

MACT.010.110/03

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la

Recherche Scientifique

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID TLEMCEN

Faculté des sciences de la nature et de la vie, de la terre et de l'univers

Département de Biologie Moléculaire et Cellulaire

Laboratoire de Physiologie, Physiopathologie et Biochimie de la Nutrition

MEMOIRE EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME

DE MASTER EN BIOLOGIE ET SANTE

Option : Physiologie cellulaire et physiopathologie

Thème

Contribution à l'étude de quelques paramètres

Biochimiques, Hématologiques et du Statut oxydant /antioxydant

Chez les femmes enceintes hypertendues de la

Région de Tlemcen

Présenté par :

Melle AID Nassima

Inscrit le 12/07/2011
Date: 12 يوليو 2011
Cote: 428

Soutenu le 10 juillet 2011 devant le jury composé de :

Président Mme MERZOUK.H Professeur, Université de Tlemcen.

Promoteur Mme LOUKIDI.B Maître de Conférences, Université de Tlemcen.

Examineur Mme MOKHTARI.N Maître de Conférences, Université de Tlemcen.

Année Universitaire : 2010-2011

MAST.BIO.110/03

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la

Recherche Scientifique

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID TLEMCEN

Faculté des sciences de la nature et de la vie, de la terre et de l'univers

Département de Biologie Moléculaire et Cellulaire

Laboratoire de Physiologie, Physiopathologie et Biochimie de la Nutrition

MEMOIRE EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME

DE MASTER EN BIOLOGIE ET SANTE

Option : Physiologie cellulaire et physiopathologie

Thème

Contribution à l'étude de quelques paramètres

Biochimiques, Hématologiques et du Statut oxydant /antioxydant

Chez les femmes enceintes hypertendues de la

Région de Tlemcen

Présenté par :

Melle AID Nassima

Inscrit le: 12/07/2011
Date: 12 يوليو 2011
Cov: -

Soutenu le 10 juillet 2011 devant le jury composé de :

Président Mme MERZOUK.H Professeur, Université de Tlemcen.

Promoteur Mme LOUKIDI.B Maître de Conférences, Université de Tlemcen.

Examineur Mme MOKHTAR.LN Maître de Conférences, Université de Tlemcen.

Année Universitaire : 2010-2011

Remerciements

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

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

Je remercie Mme MARZOUK H, professeur à l'université de Tlemcen, de m'avoir fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire. Je la remercie également pour sa compréhension. Trouvez ici l'expression des mes sincères remerciements.

Je remercie Mme MOKHTARI N Maître de Conférences Classe A d'avoir accepté d'examiner ce travail. Recevez madame mon profond respect et ma profonde considération.

Au personnel du service de gynécologie obstétrique de l'établissement hospitalier spécialisé mère-enfant du Centre Hospitalo-Universitaire de Tlemcen, je leur dit merci de m'avoir accordé le privilège de prendre part à mes travaux, en m'aidant dans le recrutement des patientes de cette étude.

Sans oublier les techniciens du service de biochimie ainsi que ceux du service d'hémodiologie du laboratoire central du CHU Tlemcen pour leur collaboration et leur aide précieuse.

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

Merci.



Dédicaces

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

À ceux que j'aime le plus au monde, mes très chers parents avec tout mon estime et ma tendresse, je n'arriverais jamais à leurs rendre ce qu'ils m'ont fait. Que Dieu vous protège.

À mes très chères sœurs : Nawel, Sarah et Insaf.

À mes très chers frères : Ilyes et Sidi Mohamed.

À tous les membres de ma famille pour leur soutien et leur amour.

À mes amis (e)s : Radia, Farid, Khawla, Salima, Besma, Insaf, Meriem, Asma, Amina.

À tous les camarades de ma promotion.

Aux doctorantes du Laboratoire de Physiologie, Physiopathologie et Biochimie de la Nutrition : Farah, Téma et Nawel.

À mon encadreur madame LOUKIDI B. pour son aide précieux.

À tous les enseignants qui ont contribué à ma formation.

SOMMAIRE

<i>Introduction</i>	1
<i>Etat actuel du sujet</i>	
I. Hypertension artérielle et grossesse.....	4
I.1. Définition.....	4
I.2. Classification de l'hypertension artérielle au cours de la grossesse.....	4
I.2.1. Hypertension chronique	5
I.2.2. Hypertension gestationnelle	5
I.2.3. Prééclampsie	5
I.2.4. Prééclampsie compliquant une hypertension chronique	6
II. Physiopathologie de la Pré-eclampsie.....	8
II.1. Défaut d'invasion trophoblastique.....	10
II.1. Maladie endothéliale maternelle.....	12
II.3. Facteurs de risques.....	15
II.4. Complications.....	17
III. Modifications physiologiques cour de la grossesse.....	18
III.1. Modification métaboliques.....	18
III.2. Modification hématologiques.....	19
IV. Stress oxydatif.....	21
IV.1. Définition.....	21
IV.2. Les espèces réactives de l'oxygène.....	21



IV.3. Systèmes Antioxydants.....	22
V. Stress oxydatif et grossesse	25
V.1. Stress oxydatif et pré-éclampsie	26
V.1.1. Marqueur du stress oxydatif et pré-éclampsie.....	26
VI. Pré-éclampsie et prévention par les anti-oxydants.....	29

Matériel et méthodes

I. Population étudiée.....	30
I.1. Choix de la population.....	30
II. Prélèvements et préparation des échantillons.....	30
III. Description des méthodes utilisées.....	31
III.1. Analyses biochimiques.....	31
III.1.1. Dosage de l'urée.....	31
III.1.2. Dosage de la créatinine.....	31
III.1.3. Dosage des triglycérides.....	31
III.1.4. Dosage de cholestérol total.....	31
III.2. Analyses hématologique	32
III.2. Hémogramme.....	32
III. 3. Détermination du statut oxydant/antioxydant	32
III.3.1. Dosage de la vitamine C plasmatique.....	32
III.3.2. Détermination du pouvoir antioxydant total du plasma (ORAC).....	33
III.3.3. Dosage de l'activité de la catalase érythrocytaire.....	34
III.3.4. Dosage du malondialdéhyde (MDA) plasmatique et érythrocytaire.....	34
IV. Analyse statistique.....	35

Résultats et interprétations

I. Caractéristiques de la population étudiée.....	36
II. Paramètres biochimiques chez les femmes enceintes normale et hypertendues... ..	36
II. 1. Teneurs plasmatiques en créatinine et urée chez les mères témoins et hypertendues.....	36
II. 2. Teneurs plasmatiques en cholestérol total triglycérides chez les mères témoins et hypertendues.....	36
III. Paramètres hématologique chez les femmes enceintes normale et hypertendues	36
III .1. Numération érythrocytaires (globules rouges, hémoglobine, hématocrite) chez les mères témoins et hypertendues.....	36
III .2. Numération leucocytaires (globule blanc, lymphocytes, monocytes, granulocytes) chez les mères témoins et hypertendues	36
III .3. Numération plaquettaires chez les mères témoins et hypertendues.....	37
IV. Marqueurs du statut oxydant/antioxydant chez les mère normale et hypertendues.....	37
IV.1. Teneurs plasmatique en vitamine C chez les mères témoins et hypertendues.....	37
IV.2. Pouvoir antioxydant total (ORAC) chez les mères témoins et hypertendues.....	37
IV.3. Activité enzymatique antioxydante de la catalase CAT chez les mères témoins et hypertendues.....	37
IV.4 Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en malondialdéhyde chez les mères témoins et hypertendues.....	37
<i>Discussion</i>	47
<i>Conclusion</i>	54
<i>Références bibliographiques</i>	55
<i>Annexes</i>	64

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma classique de la physiopathologie de la pré-éclampsie.....	9
Figure 2 : Invasion trophoblastique et remodelage vasculaire dans la grossesse normale et la pré-éclampsie.....	11
Figure 3 : Mécanisme impliqués dans la survenue d'une HTA dans la pré-éclampsie.....	14
Figure 4. Représentation schématique des interactions lipides/ lipoprotéines au cours de la prééclampsie.....	20
Figure 5 : Schéma des différentes formes de ROS.....	22
Figure 6. Monoxyde d'azote dans la grossesse normale et dans la pré-éclampsie.....	28
Figure 7. Teneurs plasmatiques en créatinine et urée chez les mères témoins et hypertendues.	39
Figure 8. Teneurs plasmatiques en cholestérol total triglycérides chez les mères témoins et hypertendues.....	40
Figure 9. Numération érythrocytaires (globules rouges, hémoglobine, hématocrite) chez les mères témoins et hypertendues.....	41
Figure 10. Numération leucocytaires (globule blanc, lymphocytes) chez les mères témoins et hypertendues.....	42
Figure 11. Numération leucocytaires (monocytes, granulocytes) chez les mères témoins et hypertendues.....	43
Figure 12. Numération plaquettaires chez les mères témoins et hypertendues.....	44
Figure 13 . Teneurs plasmatiques en vitamines C, le pouvoir antioxydant total (ORAC) et catalase érythrocytaire chez les mères témoins et hypertendues.....	45
Figure 14 . Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en malondialdéhyde chez les mères témoins et hypertendues.....	46

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Syndromes hypertensifs de la grossesse.....	7
Tableau 2 : Facteurs de risque pour la pré-éclampsie.....	16
Tableau 3 : Caractéristiques de la population étudiée.....	38

LISTE DES TABLEAUX EN ANNEXES

Tableau A1 : Paramètres biochimiques chez les femmes enceintes témoins et hypertendues.....	64
Tableau A2 : Paramètre hématologiques chez les femmes enceintes témoins et hypertendues.....	65
Tableau A3 : Marqueurs du statut oxydant chez les femmes enceintes témoins et hypertendues.....	66
Tableau A4 : Marqueurs du statut antioxydant chez les femmes enceintes témoins et hypertendues.....	67

LISTE DES ABREVIATIONS

ACOG : American College of Obstetricians and Gynecologists

AMPc : Adénosine mono phosphate cyclique

CAT : Catalase

DEM : Dysfonction endothéliale maternelle

CIVD : Coagulopathie intravasculaire disséminée

D.O : Densité optique

E : Éclampsie

EDHF : Endothelium-derived hyperpolarizing factor

ERO : Espèces Réactives de l'Oxygène

eNOS : NO-synthase endothéliale

ES : Erreur Standard

ET-1 : Endothélines

FG : Filtration glomérulaire

GMPc : Guanine mono phosphate cyclique

GPx : Glutathion peroxydase

GSH : Glutathion réduit

GSSG : Glutathion-disulfure

HELLP : Hémolyse intravasculaire, cytolyse hépatique et thrombopénie

H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène

HTA : Hypertension artérielle

IMC : Indice de masse corporelle

LDL : Low density lipoprotein

MFIU : Mort fœtale in utero

MDA : Malondialdéhydes

NO : Oxyde nitrique

O_2^- : anion superoxyde

OH : radical hydroxyle

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORAC : Oxygen Radicale Absorbance Capacity

PAD : Pression artérielle diastolique

PAM : Pression artérielle moyenne

PAS : Pression artérielle systolique

PE : Pré-éclampsie

PGI_2 : Prostacycline

PIGF : Placental Growth Factor

RCIU : Retard de croissance intra-utérin ;

SA : Semaine d'aménorrhée

SF : Souffrance fœtale.

sFlt-1 : soluble fms-like tyrosine kinase 1

SOD : Superoxyde dismutase

TBA : Thio Barbiturique Acide

TCA : Tri Chloro acétique

TXA2 : Thromboxane A2

VEGF : Vascular endothelial growth factor

VLDL : Very low-density lipoprotein

Introduction

La grossesse s'accompagne de nombreuses modifications endocriniennes, hémodynamiques, rénales, immunitaires, etc., qui ont été plus ou moins bien étudiées. On ne connaît pas particulièrement les phénomènes d'adaptation à la grossesse au cours des premières semaines qui suivent la fécondation de l'ovocyte. Pourtant, il est fort probable que des problèmes liés à cette adaptation contribuent au développement des principaux syndromes associés à la grossesse, telle l'hypertension gestationnelle ou pré-éclampsie (ST-LOUIS & BROCHU, 2007).

L'hypertension complique environ 8 % des grossesses dans les pays développés, nettement plus dans certaines régions. Pour un quart des jeunes femmes, il s'agit d'une pré-éclampsie, dont la gravité peut être extrême. Les hypertensions de la grossesse sont ainsi la première cause de mortalité fœtale, et la deuxième ou troisième cause directe de mortalité maternelle à travers le monde (BEAUFILS, 2010).

Les manifestations et les implications de l'HTA au cours de la grossesse sont multiples, chacune d'entre elles étant liée à une prise en charge et à un pronostic particulier pour la mère et le bébé. En effet, sous le terme général de «troubles hypertensifs de la grossesse», on retrouve des patientes présentant une clinique pouvant aller de la simple élévation transitoire de la tension artérielle (TA), jusqu'à la crise convulsive de l'éclampsie (RIGOURD et al., 2008). L'hypertension artérielle est définie, par des chiffres de pression artérielle systolique (PAS) \geq 140 mm Hg et/ou par des chiffres de pression artérielle diastolique (PAD) \geq 90 mm Hg, en deux prises séparées d'au moins quatre heures (MOUNIER-VEHIER&DUQUENOY, 2005).

Selon une analyse systémique de l'Organisation Mondiale de la Santé portant sur les causes de décès maternel, les troubles hypertensifs sont l'une des causes majeures de mortalité maternelle. Cette analyse a mis en évidence l'existence de fortes disparités entre régions. Les troubles hypertensifs ont été signalés comme étant la cause de 16% de la mortalité maternelle dans les pays développés, 9% en Afrique, 9% en Asie et 26% en Amérique latine et dans les caraïbes (KHAN, 2006).

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

18%. Les décès par l'hypertension artérielle sont observés essentiellement dans les 42 jours qui suivent l'accouchement (60.5%) et au cours de la grossesse (35.6%) (LEBANE et al., 2006).

Le terme d'hypertension associée à la grossesse est utilisé pour décrire un large spectre de pathologies évoluant suite à une élévation très modérée de la pression artérielle vers une hypertension sévère avec une atteinte de plusieurs organes. L'étiologie de la maladie hypertensive peut être très différente : maladie rénale, hypertension primaire ou secondaire ou bien encore pré-éclampsie (THORIN, 2000).

La pré-éclampsie est une maladie multisystémique spécifique à la grossesse et d'une morbidité élevée pour la mère et son enfant. Principale affection périnatale, elle affecte entre 3 et 6 % des premières grossesses dans les pays industrialisés, cette proportion est beaucoup plus considérable dans les pays peu développés (ST-LOUIS & BROCHU, 2007). C'est aussi une maladie dont l'origine demeure inconnue et qui a été, au cours des années, l'objet d'hypothèses relevant des courants qui ont traversé la science biomédicale. Ainsi, on l'aurait attribuée à une attaque oxydante, un processus inflammatoire, une maladaptation hémodynamique ou un déséquilibre endocrinien ou métabolique, etc.... (LINDHEIMER & UMANS, 2006). Depuis une quinzaine d'années, un certain nombre de chercheurs estiment qu'une dysfonction endothéliale, résultant de la faillite de l'invasion trophoblastique des artères spiralées utérines, accompagnée d'une attaque oxydante, entraverait le processus physiologique d'adaptation à la grossesse et mèneraient à la pré-éclampsie (LINDHEIMER & UMANS, 2006). En effet, la tendance est de séparer les pré-éclampsies précoces et tardives comme deux pathologies différentes. La première est dite « pré-éclampsie placentaire », elle survient avant 34 semaines (généralement bien avant), elle est souvent cliniquement grave et le retard de croissance fœtale y est habituel. Elle relèverait d'une pathologie placentaire primitive que nous ne pouvons évoquer plus avant ici. La seconde, à l'opposé, dite « pré-éclampsie maternelle » est plus tardive, moins sévère, et ne comporte généralement pas de retard de croissance. Elle serait la manifestation tardive d'anomalies maternelles vasculaires ou rénales sous-jacentes, limitant l'augmentation du débit sanguin nécessaire en fin de grossesse (BEAUFILS, 2011).

La pré-éclampsie est également liée à un stress oxydatif, en lien avec un déséquilibre entre molécules prooxydantes et antioxydantes (TRABLY et al., 2010). Depuis quelques années, le monde des sciences biologiques et médicales s'intéresse beaucoup au concept de \square stress

oxydatif [1], en référence à une situation où la cellule ne contrôle plus la présence excessive de radicaux oxygénés toxiques. Dans les conditions physiologiques, l'équilibre entre la production de radicaux libres et les défenses antioxydantes de la cellule est fragile. Lors d'un déficit en substances antioxydantes ou de production excessive de radicaux libres, l'équilibre est rompu engendrant un stress oxydatif, qui se définira comme étant un déséquilibre de la balance entre les antioxydants et les pro-oxydants (FAVIER, 2003). L'excès de radicaux libres non neutralisés par les défenses est très dommageable pour les macromolécules essentielles de nos cellules, entraînant anomalies d'expression des gènes et des récepteurs membranaires, prolifération ou mort cellulaire, troubles immunitaires, mutagenèse... (FAVIER, 2006).

L'objectif de notre travail est l'étude de quelques paramètres biochimiques, hématologiques et du statut oxydant/anti-oxydant des femmes enceintes présentant une hypertension artérielle comparées à des femmes enceintes normotendues, et ceci dans le but de mettre en évidence les troubles métaboliques engendrés par cette pathologie.



Etat actuel du sujet

I. Hypertension artérielle et grossesse

I.1. Définition

La grossesse normale est un état physiologique singulier, qui a notamment la propriété d'instaurer un nouvel équilibre physiologique au sein de plusieurs systèmes, en particulier les systèmes cardiovasculaire, endocrinien et rénal. Dans d'autres circonstances, ces changements seraient pathologiques et constitueraient une menace pour la santé (ST-LOUIS & BROCHU, 2007).

L'hypertension durant la grossesse touche environ 5-10% des femmes enceintes (CLIVAZ MARIOTTI et al., 2007). Elle est définie comme une pression artérielle supérieure ou égale à 140/90 mmHg à plusieurs reprises au repos (GAUDEBOUT et al., 2010). C'est la première cause de mortalité fœtale, et la deuxième ou troisième cause directe de mortalité maternelle à travers le monde (BEAUFILS, 2010).

L'HTA est dite « sévère » quand la PA est $\geq 170/110$ mmHg. Le terme de syndromes hypertensifs de la grossesse est plus approprié puisqu'il correspond en réalité à des aspects cliniques très variés. Dans la mesure du possible, il faut essayer de différencier l'HTA préexistante à la grossesse, l'HTA gestationnelle simple et les formes compliquées car les prises en charge sont différentes. L'HTA gestationnelle simple n'est qu'un symptôme d'ischémie placentaire. Il s'agit d'une véritable maladie vasculaire d'où le terme aussi utilisé de « syndromes vasculoplacentaires ». Le risque évolutif à court terme est surtout lié aux formes compliquées (pré-éclampsie [PE] et HELLP syndrome, [hémolyse intravasculaire, cytolysé hépatique et thrombopénie])(MOUNIER-VEHIER & DELSART,2009).

I.2. Classification de l'hypertension artérielle au cours de la grossesse

Différentes classifications ont été proposées, certaines basées sur des valeurs seuil de la pression artérielle systolique (PAS) ou diastolique (PAD) ou moyenne (PAM). D'autres plus complexes font intervenir des variations des valeurs par rapport à celles du début de grossesse. Dans toutes les classifications, les critères retenus doivent être observés après 20 SA (BERKANE, 2010).

La classification « officielle » des désordres hypertensifs de la grossesse n'a pratiquement pas évolué depuis celle de l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)

dans les années 1970 et sa pertinence clinique reste limitée. Elle sépare les hypertensions de la grossesse en quatre grandes catégories (**Tableau 1**) (BEAUFILS, 2010).

1.2.1 Hypertension chronique

Il s'agit d'une hypertension qui est présente avant la grossesse ou constatée avant la 20^e semaine de grossesse (BEAUFILS, 2010). Elle n'est pas la conséquence directe de l'ischémie placentaire mais elle peut en favoriser son apparition par la dysfonction endothéliale (MOUNIER-VEHIER & DELSART, 2009).

