dosage du glutathion réduit (GSH).....	<b>20</b>
<b>II.4.</b> Dosage du malondialdéhyde (MDA).....	<b>20</b>
<b>II.5.</b> Dosage de la Superoxyde Dismutase (SOD) .....	<b>20</b>
<b>III.</b> Analyse statistique .....	<b>21</b>

### **CHAPITRE III : Résultats & interprétation**

<b>I.</b> Caractéristiques de la population étudiée .....	<b>22</b>
<b>II.</b> Marqueurs du statut oxydant /antioxydant chez les femmes avec HTA-G avant et sous traitement et des femmes enceintes témoins .....	<b>23</b>
<b>II.1.</b> Teneurs érythrocytaires en malondialdéhyde, chez femmes avec HTA-G avant et sous traitement et des femmes enceintes témoins.....	<b>23</b>
<b>II.2.</b> Teneurs plasmatiques en vitamine C chez les femmes avec HTA-G avant et sous traitement et des femmes enceintes témoins.....	<b>24</b>
<b>II.3.</b> Teneurs érythrocytaire en glutathion réduit chez les femmes avec HTA-G avant et sous traitement et des femmes enceintes témoins.....	<b>25</b>
<b>II.4.</b> Activité enzymatique antioxydante de la catalase CAT et de la Superoxyde dismutase SOD chez les femmes avec HTA-G avant et sous traitement et des femmes enceintes témoins.....	<b>26</b>

### **CHAPITRE IV : Discussion**

Discussion .....	<b>28</b>
Conclusion.....	<b>32</b>
Référence bibliographique.....	<b>33</b>
Annexe .....	<b>41</b>

## LISTE DES TABLEAUX & FIGURES

<b>1. <u>Liste des tableaux</u> :</b>	<b>Pages</b>
<b>Tableau n°1 :</b> Principaux dérivés actifs de l'oxygène( <i>ROS</i> ) .....	<b>11</b>
<b>Tableau n°2:</b> Principaux antioxydant et leurs fonctions.....	<b>13</b>
<b>Tableau n°3 :</b> Caractéristiques de la population étudiée.....	<b>22</b>
<b>2. <u>Liste des figures</u> :</b>	
<b>Figure n°1 :</b> Invasion trophoblastique et remodelage vasculaire dans la grossesse normale et la pré éclampsie.....	<b>5</b>
<b>Figure n°2:</b> Schéma classique de la physiopathologie de la pré-éclampsie .....	<b>8</b>
<b>Figure n°3 :</b> Schéma des différentes espèces réactives de l'oxygène .....	<b>10</b>
<b>Figure n°4 :</b> Les glutathions peroxydase ( $GP_X$ ) et le cycle du glutathion (GSH) .....	<b>15</b>
<b>Figure n°5:</b> Teneurs érythrocytaire oxydantes de la malondialdéhyde MDA chez les femmes enceintes cas témoins et les femmes enceintes à HTA gravidique avant traitement et sous traitement.....	<b>23</b>
<b>Figure n°6 :</b> Teneurs érythrocytaireanti oxydantes en vitamine C chez les femmes enceintes cas témoins et les femmes enceintes à HTA gravidique avant traitement et sous traitement.....	<b>24</b>
<b>Figure n°7:</b> Teneures érythrocytaire anti-oxydantes de la glutathion réduit GSH chez les femmes enceintes cas témoins et les femmes enceintes à HTA gravidique avant traitement et sous traitement.....	<b>25</b>
<b>Figure n° 8:</b> Activités enzymatiques érythrocytaire anti-oxydantes de la catalase CAT chez les femmes enceintes cas témoins et les femmes enceintes à HTA gravidique avant traitement et sous traitement.....	<b>26</b>
<b>Figure n°9 :</b> Activités enzymatiques érythrocytaire anti-oxydantes de la Superoxyde dismutase SOD chez les femmes enceintes cas témoins et les femmes enceintes à HTA gravidique avant traitement et sous traitement.....	<b>27</b>

### **3. Listes des tableaux en annexes :**

<b>Tableau A1 :</b> Marqueur du statut oxydant chez les femmes enceintes cas témoins, Femmes enceintes à HTA G – AV T et les Femmes enceintes à HTA G - ST.....	<b>41</b>
<b>Tableau A2 :</b> Marqueurs du statut anti- oxydant chez les femmes enceintes cas témoins, Femmes enceintes à HTA G – AV et les Femmes enceintes à HTA G - ST.....	<b>42</b>



## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>ADN</b>	: Acide désoxyribonuléique
<b>AGPIs</b>	: Acides gras poly insaturé
<b>ASSHP</b>	: Australasian Society for the Study of Hypertension in Pregnancy
<b>CAT</b>	: Catalase
<b>CHIPS</b>	: Control of hypertension in pregnancy study
<b>CIVD</b>	: Coagulation intra-vasculaire disséminée
<b>DO</b>	: Densité optique
<b>E</b>	: Eclampsie
<b>EOA</b>	: Espèce Oxygénée Activé
<b>ES</b>	: Erreur Standard
<b>GHS</b>	: Glutathion réduit
<b>GPx</b>	: Glutathions peroxydases
<b>GR</b>	: Glutathion réductase
<b>GSSG</b>	: Glutathion oxydé.
<b>GSSG/GSH</b>	: Rapport glutathion oxydé- glutathion réduit
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>·</sup></b>	: Peroxyde d'hydrogène
<b>HCL</b>	: Acide chlorhydrique
<b>HELLP</b>	: Hemolysis Elevated Liver enzymes Low Platelets
<b>HIG</b>	: Hypertension induite par la grossesse
<b>HOO<sup>°</sup></b>	: Radical hydroxyl
<b>HRP</b>	: Hématome rétro-placentaire
<b>HTA</b>	: Hypertension Artérielle
<b>HTA-G</b>	: Hypertension Artérielle Gravérique
<b>HTA G – AV</b>	: Hypertension Artérielle Gravérique avant traitement
<b>HTA G – ST</b>	: Hypertension Artérielle Gravérique sous traitement
<b>IMC</b>	: Indice de masse corporelle

<b>IV</b>	: Intraveineuse
<b>MDA</b>	: Malondialdéhyde ; dialdéhyde Malonique
<b>MFIU</b>	: Mort fœtale in utero
<b>NADPH</b>	: Nicotinamideadeninedinucleotide phosphate
<b>NO</b>	: Monoxyde d'azote
<b>O<sub>2</sub><sup>°-</sup></b>	: Anion superoxyde
<b>O<sub>2</sub><sup>1·</sup></b>	: Oxygène singulet
<b>OMS</b>	: Organisation Mondiale de la Santé
<b>Pa</b>	: Pression artérielle
<b>PAD</b>	: Pression artérielle diastolique
<b>PAS</b>	: Pression artérielle systolique
<b>PE</b>	: Pré-éclampsie
<b>PGI<sub>2</sub></b>	: Prostaglandine
<b>RCIU</b>	: Retard de croissance intra-utérine
<b>ROS</b>	: Reactive Oxygen Species
<b>SA</b>	: Semaines d'aménorrhées
<b>SF</b>	: Souffrance fœtale.
<b>SOD</b>	: Super-oxydes dismutases
<b>TBA</b>	: Acide thiobarbiturique
<b>TBARs</b>	: Thiobarbituric acid reactive-substances
<b>TCA</b>	: Trichloroacétique
<b>TiOSO<sub>4</sub></b>	: Titanium oxyde sulfate
<b>TxA<sub>2</sub></b>	: Thromboxane
<b>Vitamine C</b>	: Acide ascorbique
<b>°OH</b>	: Radical hydroxyl
<b>-SH</b>	: Fonction thiol
<b>ONOO -</b>	: Peroxynitrite
<b>ROO -</b>	: Peroxyl
<b>ε</b>	: Coefficient d'extinction

*Chaque voyage est le rêve d'une nouvelle naissance*

*Jean Royer*

# *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].

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].

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].

Actuellement, le rôle du stress oxydatif dans l'étiologie de l'hypertension induite par la grossesse (*HIG*) est en cours de recherche, et les résultats obtenus montrent que le stress oxydatif pourrait avoir un rôle important dans la génération du pré éclampsie, car il commence à endommager l'endothélium, de la vascularisation placentaire et la réponse immunitaire [BURTON & JAUNIAUX, 2011 ; NOVAKOV MIKIC, 2011].

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 niveaux du statut oxydant antioxydant : le dialdéhyde Malonique (*MDA*), la catalase (*CAT*), le super-oxyde dismutase (*SOD*) et le Glutathion (*GHS*) réduit aux niveaux érythrocytaires ainsi que le taux plasmatique de la vitamine C (acide ascorbique) 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 du statut oxydant antioxydant. Cela nous conduit à nous poser un certain nombre de questions.

- Y a-t-il des changements dans le statut oxydant anti oxydant 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].

## I. Etiologie et physiopathologie de l'HTA au cours de la grossesse

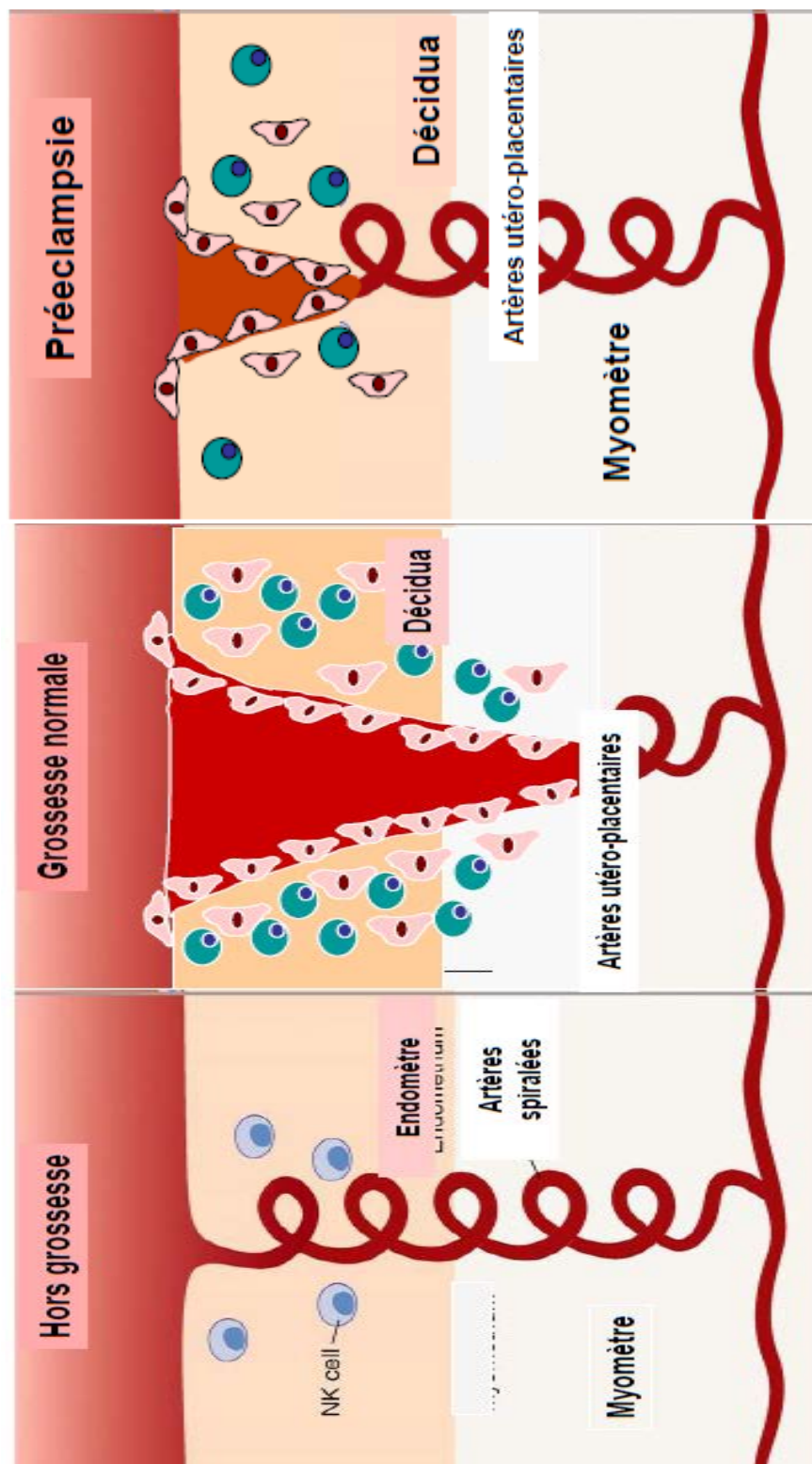
Au cours de la grossesse normale, il se produit une invasion trophoblastique des artères Spirales qui les transforment en vaisseaux à basse pression et haut débit, assurant la vascularisation placentaire et fœtales. [PALOT et al, 1997].

