

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTÉ DE MÉDECINE
DR . B. BENZERDJEB - TLEMCEM



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي
جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

**Le rôle de l'hémoglobine libre dans l'hypertension
artérielle essentielle.**

Présenté par :

➤ DJAOUANI Amel

➤ ELHASSAR Medjida Eps BENHAMZA

Soutenu le 02/11/2020

Le Jury

Président : Professeur M.Haddouche Maître de conférence en Biochimie.

Membres : Dr R.Grari Maître de conférences B en Néphrologie CHU-Tlemcen.
Dr A.Hadjila Maître-assistante en Hydro-Bromatologie CHU-Tlemcen.
Dr A.Baouch Assistant en Biochimie CHU-Tlemcen.

Encadreur : Dr M.Benaouda Maître-assistant en Biophysique CHU-Tlemcen.

Remerciements



En tout premier lieu, c'est grâce à ALLAH le TOUT PUISSANT qu'il nous a illuminé et ouvert les portes de savoir, et il nous a donné la volonté et le courage d'élaborer ce travail.

À notre encadrant Dr Benaouda Mohammed, Maître-assistant en Biophysique pour avoir accepté de diriger ce travail.

Nous tenons à exprimer notre respect aux membres du jury.

Nous commençons d'abord par Professeur Haddouche Mustapha ; Maître de conférences en Biochimie qui a accepté de consacrer du temps à examiner et juger ce travail comme président de Jury. Qu'il soit assuré de notre respectueuse considération.

Aux membres de notre jury,

Dr. Grari Riad, Maître de conférences B en Néphrologie CHU-Tlemcen.

Dr. Hadjila Amina, Maître-assistante en Hydro-Bromatologie CHU-Tlemcen.

Dr. Baouch Ahmed, Assistant en Biochimie CHU-Tlemcen.

Vous avez accepté de juger ce travail avec une spontanéité et une simplicité émouvante. Nous tenons à vous exprimer nos sincères remerciements et notre profond respect.

Nous tenons à remercier profondément et sincèrement tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail, à toutes les personnes qui nous ont aidés et soutenue principalement à tous le personnel du service de Biochimie, d'Hémobiologie et du Centre de transfusion sanguine du CHU-Tlemcen.

Dédicaces

Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que je dédie ce mémoire ...

A mes très chers parents, **Ma très chère mère FATIMA ZOHRRA. Mon très cher père AHMED.** Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessés de consentir pour mon instruction et mon bien-être. Vos prières et votre bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Que dieu vous protège et vous accord une longue vie.

A mon très cher fiancé ZAÏR YASSINE. Tes sacrifices, ton soutien moral et matériel, ton profond attachement m'ont permis de réussir. Sans ton aide, tes conseils et ton encouragement, ce travail n'aurait vu le jour. Que dieu le tout puissant réunisse nos chemins et nous accorde un avenir meilleur et que ce travail soit témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle.

A ma chère sœur SOULÉF. Merci pour ton soutien et ton encouragement durant tout mon parcours.

A mes petites nièces adorées MALAK et NADA.

A ma meilleure amie, ma sœur du cœur NAWEL. Merci pour ton soutien et tes conseils précieux durant tout mon parcours. Merci d'être toujours à mes côtés.

A ma grand-mère paternelle. Que dieu te garde et t'accorde une longue vie.

A la mémoire de mes grands-parents. Que vous reposiez dans le paradis du seigneur.

A ma chère belle-mère. Tu m'as accueilli à bras ouverts dans votre famille. En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour toi. Je te dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

A toute ma famille pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire. Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infailible. Merci d'être toujours là pour moi.

A mon binôme ELHASSAR Medjda et sa famille.

A notre délégué Mr ACHOUR Abdelkader. **A toute la promo de PHARMACIE 2014/2015.**
A toutes les personnes qui m'ont aidé de près ou de loin pour la réalisation de ce mémoire.

AMEL 

A MA CHÈRE MÈRE,

Tes bénédictions de tous les jours m'ont accompagnée tout le long de mon cursus d'étude. Tu as toujours prié Dieu le tout puissant de donner de meilleurs lendemains à ta fille, voilà que la consécration est là.

A MON CHÈR MARI,

Tu n'as ménagé aucun effort pour que ce jour tant attendu arrive, ton soutien m'a permis d'arriver au terme de ce travail. Ta disponibilité à tout moment m'a aidé à vaincre les obstacles quotidiens.

A ma grand-mère, mes beaux-parents, mes tantes et mes oncles, je leur dis merci pour votre encouragement et votre présence à mes côtés.

A tonton Mohammed et Adil; nous vous remercions pour votre aide tout au long de ces six ans, votre bonne humeur et votre confiance totale.

Medjida 

Table des matières

Liste des abréviations	I
Liste des tableaux	II
Liste des figures.....	III
INTRODUCTION.....	01

REVUE DE LA LITTÉRATURE

Chapitre I : Généralités sur l'hypertension artérielle.

1	Introduction sur l'HTA essentielle	6
2	Description anatomique et histologique du système cardiovasculaire	6
	2.1 Le cœur	7
2.1.1	Fonctionnement du cœur.....	7
2.2	Réseau vasculaire	8
	2.2.1 Les artères	10
2.2.1.1	Structure des artères élastiques et musculaires.....	10
2.2.2	Les capillaires.....	11
2.2.3	Les veines et les veinules	13
3	Physiopathologie de l'hypertension artérielle	13
3.1	Hémodynamique cardiovasculaire	14
3.2	L'artère, cible convergente des hypothèses physiopathologiques.....	14
3.3	Modification des gros troncs artériels	16
3.4	Anomalie vasculaire	16
3.5	Données rénales.....	16
3.6	Activation initiale de phénomènes presseurs.....	17
4	Retentissement de l'HTA sur les organes cibles	17

Chapitre II : Généralités sur l'Hémoglobine.

1	Caractères généraux du sang	22
1.1	Constitution du sang	22
1.2	Cellules ou éléments figurés du sang	22

1.3	Le plasma.....	24
2	Hémoglobine	24
2.1	Structure de l'hémoglobine humaine	24
2.2	Rôle et fonction de l'hémoglobine intra-érythrocytaire	25
2.3	Devenir de l'hémoglobine intra-érythrocytaire	25
2.4	Conséquences de l'hémoglobine plasmatique	26
3	Haptoglobine	27
		4 FER 27
4.1	La physiologie normale du fer.....	27
4.2	Répartition du fer dans l'organisme	29
4.3	Transferrine	30
		4.4 Ferritine 31
4.5	Fer plasmatique (Fer libre)	31
Chapitre III : Présence d'HTA au cours d'anomalies intravasculaires.		
1.	HTA et Hémoglobine libre	33
2.	HTA, Hémolyse et Hb libre.....	33
3.	HTA, Transfusion massive et Hb libre	34
 PARTIE EXPERIMENTALE		
I.	Matériels et méthodes	37
II.	Résultats.....	53
III.	Discussion	84
	Conclusion.....	89
	Références bibliographiques	92
	Annexe	97

Liste des abréviations

ALAT : Alanine-Amino-Transférase.
AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs.
ASAT : Aspartate-Amino-Transférase.
AVC : Accident vasculaire cérébral.
CE : Cellule endothéliale.
CHU : Centre hospitalo-universitaire.
CO₂ : Dioxyde de carbone.
CTS : Centre de transfusion sanguine.
CV : Cardiovasculaire.
EDTA : Acide éthylènediaminetétraacétique.
FA : Fibrillation auriculaire.
Fe²⁺ : Fer ferreux.
Fe³⁺ : Fer ferrique.
g : Gramme.
g/dl : Gramme par décilitre.
g/l : Gramme par litre.
GR : Globule rouge.
h : épaisseur.
Hb : Hémoglobine.
HBOC : Transporteur d'oxygène à base d'hémoglobine.
HO1 : Hème oxygénase.
Hp : Haptoglobine.
HTA : Hypertension artérielle.
HVG : Hypertrophie ventriculaire gauche.
Hx : Hémopéxine.
K⁺ : Potassium.
KD : Kilo-Dalton.
Kg : Kilogramme.
Mg : Milligramme.

Mg/dl : Milligramme par décilitre.

Mg/ml : Milligramme par millilitre.

mmHg : millimètre mercure.

MSPRH : Ministère de la Santé de la Population et de la Réforme Hospitalière.

MTH : Maladies à transmission hydrique.

NFS : Numération de formule sanguine.

NO : Monoxyde d'azote.

NTBI : Fer non lié à la Transferrine.

O₂ : Dioxygène.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

P : Pression artérielle.

PA : Pression artérielle.

PAD : pression artérielle diastolique.

PAS : pression artérielle systolique.

Q : Débit cardiaque.

r : Rayon.

RPT : Résistance périphérique totale.

SCV : Système cardiovasculaire.

TIBC : Capacité totale de fixation du fer.

TMB : 3,3', 5,5'-tétraméthylbenzidine.

U/l : Unité par litre.

UMC : Urgences médico-chirurgicales.

µg/dl : Microgramme par décilitre.

µL : Microlitre.

Liste des tableaux

Tableau 1: Protéines qui lient le fer	29
Tableau 2: Les caractéristiques biologiques de base de la population étudiée (Moyenne).....	54
Tableau 3: Répartition de la population des hypertendus non traités dans la tranche d'âge de 35 à 49 ans selon le sexe	56
Tableau 4: Hb libre en fonction du poids.....	61
Tableau 5: Hb libre en fonction du sexe	62
Tableau 6: Hb totale en fonction de la pression systolique.....	65
Tableau 7: Hb totale en fonction de la pression diastolique	66
Tableau 8: Rapport Hb libre/Hb totale en fonction de l'âge.....	67
Tableau 9: Rapport Hb libre/Hb totale en fonction du poids	68
Tableau 10: Rapport Hb libre/Hb totale en fonction du sexe.....	69
Tableau 11: Pression systolique en fonction de l'âge	70
Tableau 12: Pression systolique en fonction du poids	71
Tableau 13: Pression systolique en fonction du sexe.....	72
Tableau 14: Pression diastolique en fonction de l'âge.....	73
Tableau 15: Pression diastolique en fonction du poids.....	74
Tableau 16: Pression diastolique en fonction du sexe	75
Tableau 17: Fer libre en fonction de l'âge	76
Tableau 18: Fer libre en fonction du poids	77
Tableau 19 : Fer libre en fonction du sexe.....	78
Tableau 20: Fer libre en fonction de la pression systolique.....	79
Tableau 21: Fer libre en fonction de la pression diastolique	80
Tableau 22: Rapport Fer libre/Fer total en fonction de l'âge	80
Tableau 23: Rapport Fer libre/Fer total en fonction du poids.....	81
Tableau 24: Rapport Fer libre/Fer total en fonction du sexe	82

Liste des figures

Figure 1: Boucle pression-volume du ventricule gauche(17)	8
Figure 2: Interaction du système cardiovasculaire avec les différents systèmes de l'organisme(17)	9
Figure 3: Structure des artères, des veines et des capillaires (19).....	10
Figure 4: Structure de deux parois de capillaires : continu et fenêtré (15).....	12
Figure 5: Représentation schématique de l'organisation des protéines au sein de la membrane érythrocytaire (27).....	23
Figure 6: Tétramère d'hémoglobine et ses différentes zones de contact (30).....	24
Figure 7: Homéostasie du fer dans des conditions normales (39).....	28
Figure 8: Le cycle de transferrine (40).....	30
Figure 9: Tensiomètre OMRON. (Photo prise par Melle. A.DJAOUANI CHU-Tlemcen)....	38
Figure 10 : Centrifugeuse HuMax 14K®.....	40
Figure 11: Phase pré-analytique : la centrifugation des prélèvements recueillis. (Photo prise par Melle. A.DJAOUANI CHU-Tlemcen)	41
Figure 12: Phase pré-analytique : décantation des plasmas. (Photo prise par Melle. A.DJAOUANI CHU-Tlemcen).....	41
Figure 13: Automate SIEMENS ADVIA 1800®. (Photo prise par Melle. A.DJAOUANI CHU-Tlemcen).....	42
Figure 14: Automate SIEMENS Dimension EXL 200®. (Photo prise par Melle. A.DJAOUANI CHU-Tlemcen).....	43
Figure 15: Automate SIEMENS ADVIA 2210i®.....	43
Figure 16: TMB (3,3', 5,5'-tétraméthylbenzidine). (Photo prise par Melle. A.DJAOUANI CHU-Tlemcen).....	44
Figure 17: TMB Chromogène. (Photo prise par Melle. A.DJAOUANI CHU-Tlemcen).	44
Figure 18: Stopping Solution H2SO4 1N. (Photo prise par Melle. A.DJAOUANI CHU-Tlemcen).....	46
Figure 19: phase analytique : étapes du dosage. (Photo prise par Melle. A.DJAOUANI CHU-Tlemcen).....	47
Figure 20: Spectrophotomètre JENWAY 7315 Spectrophotometer ®. (Photo prise par Melle. A.DJAOUANI CHU-Tlemcen).....	48

Figure 21: Réactif R2 du kit du dosage IRON2 ADVIA. (Photo prise par Melle. A.DJAOUANI CHU-Tlemcen).....	50
Figure 22: Etuve JOUAN. (Photo prise par Melle. A.DJAOUANI CHU-Tlemcen)	51
Figure 23: Répartition de la population étudiée selon les tranches d'âge	54
Figure 24: Répartition de la population des hypertendus (traités/ non traités) selon les tranches d'âge.....	55
Figure 25: Répartition de la population des hypertendus non traités selon les tranches d'âge.	55
Figure 26: Répartition de la population des hypertendus non traités dans la tranche d'âge entre 35-49 ans selon le sexe.	56
Figure 27: Répartition de la population des hypertendus traités dans la tranche d'âge entre 35-49 ans selon le sexe.....	57
Figure 28: Répartition de la population des hypertendus dans la tranche d'âge entre 35-49 ans selon le sexe	57
Figure 29: Répartition de la population étudiée selon le sexe.....	58
Figure 30: Fréquence de l'hypertension artérielle en fonction du sexe.....	58
Figure 31: Répartition de la population étudiée selon le poids	59
Figure 32: Répartition de la population des hypertendus (traités/ non traités) selon le poids.....	59
Figure 33: Le poids de la population étudiée en fonction du sexe	60
Figure 34: Hb totale chez les trois populations.	60
Figure 35: Hémoglobine libre en fonction de l'âge	61
Figure 36: Hb libre en fonction du poids	62
Figure 37: Hb libre en fonction du sexe.....	63
Figure 38: Hb libre en fonction de la Pression systolique.....	63
Figure 39: Hb libre en fonction de la pression diastolique.....	64
Figure 40: Hb totale en fonction de la pression systolique	65
Figure 41: Hb totale en fonction de la pression diastolique	66
Figure 42: Rapport Hb libre/Hb totale en fonction de l'âge.....	67
Figure 43: Rapport Hb libre/Hb totale en fonction du poids.....	68
Figure 44: Rapport Hb libre/Hb totale en fonction du sexe	69
Figure 45: Pression systolique en fonction de l'âge.....	70
Figure 46: Pression systolique en fonction du poids.....	71
Figure 47: Pression systolique en fonction du sexe	72

Figure 48: Pression diastolique en fonction de l'âge	73
Figure 49: Pression diastolique en fonction du poids.....	74
Figure 50: Pression diastolique en fonction du sexe	75
Figure 51: Fer libre en fonction de l'âge.....	76
Figure 52: Fer libre en fonction du poids	77
Figure 53 : Fer libre en fonction du sexe.....	78
Figure 54: Fer libre en fonction de la pression systolique	79
Figure 55: Fer libre en fonction de la pression diastolique	80
Figure 56: Rapport Fer libre/Fer total en fonction de l'âge	81
Figure 57: Rapport Fer libre/Fer total en fonction du poids.....	82
Figure 58: Rapport Fer libre/Fer total en fonction du sexe	83
Figure 59: Les changements de la pression artérielle avant et après transfusion d'haptoglobine	87
Figure 60: L'hémoglobinurie avant et après perfusion de l'Hp.	87

INTRODUCTION

La mortalité cardiovasculaire représente une des premières causes de décès dans le monde. Selon le rapport de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), en 2013, les maladies cardiovasculaires seraient responsables de 17 millions de décès par an dans le monde, soit près d'un tiers de la mortalité totale. Sur ce chiffre, 9,4 millions de morts par an sont imputables aux complications de l'hypertension artérielle (HTA) (1).

L'hypertension artérielle (HTA), définie par l'O.M.S. comme une pression artérielle systolique (PAS) 140 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique (PAD) 90 mmHg, constitue aujourd'hui un véritable problème de santé publique par sa prévalence et ses complications, ceci non seulement dans les pays industrialisés mais aussi dans les pays en voie de développement (2,3). C'est une affection chronique dont plusieurs études épidémiologiques ont parfaitement démontré qu'elle constitue l'un des facteurs de risque cardio-vasculaire le plus important, modifiable et héréditaire, au même titre que le diabète, l'hypercholestérolémie, l'excès de poids et le tabagisme (2,4,5).

En effet, plus d'un quart (26,4%) de la population mondiale adulte est hypertendue, et cette proportion devrait atteindre 29,2% à l'horizon 2025, soit près de 1,6 milliard de sujets hypertendus. De plus, parmi les 17 millions de patients qui meurent chaque année de maladies cardiovasculaires, on estime que 7 à 8 millions sont hypertendu (6).

L'Algérie, qui était classée, il y a une dizaine d'années, comme un pays où il y avait surtout la prévalence des maladies transmissibles (typhoïde, choléra, conjonctivite et les MTH de manière générale), connaît donc une situation de transition épidémiologique puisque l'on enregistre l'émergence de maladies non transmissibles (7).

Une enquête nationale menée en 2017 par le Ministère de la Santé de la Population et de la Réforme Hospitalière (MSPRH) sur la mesure du poids des facteurs de risque des maladies non transmissibles selon l'approche STEPWISE OMS, a révélé que la prévalence de l'hypertension artérielle était de 23,6% (H : 23,1%, F : 24,1%). Cette prévalence atteint près de 67% chez la population adulte, sachant que l'espérance de vie chez cette tranche de population (≥ 60 ans) passe de 40% dans les années 80 à plus de 90% de la population générale (8).

L'augmentation régulière de la prévalence de l'HTA est liée principalement au vieillissement de la population, mais aussi aux nombreux facteurs de risque comportementaux, tels qu'une mauvaise alimentation, l'alcool, la sédentarité, la surcharge pondérale, l'obésité et l'exposition à un stress permanent (1,6).

Le retentissement sur les organes cibles (cœur, rein, cerveau) doit être pris en compte ; la maladie hypertensive n'est pas uniquement une maladie "de chiffres", mais une authentique maladie générale vasculaire avec ses implications thérapeutiques (9).

Les mécanismes de la toxicité de l'Hb libre dans l'HTA pour les pathologies de l'hémolyse intravasculaire mettent à jour la manière dont l'Haptoglobine et l'hémopexine gèrent efficacement l'hémoglobine et l'hème libres.

La libération d'Hémoglobine dans le plasma est un phénomène physiologique survenant lors de l'hémolyse des érythrocytes sénescents et de l'énucléation des érythroblastes (10). La libération d'hémoglobine (Hb) au cours de l'hémolyse et des lésions tissulaires est potentiellement dangereuse en raison des propriétés réactives de l'hème, qui peuvent engager des réactions chimiques et générer des radicaux libres (11).

Suite à une étude rétrospective type descriptif en Décembre 2013 faite par le malgache « Zafindrasoa Domoina Rakotovao-Ravahatra » sur les résultats d'hémogramme chez les hypertendus, parmi les 151 hypertendus, 91 ont présenté un hémogramme pathologique (12).

Pour cela nous avons décidé de répondre à la problématique suivante :

- Quelle est la relation entre l'Hémoglobine libre et l'hypertension artérielle ?

Objectif principal :

- Déterminer si l'Hb plasmatique (libre/extra érythrocytaire) et le Fer notamment le Fer plasmatique libre (c'est à dire le fer non fixé à la transferrine ou à la ferritine) sont associés à l'hypertension artérielle.

Objectif secondaire

- Contribuer à la compréhension d'une partie des mécanismes mis en jeu dans la pathogénie d'hypertension artérielle.

Notre travail s'articule autour de trois parties dont :

- La première, aborde une partie théorique (recherche bibliographique), regroupant deux chapitres

- Chapitre I : Des généralités sur l'hypertension artérielle essentielle ;
- Chapitre II : Des généralités sur l'hémoglobine.
- Chapitre III : Présence d'HTA au cours d'anomalies intravasculaires.

Introduction

- La seconde partie concerne la partie expérimentale (méthodes et matériels utilisés pour le dosage de l'hémoglobine libre et le fer plasmatique) ;
- Et enfin, la dernière partie portera sur l'interprétation des résultats acquis, une conclusion et des perspectives de notre recherche.

REVUE DE LA LITTERATURE

Chapitre I : Généralités sur l'hypertension artérielle

1 Introduction sur l'HTA essentielle

Dans 95 % des cas, l'HTA ne reconnaît aucune étiologie et on parle d'HTA essentielle. Elle réalise une maladie générale cardiovasculaire à haute prévalence dans la population dont l'expression résulte de la rencontre de l'innée, liée à des facteurs génétiques et de l'acquies, au premier rang desquels la consommation sodée et la prise de poids (cf. épidémiologie). Elle constitue un des éléments du risque cardiovasculaire, justifiant sa prise en charge thérapeutique (9).

Les causes de l'hypertension essentielle, qui représente 95% des hypertensions, sont largement inconnues en dépit de nombreux travaux expérimentaux qui ont défini et analysé les systèmes de régulation de la pression artérielle en tentant d'en clarifier les rôles respectifs (13).

L'hypertension essentielle est une maladie complexe polygénique, dans laquelle de très nombreux gènes et facteurs environnementaux sont impliqués (4). De nombreux arguments suggèrent que l'HTA essentielle commence dans l'enfance déterminée par des facteurs génétiques. Des modifications fonctionnelles cardiovasculaires ou rénales ont pu être mises en évidence chez des enfants normotendus issus de parents hypertendus avec un niveau de PA plus élevé que chez des enfants issus de normotendus. La révélation de l'HTA est extrêmement variable au cours de la vie. Dans une majorité de cas, elle apparaît entre l'âge de 40 et 60 ans, mais son extériorisation peut être plus précoce à la faveur du comportement de l'individu et de facteurs environnementaux. Ainsi à "prédisposition égale" la PA sera plus élevée chez le sujet avec surpoids (9).

Récemment, des progrès dans l'identification de variants génétiques associés à la pression artérielle et à l'hypertension essentielle ont été faits grâce à de larges études internationales sur l'ensemble du génome humain (4).

2 Description anatomique et histologique du système cardiovasculaire

La principale mission du SCV est la fourniture d'oxygène et de nutriments aux différents tissus de l'organisme, en respectant une hiérarchie dans les distributions régionales : cerveau, puis rein, territoire splanchnique (celui de la digestion...), et membres. La sélection d'un territoire aux dépens des autres se fait par vasoconstriction (réduction du calibre des vaisseaux), dans les territoires négligés (14).

Généralités sur l'hypertension artérielle

Le système cardiovasculaire (SCV) est composé d'une double pompe (le cœur), d'un liquide circulant (le sang) et de deux circuits de transport : la circulation systémique qui permet la distribution des nutriments et de l'oxygène (O₂) vers les différents organes, excepté les poumons, et la circulation pulmonaire qui permet au sang d'être réoxygéné au contact des alvéoles pulmonaires et débarrassé du dioxyde de carbone (CO₂). Ces circulations sont composées de deux réseaux : le réseau artériel qui transporte le sang du cœur vers les tissus et le réseau veineux qui transporte le sang des tissus vers le cœur (15).

Le fonctionnement du système cardiovasculaire est automatique et autorégulé, il est également sous l'influence du système nerveux autonome via les systèmes nerveux sympathique et parasympathique (16).

2.1 Le cœur

2.1.1 Fonctionnement du cœur

Le cœur présente périodiquement des changements de forme provoqués par le resserrement et la dilatation des cavités (16). De par ses battements (entre 60 à 100 par minute en position assise ou couchée pour un adulte sain au repos), le cœur a un fonctionnement pulsatile.

Chaque battement correspond à un cycle cardiaque (15).

Un cycle cardiaque comporte 4 étapes successives (**Figure 1**) :

- **le remplissage ventriculaire** : le remplissage s'effectue en deux phases. Un remplissage passif, où le sang présent dans l'oreillette s'écoule, du fait du gradient de pression, dans le ventricule, à travers la valve mitrale. Puis un remplissage actif, où l'oreillette se contracte et chasse le sang qu'elle contient dans le ventricule. La pression dans le ventricule (pression intraventriculaire) devient alors supérieure à la pression dans l'oreillette et la valve mitrale se ferme ;
- **la contraction isovolumique** : la valve mitrale est close. Le ventricule se contracte ce qui augmente la pression intraventriculaire. Lorsque la pression dans le ventricule devient supérieure à la pression aortique, la valve aortique s'ouvre ;
- **l'éjection systolique** : le sang est propulsé dans l'aorte. La pression intraventriculaire devient progressivement inférieure à la pression aortique ce qui entraîne la fermeture de la valve aortique ;
- **le relâchement isovolumique** : le ventricule, qui est alors une chambre close, se relâche. La pression diminue jusqu'à ce que la valve mitrale s'ouvre et le cycle recommence (15).

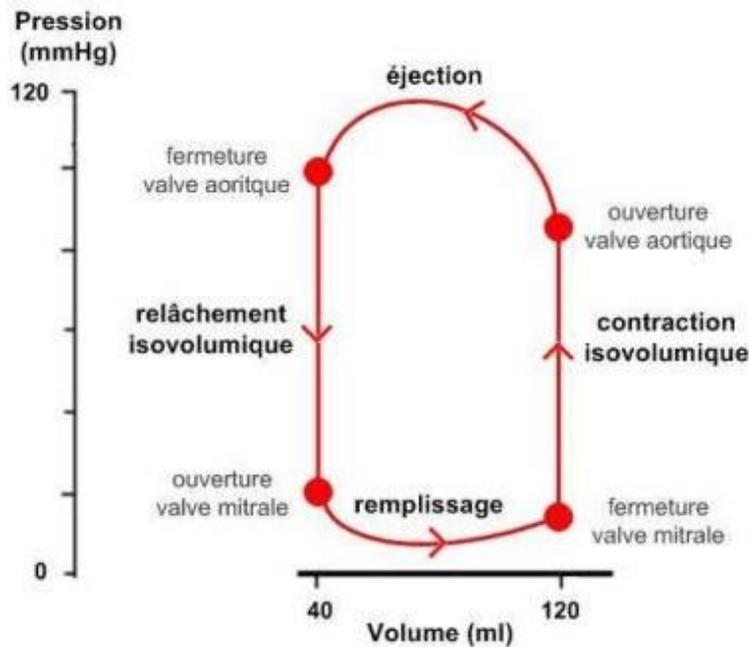


Figure 1: Boucle pression-volume du ventricule gauche(17).

La première et la quatrième phase constituent la diastole qui occupe à peu près les deux tiers du cycle au repos, contre un tiers du cycle occupé par la systole qui correspond à la deuxième et la troisième phase du cycle cardiaque. Chez un sujet adulte sain au repos, un cycle cardiaque dure en moyenne entre 0,8 s et 1 s (15).

Les phases de contraction et de relâchement de chacune des cavités se déroulent suivant une chronologie parfaitement établie (16). Les contractions des oreillettes et ventricules, qui permettent l'éjection du sang dans l'aorte à chaque battement cardiaque, sont coordonnés par l'activité électrique du cœur (15).

2.2 Réseau vasculaire

Le but principal de la circulation sanguine est d'assurer à tous les tissus de l'organisme un apport continu d'oxygène et de nutriments, puis de se charger de l'élimination du dioxyde de carbone et de tous les déchets. L'appareil circulatoire s'appuie sur un véritable réseau aussi étendu que précis (Figure 2) (16).

Généralités sur l'hypertension artérielle

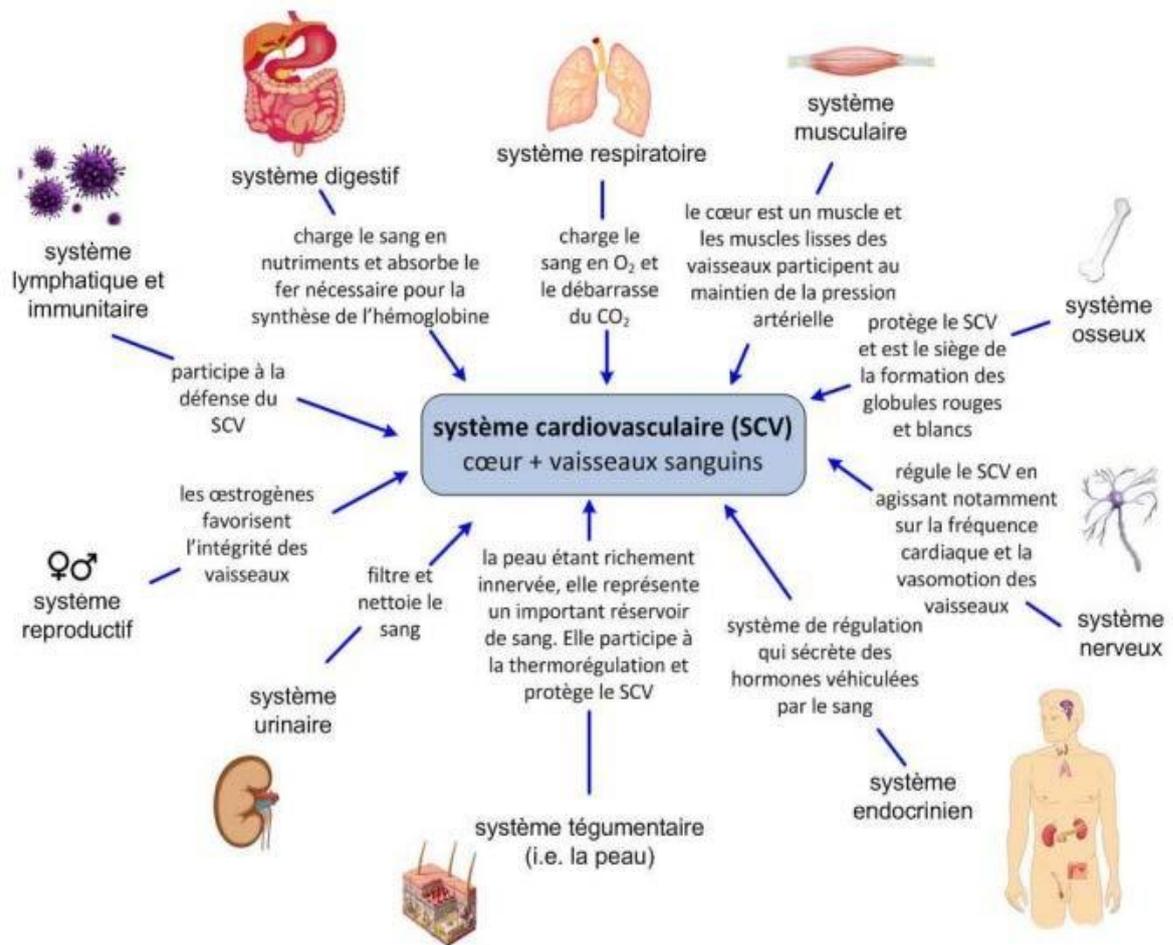


Figure 2: Interaction du système cardiovasculaire avec les différents systèmes de l'organisme(17).