Cette condition concerne 1-5% des femmes enceintes, mais sa fréquence augmente rapidement en raison de l'épidémie actuelle d'obésité et d'insulino-résistance (HADDAD & SIBI, 1999). Elle comprend aussi l'hypertension persistant douze semaines après l'accouchement, elle est le plus souvent primaire (HAS, 2007). Toute hypertension constatée durant la grossesse et qui ne disparaît pas en post-partum relève de la même rubrique (BEAUFILS, 2010).

1.2.2 Hypertension gestationnelle ou hypertension gravidique

Il s'agit d'une hypertension constatée pour la première fois après la 20^e semaine, induite spécifiquement par le défaut de placentation. Elle doit régresser complètement au décours de l'accouchement et elle disparaît au maximum dans les 42 jours du post-partum (MOUNIER-VEHIER & DELSART, 2009). Elle concerne environ 6% des femmes enceintes (MANCIA et al., 2007). La pression artérielle diminuant physiologiquement au cours de la grossesse, cette hypertension se définit classiquement comme une augmentation de la pression artérielle systolique (PAS) de plus de 30 mmHg et/ou une augmentation de la pression diastolique (PAD) de plus de 15 mmHg par rapport à la pression artérielle mesurée avant vingt semaines de gestation (CLIVAZ MARIOTTI et al., 2007). Si, en outre, l'hypertension régresse complètement dans les 12 semaines qui suivent l'accouchement, il s'agit d'une hypertension transitoire de la grossesse (BEAUFILS, 2010).

1.2.3 Pré-éclampsie

La pré-éclampsie (PE) est une maladie grave de la grossesse responsable d'une morbi-mortalité maternelle et fœtale élevée (GHIGLIONE et al., 2007), touche 5 à 6% des femmes enceintes (CLIVAZ MARIOTTI et al., 2007). C'est une complication grave de l'ischémie placentaire. Elle apparaît après la 20^e SA. Sa précocité d'apparition, avant la 34^e SA, est de

pronostic péjoratif pour la mère et le fœtus. Elle est définie par l'association d'une HTA et d'une protéinurie significative $>0,3$ g/24 h (ou $>0,5$ g/L) après 20 SA (MOUNIER-VEHIER & DELSART, 2009). Le « niveau de certitude du diagnostic » est plus élevé en cas de : PA systolique de 160 mmHg ou plus, PA diastolique de 110 mmHg ou plus, protéinurie de 2 g/24 heures ou plus, créatinine de 12 mg/L ou plus, thrombopénie, céphalées ou troubles visuels, douleur en barre épigastrique. Ces critères définissent en réalité les formes graves de la pré-éclampsie (BEAUFILS, 2010).

1.2.4 Pré-éclampsie compliquant une hypertension chronique

Elle touche environ 20-40% des femmes souffrant d'une hypertension chronique, ou d'une atteinte rénale même modérée comme une néphropathie diabétique (SIBAI et al., 2005). La pré-éclampsie surajoutée correspond à l'apparition d'une protéinurie significative chez une patiente hypertendue en antéconceptionnel ou avant 20 SA, et dont les chiffres tensionnels s'élèvent (d'au moins 30 mmHg pour la PAS, 15 mmHg pour la PAD ou 20 mmHg pour la PAM) (BERKANE, 2010). Le pronostic rejoint alors celui de la pré-éclampsie. Le même diagnostic est admis en cas de majoration brutale d'une hypertension jusqu'alors sans problème, de thrombopénie ou de cytolysse hépatique (BEAUFILS, 2010).

Tableau I. Syndromes hypertensifs de la grossesse (MOUNIER-VEHIER & DELSART, 2009).

Signes cliniques	Hypertension artérielle préexistante	Hypertension artérielle gestationnelle	Prééclampsie
Terme d'apparition de l'hypertension artérielle	< 20 semaines de gestation	3 ^e trimestre	20 semaines de gestation
Degré de l'hypertension artérielle	Modérée ou sévère	Modérée	Modérée ou sévère
Protéinurie	Absente	Absente	Présente habituellement
Uricémie élevée (> 5,5 mg/dL)	Rare	Absente	Présente dans presque tous les cas
Hémoconcentration	Absente	Absente	Présente dans les atteintes sévères
Thrombocytopénie	Absente	Absente	Présente dans les atteintes sévères
Insuffisance hépatique	Absente	Absente	Présente dans les atteintes sévères



II. Physiopathologie de la pré-éclampsie

La pré-éclampsie (PE) est une maladie de l'endothélium maternel dont l'origine est placentaire. Elle est spécifique à l'espèce humaine et à la gestation (COLLANGE et al., 2010). Aucune théorie unicite ne permet d'expliquer tous les aspects de la PE de façon satisfaisante ; ceci est en grande partie dû à l'absence de modèle expérimental de cette maladie qui oblige à étudier le seul « modèle » existant, la femme pré-éclamptique (GHIGLIONE et al., 2007).

Un modèle à deux étapes a été proposé pour expliquer le développement d'une pré-éclampsie. En premier lieu, la placentation se fait mal avec un défaut de l'invasion cytotrophoblastique de la portion myométriale des artères spiralées avec parallèlement une angiogenèse défectueuse, le tout amenant à l'ischémie placentaire, puis plus tardivement, une réaction endothéliale maternelle généralisée (**Figure 1**) (TSATSARIS et al., 2010).

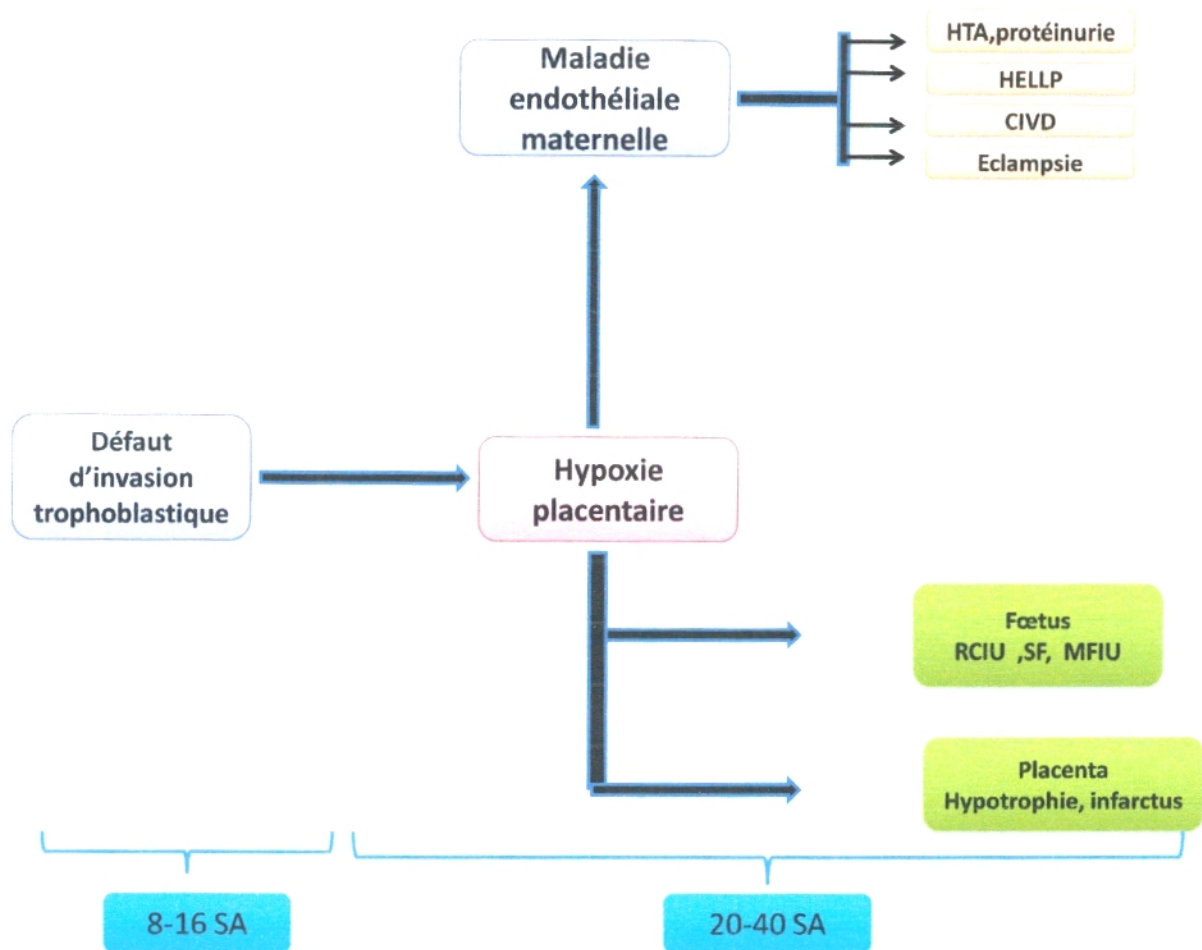


Figure1 : Schéma classique de la physiopathologie de la pré-éclampsie.

CIVD : coagulopathie intravasculaire disséminée ; HTA : hypertension artérielle ; MFIU : mort fœtale in utero ; RCIU : retard de croissance intra-utérin ; SF : souffrance fœtale. (TSATSARIS et al., 2010).

II. 1. Défaut d'invasion trophoblastique

Le tissu placentaire est caractérisé par le syncytiotrophoblaste, couche épithéliale, qui se trouve au contact direct du sang maternel, puis vient une interface de tissu cytotrophoblastique extravillositaire qui envahit les artérioles maternelles et pour mener à bien le développement fœtal, des villosités engagent le placenta dans la paroi utérine. Cet ensemble est dénommé unité utéro-placentaire (MEZIANI et al., 2007).

Lors de l'implantation, le cytotrophoblaste extravilleux colonise la masse syncytiale et envahit la décidua jusqu'aux artères spiralées. C'est la première phase, interstitielle, d'invasion trophoblastique. La seconde phase est l'invasion endovasculaire des artères spiralées du myomètre, qui va remonter jusqu'au tiers environ de celui-ci (BROSENS et al., 2002) . Ce processus conduit à la destruction de l'endothélium et de la musculature, avec dilatation de ces vaisseaux. Les cellules trophoblastiques endovasculaires subissent ensuite une profonde transformation leur conférant un phénotype endothélial (ZHOU et al., 1997).

L'existence d'une anomalie de cette invasion trophoblastique a été une étape majeure dans la compréhension physiopathologique de la pré-éclampsie. Il a été montré dès les années 1970, sur des biopsies de lit placentaire, que l'invasion trophoblastique est déficiente lorsqu'une pré-éclampsie doit survenir dans le troisième trimestre, ou lors de retards de croissance fœtaux isolés (KADYROV et al., 2006). Cette anomalie consiste en une absence de transformation des artères spiralées, ou une transformation incomplète sur une longueur insuffisante (**Figure 2**). Ce remodelage ne serait pas total, avec des artérioles spiralées de calibre anormalement petit (40% du diamètre des grossesses normales), caractérisant ainsi l'absence d'acquisition du phénotype endothélial par les trophoblastes (BEAUFILS, 2010).

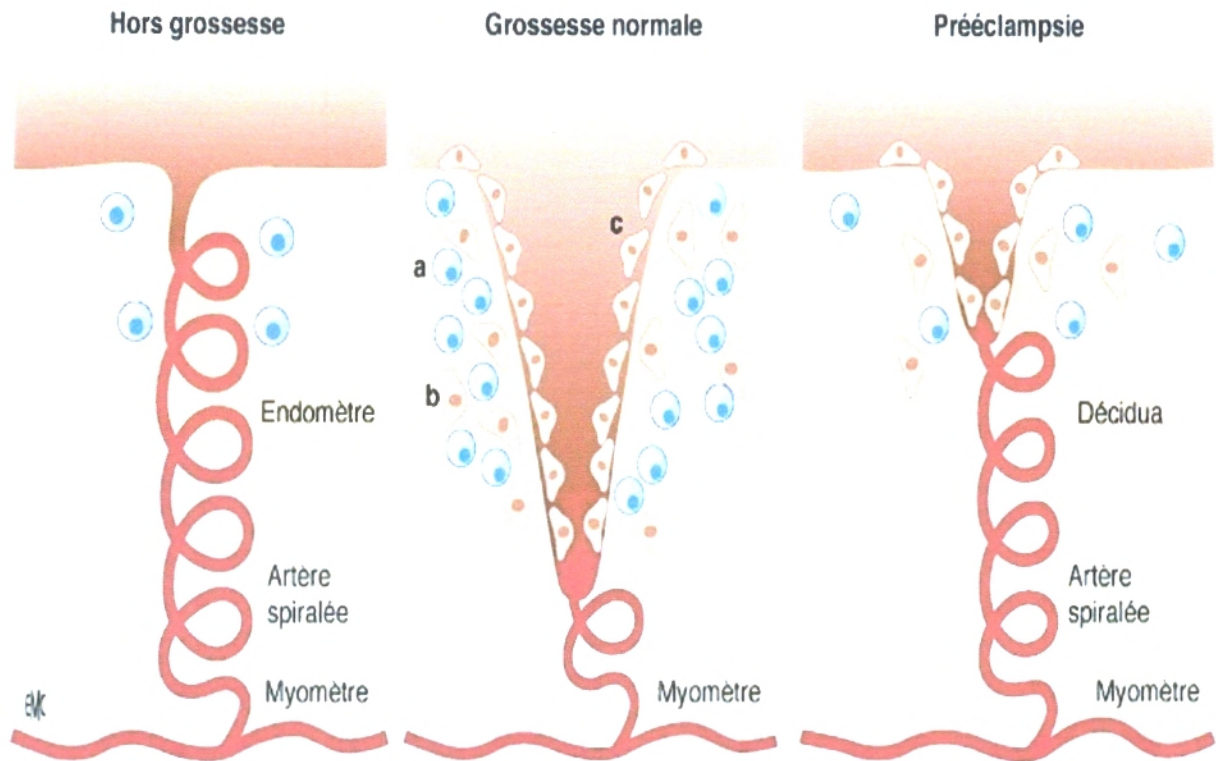


Figure 2 : Invasion trophoblastique et remodelage vasculaire dans la grossesse normale et la pré-éclampsie. a : cellules NK ; b : trophoblastes extravasculaires ; c : trophoblastes endovasculaires « endothélialisés ». Noter, dans la prééclampsie, le remodelage incomplet n'atteignant pas le myomètre. Modifié d'après Parha. (BEAUFILS, 2010).



II.2. Maladie endothéliale maternelle

La grossesse normale est associée à une vasodilatation systémique maternelle. On note une augmentation progressive de l'activité de la NO-synthase endothéliale (eNOS) et de la cyclooxygénase responsables d'une production accrue de NO, de prostacycline (PGI₂) et d'EDHF (endothelium-derived hyperpolarizing factor). Le NO et la PGI₂ augmentent respectivement la production de GMPc et d'AMPc dans la cellule musculaire lisse. De plus, l'EDHF ouvre les canaux K⁺ des cellules musculaires lisses, induisant une hyperpolarisation. Ces modifications sont responsables d'une relaxation des cellules musculaires lisses et d'une diminution des résistances vasculaires périphériques et de la pression artérielle (TSATSARIS et al., 2010).

En cas de PE, les cytokines produites par le placenta et déversées dans la circulation maternelle inhibent les facteurs myorelaxants et augmentent la production de facteurs responsables d'une contraction des cellules musculaires lisses comme les endothélines (ET-1) et le thromboxane (TXA₂). De plus, ces cytokines libérées par le placenta sont capables d'activer le système rénine-angiotensine induisant une production d'angiotensine II, il en résulte une augmentation des résistances vasculaires périphériques et une HTA (**Figure 3**). (KHALIL et al., 2002). Au niveau rénal, les cellules endothéliales qui délimitent les capillaires glomérulaires changent également de morphologie. Elles accumulent des lipides et obstruent fréquemment la lumière des capillaires glomérulaires. Ces lésions sont responsables du dysfonctionnement rénal à l'origine de la protéinurie associée à la PE (MOULIN et al., 2010).

De récents travaux ont montré que le VEGF joue un rôle important dans la physiopathologie de la dysfonction endothéliale au cours de la PE (LEVINE et al., 2004 ; EREMINA et al., 2003). Le VEGF et le PlGF sont des facteurs de croissance impliqués dans les processus d'angiogenèse et de vasculogenèse. Ce sont des facteurs indispensables à la survie des cellules endothéliales. Au cours de la grossesse normale, la cellule trophoblastique sécrète une forme soluble du récepteur au VEGF de type 1 appelée sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1), qui est libérée dans la circulation maternelle. Le sFlt-1 se fixe au VEGF et au PlGF et se comporte donc comme un antagoniste compétitif de ces molécules. L'affinité de sFlt-1 pour le VEGF est plus importante que pour le PlGF, ce qui explique qu'au cours de la grossesse normale les taux sériques de VEGF libre sont effondrés alors que les taux sériques de PlGF sont relativement préservés (LUTTUN et al., 2003 ; TSATSARIS et al., 2003). En

cas de PE, probablement du fait de l'hypoxie placentaire, la production placentaire de sFlt-1 est considérablement accrue ce qui entraîne un effondrement des taux sériques de VEGF et PlGF. Il a été montré que cette carence en VEGF et PlGF est responsable de la dysfonction endothéliale maternelle systémique et de la néphropathie glomérulaire (TSATSARIS et al., 2010).

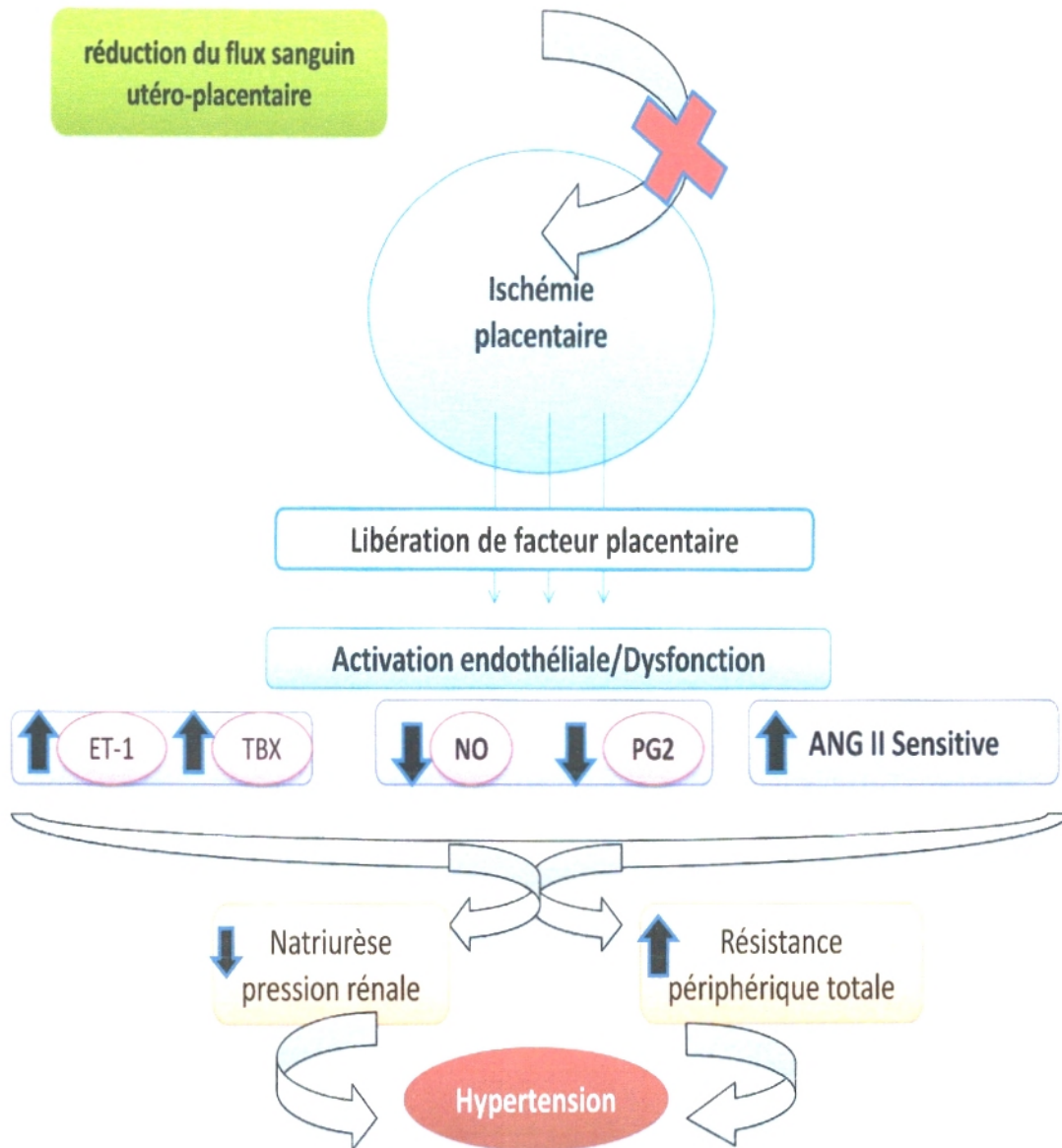


Figure 3 : Mécanismes impliqués dans la survenue d'une HTA dans la pré-éclampsie. (LANDAU & IRION, 2005).

