



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Larbi Tébessa-Tébessa



Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Appliquée

MÉMOIRE DE MASTER

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Option : Pharmacotoxicologie

Thème :

Etude De la toxicité d'Aspégic chez les patients atteints d'hypertension artérielle

Melle : Khmaichia Nadjima

Melle :Laila Sara

Devant le jury :

Dr. Pr Gesmi Salim

Université De Tébessa

Président

Dr.MCA Hemel Mahdia

Université De Tébessa

Promotrice

Dr. MCB Rouachdia Roukaia

Université De Tébessa

Examinatrice

**Année universitaire :
2020/2021**

ملخص

والهدف الرئيسي من هذا العمل يتلخص في دراسة تأثير الأدوية المضادة للالتهابات على بعض المعايير البيولوجية في المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم. وأجريت دراستنا على 12 مريضا مصابا بارتفاع ضغط الدم وتحت علاج مضاد للالتهابات و12 مريضا مصابا بارتفاع ضغط الدم دون علاج 24 حالة مراقبة

تهتم هذه الأطروحة الحالية بتحليل بعض المعايير البيوكيميائية (سكر الدم، الكرياتينين، وبعض الإنزيمات الكبدية والإنزيم المخصص للتعرف على الذبحة القلبية إضافة إلى اليونوقرام) في دم المرضى، سواء كانت ضوابط أو مرضى. تظهر نتائج هذه قيماً طبيعية للأيون غرام وزيادة كبيرة جداً في اليوريا والكرياتينين والأنزيمات الكبدية بالإضافة إلى إنزيم التعرف على الذبحة القلبية

ويظهر تحليل هذه النتائج معنى واضح بين مضادات الالتهاب وضغط الدم المفرط بشأن بعض التحاليل البيوكيماوية في المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم مقارنة مع الضوابط وأخيراً، يمكن القول إن الأدوية المضادة للالتهابات لها تأثير سام على مرضى ضغط الدم

الكلمات المفتاحية: أمراض القلب والأوعية الدموية، والأدوية المضادة للالتهاب، وضغط الدم المفرط

Abstract

.The main objective of this work is the study of the effect of anti-inflammatory drugs on some biological parameters in patients with high blood pressure (HTA). Our study was carried out on 12 patients with hypertension and under anti-inflammatory treatment and 12 patients with hypertension without treatment for hypertension 24 controls.

Analysis of these results shows a clear meaning between anti-inflammatory and high blood pressure (HTA) on certain biochemical parameters in patients who are ill compared with controls.

Finally, it can be said that anti-inflammatory drugs have a toxic effect in sick patients (HTA)

Keywords: Cardiovascular Disease, (Anti Inflammatory), Hyper Blood Pressure (HTA)

This memory is concerned with the analyses of some biochemical parameters (Urea, creatinine, TGO, TGP, CPK ionogram) and also blood pressure measurements of patients, either controls or patients. The results of this study show normal values for ionogram and a very highly significant increase for Urea and creatinine and TGO TGP and CPK patients.

Résumé

L'objectif principal de ce travail est l'étude de l'effet des anti inflammatoires sur quelques paramètres biologiques chez le patient d'hypertension artérielle (HTA). Notre étude à portée sur 12 patients de HTA et sous traitement des anti inflammatoires et 12 patients de HTA sans traitement de HTA 24 témoins.

Ce présente mémoire est concerné par les analyses de quelques paramètres biochimiques (Urée, créatinine, TGO, TGP, CPK ionogramme) et aussi on a mesuré la tension artérielle des patients, soit des témoins ou des malades. Les résultats de cette étude montrent des valeurs normales pour ionogramme et une augmentation très hautement significative pour les Urée et créatinine et TGO TGP et CPK des patients.

L'analyse de ces résultats montre une signification claire entre les anti inflammatoire et hypertension artérielle (HTA) sur certains paramètre biochimique chez les patients malades en comparent avec les témoins.