Les deux sous-systèmes vasculaires (systémique et pulmonaire) sont composés de vaisseaux. On peut distinguer trois types de vaisseaux sanguins : les artères, les capillaires, les veines et les veinules (**Figure 3**) (16).

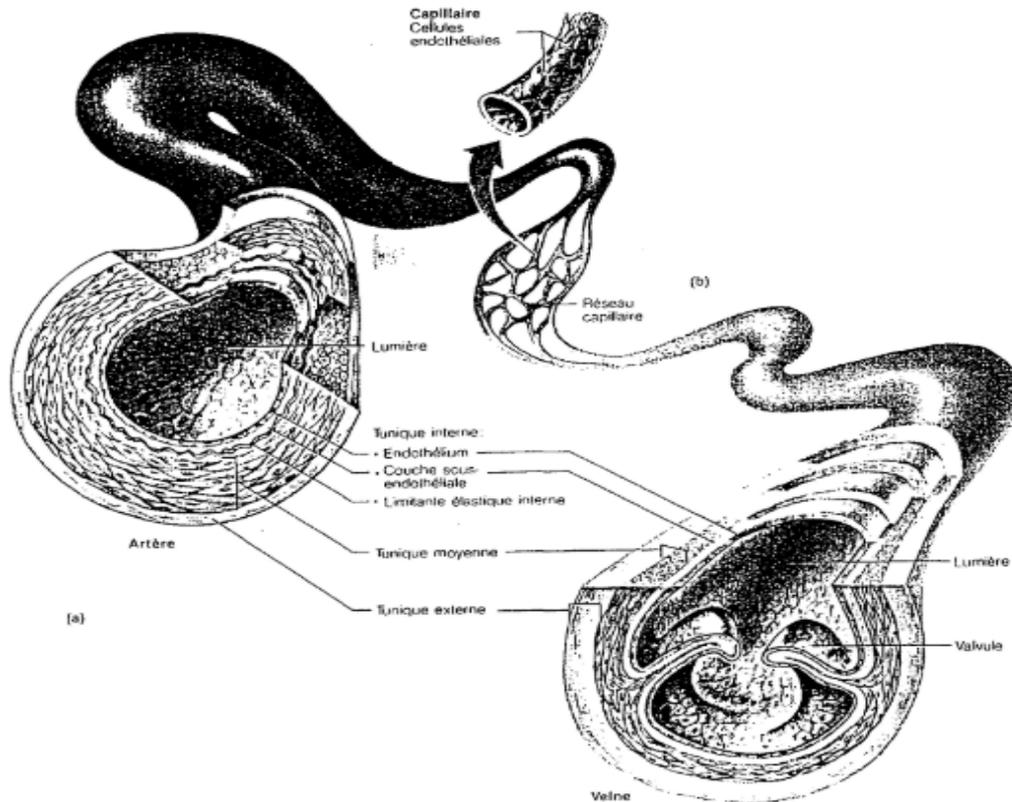


Figure 3: Structure des artères, des veines et des capillaires (19).

2.2.1 Les artères

Ce sont les vaisseaux sanguins qui partent du cœur pour se ramifier de plus en plus pour devenir des artérioles. Les artères qui partent du cœur, telles que l'aorte et ses ramifications, sont particulièrement élastiques. Ces artères ont un grand diamètre de 2 mm à 2,5 cm de diamètre, comme l'aorte et la carotide, proches du cœur (proximales), et une faible résistance à l'écoulement hydraulique. Celles-ci donnent naissance à des artères musculaires, de 1 à 4 mm de diamètre, comme l'artère fémorale et l'artère radiale, localisées en périphérie (loin du cœur), qui apportent le sang aux organes (15,16). Elles ont un rôle plus actif dans la vasoconstriction que les premières, mais elles sont moins extensibles. Ces artères distributrices se divisent en artérioles dont le diamètre est inférieur à 0.3 mm (16).

2.2.1.1 Structure des artères élastiques et musculaires

Les artères de la macrocirculation sont toutes constituées de 3 tuniques concentriques. Les artères musculaires se différencient cependant des artères élastiques au niveau de la tunique intermédiaire :

Généralités sur l'hypertension artérielle

- **L'intima** (la plus interne) est composée d'une monocouche de cellules endothéliales (l'endothélium) qui sont directement en contact avec le sang et donc les métabolites et les hormones, ainsi que d'un tissu conjonctif qui permet de maintenir les cellules endothéliales en place (15). L'endothélium joue le rôle d'interface entre le sang circulant et la paroi artérielle et participe directement à la régulation de la vasomotricité, de l'hémostase et de la vasotrophie. L'étanchéité de la barrière endothéliale dépend de l'intégrité de la monocouche cellulaire, du degré de fermeture ou d'ouverture des jonctions intercellulaires, de la fonction de pinocytose et de la structure de la lame basale (17).
- **La media est** la tunique la plus épaisse et diffère selon le type d'artères :
 - pour les artères élastiques : elle est riche en fibres élastiques et contient quelques fibres musculaires. Ce sont les fibres élastiques qui permettent de transformer le débit pulsatile en un débit continu et d'amortir la pression artérielle dont les oscillations sont importantes à la sortie du cœur (15).
 - pour les artères musculaires : elle est essentiellement composée de fibres musculaires lisses, constituée de glycosaminoglycanes, d'élastine et de collagène (15,17). Ces fibres permettent le contrôle du débit sanguin en se contractant (diminution du diamètre de l'artère) ou se relâchant (augmentation du diamètre de l'artère) en réponse à un stimulus, par exemple neuronal ou hormonal (15).
La media est également limitée de part et d'autre par une couche de fibres élastiques : la limitante élastique interne entre media et intima, et la limitante élastique externe entre media et adventice (tunique la plus externe) (15);
- ✓ **L'adventice** (rôle protecteur) est le siège de terminaisons nerveuses libérant des neurotransmetteurs responsables de signaux divers pour la cellule musculaire lisse (17). Elle est composée de fibres de collagène (peu élastiques) qui résistent à l'étirement et de quelques fibres élastiques. Elle contient également des petits vaisseaux sanguins qui irriguent la paroi (15).

2.2.2 Les capillaires

Les capillaires sont les plus petits vaisseaux sanguins, avec un diamètre de 2 à 7 μm , ce qui est voisin voire inférieur au diamètre d'un globule rouge (15,17). Les capillaires sont, en effet, très nombreux dans l'organisme (10 à 40 milliards) et représentent ainsi une surface de

Généralités sur l'hypertension artérielle

section bien plus élevée que celle des artérioles (4500 à 7000 cm² au repos) (15). Ils sont formés d'une seule couche de cellules endothéliales et assurent l'échange de substances entre le sang et le liquide interstitiel. Ils se répartissent en capillaires continus, les plus abondants, dans lesquels les cellules endothéliales sont réunies par des jonctions étanches, et en capillaires discontinus ou fenestrés (Figure 4), dans lesquels la couche de cellules endothéliales est percée de pores recouverts par une membrane. Les capillaires se regroupent en réseaux ou lits capillaires où s'effectuent les échanges. Les lits capillaires sont constitués de capillaires vrais (plusieurs dizaines) et d'une métartériole, de structure intermédiaire entre artériole et capillaire. Les capillaires vrais sont entourés à leur origine de sphincters précapillaires qui contrôlent le passage du flux sanguin en modulant le nombre de capillaires ouverts. Ainsi, le sang peut soit emprunter la métartériole et passer dans les capillaires vrais s'ils sont ouverts, soit circuler uniquement dans la métartériole si les capillaires sont fermés. Le débit de sang qui passe dans les capillaires vrais est régulé par des fibres nerveuses vasomotrices en fonction des besoins des tissus. Aussi, dans les conditions normales, seule une fraction des capillaires est perfusée. En cas d'hypoxie tissulaire (diminution de la P_{O2}), des signaux rétrogrades agissent sur les artérioles et les sphincters précapillaires : les capillaires s'ouvrent et par voie de conséquence, l'apport en oxygène augmente (17).

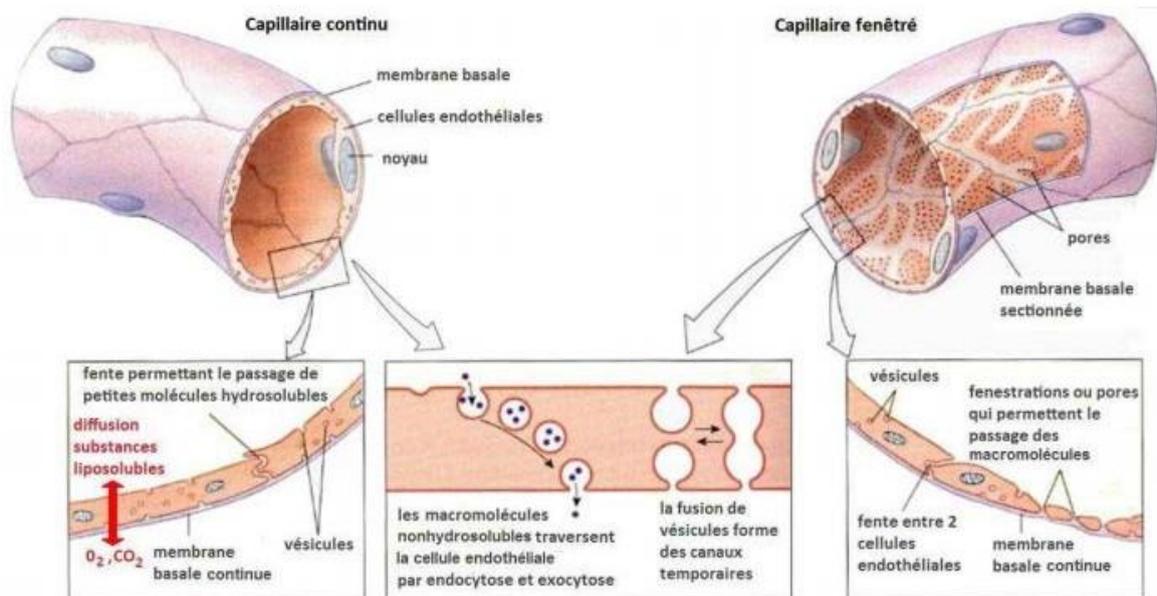


Figure 4: Structure de deux parois de capillaires : continu et fenêtré (15).

2.2.3 Les veines et les veinules

La fonction du système veineux est d'amener le sang des capillaires au cœur. De la périphérie vers le cœur, on distingue des vaisseaux de faible diamètre formés par l'union des capillaires, les veinules, et des vaisseaux plus larges, les veines. Les veinules sont formées d'une seule couche de cellules endothéliales entourée de fibroblastes. Les veines sont constituées, comme les artères, de trois couches (intima, média et adventice) (17). Les veines ont des parois plus minces que les artères, elles sont aussi situées plus loin de l'action de pompage du cœur (16). En raison du large diamètre permettant de diminuer la résistance à l'écoulement du sang, la pression sanguine régnant dans les veines est faible et serait insuffisante pour permettre le retour du sang vers le cœur sans la présence d'un système favorisant le retour veineux. Le système est constitué de valvules qui sont des replis de l'intima s'opposant au reflux sanguin et sont particulièrement abondantes dans les veines des membres où l'effet de la force gravitationnelle est le plus important. La contraction et le relâchement des muscles squelettiques entourant les veines profondes permettent d'assurer la propagation du sang en direction du cœur. Enfin, la force exercée par le diaphragme sur les organes de l'abdomen lors de l'inspiration contribue à la compression des veines locales et favorise ainsi la propagation du sang vers le cœur (17).

Les éléments décrits ci-dessus participent activement au maintien de l'homéostasie cardiovasculaire, en agissant sur le débit sanguin, la pression sanguine et la résistance à l'écoulement du sang (17).

3 Physiopathologie de l'hypertension artérielle

La fonction principale du système cardiovasculaire est d'assurer un flux de sang continu aux organes et aux tissus cellulaires du corps, pour leur fournir de l'oxygène et des nutriments, évacuer les produits métaboliques générés pendant leur activité et transporter les hormones produites par les glandes endocrines vers les récepteurs (18).

De nombreux facteurs peuvent expliquer l'élévation de la pression artérielle. Ces facteurs se décomposent en facteurs héréditaires et en facteurs aggravants, chacun d'eux agissent à la fois sur l'ensemble des systèmes impliqués dans le contrôle de la pression artérielle. Dans un souci didactique, les facteurs étiopathogéniques de l'HTA essentielle sont présentés comme un déséquilibre entre le contenu et le contenant vasculaire, c'est-à-dire entre un excès de volume circulant et ou une vasoconstriction anormale (2).

3.1 Hémodynamique cardiovasculaire

Selon la loi poiseuille, la PA est définie comme le produit du débit par les résistances périphériques ($PA = Q \times RPT$) (9). Le débit cardiaque est, lui, fonction du produit du volume d'éjection systolique par la fréquence cardiaque. Le volume d'éjection systolique dépend surtout de la quantité de sang présente dans le ventricule gauche en fin de diastole, qui varie à son tour en fonction des pressions de remplissage, de la volémie, de la compliance ventriculaire et de la contractilité myocardique. À partir de ces données, il est possible de construire les différentes hypothèses hémodynamiques de l'HTA essentielle (2).

On conçoit qu'une élévation de PA puisse résulter d'une augmentation de débit (soit par l'augmentation de fréquence, soit par l'augmentation du volume sanguin) ou d'une augmentation des résistances périphériques à la faveur d'agents vasoconstricteurs (9). La première perturbation à apparaître est une augmentation du débit et de la fréquence cardiaque alors que les résistances sont normales. Cette période dure 5 ou 10 ans, au terme de laquelle le débit cardiaque retourne à des valeurs normales conjointement à une élévation des résistances artérielles responsables du maintien d'une pression élevée, montrant ainsi que les forces de frottements pathologiques dans l'HTA siègent au niveau des vaisseaux de petit diamètre : les artérioles. C'est là la définition classique et universellement admise de l'HTA (2,5).

Une corrélation a été établie entre des mesures cliniques d'hypertension et les résultats d'une étude invasive bien établie de l'hémodynamique CV, le modèle de Guyton (1). Selon GUYTON, lorsque le débit artériel augmente il existe un excès d'oxygène et de métabolites cellulaires dans les tissus, responsables d'une vasoconstriction artériolaire. L'anomalie constante de l'HTA établie est donc représentée par l'augmentation des résistances artérielles systémiques qui conduisent à considérer l'hypertension comme une anomalie du contrôle vasomoteur et ou du volume circulant (2).

Des variations d'élasticité artérielle sont également observées indépendamment des niveaux de PA, que ce soit en présence ou absence d'autres facteurs de risques cardiovasculaires tels que le vieillissement, l'obésité, le diabète de type 2, le syndrome métabolique, et l'insuffisance rénale chronique. Notamment, les variations d'élasticité artérielle observées chez l'homme semblent être significativement corrélées à la présence d'une dysfonction endothéliale (1).

3.2 L'artère, cible convergente des hypothèses physiopathologiques

Le mur vasculaire est un tissu complexe où les populations de cellules sont soumises à long terme aux modifications de PA et s'expriment par des variations du diamètre et de l'épaisseur

Généralités sur l'hypertension artérielle

des différents organes cardiovasculaires. Ces modifications géométriques sont la conséquence de deux types de processus : l'activation, la prolifération et la migration des cellules musculaires lisses, et le développement et réarrangement de la matrice extracellulaire (avant tout composée d'élastine et de collagène) (5).

L'augmentation des résistances périphériques combinée à un débit cardiaque normal est une caractéristique très particulière de l'HTA (1). L'ensemble des mécanismes physiopathologiques évoqués dans l'HTA conduisent à des altérations artérielles, concernant les artéioles dites artères résistives, mais aussi les grosses artères élastiques, comme évoqué plus haut, avec perte de leur fonction d'amortissement, et réduction de leur compliance (9). La meilleure connaissance des modifications ultra-structurales et géométriques dans les artères de gros, moyen et petit calibre (artères résistives) a modifié leur approche thérapeutique en offrant de nouvelles cibles pharmacologiques: facteurs de croissance et récepteurs spécifiques divers des cellules musculaires lisses et endothéliales, récepteurs et enzymes de la matrice extracellulaire (19).

Deux types de modifications artériolaires ont été constatés dans l'hypertension : la diminution du calibre et la raréfaction artériolaire (2).

Plusieurs études, et en particulier celles qui font appel aux biopsies cutanées, ont montré qu'il existait dans l'HTA une diminution du diamètre artériolaire, un épaississement de la paroi du vaisseau, et une augmentation du rapport entre l'épaisseur de la media et le diamètre de la lumière (1,2).

Cette dernière anomalie peut en partie être responsable de l'hyper réactivité artériolaire observée dans l'hypertension. Ce mécanisme peut être considéré de type adaptatif selon la loi de Laplace ($T = Pr/h$) où h est l'épaisseur de la paroi, r le rayon de l'artéiole, P la pression artérielle et T la tension pariétale). Ainsi, afin de maintenir constante la tension pariétale malgré une augmentation de la pression artérielle intraluminale, l'artéiole réduit son diamètre et augmente l'épaisseur de sa paroi (2).

La raréfaction artériolaire est également un processus qui a été observé chez les sujets hypertendus (2). Elle est corrélée à une réduction de l'amplitude vasomotrice, ceci en lien avec la réduction des diamètres des lumières des vaisseaux (1). Elle est interprétée par certains auteurs comme l'alternative structurale de la vasoconstriction artériolaire dans la théorie de l'autorégulation ou comme une conséquence de celle-ci (2).

3.3 Modification des gros troncs artériels

Les modifications des gros artériels dans l'HTA sont à la fois structurales et fonctionnelles. Les gros troncs artériels n'interviennent nullement dans le système résistif mais ont un rôle primordial dans la fonction de conduction, et d'amortissement de l'onde de pression. Ces modifications structurales et fonctionnelles observées dans l'HTA sont similaires à celles observées au cours du vieillissement. Les artères se rigidifient, se dilatent et les parois s'épaississent. Cette similarité entre l'HTA et le vieillissement a valu la dénomination de vieillissement accéléré des artères pour qualifier les modifications observées dans l'HTA. Cette dilatation des gros troncs artériels a pu être démontrée au niveau des artères carotides, fémorales et humérales (2).

Une autre approche réside dans la prise en compte de l'altération de la distensibilité des gros troncs artériels, en particulier l'aorte. Ce trouble de la compliance vient expliquer l'élévation de la PA systolique et de la pression pulsée, volontiers observée chez le sujet âgé, athéromateux, et diabétique (9).

3.4 Anomalie vasculaire

Dans l'HTA essentielle, des concentrations élevées de calcium ont pu être mise en évidence au niveau des plaquettes et des globules rouges, sans néanmoins pouvoir préciser si ces modifications sont primitives ou secondaires aux troubles du transport de l'ion sodium également noté dans l'HTA. Des altérations structurales et fonctionnelles des membranes cellulaires ont été évoquées dans l'augmentation des concentrations en calcium, telles l'augmentation de la viscosité sanguine, une réduction de la quantité de l'acide linoléique, et une augmentation du cholestérol et des phospholipides. Ces anomalies peuvent en partie être responsables des modifications du transport du sodium (2).

3.5 Données rénales

Dans le passé, de nombreux travaux cliniques et expérimentaux ont illustré le rôle du rein dans les mécanismes de l'HTA. En maintenant une balance sodée équilibrée, le rein permet l'homéostasie du milieu intérieur et de ce fait, la survie des sujets. Selon Guyton, le rein se comporte comme un filtre. Un certain niveau de pression artérielle est requis pour qu'une balance sodée équilibrée soit obtenue (relation pression-diurèse) (5). Une élévation de PA induit une augmentation de la natriurèse. Cette aptitude du rein à corriger l'élévation de pression par l'élévation de la natriurèse possède un gain infini ; l'apparition d'une HTA

supposerait une altération de ce phénomène de régulation avec un déficit de l'excrétion sodée. Il s'y associe des modifications hémodynamiques rénales avec une perte de l'aptitude à la vasodilatation et augmentation des résistances rénales (9).

L'HTA peut avoir une origine volodépendante. La déficience du rein à excréter le sodium est à l'origine de la sécrétion hypothalamique d'un facteur natriurétique et vasoconstricteur ouabaine-like. Celui-ci est capable de bloquer la pompe à sodium Na-K dépendante favorisant ainsi l'entrée de sodium dans la fibre lisse vasculaire, associée à une entrée de calcium, à l'origine de l'hypertonie vasculaire. On comprend ainsi qu'un modèle volodépendant d'HTA puisse s'accompagner d'une élévation des résistances périphériques (9).

3.6 Activation initiale de phénomènes presseurs

Une modification d'origine génétique du système rénine angiotensine pourrait conduire à la maladie hypertensive par l'intermédiaire d'une activation du système hormonal, et de modifications tissulaires, vasculaires et myocardique. On peut concevoir le rôle des catécholamines, adrénaline et noradrénaline. L'HTA hyperkinétique du jeune avec élévation du débit cardiaque constitue l'illustration la mieux comprise avec une hyperactivité des centres presseurs relayée par le sympathique et le système rénine angiotensine. Chez ces jeunes patients, le niveau des résistances périphériques est inadapté, toujours trop élevé au regard du niveau du débit cardiaque "primitivement" majoré (9).

4 Retentissement de l'HTA sur les organes cibles

- **Maladies cardiaques :**

L'HTA multiplie par deux le risque de maladie coronaire symptomatique (dont l'infarctus du myocarde et la mort subite). La moitié des cardiopathies ischémiques sont attribuables à une pression artérielle non optimale, c'est-à-dire supérieure à 115 mmHg (20).

Au-delà de 50 ans, la pression artérielle systolique PAS est un facteur pronostique du risque cardio-vasculaire plus important que la pression artérielle diastolique PAD (Risque Relatif de 3,7 pour la PAS et de 2,8 pour la PAD), d'autant plus chez les sujets les plus âgés (grade B). Cette relation continue entre le niveau de PA et le risque cardio-vasculaire ne permet pas de déterminer un seuil précis d'HTA (1,21).

l'HTA, si elle se prolonge, entraîne en premier lieu une hypertrophie ventriculaire gauche, mécanisme compensateur, puis la fonction contractile s'altère et l'insuffisance cardiaque

Généralités sur l'hypertension artérielle

congestive apparaît (2). L'HVG est d'un point de vue mécanique énergétique, un mécanisme d'adaptation bénéfique, visant à normaliser les contraintes pariétales imposées au ventricule gauche. Il s'agit cependant d'un phénomène ambivalent entraînant des conséquences néfastes au plan hémodynamique, coronarien et rythmique (22).

La présence d'une HVG majore la mortalité cardio-vasculaire avec un risque relatif égal à 2,5. De plus, la correction de l'HTA fait régresser l'HVG chez 52% des 927 patients hypertendus traités à 1 an. La régression de l'HVG diminue le risque d'AVC indépendamment du niveau de PA (20).

Deux tiers des patients ayant une insuffisance cardiaque congestive ont de l'HTA.

L'HTA est le principal facteur de risque modifiable de cette maladie. Le traitement antihypertenseur retarde le développement de l'insuffisance cardiaque et augmente la survie des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive. Chez les patients hypertendus non traité, la probabilité de survenue d'une fibrillation auriculaire (FA) est de 0,5% par an et ce risque augmente avec le niveau de PA (20).

On peut aussi avoir les coronaropathies (angor, infarctus du myocarde) par réduction du flux coronaire à l'effort ou en cas de stress et les arythmies, surtout fibrillation auriculaire (2).

- **Maladies des gros vaisseaux :**

L'HTA augmente le risque de développer un anévrisme de l'aorte abdominale. Trois pourcent des hypertendus de 60 à 65 ans ont un anévrisme de l'aorte abdominale à l'échographie, cette prévalence montant à 11% en cas de PAS > 175 mmHg. Quatre-vingt pourcent des patients présentant une dissection aortique sont hypertendus. L'HTA majore le risque de développer une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) : 74% des patients de plus de 40 ans porteurs d'une AOMI sont hypertendus (20).

- **Maladies cérébro-vasculaires :**

L'hypertension artérielle demeure la principale cause des accidents vasculaires cérébraux qui peuvent être soit hémorragiques, soit ischémiques : 50% des AVC sont attribuables à l'HTA et le risque d'AVC augmente avec le niveau de PA, 2/3 des AVC sont attribuables à une pression artérielle non optimale (supérieure à 115 mmHg). Les hypertendus ont un risque de faire un AVC 3 à 4 fois supérieure aux sujets normotendus (20,22).

L'élévation de la PA chez les adultes d'âge moyen, est un facteur de risque d'apparition de troubles cognitifs et de démence 20 ans plus tard. Une PAS supérieure ou égale à 160 mmHg

et non traitée multiplie par 5 le risque de démence, comparativement aux sujets ayant une PAS comprise entre 110 et 139 mmHg (20).

- **Complications oculaires :**

La rétinopathie hypertensive évolue en 4 stades :

Les stades I et II sont non spécifiques de l'hypertension artérielle, traduisant une simple artériosclérose. Les stades III et IV sont une complication de l'hypertension artérielle sévère avec hémorragies et exsudats et lors d'une hypertension artérielle maligne apparaît aussi un œdème maculaire (22).

- **Complication rénales :**

L'hypertension artérielle peut causer une néphrosclérose maligne. Une excrétion urinaire d'albumine plus importante et une augmentation de la créatininémie correspondant à une atteinte rénale qui sans traitement, peut évoluer vers l'insuffisance rénale progressive (2).

- **Troubles sexuels :**

L'hypertension est un facteur de risque avéré de troubles sexuels. Des troubles qui ont un impact sérieux sur la qualité de vie et parfois sur l'observance du traitement contre l'hypertension, quand celui-ci est en cause. Les hommes souffrant d'hypertension artérielle présentent un risque de souffrir d'une dysfonction érectile, deux à six fois supérieur aux hommes ayant une tension normale. Cette dysfonction érectile est souvent associée à une baisse de libido, un trouble de l'orgasme ou de l'éjaculation. La femme se heurte quant à elle à des troubles du désir, de l'excitation sexuelle avec une sécheresse vaginale, ou un trouble de l'orgasme, un clitoris insuffisamment érectile, des douleurs pendant les rapports (23).

L'hypertension altère les artères y compris celles du pénis. Elle favorise le développement de l'athérosclérose : la vasoconstriction, les dépôts de lipides, l'agrégation des plaquettes et des leucocytes diminuent le calibre des artères et donc l'irrigation des organes génitaux. Les cellules endothéliales (la couche de cellules au contact du sang) sont en souffrance et produisent moins de monoxyde d'azote, une substance qui joue un rôle important dans l'érection en entraînant un relâchement des fibres musculaires des corps caverneux (23).

Généralités sur l'hypertension artérielle

Le mécanisme est bien identifié chez l'homme et plus que probable chez la femme. Les organes génitaux sont moins bien irrigués, ce qui diminue la sensibilité et la lubrification des muqueuses (23).

Le risque d'événement cardiaque indésirable au cours et jusqu'à 2 heures après un rapport sexuel est près de 10 fois plus élevé chez les patients avec hypertension mal contrôlée que chez les sujets en bonne santé. Il convient donc de déconseiller à ces patients d'avoir des rapports sexuels avant que leur hypertension artérielle ne soit correctement contrôlée. Des hypertendus traités correctement ne présentent par contre un risque d'accident cardiaque durant un rapport sexuel que deux fois plus élevé par rapport à des sujets sains. Comme le risque absolu est très faible chez les sujets en bonne santé (un événement pour un million de rapports sexuels), il n'y a pas lieu de conseiller une quelconque limitation de l'activité sexuelle chez les patients hypertendus bien contrôlés (24).

Chapitre II : Généralités sur l'hémoglobine

1 Caractères généraux du sang

1.1 Constitution du sang

Le sang est un liquide biologique qui sert à diffuser l'oxygène ; divers composants et nutriments, ainsi que d'éliminer le dioxyde de carbone dans les organes (25,26). Il est composé de deux parties : les cellules ou éléments figurés du sang et le plasma. Il reçoit sa couleur de l'hémoglobine, un composé chimique contenant du fer, auquel l'oxygène se lie (25).

Ce fluide n'est pas un simple liquide, mais une suspension très concentrée en cellules (26). Les cellules séparables par centrifugation appartiennent à trois catégories : les globules rouges (érythrocytes ou hématies), les globules blancs (ou leucocytes) et les plaquettes (ou thrombocytes) (27).

1.2 Cellules ou éléments figurés du sang

Globules rouges ou érythrocytes : ce sont des cellules de composition très simple par rapport aux autres cellules du corps humain : pas de noyau, une membrane externe lipidique à laquelle est ancré un cytosquelette de spectrine, le tout encapsulant une solution concentrée d'hémoglobine. La membrane et la solution interne sont visqueuses, le cytosquelette est élastique et forme l'armature de la cellule. De plus, la forme de discocyte du globule rouge lui permet de se déformer en gardant constants sa surface et son volume (26). Il y a environ 5 à 5,5 millions de globules rouges par mm³ de sang (25). Les érythrocytes sont des cellules très différenciées, et la majorité des protéines érythrocytaires, membranaires ou cytoplasmiques, ont pour rôle le maintien de la capacité de transport d'O₂ et de CO₂ (28).

Le globule rouge contient :

- ✓ Un cytoplasme : il a un contenu très particulier, extrêmement riche en protéines (28).
Le microscope électronique ne permet de distinguer aucun organite cellulaire dans le GR. L'analyse révèle que le GR contient de l'eau, de l'hémoglobine, des ions (K⁺ essentiellement), des enzymes, du glucose. L'hémoglobine, constituant essentiel (environ 300 millions de molécules par GR) représente environ le tiers du poids des GR (27).
- ✓ Une membrane : comportant une double couche de phospholipides, stabilisée par du cholestérol, dans laquelle s'intercalent des protéines (Figure 5). À l'extérieur, il existe une couche supplémentaire riche en mucopolysaccharides et contenant les substances

de groupes sanguins. Les protéines peuvent être mobiles dans la couche lipidique et seulement superficielle, transmembranaires (elles jouent alors souvent un rôle dans les échanges), sous-membranaires formant le squelette du globule rouge (27).