II.3. Facteurs de risques

Le risque de développer une ischémie placentaire augmente avec l'âge, l'obésité, le diabète, la primiparité, la poursuite d'une activité professionnelle stressante, une histoire familiale de même nature. Il dépend aussi des antécédents personnels d'accidents vasculoplacentaires. D'autres facteurs favorisants ont été identifiés ; ils associent des causes locales mécaniques, des lésions vasculaires chroniques et des causes immunologiques et thrombophiliques.

Le faible niveau socio-économique est aussi un facteur prédisposant à la PE en raison de l'obésité plus fréquente, de l'hygiène de vie défavorable et de l'absence de suivi et de dépistage appropriés (MOUNIER-VEHIER & DELSART, 2009).

Le tabagisme apparaît comme un facteur « protecteur », inversement corrélé à la fréquence de la préé-clampsie, dont la fréquence est réduite de 30 à 50 % chez les fumeuses. Ce paradoxe apparent n'a pas reçu d'explication satisfaisante. Notons que la nicotine est inductrice de l'angiogenèse et qu'elle s'oppose à ses inhibiteurs dont le taux est moindre en début de grossesse chez les fumeuses (BEAUFILS, 2010).

Les principaux facteurs de risque et cause favorisant l'apparition d'une pré-éclampsie sont regroupés dans le **Tableau 2**.

Tableau2 : Facteurs de risque pour la pré-éclampsie (LANDAU & IRION2005)

<p>Risque maternel spécifique</p>	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Antécédents de pré-éclampsie ❖ Age maternel avancé/long intervalle entre les grossesses ❖ Histoire familiale ❖ Grossesses conçue avec don d'ovocyte
<p>Liés au partenaire (facteur paternel)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Nulliparité/primipaternité ❖ Exposition au sperme limitée ❖ Insémination avec donneur ❖ Partenaire ayant conçu précédemment avec une femme ayant eu une pré-éclampsie
<p>Facteurs exogènes</p>	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Tabagisme (risque diminué !!!) ❖ Stress
<p>Co-morbidité</p>	<ul style="list-style-type: none"> ❖ HTA chronique, maladie rénale ❖ Obésité, résistance à l'insuline ❖ RCIU maternelle (bas poids de naissance) ❖ Diabète gestationnel, diabète type1 ❖ Facteur V leiden, déficit en protéines S, AC anti-phospholipides, hyperhomocytéinémie
<p>Liés au contexte obstétrical</p>	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Grossesse multiple ❖ Hydrops fœtal ❖ Mole hydatiforme/ choriocarcinome ❖ Anomalie chromosomique fœtale (trisome 13, triploidie) ❖ Infection urinaire(?)



II.4. Complications

Le risque encouru est à la fois maternel et fœtal. Pour la mère, c'est le possible survenu d'un hématome rétroplacentaire, d'une éclampsie, d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) majeure, d'un HELLP syndrome, et d'une insuffisance rénale aiguë, voire d'une nécrose corticale (BEAUFILS, 2010).

Les complications fœtales sont la conséquence directe de la baisse du débit sanguin utéroplacentaire. Il faut les dépister précocement. Elles associent le retard de croissance intra-utérin (RCIU), la mort fœtale in utero et la prématurité (**Figure 1**) (MOUNIER-VEHIER & DELSART, 2009).

II.4.1. HELLP syndrome

Weinstein a décrit, en 1982, un syndrome essentiellement biologique qu'il a nommé HELLP (Hémolyse intravasculaire, cytolysé hépatique et thrombopénie), est considéré comme un variant de la pré-éclampsie mais peut survenir de manière isolée dans 15 % des cas (FEDERICI et al., 2008). Il associe une hémolyse intravasculaire modérée, une élévation des transaminases et une thrombopénie. Les signes cliniques surviennent dans le troisième trimestre et associent un malaise général (90 %), une douleur en barre épigastrique ou limitée à l'hypocondre droit (90 %), des nausées et vomissements (50 %). Ce syndrome est associé à un très mauvais pronostic fœtal, voire maternel et, en dépit de quelques tentatives thérapeutiques héroïques (immunoglobulines, échanges plasmatiques, etc.), la plupart des auteurs s'accordent à considérer comme seule issue une terminaison rapide de la grossesse (BEAUFILS, 2010).

II.4.2. Éclampsie

L'éclampsie complique 1 grossesse sur 1 000 et 1 % des hypertensions artérielles gravidiques. Elle survient le plus souvent entre la 20^e semaine de gestation et le post-partum immédiat (MOUNIER-VEHIER & DELSART, 2009).

Il s'agit de complication neurologique majeure de la prééclampsie (PE), est définie par des crises convulsives, mais aussi des convulsions se déclarant dans la même période que deux des critères suivants : HTA, protéinurie, thrombopénie ou élévation des transaminases. Cependant, on peut rencontrer des éclampsies sans véritable HTA associée. Toute autre cause

neurologique (hématome, anomalie métabolique, comitialité préalable ignorée, etc.) doit bien entendu être éliminée (BERKANE, 2010)

On considère qu'au niveau mondial, l'E est responsable annuellement de 50 000 décès maternels, en particulier dans les pays en voie de développement (COLLANGE et al., 2010).

II.4. 3. Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)

La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) est une cause rare de thrombopénie au cours de la grossesse. Elle est toujours secondaire à une affection sous jacente sévère : décollement placentaire, embolie de liquide amniotique, pré-éclampsie/HELLP syndrome (FEDERICI et al., 2008).

Elle est consécutive à une activation très anormale de la coagulation, avec formation de microthromboses de la microvascularisation pouvant être responsables de défaillances multiviscérales. Dans les formes les plus graves, on observe de surcroît une activation excessive de la fibrinolyse (BOYER-NEUMANN, 2005).

III. Modifications physiologiques au cours de la grossesse

III.1. Modifications métaboliques

La grossesse a une situation métabolique unique, dont le but est de préserver les besoins énergétiques de la mère et du fœtus. Ces modifications métaboliques sont en relation avec des changements hormonaux liés à la présence du fœtus et du placenta, qui deviennent un site supplémentaire de production hormonale et du métabolisme des hormones maternelles (BURGER et al., 2002). Les modifications lipidiques et lipoprotéiques observées au cours de la grossesse sont complexes. Une hyperlipidémie globale existe au cours de la grossesse normale. Les concentrations en cholestérol total, triglycérides, LDL cholestérol, apolipoprotéine B sont augmentées. Les modifications du bilan lipidique sont surtout significatives en fin de grossesse (LEFEVRE et al., 1997).

Les perturbations du métabolisme des lipides au cours de la prééclampsie se traduisent donc par l'apparition de lipoprotéines modifiées qui possèdent des propriétés activatrices vis-à-vis de différents types cellulaires. Il a ainsi été démontré que les lipoprotéines VLDL possèdent une toxicité endothéliale (STEWART et al., 1993). Les LDL et les LDL oxydées activeraient les polynucléaires neutrophiles et favorisent l'adhésion plaquettaire en augmentant la

libération de thromboxane (LYALL et al., 1994). Les membranes plaquettaires sont également modifiées au cours de la prééclampsie. Il existe une augmentation de la fluidité membranaire, une augmentation du cholestérol, du rapport cholestérol/phospholipides et des diènes conjugués membranaires, résultant de l'attaque oxydative des acides gras polyinsaturés (**Figure 4**) (GARZETTI et al., 1993).

III.2. Modifications hématologiques

La grossesse normale s'accompagne de modifications majeures de l'hémostase, allant dans le sens d'un état d'hypercoagulabilité acquis. Ce phénomène plurifactoriel, lié à des modifications hémodynamiques et vasculaires, protège les femmes d'une hémorragie pouvant être fatale au moment de la délivrance (BOYER-NEUMANN, 2005). Le volume plasmatique augmente régulièrement dès les premières semaines de la grossesse puis se stabilise jusqu'à la fin de la grossesse. Cette augmentation est plus importante chez les multipares et les grossesses gémellaires. Elle est également corrélée au poids du fœtus à la naissance. En revanche, l'augmentation du volume globulaire total est retardée et proportionnellement moins importante. Il en résulte une diminution de l'hématocrite et de la concentration d'hémoglobine par un phénomène d'hémodilution (DUCLOY-BOUTHORS, 2010).

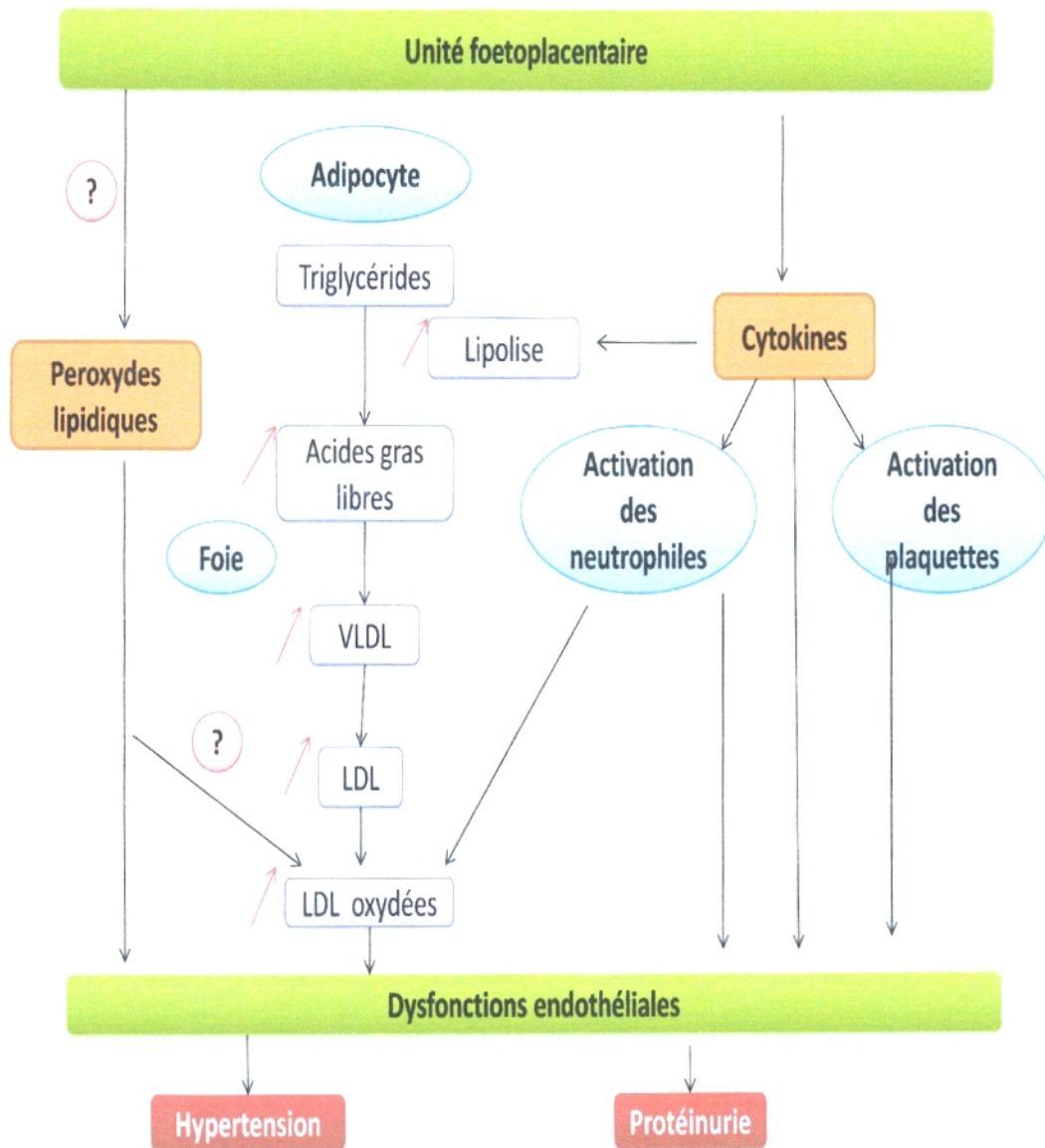


Figure 4. Représentation schématique des interactions lipides/ lipoprotéines au cours de la pré-éclampsie (LEFEVRE et al., 1997).

IV. Stress oxydatif

IV. 1. Définition

Le stress oxydant est une circonstance anormale que traversent parfois nos cellules ou un de nos tissus lorsqu'ils sont soumis à une production, endogène ou exogène, de radicaux libres oxygénés qui dépassent leurs capacités antioxydants (FAVIER, 2006).

De manière générale, le stress oxydant se définit comme étant le résultat d'un déséquilibre entre la balance des prooxydants et les systèmes de défense (enzymes et antioxydants), avec comme conséquence, l'apparition de dégâts souvent irréversibles pour nos cellules (FAVIER, 2003).

IV. 2. Les espèces réactives de l'oxygène

En condition physiologique, l'oxygène, élément indispensable à la vie, produit en permanence au niveau de la mitochondrie des espèces réactives de l'oxygène (ERO) particulièrement toxiques pour l'intégrité cellulaire (PINCEMAIL, 2004). L'appellation ERO inclut les radicaux libres de l'oxygène : anion superoxyde (O_2^-), radical hydroxyle (OH) mais aussi certains dérivés oxygénés non radicalaires dont la toxicité est importante tels que le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) (**Figure 5**) (GARREL et al., 2007; SIMONIAN & COYLE, 1996). L' O_2 est une molécule biradicalaire formée de deux atomes présentant sur leurs orbitaux externes deux électrons non appariés. Il est donc susceptible de capter facilement 1 puis 2 électrons pour être partiellement réduit en O_2^- puis en H_2O_2 . Il est ainsi à l'origine de la formation d'espèces oxygénées activées. L' H_2O_2 n'est pas un radical libre au sens propre mais il est extrêmement réactif et possède un fort pouvoir oxydant. De plus, sa capacité à traverser les membranes biologiques fait qu'il peut se retrouver à une grande distance de son lieu de production (GARREL et al., 2007). Selon la réaction de Fenton, l' H_2O_2 se décompose, en présence d'ions ferreux (Fe^{2+}), en un ion OH^- et un radical hydroxyle (OH) [$H_2O_2 + Fe^{2+} \rightarrow OH + OH^- + Fe^{3+}$]. Cette réaction s'interrompt rapidement par épuisement du fer ferreux, excepté en présence d'anion superoxyde (O_2^-) qui régénère Fe^{3+} en Fe^{2+} selon la réaction d'Haber-Weiss [$O_2^- + Fe^{3+} \rightarrow O_2 + Fe^{2+}$]. Ainsi, la présence simultanée de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), d'anion superoxyde (O_2^-) et de fer permet la production de radical hydroxyle (OH) (Gutteridge et Halliwell, 1993). Ces EOR peuvent aussi agir comme messagers secondaires et activer différents facteurs ou gènes (protéines, lipides, ADN...) impliqués dans le développement de diverses pathologies (FAVIER, 2006).

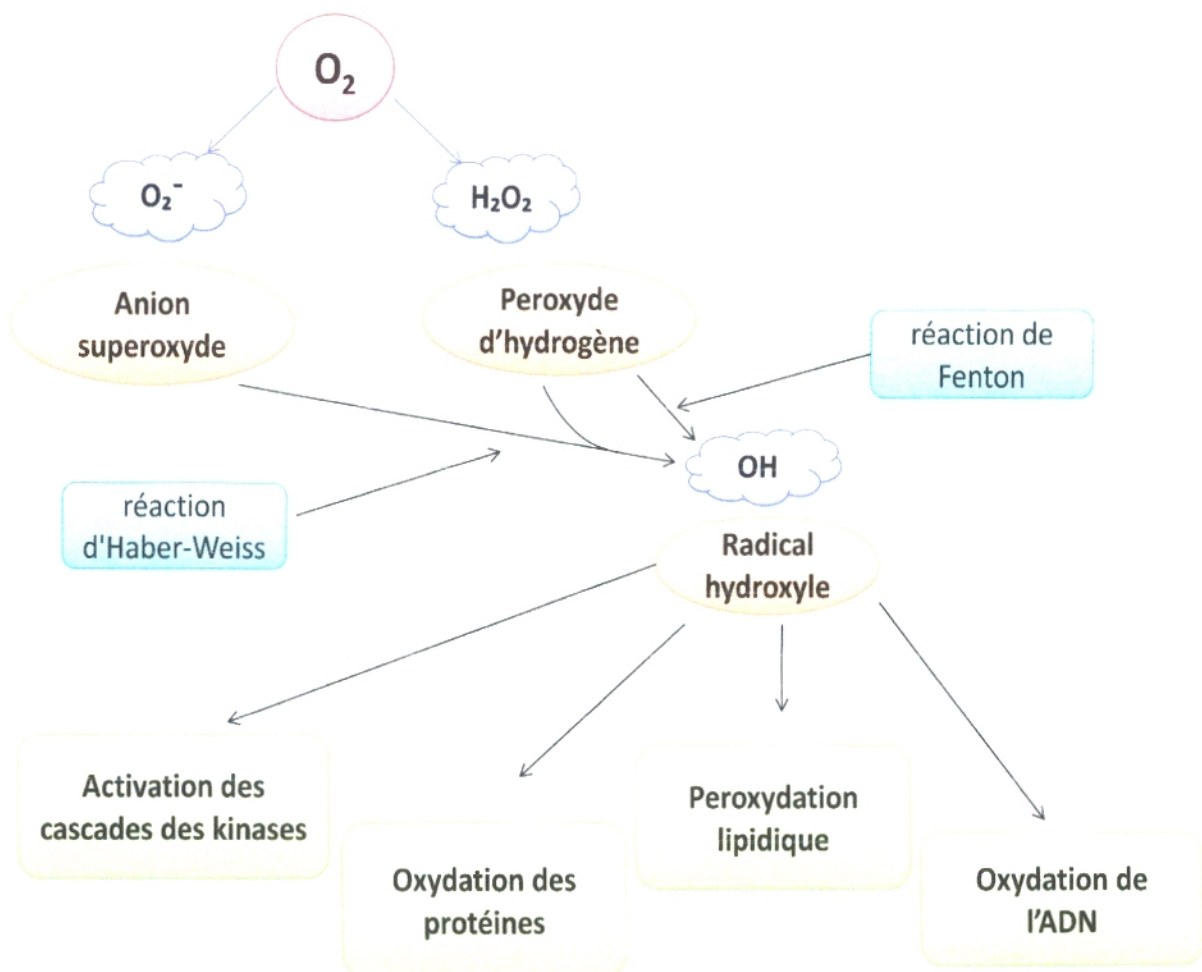


Figure 5 : Schéma des différentes formes de ROS (GARREL et al., 2007)

IV. 3. Systèmes Antioxydants

Les radicaux libres sont produits spontanément et de manière continue au sein de notre organisme. Le maintien d'un niveau non cytotoxique de ROS est assuré par des systèmes antioxydants. Un déficit ou un dysfonctionnement de ces systèmes engendre une augmentation des dommages tissulaires. Les antioxydants sont des systèmes enzymatiques ou non-enzymatiques (DRÖGE, 2002 ; MATES et al., 1999 ; PACKER et al., 1997 ; POWERS & LENNON, 1999).