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 [SIBAI, 1996], un déficit en Calcium ( $Ca^{2+}$ ), l'âge maternel  $\geq 40$ ans [KOBINADADZI EPHRAIM et al, 2014], stress oxydant, ischémie placentaire, génétique et mal-adaptation 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.

## II. Facteurs oxydants et pré-éclampsie

Dans la pré-éclampsie, les désordres résultent d'une placentation initialement défaillante, conduisant à un tissu hypoxique, siège d'un stress oxydant pathologique [BEAUFILS, 2010]. Un déséquilibre entre la production des radicaux libres oxygénés et leur élimination (stress oxydant) peut conduire à l'altération de l'organisme de la mère et de l'embryon [ORHAN & ONDEROGLU, 2003]. Ces variations du système de défense antioxydant au niveau de l'unité mère-placenta-fœtus est marqué essentiellement par une réduction des taux de vitamines A, C et E maternelles, fœtale et placentaire, une réduction des activités des enzymes antioxydantes catalase et SOD et augmentation des produits oxydés des molécules biologiques tel que le MDA [LOUKIDI, 2015].



**Figure n°1 :** Invasion trophoblastique et remodelage vasculaire dans la grossesse normale et la pré-éclampsie [ZHOU, 1997].

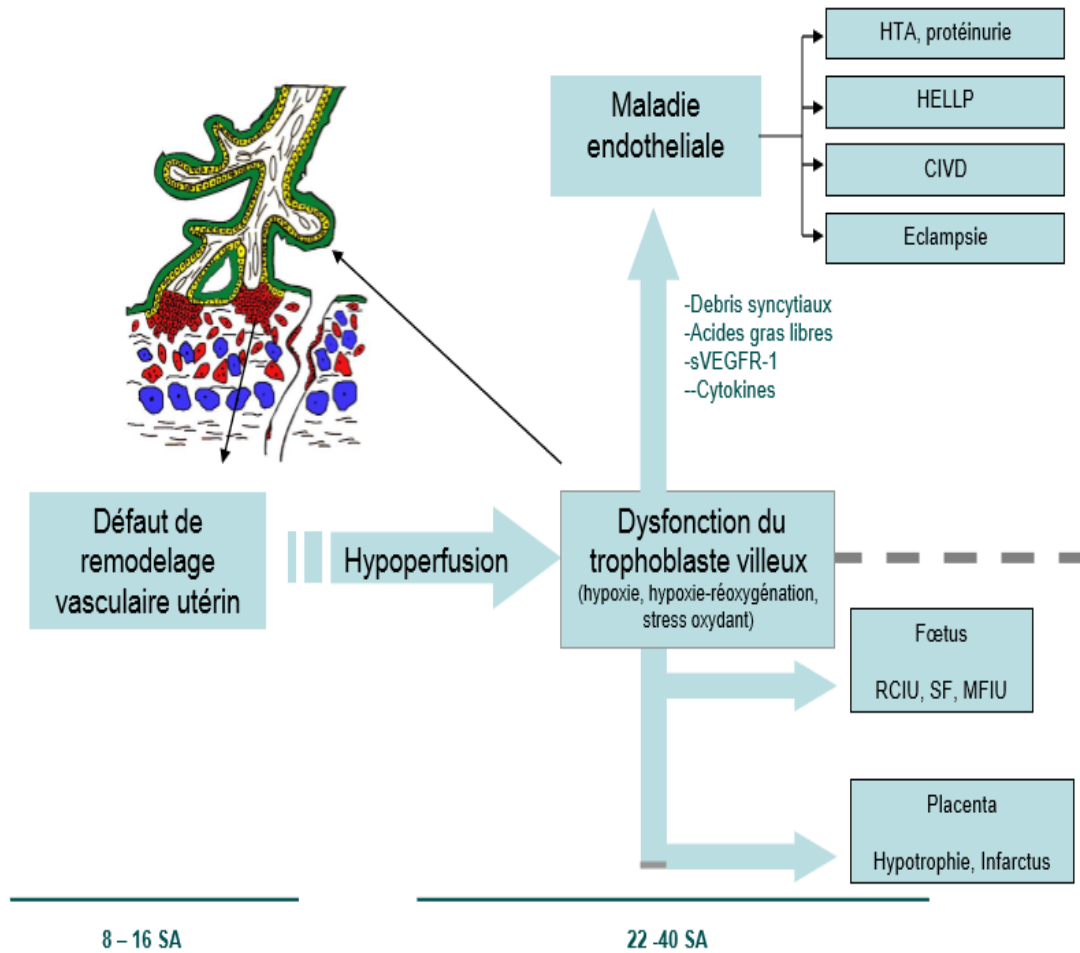
### III. Complications maternelles et fœtales (Figure n° 2)

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 intravasculaire, 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 a la survenu d'un hématome rétroplacentaire (*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].



**Figure n°2:** Schéma classique de la physiopathologie de la pré-éclampsie [LECARPENTIER et al, 2016].

ROS : Reactive Oxygen Species / HTA : Hypertension Artérielle / HELLP : Hemolysis Elevated Liver enzymes Low Platelets / CIVD : Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée / RCIU : Retard de Croissance Intra-Utérin / MFIU : Mort Fœtale In Utero

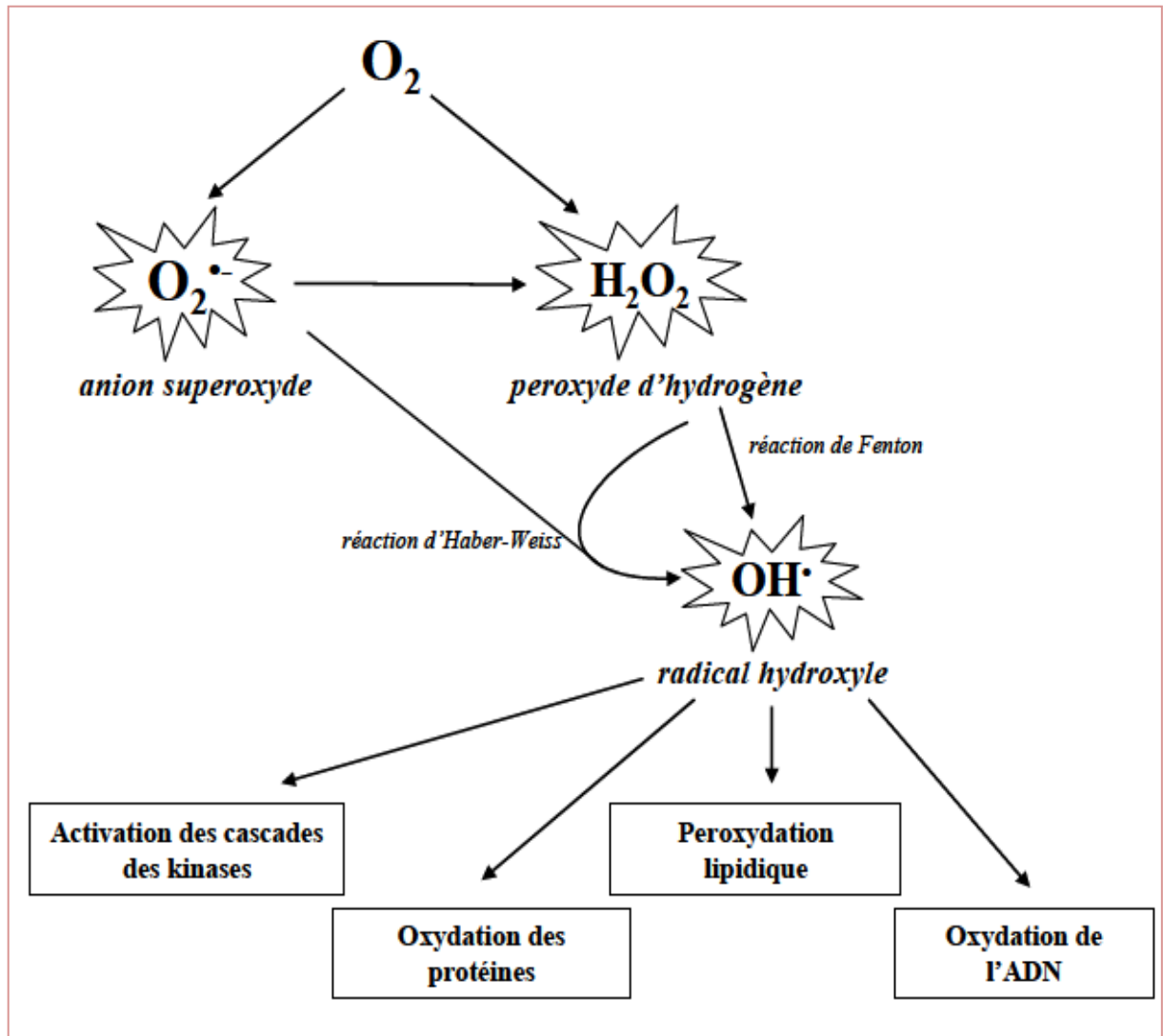
## V. Stresse oxydant et grossesse

L'oxygène moléculaire est un radical libre qui possède deux électrons non appariés. Dans l'organisme, une partie de cet oxygène moléculaire peut capter de manière univalente et séquentielle un électron conduisant la formation de l'anion superoxyde ( $O_2 + 1e^- \rightarrow O_2^-$ ), le chef de file des espèces oxygénées réactives [ZARROUKI, 2007]. En condition physiologique notre organisme produit en permanence au niveau de la mitochondrie des espèces oxygénées activés (EOA) agissant à faible concentration comme des messagers secondaires [PINCEMAIL et al, 1999], et activent différents facteurs ou gènes (protéines, lipides, ADN...), mais peuvent être impliqués dans le développement de diverses pathologies [FAVIER, 2006]. Dans la mitochondrie, il existe lors du transport d'électrons le long de la chaîne respiratoire, une fuite d'électrons des complexes I et III, à l'origine de la production d' $O_2^{\circ}$  [JI, 2001].

Dans des conditions physiologiques normales, l'anion  $O_2^-$  n'est produit qu'en faible quantité et les systèmes de défenses endogènes suffisent à neutraliser cette production. Il arrive que dans certaines situations particulières, comme par exemple dans des cas d'infection, d'inflammation ou de blessures, ou en réponse à certains stimuli exogènes ou endogènes, les quantités produites d' $O_2^{\circ}$  soient supérieures à la capacité antioxydante de la cellule [VIRGILIO, 2004]. Il en résulte un déséquilibre entre la balance des oxydants et antioxydants, on parle alors de stress oxydant, avec conséquence, l'apparition de dégâts souvent irréversibles pour nos cellules [FAVIER, 2003]. L'EOA inclut les radicaux libres de l'oxygène anion super-oxyde  $O_2^-$ , radical hydroxyle ( $OH$ ) ainsi que certains dérivés oxygénés non radicalaires dont la toxicité est importante tels que le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) [GARREL et al, 2007]. De ce fait le radical superoxyde conduit au cours de véritables chaînes d'oxydoréductions à la formation de nombreuses espèces très réactives [ZARROUKI, 2007] (*Tableau n°1*) qui peuvent engendrer des dommages importants sur la structure et le métabolisme cellulaire en dégradant de nombreuses cibles moléculaires biologique (protéines, lipides et acides nucléiques). (*Figure n°3*) [GARREL et al, 2007].

Il existe des modifications importantes du métabolisme des lipides et de la balance oxydants / anti-oxydants au cours de la grossesse normale [HUBEL et al, 1996]. Cependant plusieurs études publiées dans la littérature tendent à associer à la pré-éclampsie le développement d'un stress oxydatif, résultat d'une ischémie placentaire productrice de radicaux libres oxydants [HUNG et al, 2001] et donc de la peroxydation des lipides [TOESCU et al, 2002], à laquelle s'ajouterait une diminution de l'activité des enzymes et des vitamines

responsables de la neutralisation des dits radicaux [GABBE et al, 2002]. Ce déséquilibre pourrait contribuer significativement à la dysfonction endothéliale rencontrée dans la pré-éclampsie, où les facteurs vasoconstricteurs (thromboxane, endothéline) surpassent les vasodilatateurs (protacyclines, oxyde nitrique) et mènent à l'hypertension [WALKER, 2000].



**Figure n°3 :** Schéma des différentes espèces réactives de l'oxygène [GARREL et al, 2007].

L'anion superoxyde  $O_2^{\bullet -}$  réagit avec le monoxyde d'azote et donne naissance au peroxynitrite  $ONOO^-$ . Suite à l'action du Superoxyde Dismutase SOD, l'anion superoxyde donne du peroxyde d'hydrogène  $H_2O_2$ . En présence de fer ou de cuivre, le radical hydroxyle  $OH^\bullet$  est produit, il est capable de provoquer une peroxydation lipidique conduisant au radical peroxy  $ROO^\bullet$ . [ZARROUKI, 2007].