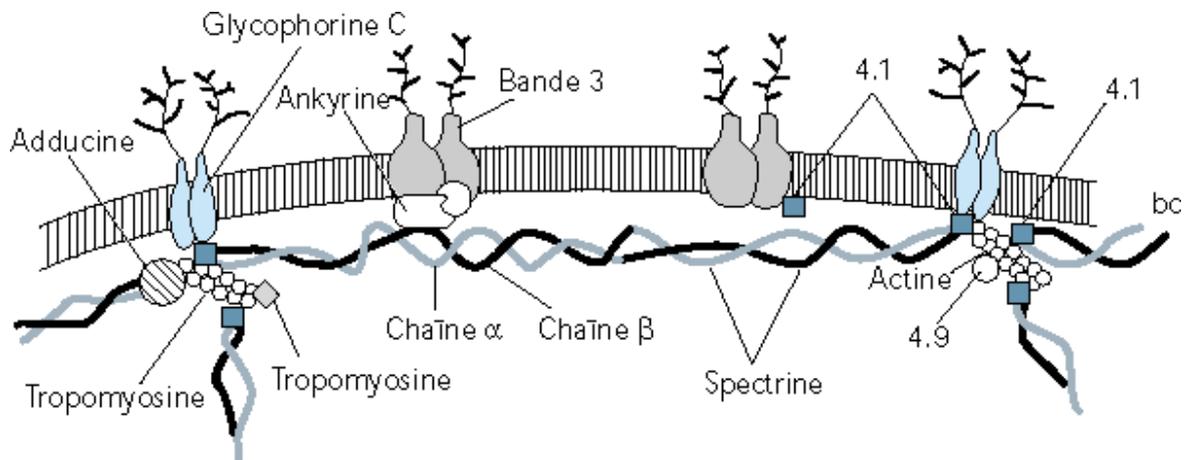


Figure 5: Représentation schématique de l'organisation des protéines au sein de la membrane érythrocytaire (27).

Certaines protéines portent un nom (glycophorine, spectrine, ankyrine). D'autres sont désignées par leur migration électrophorétique (bande 3, bande 4.1). Les interactions entre les protéines sont très importantes, d'où la difficulté à analyser leur responsabilité en cas de déficit, celui-ci pouvant n'être que secondaire (27).

Globules blancs ou leucocytes : ce sont des cellules présentes dans le sang dont le rôle est de défendre l'organisme. Les adultes en bonne santé possèdent normalement entre 4 et 11 milliards de globules blancs par litre de sang (25).

Les plaquettes ou thrombocytes : sont des cellules du sang importantes pour la coagulation sanguine, ce sont des cellules formées dans la moelle osseuse mais qui se fragmentent immédiatement en petits éléments, en fait ce ne sont pas des cellules complètes mais plutôt de petits fragments. elles permettent la formation d'une croûte rouge sombre, qui bouche la plaie, et qui finira par se décrocher à la fin de la cicatrisation (25).

1.3 Le plasma

Le plasma est le liquide jaunâtre surnageant dans le sang total, il sert au transport des cellules sanguines dans l'organisme (25). Le plasma est constitué lui-même d'eau, de sels minéraux, de molécules organiques (glucides, lipides et protides). Après coagulation, le plasma dépourvu de fibrinogène constitue le sérum (27).

2 Hémoglobine

2.1 Structure de l'hémoglobine humaine

L'hémoglobine (Hb), protéine majeure du globule rouge (GR), assure le transport de l'oxygène des poumons aux tissus. Il s'agit d'un tétramère composé de deux chaînes de type alpha et deux chaînes de type beta (29). Les sous-unités alpha sont formées de 141 acides aminés et les sous-unités bêta de 146 acides aminés (17). Chaque sous-unité de globine est repliée dans une structure composée de 7 ou 8 hélices notées de A à H (29). Elle renferme un site actif de liaison de l'oxygène (O₂), l'hème, dans une poche hydrophobe (Figure 6). L'hème est constitué de protoporphyrine IX et d'un atome de fer qui, à l'état réduit (Fe²⁺) est capable de fixer l'O₂ au niveau pulmonaire et de le transporter jusqu'aux tissus. Chaque molécule d'hémoglobine peut fixer quatre molécules d'O₂ (une par atome de fer) pour former l'oxyhémoglobine (17).

Les substances nécessaires à la formation de l'hémoglobine sont : le fer ; le cuivre ; la vitamine B 12 ; la pyridoxine (appelée également vitamine B6) ; la vitamine C ; l'acide folique.

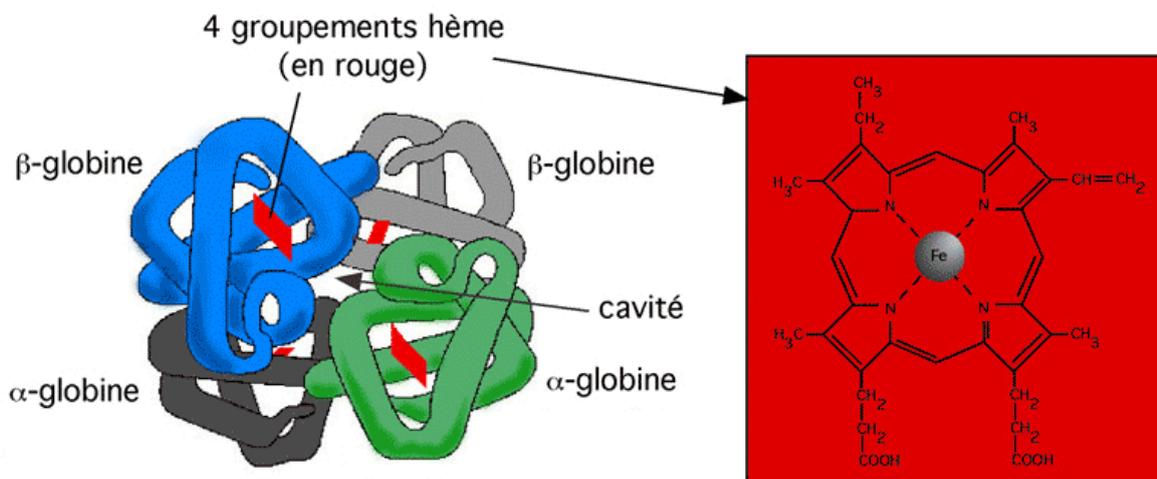


Figure 6: Tétramère d'hémoglobine et ses différentes zones de contact (30).

D'après Russell, P.J. (1996) Genetics, Harper Collins, New York

2.2 Rôle et fonction de l'hémoglobine intra-érythrocytaire

L'hémoglobine contenue dans les globules rouges a pour rôle physiologique de capter l'oxygène dans les capillaires pulmonaires et de le transporter jusqu'aux tissus. On conçoit dès lors qu'il est essentiel de maintenir dans le sang périphérique une concentration d'hémoglobine suffisante pour assurer cette fonction vitale (31). Chaque molécule d'hémoglobine fixe 4 molécules d'oxygène (O₂) sur le fer et constitue l'oxyhémoglobine. Le transport du gaz carbonique CO₂ des tissus aux poumons. Une partie seulement du CO₂ (environ 40%) est transportée sous cette forme. L'hémoglobine fixe le gaz carbonique non sur le fer comme l'oxygène, mais sur des groupements aminés latéraux de la globine, pour constituer la carbhémoglobine ou carbaminohémoglobine (27).

En plus de cette fonction de transport des gaz respiratoires, l'hémoglobine possède un rôle de transport et de relargage du monoxyde d'azote ou NO, molécule assurant la relaxation des cellules musculaires lisses dans le système cardio-vasculaire. Elle contribue par ce biais à la régulation du tonus vasculaire basal (17).

2.3 Devenir de l'hémoglobine intra-érythrocytaire

L'hémolyse est un phénomène normal qui aboutit à la destruction des hématies dans la rate et la moelle osseuse au terme d'une vie de 120 jours (32).

L'hémoglobine est formée de quatre chaînes protéiques. Cette structure tétramérique, lorsqu'elle est séparée du globule rouge, est rapidement dissociée en dimères. Lorsque les globules rouges (GR) sont détruits dans le compartiment vasculaire, l'hémoglobine s'échappe dans le plasma, se dimérise et s'unit rapidement à la protéine sérique haptoglobine. Un néo-épitope, reconnu par le récepteur récupérateur d'hémoglobine CD163 situé à la surface des monocytes/macrophages, est mis à jour sur le complexe haptoglobine- hémoglobine. Le CD163, auquel le complexe haptoglobine-hémoglobine se fixe avec une haute affinité, permet l'endocytose et la dégradation du complexe ; éliminés par voie rénale (33,34).

Dans la mesure où l'haptoglobine n'est pas recyclée, la formation de grandes quantités de complexes haptoglobine-hémoglobine conduit rapidement à une chute de l'haptoglobine. L'hème ferreux (Fe²⁺), composant de l'hémoglobine qui se lie à l'oxygène, peut être oxydé en

hème ferrique (Fe^{3+}) qui se détache alors de l'hémoglobine et se lie avec une forte affinité à une glycoprotéine plasmatique, l'hémopexine. Une série d'étapes enzymatiques permet la dégradation dans le foie de l'hème liée à l'hémopexine. L'hème oxygénase 1 (HO-1) assure ensuite la décomposition de cet hème pro-oxydant et pro-inflammatoire en oxyde de carbone, biliverdine et fer. L'oxyde de carbone a des propriétés vasodilatatrices, anti-prolifératives, anti-inflammatoires et antioxydantes. La biliverdine est un antioxydant converti en bilirubine par la biliverdine réductase. La biliverdine réductase a elle-même des propriétés catalytiques antioxydantes. Le fer à pouvoir oxydant dérivé de l'hème est directement séquestré et inactivé par la ferritine (33).

2.4 Conséquences de l'hémoglobine plasmatique

L'hémoglobine intravasculaire est associée à une augmentation dose-dépendante de symptômes et de signes cliniques indésirables, comprenant une hémoglobinurie, des douleurs abdominales, des douleurs sternales, des spasmes œsophagiens et une dysphagie, ainsi qu'à une augmentation de la pression sanguine, de l'activation plaquettaire, des taux de créatine phosphokinase et de la mortalité (33).

L'hémoglobine sans cellules, l'hème et le fer, qui sont libérés des globules rouges lysés induisent l'activation des réponses immunitaires innées et des voies inflammatoires qui affectent les fonctions cellulaires et organiques. Ces effets sont limités par des facteurs de protection tels que l'haptoglobine, l'hémopexine et l'apotransferrine, qui récupèrent respectivement l'hémoglobine libre, l'hème et le fer. Cependant, ces piègeurs de plasma peuvent être submergés par une hémolyse intravasculaire excessive ou chronique. Bien que le système cellulaire inductible régulé par l'hème oxygénase 1 (HO1) puisse, en partie, compenser l'épuisement des piègeurs de plasma, la présence d'hème sans cellules, d'hémoglobine et de fer dans la circulation induit une cascade de réactions oxydatives (35).

Les principaux effets physiopathologiques associés à l'Hb et l'hème libre sont l'instabilité hémodynamique aiguë et les lésions tissulaires aiguës ou chroniques. La capacité de contrer l'Hb extracellulaire résultant du renouvellement normal des globules rouges et d'une hémolyse légère est une fonction de l'haptoglobine. Selon l'étendue et la fréquence de l'hémolyse, l'Hp peut s'épuiser, ce qui rend cette voie inefficace (36).

3 Haptoglobine

L'haptoglobine est la protéine plasmatique ayant la plus forte affinité pour l'Hémoglobine, appartient à la famille des protéines de phase aiguë, est principalement exprimée dans le foie, et sa synthèse est induite par plusieurs cytokines au cours des processus inflammatoires (10). Le niveau normal de Hp plasmatique varie considérablement, allant de 0,3 à 3 mg/ml (37).

L'haptoglobine peut fixer environ 0,07 à 0,15 g/dl d'hémoglobine selon l'allotype d'haptoglobine (33). Le domaine de la sérine protéase de l'haptoglobine forme des interactions étendues avec les sous-unités alpha et bêta de l'hémoglobine, expliquant la liaison étroite entre l'haptoglobine et l'hémoglobine (11).

La protéine Hp fonctionne comme un antioxydant en raison de sa capacité à se lier à l'Hb et à empêcher l'Hb de médier les lésions oxydatives (37). L'Hp protège les tissus et les cellules des dommages oxydatifs induits par l'Hb et préserve l'intégrité structurale de l'Hb à travers laquelle sa clairance est conservée (11).

L'Hp semble jouer un rôle essentiel dans la protection de la globine elle-même contre la modification oxydative destructrice qui permet au complexe Hp – Hb d'être efficacement éliminé par CD163 (37).

La fonction la mieux caractérisée de l'Hp est la séquestration intravasculaire de l'Hb extracellulaire après la formation de grands complexes protéiques Hb-Hp, un processus qui empêche l'extravasation de l'Hb libre dans les tissus (36).

4 FER

4.1 La physiologie normale du fer

Le métabolisme du fer joue un rôle important dans l'organisme, par sa participation à la formation de l'Hémoglobine et son rôle dans la respiration tissulaire (38).

Dans des conditions normales, le corps humain contient environ 3,5 grammes de fer. Ce fer est en grande partie distribué dans les globules rouges (composant de l'hémoglobine), le

développement de précurseurs érythroïdes (39,40) et le reste est stocké dans les fibres musculaires, les macrophages, le foie et la moelle osseuse (39).

En moyenne, de 1 à 2 mg de fer sont absorbés quotidiennement par le duodénum, et la même quantité est excrétée par le décollement des cellules muqueuses, la desquamation des cellules épithéliales et les pertes sanguines pendant les menstruations (Figure 7) (39).

Même si le fer est important du point de vue physiologique, la surcharge en fer est toxique. En raison de sa capacité à libérer et à accepter les électrons, le fer peut favoriser la conversion du peroxyde d'hydrogène en radicaux libres s'il demeure non lié dans les cellules. Ces radicaux libres, en retour, peuvent causer des lésions à beaucoup de processus et de structures cellulaires, provoquant la mort des cellules. Pour empêcher la formation de ces radicaux libres, le fer doit être lié à des protéines (Tableau 1). Il est important de noter que 80 % de l'apport quotidien en fer pour le corps humain sont utilisés pour la production de nouveaux globules rouges, lesquels ont besoin de 20 à 25 mg de fer seulement (39).



Figure 7: Homéostasie du fer dans des conditions normales (39).

Tableau 1: Protéines qui lient le fer (39).

Héme :	<ul style="list-style-type: none">• Présent dans les globules rouges
Ferritine :	<ul style="list-style-type: none">• Protéine intracellulaire qui agit comme forme principale de stockage du fer• Procure une mesure indirecte de la quantité de fer stockée dans l'organisme
Transferrine :	<ul style="list-style-type: none">• Responsable du transport du fer• Procure une mesure de la circulation du fer
Ferroportine :	<ul style="list-style-type: none">• Protéine transmembranaire qui transporte le fer de l'intérieur vers l'extérieur de la cellule

4.2 Répartition du fer dans l'organisme

Il se répartit en plusieurs compartiments, quantitativement inégaux (38) :

- ✓ **Le compartiment fonctionnel** : Il représente 70% du fer total, soit 2,8g. Il est constitué essentiellement par le fer de l'Hémoglobine (un gramme d'Hémoglobine contient 3,3 mg de fer). Une faible quantité de fer (0,4g) se trouve dans la myoglobine et dans certaines enzymes cellulaires intervenant dans le métabolisme oxydatif.
- ✓ **Le compartiment de transport** : Il est quantitativement réduit et représente 0,1% du fer total, soit 4 mg. Dans le plasma, le fer est presque exclusivement lié à la transferrine (sidérophiline). La transferrine est une glycoprotéine synthétisée essentiellement par le foie. Son rôle est de transporter le fer aux cellules, sans être consommée lors des échanges.
- ✓ **Le compartiment de réserve** : Il représente environ 1g chez l'adulte soit 25% du fer total. Ce fer est stocké dans les cellules du système des phagocytes mononucléées (du foie, de la rate, de la moelle osseuse) et dans les hépatocytes, sous deux formes cliniquement différentes (Ferritine et hémosidérine).

Dans des circonstances normales, seules des traces de fer existent à l'extérieur de ces puits physiologiques, bien que le fer stocké puisse être mobilisé pour être réutilisé. L'équilibre en

fer est tenu ; la carence en fer et la surcharge en fer sont délétères. Les troubles de l'homéostasie du fer sont parmi les maladies les plus courantes chez l'homme (40).

4.3 Transferrine

La protéine de transferrine contient 679 résidus d'acides aminés et a un poids moléculaire d'environ 79 KD (41). Les transferrines sont des glycoprotéines monomères présentes dans les fluides biologiques des invertébrés et des vertébrés, avec la propriété de lier le fer de façon réversible (42). L'absorption de fer érythroïde dépend fortement de l'endocytose médiée par les récepteurs de la transferrine diférrique liée aux récepteurs de la transferrine (Figure 8) (40).

Transferrine (sidérophiline), une bêta-globuline liant les métaux du plasma sanguin des vertébrés et d'autres fluides extracellulaires (liquide céphalorachidien, lait, sperme, liquide amniotique). La transferrine est censée réguler les flux de fer entre les sites d'absorption, de stockage et d'utilisation, le plus important à cet égard étant la moelle osseuse (42). La transferrine est une véritable molécule porteuse, conservée pendant de nombreux cycles de transport du fer dans son interaction avec les tissus cibles (43).

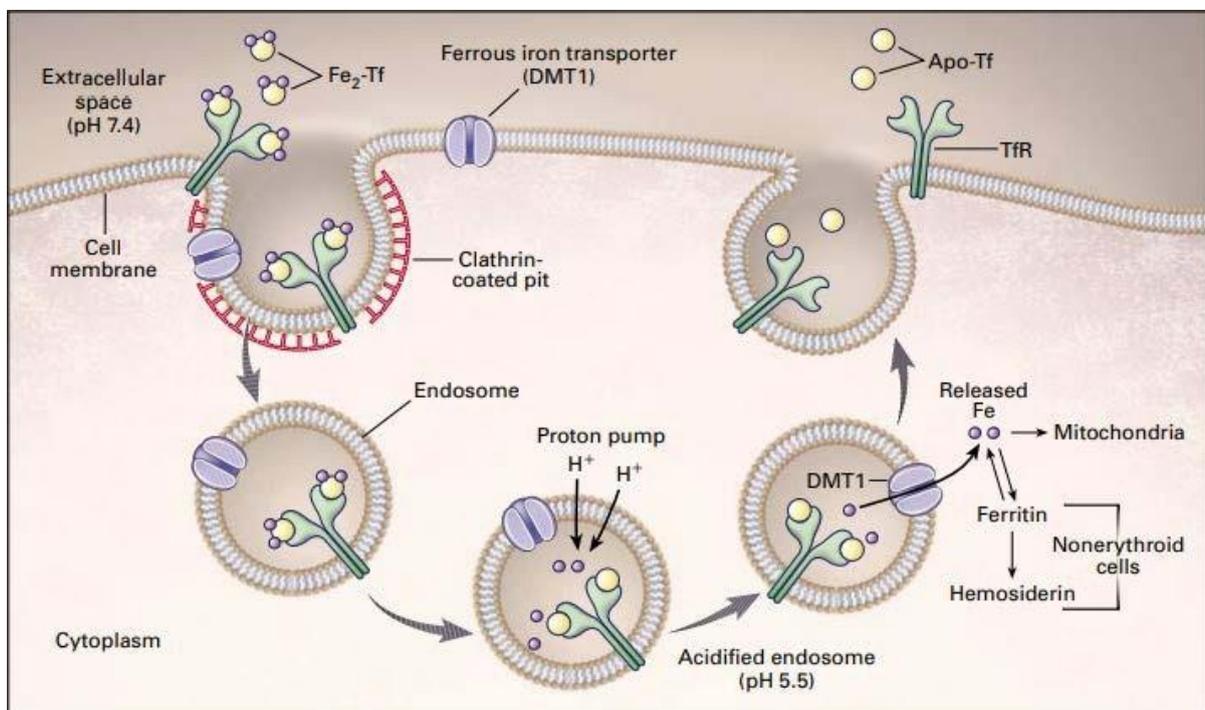


Figure 8: Le cycle de transferrine (40).

4.4 Ferritine

La ferritine est une protéine largement distribuée impliquée dans le métabolisme du fer. Elle joue un rôle important dans le stockage du fer intracellulaire. Elle est composée de 24 sous-unités avec un poids moléculaire total d'environ 450 000 et se logera au moins 2500 atomes de fer sous la forme d'un complexe de phosphate d'oxyde ferrique hydraté polynucléaire (44). Le foie, la rate et la moelle osseuse des mammifères sont particulièrement riches en ferritine, mais la protéine se trouve dans la plupart des autres tissus, dans le sérum et dans les cellules sanguines en circulation. La ferritine est synthétisée en réponse au fer, qu'elle séquestre sous forme accessible pour fournir une réserve mobilisable. Ainsi, la protéine peut servir de source ou de «puits» de fer, pour jouer un rôle dynamique dans le métabolisme du fer, avec une régulation se produisant au niveau de la synthèse et du renouvellement des protéines, et du dépôt et de la libération de fer (43).

Le métabolisme de la ferritine répond au flux de fer dans les organismes entiers et les tissus individuels. Les premiers travailleurs ont reconnu que dans les maladies hémolytiques, la ferritine s'accumule lorsque le fer est libéré dans les tissus. Les cliniciens surveillent le niveau de ferritine dans le sérum pour obtenir des informations sur l'état des réserves de fer réticuloendothélial ou sur la présence et l'évolution de certaines maladies malignes (43).

4.5 Fer plasmatique (Fer libre)

Le fer libéré dans la circulation se lie à la transferrine et est transporté vers les sites d'utilisation et de stockage. Le fer lié à la transferrine pénètre dans les cellules cibles, principalement les cellules érythroïdes à travers un processus très spécifique d'endocytose médiée par des récepteurs. Comme la transferrine devient saturée dans les états de surcharge en fer, l'excès de fer est transporté vers le foie, l'autre principal organe de stockage du fer, entraînant le risque de formation de radicaux libres et de lésions tissulaires (45).

Un excès de fer peut catalyser des réactions qui produisent des espèces réactives de l'oxygène et par conséquent causer des dommages oxydatifs aux cellules et aux tissus (46).

Chapitre III :

Présence d'HTA au cours d'anomalies intravasculaires

Présence d'HTA au cours d'anomalies intravasculaires

1. HTA et Hémoglobine libre

L'hémoglobine libre (Hb) présente à haute concentration dans le plasma en cas d'hémolyse, l'administration de transporteur d'oxygène à base d'hémoglobine (HBOC) ou en cas d'hémorragie sous-arachnoïdienne induit une hypertension résultant d'une vasoconstriction. Ces résultats suggèrent pour la première fois que l'Hb libre pourrait induire une hypertension par interaction directe avec la CE (cellule endothéliale) mais serait également incapable de maintenir cette hypertension malgré sa distribution tissulaire massive (47).

Les effets hypertensifs de l'hémoglobine plasmatique acellulaire sont liés à la rupture d'importantes barrières de diffusion de NO entre l'endothélium et l'hémoglobine intracellulaire normalement compartimentée. Plus la taille moléculaire de l'hémoglobine est élevée, moins l'effet hypertenseur est important (48).

2. HTA, Hémolyse et Hb libre

L'hémolyse avec libération d'hémoglobine (Hb) et d'hème libre survient dans un large éventail d'états pathologiques et d'interventions cliniques, y compris les anémies génétiques et acquises telles que la drépanocytose, les brûlures, la circulation extracorporelle et les transfusions sanguines massives. La paroi vasculaire semble être la principale cible de l'exposition à l'Hb libre et à l'hème pendant l'hémolyse (36).

En fonction de l'étendue et de la fréquence de l'hémolyse, Hp peut s'épuiser, rendant cette voie inefficace. Les rapports antérieurs de patients atteints de drépanocytose, de sphérocytose, d'anémie hémolytique auto-immune, de protoporphyrie érythropoïétique et de déficit en pyruvate kinase suggèrent que la déplétion plasmatique de Hp survient avant la baisse des concentrations d'hémopexine (Hx) (36).

La toxicité de l'Hb acellulaire est principalement attribuée aux interactions ligand et aux réactions oxydatives au niveau des groupes hème. La séquestration et la compartimentation de l'Hb par l'Hp pourraient atténuer l'activité hypertensive intrinsèque de l'Hb. Plusieurs mécanismes peuvent contribuer à l'hypertension médiée par l'Hb et à la toxicité vasculaire (49).

Lors de l'hémolyse ou de la perfusion d'Hb acellulaire, les barrières de diffusion (fournissées par la couche de cellules endothéliales, la zone de plasma sans GR, la couche de plasma non agité autour du GR et la membrane érythrocytaire) ne sont plus efficaces pour empêcher l'Hb

Présence d'HTA au cours d'anomalies intravasculaires

libre d'atteindre et de réagir avec le NO endothélial. En effet, la vasoactivité des substituts sanguins de l'Hb acellulaire est attribuée à la fois au piégeage du NO et à l'apport prématuré d'oxygène aux artérioles systémiques, qui déclenchent tous deux une vasoconstriction et une élévation ultérieure de la pression artérielle (49).

3. HTA, Transfusion massive et Hb libre

Le système vasculaire est le premier système organique exposé à l'Hb, aux produits de dégradation de la lyse du GR et aux complexes Hb-Hp. L'exposition à l'Hb libre est connue pour provoquer une augmentation de la pression artérielle. Les effets cardiovasculaires de l'Hb extracellulaire ont été largement étudiés dans le contexte des maladies hémolytiques et de l'administration de porteurs d'oxygène à base d'Hb et sont rapportés dans la littérature en ce qui concerne l'hypertension (transitoire, mais parfois sévère) et les lésions myocardiques (50). Une évaluation prospective précédente de patients traumatisés au Japon a révélé que la transfusion de sang total de plus de 2000 ml entraînait une consommation élevée d'Hb libre ainsi que d'haptoglobine (Hp), indiquant une lyse intravasculaire significative du donneur des GR après transfusion. L'Hb extracellulaire a été suggérée comme facteur causal qui contribue aux événements cliniques indésirables après transfusion de GR stocké. L'accumulation moyenne d'Hb extracellulaire provenant d'une hémolyse in vitro pendant le stockage est passée de 0,41 mg / ml (0,22% de l'Hb totale) après réduction des leucocytes à 1,50 mg / ml (~ 1,0% de l'Hb totale) au moment de la transfusion (50).

Une étude démontre qu'une nouvelle transfusion sanguine ne modifie pas la tension artérielle. À l'inverse, les anciennes transfusions sanguines augmentaient significativement la tension artérielle systolique, diastolique et moyenne par rapport aux valeurs basales (50).

Au cours de la période critique précoce après la transfusion, lorsqu'une réponse hypertensive peut être observée chez les animaux non traités par Hp, il n'y avait apparemment aucun excès de Hb Fe³⁺ (Hémoglobine ferrique) chez les animaux traités par Hp. Nous avons précédemment démontré que l'Hp a la capacité unique de neutraliser l'activité hypertensive des perfusions d'Hb chez les chiens et les cobayes. Par conséquent, l'observation selon laquelle la séquestration de l'Hb dans un complexe Hb-Hp pourrait également bloquer l'activité hypertensive de la transfusion sanguine ancienne implique que la libération d'Hb de GR sénescents explique probablement cette observation dans le présent modèle (50).

Lors d'une transfusion massive chez les cobayes, Baek et ses collègues ont constaté que le sang le plus ancien (sang conservé pendant 21 ou 28 jours) provoque une hypertension, des

Présence d'HTA au cours d'anomalies intravasculaires

lésions vasculaires et une insuffisance rénale et que cela était directement lié à l'intensité de l'hémolyse intravasculaire post-transfusionnelle et aux taux d'hémoglobine plasmatique sans cellule et non liée à l'haptoglobine (48).

PARTIE EXPERIMENTALE

1. Matériels et méthodes

1.1 Objectif principal

- ✓ Déterminer si l'Hb plasmatique (libre/extra érythrocytaire) et le fer notamment le fer plasmatique libre (c'est à dire le fer non fixé à la transferrine ou à la ferritine) sont associés à l'hypertension artérielle.

1.2 Type, lieu et date de l'étude

Notre étude est de type expérimentale analytique prospective, elle s'est déroulée au niveau du service de biochimie du centre hospitalo-universitaire Dr Tidjani Damerdji Tlemcen depuis Septembre 2019 jusqu'au mois de Mars 2020.

1.3 Population étudiée :

Notre étude a porté sur 100 personnes. Parmi ces personnes, 82 personnes (35 Hypertendus traités/ 18 Hypertendus non traités/ 29 Témoins) répondaient aux critères d'inclusion.

1.3.1 Critère d'inclusion

On a inclus dans notre étude toute personne :

- Agée entre 18 et 65 ans.
- Sans maladies (pathologie) associées.
- De sexes confondus.

1.3.2 Critères d'exclusion

On a exclu de notre étude :

- Sérums hémolysés.
- Sérums à aspect lactescent.
- Sérums insuffisants.

1.4 Recueil de données

Le recueil des informations a été réalisé à l'aide d'une fiche de renseignement que nous avons élaborée et remplie (annexe).

L'étude a été réalisée comme suit :

Pour chaque patient, nous avons relevé :

- Age.
- Sexe.
- Poids.
- Pression artérielle (Prise de tension avec tensiomètre de marque OMRON (**Figure 9**)).



Figure 9: Tensiomètre OMRON. (Photo prise par Melle. A.DJAOUANI CHU-Tlemcen).

« TECHNIQUE RECOMMANDÉE POUR LA PRISE DE PRESSION ARTERIELLE :

- Les mesures de la TA devraient se prendre sur des patients en position assise, le dos appuyé, avec des appareils homologués, reconnus exacts.
- Il faudrait mesurer la PA aux deux bras, à au moins une consultation, et, si la PA est toujours plus élevée à l'un des deux bras, celui-ci devrait servir, par la suite, aux mesures de la PA et à l'interprétation des résultats.
- Il faudrait choisir un brassard muni d'une chambre à air d'une taille appropriée au tour de bras : la largeur de la chambre devrait couvrir environ 40 % du tour de bras, et la longueur, de 80 à 100 %.

- Le bras devrait être dégagé et soutenu à la hauteur du cœur.
 - Le bord inférieur du brassard devrait être placé à 3 cm au-dessus du pli du coude, et la chambre à air, centrée sur l'artère brachiale.
 - Le patient devrait avoir les pieds posés à plat au sol et les jambes non croisées.
 - Le patient devrait se taire et la salle, être tranquille.
 - L'appareil devrait être réglé de manière à prendre des mesures à des intervalles de 1 ou 2 minutes
 - La première mesure devrait servir à vérifier la position du brassard et la validité de la mesure.
 - On devrait laisser le patient seul après la première mesure, pendant que l'appareil prend automatiquement les autres mesures.
 - Il faudrait noter la PA moyenne, telle qu'elle est affichée sur l'appareil électronique, ainsi que le bras utilisé et la position du patient : couchée, assise, debout. »
-
- Antécédents personnels.
 - Début du traitement antihypertenseur pour les Hypertendus traités.

Les patients ont bénéficié de plus, d'un bilan biologique.