Enfin on peut dire que l'anti inflammatoire possède un effet toxique chez les patients malade (HTA)

Mots clés : Maladie Cardio Vasculaire, Médicament (Anti Inflammatoire), Hyper Tension Artérielle (HTA)

Remerciements :

Dieu merci, les bons sont faits. Il est facile d'écrire des mots, mais il est difficile d'exprimer ce que vous ressentez en quelques lignes pour vous-même et pour les personnes qui vous ont aidé avec ce mémoire

Je remercie Dieu pour la bénédiction de la connaissance, je m'offre toute ma gratitude, ma volonté et ma diligence qui m'ont amené à ce stade. Tout le mérite revient à mes parents, la tendre mère et le merveilleux père.

Je remercie mon collègue Harret nawfel de sa collaboration à l'hôpital BOUGUERA BOULAARESS.

Je remercie donc le chef du laboratoire Zoghlemi Tidjeni et Aouf abd el Waheb

Tout le personnel du laboratoire et de la médecine interne hommes et femmes

J'offre avec tout le respect et la gratitude à mon professeur Hamel Mahdia qui encadre ce travail Je remercie l'éminent professeur Gesmi Salim, qui nous accompagne dans notre cheminement académique depuis notre entrée dans cette spécialité, avec une spécialisation en pharmacotoxicologie,

Je remercie également Mme.Rouachdia.

NOJAIMA

Remerciement :

Louange à Allah le tout puissant qui m'a accordé la foi, le courage et la
Patience pour mener à bien ce travail.

Je tiens à remercier infiniment mon encadreur, MmeHamel Mahdia pour
son
aide, sans réserve, sa patience et ses conseils précieux qui m'ont été très
utiles.

Je remercie également les membres du jury « Dr. Gasmi Salim et Mme
RouachdiaRoukaia qui m'ont honoré en acceptant de juger et d'enrichir ce
travail.

Ces remerciements vont aussi à toute ma famille surtout mes parents, et
tous mes amis pour
leur aide et leur soutien.

Dédicace :

Je dédie ce travail

A mon dieu

Qui nous a donné la santé, le courage et la patience afin de pouvoir accomplir ce
modestetravail

A mes pères ;

Laila fathi

Khemaichia lotfi

A mes mères;

Ben khouyakalima

Monsour Yamina

Toutes les conditions.

Nous vous remercions pour votre soutien et inculquer des valeurs en nous
mes toutes ces années

Je suis là aujourd'hui merci

A tous mes chères amies

Qui ont partagé avec nous les beaux moments et le soutien

Merci à vous tous

Laila Sarra

Khemaichia Nadjima

Liste des tableaux :

N°	tableau	Page
01	Classification des valeurs des pressions artérielles (unités en mm Hg)	9
02	Facteurs favorisant la survenue d'effets indésirables rénaux.	26
03	Facteurs favorise la survenue d'une insuffisance cardiaque ou de complication thrombotique lors de prise d'AI NS.	31
04	variation de l'activité enzymatique du TGP (U/l) chez trois groupes des hommes.	43
05	variation de l'activité enzymatique du TGO (U/l) chez trois groupes des hommes.	44
06	variation de l'activité enzymatique de la créatinine phosphokinase de trois groupes des hommes (U/l).	45
07	variation de la concentration de la créatinine (mg/l) chez trois groupes des hommes.	46
08	variation de la concentration d'urée (g/l) chez trois groupes des hommes.	47
09	Variation de la concentration du sodium (Na) (mmol/l) chez trois groupes des hommes.	48
10	Variation de la concentration du potassium (K) chez (mmol/l) trois groupes hommes.	49
11	Variation de la concentration du chlore (Cl) (mmol/l) chez trois groupes des hommes.	50
12	variation de l'hypertension artérielle chez les trois groupes des hommes.	50
13	variation de l'activité enzymatique du TGO (U/l) chez trois groupes des femmes.	52
14	variation de l'activité enzymatique du TGP (U/l) chez trois groupes des femmes.	53
15	Variation de l'activité enzymatique de la créatinine phosphokinase CPK (U/l) chez les trois groupes des femmes.	54
16	variation de la concentration de la créatinine (mg/l) chez trois groupes des femmes.	55

Liste des tableaux

17	Variation de la concentration d'urée (g/l) chez les trois groupes des femmes.	56
18	Variation de la concentration du sodium (Na) (mmol/l) chez les trois groupes des femmes.	57
19	Variation de la concentration du potassium (K) (mmol/l) chez les trois groupes des femmes.	58
20	Variation de la concentration du Chlore (Cl) (mmol/l) chez les trois groupes des femmes.	59
21	Variation d'hypertension artérielle (HTA) chez les trois groupes des femmes.	61