IV. 3. 1. Systèmes antioxydants enzymatiques

Les antioxydants enzymatiques (le superoxyde dismutase, la catalase, la glutathion peroxydase et la glutathion réductase) sont considérés comme la première ligne de défense de notre organisme contre les ROS.

a. Superoxyde dismutase (SOD)

Cette enzyme catalyse la dismutation de l' O_2^- en H_2O_2 . Elle existe sous trois isoformes qui se différencient par leur localisation cellulaire et par leur cofacteur métallique : une forme cytosolique et nucléaire associée aux ions cuivre et zinc (Cu/Zn-SOD), une forme mitochondriale associée au manganèse (Mn-SOD) et une forme extracellulaire (EC-SOD). Il a été récemment montré que la Cu/Zn-SOD était également présente dans l'espace intermembranaire (OKADO-MATSUMOTO & FRIDOVICH, 2001 ; STURTZ et al., 2001). La distribution de ces différentes isoformes varie selon le tissu. Dans le muscle, environ 65 à 85% de l'activité de la SOD se trouvent dans le cytosol tandis que les 15 à 35% restants sont localisés dans les mitochondries (SENTMAN et al., 2006).

b. Glutathion peroxydase (GPx) et reductase (GR)

La glutathion peroxydase (GPx) agit en synergie avec la SOD puisque son rôle est d'accélérer la dismutation du H_2O_2 en H_2O et O_2 . Lors de cette réaction deux molécules de glutathion réduit (GSH) sont oxydées en glutathion-disulfure (GSSG) (MATES et al., 1999; POWERS & LENNON, 1999). Il existe également une glutathion peroxydase associée à la membrane mitochondriale, la phospholipide-hydroperoxyde glutathion peroxydase (PHGPx) qui est spécifiquement impliquée dans la diminution de la peroxydation lipidique (MATES et al., 1999 ; NOMURA et al., 2000).

La glutathion réductase, quant à elle, a pour rôle de régénérer le GSH à partir du GSSG grâce au NADPH qui est utilisé comme donneur d'électrons. En effet, la concentration

cellulaire en glutathion étant limitée, il est nécessaire de le réduire constamment pour que la GPx maintienne sa fonction. Ces deux enzymes sont présentes dans le cytosol et dans les mitochondries.

c. Catalase

La catalase est également responsable de l'élimination d' H_2O_2 par une transformation en H_2O et O_2 . Contrairement à la GPx, l'affinité de la catalase pour l' H_2O_2 est élevée seulement lorsque les teneurs en peroxyde d'hydrogène sont accrues (MATES et al., 1999 ; POWERS & LENNON, 1999). Cette enzyme est abondante dans le foie et les globules rouges. Elle se retrouve préférentiellement dans les peroxysomes et en plus faible quantité dans le cytosol.

IV.3.2. Systèmes antioxydants non enzymatiques

Contrairement aux enzymes antioxydantes, la plupart de ces composants ne sont pas synthétisés par l'organisme et doivent être apportés par l'alimentation. Dans cette catégorie d'antioxydant nous retrouvons les oligoéléments, le glutathion réduit (GSH), l'ubiquinone, le cytochrome c et les vitamines E et C.

a. Oligoéléments

Le cuivre (Cu), le zinc (Zn), le manganèse (Mn), le sélénium (Se) et le fer (Fe) sont des métaux essentiels dans la défense contre le stress oxydant. Toutes les enzymes antioxydantes requièrent un cofacteur pour maintenir leur activité catalytique. Ainsi, la SOD mitochondriale a besoin de manganèse, la SOD cytosolique de cuivre et de zinc, la catalase de fer et la GPx de sélénium. Cependant, certains oligoéléments, notamment le fer, lorsqu'ils sont en excès dans l'organisme et sous leur forme réduite, peuvent avoir une action prooxydante (réaction de Fenton, d'Haber-Weiss).

b. Glutathion

Le glutathion réduit (GSH), réduit le peroxyde d'hydrogène et/ou les peroxydes organiques grâce à la réaction catalysée par la glutathion peroxydase (GPx). Il peut aussi réduire les radicaux formés par l'oxydation des vitamines E et C, baissant ainsi les niveaux de peroxydation lipidique (POWER & LENNON, 1999 ; PACKER et al., 1997). Le rapport glutathion réduit/glutathion oxydé (GSH/GSSG) est souvent utilisé comme un marqueur du stress oxydant car plus le flux d' H_2O_2 est important, plus le glutathion réduit est consommé et le glutathion oxydé augmenté (JI et al., 1992).

c. Vitamine E et vitamine C

Les vitamines E (α -tocophérol) et C (acide ascorbique) semblent être des plus importants dans la lutte contre le stress oxydant. La vitamine E étant liposoluble, elle se fixe aux membranes et peut ainsi séquestrer les radicaux libres empêchant la propagation des réactions de peroxydation lipidique (EVANS, 2002 ; PACKER et al, 1997).

La vitamine C, hydrosoluble, se trouve dans le cytosol et dans le fluide extracellulaire ; elle peut capter directement l' O_2^- et l' OH . Elle peut aussi réduire le radical α -tocophérol et ainsi permettre une meilleure efficacité de la vitamine E (EVANS, 2002 ; PACKER et al., 1997).

V. Stress oxydatif et grossesse

Les radicaux libres font partie intégrante du fonctionnement de l'organisme et jouent un rôle important dans la reproduction, la nidation de l'œuf fécondé et le développement de l'embryon. Mais un déséquilibre entre, leur production intense pendant la grossesse, et leur élimination peut engendrer un stress oxydant (AUROUSSEAU et al., 2004).

L'intensité du métabolisme utéro-placentaire et embryonnaire, favorisée par la sécrétion des œstrogènes, stimule en effet la production de radicaux libres oxygénés à différents niveaux de la cellule (notamment dans les mitochondries). Ceux-ci interviennent dans la fusion des membranes, permettant le remodelage des tissus utérins, placentaires et embryonnaires, la mise en place des vaisseaux sanguins propres à la gestation, et la perméabilisation des membranes qui autorise l'afflux intense de nutriments en direction du fœtus. Un déséquilibre entre la production des radicaux libres oxygénés et leur élimination (stress oxydant) peut conduire à l'altération de l'organisme de la mère et de l'embryon (ORHAN et ONDEROGLU, 2003).

La grossesse, principalement à cause du nombre important de mitochondries placentaires, est une condition favorisante pour l'expression d'un stress oxydatif, avec un pic en fin de deuxième trimestre, induisant une vulnérabilité pour la santé du fœtus et pour poursuite de la grossesse. Physiologiquement, au cours d'une grossesse normal, des mécanismes de protection contre la production de radicaux libres et leur toxicité existent et augmentent au cours du temps afin de protéger le fœtus et son devenir (DEVIDAS et CONNAN, 2007).

Plusieurs études ont montré que le stress oxydatif est associé à la grossesse (AHN et al., 2007 ; PERKINS, 2006). Selon ADEMUYIWA, la Mn-SOD plasmatique jouerait un rôle important dans la neutralisation de l'anion superoxyde produit au niveau du placenta ; quant à

la catalase elle serait responsable de la décomposition du peroxyde produit au niveau érythrocytaire (ADEMUYIWA et al., 2007). En revanche la supplémentation en fer durant la grossesse contribue à l'augmentation du stress oxydatif chez les femmes enceintes qui en prennent, notamment une augmentation du MDA plasmatique maternel et placentaire (DEVIRIM et al., 2006).

V.1. Stress oxydatif et pré-éclampsie

Le stress oxydatif a été proposé comme un lien entre l'ischémie placentaire et les manifestations maternelles. En effet, des polynucléaires neutrophiles et des monocytes activés sont présents dans la pré-éclampsie. Ces cellules pourraient être activées par le stress oxydatif au niveau des espaces intervilleux, produisant au contact de l'endothélium des radicaux libres (BRETTELLÉ et al., 2004).

La pré-éclampsie est également liée à un stress oxydatif, en lien avec un déséquilibre entre molécules prooxydantes et antioxydants (TRABLY et al., 2010). Ce déséquilibre provoque des lésions endothéliales à l'origine de radicaux libres toxiques (augmentation de la peroxydation des lipides, diminution de la synthèse de prostacycline et de la synthèse endothéliale de NO entraînant une diminution de la vasodilatation endothéliale et donc une diminution de la perméabilité endothéliale), et mènent à l'hypertension (PARUK et al., 2000 ; WALKER et al., 2000 ; GRANGER et al., 2002 ; CHESLEY et al., 1999).

V.1.1 Marqueurs du stress oxydatif et prééclampsie

L'existence d'un stress oxydatif repose sur un faisceau d'arguments, démontrant qu'il existe conjointement une augmentation des « marqueurs oxydants » comme les aldéhydes dérivant de l'oxydation des acides gras insaturés membranaires, des diènes conjugués et une diminution des anti-oxydants comme les vitamines E et C, et les enzymes anti-oxydantes comme la glutathion peroxydase et la superoxyde dismutase (LEFEVRE et al., 1997).

Parmi les marqueurs du stress oxydatif mesurés chez les femmes enceintes avec PE, on note les LDL oxydés et le malondialdéhyde (MASSE et al., 2003), les résidus de nitrotyrosine, lesquels résidus signent la formation des peroxy-nitrites, de puissants oxydants formés par la réaction entre les radicaux libres de l'oxygène et le monoxyde d'azote (NO). Ceux-ci sont augmentés chez les femmes avec PE par rapport aux contrôles (MYATT et al., 2000).

Le monoxyde d'azote (NO) joue un rôle important dans l'implantation et la perfusion du placenta. Plusieurs études suggèrent qu'une dysfonction de l'endothélium avec réduction de la production de NO puisse contribuer à la PE (DERUELLE et al., 2010). C'est un régulateur majeur de l'adhésion leucocytaire ainsi que du tonus vasomoteur. Lors d'une réaction inflammatoire, la production de NO peut être diminuée tandis que la synthèse de PGI2 est augmentée. Cette diminution de production de NO conduit à accroître les phénomènes d'adhésion des neutrophiles et des plaquettes à l'endothélium ainsi que des phénomènes d'extravasation typiques de la réaction inflammatoire. In vivo, l'exploration du tonus vasomoteur montre qu'il existe dans le plasma-sérum de femmes pré-éclamptiques une augmentation des substances pro-agrégantes et vasoconstrictives : TXA2, endothéline-1, sérotonine, et une diminution des substances antiagrégantes et vasodilatatrices: PGI2 et NO. Dans la pré-éclampsie, il a été décrit une diminution précoce du NO, ainsi que la présence d'inhibiteurs de la NO synthase (**Figure 6**) (BRETTELLE et al., 2004).

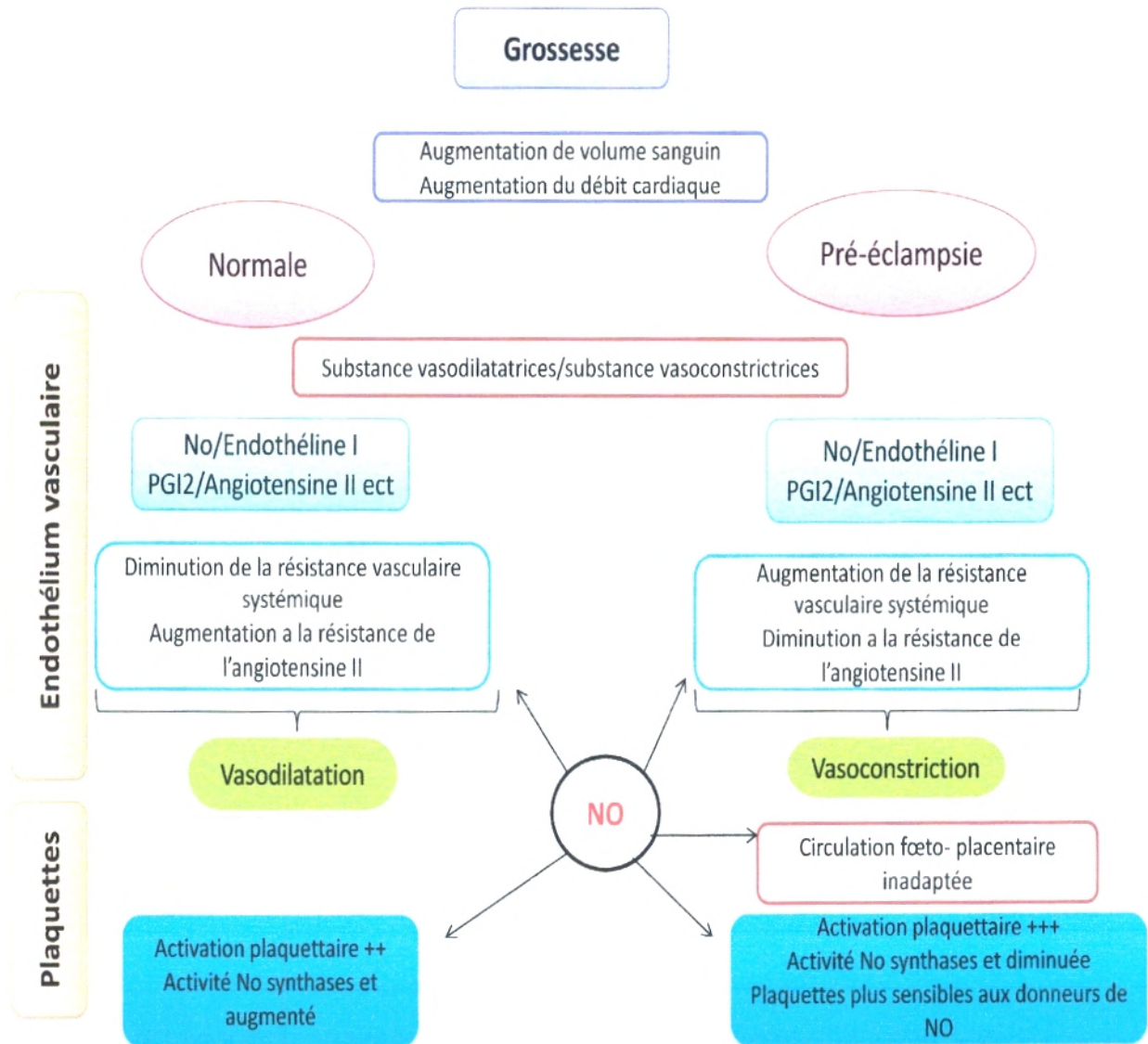


Figure 6. Monoxyde d'azote dans la grossesse normale et dans la pré-éclampsie (FRANCOUAL et al., 1996).



VI. Pré-éclampsie et prévention par les anti-oxydants

Le rétablissement d'une balance adéquate entre la production d'agents prooxydants et la protection offerte par les antioxydants pourrait permettre de limiter les phénomènes physiopathologiques associés à la pré-éclampsie et améliorer le pronostic des patientes souffrant de cette affection. Il importe toutefois de bien connaître le métabolisme de l'oxygène et des espèces oxygénées activées ainsi que les mécanismes physiopathologiques de la pré-éclampsie avant de traiter ces patientes à l'aide d'antioxydants. Les antioxydants ne sont pas le paradis universel ni les prooxydants l'enfer éternel. De plus, certaines substances peuvent avoir un effet protecteur (antioxydant) dans certains systèmes et un effet délétère (prooxydant) dans d'autres circonstances (DERUELLE et al., 2010).

Un déficit d'apport en vitamines anti-oxydantes (vitamines C et vitamines E) serait associé à un accroissement des risques de pré-éclampsie alors que la supplémentation en vitamines C et E diminuerait l'incidence de la maladie chez des sujets à risque accru. Néanmoins, il n'y a pas encore d'argument solide pour prouver l'efficacité de ce type de traitements préventifs. (TRABLY et al., 2010). Quatre études, rassemblées en une méta-analyse, ont étudié l'effet préventif sur la PE du NO, par voie transdermique à la dose de 5 ou 10 mg en patch de nitroglycérine, ou de la L-arginine, un des précurseurs du NO (DAVIS et BROWN, 2001 ; LEES et al., 1998 ; MEHER et al., 2007 ; PICCIOLO et al., 2000). Aucune de ces études n'a mis en évidence d'effet préventif. L'une d'elle a même dû être interrompue prématurément en raison de céphalées survenues chez les patientes recevant 10 mg de nitroglycérine (DAVIS et BROWN, 2001). Au total, en raison du faible nombre de patientes et d'une balance risque/bénéfice défavorable, l'utilisation des donneurs de NO ou de L-arginine n'est pas recommandée dans la prévention de la PE.

Matériels et méthodes

I. Population étudiée

I.1. Choix de la population

Notre travail est réalisé dans le laboratoire de Physiologie, Physiopathologie et Biochimie de la Nutrition, au sein du département de Biologie, Faculté des Sciences de la nature, Vie, Terre et Univers, Université ABOU BAKR BELKAID, TLEMCCEN.

Les prélèvements sanguins sont effectués au service de gynécologie obstétrique de l'Établissement Hospitalier Spécialisé Mère- Enfant du centre hospitalo-universitaire de Tlemcen.

Deux populations sont choisies dans notre travail :

- Femmes enceintes témoins en bonne santé, ne présentant aucune pathologie (n=20).
- Femmes enceintes présentant une pathologie hypertensive de la grossesse, sans autre pathologie associée (n=20).

Toutes ces femmes ont un âge gestationnel supérieur à 36 semaines.

Les caractéristiques de la population étudiée prises en considération sont :

- Age,
- Taille,
- Poids,
- Indice de Masse Corporelle (IMC : poids/ taille²),
- Parité,
- Pression artérielle systolique,
- Pression artérielle diastolique,
- Age gestationnel,



II. Prélèvements et préparation des échantillons

Les prélèvements sanguins sont réalisés au niveau de la veine du pli du coude des femmes enceintes, puis recueillis sur deux tubes : un tube héparines puis centrifugés à 3000tr/min pendant 15min pour les dosages biochimiques (triglycérides, cholestérol total, l'urée et créatinine), et un tube EDTA sur du sang total pour effectuer L'hémogramme (FNS) ensuite centrifugés à 3000 t/min pendant 15min. Le plasma est conservé pour le dosage des marqueurs plasmatiques du statut oxydant/antioxydant. Le culot est récupéré, lysé avec 2 volumes d'eau distillée glacée puis incubé pendant 15min au réfrigérateur (2-8°C). Celui-ci est ensuite centrifugé à 4000tr/min pendant 10min afin d'éliminer les débris cellulaires. Le

surnageant récupéré constitue le lysat érythrocytaire qui servira pour le dosage des marqueurs érythrocytaires du statut oxydant/antioxydant.

III. Description des méthodes utilisées

III.1. Analyses biochimiques

III.1.1. Dosage de l'urée

L'urée plasmatique est dosée par méthode colorimétrique (Kits PROCHINA). En présence d'un réducteur et d'ion Fe^{3+} , l'urée réagit sur la diacetylmonoxime pour donner un complexe coloré rose. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration en urée qui est mesurée à une longueur d'onde de 590 nm.

III.1.2. Dosage de la créatinine

Le dosage de la créatinine est effectué sur le plasma selon la réaction de Jaffé. Il se fait par une méthode colorimétrique avec déprotéinisation, en présence d'acide trichloroacétique ou d'acide tungstique (Kit BIOMAGHREB). La créatinine forme avec l'acide picrique en milieu alcalin un complexe coloré dont l'intensité est proportionnelle à la concentration qui est mesurée à une longueur d'onde de 520 nm.

III.1.3. Dosage des triglycérides

Les triglycérides sont dosés par une méthode colorimétrique enzymatique (Kit QUIMICA CLINICA APLICADA S.A). Les triglycérides sont dosés après hydrolyse enzymatique par des lipases en glycérol et acides gras libres. L'indicateur est une quinonéimine formée à partir de peroxyde d'hydrogène, de la 4- aminoantipyrine et du 4-chlorophénol sous l'action catalytique de la peroxydase. Le taux des triglycérides est déterminé à une longueur d'ondes de 505 nm. La concentration en quinonéimine est proportionnelle à la concentration totale en triglycérides plasmatiques.

III.1.4. Dosage de cholestérol total

Le cholestérol du plasma est dosé par une méthode colorimétrique enzymatique (Kit QUIMICA CLINICA APLICADA S.A). La réaction consiste à libérer le cholestérol de la liaison ester par la cholestérol -estérase, et d'oxyder le cholestérol libre non estérifié par la cholestérol -oxydase. L'indicateur est une quinonéimine formée à partir de peroxyde

I. Caractéristiques de la population étudiée :

Les caractéristiques de la population étudiée sont représentées dans le **Tableau 3**. Les résultats obtenus montrent qu'il n'existe aucune différence significative concernant l'âge, la taille, l'indice de masse corporelle, l'âge gestationnel et la parité entre les femmes enceintes hypertendues et les femmes témoins. Par contre, la pression artérielle aussi bien diastolique que systolique est significativement augmentée chez les femmes enceintes hypertendues.