1.5 Recueil des échantillons

1.5.1 Les conditions des prélèvements

Les prélèvements sanguins ont été réalisés aux différents endroits (UMC/Laboratoire de Biochimie/CTS). Transportés rapidement au service de Biochimie et analysés dans un délai ne dépassant pas 10/15 minutes.

Le prélèvement sanguin étant effectué sur deux tubes :

- Un tube EDTA pour la formule de numération sanguine (NFS).
- Un tube hépariné, pour le dosage de :

L'urémie / la créatininémie / la glycémie / les triglycérides / le cholestérol / ASAT /ALAT / le fer.

Pour assurer la traçabilité de nos résultats, les tubes sont identifiés par le nom, le prénom du patient et un numéro d'enregistrement.

1.5.2 Phase prés-analytique

Les tubes héparinés ont été centrifugés dans une centrifugeuse de type HuMax 14K® (**Figure 10**) avec une vitesse de 4000 tours/minute pendant 2 minutes, puis la moitié du plasma (surnageant) a été décanté à l'aide d'une micropipette dans des tubes Eppendorf étiquetés des informations des patients et placés par la suite dans le congélateur pour le dosage de l'Hémoglobine et le Fer libres. L'autre moitié pour doser les paramètres biochimiques.



Figure 10 : Centrifugeuse HuMax 14K®.

Les différentes manipulations sont regroupées dans les figures suivantes :



Figure 11: Phase pré-analytique : la centrifugation des prélèvements recueillis. (Photo prise par Melle. A.DJAOUANI CHU-Tlemcen).



Figure 12: Phase pré-analytique : décantation des plasmas. (Photo prise par Melle. A.DJAOUANI CHU-Tlemcen).

Les tubes EDTA sont menés vers le service d'hémiologie pour la NFS.

1.5.3 Les paramètres dosés et méthodes de dosage

1.5.3.1 Les paramètres dosés

Les paramètres biochimiques et hématologiques dosés pour chaque patient sont regroupés dans le tableau ci-dessous :

-Les dosages quantitatifs de l'urémie / la créatininémie / la glycémie / les triglycérides / le cholestérol / ASAT /ALAT / le fer ont été réalisés directement depuis le plasma sur les deux automates SIEMENS ADVIA 1800® (**Figure 13**) et SIEMENS Dimension EXL 200® (**Figure 14**).



Figure 13: Automate SIEMENS ADVIA 1800®. (Photo prise par Melle. A.DJAOUANI CHU-Tlemcen).



Figure 14: Automate SIEMENS Dimension EXL 200®. (Photo prise par Melle. A.DJAOUANI CHU-Tlemcen).

-Le dosage quantitatif de la NFS s'est fait sur l'automate SIEMENS ADVIA 2210i®
(Figure15).

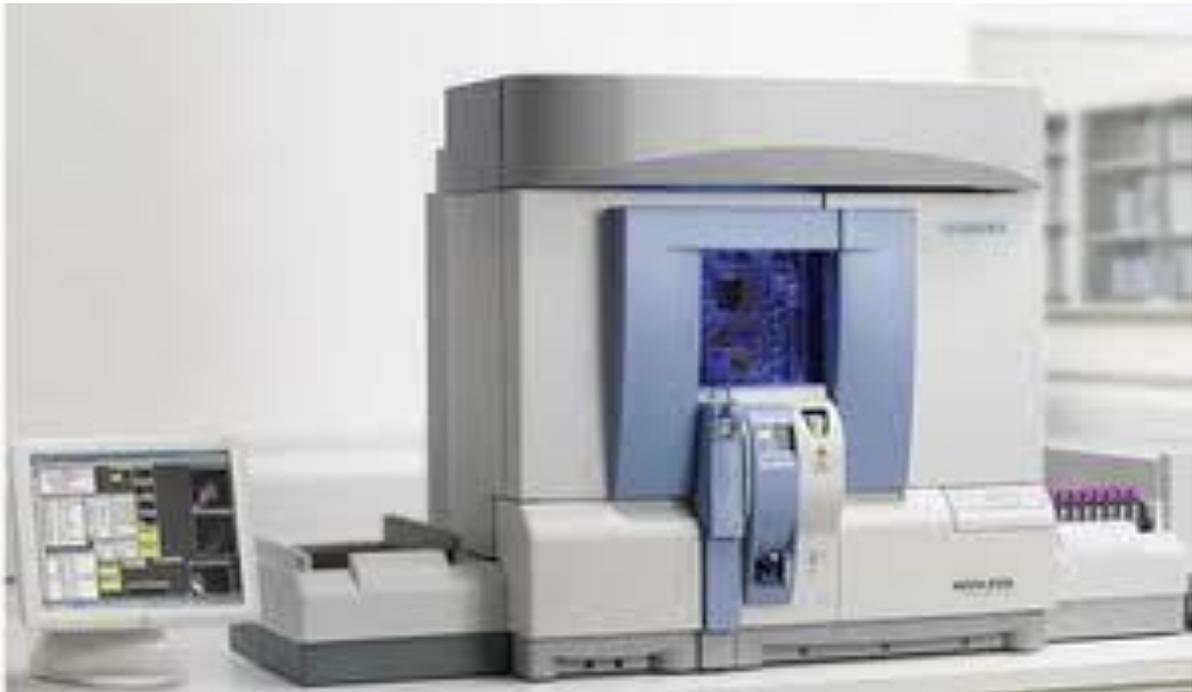


Figure 15: Automate SIEMENS ADVIA 2210i®.

1.5.3.2 Méthode de dosage

1.5.3.2.1 Dosage de l'Hémoglobine libre

1^oétape : mélanger 500 microlitres de réactif TMB (**Figure 16**) avec 50 microlitres de chromogène (**Figure 17**) dans 4 tubes à essais. Les incuber ensuite pendant 5 à 10 minutes à température ambiante et à l'abri de la lumière.

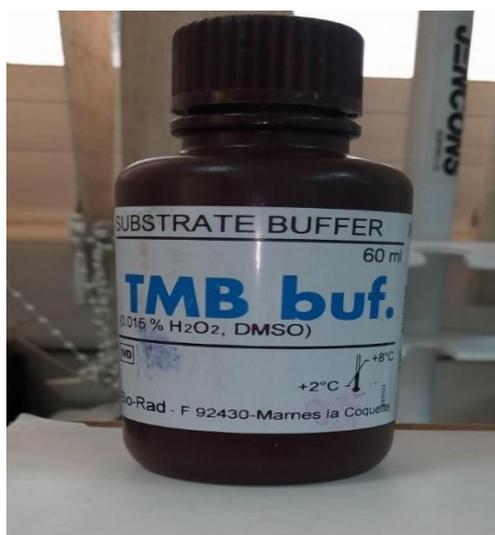


Figure 16: TMB (3,3', 5,5'-tétraméthylbenzidine). (Photo prise par Melle. A.DJAOUANI CHU-Tlemcen).

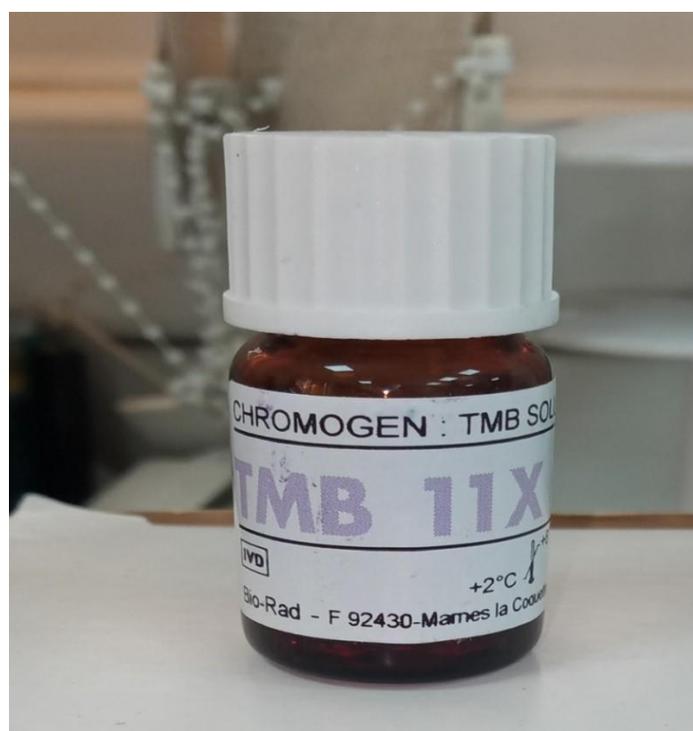
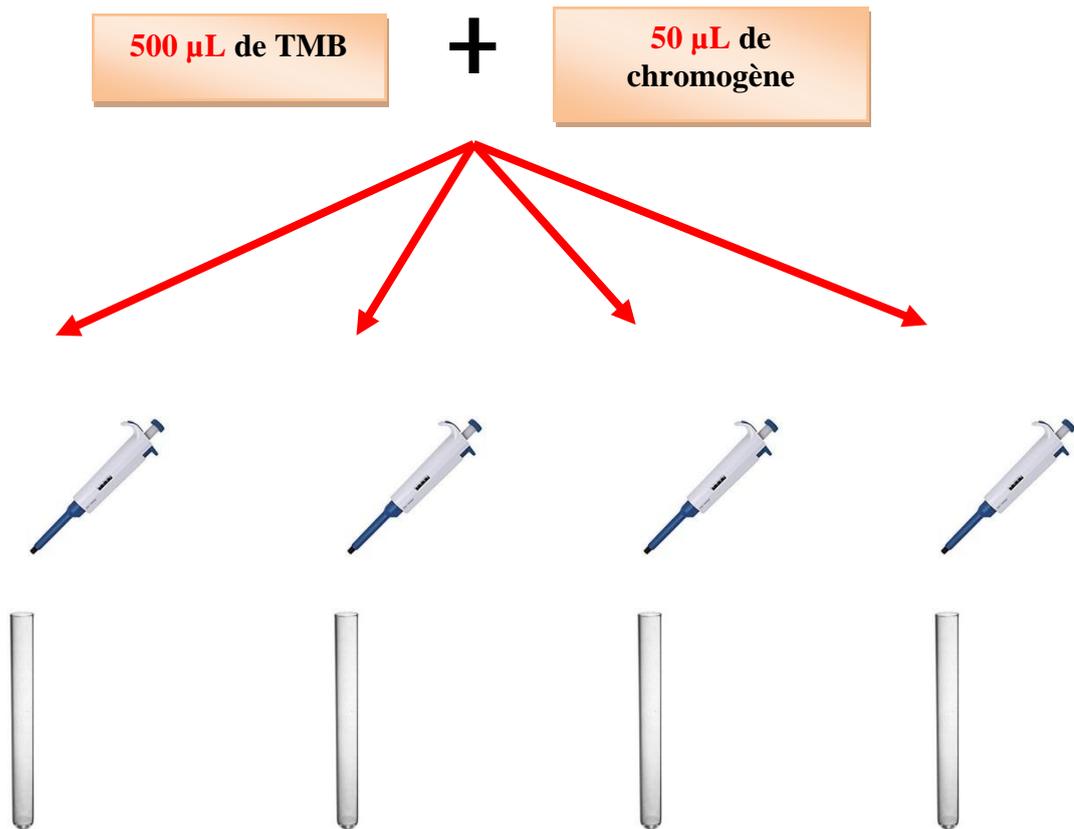
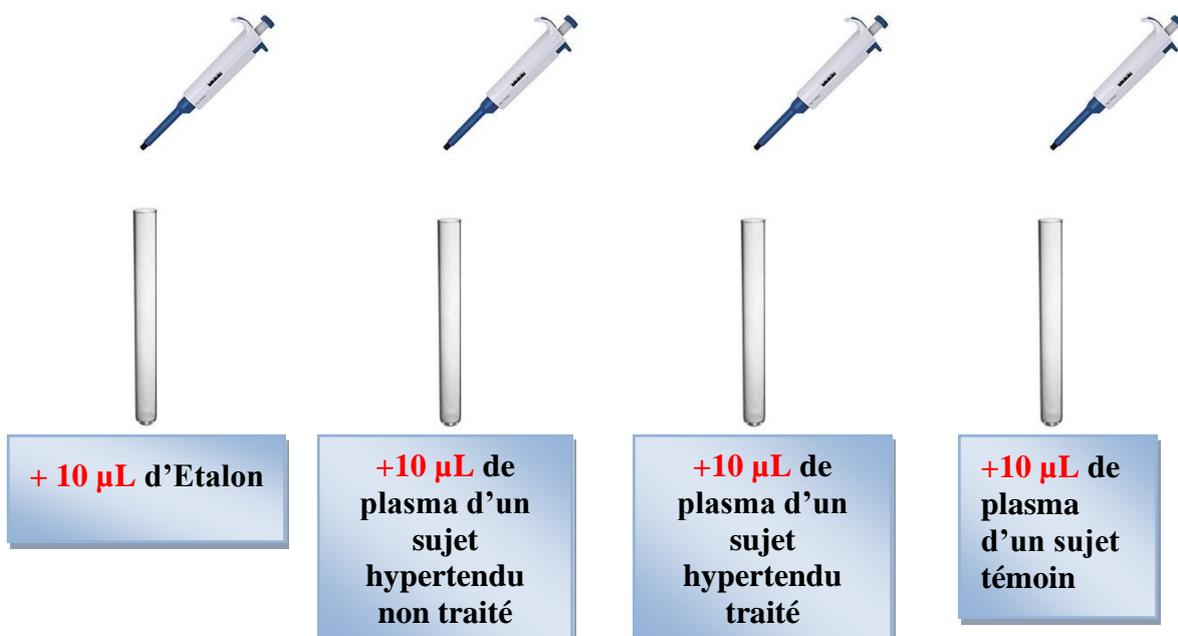


Figure 17: Chromogène. (Photo prise par Melle. A.DJAOUANI CHU-Tlemcen).



2^oétape : Ajouter 10 microlitres de l'échantillon (étalon [E]=0.304 g/l, plasma d'un sujet hypertendu non traité, plasma d'un sujet hypertendu traité, et plasma d'un sujet témoin) dans chacun des tubes précédents. Les incubent ensuite pendant 10 minutes à température ambiante et à l'abri de la lumière.



3^e étape : Ajouter 500 microlitres de H₂SO₄ (**Figure 18**) dans chacun des tubes précédents pour arrêter la réaction. Les incuber ensuite pendant 10 minutes à température ambiante et à l'abri de la lumière.

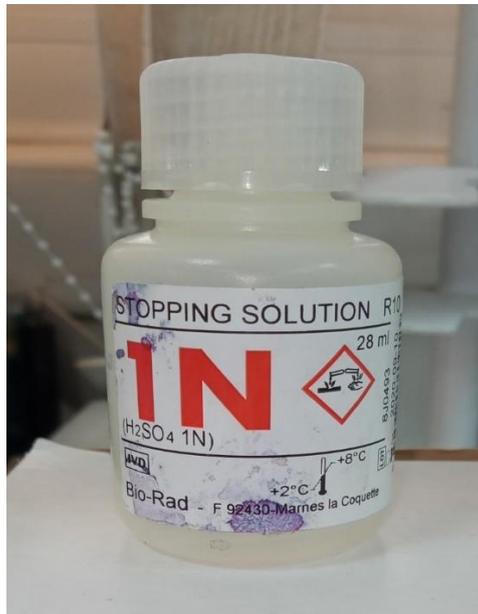
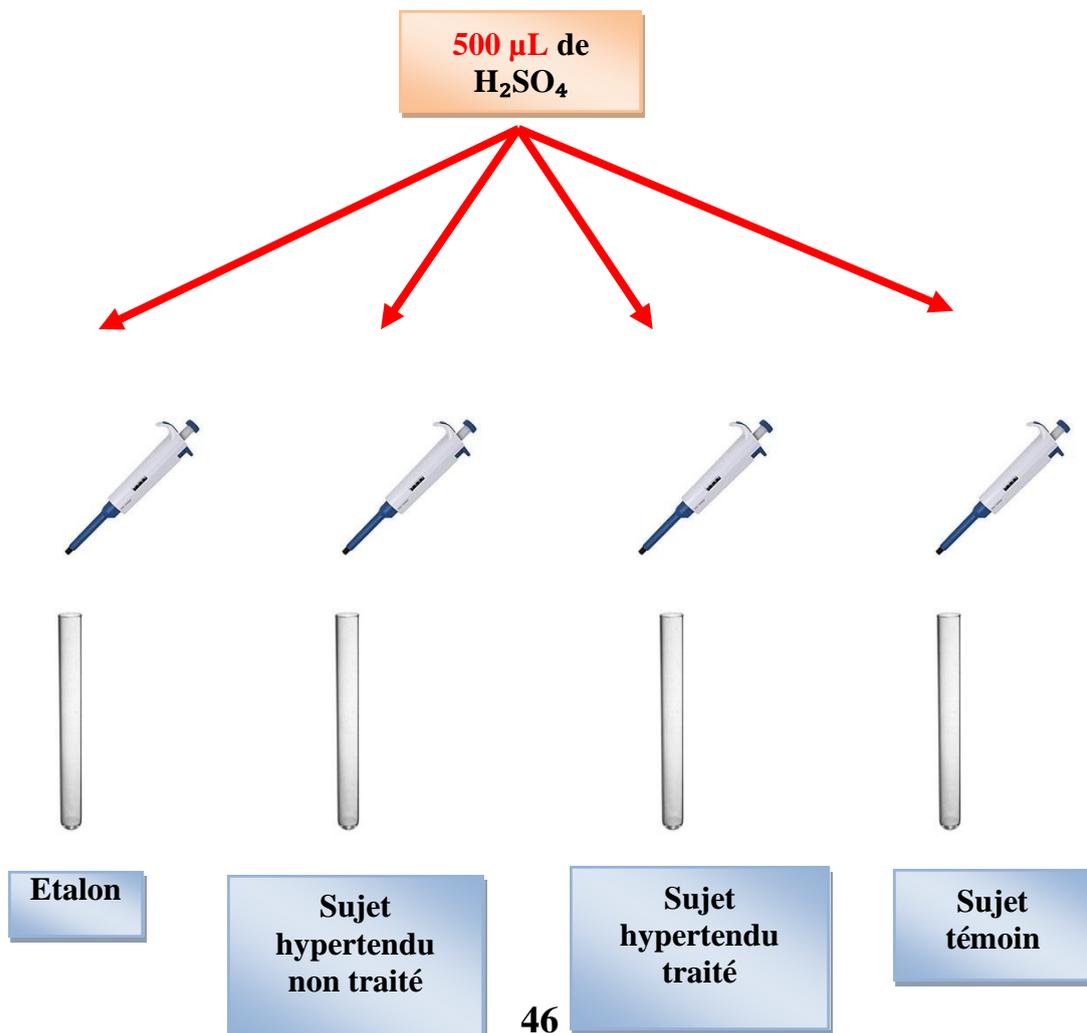


Figure 18: Stopping Solution H₂SO₄ 1N. (Photo prise par Melle. A.DJAOUANI CHU-Tlemcen).



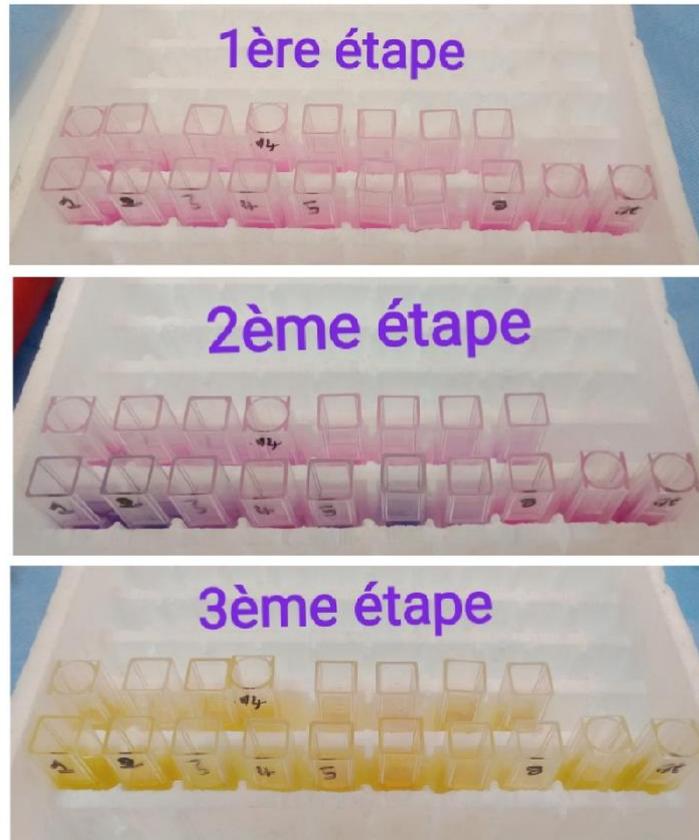


Figure 19: phase analytique : étapes du dosage. (Photo prise par Melle. A.DJAOUANI CHU-Tlemcen).

4° étape : Lecture des DO au spectrophotomètre JENWAY 7315 Spectrophotometer ® (Figure 20) à 450 et 700 nanomètres.

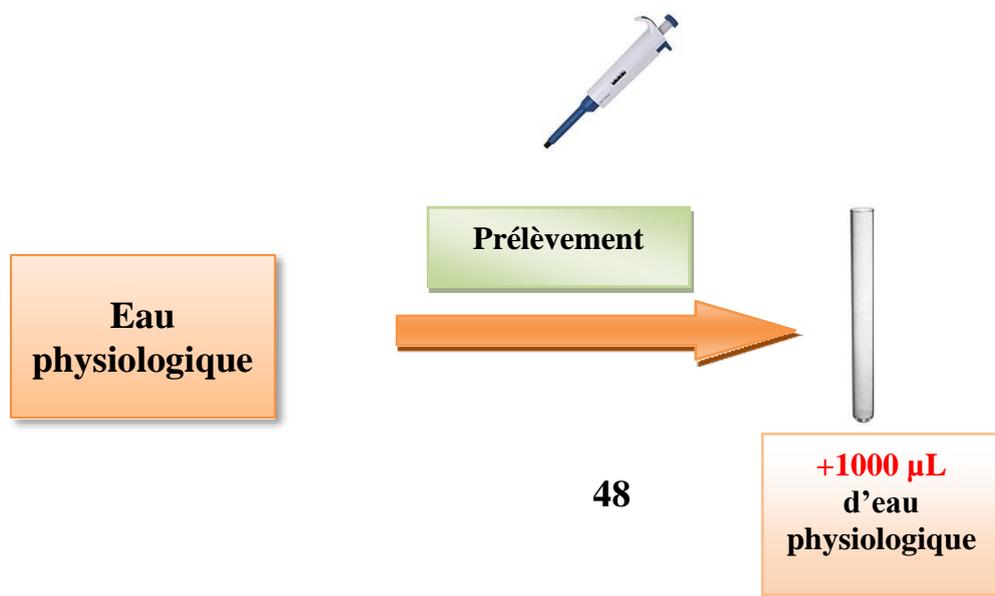


Figure 20: Spectrophotomètre JENWAY 7315 Spectrophotometer ®. (Photo prise par Melle. A.DJAOUANI CHU-Tlemcen).

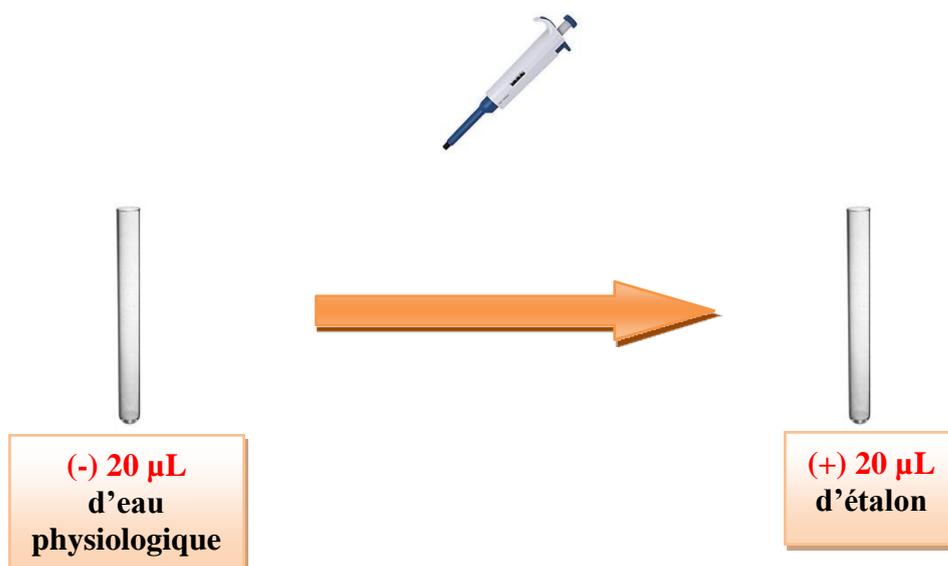
1.5.3.2.2 Dosage du Fer libre

1^oétape : Préparation de l'étalon (Multical avec une concentration de $397\mu\text{g/dl}$) (dilution de 1/50) :

Prélever 1000 microlitres d'eau physiologique. Les ajouter dans un tube à essai.



Retirer ensuite 20 microlitres de ce volume et les remplacer par 20 microlitres d'étalon (Multical). La concentration obtenue après la dilution est de 7.94 $\mu\text{g/dl}$.



2^o étape : Mélanger 1 millilitre de la solution tampon phosphate isotonique (PO_4/Na /pH=7,4) avec 200 microlitres de réactif R2 du kit du dosage IRON2 ADVIA (**Figure 21**) dans 4 tubes à essais.

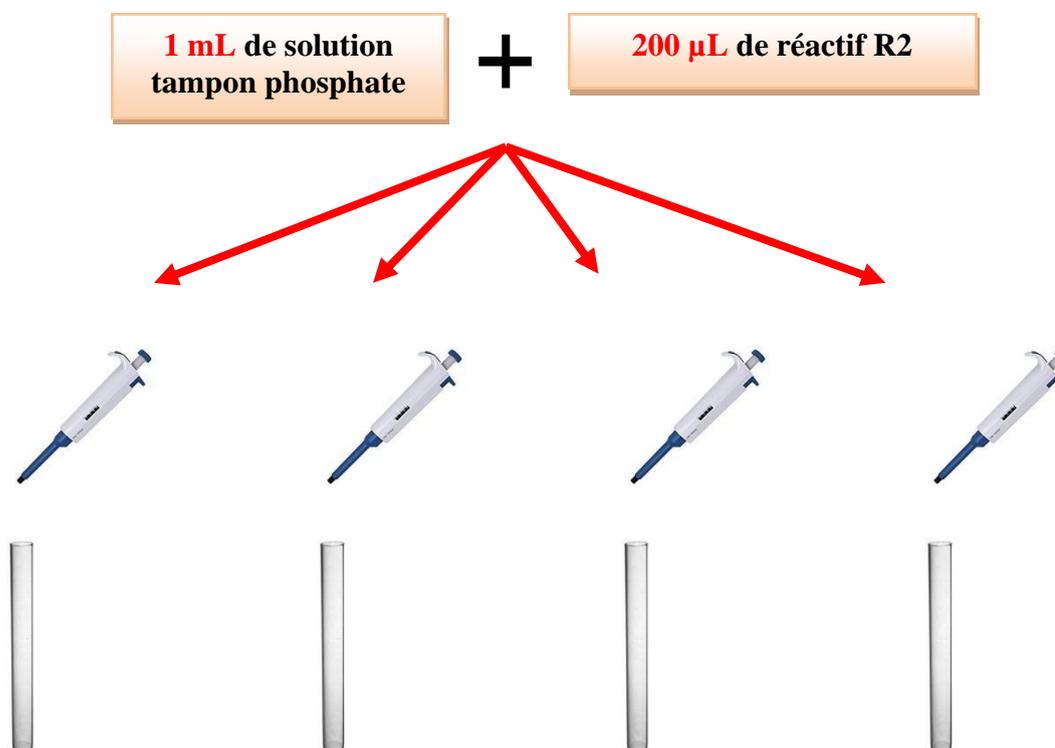
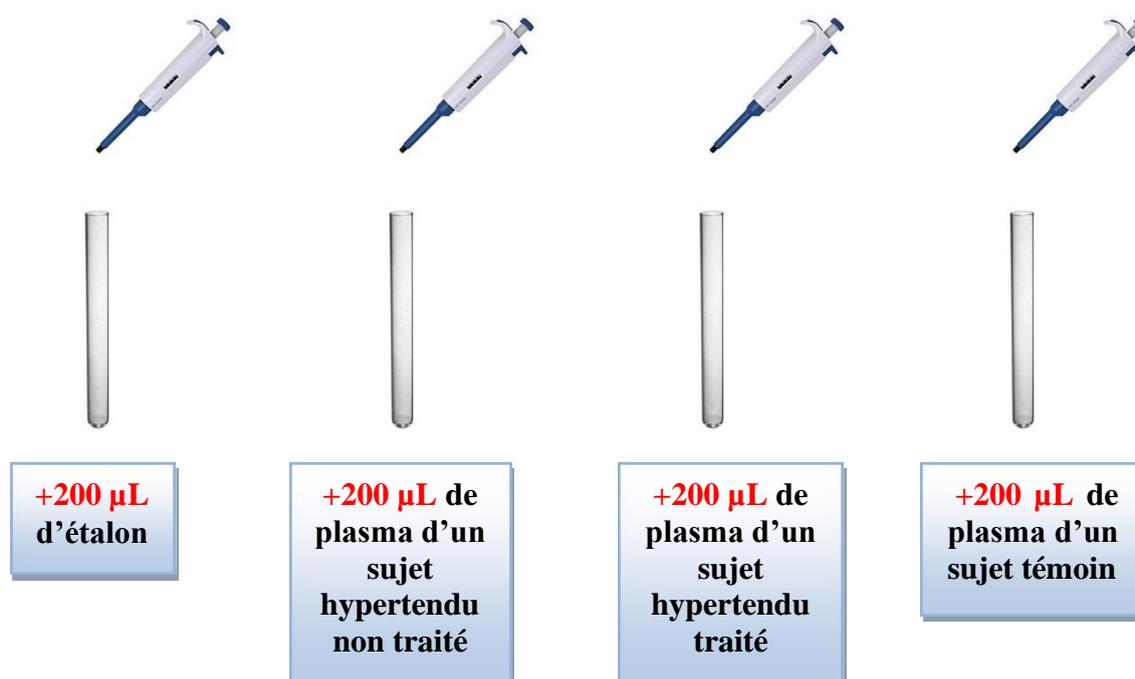




Figure 21: Réactif R2 du kit du dosage IRON2 ADVIA. (Photo prise par Melle. A.DJAOUANI CHU-Tlemcen).

3^oétape : Ajouter ensuite 200 microlitres d'échantillon (étalon, plasma d'un sujet hypertendu non traité, plasma d'un sujet hypertendu traité, et plasma d'un sujet témoin) dans chacun des 4 tubes précédents. Les incuber ensuite pendant 10 minutes à 37°C.



**Incubation 10 min à
37°C**



Figure 22: Etuve JOUAN. (Photo prise par Melle. A.DJAOUANI CHU-Tlemcen).