Liste des figures

N°	Titre	Page
01	Système cardiovasculaire.	7
02	Structure d'une paroi artérielle saine.	8
03	Différents types de remodelage artériel observés en pathologie.	10
04	Contrôle nerveux de la pression artérielle.	11
05	Synthèse et sécrétion de rénine au niveau de l'appareil juxta glomérulaire.	13
06	Cascade du métabolisme de l'acide arachidonique.	19
07	Modes d'action des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens.	22
08	variation de l'activité enzymatique du TGP chez les différents groupes des hommes étudiés.	43
09	variation de l'activité enzymatique du TGO chez les différents groupes des hommes étudiés.	44
10	Variation de l'activité enzymatique de la créatinine phosphokinase chez les différents groupes des hommes étudiés.	45
11	variation de la concentration de la créatinine (mg/l) chez trois groupes des hommes étudiés.	46
12	variation de la concentration d'urée (g/l) chez trois groupes des hommes.	47
13	Variation de la concentration du sodium (Na) (mmol/l) chez trois groupes des hommes étudiés.	48
14	Variation de la concentration du potassium (K) chez (mmol/l) trois groupes hommes étudiés.	49
15	Variation de la concentration du chlore (Cl) (mmol/l) chez trois groupes des hommes étudiés.	50
16	variation de l'hypertension artérielle chez les trois groupes des hommes Chez les hommes étudiés.	51
17	variation de l'activité enzymatique du TGO (U/l) chez trois groupes des femmes étudiés.	52
18	variation de l'activité enzymatique du TGP (U/l) chez trois groupes des femmes étudiés.	53
19	Variation de l'activité enzymatique de la créatinine phosphokinase CPK (U/l) chez les trois groupes des femmes étudiés.	55

Liste des figures

20	variation de la concentration de la créatinine (mg/l) chez trois groupes des femmes étudiés.	56
21	Variation de la concentration d'urée (g/l) chez les trois groupes des femmes étudiés.	57
22	Variation de la concentration du sodium (Na) (mmol/l) chez les trois groupes des femmes étudiés.	58
23	Variation de la concentration du potassium (K) (mmol/l) chez les trois groupes des femmes étudiés.	
24	Variation de la concentration du Chlore (Cl) (mmol/l) chez les trois groupes des femmes étudiés.	59
25	Variation de la tension artérielle chez les différents groupes des femmes étudiés	61

Liste des abréviations et symboles :

HTA	hypertension artérielle
AINS	anti inflammatoires non stéroïdienne
AIS	anti inflammatoires stéroïdienne
IDM	infection de myocarde
AVC	l'accident vasculaire cérébral
PA	pression artérielle
PSC	prospective study collaboration
HVG	hypertrophie ventriculaire gauche
A2	Thromboxane
PGH2	prostaglandine H2
COX1	prostaglandine endoperoxydesynthase 1
COX2	prostaglandine endoperoxydesynthase 2
PG	Prostaglandine
PGS	
NF-KB	nuclear factor –kappa B
PAF	facteur d'activation plaquettaire
IGE	immunoglobuline E
LPS	les li polysaccharides
GC	glande corticosurrénale
NOS	nitric oxyde synthase
ADN	acide désoxyribonucléique
IEC	inhibiteur enzyme conversion
ARA2	antagoniste récepteur angiotensine
RCH	la rectocolite hémorragique
TXA2	Thromboxane A2

Sommaire :

1. Maladies cardiovasculaires :.....	4
I. 1 Définition :	4
I.2 Maladies cardiovasculaires et facteurs de risque cardiovasculaire :	4
2. Hypertension Artérielle HTA :	6
A/ Structure et fonctions de la paroi d'une artère saine :	6
B/ La pression artérielle :	8
C/ Modifications structurales et fonctionnelles de la paroi vasculaire associée à l'hypertension artérielle :	9
D/ Régulation de la pression artérielle :	10
E/ L'appareil Juxtaglomérulaire Et La Régulation De HTA :	12
F/ Les Facteur De Risque De HTA :	14
2. Les anti-inflammatoires :	17
2.1. Définition :	17
2.2. Les différents types d'anti-inflammatoires :	17
3. La toxicité des anti-inflammatoires :	24
3.1. Toxicité rénale :	24
3.2. Toxicité Digestive :	26
3.3. Toxicité cardiovasculaire :	29
3.4 Toxicité hépatique :	31
I-Matériel et méthodes :	34
I-1-Matériels :	34
I-2-Méthodes :	35