II. Paramètres biochimiques chez les femmes enceintes normale et hypertendues

II. 1. Teneurs plasmatiques en créatinine et urée chez les mères témoins et hypertendues (Figure 7 et Tableau A1 en annexe).

On note une augmentation très significative des teneurs plasmatiques de l'urée ($P < 0,01$) et une augmentation significative des teneurs plasmatiques en créatinine ($P < 0,05$) chez les femmes enceintes hypertendues comparées aux témoins.

II. 2. Teneurs plasmatiques en cholestérol total triglycérides chez les mères témoins et hypertendues (Figure 8 et Tableau A1 en annexe).

Une augmentation significative ($P < 0,05$) des teneurs plasmatiques en triglycérides et cholestérol chez les femmes enceintes hypertendues comparées aux mères témoins.

III. Paramètres hématologique chez les femmes enceintes normale et hypertendues

III .1. Numération érythrocytaires (globules rouges, hémoglobine, hématocrite) chez les mères témoins et hypertendues (Figure 9 et Tableau A2 en annexe).

Aucune différence significative n'est observée dans le taux de globules rouges, la concentration d'hémoglobine et aussi dans la valeur d'hématocrite des femmes enceintes hypertendues comparées à leurs témoins.

III .2. Numération leucocytaires (globule blanc, lymphocytes, monocytes, granulocytes) chez les mères témoins et hypertendues (Figure 10,11 et Tableau A2 en annexe)

On note une augmentation significative des globules blanc ($P < 0,05$) chez les femmes enceintes hypertendues comparées aux témoins, cette différence est due à l'augmentation très significative du taux de granulocytes tandis qu'il y a aucune différence significative dans le taux de lymphocytes et de monocytes des femmes hypertendues comparées aux témoins.

III .3. Numération plaquettaires chez les mères témoins et hypertendues (Figure 12 et Tableau A2 en annexe)

Le nombre des plaquettes est significativement diminué chez les femmes enceintes hypertendues comparées aux témoins.

IV. Marqueurs du statut oxydant/antioxydant chez les mère normale et hypertendues

IV.1. Teneurs plasmatique en vitamine C chez les mères témoins et hypertendues (Figure 13 et Tableau A4 en annexe).

Une diminution très significative en vitamine C ($P < 0,01$) est notée chez les mères hypertendues comparées aux mères témoins.

IV.2. Pouvoir antioxydant total (ORAC) chez les mères témoins et hypertendues (Figure 13 et Tableau A4 en annexe).

L'ORAC (oxygène radical absorbance capacité) est significativement diminuées chez les mères hypertendues comparées aux mères témoins.

IV.3. Activité enzymatique antioxydante de la catalase CAT chez les mères témoins et hypertendues (Figure 13 et Tableau A4 en annexe).

Les mères hypertendues présentent des activités de la catalase érythrocytaire significativement diminuées par rapport à celles des mères témoins.

IV.4 Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en malondialdéhyde chez les mères témoins et hypertendues (Figure 14 et Tableau A3 en annexe).

Les teneurs plasmatiques en malondialdéhyde (MDA) ne montrent aucune différence significative entre les femmes enceintes hypertendue et leurs témoins. Par contre, les teneurs érythrocytaires en MDA sont augmentées significativement chez les mères hypertendues comparées à leurs témoins.

Tableau 3 : caractéristique de la population étudiée

Paramètres	Témoins	Femmes pré-éclamptiques (HTA-G)
Nombre	20	20
Age (ans)	28 ± 6	31 ± 7
Poids (Kg)	62 ± 6	61.31 ± 1.87
Taille (cm)	160 ± 6	159 ± 4
IMC (Kg/m ²)	24.21 ± 1	24.25 ± 0.11
Parité	3	3
PAS (mm Hg)	110 ± 2	160 ± 5*
PAD (mm Hg)	80 ± 3	110 ± 5*
Age gestationnel (semaines)	38.4 ± 0,60	36.3 ± 0.02

- Chaque valeur représente la moyennes ± Erreur standard ($M \pm ES$).

IMC : Indice de masse corporelle poids/taille², P/T² (Kg/ m²)

PAS : Pression artérielle systolique en (mm Hg).

PAD : Pression artérielle diastolique en (mm Hg).

La comparaison des moyennes entre les femmes témoins et femmes hypertendues est effectuée par le test « t » de Student.

*P<0.05 ; **P<0.01.

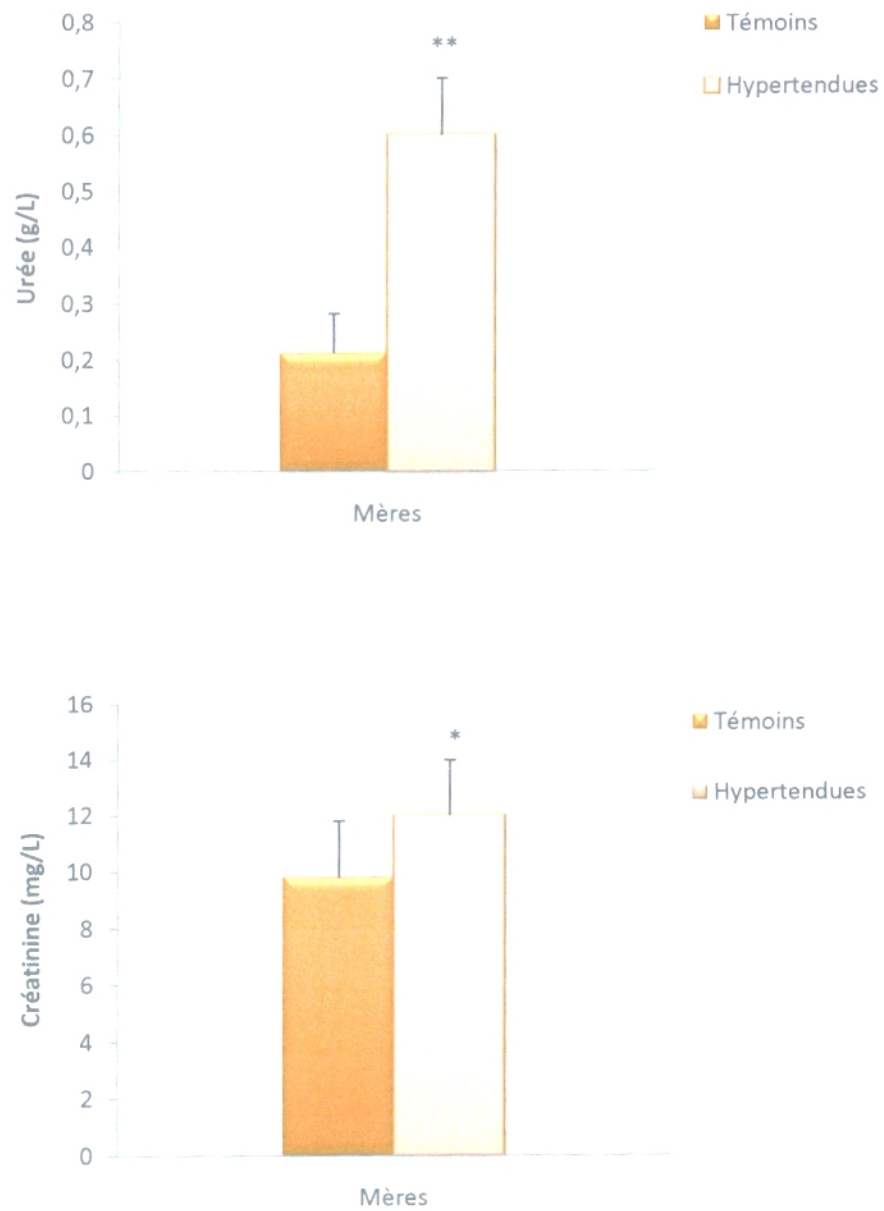


Figure 7. Teneurs plasmatiques en créatinine et urée chez les mères témoins et hypertendues.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. La comparaison des moyennes entre les femmes témoins et femmes hypertendues est effectuée par le test « t » de Student.

* $P < 0,05$; ** $P < 0,01$.

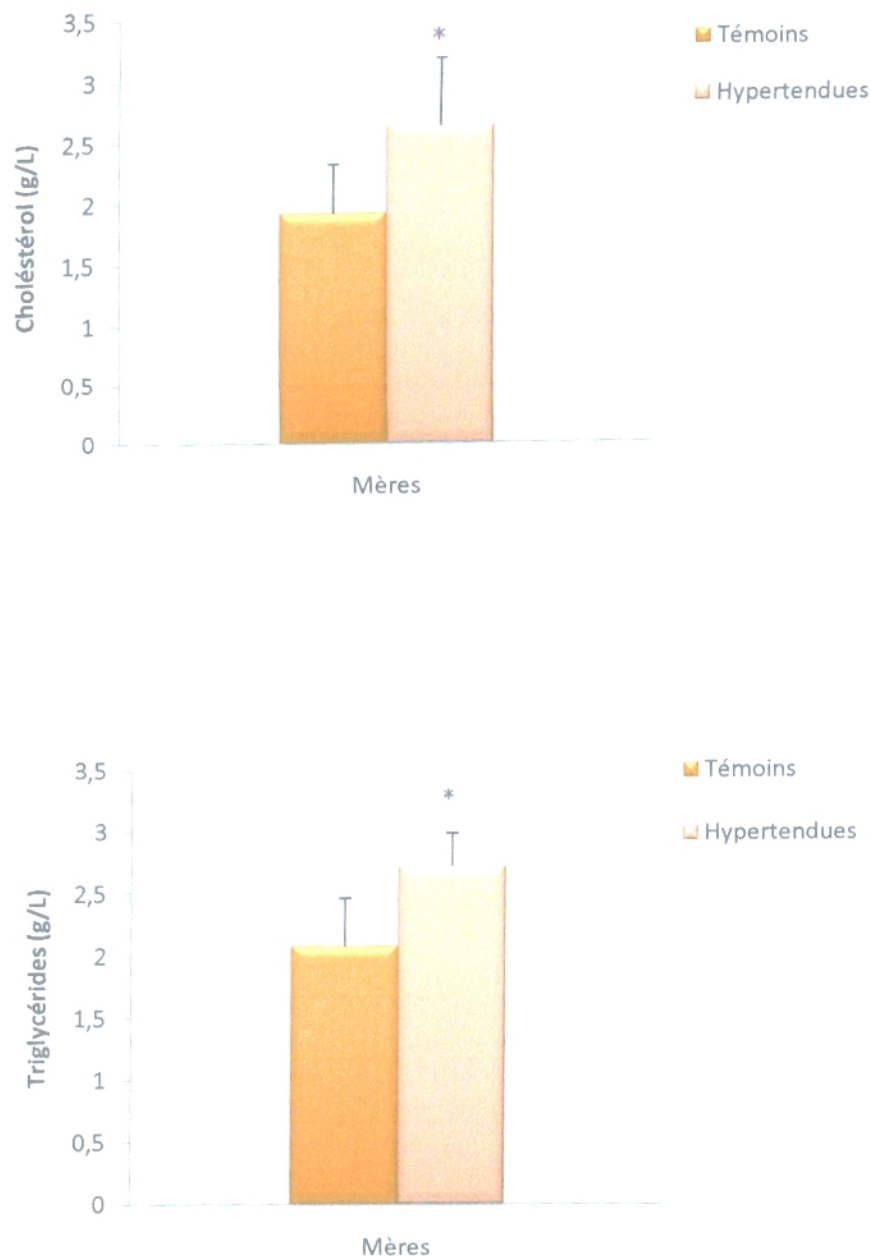


Figure 8. Teneurs plasmatiques en cholestérol total triglycérides chez les mères témoins et hypertendues.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. La comparaison des moyennes entre les femmes témoins et femmes hypertendues est effectuée par le test « t » de Student.

* $P < 0,05$; ** $P < 0,01$.

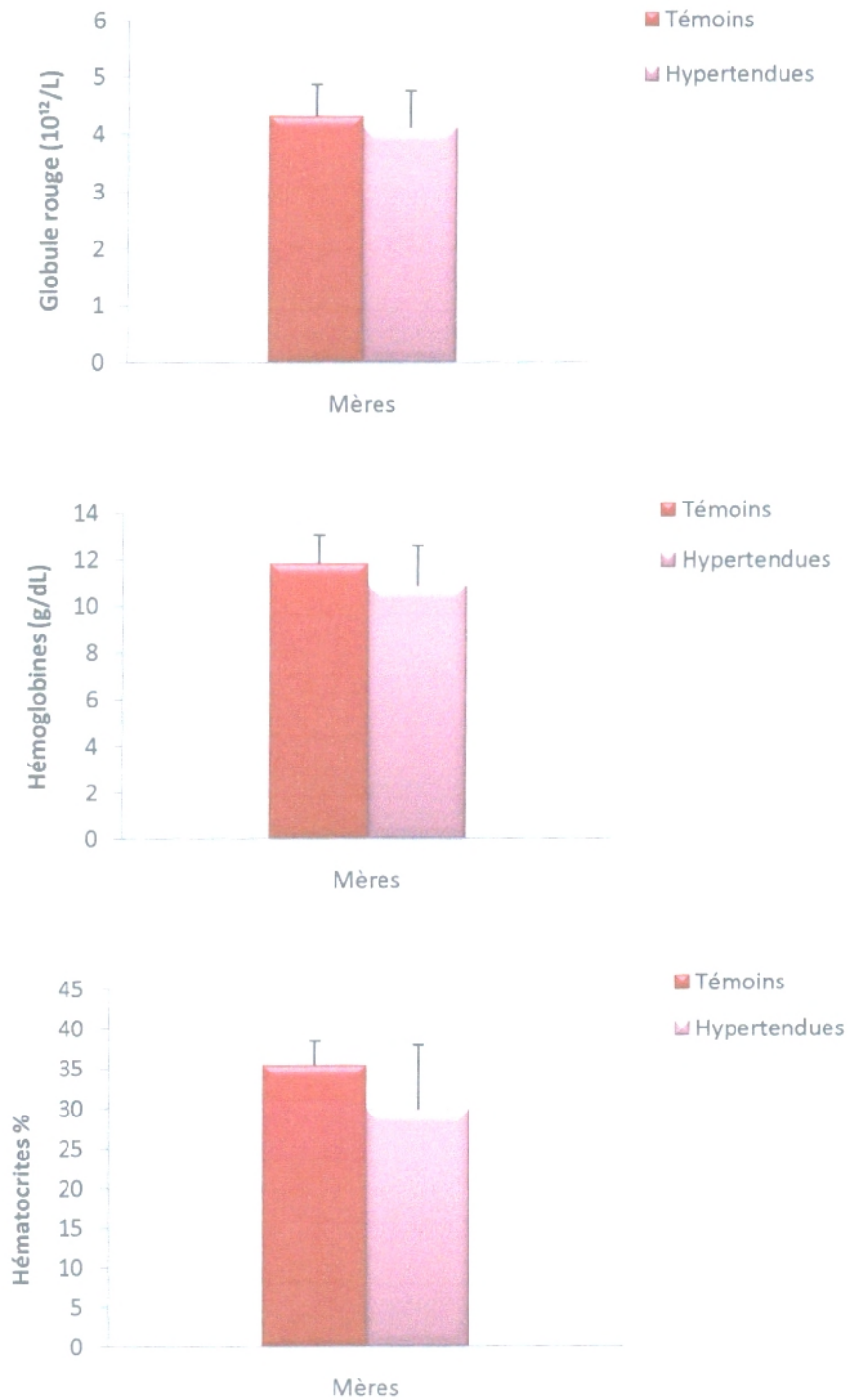


Figure 9. Numération érythrocytaires (globules rouges, hémoglobine, hématocrite) chez les mères témoins et hypertendues.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. La comparaison des moyennes entre les femmes témoins et femmes hypertendues est effectuée par le test « t » de Student.

*P<0,05 ; **P<0,01.

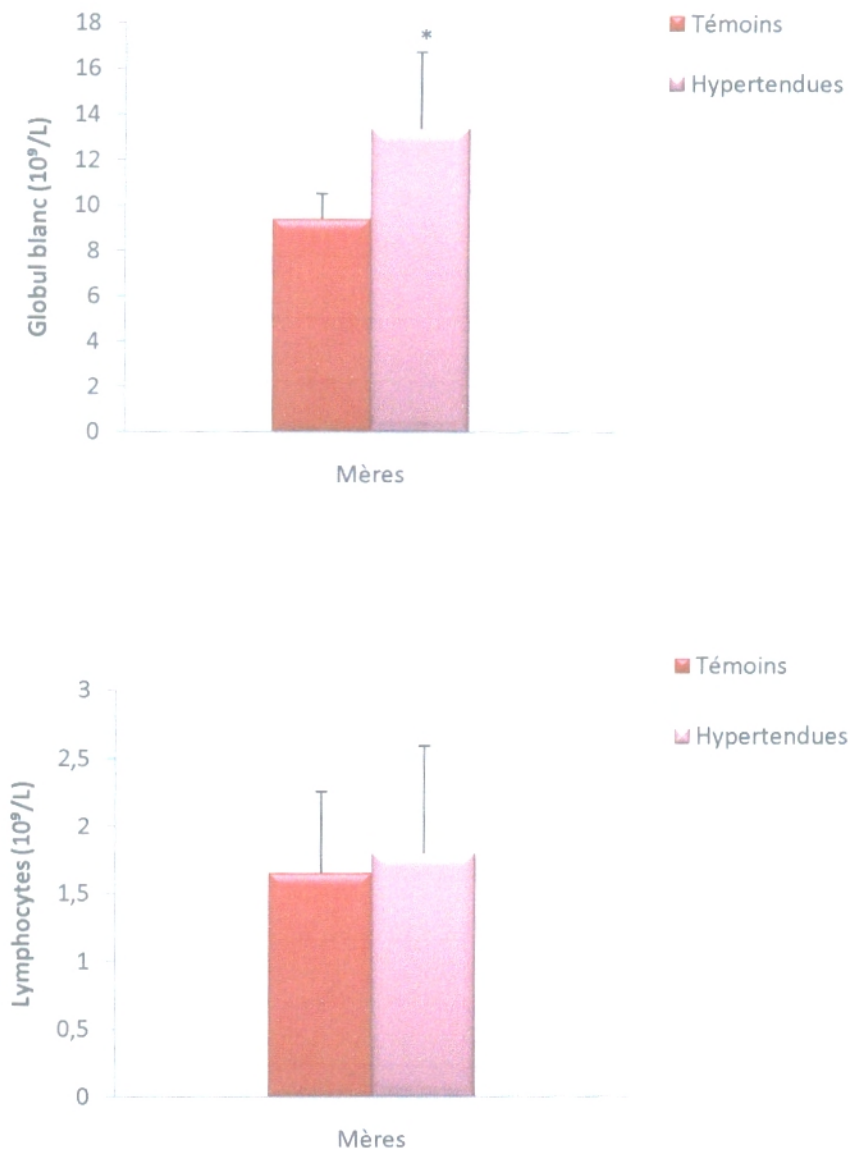


Figure 10. Numération leucocytaires (globule blanc, lymphocytes) chez les mères témoins et hypertendues.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. La comparaison des moyennes entre les femmes témoins et femmes hypertendues est effectuée par le test « t » de Student.

*P<0,05 ; **P<0,01.