**Tableau n°1: Principaux dérivés actifs de l'oxygène (ROS) [YU B P, 1994].**

Noms	Symboles chimiques	Caractéristiques
Oxygène moléculaire	$O_2$	
Anion superoxyde	$O_2^{\circ}$	Bon réducteur, pauvre oxydant
Peroxyde d'hydrogène	$H_2O_2$	Oxydant, grande capacité de diffusion, peu réactif avec les substrats organique.
Radical hydroxyle	$OH^{\circ}$	Très réactif, faible distance de diffusion.
Radical peroxyde	$ROO^{\circ}$	Moins réactif que $OH^{\circ}$ , mais plus grande distance de diffusion.
Oxyde nitrique	$NO$	Très réactif, diffuse librement dans les membranes.
Peroxynitrite	$ONOO^-$	Très réactif.
Radical perhydroxyle	$HO_2^-$	Oxydant plus soluble et plus puissant que $O_2^{\circ}$
Radical alkoxyde	$RO^{\circ}$	Réactivité entre $ROO^{\circ}$ et $OH^{\circ}$
Oxygène singulet	$^1O_2$	Oxydant.



## VII. Les marqueurs du stress oxydatif au cours de la grossesse

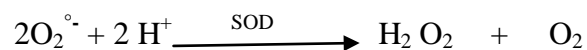
Divers marqueurs ont été étudiés dans le but de mettre en évidence le stress oxydatif in vivo chez les femmes à HTA gravidiques ainsi que la dysfonction endothéliale qui lui est associée, de ce fait, la recherche des marqueurs du stress oxydatif chez la femme enceinte à HTA gravidique reflète une altération de l'unité mère-placenta-fœtus [LOUKIDI, 2010]. Parmi lesquels mesurés chez les femmes enceintes avec pré-éclampsie les oxydants tel que les LDL oxydés et le MDA, les TBARs (Thiobarbituric acid reactive-substances, marqueur de la peroxydation des lipides), les résidus de nitrotyrosine qui signent la formation des peroxy-nitrites, de puissants oxydants formés par la réaction entre les radicaux libre de l'oxygène et le monoxyde d'azote (NO). Ceux-ci sont augmentés chez les femmes avec pré-éclampsie par rapport aux témoins [LIURBA et al, 2004].

D'un autre côté, les antioxydants sont à évaluer. Parmi les divers voix enzymatiques les superoxydes dismutases (SOD), catalases (CAT) et les glutathions peroxydases (GPx) qui constituent la classe majeure d'antioxydants contrôlant la peroxydation lipidique. (BRIGELIUS-FLOHE, 1999), certaines vitamines (antioxydant non enzymatiques) comme la vitamine A, C et E. (tableau n°2) [LYALL & BELFORT, 2007].

### VII.1. Les enzymes anti-oxydantes et hypertension gravidique

#### VII.1.1. Les superoxydes dismutases (SOD)

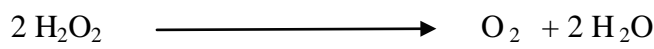
Les SOD sont les premières enzymes découvertes, capables de métaboliser les ROS [MCCORD & FRIDOVICH, 1969]. Ces enzymes catalysent l'élimination par dismutation des anions superoxydes [MOUMEN et al, 1997], en faisant apparaître de l'oxygène (O<sub>2</sub>) et du peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>).



#### VII.1.2. La catalase (CAT)

La CAT est présente dans de nombreux tissus et particulièrement abondante dans le foie, les reins et les érythrocytes [FORSBERG et al, 2001]. C'est un tétramère dont chaque unité porte une molécule de NADPH. La fixation du NADPH sur la catalase augmente son efficacité et la protège contre l'inactivation [KIRKMAN et al, 1999].

L'un des rôles antioxydants majeurs de la CAT est de diminuer la formation des radicaux Hydroxyles générés par le peroxyde d'hydrogène [FRIDOVICH, 1999], en molécules d'oxygène (O<sub>2</sub>) et d'eau (H<sub>2</sub>O) [JIANG et al, 2001].



Donc la CAT permet de limiter l'effet délétère du  $\text{H}_2\text{O}_2$  (un important groupe réactif de l'oxygène) associé aux maladies dégénératives et au vieillissement [MATES et al, 1999], dont l'endothélium vasculaire. Les patients hypertendus auraient des taux plasmatiques de  $\text{H}_2\text{O}_2$  significativement augmentés comparativement aux patients normotendus [LACY et al, 1998]. Cette assertion soutient indirectement une implication potentielle de l'activité catalytique de la catalase dans la physiopathologie de l'HTA (JIANG et al. 2001).

**Tableau n° 2: Principaux antioxydant et leurs fonctions [LYALL & BELFORT, 2007].**

Antioxydant	Fonction principales
➤ Non-enzymatiques (liposolubles)	
Coenzyme Q <sub>10</sub>	Réaction redox au niveau de la membrane Régénération de la vitamine E
Vitamine E	Inhibition de la peroxydation lipidique
Caroténoïdes	Inhibition de la peroxydation lipidique Neutralisation de l'oxygène singulet
Bilirubine	Inhibition de la peroxydation lipidique
➤ Non-enzymatiques (hydrosolubles)	
Vitamine C	Réduction des ROS Régénération de la vitamine E
Glutathion	Co-facteur pour la GST et les GP <sub>X</sub>
Acide urique	Neutralisation des radicaux libres Stabilisation la vitamine C
➤ Enzymatiques	
Glutathion peroxydases (GP <sub>X</sub> )	Réduction des hydroperoxydes Organique et du $\text{H}_2\text{O}_2$
Superoxydes dismutases (SOD)	Conversion de $\text{l'O}_2^{\circ}$ en $\text{H}_2\text{O}_2$
Catalase (CAT)	Conversion du $\text{H}_2\text{O}_2$
Glutathion réductase (GR)	Régénération du glutathion oxydé
Glutathion S-transférase (GST)	Réduction des hydroperoxydes
Glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD)	Réduction du $\text{NADP}^+$ en $\text{NADPH}$
Thioredoxine (TRX)	Régénération des antioxydants

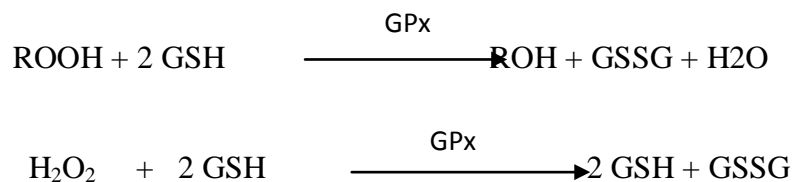
## VII.2. Les antioxydants non enzymatiques et hypertension gravidique

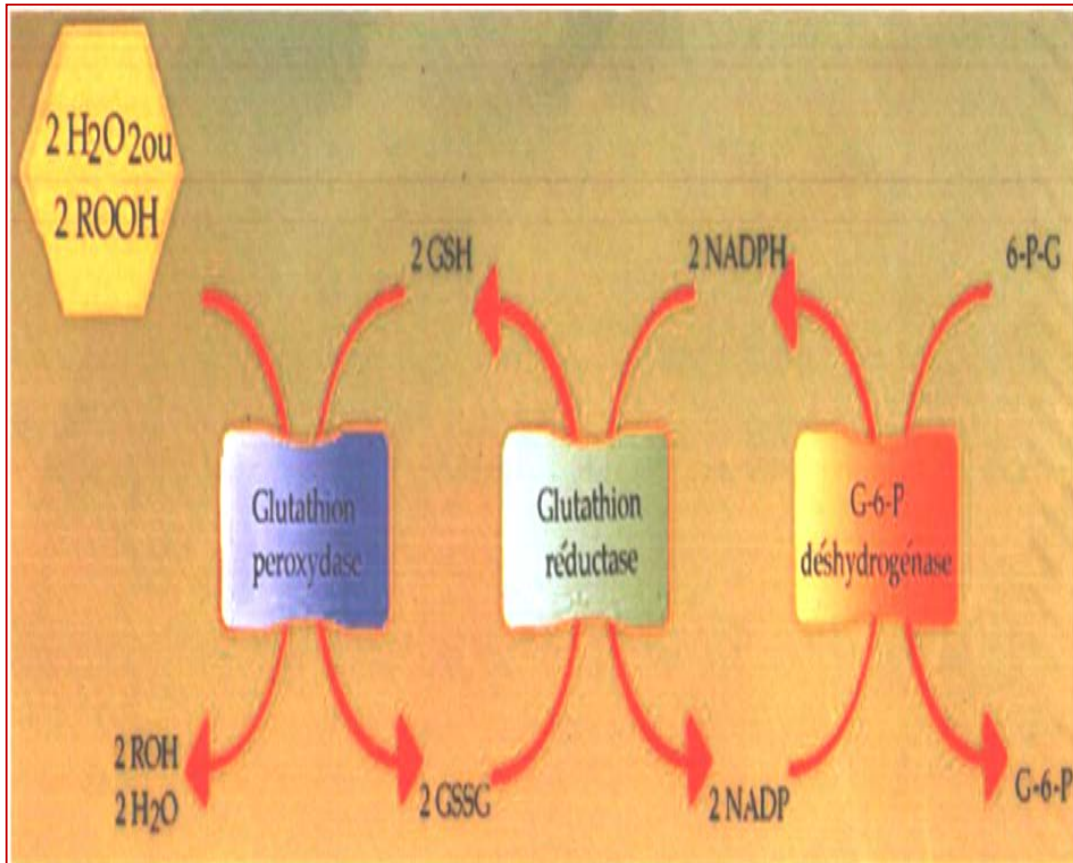
### VII.2.1. La vitamine C

La vitamine C ou acide ascorbique n'est pas synthétisée par l'organisme. Elle est hydrosoluble, se trouve dans le cytosol et dans le fluide extracellulaire ; elle peut capter directement l' $O_2 \bullet-$  et l' $OH\bullet$ . Elle peut aussi réduire le radical  $\alpha$ -tocophérol et ainsi permettre une meilleure efficacité de la vitamine E [EVANS, 2000 ; PACKER et al, 1997], à concentrations physiologiques, la vitamine C protège les vaisseaux sanguins contre l'agression des lipoprotéines athérogènes notamment les LDL oxydés [SIOW et al, 1999], produite par divers systèmes générateurs d'EOA (neutrophiles activés, cellules endothéliales activées, myéloperoxydase) [EVANS, 2000 ; PACKER et al, 1997]. Lors de son oxydation en acide déhydroascorbique, elle passe par une forme radicalaire intermédiaire (radical ascorbyl) qui joue un rôle essentiel dans la régénération de la vitamine E oxydée. Face à un stress oxydant, la vitamine C sera consommée [DEFRAIGNE & PINCEMAIL, 2008 ; CHEN et al, 2000]. Plusieurs études ont par ailleurs montré que des valeurs de vitamine C inférieures à 4 mg/ml [DEFRAIGNE & PINCEMAIL, 2008 ; CHEN et al, 2000] sont associées avec un risque accru de développement de maladies cardiovasculaires malgré son caractère très labile [GEY et al, 1993].

### VII.1.2. Le glutathion (GSH)

Le GSH est un important antioxydant hydrosoluble et un agent réducteur [GERAR-MONNIER & CHAUDIERE, 1996]. Il intervient surtout comme cofacteur des GP<sub>X</sub> (glutathion peroxydase) et des GSH-transférase [ZERROUKI, 2007]. Comme il assure l'élimination des lipides peroxydés, en effet, des concentrations trop basses en GSH conduisent à une diminution de la défense immunitaire. [JONES et al, 2002]. (Figure n° 4) [ROLAND-ZEJL, 2010] Le GSH peut aussi réduire les radicaux formés par l'oxydation des vitamines E et C, baissant ainsi les niveaux de peroxydation lipidique [POWER & LENNON, 1999].





**Figure n°4** : Les glutathions peroxydase ( $GP_x$ ) et le cycle du glutathion (GSH).

[ROLAND-ZEJLY, 2010]

Le fonctionnement de l'enzyme  $GP_x$  nécessite un flux de glutathion recyclé par la coopération de plusieurs enzymes dont la glutathion réductase (GR) qui réduit le glutathion oxydé (GSSG) en consommant du NADPH, lui-même régénéré grâce à la glucose 6 phosphate déshydrogénase (G-6-PDH) alimentée par le shunt des pentoses phosphates (G-6-P) [MATES et al, 1999].

Le glutathion peroxydase catalyse la réduction du peroxyde d'hydrogène ou des hydroperoxydes lipidiques en utilisant le GSH comme cofacteur [ARTHUR, 2000] en molécules d'eau et en alcools.