Résultats et Discussion :

1. Variation de l'activité enzymatique de l'alanine aminotransférase (ALAT/TGP) (U/l) chez les hommes.....	43
2. Variation de l'activité enzymatique de l'aspartate aminotransférase (ASAT/TGO) (U/l)chez les hommes.....	43
3. Variation de l'activité enzymatique de la créatine phosphokinase CPK (U/l)chez les hommes	44
4. Variation de la concentration de la créatinine (mg/l)chez les hommes.....	45
5. Variation de la concentration d'urée (g/l)chez les hommes	46
6. Variation de la concentration du sodium (Na)(mmol/l) chez les hommes.....	47
7. Variation de la concentration du potassium (K) (mmol/l)chez les homme.....	48

8. Variation de la concentration du chlore (Cl) (mmol/l) chez les hommes.....	49
9. Variation de l'hypertension artérielle chez les hommes	50
10. Variation de l'activité enzymatique de l'alanine amino transférase (ALAT/TGP) (U/l) chez les femmes.....	51
11. Variation de l'activité enzymatique de l'aspartate aminotransférase (ASAT/TGO) (U/l) chez les femmes.....	52
12. Variation de l'activité enzymatique de la créatinine phosphokinase CPK (U/l) chez les femmes.....	54
13. Variation de la concentration de la créatinine (mg/l) chez les femmes.....	55
14. Variation de la concentration d'urée (g/l) chez les femmes.....	56
15. Variation de la concentration du sodium (Na) (mmol/l) chez les femmes.....	47
16. Variation de la concentration du potassium (K) (mmol/l) chez les femmes.....	58
17. Variation de la concentration du chlore (Cl) (mmol/l) chez les femmes.....	59
18. Variation de l'hypertension artérielle chez les femmes.....	60
Discussion.....	61

Introduction

Introduction

Les maladies cardio-vasculaires regroupent les pathologies qui touchent le cœur et l'ensemble des vaisseaux sanguins. Elles comprennent(1)

- Les cardiopathies coronariennes (touchant les vaisseaux sanguins qui alimentent le muscle cardiaque).
- Les maladies cérébraux-vasculaires (touchant les vaisseaux sanguins qui alimentent le cerveau).
- Les artériopathies périphériques (touchant les vaisseaux sanguins qui alimentent les bras et les jambes).
- Les cardiopathies rhumatismales, affectant le muscle et les valves cardiaques
- Les malformations cardiaques congénitales (malformations de la structure du Cœur déjà présentes à la naissance).
- Les thromboses veineuses profondes et les embolies pulmonaires (obstruction

Des veines des jambes par un caillot sanguin, susceptible de se libérer et d'émigrer vers le cœur ou les poumons).

On définit un facteur de risque cardiovasculaire comme un état clinique ou biologique dont la présence augmente la survenue d'un événement cardiovasculaire(3)

Plusieurs causes responsables à la genèse de cette maladie. Régime alimentaire ; alcoolisme et certain facteur héréditaire.

L'hypertension artérielle (**HTA**) est une maladie caractérisée par une pression artérielle trop élevée. La pression artérielle est la résultante physique de l'éjection du sang par le cœur dans les vaisseaux sanguins.69