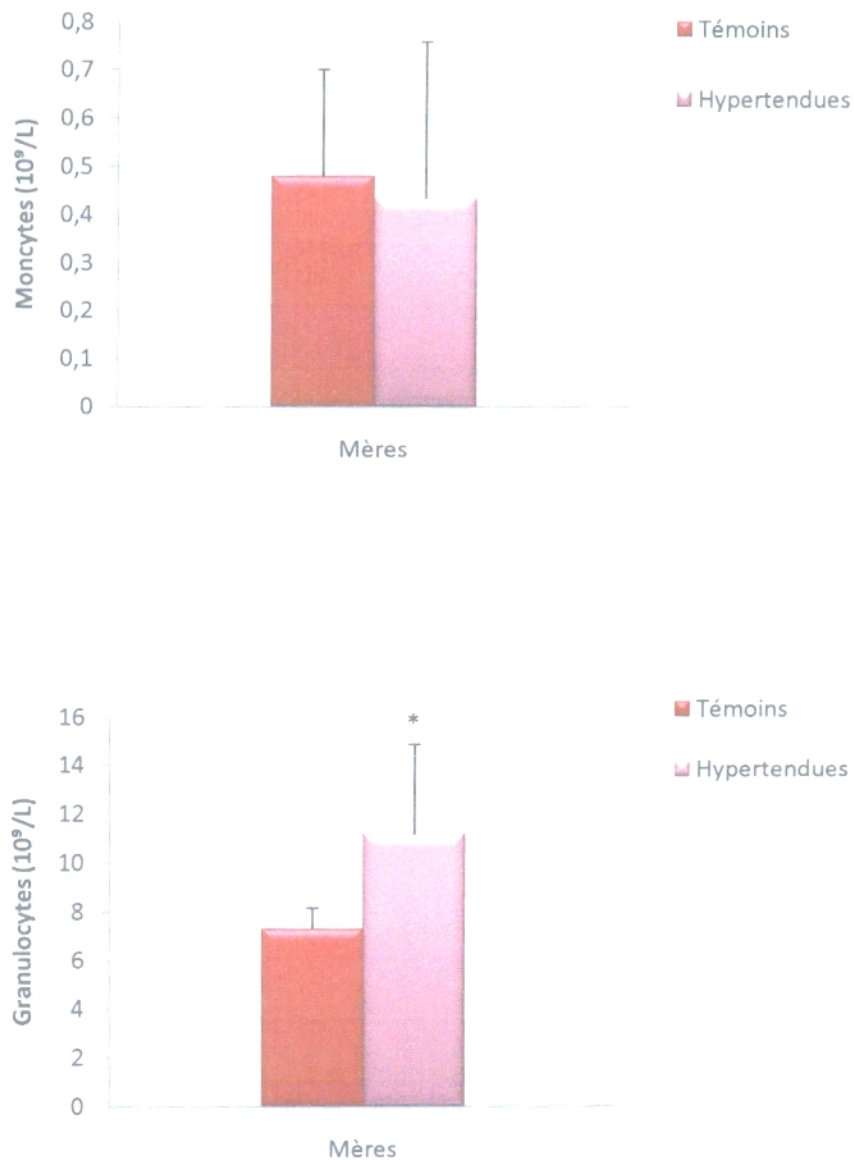


Figure 11. Numération leucocytaires (monocytes, granulocytes) chez les mères témoins et hypertendues.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. La comparaison des moyennes entre les femmes témoins et femmes hypertendues est effectuée par le test « t » de Student.

*P<0,05 ; **P<0,01.



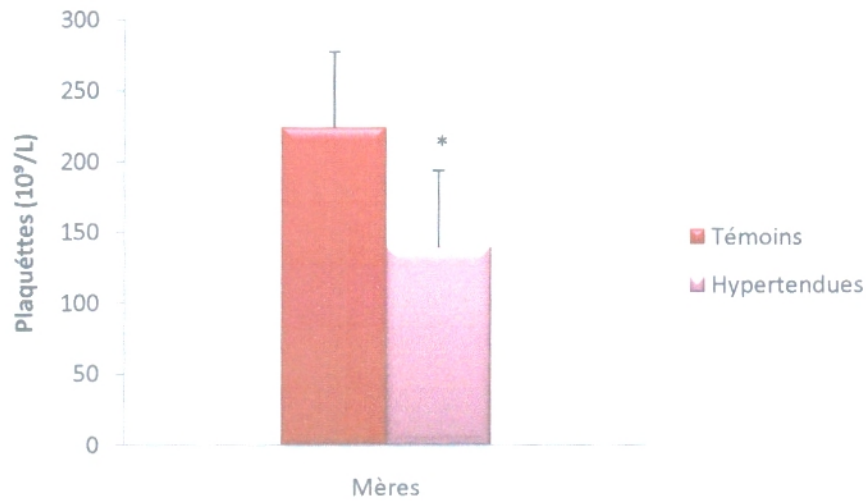


Figure 12. Numération plaquettaire chez les mères témoins et hypertendues

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. La comparaison des moyennes entre les femmes témoins et femmes hypertendues est effectuée par le test « t » de Student.

*P<0,05 ; **P<0,01.

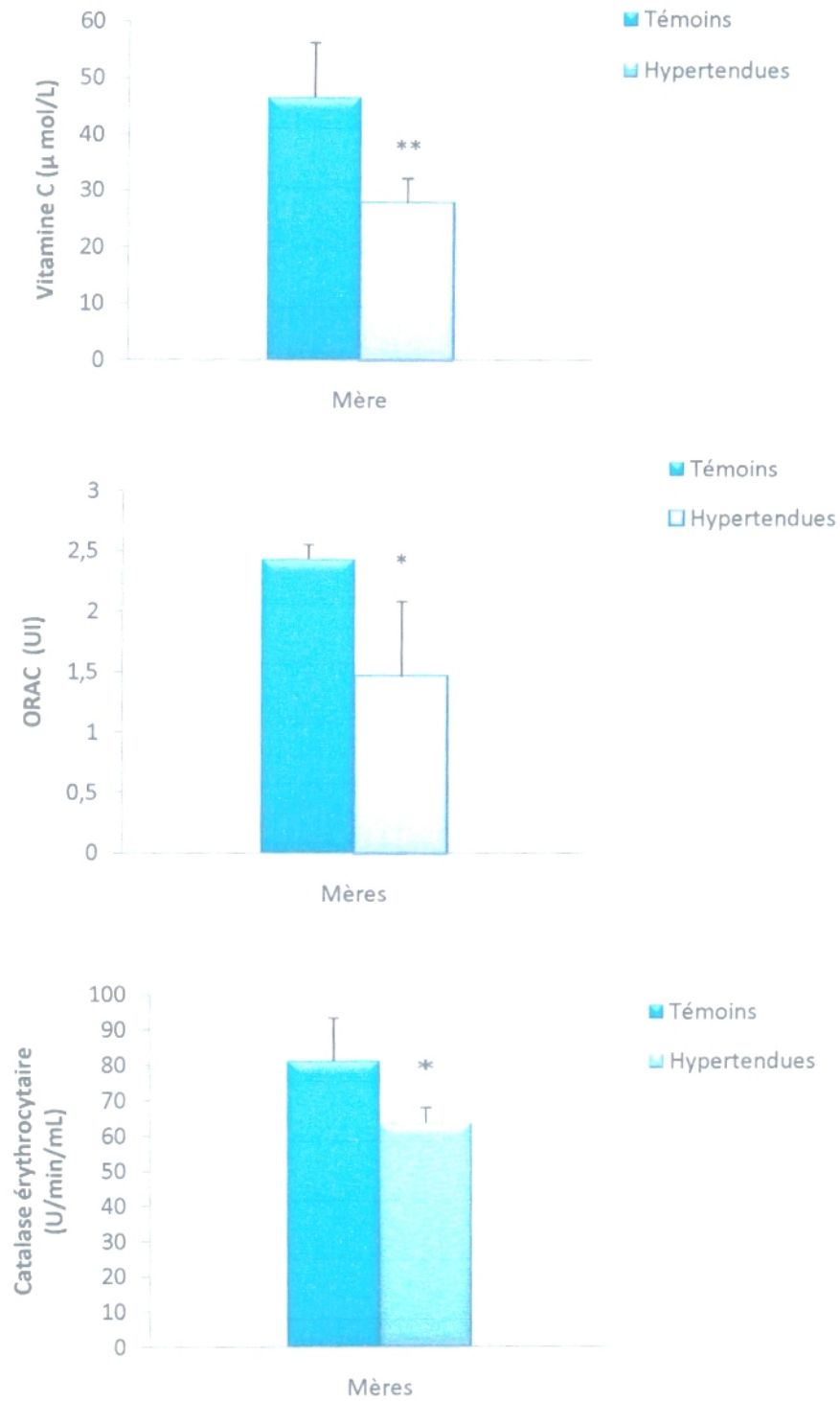


Figure 13 .Teneurs plasmatiques en vitamines C, le pouvoir antioxydant total (ORAC) et catalase érythrocytaire chez les mères témoins et hypertendues.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. La comparaison des moyennes entre les femmes témoins et femmes hypertendues est effectuée par le test « t » de Student.* $P < 0.05$;** $P < 0.01$;*** $P < 0.001$.

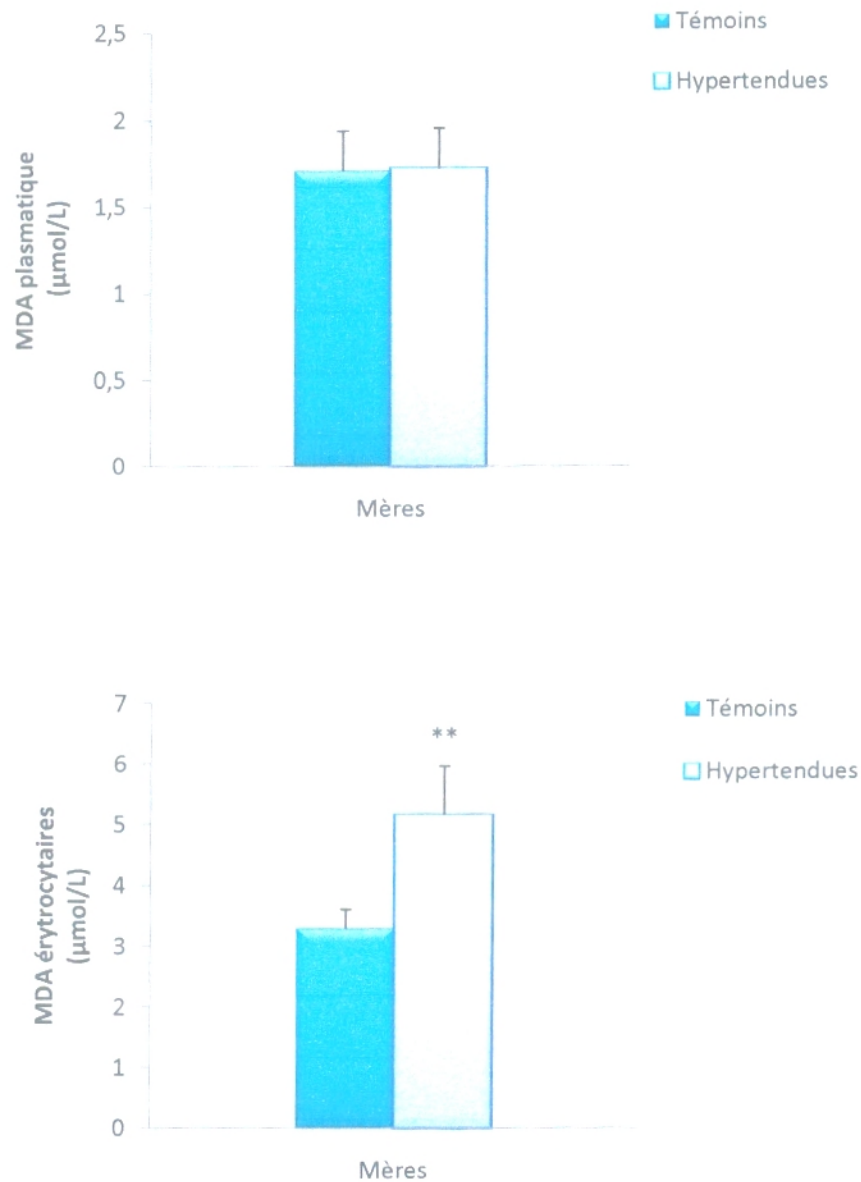


Figure 14 .Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en malondialdéhyde chez les mères témoins et hypertendues.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. La comparaison des moyennes entre les femmes témoins et femmes hypertendues est effectuée par le test « t » de Student.

* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$.

Discussion



Les pathologies hypertensives au cours de la grossesse souffrent d'un problème de définition. Plusieurs raisons peuvent être évoquées pour l'expliquer (BERKANE, 2010). Elle est définie par des valeurs supérieures ou égales à 140 mmHg pour la systolique ou 90 mmHg pour la diastolique, à plusieurs reprises (BEAUFILS, 2010). Son étiologie demeure inconnue à ce jour, mais sa physiopathologie impliquerait une perfusion sanguine abaissée de l'unité fœto-maternelle entraînant un stress oxydatif suivi d'une dysfonction de l'endothélium vasculaire maternel.

Notre travail vise à mettre en évidence les variations de quelques paramètres biochimiques, hématologiques, et du statut oxydant/antioxydant chez les femmes enceintes hypertendues comparées aux femmes témoins qui ne présentent aucune pathologie. La période dans le temps et le lieu des différents examens ont été rigoureusement les mêmes pour les patientes hypertendues et les témoins. L'effectif de l'échantillon est de 20 femmes pathologiques au troisième trimestre de gestation (36-40 semaines) comparé à 20 femmes témoins exemptes de toute pathologie. Les deux groupes des femmes enceintes, appartiennent à la même tranche d'âge et ont un indice de masse corporelle (IMC) similaire.

Tous les systèmes de l'organisme pendant la grossesse normale s'adaptent aux modifications pour assurer une croissance et un métabolisme adaptés aux fœtus et ses annexes (utérus, placenta, liquide amniotique). Le profil hormonal et métabolique évolue, les apports en énergie doivent assurer l'entretien de nouveaux tissus maternels et fœtaux et l'augmentation du métabolisme de base lié à l'accroissement de la masse tissulaire.

L'évaluation de quelques paramètres biochimiques chez la population des hypertendues comparés aux témoins, est le premier objectif de notre travail. Nous avons dosé l'urée, la créatinine, les triglycérides et le cholestérol total.

Concernant le profil lipidique, nos résultats montrent une hypertriglycémie et une hypercholestérolémie chez les mères hypertendues comparées aux mères témoins. Nos résultats concordent avec ceux obtenus par plusieurs auteurs (LOUKIDI et al., 2008 ; AUST et al., 1999; LEFEVRE et al., 1997). En effet, l'apparition de l'HTA au cours de la grossesse s'accompagne d'une altération du métabolisme des lipides, entraînant des troubles responsables de l'ischémie utéro-placentaire dans la pré-éclampsie, qui influencent négativement le bon déroulement de la grossesse (ZIAEI et al., 2006 ; CEKMEN et al., 2003; LEFEVRE et al., 1997). Les modifications lipidiques et lipoprotéiniques observées au cours

de la grossesse normale sont complexes. Une hyperlipidémie globale, Les concentrations en cholestérol total, triglycérides, LDL cholestérol, sont augmentées (MAZURKIEWICZ et al., 1994). Les modifications du bilan lipidique sont surtout significatives en fin de grossesse. La dyslipoprotéïnémie de la femme enceinte est proche de celle observée chez les femmes prenant des œstroprogestatifs. Elle est transitoire et se normalise après l'accouchement.

L'exploration de la fonction rénale chez les deux groupes a été effectuée par la mesure de l'urée et de la créatinine. Les teneurs obtenues montrent une augmentation très significative des taux plasmatiques en urée, et significative en créatinine chez les mères hypertendues comparées aux mères témoins. Ces résultats sont en accord avec ceux de WEISZ et al. (2005) qui ont montré que cette augmentation est due à des altérations de la filtration glomérulaire chez les patientes hypertendues notamment les pré-éclamptiques, ainsi avec ceux de PAULA et al. (2008) qui ont montré que les taux élevés en urée et en créatinine chez les femmes enceintes hypertendues étaient associés à une protéinurie et à une pression diastolique élevée. Les valeurs normales de ces composants azotés sont diminuées au cours de la grossesse (seuils respectifs de 350 $\mu\text{mol/L}$ pour l'uricémie et de 75 $\mu\text{mol/L}$ pour la créatininémie). Toute élévation au cours de la grossesse doit faire craindre l'existence d'une pathologie sous-jacente. L'élévation de la créatininémie peut correspondre à une altération de la fonction rénale traduisant le retentissement rénal de la pré-éclampsie (BRETTELLE et al., 2004).

La deuxième partie de notre travail, traite les modifications hématologiques associées à la pré-éclampsie :

On ne note aucune différence significative dans le taux de globules rouges et les valeurs d'hémoglobine et d'hématocrite chez les femmes enceinte hypertendues comparées à leur témoin. Cependant on remarque chez les deux groupes de femmes enceintes (témoins et hypertendues) une diminution du taux de globules rouges, de la valeur d'hématocrite et de la concentration d'hémoglobine. Nos résultats concordent avec ceux obtenus par (DE BENOIST, 2008), qui montre que la diminution de l'hématocrite et de la concentration d'hémoglobine justifiée par un phénomène d'hémodilution. Il s'agit donc de ne pas interpréter une telle modification physiologique comme un signe d'anémie chez une femme enceinte, ce qui justifie l'adoption d'un seuil différent pour la définition de l'anémie lors de la grossesse. En conséquence, le seuil d'anémie chez la femme enceinte est de 110 g/L durant le premier et le troisième trimestre et il est de 105 g/L durant le deuxième trimestre (JALLADES et al., 2010).

De plus, on note une hyperleucocytose à prédominance granulocytaire (leuconutrophilie) chez les deux groupes de femmes enceintes mais cette augmentation est significative chez les femmes enceintes hypertendues comparé à leurs témoins. Nos résultats sont en accord avec ceux de BRENNER, (2004) qui prouve que lors de la grossesse, il existe une hyperleucocytose et une neutrophilie physiologique dont les maximums surviennent entre la 30^{ème} et la 34^{ème} semaine. Par ailleurs, il n'existe pas de variation significative de la numération des autres leucocytes au cours de la grossesse, ainsi que les résultats de JALLADES, (2010) qui montrent que la numération des leucocytes est significativement augmentée chez les femmes présentant une pré-éclampsie sévère par rapport aux femmes enceintes menant une grossesse normale. Cette augmentation est principalement due à une augmentation des polynucléaires neutrophiles qui restent également élevés 48 h après l'accouchement dans le groupe des femmes en pré-éclampsie sévère (JALLADES, 2010).

La physiopathologie précise de la pré-éclampsie n'est pas encore parfaitement connue, mais il semble qu'un défaut de placentation des cellules trophoblastiques soit responsable d'une diminution de la perfusion sanguine et d'une hypoxie tissulaire. Une augmentation du stress oxydatif activerait alors les polynucléaires neutrophiles qui pourraient générer à leur tour des radicaux libres toxiques pour l'endothélium. L'hypertension artérielle, les dyslipidémies ou le diabète sont des facteurs de risques bien connus de toxémie gravidique (TSATSARIS et al., 2010).

On observe aussi une différence significative dans la numération plaquettaire qui est significativement diminuée chez les femmes enceintes hypertendues comparées à leurs témoins normaux. Cependant cette thrombopénie reste modérée et ne descend pas en dessous de 100 G/L sauf dans quelques cas de prééclampsie sévère. Nos résultats concordent avec ceux de (DUCLOY-BOUTHORS, 2010) qui montre que ces paramètres chez les PE modérées semblent similaires à l'état d'hyper-coagulabilité normale de fin de grossesse.

Une thrombopénie lors de la grossesse est définie par une numération plaquettaire inférieure à 150 G/L (MCDONAGH et al., 2001). Il faut savoir toutefois que la numération plaquettaire diminue approximativement de 10 % chez une femme enceinte lors de sa grossesse, mais sans variation significative au cours des différents trimestres. Ainsi, une femme dont la numération habituelle des plaquettes est située dans les limites inférieures de l'intervalle de référence peut se retrouver en thrombopénie lorsqu'elle est enceinte. On estime qu'environ 10 % des femmes à terme de leur grossesse présentent une thrombopénie inférieure à 150 G/L et que seulement

1 % environ présente une thrombopénie inférieure à 100 G/L (KAM et al., 2004). C'est la raison pour laquelle le seuil de définition d'une thrombopénie a pu être discuté, mais reste fixé à 150 G/L par précaution (GEORGE et al., 2000). En effet, toute thrombopénie au cours de la grossesse doit être considérée comme potentiellement pathologique et doit conduire à un contrôle de l'hémogramme, une analyse du frottis sanguin et un examen clinique avant d'envisager des explorations biologiques complémentaires. La découverte d'une thrombopénie au décours d'une grossesse n'est donc pas rare (JALLADES et al., 2010).

La grossesse normale se caractérise par un état d'hypercoagulabilité dont le rôle est de permettre l'arrêt de l'hémorragie lors de la délivrance (BRENNER et al., 2004 ; O'RIORDAN et HIGGINS, 2003 ; HELLGREN et al., 2003), tandis que l'état d'hypercoagulabilité excessive compensée est caractérisé par une activation endothéliale et plaquettaire et un excès de formation de thrombine, compensée par ses inhibiteurs physiologiques, dans une proportion significativement plus importante que dans la grossesse normale (DUCLOY-BOUTHORS et al., 2010).