4[°]étape : Lecture des DO au spectrophotomètre JENWAY 7315 Spectrophotometer ® à **600** et **700** nanomètre.

1.6 Critère de jugement

Ce sont les normes des taux plasmatiques des différents paramètres dosés chez les patients :

- Urémie 0.15-0.50 g/l
- Créatininémie 0.50-1.30 mg/dl
- Glycémie 0.70-1.10 g/l
- ASAT 0-45 U/l
- ALAT 0-45 U/l

- Triglycérides 0.40-1.50 g/l
- Cholestérol 1.30-2.00 g/l
- Fer 50-170 μg/dl
- Hémoglobine totale 12-17 g/dl

1.7 Aspect éthique

Notre étude a été réalisée après autorisation du chef de service de Biochimie du CHU Tlemcen, ainsi que l'accord des patients par un consentement verbal.
La confidentialité des résultats a été respectée.

RESULTATS

1. Les caractéristiques biologiques de base de la population étudiée

Tableau 2: Les caractéristiques biologiques de base de la population étudiée (Moyennes).

	HYPERTENTUS NON TRAITES	HYPERTENDUS TRAITES	NON HYPERTENDUS (TEMOINS)
	MOYENNE	MOYENNE	MOYENNE
AGE (ans)	43	49	45
POIDS (kg)	77	75	71
Hb TOTALE (g/dl)	14,72	13	12,91
Hb LIBRE (g/l)	1,361	1,294	0,467
FER TOTAL (µg/dl)	76	98	115
FER LIBRE (µg/dl)	21,48	16,81	14,95
PAS (mmHg)	170	140	110
PAD (mmHg)	100	80	70
UREMIE (g/l)	0,27	0,27	0,28
CREATININEMIE (mg/dl)	0,86	0,75	0,76
GLYCEMIE (g/l)	0,98	1,07	0,99
ASAT (U/l)	27	26	21
ALAT (U/l)	30	20	21
TRIGLYCERIDE (g/l)	1,71	1,29	1,01
CHOLESTEROL (g/l)	1,87	2,01	1,98

2. Répartition de la population selon les tranches d'âge

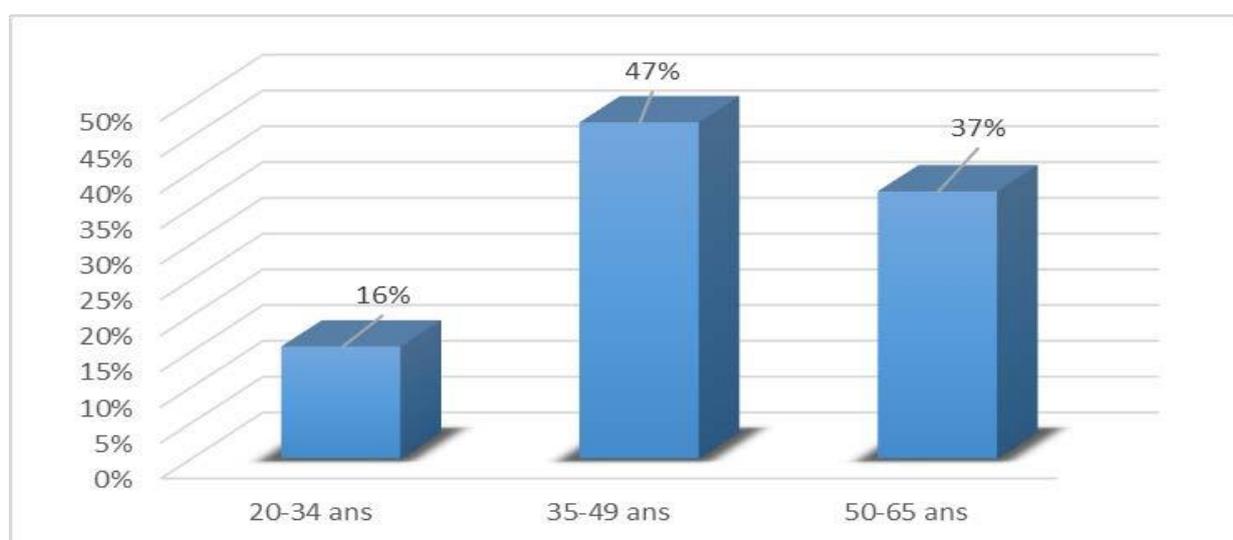


Figure 23: Répartition de la population étudiée selon les tranches d'âge.

La tranche d'âge allant de 35 à 49 ans était la plus importante avec une fréquence de 47%.

L'âge moyen de toute la population étudiée était de 46 ans, avec des extrêmes de 20 ans à 65 ans.

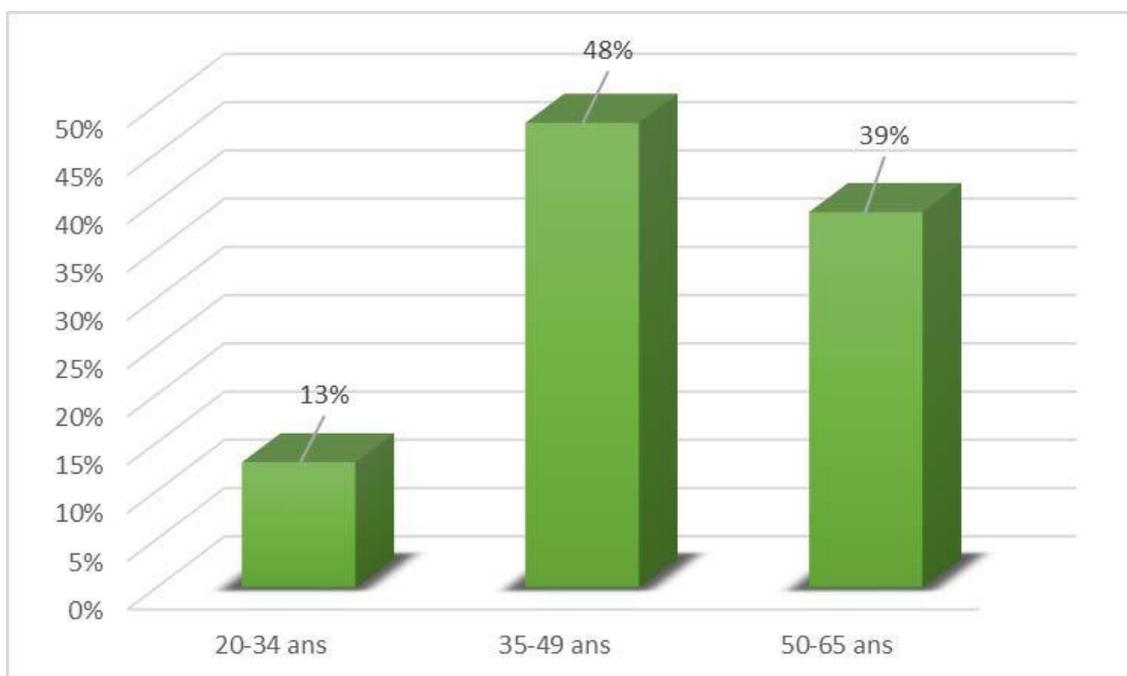


Figure 24: Répartition de la population des hypertendus (traités/ non traités) selon les tranches d'âge.

La tranche d'âge allant de 35 à 49 ans était la plus importante avec une fréquence de 48%.

L'âge moyen de personnes hypertendues (traités/non traités) était de 46 ans, avec des extrêmes de 20 ans à 65 ans.

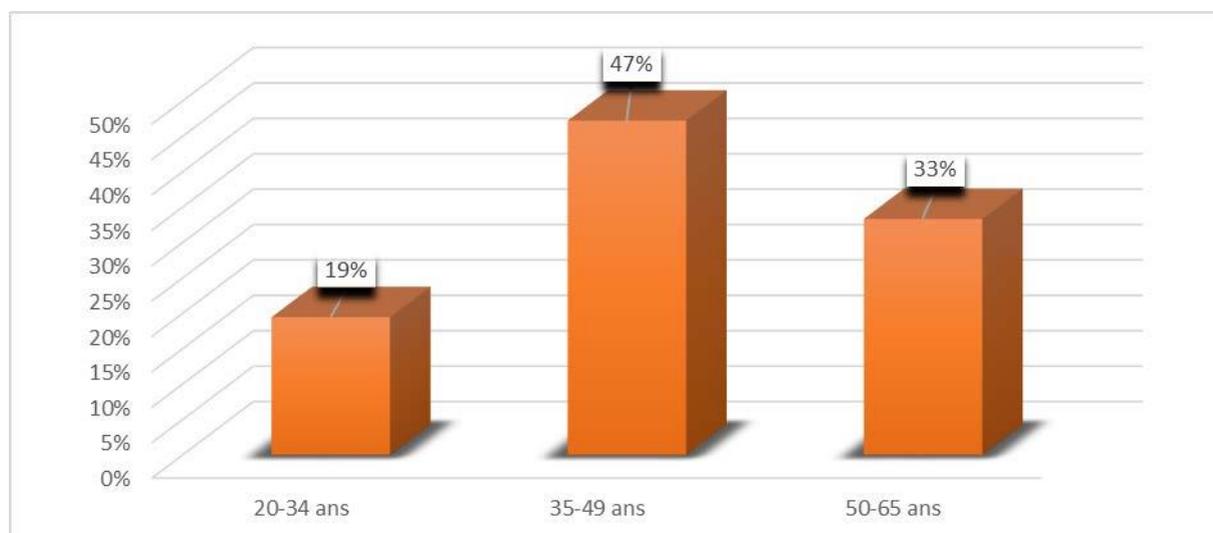


Figure 25: Répartition de la population des hypertendus non traités selon les tranches d'âge.

La tranche d'âge allant de 35 à 49 ans était la plus importante avec une fréquence de 47%. L'âge moyen de personnes hypertendues non traitées était de 43 ans, avec des extrêmes de 20 ans à 65 ans.

3. Répartition de la population selon les tranches d'âge et le sexe

Tableau 3: Répartition de la population des hypertendus non traités dans la tranche d'âge de 35 à 49 ans selon le sexe.

Sexe	Effectif
FEMME	11
HOMME	6

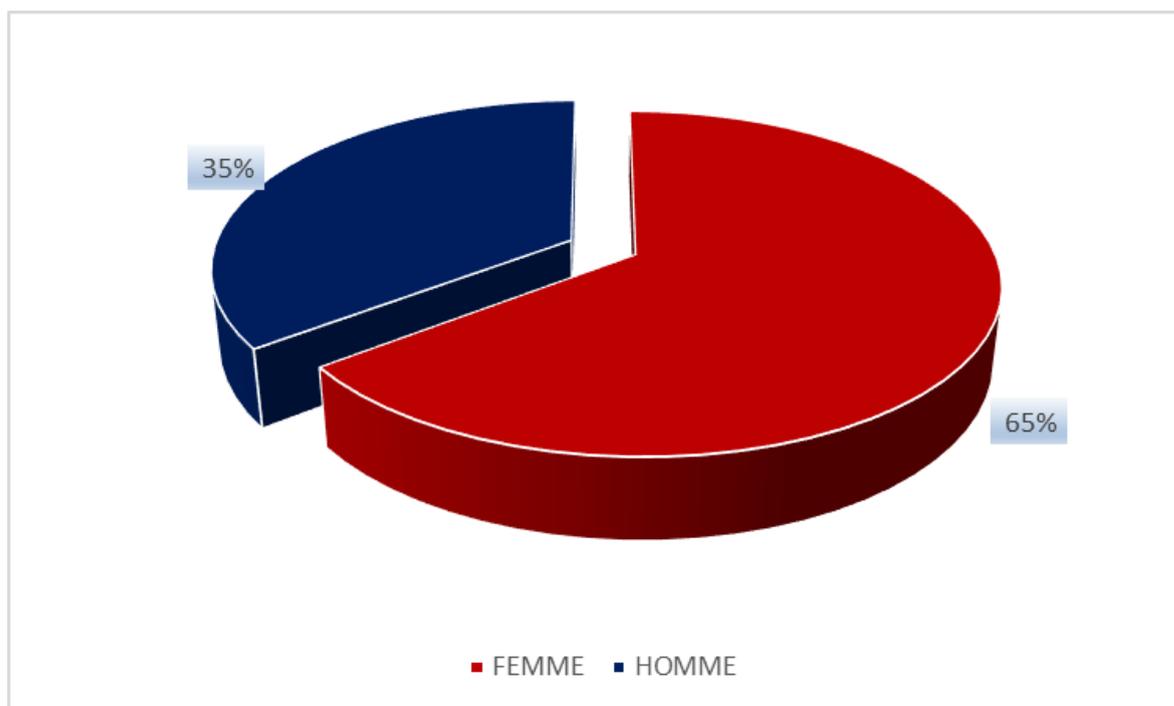


Figure 26: Répartition de la population des hypertendus non traités dans la tranche d'âge entre 35-49 ans selon le sexe.

Dans la population des hypertendus non traités, on observe une prédominance féminine nette avec une fréquence de 65% pour 35%.

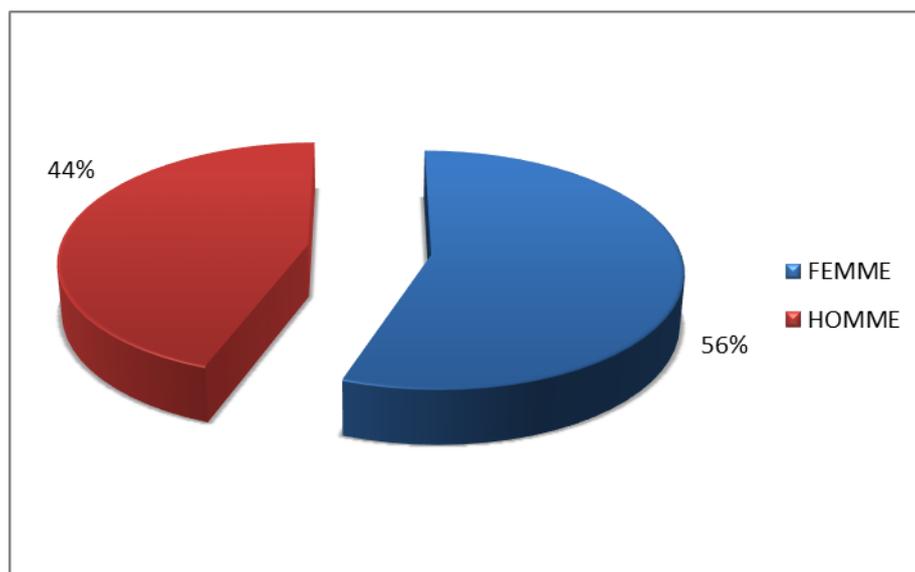


Figure 27: Répartition de la population des hypertendus traités dans la tranche d'âge entre 35-49 ans selon le sexe.

Dans la population des hypertendus traités, on remarque que les femmes sont plus touchées que les hommes, avec un pourcentage de 56% pour 44%.

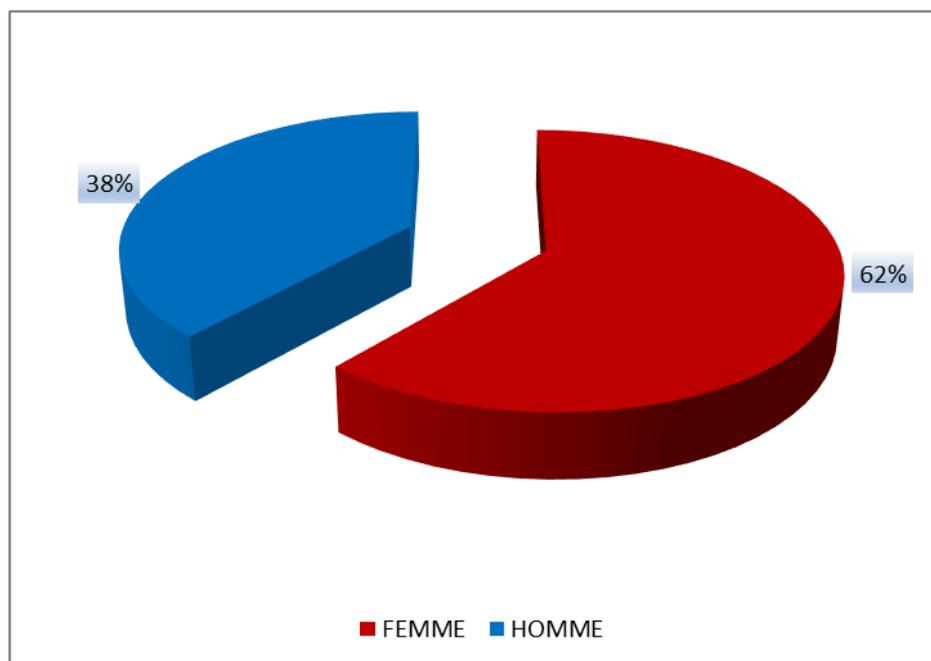


Figure 28: Répartition de la population des hypertendus dans la tranche d'âge entre 35-49 ans selon le sexe.

Dans ces deux populations d'hypertendus traités et non traités, on observe que les femmes sont plus touchées par l'hypertension que les hommes avec une fréquence de 62 % pour 38%.

4. Répartition de la population selon le sexe.

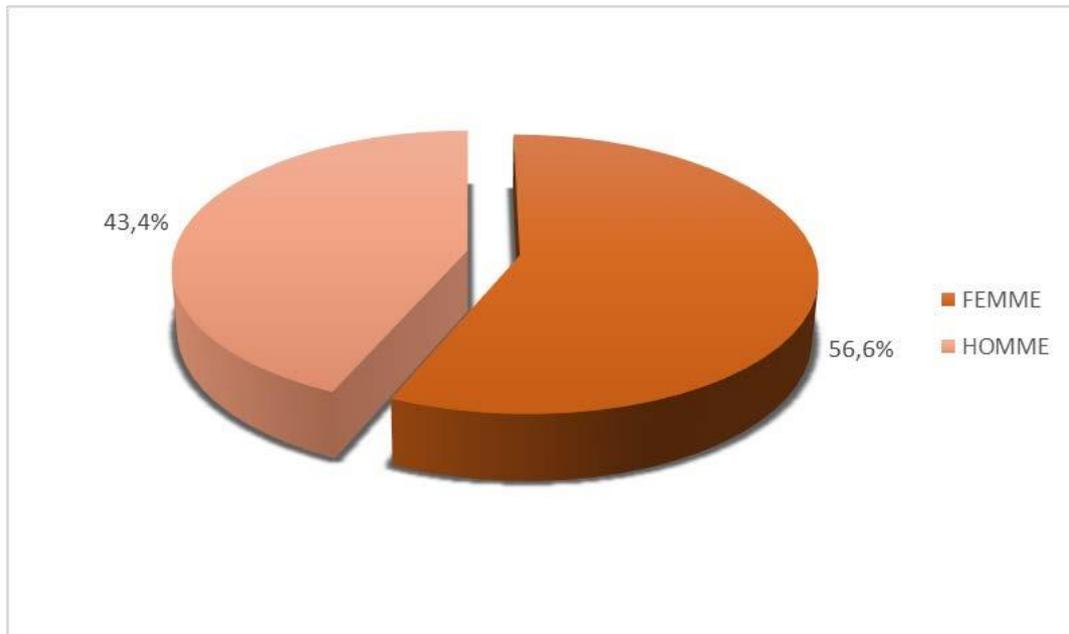


Figure 29: Répartition de la population étudiée selon le sexe.

On note une prédominance féminine, avec un sex-ratio (femme/ homme) de 1.30, soit 56.6% de femme (45) et 43.4 % d'homme (37).

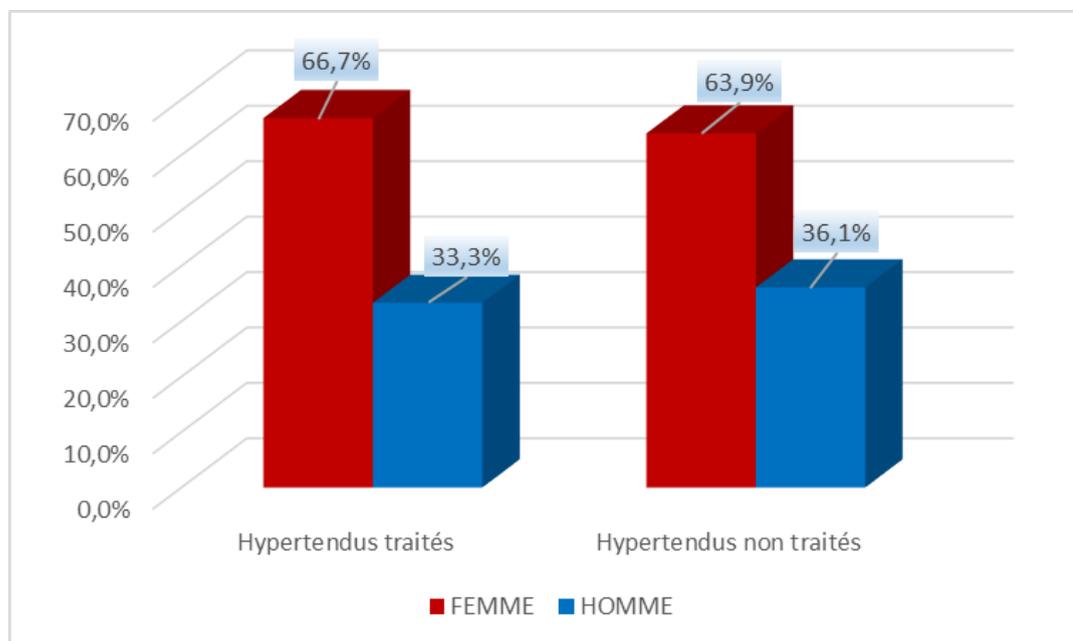


Figure 30: Fréquence de l'hypertension artérielle en fonction du sexe.

Les résultats portés dans la figure 30 montrent que 66.7% des patients hypertendus traités et 63.9% des patients hypertendus non traités sont du sexe féminin.

5. Répartition de la population selon le poids.

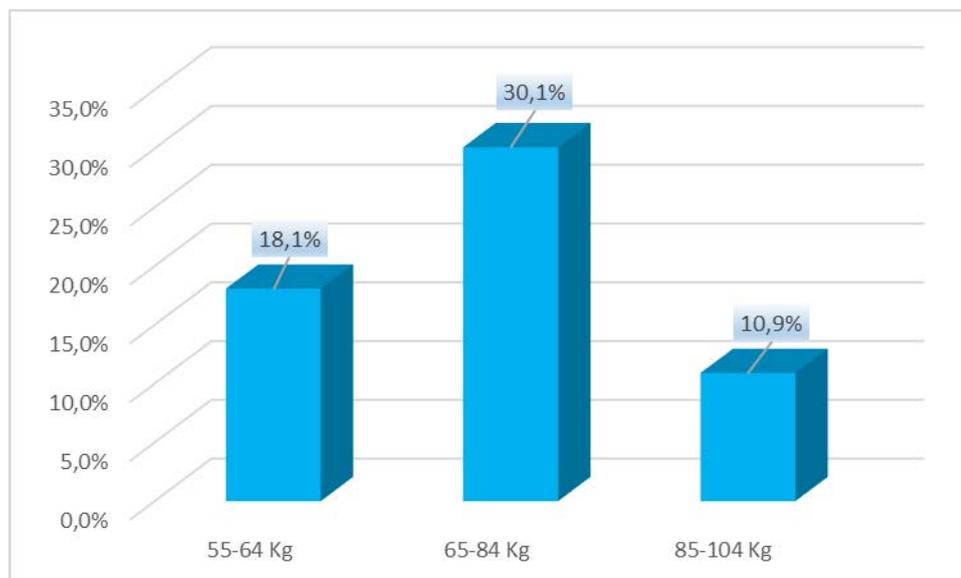


Figure 31: Répartition de la population étudiée selon le poids.

Le poids allant de 65 à 84 kg est prédominant soit 30.1%.

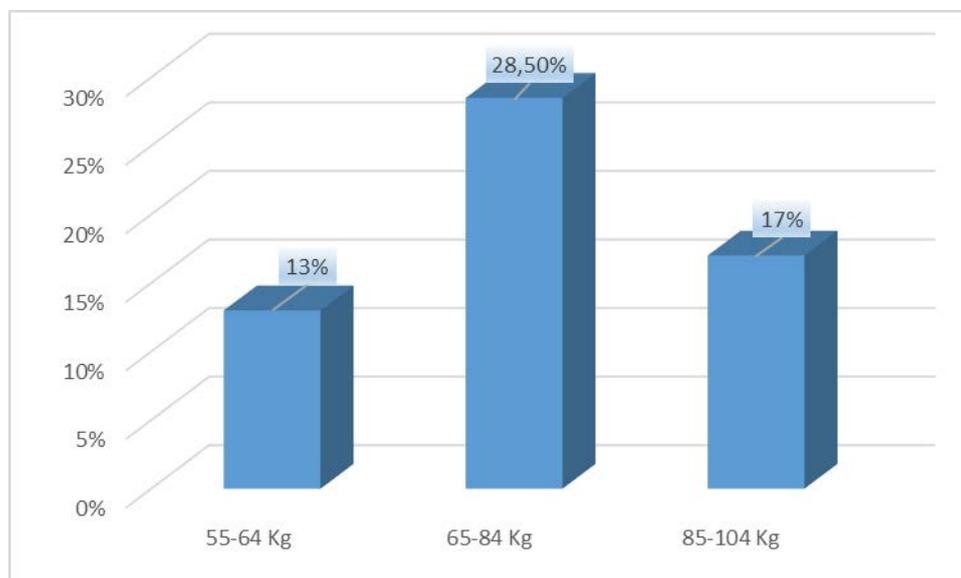


Figure 32: Répartition de la population des hypertendus (traités/ non traités) selon le poids.

Le poids allant de 65 à 84 Kg est prédominant soit 28.5% chez la population des hypertendus.

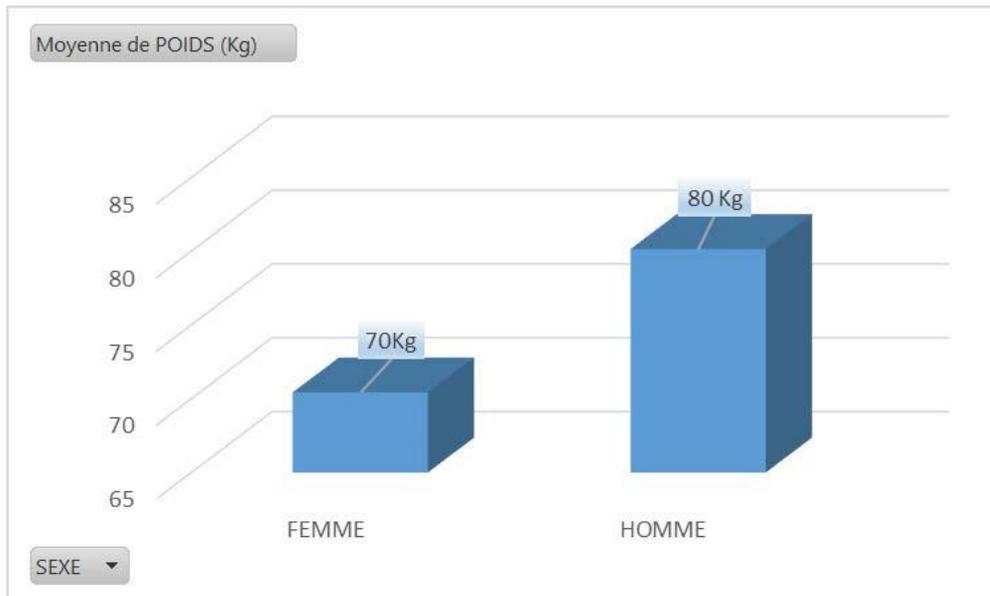


Figure 33: Le poids de la population étudiée en fonction du sexe.

Dans la population étudiée ; les femmes ont une moyenne de poids de 70 Kg alors que les hommes c'est 80 Kg.

6. Hémoglobine totale chez les trois populations

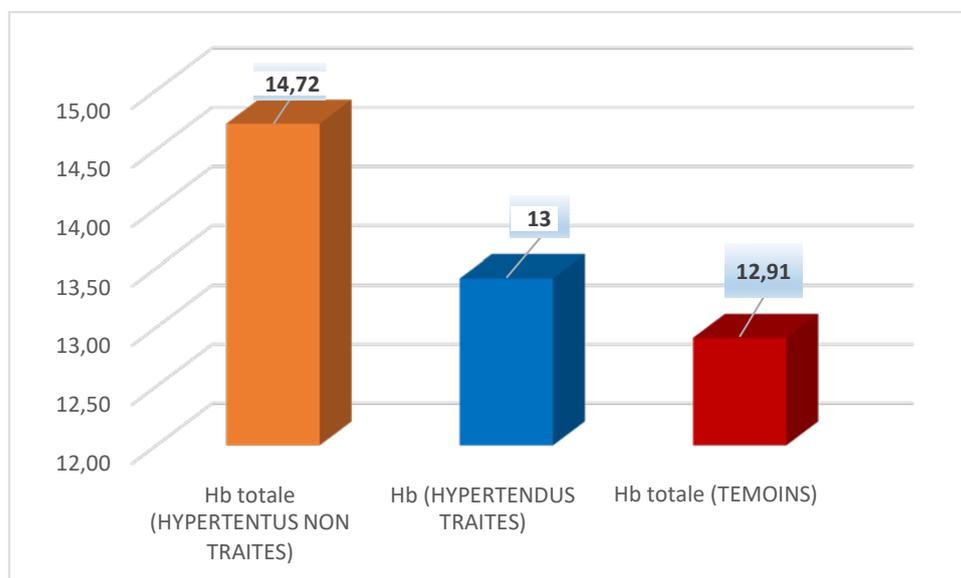


Figure 34: Hb totale chez les trois populations.

On remarque que le taux d'Hb totale est élevé chez les hypertendus notamment les hypertendus non traités.