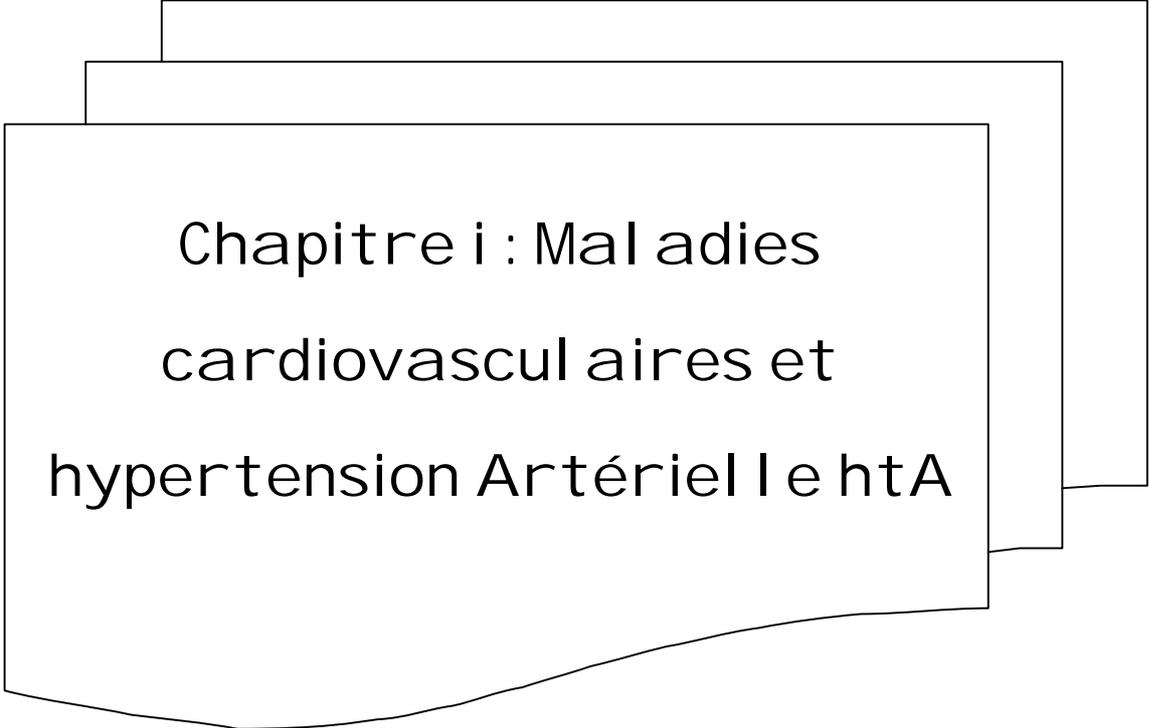
Pour minimiser la maladie ; l'anti inflammatoire majeur ASPEGIC est indiqué pour inhiber la thrombose c'est un anti agrégant.

Dans notre étude on a étudié l'effet inflammatoire de l'Aspégic sur le patient de (HTA) comme tous les xénobiotique aussi l'Aspégic présente des effets indésirable surtout à longue durée parmi ces effet (altération rénale changement ionique attente hépatique...etc.) 70

Dans le terme de ce travail nous avons tenté à atteindre ces objectifs :

- ❖ Evaluer l'état toxique de l'Aspégic chez les patients atteints de HTA
- ❖ Etudier certains marqueurs de pronostic afin d'évaluer l'état de progression de HTA chez les patients sous Aspégic

- ❖ évaluer les paramètres (urée créat TGO TGP...) de pronostiques des maladies associées au HTA chez les patients atteints de HTA



Chapitre i : Maladies
cardiovasculaires et
hypertension Artérielle htA

1. Maladies cardiovasculaires :

I. 1 Définition :

Les maladies cardio-vasculaires constituent un ensemble de troubles affectant le cœur et les vaisseaux sanguins. Elles comprennent(1)

- Les cardiopathies coronariennes (touchant les vaisseaux sanguins qui alimentent le muscle cardiaque).
- Les maladies cérébraux-vasculaires (touchant les vaisseaux sanguins qui alimentent le cerveau).
- Les artériopathies périphériques (touchant les vaisseaux sanguins qui alimentent les bras et les jambes).
- Les cardiopathies rhumatismales, affectant le muscle et les valves cardiaques

Et résultant d'un rhumatisme articulaire aigu, causé par une bactérie, le streptocoque.

- Les malformations cardiaques congénitales (malformations de la structure du Cœur déjà présentes à la naissance).
- Les thromboses veineuses profondes et les embolies pulmonaires (obstruction

Des veines des jambes par un caillot sanguin, susceptible de se libérer et d'émigrer vers le cœur ou les poumons).