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

Les données relatives aux traitements des HIG 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, 2008]. 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 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 Dopamine : 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 méthyldopa ou le labétalol a été associé à une incidence plus faible d'événement maternel indésirable et fœtal [MOLVI et al, 2012]. Le méthyldopa 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 utéro placentaire [JOUPIILA & RASAMIN, 1993]. Actuellement, il est recommandé de combiner ces deux classes de médicaments. La nifédipine ou nicardipine (Loxen 50 LP®) inhibiteur calcique est également utilisée en pratique lorsque le méthyldopa 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 3<sup>ème</sup> 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 ; RUANO &

**FONTES 2005 ; 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 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 sois, en particulier lorsqu'il est associé à des craintes vis avis des thérapies qui pourrait nuire à la croissance du fœtus et augmenté la morbidité et la mortalité 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 étudiée

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 la 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 ( $\geq 18$  semaine de gestation à 34 semaines) 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 et préparation du lysat érythrocytaire

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 à EDTA. Les échantillons sont centrifugés à 3000 tr/min pendant 15 min à température ambiante, puis décanté à fin de récupérer le plasma et le culot en vu des différents dosages qui sont effectués au laboratoire de physiologie, physiopathologie, biochimie et de la nutrition (*Ppabionut*).

- Le plasma est prélevé pour le dosage de la vitamine C.



- Le culot est récupéré, lavé délicatement avec 2 volumes ( V) d'eau physiologique , puis centrifugé à 3000 tr/min pendant 10min. éliminer le surnageant transparent ; puis lysé par addition de 2 volumes d'eau distillée glacée puis incubé pendant 15 min au réfrigérateur (2-8°C). Les débris cellulaires sont éliminés par centrifugation à 4000 t/min pendant 15 min. Le lysat est ensuite récupéré pour le dosage des marqueurs érythrocytaires du statut oxydant (malondialdéhyde, in vitro) et antioxydant (catalase, SOD, glutathion réduit) au niveau des érythrocytes et la vitamine C au niveau du plasma, chez les mères à HTA gravidique avant traitement et sous traitement et leurs témoins respectifs de la région de Tlemcen.

## II. Description des méthodes utilisées

### II.1. Dosage de la vitamine C [JACOTA & DANI, 1982]

La vitamine C plasmatique est dosée selon la méthode de *JACOTA & DANI, (1982)* utilisant le réactif de Folin et une gamme étalon d'acide ascorbique. Après précipitation des protéines plasmatiques par l'acide trichloroacétique (TCA) et centrifugation, le surnageant est incubé en présence du réactif de coloration folincioalceau dilué. La vitamine C présente dans le plasma réduit le réactif de folin donnant une coloration jaune. L'intensité de la coloration obtenue est proportionnelle à la concentration en vitamine C à une longueur d'onde de 769 nm présente dans l'échantillon. La concentration est déterminée à partir de courbe étalon obtenu grâce à une solution d'acide ascorbique.

### II.2. Détermination de l'activité enzymatique anti-oxydante de la catalase (CAT ; EC

#### 1.11.1.6) [AEBI, 1974].

Le taux de l'activité de la catalase est mesuré au niveau du lysat érythrocytaire. Cette activité enzymatique est mesurée par analyse spectrophotométrique du taux de la décomposition du peroxyde d'hydrogène selon la méthode d'*AEBI (1974)*. En présence de la catalase, la décomposition du peroxyde d'hydrogène conduit à une diminution de l'absorption de la solution de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en fonction du temps. Le milieu réactionnel contient la source enzymatique (lysate). Le H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et le tampon phosphate (50 mmol/l, pH 7,0). Après incubation de 5min, le réactif Titanium oxyde sulfate (TiOSO<sub>4</sub>) est ajouté. La lecture se fait à 420 nm. Les concentrations du H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> restant sont déterminées à partir d'une gamme étalon de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> à des concentrations de 0,5 à 2 mmol/l

Le calcul d'une unité d'activité enzymatique est :

$$A = \log A_1 - \log A_2$$

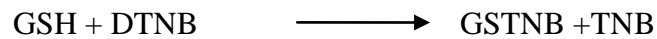
A1 est la concentration de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> de départ

A2 est la concentration de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> après incubation (au bout de 5min)

L'activité spécifique est exprimée en U/min/ml de sérum ou du lysat érythrocytaire.

### II.3. Dosage du glutathion réduit (GSH) [ELLMAN, 1959]

Le dosage du glutathion réduit (GSH) est réalisé par la méthode colorimétrique par le réactif d'Ellman DTNB (5,5'-dithiobis (2-acide nitrobenzoïque)). La réaction consiste à couper la molécule 5,5'-dithiobis (2-acide nitrobenzoïque) DTNB par la GSH ce qui libère l'acide thionitrobenzoïque (TNB).



Après incubation de 30 minutes à 37°C la lecture se fait à une longueur d'onde de 412 nm, avec un coefficient d'extinction  $\epsilon$  égal à 13,6 mM<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup>

### II.4. Dosage du malondialdéhyde (MDA) [NOUROOZ-ZADEH et al, 1996]

Le malondialdéhyde (MDA) plasmatique, érythrocytaire est mesuré selon la méthode de NOUROOZ-ZADEH *et al.* (1996). Il représente le marqueur le plus utilisé en peroxydation lipidique, notamment par la simplicité et la sensibilité de la méthode de dosage. Après traitement par l'acide à chaud, les aldéhydes réagissent avec l'acide thiobarbiturique (TBA) pour former un produit de condensation chromogénique consistant en 2 molécules de TBA et une molécule de MDA. L'absorption intense de ce chromogène se fait à une longueur d'onde de 532 nm. La concentration de MDA est calculée en utilisant le coefficient d'extinction du complexe MDA-TBA ( $\epsilon = 1,56 \cdot 10^5 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{l} \cdot \text{cm}^{-1}$  à 532 nm).

### II.5. Dosage de la superoxyde dismutase (SOD) [MARKLUND, 1985]

L'activité de cette enzyme est mesurée selon la méthode de MARKLUND (1985). Le principe repose sur la capacité de l'inhibition de l'auto-oxydation du phénol par la superoxyde dismutase (SOD).

50µl de réactif phénol (50 Mm dans HCl 1mM) ; 2,85 ml de tampon tris HCl (0,1 M, pH=7,8) sont ajoutés à 25 µl de lysat érythrocytaire afin de précipiter les protéines. Après centrifugation à 4000 t/min pendant 10 min, le surnageant est récupéré.

La lecture se fait à 270 nm toutes les minutes pendant 5 minutes (ou DO<sub>0</sub> et DO<sub>5</sub>)

$$\epsilon = 1310 \text{M}^{-1} \cdot \text{Cm}^{-1}$$

Le calcul de l'activité SOD =  $(50 \times Y/5) \times 10 \dots$  (mM/min/ml).

avec Y =  $(50 \text{ mM} \times \text{DO}_5) / \text{DO}_0 \dots \dots \dots$  (mM).

### III. Analyse statistique

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne  $\pm$  Erreur Standard (ES). L'analyse statistique est effectuée en utilisant l'Excel. L'ANOVA, analyse de variance, a été utilisé pour comparer les différents groupes. Cette analyse est complétée par le test « T » de Tukey « Post-Hoc » afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes qui sont significativement différentes sont indiquées par des lettres différentes (a, b, c).

Les seuils significatifs ont été placés à  $P < 0,05$ .

# Chapitre III

## ***Résultats & Interprétations***

### I. Caractéristiques de la population étudiée

Les caractéristiques de la population étudiée sont représentées dans le **Tableau n°3**

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.

*Tableau n°3 : Caractéristiques de la population étudiée*

	<b>groupes Témoins</b>	<b>groupes HTA-G Avant traitement</b>	<b>groupes HTA-G Sous traitement</b>
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 (semaines)	[18 – 34]	[18 – 34]	[18 – 34]

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecartype. La comparaison des moyennes entre les femmes enceintes cas témoins, Femmes Enceintes à HTA G - AVT et les Femmes enceintes à HTA G - ST est effectuée par le test ANOVA, analyse de variance.  $p < 0,05$  est considérée significatif.

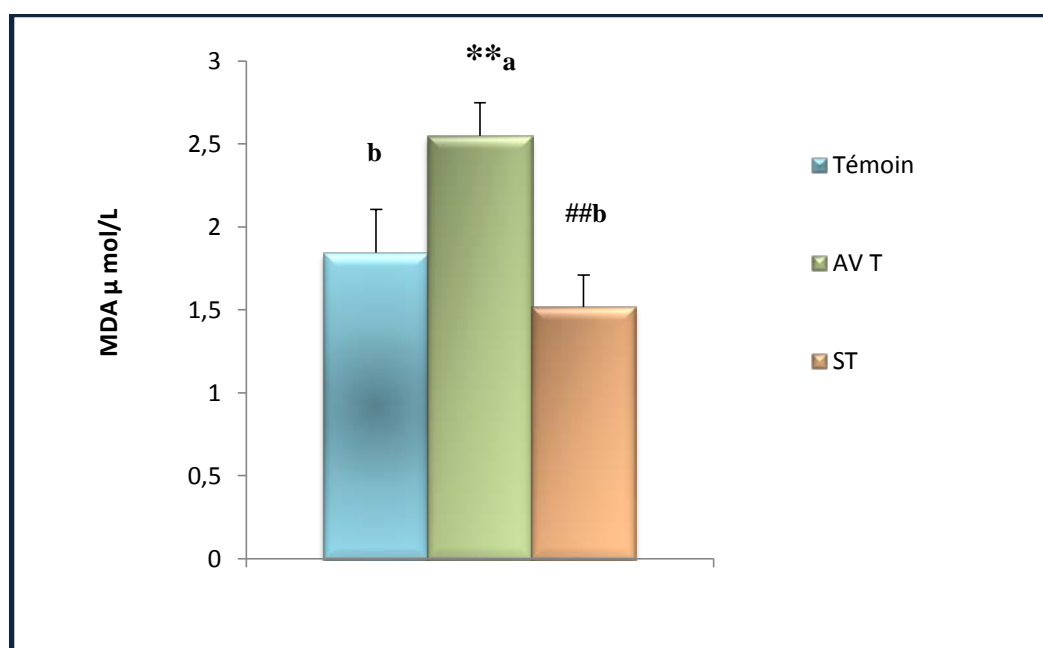
Les moyennes qui sont significativement différentes sont indiquées par des lettres différentes (a, b).

## II. Marqueurs du statut oxydant /antioxydant chez les femmes avec HTA-G avant et sous traitement et des femmes enceintes témoins

### II.1 Teneurs érythrocytaires en malondialdéhyde, chez les femmes avec HTA-G avant et sous traitement et des femmes enceintes témoins (Figure n° 5 et Tableau A1 en annexe)

Les teneurs érythrocytaires en MDA sont augmentées de manière très significative chez les femmes avec HTA-G avant instauration du traitement comparées à leurs témoins et aux valeurs pendant le traitement ( $p < 0.01$ ).

Aucune différence significative entre les groupes témoins et les femmes enceintes à HTA G sous traitement. De ce fait la teneur en MDA se normalise pendant le traitement chez les femmes avec HTA gravidique et est comparable à celle des témoins.



**Figure n°5 :** Teneurs érythrocytaires oxydantes de la malondialdéhyde MDA chez les femmes enceintes cas témoins et les femmes enceintes à HTA gravidique avant traitement et sous traitement. (AV T: avant traitement ; ST : sous traitement).