Chez les femmes enceintes pré-éclamptiques, la thrombopénie est la plus fréquente des anomalies de l'hémostase décrites : 50 % des formes sévères et 15 % des pré-éclampsies non compliquées (Conférences d'experts SFAR. Paris : Elsevier ; 2000). Dans les pré-éclampsies sévères associées à des signes de souffrance fœtale et viscérale, la numération plaquettaire peut chuter profondément en moins de 24 heures ($< 20.109.L^{-1}$) en pré- ou en post-partum immédiat. Une anémie hémolytique intense s'associe alors aux signes de micro-ischémie viscérale, comme dans le HELLP syndrome. Une CIVD hémorragique avec consommation des facteurs de coagulation peut, plus rarement, compliquer ces pré-éclampsies sévères.

Enfin, nos résultats concordent avec ceux de REDMAN et al. (1999) et BRETTELLE et al. (2004), qui suggèrent que l'endothéliopathie de la PE peut être une partie d'une réaction inflammatoire intra vasculaire généralisée incluant l'activation leucocytaire, érythrocytaire, plaquettaire et des systèmes du complément et de la coagulation. REDMAN & SARGENT, (2003) caractérisent cet état inflammatoire comme un niveau excessif d'adaptation physiologique à la grossesse.

Notre travail porte également sur un concept important qui est le stress oxydatif, reconnu aujourd'hui comme la base moléculaire de toutes les pathologies. Le stress oxydatif s'installe quand il ya un déséquilibre entre la formation des espèces réactives d'oxygène (radicaux libres, peroxydes) et la capacité à neutraliser celle-ci (superoxyde dismutase (SOD), catalases,

glutathion peroxydase, vitamines antioxydants) (BURTON & JAUNIAUX, 2004 ; MYATT & CUI, 2004).

Physiologiquement, au cours d'une grossesse normale, des mécanismes de protection contre la production de radicaux libres et leur toxicité existent et augmentent au cours du temps afin de protéger le fœtus et son devenir (DEVIDAS & CONNAN, 2007). Pour cela, le stress oxydant reste difficile à mettre en évidence puisque l'augmentation des prooxydants est suivie d'une élévation des antioxydants de façon à garder l'équilibre. Cependant, chez les femmes enceintes ayant une hypertension gravidique, des modifications importantes de l'équilibre oxydant/antioxydant existent au cours de la grossesse. Il est donc très important d'évaluer le stress oxydatif par la mesure des marqueurs adaptés au phénomène pathologique à étudier.

Le stress oxydatif est associé à l'apparition de plusieurs pathologies (hypertension gravidique, diabète gestationnel, accouchement prématuré, ...). Seulement, les radicaux libres font partie intégrante du fonctionnement de l'organisme et jouent un rôle important, notamment pour la reproduction, la nidation de l'œuf fécondé et le développement de l'embryon (ROBLES et al., 2001). En effet, les phénomènes radicalaires sont impliqués dans la multiplication, la différenciation, la croissance et le fonctionnement des différents types de cellules. Ils jouent un rôle très important pendant la gestation. Mais, un déséquilibre entre la production des radicaux libres oxygénés et leur élimination (stress oxydant) peut conduire à l'altération de l'organisme de la mère et de l'embryon (ORHAN & ONDEROGLU, 2003). Des perturbations du système antioxydant ont été reportées dans le cas de la pré-éclampsie (BAYHAN et al., 2005).

Il est donc intéressant de connaître le statut oxydant/antioxydant au cours de la grossesse compliquée par la survenue d'une hypertension des mères et de leur comparer à leur témoins respectifs. A la lumière de ces données, nous contribuons à déterminer les marqueurs du statut oxydant (malondialdéhydes MDA, le pouvoir antioxydant total du plasma ORAC, catalase et vitamine C), au niveau du plasma et des érythrocytes chez les mères hypertendues et leurs témoins respectifs de la région de Tlemcen.

En effet nos résultats montrent que la capacité du plasma à absorber les radicaux libres représentant le pouvoir antioxydant total (ORAC) est diminuée de manière significative ainsi que les teneurs en vitamines C, chez les femmes hypertendues comparés à leurs témoins respectifs. Nos résultats vont dans le sens que ceux trouvés par KAUR et al. (2008) et par HUDSON et al. (2006) qui ont constaté une réduction des taux en vitamine C chez les

femmes enceintes hypertendues en raison d'une déficience en antioxydant. Ces résultats indiquent que le stress oxydatif est dû à l'hypertension gravidique, et que cette déficience est l'effet de la maladie et non pas le facteur causal (KAUR et al., 2008). Les essais concernant les antioxydants ont été colligés dans une méta-analyse réalisée en 2005 (RUMBOLD et al., 2006) qui a montré que les vitamines C et E sont bien tolérées chez les femmes enceintes et chez les enfants. Il était ainsi retrouvé une tendance à la réduction du risque de PE. Il semblait que l'apport de vitamine E et C soient efficace en améliorant le stress oxydatif (CHAPPELL et al., 2002), mais une récente études de ROBERTS et al. (2010) n'a pas montré de diminution du taux de pré-éclampsie avec la prise de vitamine C et E.

De plus, la réduction de l'ORAC est associée à l'augmentation du malondialdéhyde (MDA), au niveau plasmique et érythrocytaire chez les mères hypertendue, marquant ainsi l'existence d'un stress oxydatif intracellulaire et extracellulaire. En revanche, la peroxydation lipidique a été estimée par la mesure du malondialdéhydes. Dans notre travail, les teneurs en MDA plasmatique ne varient pas entre les deux populations de mères enceintes, mais les teneurs en MDA érythrocytaire sont augmentées chez les mères hypertendues comparés à leurs témoins confirmant ainsi l'existence d'un stress oxydatif intracellulaires. Nos résultats sont en accord avec ceux de (KRISHNA MOHAN & VENTARMANA, 2007 ; ATAMER et al., 2005 et HUBEL et al., 1996) ont montré une augmentation du MDA plasmatique corrélée aux triglycérides plasmatiques, en relation avec l'importance de l'hypertension artérielle gravidique. DAVIDGE et al. (1992) montrent que le MDA plasmatique se normalise après l'accouchement, et que cette normalisation est synchronique de la diminution des triglycérides.

Les antioxydants sont des molécules essentielles au métabolisme cellulaire. Ils font appel à des enzymes cellulaires et extracellulaires comme la glutathion réductase, la superoxyde dismutase, des catalases et des capteurs de radicaux libres. La vitamine C est un capteur de radicaux libres d'origine alimentaire qui agit en phase liquide, tandis que la vitamine E, également d'origine alimentaire, agit in vivo en empêchant la formation de peroxydes lipidiques (DERUELLE et al., 2010) .

Nos résultats indiquent que l'activité de l'enzyme antioxydants érythrocytaire catalase (CAT) est significativement diminuée chez les mères hypertendues. En effet elle est en accords avec ceux de KUMAR et DAS (2000) qui montrent que les femmes pré-éclamptiques présentent des taux élevés en lipides peroxydés suivis d'une diminution de l'activité de la catalase (KAUR et al., 2008).



La prévention de la pré-éclampsie serait un grand pas avant la pratique obstétricale et les soins néonataux. L'étiologie exacte n'étant pas encore connue, une prévention primaire n'est pas encore disponible, la prévention secondaire actuelle (aspirine) n'a pas encore montré son efficacité (DEKKER & SIBAI, 2001) en particulier lorsque les apports nutritionnels de la patiente sont insuffisants. Les données actuelles sont insuffisantes pour recommander les traitements antioxydants. L'aspirine a une efficacité dans la prévention de la PE avec diminution du risque de survenue de PE d'environ 10 %. Le traitement doit être débuté entre 12 et 14 SA (DERUELLE et al., 2010).

En conclusion, le stress oxydatif se caractérise par un déséquilibre entre les pro-oxydants (radicaux libres, peroxydes) et les antioxydants (catalases, glutathion peroxydase, vitamines antioxydantes). Ce déséquilibre pourrait contribuer significativement à la dysfonction endothéliale rencontrée dans la PE, où les facteurs vasoconstricteurs (thromboxane, endothéline) surpassent ceux vasodilatateurs (protacyclines, oxyde nitrique) et mènent à l'hypertension.

Conclusion

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

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

Ainsi, les résultats présentés dans notre mémoire de master, ont mis en relief un ensemble de modifications métaboliques, hématologiques ainsi que des modifications dans le statut oxydant/antioxydant associé à l'hypertension au cours de grossesse, où on a noté une uricémie, créatininémie, hypertriglycémie et une hypercholestérolémie chez les mères hypertendues comparées aux mères témoins. De plus une hyperleucocytose à prédominance granulocytaire et une diminution des plaquettes est notée chez les femmes enceintes hypertendues. La pré-éclampsie modérées semblent similaires à l'état d'hyper-coagulabilité normale de fin de grossesse, qui caractérise un état inflammatoire comme un niveau excessif d'adaptation physiologique à la grossesse.

Nos résultats concernent aussi le statut oxydant antioxydant, montrant que la capacité du plasma à absorber les radicaux libres représentant le pouvoir antioxydant total (ORAC) est diminuée ainsi que les teneurs en vitamines C, chez les femmes enceintes hypertendues, cette réduction de l'ORAC est associée à l'augmentation du malondialdéhyde (MDA) au niveau érythrocytaire ainsi qu'à une diminution de l'activité de l'enzyme antioxydants érythrocytaire catalase.

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

Références bibliographiques

1. **ADEMUYIWA O, ODUSOGA O, ADEBAWO O, UGBAJA R (2007).** Endogenous antioxidant defences in plasma and erythrocytes of pregnant women during different trimesters of pregnancy .Acta Obstet Gynecol Scand : 1-6.
2. **AEBI H (1974).** Catalase. In methods of enzymatic analysis. 2 nd E G Bergmeyer Verlag chimie Gmmbb Weinheim. 2:673-684.
3. **AHN Y, PARK H, PARK B, LEE H (2007).** Prenatal vitamin C status is associated with placental apoptosis in normal-term human pregnancies .Placenta 28(1) :31-38.
4. **ATAMER Y, KOCYIGIT Y, YOKUS B, ATAMER A, CEYLAN ERDEN A (2005).** Lipid peroxydation, antioxydant defense,status of trace metals and leptin levels in preeclampsia Eur J Obst Gynecol Repr Bio.119 :60-66.
5. **AUROSSEAU B, DURAND D, GRUFFAT D (2004).** Controle des phénomènes oxydatifs pendant la gestation chez les monogastriques et les ruminants.INRA Prod Anim. 17 :339-354.
6. **AUST N, TRIPATHY C, MALIK S, SHAN P, LAKSHMY R, TRIPATHY D (1999).** Serum insulin and lipid profile in normal pregnant and pregnancy-induced hypertensive women from North India. Obstet gynaecol.39(3) :321-323.
7. **BAYHAN G, KOCYIGIT Y, ATAMER A ATAMER Y, AKKUS Z (2005).** Potential therogetic roles of lipids, lipoprotein (a) and lipid peroxidation in preeclampsia. Hypertension.21 :1-6.
8. **BEAUFILS M (2011).** Pré-éclampsie et risque cardiovasculaire ultérieur. La Revue de médecine interne xxx. REVMED-4144; No. of Pages5.
9. **BEAUFILS M (2010).** Hypertensions de la grossesse. Néphrologie & Thérapeutique.Volume 6, Issue 3, Pages 200-214.
10. **BERKANE N (2010).** Définitions et conséquences des hypertensions artérielles de la grossesse. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation Volume 29, Issue 3, Pages e1-e6.
11. **BOYER-NEUMANN C (2005).**Hémostase et grossesse.EMC-HématologieVolume 2, Issue 2, Pages 132-143.
12. **BRENNER B (2004).** Haemostatic changes in pregnancy, Thromb Res 114, pp. 409-414.
13. **BRETELLE F, SABATIER F, SHOJAI R, AGOSTINI A, DIGNAT-GEORGE F AND BLANC B ET AL (2004).** Avancées dans la physiopathologie de la pré-éclampsie : place de la réponse inflammatoire, Gynecol Obstet Fertil 32, pp. 482-489.

14. **BROSENS J, PIJNENBORG R AND BROSENS I (2002)**. The myometrial junctional zone spiral arteries in normal and abnormal pregnancies: A review of the literature, *Am J Obstet Gynecol* 187, pp. 1416–1423.
15. **BURGER H, CRANE J, FARINE D (2002)**. Dépistage du diabète sucré gestationnel. Directives cliniques de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada, no 121.
16. **BURTON GJ & JAUNIAUX E (2004)**. Placental oxidative stress :from miscarriage to preeclampsia. *J Soc Gynecol Investig.* 11 :342-352.
17. **CAO G, ALESSIO HM, CULTER RG (1993)**. Oxygen-radical absorbance capacity assay for antioxydants. *Free radic Biol Med.* 14 :303-311.
18. **CEKMEN M, ERBAGCI A, BALAT A, DUMAN C, MARAL H, ERGEN K, OZDEM M, BALAT O, KUSKAY S (2003)**. Plasma lipid and lipoprotein concentrations in pregnancy induced hypertension. *Clin Biochem.*36 :575-578.
19. **CHAPPELL LC, SEED PT (2002)**. Vitamin C and E supplementation in women at risk of preeclampsia is associated with changes in indices of oxidative stress and placental function. *Am J Obstet Gynecol.* 187 :777-784.
20. **CHESLEY LC (1999)**. Hypertensive Disorders in Pregnancy 2nd edition. In: Lindheimer, ed, 453-475.
21. **CLIVAZ MARIOTTI L, SAUDAN P, LANDAU CAHANA R, PECHERE-BERTSCHI A (2007)**. Hypertension chez la femme enceinte, *Revue Médicale Suisse* N° 124.
22. **CONFERENCES D'EXPERTS SFAR. PARIS : ELSEVIER ; 2000**. Hémostase et pré-éclampsie. In : Réanimation des formes graves de la prééclampsie.
23. **COLLANGE O, LAUNOY A, KOPF-POTTECHER A, DIETEMANN J-L, POTTECHER T (2010)**. Éclampsie. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation.* Volume 29, Issue 4, Pages e75-e82.
24. **COURDEROT-MASUYER C, LAHET JJ, VERGES B, BRUN JM, ROCHETT L (2000)**. Ascorbyl free radical release in diabetic patients. *Cell Mol Biol.* 46 :1397-1401.
25. **DAVIDGE ST, HUBEL CA, BRAYDEN RD, CAPELESS EC, MCLAUGHLIN MK (1992)**. Sera antioxydant activity in uncomplicated and preeclamptic pregnancies. *Obstet Gynecol ;* 79 : 897-901.
26. **DAVIS D.G AND BROWN P.M (2001)**. Re: glyceryl trinitrate (GTN) patches are unsuitable in hypertensive pregnancy, *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 41, p. 474.

27. **DE BENOIST B (2008)**, McLean E, Egli I and Cogswell M, Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005 : WHO global database on anaemia, World Health Organization.
28. **DEKKER GA, SIBAI BM (2001)**. Etiology and pathogenesis of preeclampsia:current concepts.179:1359-1375.
29. **DERUELLE P, GIRARD J-M, COUTTY N, AND . SUBTIL D (2010)**. Prévention de la prééclampsie. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation. Volume 29, Issue 3, Pages e31-e35.
30. **DEVIDAS A, CONNAN L (2007)**. Anémie et grossesse. Session du réseau Maternip. P6/11.
31. **DEVIRIM E, TARHAN I, ERGUDER IB, DURAK I (2006)**. Oxydant/antioxydant statut of placenta, blood, and cord Blood samples from pregnant women supplemented with iron .J Sos Gynecol Investig. 13 :502-505.
32. **DROGE W (2002)** .Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* 82, 47-95.
33. **DUCLOY-BOUTHORS A-S (2010)**. Hémostase et prééclampsie. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation . Volume 29, Issue 5, Pages e121-e134.
34. **EREMINA V, SOOD M, HAIGH J, NAGY A, LAJOIE G AND FERRARA N ET AL (2003)**. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases, *J Clin Invest* 111 , pp. 707–716.
35. **EVANS JL, GOLDFINE ID, MADDUX BA AND GRODSKY GM (2002)**. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocr Rev* 23, 599-622.
36. **FAVIER A (2006)**. Stress oxydant et pathologies humaines. Annales Pharmaceutiques Françaises. Vol 64, N° 6.pp. 390-396.
37. **FAVIER A (2003)**. Le stress oxydant. Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. N°269-270.
38. **FEDERICI L, SERRAJ K, MALOISEL F, ANDRES E (2008)**. Thrombopénie et grossesse : du diagnostic étiologique à la prise en charge thérapeutique. *La Presse Médicale*. Volume 37, Issue 9, Pages 1299-1307.
39. **FRANCOUAL J, CLAISE C, TAÏEB J, LINDENBAUM A (1996)**. Monoxyde d'azote et grossesse. *Sang Thrombose Vaisseaux*. Volume 8, Numéro 2, 89-95.
40. **GARREL C, CEBALLOS-PICOT I, GERMAIN G, AND AL-GUBORY KH (2007)**. Oxidative stressinducible antioxidant adaptive response during prostaglandin F2alpha-induced luteal cell death in vivo. *Free radical research* 41, 251-9.

41. **GARZETTI GG, TRANQUILLI AL, CUGINI AM, MAZZANTI L, CESTER N, ROMAMINI C(1993)**. Altered lipid composition, increased lipid peroxidation, and altered fluidity of the membrane as evidence of platelet damage in preeclampsia. *Obstet Gynecol* ; 81 : 337-40.
42. **GAUDEBOUT N, LANTELME P, AUDRA P (2010)**. Hypertension artérielle préexistante et grossesse. *Le Praticien en Anesthésie Réanimation*. Volume 14, Issue 3, Pages 151-157.
43. **GEORGE JN(2000)**. Platelets. *Lancet*; 355 : 1531-9 .
44. **GHIGLIONE S, POTTECHER J, TSATSARIS V, MIGNON A (2007)**. Prééclampsie et éclampsie : données actuelles. *Congrès national d'anesthésie et de réanimation. Conférences d'actualisation*, p. 205-215.
45. **GRANGER JP, ALEXANDER BT ET AL (2002)**. Pathophysiology of preeclampsia: linking placental ischemia/hypoxia with microvascular dysfunction. *Microcirculation* ; 9(3):147-60.
46. **HADDAD B, SIBAÏ B (1999)**. Chronic hypertension in pregnancy .*Ann Med*.31 :246-252.
47. **HELLGREN M (2003)**. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium, *Semin Thromb Hemost* 29 (2003), pp. 125–130.
48. **HAS (Haute autorité de santé) (2007)**. Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées .*Recommandations professionnelles* .23-25,7-79.
49. **HUBEL CA, MCLAUGHLIN MK, EVANS RW, HAUTH BA, SIMS CJ, ROBERTS JM(1996)**. Fasting serum triglycerides, free fatty acids, and malondialdehyde are increased in preeclampsia, are positively correlated, and decrease within 48 hours post partum. *Am J Obstet Gynecol* ; 174 : 975-82.
50. **HUDSON E, HENDRIKS J, RAIJMAKERS M, STEEGERS-THEUNISSEN R, GROENEN P, PETERS W, STEEGERS P (2006)**. A Longitudinal study of antioxidant statut in pregnant women with preeclampsia. *Scand Acta Gynecol Obstet*.85 :148-155.
51. **JACOTA SK, DANI HM (1982)**. A new colorimetric technique for estimation of vitamine C using folin phenol reagent. *Analytical Biochemistry*. 127:178-182.
52. **JALLADES L, DUPUIS O, AND MAGAUD J-P (2010)**. Hémogramme et grossesse.*Revue Francophone des Laboratoires*. Volume 2010, Issue 421, Pages 33-42.