Les infarctus et les accidents vasculaires cérébraux sont généralement des événements aigus et sont principalement dus au blocage d'une artère empêchant le sang de parvenir au cœur ou au cerveau. Leur cause la plus courante est la constitution d'un dépôt gras sur les parois internes des vaisseaux sanguins alimentant ces organes. Les accidents vasculaires cérébraux peuvent aussi résulter du saignement d'un vaisseau sanguin cérébral ou de caillots.⁷¹

I.2 Maladies cardiovasculaires et facteurs de risque cardiovasculaire :

a) Définition :

On définit un facteur de risque cardiovasculaire comme un état clinique ou biologique dont la présence augmente la survenue d'un événement cardiovasculaire(3)

b) Les facteurs de risque modifiables:

b-1) Le tabac :

a. Relation tabac-maladie cardiovasculaire :

Le tabagisme est l'un des principaux facteurs de risque cardiovasculaires.

Responsable d'un décès cardiovasculaire sur 10 dans le monde, il présente la plus importante cause de mortalité cardiovasculaire évitable (5). Le tabagisme augmente le risque coronaire (6-8). Facteur essentiel et souvent isolé des accidents coronaires aigus des sujets jeunes, il est présent dans plus de 80% des cas d'infarctus du myocarde (IDM) avant 45ans (9). Il intervient sans seuil ni d'intensité ni de durée d'utilisation, même pour les consommations faibles (10). Le risque est identique quel que soit le type de tabagisme (cigarettes avec ou sans filtre, pipe, cigare, narguilé, tabac à mâcher...) (11). Le tabagisme passif augmente également le risque coronaire (12-13). Le tabagisme augmente aussi le risque de survenue d'un accident vasculaire cérébral (AVC). Il a été montré que le fait de fumer multiplie par 2 le risque relatif global d'AVC (21). Enfin, le tabagisme multiplie par 2 à 4 le risque d'artériopathie des membres inférieurs (15).

Les principaux mécanismes des lésions cardiovasculaires induites par le tabagisme sont rapidement réversibles et dominés par la thrombose et le spasme(16) Le tabagisme augmente l'agrégabilité plaquettaire, le taux de fibrinogène et altère la vasomotricité artérielle endothélium dépendante, éléments favorisant la thrombose. Il est aussi associé à une baisse du HDL-cholestérol (High density lipoprotéine) et à une augmentation des marqueurs de l'inflammation. Certains de ces mécanismes contribuent à la formation des plaques d'athérosclérose, hypothéquant le long terme tandis que d'autres sont responsables d'accidents aigus souvent très précoces.

b-2) L'alcool :

La consommation modérée d'alcool réduit le risque cardiovasculaire. Ceci a été démontré par plusieurs essais cliniques (39,40) et a été confirmé par 4 méta analyses (41-42).

La consommation modérée et régulière d'alcool diminue le taux des marqueurs de l'inflammation et augmente celui du HDL-cholestérol (43).

Une consommation excessive chronique d'alcool est un facteur de risque

Chapitre I : Maladies cardiovasculaires et hypertension Artérielle HTA

Cardiovasculaire. En effet, l'excès d'alcool augmente le risque d'AVC (92-94). La consommation modérée d'alcool réduit le risque cardiovasculaire. Ceci a été démontré par plusieurs essais cliniques (87,88) et a été confirmé par 4 métaanalyses (39-40).

La consommation modérée et régulière d'alcool diminue le taux des marqueurs de l'inflammation et augmente celui du HDL-cholestérol (39).

Une consommation excessive chronique d'alcool est un facteur de risque cardiovasculaire. En effet, l'excès d'alcool augmente le risque d'AVC (39-40).

b-3) le Syndrome métabolique :

Le syndrome métabolique est un facteur de risque cardiovasculaire. Dans l'étude finlandaise d'Isomaa(39), la présence d'un syndrome métabolique a multiplié par 3 ($p < 0,001$) le risque relatif d'événements coronaires et d'AVC et a augmenté la mortalité cardiovasculaire (12,0% vs 2,2% en l'absence du syndrome ; $p < 0,001$).

b-4) Traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS):

En prévention primaire, le THS de la ménopause corrige certains facteurs biologiques de risque cardiovasculaire. Schématiquement, le THS réduit significativement le taux du LDL cholestérol, augmente celui du HDL-cholestérol et des triglycérides et diminue le taux du fibrinogène et de la Lp(a) (lipoprotéine a) (45-46).