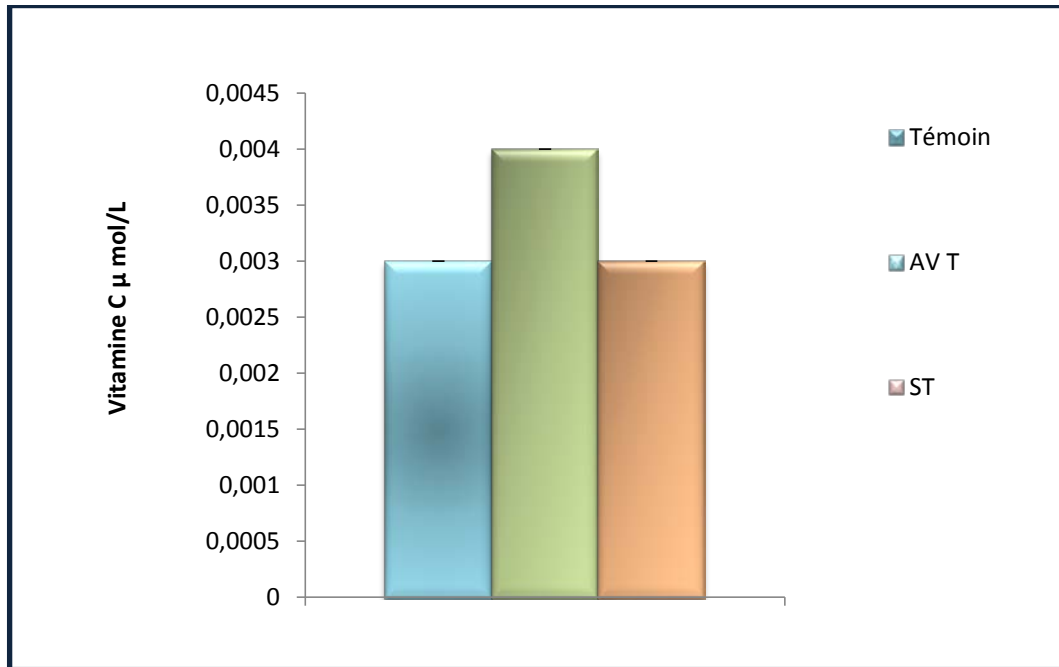
Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  ES. La comparaison des moyennes entre femmes avec HTA-G avant et sous traitement et des femmes enceintes témoins est effectuée par le test ANOVA, analyse de variance. Cette analyse est complétée par le test « T » de Tukey afin de classer et comparer les moyennes 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.

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

## II.2 Teneurs plasmatiques en vitamine C chez les femmes avec HTA-G avant et sous traitement et des femmes enceintes témoins (Figure n°6 et Tableau A2 en annexe)

Les teneurs plasmatiques en vitamine C ne montrent aucune différence significative chez les femmes avec HTA-G avant et sous traitement comparées à leurs témoins.

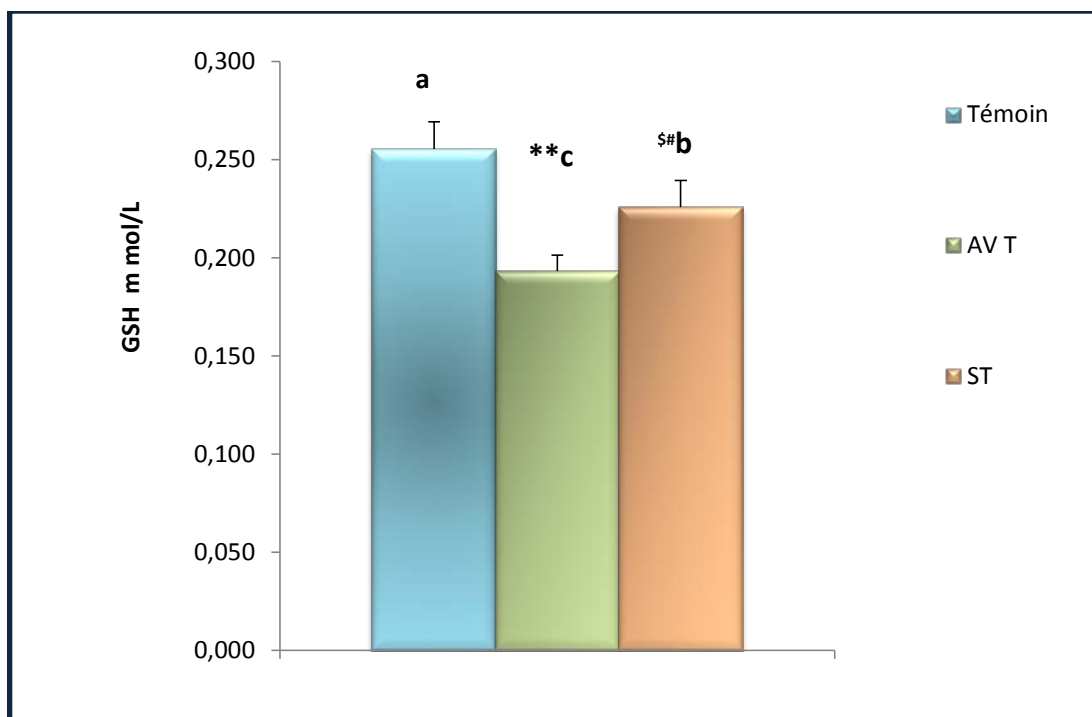


**Figure n°6 :** teneurs érythrocytaire anti oxydantes en vitamine C chez les femmes enceintes cas témoins et les femmes enceintes à HTA gravidique avant traitement et sous traitement. (AVT: avant traitement ; ST : sous traitement).

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  ES. 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 érythrocytaire en glutathion réduit chez les femmes avec HTA-G avant et sous traitement et des femmes enceintes témoins (Figure n°7 et Tableau A2 en annexe)

Les valeurs de la glutathion réduit chez les femmes avec HTA-G sans traitement sont diminuées de manière très significative  $p < 0,01$  et significativement diminuées  $p < 0,05$  comparées aux témoins et aux valeurs sous traitement respectivement.



**Figure n°7:** Teneures érythrocytaire anti-oxydantes de la glutathion réduit GSH chez les femmes enceintes cas témoins et les femmes enceintes à HTA gravidique avant traitement et sous traitement. (AV T : avant traitement ; ST : sous traitement)

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  ES. 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 différente (a, b, c) sont significativement différentes.

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

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

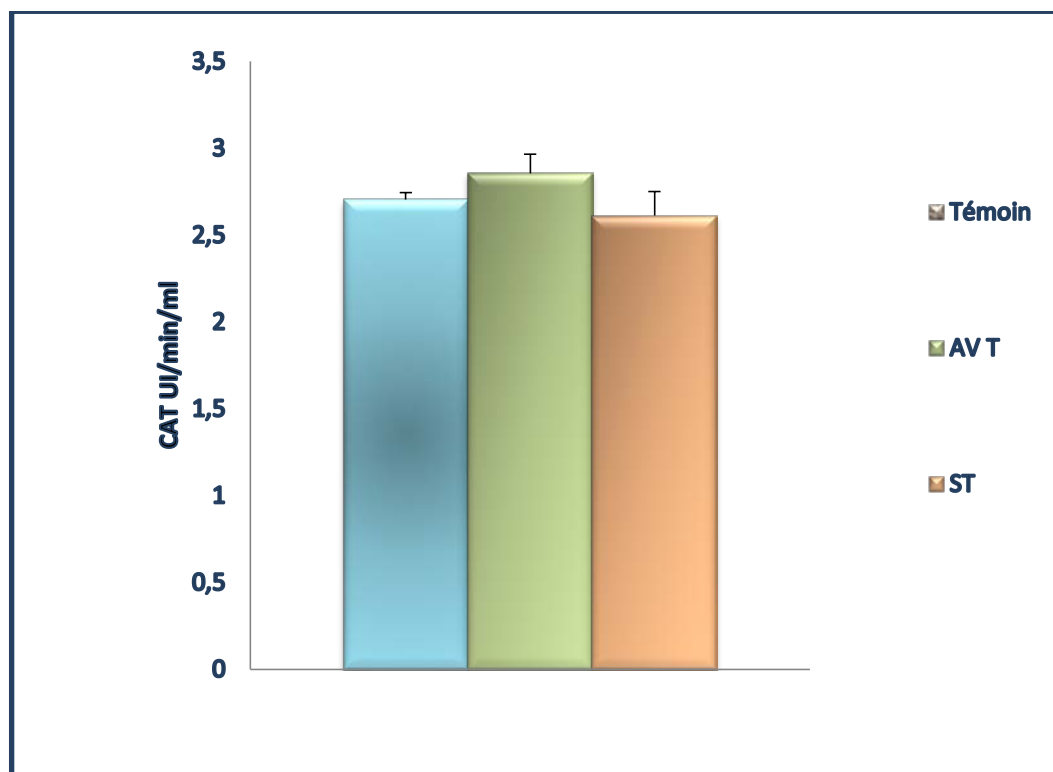
Témoin vs ST \$ $P < 0,05$  est considérée significative ; \$\$ $P < 0,01$  est considérée très significative.



#### II.4 Activité enzymatique antioxydante de la catalase CAT et de la Superoxyde dismutase SOD chez les femmes avec HTA-G avant et sous traitement et des femmes enceintes témoins

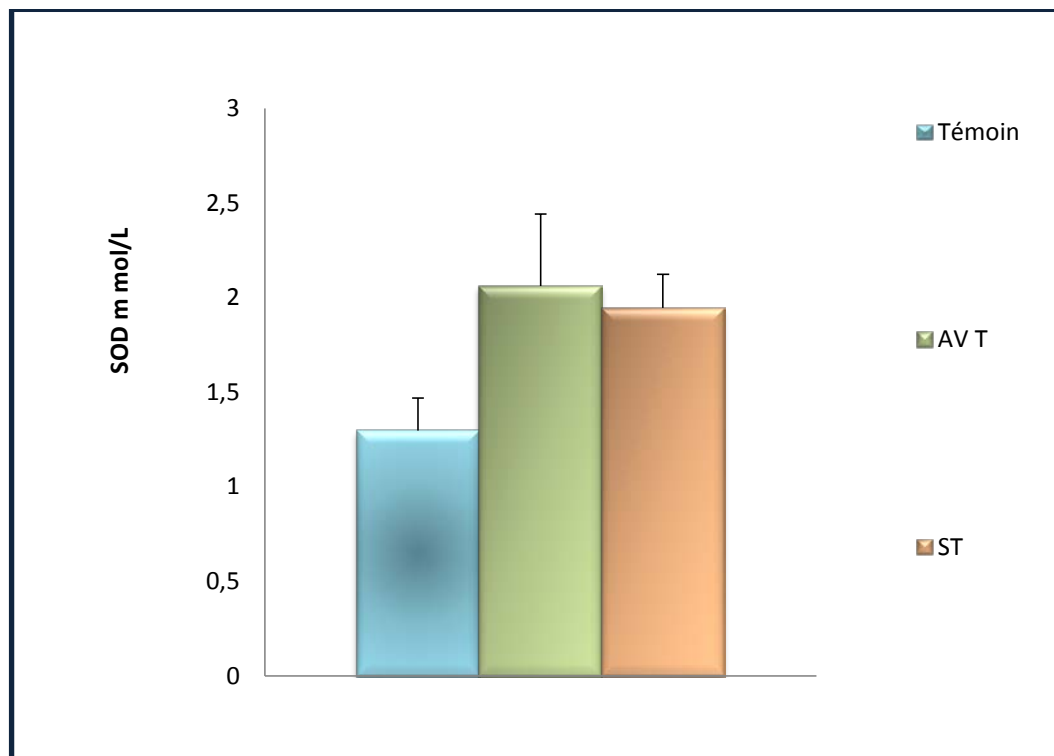
(Figure n°8, n°9 et tableau A2 en annexe).

L'activités de la catalase et de la superoxyde dismutase ne montrent aucune différence significative chez les femmes avec HTA-G avant et sous traitement comparées à leurs témoins.



**Figure n° 8:** Activités enzymatiques érythrocytaire anti-oxydantes de la catalase CAT chez les femmes enceintes cas témoins et les femmes enceintes à HTA gravidique avant traitement et sous traitement. (AVT: avant traitement ; ST : sous traitement).

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  ES. 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 différente (a ,b, c) sont significativement différentes.



**Figure n°9 :** Activités enzymatiques érythrocytaire anti-oxydantes de la Superoxyde dismutase SOD chez les femmes enceintes cas témoins et les femmes enceintes à HTA gravidique avant traitement et sous traitement. (AVT : avant traitement ; ST : sous traitement)

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  ES. 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, c) sont significativement différentes.

# Chapitre IV

## *Discussion*

## 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) pour les grossesses à risque. Dans un cas comme l'hypertension artérielle gravidique de 18 à 34 semaines de gestation, 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 HTA gravidique avant instauration du traitement et suivie d'un traitement antihypertenseur et les témoins. L'effectif de l'échantillon est de 20 femmes pathologiques au deuxième trimestre de gestation (18-34 semaines) comparées à 25 femmes témoins exemptes de toute pathologie métabolique. Les trois groupes de femmes enceintes, appartiennent à la même tranche d'âge, et ont un indice de masse corporelle (IMC) similaire.

L'hypertension artérielle gravidique est une pathologie qui peut évoluer vers la pré-éclampsie observée lors de la grossesse. La prééclampsie est une situation pathologique unique à l'être humain. L'instauration d'un traitement anti hypertenseur est obligatoire afin d'éviter les complications : comme le HELLP syndrome et l'Eclampsie (E).

Les radicaux libres font partie intégrante du fonctionnement de l'organisme et jouent un rôle important, notamment au cours de la reproduction, la nidation de l'œuf et le développement de l'embryon [ROBLES et al, 2001]. De nombreux travaux tendent à démontrer que le déséquilibre entre les dérivés actifs de l'oxygène et les défenses antioxydantes (stress oxydatif) pourrait jouer un rôle de premier plan dans l'étiologie de la pré-éclampsie [LIURBA et al, 2004 ; MORETTI et al, 2004].