❖ HEMOGLOBINE

1. Hémoglobine libre en fonction de l'âge

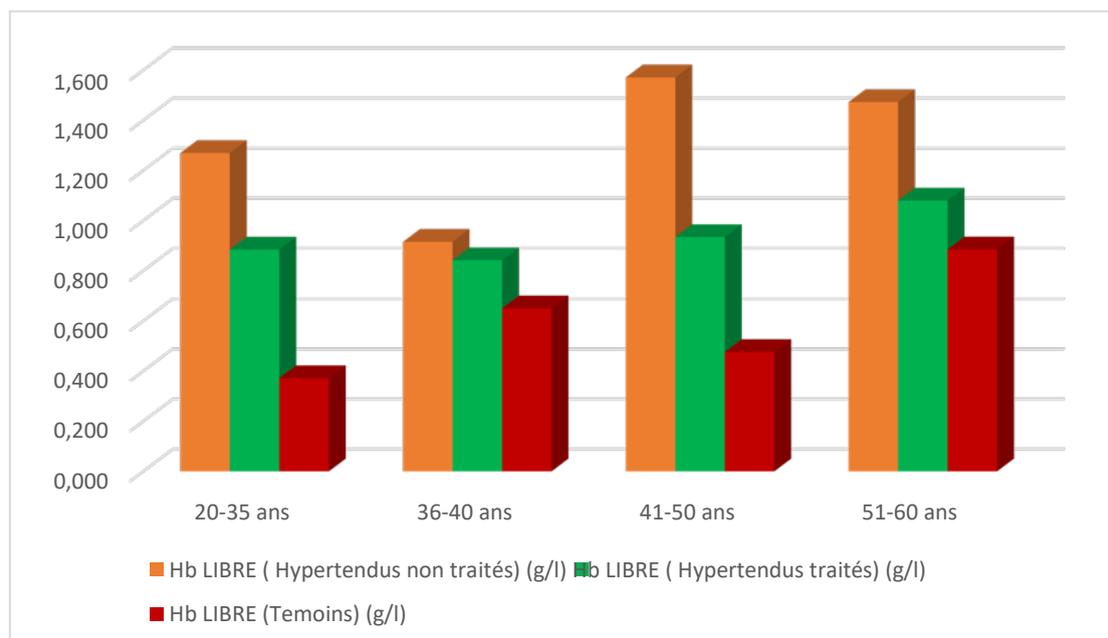


Figure 35: Hémoglobine libre en fonction de l'âge.

Le taux d'Hb libre est plus élevé chez les hypertendus (traités/non traités) par rapport aux témoins pour toutes les tranches d'âge avec un taux important atteignant les 1,571g/l.

2. Hémoglobine libre en fonction du poids

Tableau 4: Hb libre en fonction du poids.

POIDS	Hb LIBRE (Hypertendus non traités) (g/l)	Hb LIBRE (Hypertendus traités) (g/l)	Hb LIBRE (TEMOINS) (g/l)
55-64 Kg	1,212	0,905	0,477
65-74 Kg	1,099	0,980	0,207
75-84 Kg	1,359	1,123	0,363
85-94 Kg	1,376	1,536	0,506
95-104 Kg	2,435	/	/

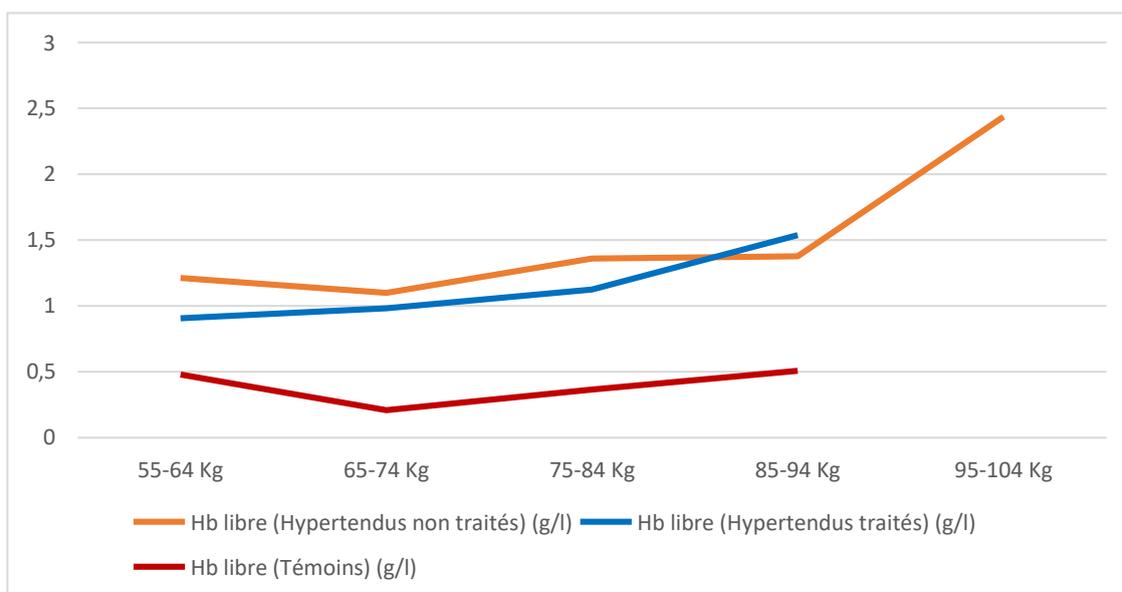


Figure 36: Hb libre en fonction du poids.

L'hémoglobine libre augmentait proportionnellement au poids chez les sujets hypertendus (traités/ non traités) par rapport aux témoins.

3. Hémoglobine libre en fonction du sexe

Tableau 5: Hb libre en fonction du sexe.

SEXE	Hb libre (g/l) (Hypertendus non traités)	Hb libre (g/l) (Hypertendus traités)	Hb libre (g/l) (Témoins)
FEMME	1,234	1,453	0,524
HOMME	1,441	0,975	0,319

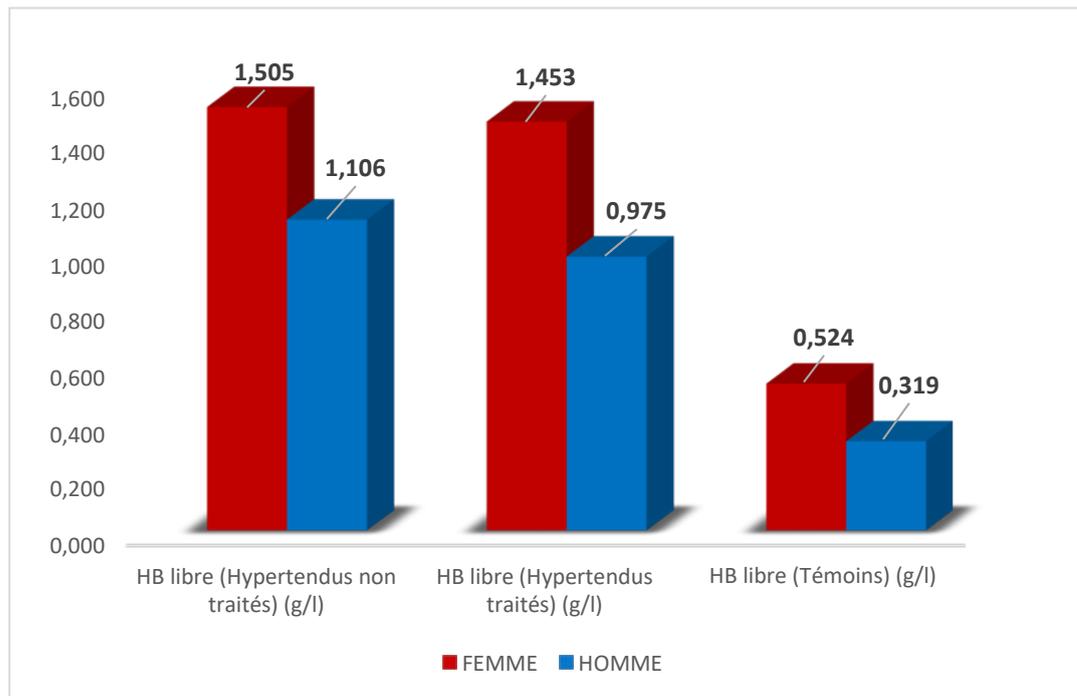


Figure 37: Hb libre en fonction du sexe.

On remarque que l'Hb libre est plus élevée chez les femmes que les hommes dans les trois populations.

4. Hémoglobine libre en fonction de la Pression systolique

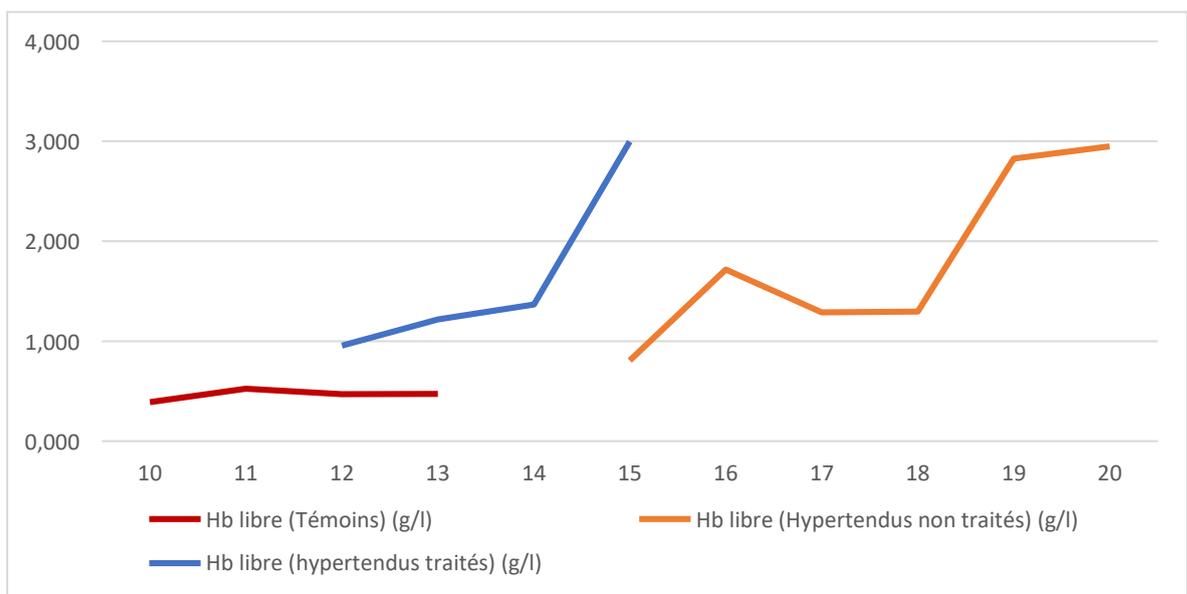


Figure 38: Hb libre en fonction de la Pression systolique.

Selon la figure 38, on remarque qu'avec une pression systolique normale, l'Hb libre reste stable et minime. Une fois la pression systolique augmente ce qui est le cas chez les hypertendus (traités/non traités), l'Hb libre commence à augmenter et elle atteint les 3 g/l.

5. Hémoglobine libre en fonction de la pression diastolique

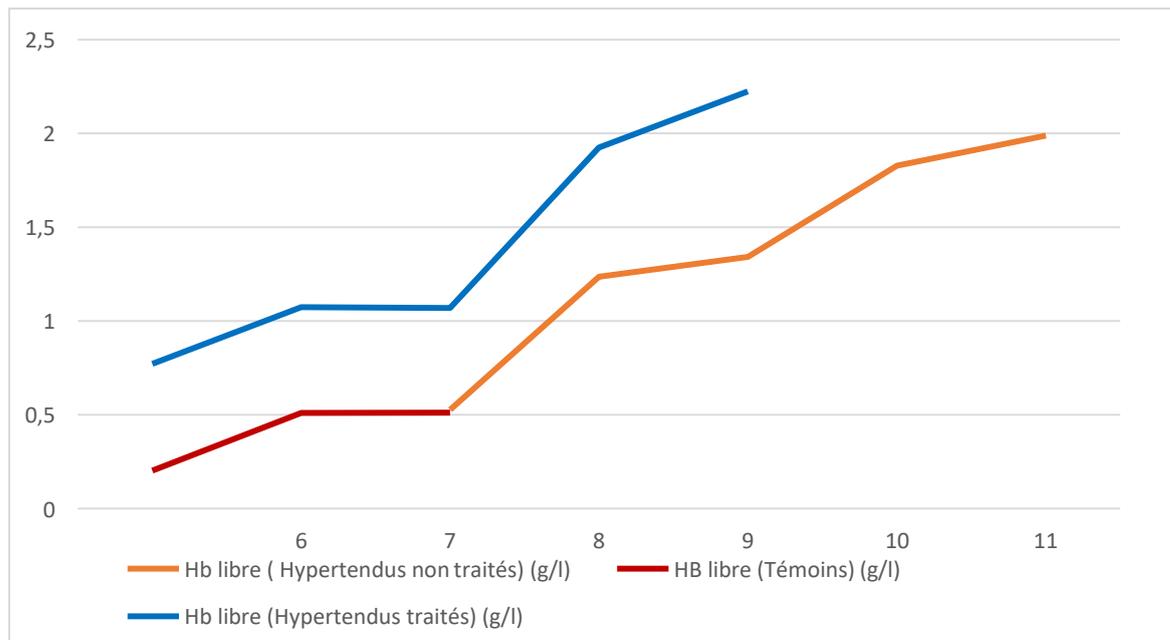


Figure 39: Hb libre en fonction de la pression diastolique.

La figure 39 montre que plus la pression diastolique augmente plus l'Hb libre augmente et peut atteindre chez les hypertendus traités et non traités jusqu'à 2.2 g/l et 2g/l respectivement.

6. Hémoglobine totale en fonction de la pression systolique

Tableau 6: Hb totale en fonction de la pression systolique.

P. systolique (mmHg)	Hb totale (Témoins) (g/dl)	Hb totale (Hypertendus non traités) (g/dl)	Hb totale (Hypertendus traités) (g/dl)
10	12,16	/	/
11	12,97	/	/
12	13,06	/	13,30
13	14,00	/	12,68
14	/	/	13,39
15	/	13,40	16,30
16	/	15,25	/
17	/	14,36	14,60
18	/	14,68	/
19	/	14,68	/
20	/	15,23	/

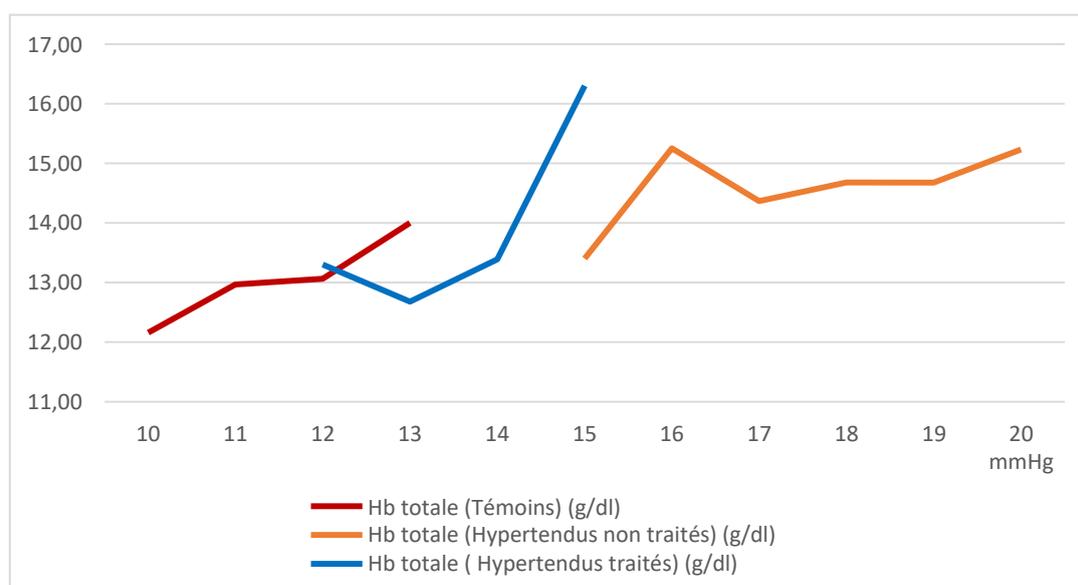


Figure 40: Hb totale en fonction de la pression systolique.

Sur ce graphique, on remarque que la pression systolique est proportionnelle au taux d'Hb totale, plus la pression systolique augmente, plus le taux de l'Hb est élevé. On constate aussi que le taux de l'Hb totale est augmenté chez les hypertendus par rapport aux témoins.

7. Hémoglobine totale en fonction de la pression diastolique

Tableau 7: Hb totale en fonction de la pression diastolique

P. diastolique (mmHg)	Hb totale (Témoins) (g/dl)	Hb totale (Hypertendus non traités) (g/dl)	Hb totale (Hypertendus traités) (g/dl)
6	12,73		12,7
7	12,93		13,02
8	13,30	15,9	13,36
9	/	14,54	14,17
10	/	14,64	14,60
11	/	15,85	/
12	/	14,58	/

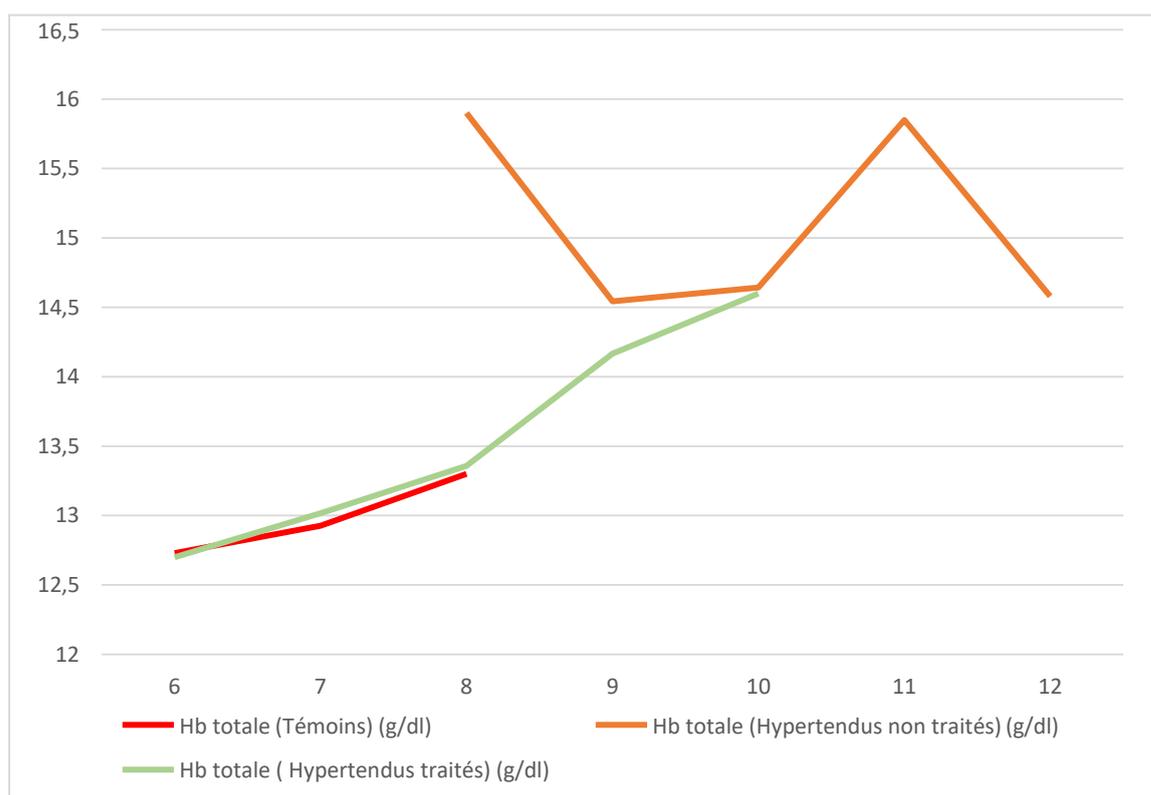


Figure 41: Hb totale en fonction de la pression diastolique.

Sur ce graphique, on remarque que la pression diastolique est proportionnelle au taux de l'Hb totale, plus la pression diastolique augmente, plus l'Hb totale est élevée. Aussi, on constate

que le taux de l'Hb totale est augmenté chez les hypertendus non traités par rapport aux témoins.

8. Rapport Hb libre/Hb totale en fonction de l'âge

Tableau 8: Rapport Hb libre/Hb totale en fonction de l'âge.

Tranches d'âge	RAPPORT (TEMOINS)	RAPPORT (Hypertendus non traités)	RAPPORT (Hypertendus traités)
20-29 ans	0,02	0,09	0,16
30-39 ans	0,06	0,11	0,07
40-49 ans	0,03	0,10	0,10
50-59 ans	0,05	0,07	0,10
60-69 ans	0,04	/	/

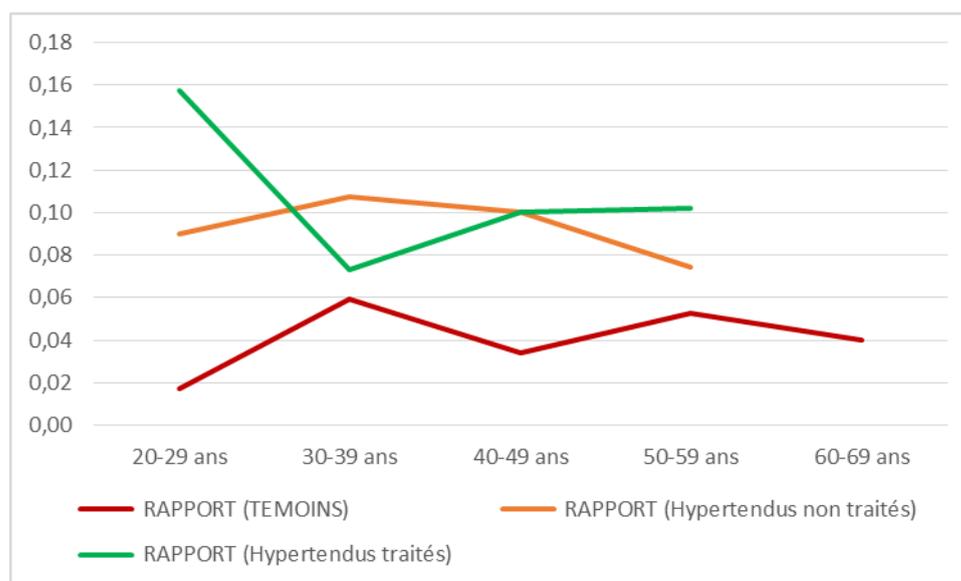


Figure 42: Rapport Hb libre/Hb totale en fonction de l'âge.

Selon la figure 42, le rapport Hb libre/Hb totale est plus élevé chez les hypertendus (traités et non traités) par rapport aux témoins.

9. Rapport Hb libre/Hb totale en fonction du poids

Tableau 9: Rapport Hb libre/Hb totale en fonction du poids

POIDS	RAPPORT (Hypertendus non traités)	RAPPORT (Hypertendus traités)	RAPPORT (TEMOINS)
55-64 Kg	0,08	0,08	0,03
65-74 Kg	0,08	0,10	0,04
75-84 Kg	0,12	0,09	0,02
85-94 Kg	0,09	0,11	0,03
95-104 Kg	0,10	/	/

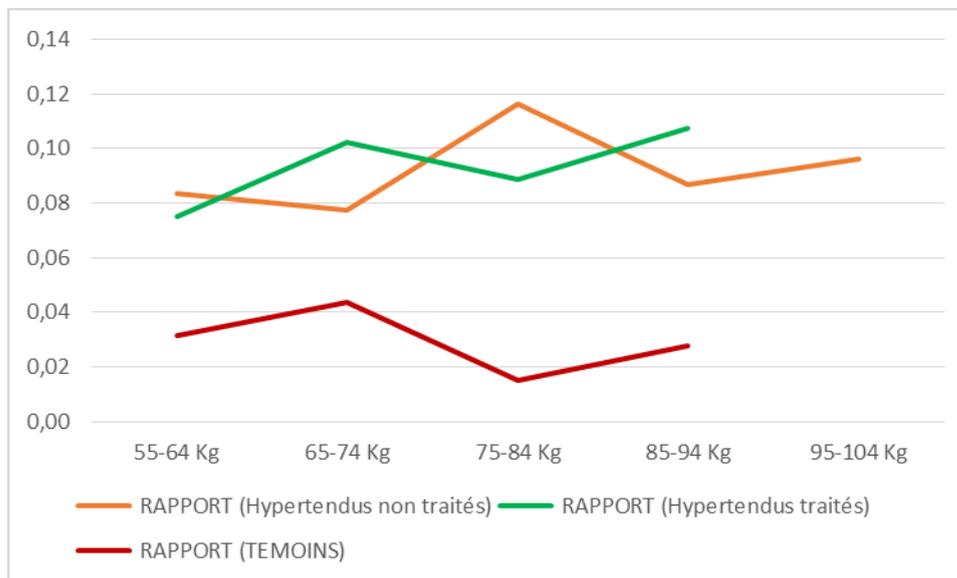


Figure 43: Rapport Hb libre/Hb totale en fonction du poids.

Les résultats portés dans la figure 43 montrent que le rapport Hb libre /Hb totale est proportionnel au poids, plus le poids augmente, plus ce rapport est élevé. On remarque aussi que le rapport est augmenté chez les hypertendus traités et non traités par rapport aux témoins.

10. Rapport Hb libre/Hb totale en fonction du sexe

Tableau 10: Rapport Hb libre/Hb totale en fonction du sexe.

	FEMME	HOMME
RAPPORT (Hypertendus non traités)	0,09	0,09
RAPPORT (Hypertendus traités)	0,11	0,07
RAPPORT (TEMOINS)	0,04	0,02

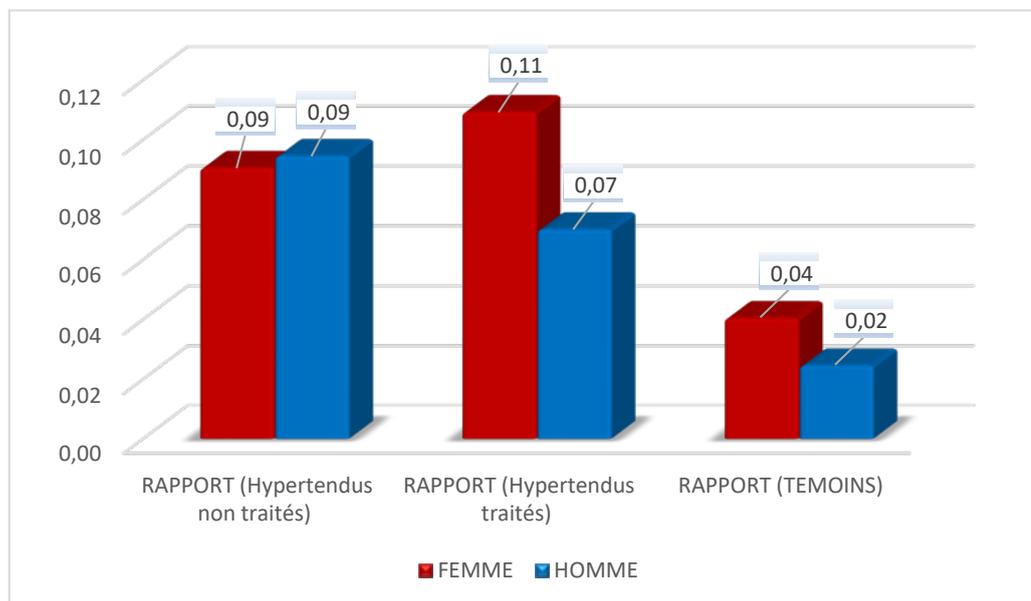


Figure 44: Rapport Hb libre/Hb totale en fonction du sexe.

Selon la figure 44, on constate que chez les hypertendus traités et non traités, le rapport Hb libre/Hb totale est élevé chez les femmes et chez les hommes par rapport aux témoins.

❖ PRESSION SYSTOLIQUE

1. Pression systolique en fonction de l'âge

Tableau 11: Pression systolique en fonction de l'âge.

Tranches d'âge	P.SYSTOLIQUE (Témoins)	P.SYSTOLIQUE (Hypertendus non traités)	P.SYSTOLIQUE (Hypertendus traités)
20-29 ans	11	16	/
30-39 ans	11	17	14
40-49 ans	11	17	14
50-59 ans	11	18	13
60-70 ans	11	/	14

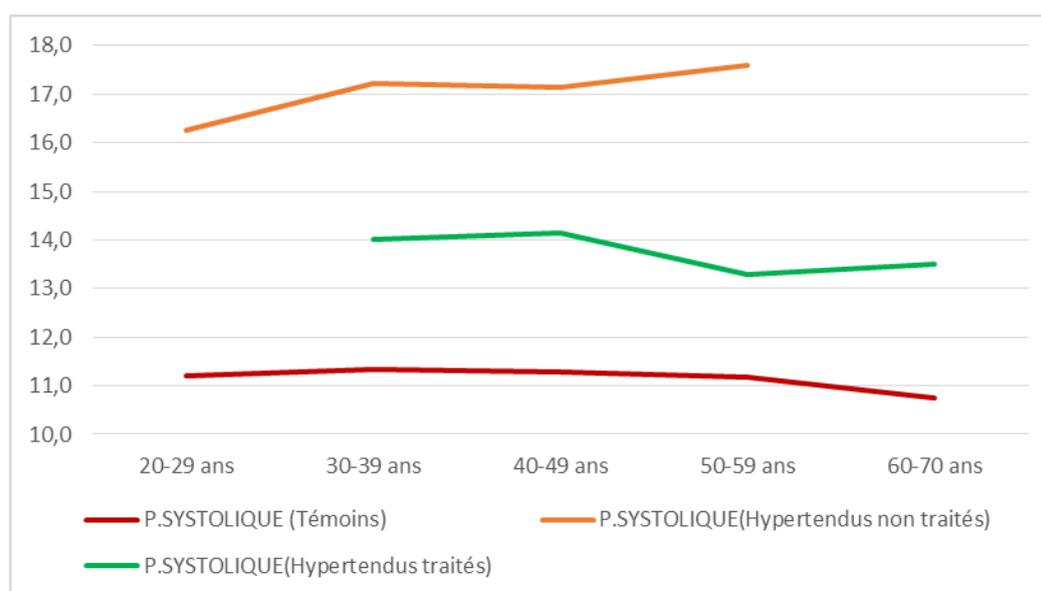


Figure 45: Pression systolique en fonction de l'âge.

La figure 45 montre que chez la population d'hypertendus, la pression systolique est proportionnelle à l'âge, plus les sujets sont âgés plus la pression systolique est augmentée.