53. **JILL, FU R AND MITCHELL EW (1992)**. Glutathione and antioxidant enzymes in skeletal muscle: effects of fiber type and exercise intensity. *J Appl Physiol* 73, 1854-1859.
54. **KADYROV M, KINGDOM JC AND HUPPERTZ B(2006)**. Divergent trophoblast invasion and apoptosis in placental bed spiral arteries from pregnancies complicated by maternal anemia and early-onset preeclampsia/intrauterine growth restriction, *Am J Obstet Gynecol* 194 , pp. 557–563.
55. **KAUR G, MISHRA S, SEHGAL A, PRASAD R (2008)**. Alterations in lipid peroxydation and antioxidant status in pregnancy with preeclampsia. *Mol Cell Biochem.*313 :37-44.
56. **KHALIL RA AND GRANGER JP (2002)**. Vascular mechanisms of increased arterial pressure in preeclampsia: lessons from animal models, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 283, pp. R29–45.
57. **KHAN, WOJDYLA D, SAY L, GULMEZOGLU A (2006)**.WHO analysis of cause maternal death. A systematic review. *Lancet.* 367 :1066-1074.
58. **KRISHNA MOHAN S & VENTARMANA G (2007)**. Status of lipid peroxydation, glutathione, ascorbic acid, vitamin E and antioxydant enzymes in patients with pregnancyinduced hypertension. *J Pharmacol Physiol indiennes.*51 :284-288.
59. **KUMAR CA, DAS UN (2000)**. Lipid peroxides, antioxidants and nitric oxide in patients with preeclampsia and essential hypertension. *Med Sci Monit.*6 :901-7.
60. **LANDAU R, IRION O (2005)**. Données récentes sur la physiopathogénie de la pré-éclampsie et recommandations pour la prise en charge, *Revue Médicale Suisse* N° 4 .
61. **LEBANE D, AIT OUYAHIA B, VERT P, BREART G (2006)**. Programme National Périnatalité, Programme triennal 2006-2009.Ministère de la santé de la population et de la réforme hospitalière, Alger.
62. **LEFEVRE G, BERKANE N, UZAN S, ETIENNE J (1997)**. Prééclampsie et radicaux libres oxygénés. *Annales de Biologie Clinique.* Volume 55, Numéro 5, 443-50.
63. **LEES C, VALENSISE H, BLACK R, HARRINGTON K, BYIERS S AND ROMANINI C (1998)**. The efficacy and fetal-maternal cardiovascular effects of transdermal glyceryl trinitrate in the prophylaxis of pre-eclampsia and its complications: a randomized double-blind placebo-controlled trial, *Ultrasound Obstet Gynecol* 12, pp. 334–338.

64. **LEVINE RJ, MAYNARD SE, QIAN C, LIM K.H, ENGLAND LJ AND YU KF ET AL(2004)**. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia, *N Engl J Med* 350 , pp. 672–683.
65. **LINDHEIMER MD, UMANS JG (2006)**. Explaining and predicting preeclampsia. *N Engl J Med* ;355 : 1056-8.
66. **LOUKIDI-BOUCHENAK B, LAMRI-SENHADJI MY, MERZOUK H, MERZOUK S, BELARBI B, PROST J, BOUCHENAK M (2008)**. Serum lecithin :cholesterol acyltransferase activity,HDL2 AND HDL3 composition in hypertensive mothers and their small for gestational age newborns.*Eur J Pediatr*.167 :525-532.
67. **LUTTUN A AND CARMELIET P(2003)**. Soluble VEGF receptor Flt1: the elusive preeclampsia factor discovered?, *J Clin Invest* 111, pp. 600–602.
68. **LYALL F, GREER IA, BOSWELL F, MACARA LM, WALKER JJ, KINGDOM JC(1994)**. The cell adhesion molecule Vcam-1 is selectively elevated in pre-eclampsia : does this indicate the mechanism of neutrophil activation ? *Br J Obstet Gynaecol* ; 101 : 485-7.
69. **MANCIA G, DE BACKER G, DOMINICZAC A(2007)**.Guidelines for the management of arterial hypertension .The task force for the management ofthe arterial hypertension of the European society of hypertension(ESH) and of the European society of cardiology (ESC).25 :1105-1187.
70. **MASSE J, GIGUERE Y, ET A L(2003)**. Pathophysiology and maternal biologic markers of preeclampsia. *Endocrine*;19(1):113-25.
71. **MATES JM, PEREZ-GOMEZ C AND NUNEZ DE CASTRO I (1999)**. Antioxidant enzymes and human diseases. *Clin Biochem* 32, 595-603.
72. **MAZURKIEWICZ JC, WATTS GF, SLAVIN BM, LOWRY C, KOUKKOU E (1994)**. Serum lipids,lipoproteins and alipoprotéins in gregnant non-diabetic patients. *J Clin Pathol*.47 :728-731.
73. **MCDONAGH RJ, RAY JC, BURROWS R, BURROWS EA AND VERMEULEN MJ (2001)**. Platelet count may predict abnormal bleeding time among pregnant women with hypertension and preeclampsia, *Can J Anesth* 48, pp. 563–569.
74. **MEHER S AND DULEY L (2007)**. Nitric oxide for preventing pre-eclampsia and its complications, *Cochrane Database Syst Rev* 2, p. CD006490.
75. **MEZIANI F , TESSE A, ASFAR P, SCHNEIDER F, ANDRIANTSITOHAINA R, FOURNIE A , GAIRARD A (2007)**. De la toxémie gravidique à l'éclampsie : physiopathologie. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. Volume 16, Issue 5, Pages 380-385.



76. **MOULIN B, HERTIG A., RONDEAU E (2010).** Rein et prééclampsie. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. Volume 29, Issue 4, , Pages e83-e90 .
77. **MOUNIER-VEHIER C, DUQUENOY S (2005).** Conduite à tenir devant une hypertension artérielle chez une femme enceinte. *MT Cardio*. Volume 1, Numéro 1, 65-73.
78. **MOUNIER-VEHIER C, DELSART P (2009).** Hypertension artérielle de la grossesse : une situation à risque cardiovasculaire. *La Presse Médicale*. Volume 38, Issue 4, Pages 600-608.
79. **NOUROOZ-ZADEH J, LING KLE, WOLFF SP (1996).** Low density lipoprotein is the major carrier of lipid hydroperoxydes in plasma. *Biochem J*. 313 :781-786.
80. **MYATT L, KOSENJANS W, ET AL(2000).** Oxidative stress causes vascular dysfunction in the placenta. *J Matern Fetal Med* ; 9(1):79-82.
81. **MYATT L & CUI X (2004).** Oxidative stress in the placenta. *Histochem Cell Biol*. 122 :369-382.
82. **NOMURA K, IMAI H, KOUMURA T, KOBAYASHI T AND NAKAGAWA Y (2000).** Mitochondrial phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase inhibits the release of cytochrome c from mitochondria by suppressing the peroxidation of cardiolipin in hypoglycaemia-induced apoptosis. *Biochem J* 351, 183-193.
83. **NOUROOZ- ZADEH J, LING KLE, WOLFF SP (1996).** Low density lipoprotein is the major carrier of lipid hydroperoxydes in plasma. *Biochem J*. 313:781-786.
84. **OKADO-MATSUMOTO A AND FRIDOVICH I (2001).** Subcellular distribution of superoxide dismutases (SOD) in rat liver: Cu,Zn-SOD in mitochondria. *J Biol Chem* 276, 38388-38393.
85. **ORHAN H, ONDEROGLU L (2003).** Circulating biomarkers of oxidative stress in complicated pregnancies .*Arch Gynecol Obstet* .267 :189-195.
86. **O'RIORDAN MN AND HIGGINS JR (2003).** Haemostasis in normal and abnormal pregnancy, *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 17, pp. 385–396.
87. **PACKER L, TRITSCHLER HJ AND WESSEL K (1997)** .Neuroprotection by the metabolic antioxidant alpha-lipoic acid. *Free Radic Biol Med* 22, 359-378.
88. **PARUK F, MOODLEY J (2000).** Maternal and neonatal outcome in early- and late-onset preeclampsia. *Semin Neonatol* ; 5(3):197-207.
89. **PAULA G, COSTABE D, POLI-DE-CE FIGUEIREDO, ANTONELLO IC (2008).** L'acide urique peut-il fournir des informations sur l'état de la mère et pronostic fœtal chez les femmes enceintes souffrant d'hypertens. *27* :413-420.

90. **PERKINS A (2006)**. Endogenous anti-oxidants in pregnancy and preeclampsia. *Obstet Gynaecol.* 46 :77-83.
91. **PICCIOLO C, RONCAGLIA N, NERI I, PASTA F, ARREGHINI A AND FACCHINETTI F (2000)**. Nitric oxide in the prevention of pre-eclampsia, *Prenat Neonatal Med* 5, pp. 212–215.
92. **PINCEMAIL J (2004)**. Comment évaluer votre état de stress oxydant? *J Santé.* P. 2-4.
93. **POWERS SK AND LENNON SL (1999)**. Analysis of cellular responses to free radicals: focus on exercise and skeletal muscle. *Proc Nutr Soc* 58, 1025-1033.
94. **REDMAN C.W.G, SACHS G.P AND SARGENT I.L(1999)**. Preeclampsia: An excessive maternal inflammatory response to pregnancy, *Am J Obstet Gynecol* 180 , pp. 499–506.
95. **REDMAN C.W.G AND SARGENT I.L(2003)**. Pre-eclampsia, the placenta and the maternal systemic inflammatory response - A review, *Placenta* 24S , pp. S21–S27.
96. **RIGOURD V (2008)**. La pré-éclampsie. *Médecine/Science* .Volume 24 , n° 12.
97. **ROBERTS JM, MYATT L, SPONG C (2010)**. Vitamins C and E to prevent complications of pregnancy-associated hypertension. *N Engl J Med.*362 :1282-91.
98. **ROBLES R, PALOMINIO N, POBLES A (2001)**. Oxidative stress in the neonate. *Early Human Development.*65 :75-81.
99. **RUMBOLD AR, CRWITHER CA, HASLAM RR, DEKKER GA, ROBINSON JS (2006)**. Vitamins C and E and the risks of preeclampsia and perinatal complication. *N Engl J Med,* 354 :1796-1806.
100. **SENTMAN ML, GRANSTROM M, JAKOBSON H, REAUME A, BASU S AND MARKLUND SL (2006)** .Phenotypes of mice lacking extracellular superoxide dismutase and copper- and zinc-containing superoxide dismutase. *J Biol Chem* 281, 6904-6909.
101. **SIBAI B, DEKKER G KUPFERMINE M(2005)**. Pré-éclampsia.*Lancet.* 365 :785-799.
102. **SIMONIAN NA, AND COYLE JT (1996)**. Oxidative stress in neurodegenerative diseases.*Annual review of pharmacology and toxicology* 36, 83-106.
103. **STEWART DJ, MONGE JC(1993)**. Hyperlipidemia and endothelial dysfunction. *Curr Opin Lipidol* ; 4 : 319-24.
104. **ST-LOUIS J, BROCHU M (2007)**.Le paradoxe cardiovasculaire de la grossesse. *médecine/sciences.* n° 11, vol. ; 23 : 944-9.

105. **SULTAN C, PRIOLET G, BEUZARD Y, ROSA R, JOSSO F (1978).** Techniques en hématologie. hémogramme page 18.
106. **STURTZ LA, DIEKERT K, JENSEN LT, LILL R AND CULOTTA VC (2001).** A fraction of yeast Cu,Zn-superoxide dismutase and its metallochaperone, CCS, localize to the intermembrane space of mitochondria. A physiological role for SOD1 in guarding against mitochondrial oxidative damage. *J Biol Chem* 276, 38084-38089.
107. **THORIN D (2000).** Prééclampsie : un problème pour l'anesthésiste. *Revue Médicale Suisse* N° -674.
108. **TRABLY C, RUDIGOZ R-C, DUBERNARD G, HUISSOUD C (2010).** Les troubles biologiques au cours des états pré-éclamptiques : aspects physiopathologiques et cliniques. *Revue Francophone des Laboratoires*. Volume 2010, Issue 421, Pages 43-50.
109. **TSATSARIS.V, GOFFIN.F, MUNAUT.C, BRICHANT.J.F, PIGNON.M.R AND NOELA ET AL (2003).** Over expression of the soluble vascular endothelial growth factor receptor (sVEGFR-1) in preeclamptic patients: pathophysiological consequences, *J Clin EndocMetab* 88 , pp. 5555–5563.
110. **TSATSARIS V, FOURNIER T, WINER N (2010).** Physiopathologie de la prééclampsie. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. Volume 29, Issue 3, Pages e13-e18.
111. **WALKER JJ (2000).** Pre-eclampsia. *Lancet* ; 356(9237):1260-5.
112. **WEISZ B, COHEN O, HOMKO C, SCHIFF E, S IVAN E (2005).** Tobacco Use Pregnancy and Preeclampsia Risk . effects of Cigarette Smoking and Snuff. *Clinical Epidemiology Unit, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden* 114 :1076-1084.
113. **ZHOU Y, FISHER SJ, JANATPOUR M, GENBACEV O, DEJANA E AND WHEELOCK M ET AL (1997).** Human cytotrophoblasts adopt a vascular phenotype as they differentiate. A strategy for successful endovascular invasion?, *J Clin Invest* 99, pp. 2139–2151.
114. **ZIAEI S, BONAB K, KAZEMNEJAD A (2006).** Serum lipid levels at 28-32 week gestation and hypertensive disorders. *Hypertens Pregnancy*. 25 :3-10.

Annexes

Tableau A1 : Paramètres biochimiques chez les femmes enceintes témoins et hypertendues.

Paramètres biochimiques	Femmes enceintes témoins	Femmes enceintes hypertendues
Urée (mmol/L)	0,21 ± 0,08	0,60 ± 0,23**
Créatinine (mg/L)	8,60 ± 2,70	12,00 ± 9,59*
Triglycérides (g/L)	2,08 ± 0,38	2,72 ± 0,27*
Cholestérol total (g/L)	1,92 ± 0,41	2,65 ± 0,56*

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. La comparaison des moyennes entre les femmes témoins et femmes hypertendues est effectuée par le test « t » de Student.

*P<0.05 ; **P<0.01.

Tableau A2 : Paramètre hématologiques chez les femmes enceintes témoins et hypertendues.

Paramètres hématologiques	Femmes enceintes témoins	Femmes enceintes hypertendues
Globules blanc ($10^9/L$)	9,41 ± 1,19	13,39 ± 3,53 *
Lymphocytes ($10^9/L$)	1,65 ± 0,65	1,80 ± 0,84
Monocytes ($10^9/L$)	0,48 ± 0,23	0,43 ± 0,34
Granulocytes ($10^9/L$)	7,29 ± 0,92	11,18 ± 3,90 *
Globules rouges ($10^{12}/L$)	4,31 ± 0,59	4,11 ± 0,68
Hémoglobine (g/dL)	11,83 ± 1,32	10,89 ± 1,84
Hématocrite (%)	35,39 ± 3,30	29,91 ± 8,55
Plaquette ($10^9/L$)	224,20 ± 56,92	139,50 ± 57,65 *

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. La comparaison des moyennes entre les femmes témoins et femmes hypertendues est effectuée par le test « t » de Student.

*P<0.05 ;**P<0.01.

Tableau A3 : Marqueurs du statut oxydant chez les femmes enceintes témoins et hypertendues.

Paramètres	Femmes enceintes témoins	Femmes enceintes hypertendues
Malondialdéhyde érythrocytaires MDA (μ mol/L)	3,29 \pm 0,33	5,17 \pm 0,86**
Malondialdéhyde plasmatique MDA (μ mol/L)	1,70 \pm 0,67	1,72 \pm 0,24

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. La comparaison des moyennes entre les femmes témoins et femmes hypertendues est effectuée par le test « t » de Student.

*P<0.05 ; **P<0.01 ; ***P<0.001.

Tableau A4 : Marqueurs du statut antioxydant chez les femmes enceintes témoins et hypertendues.

Paramètres	Femmes enceintes témoins	Femmes enceintes hypertendues
Vitamine C ($\mu\text{g/mL}$)	46,65 \pm 10,14	27,80 \pm 4,73**
Catalase érythrocytaire (U/min/mL)	81,33 \pm 12,03	63,67 \pm 4,49*
Pouvoir antioxydant total du plasma ORAC (UI)	2,43 \pm 0,15	1,47 \pm 0,76*

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. La comparaison des moyennes entre les femmes témoins et femmes hypertendues est effectuée par le test « t » de Student.

* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$.

Résumé : Notre travail vise à mettre en évidence les différentes altérations métaboliques, par la détermination de certains paramètres biochimiques (urée, créatinine, cholestérol, triglycérides) hématologiques (globules rouges, hémoglobine, hématoците, globule blanc, lymphocytes, monocytes, granulocytes, plaquettes) et l'évaluation du statut oxydant / antioxydant (MDA, catalase, ORAC, vitamine C) lors d'une grossesse compliquée d'une hypertension artérielle. Nos résultats montrent que l'hypertension gestationnelle entraîne une hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie, ainsi que des perturbations de la fonction rénale accompagnées d'une hyperleucocytose à prédominance granulocytaire et une hyper-coagulabilité, de plus des modifications de la balance oxydant / anti-oxydant (augmentation du MDA érythrocytaire, diminution de la vitamine C, la catalase et l'ORAC) sont notées chez les femmes enceintes hypertendues comparées à leurs témoins.

En conclusion, l'hypertension de la grossesse nécessite une prise en charge précoce. Ainsi, la détermination de certains paramètres, tel que le statut oxydant / antioxydant durant la grossesse, représente un point important pour dépister tout risque maternel ou fœtal dans le but de limiter les effets néfastes de cette pathologie.

Mot clés: grossesse, l'hypertension gestationnelle, altérations métaboliques, hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie, hyperleucocytose, hyper-coagulabilité, oxydant / antioxydant.

Abstract: Our work aims to highlight the various metabolic alterations, by the determination of some biochemical parameters (urea, creatinine, cholesterol, and triglycerides), hematological parameters (red blood cells, hemoglobin, hematocrit, white blood cells, lymphocytes, monocytes, granulocytes, platelets) and the evaluation of the oxidant / antioxidant status (MDA, catalase, ORAC, Vitamin C) during pregnancy complicated by hypertension. Our results show that gestational hypertension causes hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, and disturbances of renal function accompanied by a predominantly granulocytic leukocytosis and hyper-coagulability, moreover, changes in the balance oxidant / antioxidant (increase erythrocyte MDA, decrease in vitamin C, catalase and ORAC) are noted in pregnant women with hypertension compared to their controls.

In conclusion, hypertension in pregnancy requires an early care. Thus, the determination of some parameters such as the oxidant / antioxidant status during pregnancy is an important point to detect fetal or maternal risk in order to limit the adverse effects of this disease.

Keywords: pregnancy, gestational hypertension, metabolic alterations, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, leukocytosis, hyper-coagulability, oxidant / antioxidant.

ملخص: ان عملنا يهدف الى تسليط الضوء على مختلف التغيرات الأيضية ، بتحديد بعض المعايير البيوكيميائية (اليوريا ، والكرياتينين، والكولسترول ، الدهون الثلاثية) و تحليل الدم (خلايا الدم الحمراء والهيموجلوبين ، الهيماتوكريت، وخلايا الدم البيضاء ، الخلايا الليمفاوية، وحيدات، المحببة، الصفائح الدموية) و تقييم حالة أكسدة / المضادة للأكسدة (MDA ، الكاتلاز ، ORAC، وفيتامين C) اثناء تعقيدات في الحمل بسبب ارتفاع ضغط الدم. نتائجنا تظهر ان ارتفاع ضغط الدم الصلي يسبب ارتفاع ثلاثي الغليسريد الدم، ارتفاع الكولسترول، واضطرابات في وظائف الكلى يرافقه ارتفاع كريات الدم البيضاء المحببه و تحفيز عملية التخثر،اضاقة الى التغيير في ميزان أكسدة / المضادة للأكسدة (ارتفاع MDA كرات الدم الحمراء وانخفاض فيتامين C، الكاتلاز و ORAC) فعند النساء الحوامل المصابيات بارتفاع ضغط الدم مقارنة مع الضوابط.

و في الختام ، ارتفاع ضغط الدم اثناء الحمل يتطلب الرعاية والعلاج المبكر وبالتالي، فإن تحديد معايير معينة مثل حالة أكسدة / المضادة للأكسدة اثناء الحمل هي نقطة مهمة للكشف عن أي خطر للام او الجنين من أجل الحد من الآثار السلبية لهذا المرض.

كلمات البحث : الحمل، ارتفاع ضغط الدم الصلي، التغيرات الأيضية ، ارتفاع ثلاثي الغليسريد ، ارتفاع الكولسترول ، ارتفاع كريات الدم البيضاء، تحفيز عملية التخثر ، أكسدة / المضادة للأكسدة.