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, elle revient aux chiffres des femmes témoins. Plusieurs travaux (Essai CHIPS) ont fourni des preuves que le traitement antihypertenseur (étude comparative entre le labélatol 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 concerné 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 méthylidopa, 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 prématuré semblable dans les deux groupes. [PLOUIN et al ; 1988].

De plus, notre travail porte également sur un concept important qui est le stress oxydatif, reconnu aujourd'hui comme la base moléculaire de toutes les pathologies. Le stress oxydatif s'installe quand il ya un débalancement entre la formation des espèces réactives d'oxygène (radicaux libres, peroxydes) et la capacité à neutraliser celles-ci (superoxyde dismutase (SOD), catalases, glutathion peroxydase, vitamines antioxydantes) [BURTON & JAUNIAUX, 2004].

Il est donc intéressant de connaître le statut oxydant / antioxydant au cours de la grossesse chez les femmes enceintes avec HTA G avant traitement et suivie d'un traitement antihypertenseur et de le comparer à leurs témoins respectifs.

A la lumière de ces données, nous contribuons à déterminer les marqueurs du statut oxydant (malondialdéhyde) et antioxydant (catalase, SOD, glutathion réduit,) au niveau des érythrocytes et vitamines C au niveau du plasma, chez les femmes enceintes à HTA G avant instauration du traitement et sous traitement et leurs témoins respectifs de la région de Tlemcen.

De nombreux travaux tendent à démontrer que le déséquilibre entre les dérivés actifs de l'oxygène et les défenses antioxydantes (stress oxydatif) pourrait jouer un rôle de premier plan dans l'étiologie de la pré-éclampsie [LIURBA et al, 2004]. Nos résultats confirment la présence d'un stress oxydatif chez les femmes enceintes souffert d'une HTA gravidique.

En ce qui concerne l'efficacité du traitement sur le statut oxydant/antioxydant nous avons quantifié Le Malondialdéhyde (MDA), un aldéhyde formé lors de coupure d'acide gras polyinsaturé à partir de composé non lipidique lors qu'ils sont exposés à l'action de radicaux hydroxyle en présence des métaux [MIWA et al, 2000]. Il représente un indicateur le plus fréquemment utilisés de la peroxydation lipidique [NIELSENA et al, 1997] et un marqueur sensible au stress oxydant [TERRIER-LENGLET et al, 2011]. La concentration sanguine des produits de l'oxydation des lipides tels que le malondialdéhyde (MDA) augmente au cours

d'une grossesse normale. En cas de pré-éclampsie, une exacerbation du niveau de ces métabolites a été rapportée dans le plasma et le placenta [ROLAND-ZEJLY, 2010].

Dans notre étude les résultats obtenue révèle un déséquilibre du stress oxydative marqué par l'augmentation de l'MDA érythrocytaire chez les trois groupes. Nos résultats sont comparables à ceux des travaux de LOUKIDI *et al* (2015) et de ROLAND-ZEJLY (2010) qui montrent une augmentation très significative chez les HTA G avant instauration du traitement comparées aux témoins, confirmant ainsi l'existence d'un stress oxydatif intracellulaire. En effet l'explication de l'élévation de l'MDA est basé sur les produits de peroxydation lipidiques produite dans le placenta durant la grossesse pourrait passer dans le sang maternelle et agir en tant qu'agents déclenchant des dommages dans d'autres tissus [SAINZ *et al*, 2000]. Cependant, les taux du MDA érythrocytaire après instauration du traitement chez les HTA-G reviennent aux chiffres des témoins, ce ci est le témoignage d'une efficacité du traitement antihypertenseur sur le statut oxydant(MDA) ainsi que sur la pression artériel. De ce fait le traitement antihypertenseur tel que l'Aldomet® accordé aux femmes enceintes à HTA G probablement améliore la balance oxydant/antioxydant au niveau érythrocytaires chez les femmes enceintes avec une hypertension gestationnelles.

Les teneurs plasmatiques en vitamine C sont comparables dans les trois groupes. Ces résultats ne s'accordent pas avec les travaux antérieurs [LOUKIDI, 2010]. Ces derniers ont été significativement diminués chez les femmes pré-éclamptiques comparés à leurs témoins respectifs. L'auteur a bien expliqué que cela a été dû à un apport alimentaire significativement diminuées en vitamine C chez les femmes pré-éclamptique comparer aux femmes témoins. De même RUMBOLD *et al* (2006) suggèrent que la carence en vitamine C (principales antioxydante de l'organisme) serait impliquée dans la genèse de la pré-éclampsie et du retard de croissance intra-utérin. Cependant, POSTON *et al*, (2006) montrent que ces vitamines augmentent le risque d'hypertension gestationnelle, sont associées à un plus petit poids de naissance (< 2,5 Kg) et augmentent le taux de mort in utero. Selon les données de LOUKIDI (2010), l'équilibre du taux de la vitamine C érythrocytaire chez les trois groupes est du probablement à un apport alimentaire riche en vitamine C avant et durant la grossesse.

Il semble que l'apport en vitamine C soit efficace et améliore le stress oxydatif [CHAPPELL *et al*, 2002], mais une récente étude de RUMBOLD *et al*, (2016) a montré que la supplémentation en vitamine C seul ou en combinaison avec d'autres suppléments pour la prévention de la pré-éclampsie ou les issues foetal, n'entraîne aucun avantages important et qu'il n'y avait aucune preuve convaincante pour le bon déroulement de la grossesse. Les

auteurs ont affirmé la nécessité d'autres recherches afin d'élucider le rôle possible de la vitamine C.

L'activité des enzymes antioxydants érythrocytaires catalase (CAT) et superoxyde dismutase (SOD) ne montre aucune différence significative entre les trois groupes de femmes enceintes étudiées. Ces résultats ne sont en accord avec les travaux de *LOUKIDI (2010)*, qui ont montré une diminution significative de l'activité antioxydante du superoxyde dismutase (SOD) chez les femmes pré-éclamptiques. Il est bien connu que face à un stress oxydant, la défense antioxydante se comportera de deux façons différentes. Dans un premier temps, l'organisme réagira lors d'un stress oxydant modéré en surexprimant les enzymes antioxydantes. Si le stress perdure et produit de façon massive des radicaux libres et espèces oxygénées toxiques, les enzymes antioxydantes seront détruites et leurs concentrations chuteront [*DELLATRE et al, 2005*]. Par ailleurs, *PERRONE (2010)* a dénoté que la baisse de l'activité enzymatique antioxydante chez les mères pré-éclamptiques est le résultat probable d'une production massive des radicaux libres et espèces oxygénées toxiques, ce qui a sans doute engendré une destruction des enzymes antioxydantes d'où la chute de leurs concentrations. De ce fait nous pouvons expliquer les concentrations modérées de l'activité enzymatique de la catalase et la SOD l'existence d'un stress oxydatif modéré chez les femmes enceintes avec HTA G avant et sous traitement comparativement à leur témoins et donc nous pouvons conclure que le traitement antihypertenseur accordé aux femmes enceintes avec HTA G est probablement efficace en améliorant l'équilibre du statut antioxydant face aux espèces réactives d'oxygénés.

De plus la teneur érythrocytaire en glutathion réduit montre une diminution très significative chez les femmes avec HTA G avant traitement et une diminution significative suivie d'un traitement comparé aux femmes témoins. Ces résultats sont en accord avec l'étude de *WALSH et WANG (1993)*. Ces derniers ont rapporté que la diminution de l'activité de glutathion peroxydase (GPx) pendant la grossesse est due à la diminution de la concentration de son cofacteur le glutathion pour convertir la peroxydation lipidique. De plus, plusieurs auteurs ont affirmé la nécessité de la NADPH au maintien d'un état redox normal de rapport GSSG/GSH [*JONES et al, 2011*] qui est considérée comme indicatif de stress oxydatif [*CHANDRA, 2011*]. Donc la diminution de GSH érythrocytaires est probablement due à l'augmentation de la demande cellulaire en NADPH dans l'état de la grossesse. La quantité de NADPH disponible pour régénérer le GSSG en GSH est largement diminuée réduisant considérablement le système de défense antioxydant non enzymatique (GSH) [*DINCER et al, 2002*].

# ***Conclusion***



**Conclusion**

Nos résultats montrent que les femmes enceintes avec HTA gravidique présentent un déséquilibre de la balance oxydante/antioxydant. Celle-ci est marquée par des variations du système de défense antioxydant caractérisé par une diminution de la concentration GSH érythrocytaire, vitamine C plasmatique, catalase et SOD érythrocytaire. Notre travail révèle aussi des élévations des marqueurs de l'oxydation des biomolécules MDA érythrocytaire en relation avec l'augmentation des triglycérides associé à la grossesse. Ces altérations sont dues au fait que la grossesse est un cas physiologique caractérisé par une fragilité de défense vis-à-vis des agents pro-oxydants ce qui provoque une perturbation de statut oxydant/antioxydant. Ces perturbations peuvent être responsables, pendant la grossesse, d'importantes complications materno-fœtales (Pré-éclampsie, Fausse couche, avortement, diabète gestationnel...), et justifient l'intérêt d'une surveillance particulière. D'autre part nos résultats montre clairement le rôle important du traitement antihypertenseur sur le développement de la peroxydation lipidique ce qui favorise la progression du stress oxydatif ceci attire l'attention d'instaurer un traitement préventive tel que l'aspirine et sur la supplémentation systématique en antioxydants tel que la vitamine C, une supplémentation en glutathion et une supplémentation enzymatique en SOD mais ce ci reste à contrôler les besoins réelle de la femme enceinte en différentes période de grossesse.

En conclusion, le traitement seul de l'hypertension artérielle des femmes enceintes, reste insuffisant pour une bonne progression de la grossesse, une surveillance stricte, délicate et périodique est essentielle chez les femmes enceintes en absence ou en présence de complications. La diététique est un facteur limitant de l'apparition des altérations métaboliques et de stress oxydatif chez les femmes enceintes. Enfin, la grossesse est une période favorisée pour l'éducation nutritionnelle. Il y'a actuellement suffisamment de preuves pour conclure que des interventions pour corriger les altérations métaboliques et le stress oxydatif ont des effets biologiques positifs mais ce ci reste toujours à être confirmé par des travaux ultérieure. Il serait utile de rechercher les effets sur la santé des femmes enceintes. Enlever ou éviter des sources ajoutées de radicaux libres (ex : fumer, ou mauvais contrôle alimentaire, l'obésité) qui auront probablement plus de chances de mener à bien leur grossesse que de rechercher à corriger le stress oxydatif déjà installé.

En fin, il est souhaitable que notre étude sur l'efficacité ou non du traitement antihypertenseur dans la correction du statut oxydant /antioxydant soit traité et confirmé par des travaux ultérieures pour apprécier nos résultats trouvé vue que notre estimation et explication ont été interprété selon nos observation.

# ***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. **AEBI H.** Evaluation de l'activité de la catalase. *Catalase in methods of enzymatic analysis* 2nd ed. H.U. Bergmeyer. Verlag chimie GmbH. *Weinheim.* (1974). 2: 673 – 684.
3. **ARTHUR, J. R.** The glutathione peroxidases. *Cell Mol Life Sci.* 2000, vol. 57, pp. 1825-35
4. **BADER ZARROUKI.** (2007) Tissu Adipeux et inflammation : Effet du stress oxydant sur le métabolisme des prostaglandines dans les adipocytes, 3T3-L1
5. **BEAUFILS M** (2007) Hypertension de la grossesse. *Conc Med.* 129: 11 – 13
6. **BEAUFILS M** (2010).Hypertensions de la grossesse. *Néphrologie & Thérapeutique.* Volume 6, Issue 3, Pages 200-214.
7. **BERG CJ., ATRASH HK., KOONIM LM. et al.** (1996). Pregnancy related mortality in the US 1987-1990. *Obstet Gynecol*, 88: 161-167.
8. **BOUISRI A** (2001). Mortalité maternelle en Algérie. *A.M.E.P- Section Algérie*, 1 – 10.
9. **BOULANGER H, FLAMANT M.** (2007) New insights in the pathophysiology of preeclampsia and potential therapeutic implications. *NephrolTher*; 3(7):437-48. *Epub* 2007 Aug 29.
10. **BRIGELIUS-FLOHE, R.,** (1999) Tissue-specific functions of individual glutathione peroxidases. *Free Radic Biol Med*, 27(9-10): p. 95
11. **BURTON GJ, JAUNIAUX E.** (2011) Oxidative stress. 25:287-99. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.*
12. **BURTON GJ, JAUNIAUX E.**( 2004) placental Oxidative stress : from miscarriage to preeclampsia. *J Soc gynecol Investig*,11(6):342-52
13. **CALZADA, C., VERICEL, E., MITEL, B., COULON, L. and LAGARDE, M.** (2001). Hydroperoxy-eicosatetraenoic acid increases arachidonic acid availability in collagenprimed platelets. *J Lipid Res.* vol. 42, pp. 1467-73
14. **CHANDRA M.,** (2011)- Mini-review: metabolic functions and molecular structure of glutathione reductase. *International Journal of Pharmaceutical Sciences.* vol. 9(2) : 104-115
15. **CHAPPELL LC, SEED PT** (2002). Vitamin C and E supplementation in women at risk of preeclampsia is associated with changes in indices of oxidative stress and placental function. *Am J Obstet Gynecol.* 187 :777-784.
16. **COOPER WO, HERNANDEZ-DIAZ S, ARBOGAST PG, et al.** (2006) Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med.* 354: 2443-51.
17. **COULON, L., CALZADA, C., MOULIN, P., VERICEL, E. and LAGARDE, M.** (2003). Activation of p38 mitogen-activated protein kinase/cytosolic phospholipase A2 cascade in hydroperoxide-stressed platelets. *Free Radic Biol Med.* vol. 35, pp. 616-25.