2. Pression systolique en fonction du poids

Tableau 12: Pression systolique en fonction du poids

POIDS	P.SYSTOLIQUE (Hypertendus traités)	P.SYSTOLIQUE (Hypertendus non traités)	P.SYSTOLIQUE (Témoins)
55-64 Kg	14	17	10
65-74 Kg	13	17	11
75-84 Kg	13	16	12
85-94 Kg	15	17	12
95-104 Kg	/	17	/

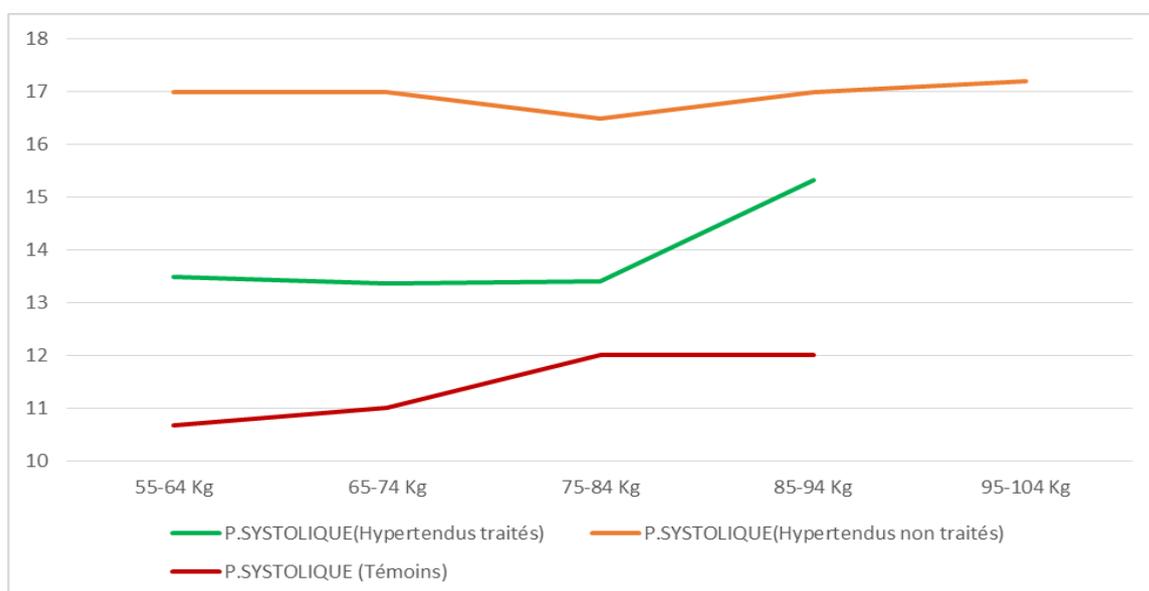


Figure 46: Pression systolique en fonction du poids.

La figure 46 indique que chez les hypertendus, la pression systolique est proportionnelle au poids, plus le poids augmente plus la pression est élevée.

3. Pression systolique en fonction du sexe

Tableau 13: Pression systolique en fonction du sexe.

	FEMME	HOMME
P.SYSTOLIQUE (Témoins)	11	12
P.SYSTOLIQUE (Hypertendus traités)	14	14
P.SYSTOLIQUE (Hypertendus non traités)	17	18

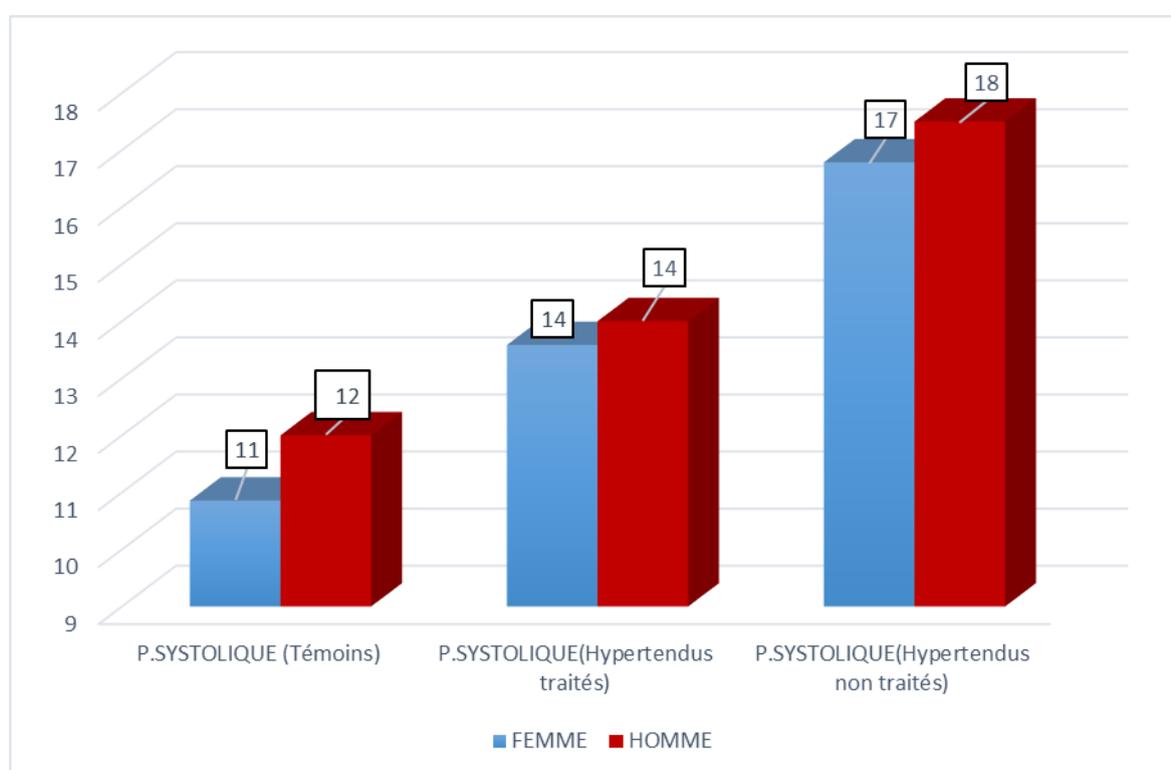


Figure 47: Pression systolique en fonction du sexe.

Les résultats portés dans ce graphique montrent que la pression systolique de la femme est inférieure à celle de l'homme.

❖ PRESSIION DIASTOLIQUE

1. Pression diastolique en fonction de l'âge

Tableau 14: Pression diastolique en fonction de l'âge.

Tranche d'âge	P. diastolique (mmHg) (Hypertendus non traités)	P. diastolique (mmHg) (Hypertendus traités)	P. diastolique (mmHg) (TEMOINS)
21-30 ans	10		7
31-40 ans	10	8	7
41-50 ans	10	7	7
51-60 ans	10	8	6
61-70 ans	/	8	7

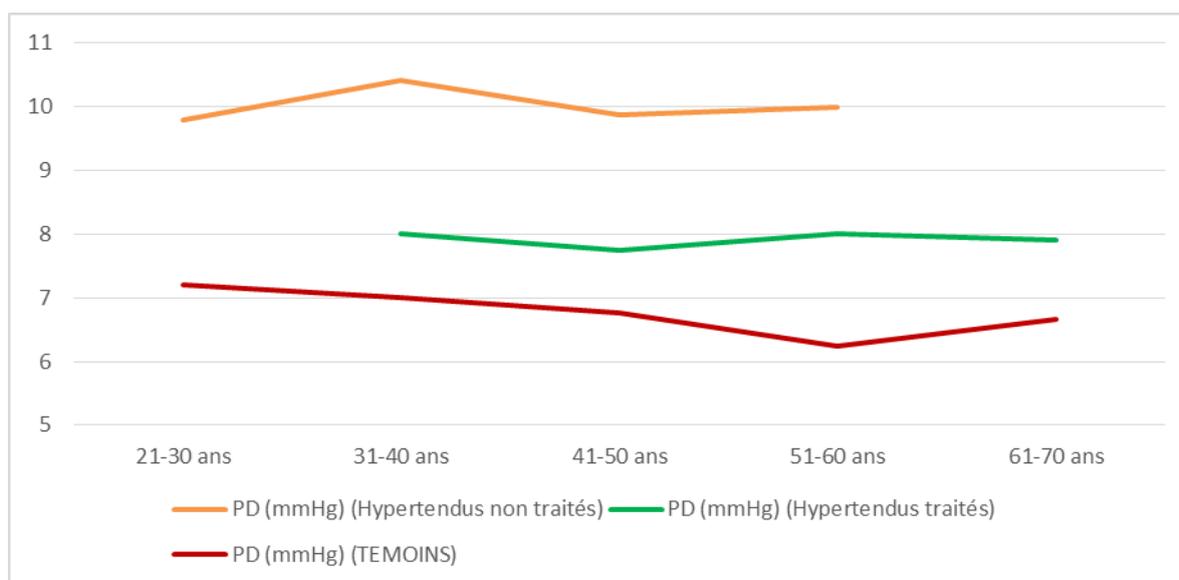


Figure 48: Pression diastolique en fonction de l'âge.

La figure 48 montre que la pression diastolique reste presque constante dans toutes les tranches d'âge avec un chiffre élevé chez les hypertendus non traités.

2. Pression diastolique en fonction du poids

Tableau 15: Pression diastolique en fonction du poids.

POIDS	P. diastolique (mmHg) (Hypertendus non traités)	P. diastolique (mmHg) (Hypertendus traités)	P. diastolique (mmHg) (TEMOINS)
55-64 Kg	10	8	6
65-74 Kg	10	7	7
75-84 Kg	10	8	8
85-94 Kg	11	9	7
95-104 Kg	10	/	/

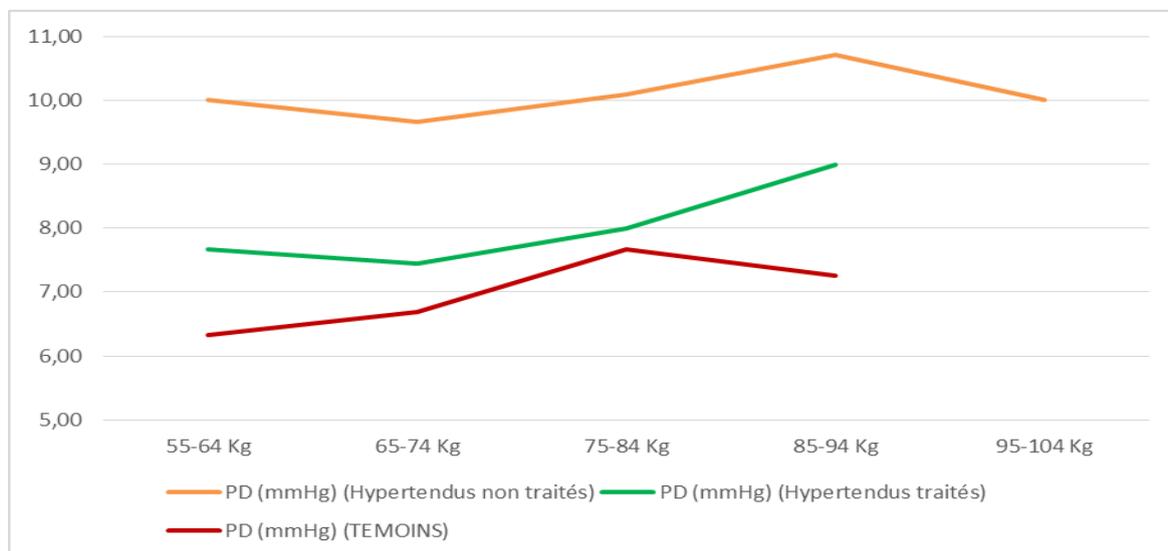


Figure 49: Pression diastolique en fonction du poids.

Les résultats portés dans la figure 49 montrent que chez les 3 populations, la pression diastolique est proportionnelle au poids, plus le poids est élevé, plus la pression diastolique augmente.

3. Pression diastolique en fonction du sexe

Tableau 16: Pression diastolique en fonction du sexe.

SEXE	P. diastolique (mmHg) (Hypertendus non traités)	P. diastolique (mmHg) (Hypertendus traités)	P.diastolique (mmHg) (TEMOINS)
FEMME	10	7	6
HOMME	11	8	7

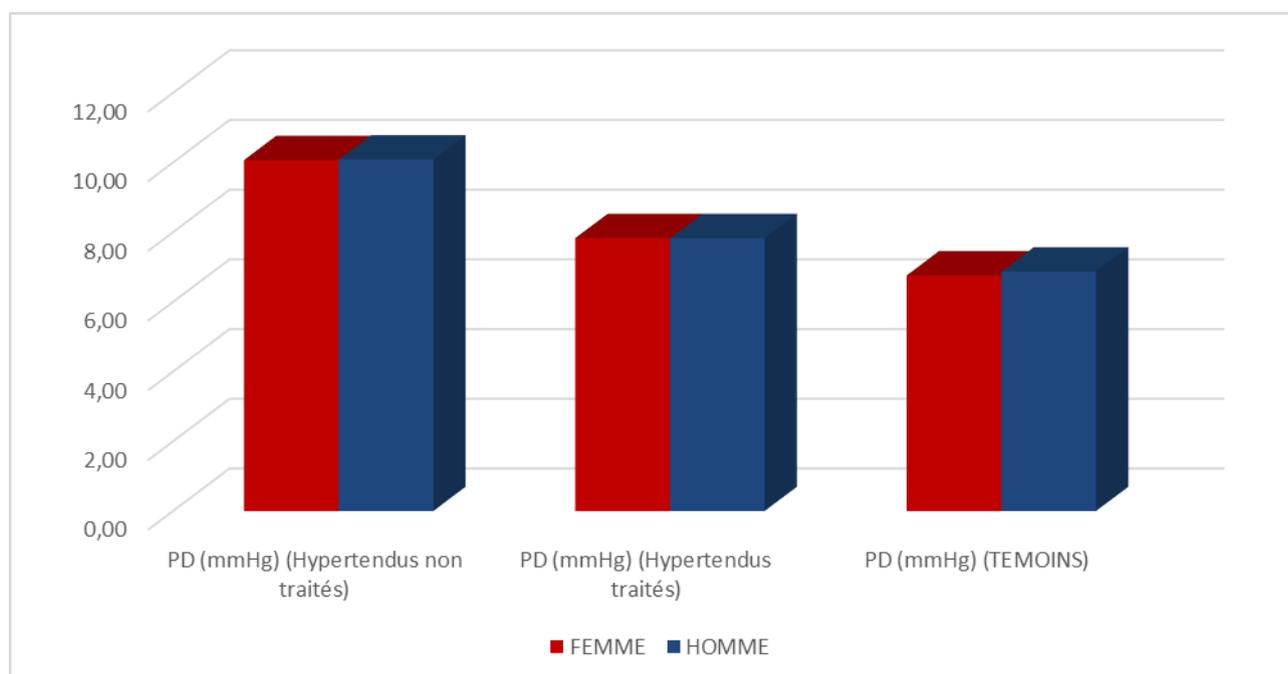


Figure 50: Pression diastolique en fonction du sexe.

Les résultats de la figure 50 montrent que chez les 3 populations, la pression diastolique est presque la même chez les femmes que chez les hommes.

❖ **FER**

1. Fer libre en fonction de l'âge

Tableau 17: Fer libre en fonction de l'âge.

Tranches d'âge	Fer libre (µg/dl) (Hypertendus traités)	Fer libre (µg/dl) (Hypertendus non traités)	Fer libre (µg/dl) (TEMOINS)
20-39 ans	32,10	28,49	14,95
40-65 ans	23,46	27,28	19,85

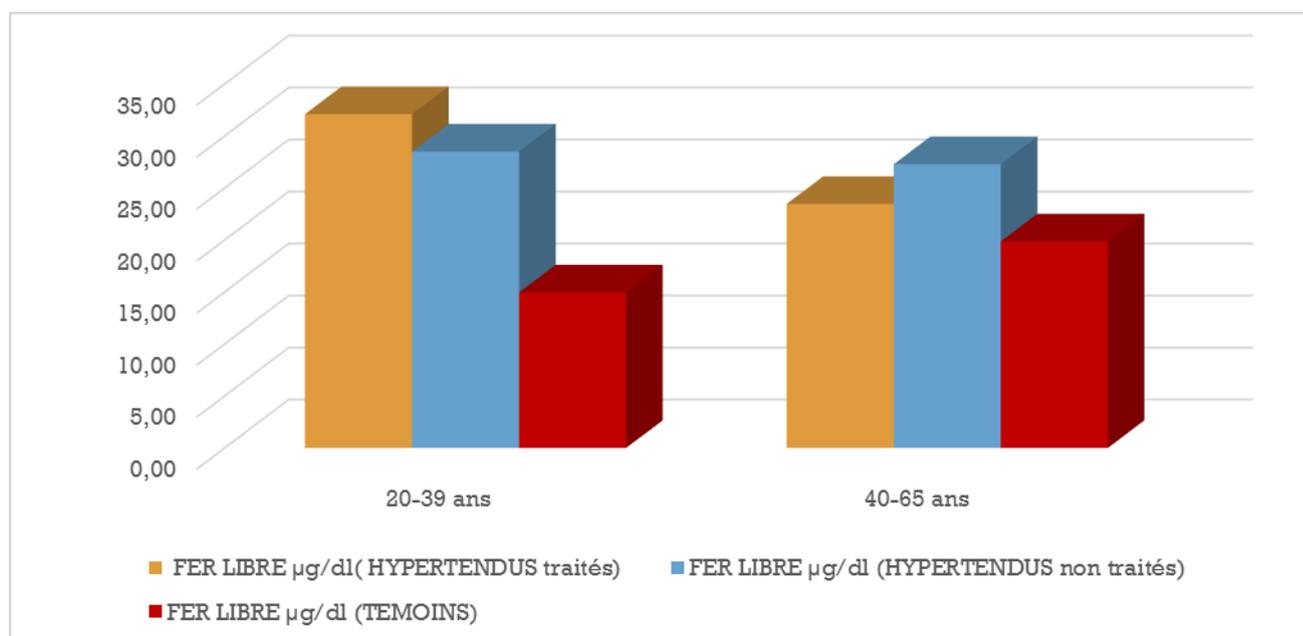


Figure 51: Fer libre en fonction de l'âge.

On remarque que le taux de Fer libre est plus élevé chez les hypertendus par rapport aux témoins avec une légère différence entre les hypertendus traités et non traités.

2. Fer libre en fonction du poids

Tableau 18: Fer libre en fonction du poids.

POIDS	Fer libre (µg/dl) (Hypertendus traités)	Fer libre (µg/dl) (Hypertendus non traités)	Fer libre (µg/dl) (Témoins)
55-64 Kg	14,71	23,04	14,95
65-74 Kg	27,95	20,32	14,01
75-84 Kg	24,99	23,35	15,88
85-95 Kg	30,51	36,12	19,85

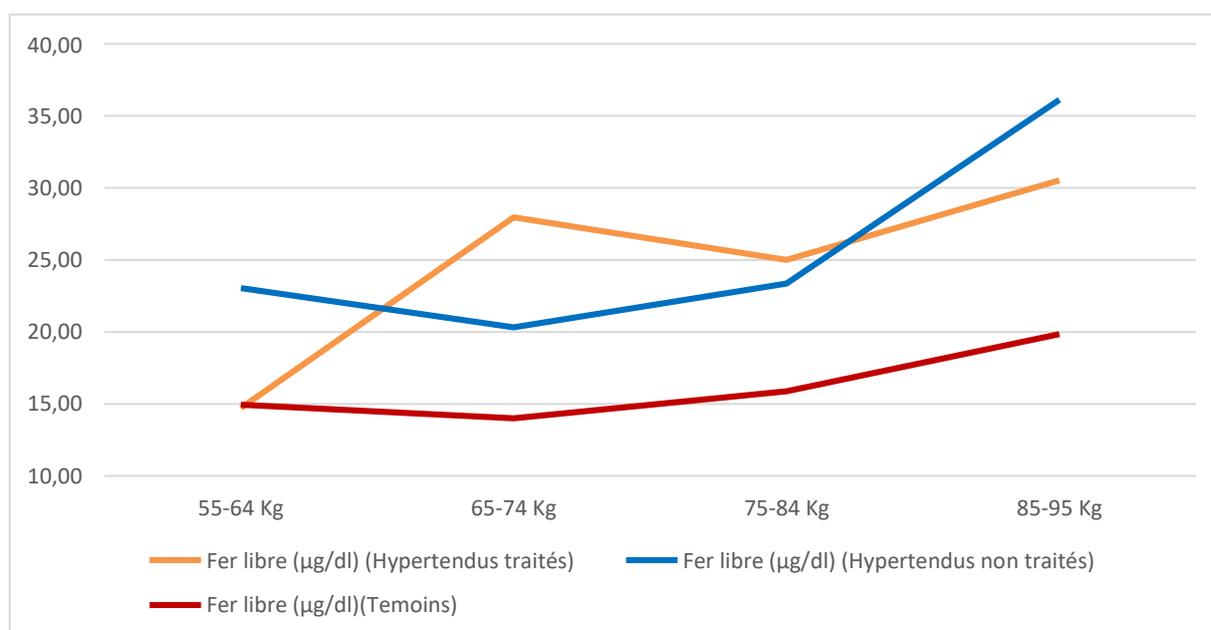


Figure 52: Fer libre en fonction du poids.

La figure 52 montre que le taux du Fer libre est plus élevé chez les hypertendus (traités/ non traités).

3. FER libre en fonction du sexe

Tableau 19 : Fer libre en fonction du sexe.

SEXE	Fer libre ($\mu\text{g/dl}$) (Hypertendus traités)	Fer libre ($\mu\text{g/dl}$) (Hypertendus non traités)	Fer libre ($\mu\text{g/dl}$) (TEMOINS)
FEMME	22,94	19,32	12,92
HOMME	33,04	31,29	18,53

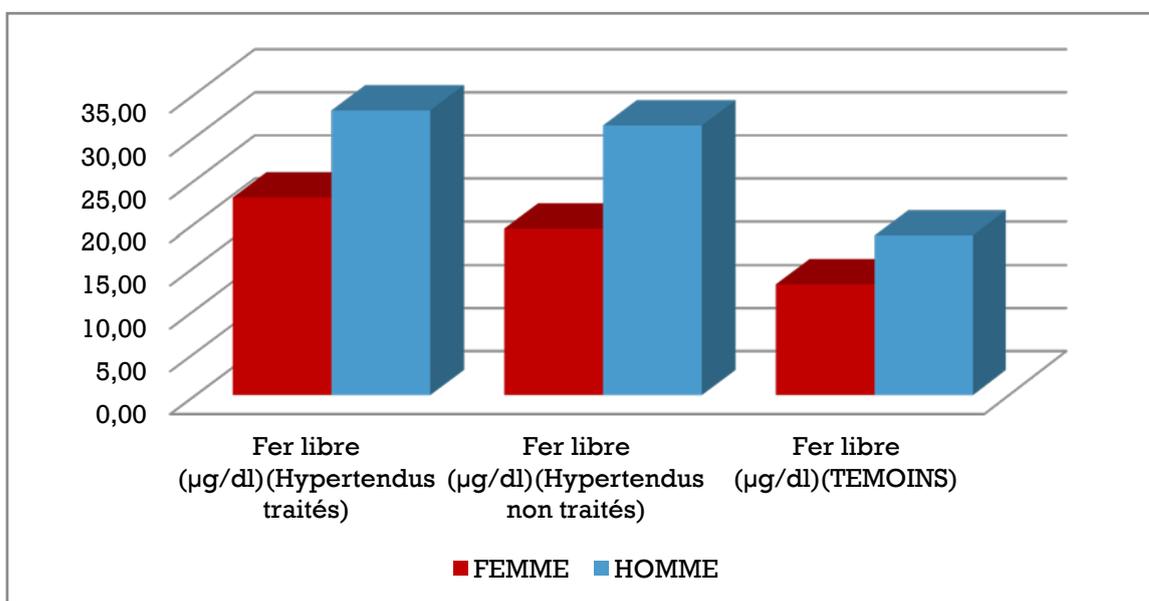


Figure 53 : Fer libre en fonction du sexe.

On remarque que le taux de fer libre est plus élevé chez les femmes que les hommes ; ce taux est plus important chez les hypertendus (traités/ non traités) par rapport aux témoins.

4. Fer libre en fonction de la pression systolique

Tableau 20: Fer libre en fonction de la pression systolique.

PS (mmHg)	Fer libre (µg/dl) (TEMOINS)	Fer libre (µg/dl) (Hypertendus traités)	Fer libre (µg/dl) (Hypertendus non traités)
10	14,95		/
11	15,10		/
12	15,88	28,72	/
13	18,22	27,56	/
14	/	26,96	/
15	/	20,57	23,20
16	/	/	22,26
17	/	/	30,20
18	/	/	27,74
19	/	/	15,88
20	/	/	23,35

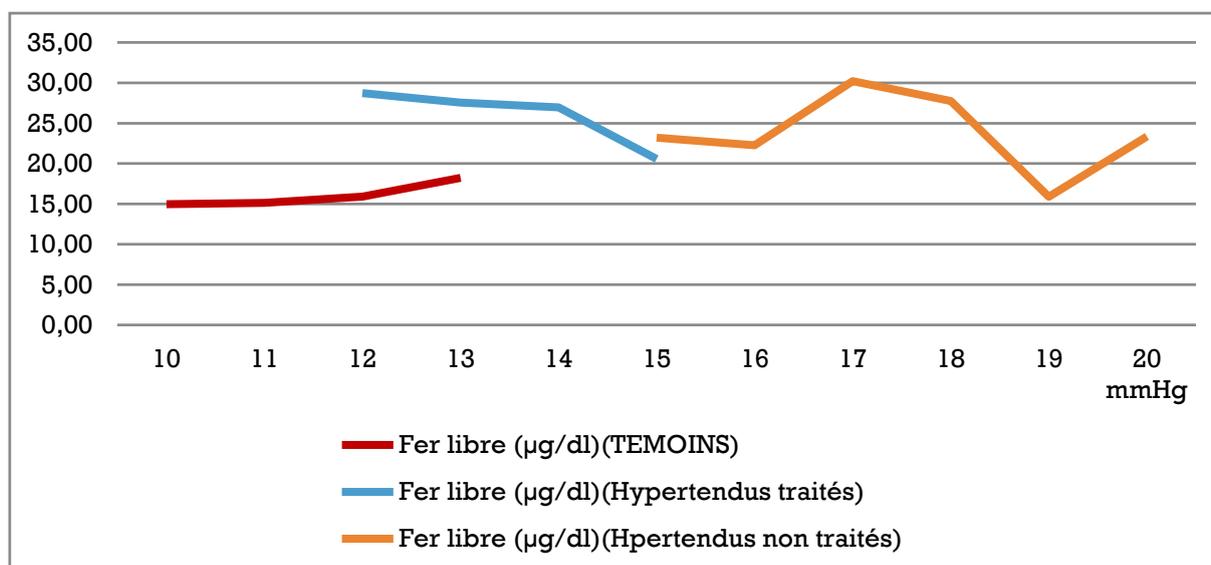


Figure 54: Fer libre en fonction de la pression systolique.

On observe que le taux de Fer libre est plus élevé chez les hypertendus que les témoins. Plus la pression systolique augmente plus le taux de Fer libre est important allant jusqu'à 30.20 g/dl.

5. Fer libre en fonction de la pression diastolique

Tableau 21: Fer libre en fonction de la pression diastolique.

PD (mmHg)	Fer libre (µg/dl) (Hypertendus traités)	Fer libre (µg/dl) (Hypertendus non traités)	Fer libre (µg/dl) (TEMOINS)
6	35,50	/	/
7	26,62	/	15,06
8	26,39	49,98	17,05
9	19,15	25,69	/
10	/	22,23	/
11	/	42,04	/
12	/	19,62	/

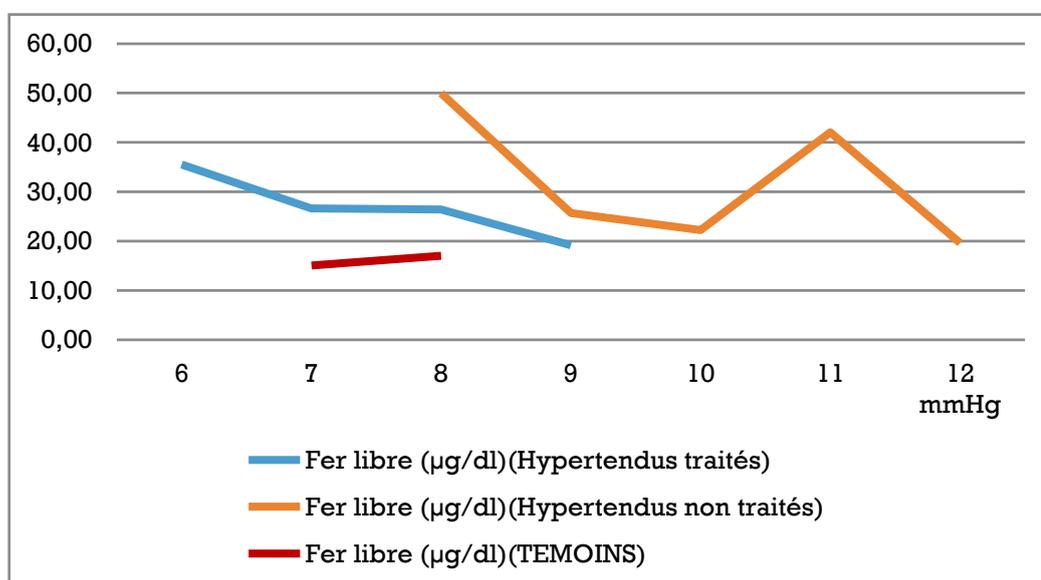


Figure 55: Fer libre en fonction de la pression diastolique.

On constate un taux important de Fer libre chez les hypertendus que les témoins.

6. Rapport Fer libre/Fer total en fonction de l'âge

Tableau 22: Rapport Fer libre/Fer total en fonction de l'âge.

Tranches d'âge	TEMOINS	Hypertendus non traités	Hypertendus traités
20-39 ans	0,23	0,28	0,29
40-65 ans	0,25	0,30	0,27

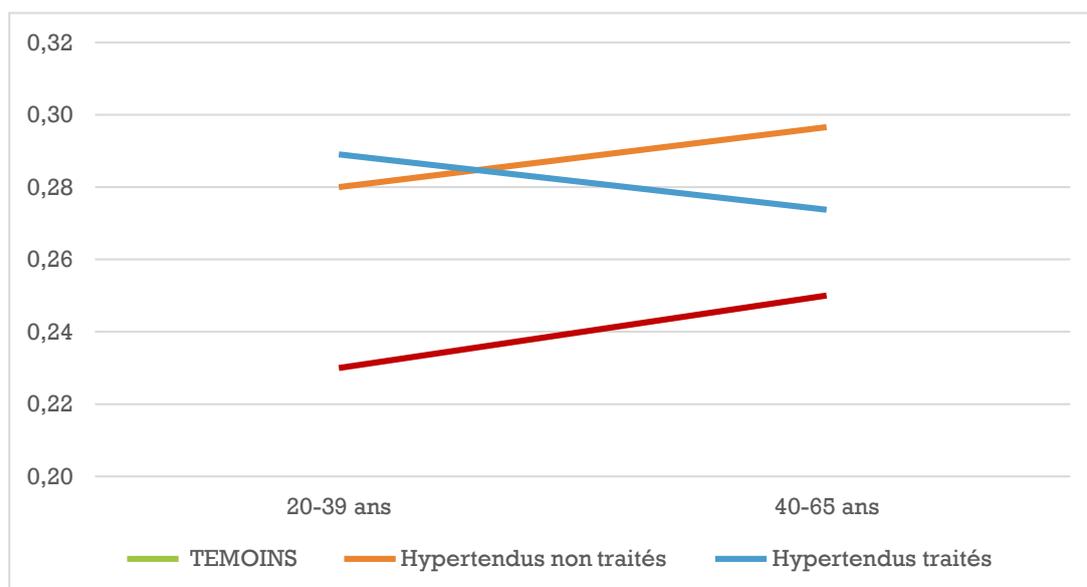


Figure 56: Rapport Fer libre/Fer total en fonction de l'âge.

Selon la figure 56, le rapport Fer libre/Fer total est plus élevé chez les hypertendus (traités et non traités) par rapport aux témoins.