18. **COUTURE G., MILOT A.** (2002). Hypertension artérielle et grossesse. *In société Québécoise d'hypertension artérielle. Guide thérapeutique. 2<sup>ème</sup> édition janvier 2002, 97-120.*
19. **DEFRAIGNE J.O. , J. PINCEMAIL** STRESS OXYDANT ET ANTIOXYDANTS : *mythes et réalités Rev Med Liège* 2008; 63 : Synthèse 2008 : 10-19
20. **DELLATTRE J, THERON P, BONNEFONT-ROUSSELOT D** (2005). Espèces réactives de l'oxygène, antioxydant et vieillissement. Radicaux libres et stress oxydant. Aspect Biologique et pathologique. 281 – 309.
21. **DI VIRGILIO, F.** (2004). New pathways for reactiveoxygenspeciesgeneration in imflammation and potentialnovelpharmacologicaltargets. *CurrPhaem Des.* vol. 10, pp. 1647-52
22. **DINCER Y., ALADEMIR Z., ILKOVA H., AKCAY T.,** 2002- Susceptibility of glutatione and glutathione-related antioxidant activity to hydrogen peroxide in patients with type 2 diabetes: effect of glycemc control. *Clin Biochem.* vol. 35 : 297-301
23. **DULEY L, HENDERSON-SMART DJ, KNIGHT M et coll.** (2004). antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *cochrane Database Syst rev* 2004: cD004659.
24. **EBRASHY A, IBRAHIM M, MARZOOK A et coll.** (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.
25. **EDOUARD LECARPENTIER, Thierry Fournier, Jean Guibourdenche,** (2016). Vassilis Tsatsaris Physiopathologie de la pré-éclampsie *Presse Med.* 45(7-8 Pt 1):631-7
26. **ELLMAN GL.** (1959). Tissue sulphhydryl groups. *Archives of biochemistry and biophysics.* 82(1):70-77
27. **EVANS WJ.** (2000). Vitamin E, vitamin C, and exercise. *Am J Clin Nutr.* 72, 647S-652S.
28. **FAVIER A.** (2003). Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *Le stress oxydant.* N°269-270.
29. **FAVIER A.** (2006). Stress oxydant et pathologies humaines. *Annales Pharmaceutiques Françaises.* Vol 64, N° 6.pp. 390-396.
30. **FORSBERG L, DE FAIRE U, MORGENSTERN R.** (2001). Oxidative stress, human genetic variation, and disease. *Arch Biochem Biophys.* 389 : 84 – 93.
31. **FRIDOVICH, I.** (1999). Fundamental aspects of reactive oxygen species, or what's the matter with oxygen? *Ann N Y Acad Sci.* vol. 893, pp. 13-8.
32. **GARREL C, CEBALLOS-PICOT I, GERMAIN G, AND AL-GUBORY Kil** (2007). Oxidative stressinducible antioxidant adaptive response during prostaglandin F2alpha-induced luteal cell death in vivo. *Free radical research* 41, 251-9
33. **GERARD-MONNIER, D. and CHAUDIERE, J.** (1996). [Metabolism and antioxidant function of glutathione]. *Pathol Biol (Paris).* 1996, vol. 44, pp. 77-85
34. **HUBEL CA, Mc LAUGHLIN MK, EVANS RW, HAUTH BA, SIMS CJ, ROBERTS JM** (1996). Fasting serum triglycerides, free fatty acids, and malondialdehyde are increased in

- preeclampsia, are positively correlated, and decrease within 48 hours post partum. *Am J Obstet Gynecol.* 174: 975 – 982.
35. **HUNG TH, SKEPPER JN, BURTON GJ.** In vitro ischemia-reperfusion injury in term human placenta as a model for oxidative stress in pathological pregnancies. *Am J Pathol.* (2001), 159: 1031 – 1043.
  36. **JACOTA H & DANA HM.** (1982). Dosage de la vitamine C plasmatique. A new colorimetric technique for estimation of vitamin C using folin phenol reagent. *Analytical Biochemistry.* 127: 178 – 182.
  37. **JAIN S, SHARMA P, KULSHRESHTHA S, MOHAN G, SINGH S.** (2010). Le rôle du calcium, du magnésium et du zinc dans la pre-eclampsie. *Biol Trace Elem Res.* 133 : 162-70.
  38. **Ji, L. L.** (2001) Exercise at oldage: doesitincrease or alleviateoxidative stress? *Ann N Y AcadSci.* vol. 928, pp. 236-47.
  39. **JIANG Z, AKEY J, SHI J, XIONG M, WANG Y, SHEN Y, XU X, CHEN H, WU H, XIAO J, LU D, HUANG W, JIN L** (2001). A polymorphism in the promoter region of catalase is associated with blood pressure levels. *Hum Genet.* 109 : 95 – 98
  40. **JONES, D.P., PARK Y., GLETSU-MILLER N.,** 2011- Dietary sulfur amino acid effects on fasting plasma cysteine/cystine redox potential in humans. *Nutrition.* vol. 27(2) : 199-205.
  41. **JONES, P. L. ; CHAVEZ, J. R. ; MITCHELL, B. D.** (2002). Production of Australian freshwater crayfish in earthen-based systems using pelleted diets and forage crops as food. *Aquacult. Int.,* 10 (2): 157-175
  42. **JOUPPILA P. RASAMIN J.** (1993). Effect of labetalol infusion ou uterine and foetal hemodynamics and fetal cardiac function. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 51 : 111-7
  43. **KHAN, WOJDYLA D, SA\T L, GULMEZOGLU A** (2006).WHO analysis of cause maternaideatch. A systematic review. *Lancet.* 367:1066-1074.
  44. **KIRKMAN, H, N, ROLFO, M, FERRARIS, A. M. and GAETANI, G. F.** (1999). Mechanisms of protection of catalase by NADPH. Kinetics and stoichiometry. *J Biol Chem.* vol. 274, pp. 13908-14.
  45. **LACY F, O'CONNOR DT, SCHMID-SCHONBEIN GW.** (1998). Plasma hydrogen peroxide production in hypertensives and normotensive subjects at genetic risk of hypertension. *J Hypertens.* 16: 291 – 303.
  46. **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.
  47. **LELIA DULEY, SHIREEN MEHER, LEANNE JONES.** (2013) Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy First published: 31 July 2013
  48. **LI NC, LEE A, WHITMER R, KIVIPELTO M, LAWLER E** (2004). Hypertension artérielle. *Hypertension.* 43: 10 – 17.

49. **LINDA ROLAND-ZEJLY.** (2010). Rôle central des antioxydants dans l'hypertension et l'inflammation en prééclampsie.
50. **LINDHEIMER MD, SIBAI BM.** (2006). Antioxydant supplementation in preeclampsia. *Lancet.* 367(9517):1119–20.
51. **LIPSTEIN H, LEE CC, CRUPI RS** (2003). A current concept of eclampsia. *Hypertens pregnancy.* 21: 223 –226
52. **LIURBA E, GRATACOS E, MARTIN-GALLAN P, CABERO L, DOMINGUEZ C** (2004). A comprehensive study of oxidative stress and antioxidant status in preeclampsia and normal pregnancy. *Hypertension.* 37: 557 – 570
53. **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
54. **LOUKIDI BOUCHRA, MERZOUK HAFIDA et al.** (2015). **Thrombosis factors and oxidant/antioxidant markers in obese and hypertensive women during pregnancy.** *Blood Pressue , Informa Healthcare.*
55. **LOWE SA, BROWN MA, DEKKER GA, et al,** (2009). Guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2008. *Aust N Z J ObstetGynaecol* 49: 242-246
56. **LYALL, F. AND M. BELFORT.** (2007). Pre-eclampsia: etiology and clinical practice. *Cambridge Médecine.*
57. **M PALOT, P KESSLER, H VISSEAUX,** (1997) C toxémie gravidique *Conférences d'actualisation SFAR Botmans Département d'anesthésie-réanimation, CHU de Reims, 51092 Reims Cedex)*
58. **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.
59. **MARKLUND SL** (1985) Pyrogallol autooxidation. In RA Greenwald, ed, Handbook of Methods for Oxygen Radical Research CRC Press, Boca Raton, FL, pp 243-247
60. **MATES, J. M., PEREZ-GOMEZ, C. and NUNEZ DE CASTRO, I.** (1999). Antioxidant enzymes and human diseases. *Clin Biochem.* vol. 32, pp. 595-603.
61. **MCCORD, J. M. and FRIDOVICH, I.** (1969). Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocyte (hemocuprein). *J Biol Chem.* vol. 244, pp. 6049-55
62. **MEZIANI F, TESSE A, ASFAR P, SCHNEIDER F, ANDRIANTSITOHAINA R, FOURNIE A, GAIRARD A**(2007). De la toxémie gravidique à l'éclampsie : physiopathologie. *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation.* Volume 16, issue 5, pages 380-385.
63. **MIWA I, ICHMURA N., SUGIURA M.,** (2000)- Inhibition of glucose-induced insulin secretion by 4-hydroxy 2-nonenal and other lipid peroxidation products. *Endocrinology.* vol. 141 : 2761-2772

64. **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 methyldopa. 2012 Jun; 285(6):1553-62. doi: 10.1007/s00404-011-2205-2. *Epub* 2012 Jan 1.
65. **MORETTI M, PHILLIPS M, MORETTI M, PHILLIPS M, ABOUZEID A, CATANEO RN, GREENBERG J.** (2004). Increased breath markers of oxidative stress in normal pregnancy and in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 190 : 1184 – 90.
66. **MOUMEN, R., NOUVELOT, A., DUVAL, D., LECHEVALIER, B. and VIADER, F.** (1997). Plasma superoxide dismutase and glutathione peroxidase activity in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci.* 1997, vol. 151, pp. 35-9.
67. **MOUNIER-VEHIER C & DELSART P** (2009). Pregnancy-related hypertension a cardiolar risk situation. *Presse Medicale;* 38 (4): 600 – 608.
68. **MOUNIER-VEHIER C.** (2007). Guidelines for management of arterial hypertension. *J. Hypertension, 2007;* 25:1105-87.
69. **NAKHAI-POUR HR, 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.
70. 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.
71. **NOUROOZ-ZADEH J, TAJADDIDI-SARMADI J, LINGKLE, WOLFF SP.** (1996). Low density lipoprotein is the major carrier of lipid hydroperoxydes in plasma. *Biochem J.* 313: 781 – 786.
72. **PATRICK EMONTS,** prédisposition maternelle à la pré-éclampsie, Maternité Universitaire de Liège 2007-2008). *Thèse de Doctorat en Sciences Médicales.*
73. **PERRONE S, LONGINI M, MARZOCCHI B, PICARDI A, BELLINI C, PROIETTI F, RODRIGUEZ A, TURRISI G, BUONOCORE G** (2010). Effects of lutein on oxidative stress in the newborn: a pilot study. *Neonatology.* 97: 36 – 40.
74. **PINCEMAIL J, MEURISSE M, LIMET R, DEFRAIGNE JO.** (1999). L'évaluation du stress oxydatif d'un individu : une réalité pour la médecine. *Vaisseaux, cœur, poumons.* 4: 1 – 7
75. **PLOUIN PF, BREART G, MAILLARD F, PAPIERNIK E, RELIER JP .** (1988) Comparison of antihypertensive efficacy and perinatal safety of labetalol and methyldopa in the treatment of hypertension in pregnancy: a randomized controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol.* Sep;95(9): 868-76
76. **PODYMOW T, AUGUST P.** (2008). Update on the use of antihypertensive drugs in pregnancy. *Hypertension.* 51:960-9.