7. Rapport Fer libre/Fer total en fonction du poids

Tableau 23: Rapport Fer libre/Fer total en fonction du poids.

POIDS	Hypertendus traités	Hypertendus non traités	TEMOINS
55-64 Kg	0,20	0,23	0,13
65-74 Kg	0,30	0,24	0,20
75-84 Kg	0,27	0,24	0,23
85-95 Kg	0,31	0,35	0,30

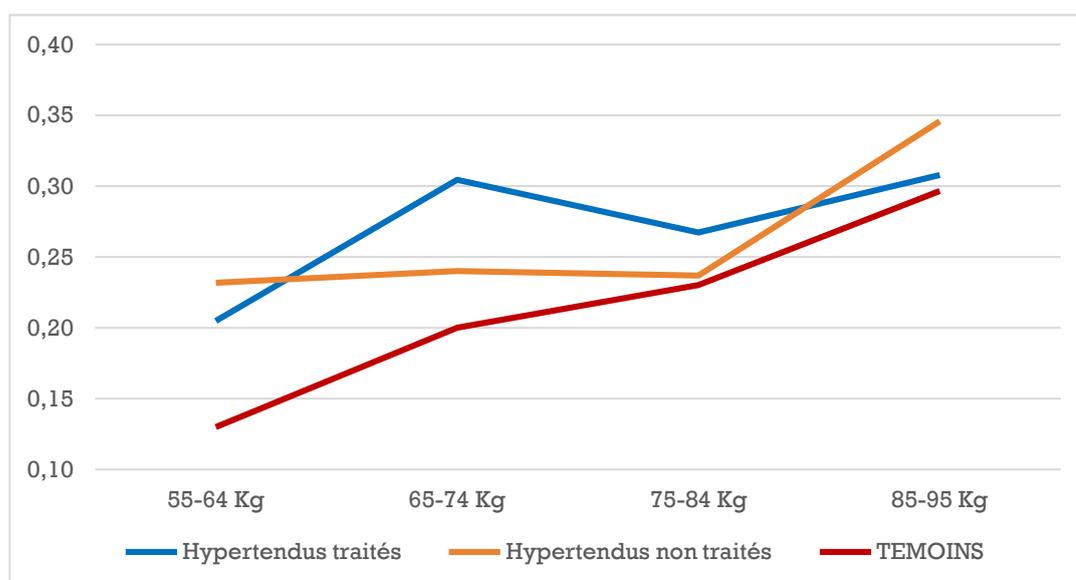


Figure 57: Rapport Fer libre/Fer total en fonction du poids.

Les résultats portés dans la figure 57 montrent que le rapport Fer libre /Fer total est proportionnel au poids, plus le poids augmente, plus ce rapport est élevé. On remarque aussi que le rapport est augmenté chez les hypertendus traités et non traités par rapport aux témoins.

8. Rapport Fer libre/Fer total en fonction du sexe

Tableau 24: Rapport Fer libre/Fer total en fonction du sexe.

SEXE	Hypertendus traités	Hypertendus non traités	TEMOINS
FEMME	0,28	0,24	0,23
HOMME	0,30	0,27	0,26

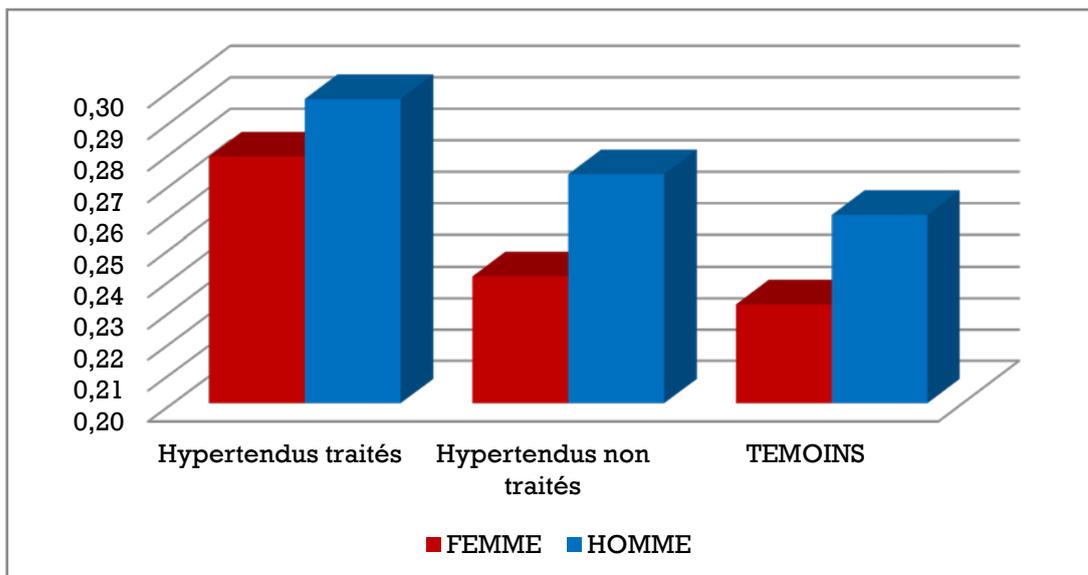


Figure 58: Rapport Fer libre/Fer total en fonction du sexe.

Selon la figure 58, on constate que chez les hypertendus traités et non traités, le rapport Fer libre/Fer total est élevé par rapport aux témoins et chez les hommes que les femmes.

DISCUSSION

Sur une période de sept mois,

On a inclus 82 personnes de deux sexes, âgées de 20 à 65 ans, parmi lesquels 37 hommes et 45 femmes.

L'âge moyen de toute la population étudiée est de 46 ans, avec des extrêmes de 20 ans à 65 ans.

L'âge moyen des personnes hypertendues (traitées/non traitées) est de 46 ans, avec des extrêmes de 21 ans à 65 ans.

Concernant les tranches d'âge, les sujets de 35 à 49 ans représentaient presque la moitié de la population étudiée, l'autre moitié était représentée par ceux de 20 à 34 ans et 50 à 65 ans.

Cette répartition est comparable à celle de Yaméogo et al qui ont remarqué que L'âge moyen de la population des hypertendus était de $46,8 \pm 16$ ans (51). Cette observation est similaire à celle faite par Baragou et al qui ont rapporté que l'âge moyen des patients hypertendus était de 45 ± 10 ans (52). Plusieurs études ont montré que, la prévalence de l'HTA augmente avec l'âge dans la population générale dont les personnes qui ont 40 à 50 ans sont plus touchées (53). Le même résultat est obtenu par Karagnara qui a trouvé que 50% des hypertendus avaient un âge entre 46 et 60 ans (54).

Parmi les hypertendus, il y avait une prédominance féminine, avec une fréquence supérieure à 60%.

Ceci peut s'expliquer par la forte représentabilité des femmes que des hommes dans notre population d'étude.

La prédominance féminine est retrouvée dans plusieurs études réalisées à savoir : Yaméogo et al qui ont remarqué une prédominance féminines, avec une fréquence de 56,8% chez les sujets hypertendus de Burkina Faso (51). Cette observation est similaire à celle faite par Baragou et al qui ont rapporté une prédominance féminine de 27,6% et 25,7% chez les hommes au sein d'une population d'hypertendue en milieu urbain (52). Selon des données de l'OMS, dans la Région de la Méditerranée orientale, deux adultes sur cinq sont touchés par l'hypertension. Une étude au Maroc donne une prévalence de l'HTA de 56,1% chez le sexe féminin contre 43,9% de sujets de sexe masculin (55).

Dans la tranche d'âge la plus touchée allant de 35 à 49 ans, chez les hypertendus, il y avait une prédominance féminine.

Dans notre étude, le poids allant de 65 à 84 Kg était prédominant soit 28.5% chez la population des hypertendus avec une moyenne de 70 Kg chez les femmes et 80 Kg chez les hommes.

La plus part des hypertendus notamment les non traités avaient un taux élevé d'Hémoglobine totale allant jusqu'à 14.72 g/dl.

Un taux élevé d'hémoglobine libre chez les hypertendus est corrélé à l'avancement de l'âge et à l'augmentation du poids.

La majorité des hypertendus avaient un taux d'Hb libre supérieur aux normes avec des pressions systoliques et diastoliques élevées.

Le mécanisme de toxicité de l'Hb est la réactivité pro-oxydante dans le plasma ou dans le tissu après extravasation. Il s'agit des réactions de l'Hb avec NO et avec des oxydants physiologiques (le peroxyde d'hydrogène et les peroxydes lipidiques) (48). La consommation du NO et l'oxydation de l'Hb subséquente se produisent via deux réactions :

1- Le NO dioxygénase de l'oxyhémoglobine, qui génère de nitrate (NO^3^-) et de l'Hb ferrique Hb (Fe^{3+}) ;

2- La nitrosylation du fer de la désoxy-hémoglobine, qui se produit par liaison directe du fer du NO à l'Hb ferreuse non ligandée Hb (Fe^{2+}) (56).

Par conséquent, l'épuisement de NO par Hb extracellulaire est donc une hypothèse largement acceptée pour expliquer la réponse hypertensive aigue qui se produit lors d'une hémolyse massive (atteignant des taux plasmatiques modérés à élevés d'Hb libre) (48).

L'hypothèse selon laquelle les réactions secondaires oxydatives de l'Hb pourraient être un déterminant important de la toxicité de l'Hb par des peroxydes libérés dans l'espace extracellulaire.

D'autres hypothèses expliquant le rôle des protéines piègeuses comme l'Haptoglobine (Hp) sur la toxicité de l'Hb libre de sorte que cette molécule potentiellement toxique est capturée et transportée sous une forme inerte.

L'Hp modifie fondamentalement le profil chimique et biologique de l'Hb libre.

La séquestration intravasculaire semble être le moyen le plus efficace par lequel l'Hp prévient l'hypertension induite par l'Hb. De plus, l'Hb reste contenue dans l'environnement réducteur riche en antioxydants (du plasma sanguin jusqu'à ce que la clairance des monocytes et des macrophages soit complète).

D'autres expériences in vitro récentes suggèrent que l'Hp peut également modifier les réactions oxydatives de l'Hb. Une étude sur des cobayes qui ont reçu une perfusion d'Hb libre (concentration maximale d'Hb et 150 micromoles d'hème) et, après 10 minutes, un groupe d'animaux de traitement a été perfusé avec l'Hp dérivé du plasma humain pour correspondre à une concentration équimolaire de l'Hb : Hp (56).

- 1- Une réponse moyenne de la pression artérielle après traitement par Hp en fonction du temps (56) (Figure 59).

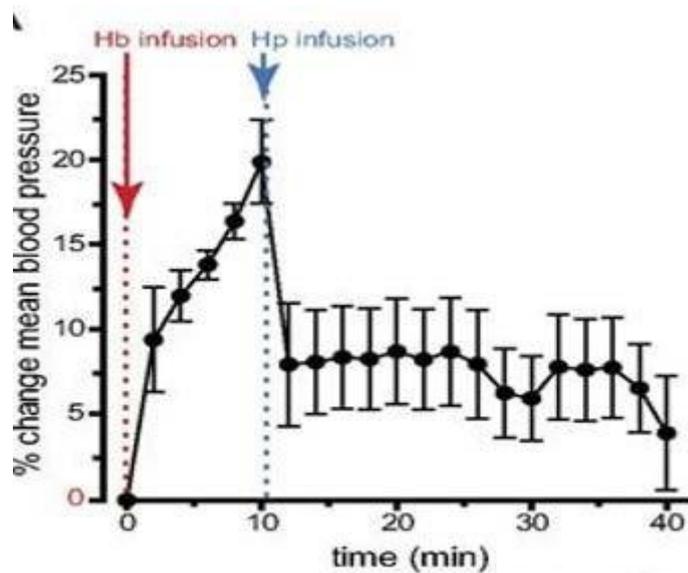


Figure 59 : Les changements de la pression artérielle avant et après transfusion d'haptoglobine (56).

- 2- L'hémoglobinurie avant et après perfusion de l'Hp (56) (Figure 60).

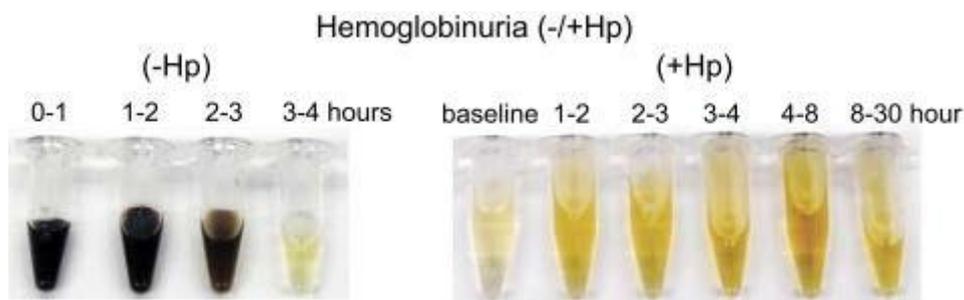


Figure 60: L'hémoglobinurie avant et après perfusion de l'Hp (56).

Concernant le dosage du Fer plasmatique libre, notre étude a été réalisée sur 34 personnes de deux sexes, âgés de 20 à 65 ans, parmi lesquels 15 hommes et 19 femmes.

Le taux de Fer libre était plus important chez le sexe masculin que le sexe féminin atteignant les 33,04 µg/dl.

La plus part des hypertendus avaient un taux de Fer libre augmenté avec des pressions systoliques et diastoliques élevées par rapport aux témoins.

Une étude faite in vitro sur des cobayes après une transfusion de globules rouges stockés seuls et après une cotransfusion avec l'apo-transferrine et l'haptoglobine a montré que le fer non lié à la transferrine (NTBI) et l'hémoglobine libre (Hb) s'accumulent dans la circulation après les transfusions de globules rouges stockés. Les concentrations de fer et d'Hb libre étaient plus

élevées après la transfusion avec 9 unités de globules rouges stockés par rapport aux globules rouges frais ou aux globules rouges stockés à des volumes de 1 et 3 unités. Ces données suggèrent que les augmentations du NTBI et de l'Hb plasmatiques contribuent à la mortalité associée aux maladies vasculaires par l'oxydation de l'Hb améliorée par le fer et une augmentation des lésions tissulaires (57).

L'interprétation de nos résultats était basée sur le dosage de la Transferrine, la Ferritine et le TIBC ; vu le manque de leurs réactifs, les résultats obtenus restent partiels.

Limite d'étude

Suite à un manque de réactif de l'haptoglobine notre étude s'est limitée au dosage de l'Hb libre uniquement ce qui ne nous a pas permis de justifier l'augmentation du taux d'Hb libre chez les hypertendus.

Le dosage de la ferritine, la transferrine et le TIBC, n'a pas pu être réalisé par manque de réactifs, alors que son implication est importante dans le dosage du fer libre.

Il est à noter qu'on a rencontré des difficultés de recrutement des malades : un nombre très limité des hypertendus (traité et non traités). Ainsi que des difficultés de l'interrogatoire des patients ; la durée du traitement et le nombre de médicaments antihypertenseurs pris par le patient pour les hypertendus traités.

Pour le dosage du fer libre, on a rencontré des problèmes techniques tels que le manque de réactifs pour le dosage, les sérums, ce qui ne nous a pas permis d'établir des résultats significatifs.

Enfin, suite à la pandémie du COVID 19, nous n'avons pas pu terminer notre travail au niveau du service de Biochimie CHU-Tlemcen pour l'obtention de meilleurs résultats.

CONCLUSION

L'hypertension artérielle est une maladie chronique, très fréquente et dont la cause précise reste inconnue. Des facteurs génétiques et environnementaux peuvent agir conjointement pour qu'elle apparaisse.

L'hypertension artérielle augmente la morbidité et la mortalité cardiovasculaire. Elle est à l'origine des maladies cardiovasculaires, d'accidents vasculaires cérébraux et des complications rénales. C'est l'une des principales causes de mortalités précoce dans le monde, à l'origine de près de 9 millions de décès par an.

Dans la revue de littérature, il ressort que peu de travaux ont été menés sur les effets délétères notamment vasoconstricteurs de l'Hémoglobine libre plasmatique.

C'est pourquoi il nous a semblé intéressant d'étudier le rôle de l'Hb plasmatique libre et le Fer libre dans l'hypertension artérielle chez la population étudiée d'hypertendus traités, non traités et de témoins.

La présente étude a révélé que l'hypertension artérielle était plus fréquente chez les femmes que chez les hommes et à un âge très jeune de 35 à 49 ans.

Il existe un lien étroit entre l'HTA et les facteurs de risque comme : le sexe, l'âge et le poids. Cette étude nous a permis également d'établir un lien important entre l'HTA et l'Hb libre. Les effets de l'Hb libre peuvent être attribués à plusieurs propriétés structurales et biochimiques spécifiques de la molécule d'Hb et sont causés par des mécanismes interagissant mutuellement par exemple la translocation extravasculaire de l'Hb, NO et réactions oxydatives, libération de l'hème libre et les effets de la signalisation moléculaire de l'hème. La séquestration de l'Hb semble être le moyen le plus efficace pour lequel l'Hp prévient l'hypertension induite par l'Hb libre. La diminution de la biodisponibilité de NO par interaction avec l'Hb libre est à l'origine de la contraction des cellules musculaires lisses de l'effet vasoconstricteur et de l'hypertension artérielle.

De même, il ressort de notre étude qu'il y a une corrélation entre l'HTA et le fer plasmatique.

En matière de recommandations, Il est nécessaire :

- De compléter cette étude par le dosage de l'Haptoglobine, la Transferrine, la Ferritine et le TIBC vu leur implication dans la régulation du taux d'Hémoglobine et de Fer plasmatiques.

Perspectives

Les mécanismes de la toxicité de l'Hb libre dans l'hypertension mettent à jour la manière dont l'haptoglobine (Hp) et d'autres protéines protectrices gèrent efficacement l'Hb et l'hème libres, et explorent pourquoi le moment est venu de considérer ces protéines piègeuses comme thérapeutiques.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Références bibliographiques

1. Art H, Vallée A, et al. Hypertension artérielle permanente essentielle : définitions et revue hémodynamique , clinique et thérapeutique. *Presse Med.* 2019;
2. Mariko B. Etude épidémio - clinique de l ' HTA en milieu de travail dans six (6) entreprises du district de Bamako à. 2010;1–66.
3. Baguet DJ, et al, Mise A. Hypertension artérielle essentielle (130a). 2020;1–6.
4. Pruijm M, Bochud M, et al. Génétique et hypertension artérielle: Qu'avons nous- appris? *Rev Med Suisse.* 2009;5(216):1763–70.
5. Khedda BEN, Alger M, Ghardaia TM. La notion d'hypertension artérielle (HTA) s'est développée à la fin du 19 siècle. 2007;2007:1–12.
6. Bukavu UCDE. Epigraphie 1. 2013;
7. Nibouche P. 35% des Algériens sont hypertendus. 2020;34–5.
8. Sensibilisation CDE. Communiqué de presse. 2019;2019.
9. B.Chamontin. 130 - Hypertension Arterielle De L ' Adulte : Epidemiologie , Etiologie , Physiopathologie , Diagnostic , Evolution , Pronostic Et Traitement De L ' Hypertension Arterielle Essentielle . Collège Des Enseignants Cardiol Mal Vasc. 2005;1–26.
10. Ascenzi P, De Simone G, et al. Reductive nitrosylation of ferric human hemoglobin bound to human haptoglobin 1-1 and 2-2. *J Biol Inorg Chem [Internet].* 2018;23(3):437–45. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00775-018-1551-y>
11. Andersen CBF, Torvund-Jensen M, Nielsen MJ, De Oliveira CLP, Hersleth HP, Andersen NH, et al. Structure of the haptoglobinhaemoglobin complex. *Nature [Internet].* 2012;489(7416):456–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nature11369>
12. Access O. Open Access. 2013;8688:1–7.
13. Bonnardeaux A. Génétique de l ' hypertension art é rielle essentielle. 1996;575–81.
14. Clairambault J, Claire M, et al. Le syst `eme cardiovasculaire et sa r `egulation a par le syst `eme nerveux autonome. 1997;1–12.
15. Guerreschi E, Modélisation C. Contribution à l ' Appréhension du Système Cardiovasculaire Modélisation et Traitement de Signaux To cite this version : HAL Id : tel-00961533 Thèse de Doctorat Emmanuelle GUERRESCHI Contribution à l ' Appréhension du Système Cardiovasculaire Modélisation. 2014;
16. Rolle V Le, Le V, Modélisation R, Cardiovasculaire S, Rolle VLE. Modélisation Multiformalisme du Système Cardiovasculaire associant Bond Graph , Equations

Références bibliographiques

- Différentielles et Modèles Discrets To cite this version : HAL Id : tel-00285883 par Modélisation Multiformalisme du Système Cardiovasculaire associant Bond Graph , . 2008;
17. Caron A. Mise en évidence par ultrasonographie doppler pulsé et analyse de l'effet vasoconstricteur de trois solutions d'hémoglobine humaine modifiée chimiquement To cite this version : HAL Id : tel-01750563 soutenance et mis à disposition de l'ensemble de l. 2018;
 18. Defontaine A, Mod AD. Modélisation multirésolution et multiformalisme de l'activité électrique cardiaque To cite this version : Antoine Defontaine. 2006;
 19. Laurent S, Girerd X, et al. Physiopathologie du remodelage artériel dans l'hypertension artérielle. *Médecine/Sciences*. 1997;13(6-7):809.
 20. Bourgou MZ. THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT Hypertension artérielle du sujet jeune Epidémiologie et prise en charge initiale en médecine Remerciements. 2014;1-50.
 21. Chevallier A. Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle. *J Mal Vasc*. 2006;31(1):16-33.
 22. Galinier M, Cardiaques C, Arteriellles C, Cerebrales C, Oculaires C, Renales C, et al. 130- II HYPERTENSION ARTERIELLE : ORGANES CIBLES. 2003;1-5.
 23. Med F. Quand l'hypertension perturbe la sexualité. 2020;1-4.
 24. Schoenenberger AW, Erne P, et al. Tension artérielle et sexualité. :910-5.
 25. Sciences UDES, Techniques DES, Des ET, Mé FDE, Et D. Evaluation de la pratique de la transfusion sanguine au service d'Accueil des urgences du CHU Gabriel Toure. 2019;
 26. Annie V, Jules D, Marius S. Medical perspectives of metabolomics : La dynamique des globules rouges sous écoulement Une signature de leurs propriétés. 2012;
 27. Supérieur MDELE. Evaluation de la mesure du taux d'hémoglobine par l'HemoCue® Hb 301 par rapport à l'automate d'hématologie ABX Micros ES60 au sein d'une cohorte à Kalifabougou . Thèse : 2018;
 28. Bouyer G. Caractérisation des canaux anioniques dans la membrane du globule rouge humain infecté par Plasmodium falciparum To cite this version : HAL Id : tel-01105244 Avertissement Au vu de la législation sur les droits d'auteur , ce travail de thèse demeure la. 2015;
 29. Vasseur C. Rôle du chaperon moléculaire de l'alpha-hémoglobine dans la formation de l'hémoglobine et l'expression clinique de certaines hémoglobinopathies. *Transfus*

Références bibliographiques

- Clin Biol [Internet]. 2015;22(1):49–57. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.traccli.2015.01.002>
30. Biochimie des protéines BCM514 [Internet]. [cited 2020 Sep 1]. Available from:
<http://biochimiedesproteines.espaceweb.usherbrooke.ca/2d.html>
 31. Lévy B. Pourquoi faut-il corriger le taux d'hémoglobine ? Nephrol Ther [Internet]. 2009;5(5 SUPPL. 1):6–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1769-7255\(09\)75174-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1769-7255(09)75174-0)
 32. Francophone R. Di = Termination De I " Hi Moglobine Plasmatique Et I = Valuation Spectrophotometrique. 2006;
 33. Rother RP, Bell L, et al. Conséquences cliniques de l'hémolyse intravasculaire et de la présence d'hémoglobine extracellulaire dans le plasma. 2005;237–46.
 34. Debaene B, Barbot A. Substituts à l'hémoglobine, érythropoïtine et fer: Quel avenir en réanimation? Reanimation. 2003;12(8):580–91.
 35. Van Avondt K, Nur E, et al. Mechanisms of haemolysis-induced kidney injury. Nat Rev Nephrol [Internet]. 2019;15(11):671–92. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1038/s41581-019-0181-0>
 36. Schaer DJ, Vinchi F, et al. Haptoglobin, hemopexin and related defense pathways-basic science, clinical perspectives and drug development. Front Physiol. 2014;5(OCT):1–14.
 37. Levy AP, Asleh R, Blum S, Levy NS, Miller-lotan R, Kalet-litman S, et al. Haptoglobin : Basic and Clinical Aspects. 2010;12(2).
 38. Anémies DES, Elleuch H. EPREUVE DE SCIENCES DE BASE QUESTION N ° 24 PHYSIOLOGIE DU GLOBULE ROUGE ET PHYSIOPATHOLOGIE. 1:63–83.
 39. Murray C, Gelder T De, et al. Gestion de la surcharge en fer auprès des patients en hématologie et en oncologie : répercussions sur la pratique. 2016;26(1):29–39.
 40. Of P, Transport I. Dietary iron OF Utilization. 1999;
 41. Gomme PT, Mccann KB, et al. Transferrin : structure , function and potential therapeutic actions applications of this protein . REVIEWS. 2005;10(4).
 42. T GDJ, Dijk JP Van, et al. The biology of transferrin. 1990;190:1–46.
 43. Aisen P, Listowsky I. Iron Transport and Storage Proteins. Annu Rev Biochem. 1980;49(1):357–93.
 44. Phillips JL, Rutledge LM. Effects of iron transferrin and zinc transferrin on ferritin synthesis by human lymphocytes. Biol Trace Elem Res. 1984;6(4):337–45.
 45. Muñoz M, García-Erce JA, et al. Disorders of iron metabolism. Part 1: Molecular basis

Références bibliographiques

- of iron homeostasis. *J Clin Pathol*. 2011;64(4):281–6.
46. Anderson GJ, et al. Current understanding of iron homeostasis. 2017;(C):1–8.
47. Lemetayer P, Minifie C, Gosse P. 24th Meeting of the French Hypertension Society. 2005;(December 2004):1–14.
48. Gladwin MT, Kanas T, Kim-shapiro DB.) Fnpmztjt Boe Dfmm Gsff Ifnphmpcjo Esjwf. 2012;98(4):8–11.
49. Boretti FS, Buehler PW, et al. Sequestration of extracellular hemoglobin within a haptoglobin complex decreases its hypertensive and oxidative effects in dogs and guinea pigs. *J Clin Invest*. 2009;119(8):2271–80.
50. Baek JH, D’Agnillo F, et al. Hemoglobin-driven pathophysiology is an in vivo consequence of the red blood cell storage lesion that can be attenuated in guinea pigs by haptoglobin therapy. *J Clin Invest*. 2012;122(4):1444–58.
51. Yaméogo N V., Kagambèga LJ, et al. Facteurs associés à un mauvais contrôle de la pression artérielle chez les hypertendus noirs africains : Étude transversale de 456 hypertendus burkinabé. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* [Internet]. 2013;62(1):38–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ancard.2012.05.001>
52. Baragou S, Djibril M, et al, Balogou A. Prevalence of cardiovascular risk factors in an urban area of Togo: A WHO STEPS-wise approach in Lome, Togo. *Cardiovasc J Afr*. 2012;23(6):309–11.
53. Van Der Sande MAB, Milligan PJM, et al. Blood pressure patterns and cardiovascular risk factors in rural and urban Gambian communities. *J Hum Hypertens*. 2000;14(8):489–96.
54. Sciences UDES, Tech- TETDELA. Hypertension artérielle chez les sujets de 15 ans et plus dans le service de cardiologie de Sikasso . *Dédicaces*. 2012;1–81.
55. WHO EMRO | Hypertension artérielle : un problème de santé publique | Journée mondiale de la Santé 2013 | Journée mondiale de la Santé [Internet]. [cited 2020 Oct 20]. Available from: <http://www.emro.who.int/fr/media/world-health-day/public-health-problem-factsheet-2013.html>
56. Schaer DJ, Buehler PW, et al. Hemolysis and free hemoglobin revisited : exploring hemoglobin and hemin scavengers as a novel class of therapeutic proteins. 2013;121(8):1276–84.
57. Baek JH, Yalamanoglu A, et al. Iron accelerates hemoglobin oxidation increasing mortality in vascular diseased guinea pigs following transfusion of stored blood. *JCI insight*. 2017;2(9).

ANNEXE

Annexe 1: Fiche de renseignement établie pour l'interrogatoire des patients.

N°	Nom du patient	Situation	Age (ans)	Poids (Kg)	Sexe	TA (mmHg)
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						

Résumé

L'hypertension artérielle (HTA) constitue aujourd'hui un véritable problème de santé publique par sa prévalence et ses complications.

Objectif : l'effet de l'hémoglobine libre sur l'hypertension artérielle essentielle.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude expérimentale analytique prospective, réalisée dans le service de Biochimie du centre hospitalo-universitaire Dr.Tidjani Damardji Tlemcen depuis septembre 2019 jusqu'au mois de mars de l'année 2020, ayant concerné 82 personnes (Hypertendus traités/ Non traités/ Témoins).

Résultats : Dans notre étude l'âge moyen des hypertendus était 46 ans avec une prédominance féminine (60%).

Les hypertendus avaient un taux d'Hb libre élevé et supérieur aux normes avec des pressions systoliques et diastoliques élevées. Ce taux est corrélé à l'avancement de l'âge et à l'augmentation du poids.

Concernant le dosage du Fer plasmatique, il y avait un taux important de Fer libre chez les hypertendus (traités et non traités) avec une prédominance masculine.

Conclusion : Il est indispensable de vérifier le taux d'Hb libre et l'épuisement de l'Hp chez les personnes qui présentent des PAS \geq 14mmHg/PAD \geq 9mmHg ; afin de prévenir l'HTA.

Mots clés : HTA, Hémoglobine libre, Haptoglobine, NO, Fer libre.

Abstract

Arterial hypertension is today a real public health problem due to its prevalence and complications.

Objective: the effect of free hemoglobin on essential hypertension.

Materials and methods: This is a prospective analytical experimental study, carried in the Biochemistry department of the Dr. Tidjani Damardji Tlemcen university hospital center from September 2019 until March of the year 2020, having concerned 82 people (Hypertensive Treated / Untreated / Witnesses).

Results: In our study, the mean age of hypertensive patients was 46 years, with a female predominance (60%).

Hypertensives had high and above-standard free Hb levels with high systolic and diastolic pressures. This rate is correlated with advancing age and increasing weight.

Regarding the dosage of plasma iron, there was a high level of free iron in hypertensive patients (treated and untreated) with a male predominance.

Conclusion: It is essential to check the free Hb level and the Hp depletion in people with PAS \geq 14mmHg / PAD \geq 9mmHg; to prevent hypertension.

Keywords: HTA, Free hemoglobin, Haptoglobin, NO, free Iron.