77. **POSTON L, BRILLEY AL, SEED PT, KELLY FJ, SHENNAN AH** (2006). Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 367: 1145 – 1154.
78. **POWERS SK AND LENNON SL.** (1999). Analysis of cellular responses to free radicals: focus on exercise and skeletal muscle. *Proc Nutr Soc.* 58, 1025-1033.
79. **PRYDE PG, SEDMAN AB, NUGENT CE, BARR M.** (1993). Angiotensin-converting enzyme-inhibitor fetopathy. *Clin J Am SocNephrol.* 3:1575-82
80. **REDMAN CW, Sargent IL.** (2004). Preeclampsia and the systemic inflammatory response. *SeminNephrol.* 24(6):565–70.
81. **REDMAN CW.** (1991). Current topic: pre-eclampsia and the placenta. *Placenta.* 12:301–8.
82. **REDMAN CW.** (2011). Hypertension in pregnancy: *the NICE guidelines.* *Heart.* 97(23):1967-9
83. 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.
84. **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.
85. **ROBERTS J M & LAIN KY** (2002). Recent Insights into the pathogenesis of pre-eclampsia. *Hypertension.* 23 : 359 –372.
86. **ROBERTS James M, M.D., LESLIE MYATT et al** (2015). Vitamins C and E to Prevent Complication of Pregnancy- Associated Hypertension.the new England journal of medicine
87. **ROBLES R, PALOMINIO N, POBLES A.** Oxidative stress in the neonate. *Early Human Developpement.* (2001).65: 75 – 81.
88. **ROLAND L, GAGNE A, BELANGER M, BOUTET M, BERTHIAUME L, FRASER W, JULIEN P, BILODEAU J** (2010). Oxidative stress and hypertension : current concepts. *Hypertens Pregnancy.* 29 : 21 – 37.
89. **RUANO R, FONTES RS, ZUGAIB M.** (2005). Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin — a systematic review and meta-analysis of the main randomized controlled trials. *Clinics.* 60: 407-14.
90. **RUMBOLD ALICE, OTA ERIKA, NAGATA CHIE, SAHROOK SADEQUA, CROWTHER CAROLINE A** (2016). Vitamin C supplementation in pregnancy.review WILEY
91. **RUMBOLD AR, CRWTHHER CA, HASLAM RR, DEKKER GA, ROBINSON JS** (2006). Vitamins C and E and the nsk of preeclampsia and perinatal complication. *N Engi J Mcd,* 354:1796-1806.
92. **SAINZ R.M., REITER R.J., MAYO J.C., CABRERA J., TAN D.X., QI W., GARCIA J.J.** (2000) - Changes in lipid peroxidation during pregnancy and after delivery in rats: effect of pinealectomy. *Journal of Reproduction and Fertility .* vol. 119 : 143-149



93. **SERHAL PF, CRAFT I.** (1987): Immune basis for pre-eclampsia evidence from oocyte recipients. *Lancet*, 2(8561):744
94. **SHAH DM.** (2007). Preeclampsia: *new insights*. *Curr Opin Nephrol Hypertens*;16(3):213-20.
95. **SIBAI BM** (2004). Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 102: 181 – 192.
96. **SIBAI BM** (1996): Treatment of hypertension in pregnant women. *N Engl J Med*, 335(4):257–265.
97. **SIBAI, B.M., A. EL-NAZER, and A. Gonzalez-Ruiz,** (1986). Severe preeclampsia-eclampsia in young primigravid women: subsequent pregnancy outcome and remote prognosis. *Am J ObstetGynecol*. 155(5): p. 1011-6.
98. **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.
99. **SIOW, R. C., RICHARDS, J. P., PEDLEY, K. C., LEAKE, D. S. and MANN, G. E.** (1999) Vitamin C protects human vascular smooth muscle cells against apoptosis induced by moderately oxidized LDL containing high levels of lipid hydroperoxides. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. vol. 19, pp. 2387-94.
100. **SOGC clinical practice guideline** (2008). Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy.
101. **ST-LOUIS J, BROCHU M** (2007). Le paradoxe cardiovasculaire de la grossesse. *Medicine / sciences*. n° 11, vol. ; 23 : 944-9.
102. **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.
103. **TERRIER-LENGLET A., NOLLET A., LIABEU F., BARRETO D.V., BRAZIER M., HORST-DIETER L., VANHOLDER R., CHOUKROUN G., MASSY Z.A.,** (2011). Le malondialdéhyde est-il un facteur prédictif de mortalité chez les patients ayant une maladie rénale chronique ?. *Néphrologie et Thérapeutique*. vol. 7(4) : 219-224.
104. **TOESCU V, NUTTALL SL, MARTIN U, KENDALL MJ, DUNNE F.** (2002). Oxidative stress and normal pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 57: 609 – 613.
105. **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
106. **TRABLYA C, RUDIGOZA RC DUBERNARD G, HUISSOUD C** (2010). Les troubles biologiques au cours des états pré-éclamptiques : *aspects physiopathologiques et cliniques* p-43
107. **VASSALLE C & BOTTO N.** (2003). Evidence for enhanced 8-isoprostane plasma levels, as index of oxidative stress in vivo, in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis*. 14 : 213 – 218.
108. **WALKER ID.** (2000). Thrombophilia in pregnancy. *Coron Artery Dis*. 53: 573 – 580.

- 109. WALSH S.W., WANG Y.**, (1993) a- Deficient glutathione peroxidase activity in preeclampsia is associated with increased placental production of thromboxane and lipid peroxides *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. vol. 169: 1456-1461.
- 110. 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. Obstet Gynecol* ;109(1):168–80.
- 111. ZHOU Y, FISHER SJ, JANATPOUR M, GENBACEV O, DEJANA E AND WHEELLOCK 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
- 112. ZIAEI S, BONAB K, KAZEMNEJAD A** (2006). Serum lipid levels at 28-32 week gestation and hypertensive disorders. *Hypertens Pregnancy*.25 :3-10.

# ***Annexes***

## Annexe

**Tableau A1** : Marqueur du statut oxydant chez les femmes enceintes cas témoins, Femmes enceintes à HTA G – AVT et les Femmes enceintes à HTA G - ST

<b>Paramètres</b> International Référence 0,36- 1,24 MDA ( $\mu$ . mol/L)	<b>Femmes enceintes cas témoins</b>	<b>Femmes enceintes à HTA G - AVT</b>	<b>Femmes enceintes à HTA G - ST</b>	<b>Probabilité (P-value)</b>
<b>Malon-dialdéhyde érythrocytaires MDA (<math>\mu</math>. mol/L)</b>	1,846 $\pm$ 0,26 <sup>b</sup>	2,551 $\pm$ 0,19 <sup>**a</sup>	1,518 $\pm$ 0,19 <sup>##b</sup>	0,008

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  ES. 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.

AVT vs ST <sup>#</sup> P< 0,05 est considérée significative ; <sup>##</sup>P<0,01 est considérée très significative.

**Tableau A2** : Marqueurs du statut anti- oxydant chez les femmes enceintes cas témoins, Femmes enceintes à HTA G – AV et les Femmes enceintes à HTA G - ST

Paramètres	Femmes enceintes cas témoins	Femmes enceintes à HTA G – AV	Femmes enceintes à HTA G - ST	Probabilité (P-value)
<b>Vitamine C plasmatique</b> ( $\mu$ . mol/L) 6,21 à 15,18 $\mu$ g / ml	0,003 $\pm$ 0,00	0,004 $\pm$ 0,00	0,003 $\pm$ 0,00	0,26
<b>Glutathion réduit érythrocytaire GSH</b> (m. mol/L) 717 à 1110 $\mu$ Mol/litre	0,225 $\pm$ 0,01 <sup>a</sup>	0,202 $\pm$ 0,02 <sup>**c</sup>	0,210 $\pm$ 0,01 <sup>##b</sup>	0,003
<b>Catalase érythrocytaire CAT</b> (UI/min/ml)	2,705 $\pm$ 0,04	2,857 $\pm$ 0,11	2,611 $\pm$ 0,08	0,19
<b>Super-oxyde dismutase érythrocytaire SOD</b> (m.mol/l) 785 à 1570 UI / g Hb	1,297 $\pm$ 0,17	2,605 $\pm$ 0,31	1,741 $\pm$ 0,20	0,42

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  ES. 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, c) sont significativement différentes.

Témoin vs AVT\* P < 0,05 est considérée significative ; \*\*P < 0,01 est considérée très significative.

AVT vs ST<sup>#</sup> P < 0,05 est considérée significative ; <sup>##</sup>P < 0,01 est considérée très significative.

Témoin vs ST<sup>\$</sup> P < 0,05 est considérée significative ; <sup>\$\$</sup>P < 0,01 est considérée très significative.

## Résumé

L'objectif principal de notre travail est de déterminer les effets d'une thérapie anti-hypertensive avec la méthildopa par voie orale sur le statut oxydant et antioxydant chez les femmes enceintes à HTA gravidique au niveau érythrocytaire et plasmatique. Pour cela, le lysate ainsi que 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 du stress oxydatifs. Nos résultats montrent que le traitement accordé aux femmes enceintes pendant cette période de gestation est probablement efficace et donne de meilleurs résultats, hors il réduit le stress oxydatif intracellulaire (diminution du MDA, augmentation GSH et module la catalase, vit c et la SOD). Les pressions sanguines systoliques et diastoliques ont été réduites par traitement.

En conclusion, ces données appuient l'utilisation du traitement antihypertenseur pour l'hypertension artérielle gravidique, en particulier il contient d'autres effets bénéfiques, réduire la PA et diminue le risque de complications présentent pendant la grossesse. Il est aussi recommandé d'instaurer une diète riche en antioxydant à des fins préventives avant la grossesse.

**Mots clés :** HTA gravidique, Traitement antihypertenseur, Erythrocyte, Plasma, Stress oxydatif.

## Abstract

The main objective of our work is to determine the effects of antihypertensive therapy with alpha-methyldopa on blood in pregnancies with hypertensive disorders (PIH) and their stress oxidative. For this purpose, the lysate and plasma are recovered from blood of normal pressure pregnant women (18 to 34 weeks of amenorrhea) and pregnant women with gravidinal hypertension induced pregnant. Our results show that treatment drug therapy reduces intracellular and plasma oxidative stress (increased MDA and decreased GSH, Modulates the catalase catalase, vitamins C and SOD). Systolic and diastolic blood pressures have been reduced by treatment.

In conclusion, these data support the use of antihypertensive therapy for the High blood pressure; In particular

it contains other beneficial effects, reduces the PA and decreases the risk of complications presented during pregnancy. It is also recommended to establish a diet Rich in antioxidant for preventive purposes before pregnancy.

**Keywords:** HTA gravidic, Antihypertensive treatment, Erythrocyte, Plasma, Oxidative stress.

## ملخص

الهدف الرئيسي من عملنا هو تحديد آثار العلاج المضاد لارتفاع ضغط الدم بالميثيل دوبا عن طريق الفم على الوضع الناتج عن الأكسدة ومضادات الأكسدة لدى النساء الحوامل المصابات بارتفاع ضغط الدم على مستوى البلازما وكريات الدم الحمراء لهذا يتم استرداد كريات الدم الحمراء والبلازما عن طريق دم المرأة الحامل ( 18-34 أسبوع) ذات الضغط الدم العادي و النساء الحوامل المصابات بارتفاع ضغط الدم قبل أخذ الدواء و أثناء مرحلة العلاج لتقييم المعلمات الأكسدة بتناجنا تظهر أن العلاج المعطى للنساء الحوامل خلال هذه الفترة من الحمل ربما تكون فعالة وتعطي نتائج أفضل . إلا انه يقلل من الأكسدة داخل الخلايا ( ارتفاع MDA - انخفاض GSH و يوازن الكتلاز - الفيتامين C - SOD) . تم تخفيض ضغط الدم الانقباضي والانقباضي عن طريق العلاج.

في الختام هذه البيانات تدعم استخدام علاج ضغط الدم المرتفع .بالخصوص أنه يحتوي على فوائد أخرى يخفض ضغط الدم ويقلل من خطر المضاعفات الناجمة أثناء الحمل.

ويوصى أيضا بإنشاء نظام غذائي غني بمضادات الأكسدة للوقاية قبل الحمل.

**الكلمات المفتاحية :** ارتفاع ضغط الدم خلال الحمل - علاج ارتفاع ضغط الدم - كرات الدم الحمراء - البلازما - الأكسدة.

Evaluation du statut oxydant / antioxydant chez les femmes avec HTA-G

(1<sup>er</sup> trimestre & 2<sup>ème</sup> trimestre) sous traitement « Leila HACHEMI ; Yasmina KRANTAR »