Cependant, en prévention primaire, le THS ne réduit pas le risque cardiovasculaire. En effet, en contradiction avec les résultats de nombreuses études épidémiologiques et observationnelles de prévention primaire montrant que le TH diminuait de 35 à 50% la mortalité cardiovasculaire, l'étude WHI (Women's Health Initiative) a démontré qu'il n'en était rien (47).

2. Hypertension Artérielle HTA :

A/ Structure et fonctions de la paroi d'une artère saine :

Les vaisseaux sanguins sont des structures tubulaires complexes qui en font des organes à part entière. Ils sont de trois types (Figure 01): artères, veines et vaisseaux lymphatiques. Les artères sont des vaisseaux qui partent du cœur et amènent le sang aux organes. Les fibres musculaires et les fibres élastiques composant leur paroi permettent de résister aux à-coups tensionnels et de maintenir un apport sanguin pendant les différentes phases du cycle cardiaque. La structure des artères change au fur et à mesure que l'on s'éloigne du cœur : la

Chapitre I : Maladies cardiovasculaires et hypertension Artérielle HTA

composante élastique, d'abord majoritaire, diminue de manière importante au profit des couches musculaires.

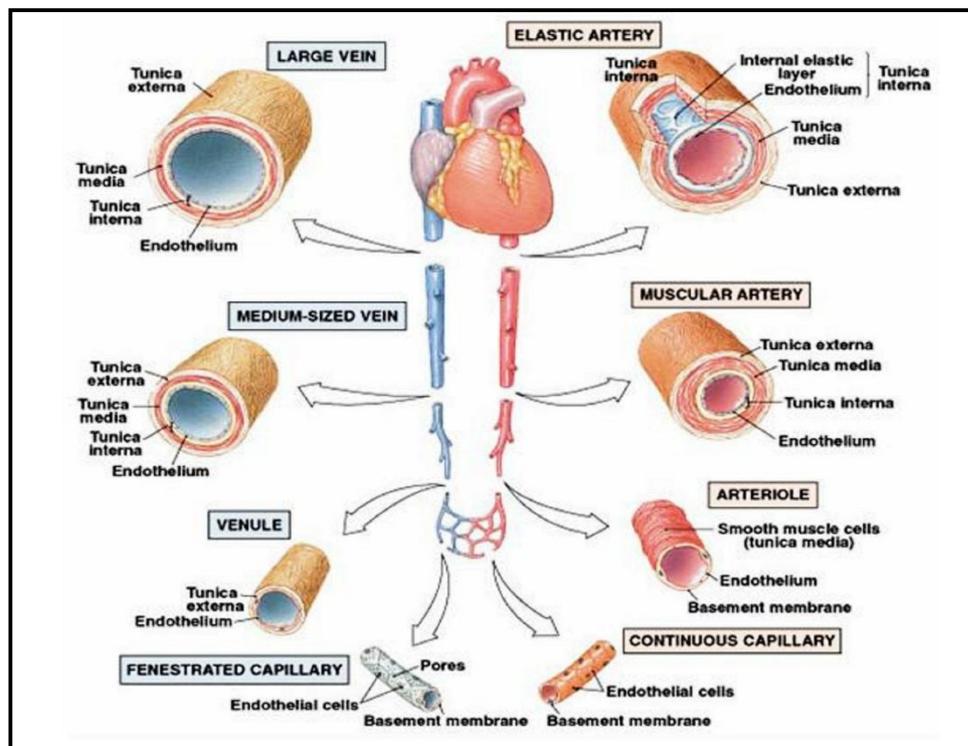


Figure 01 : Système cardiovasculaire (47).

L'artère se compose de trois couches ou tuniques entourant un espace central rempli de sang (la lumière), nommées de l'intérieur vers l'extérieur : l'intima, le média et l'adventice (Figure 02) ; qui sont bien individualisées au niveau des grosses et moyennes artères.

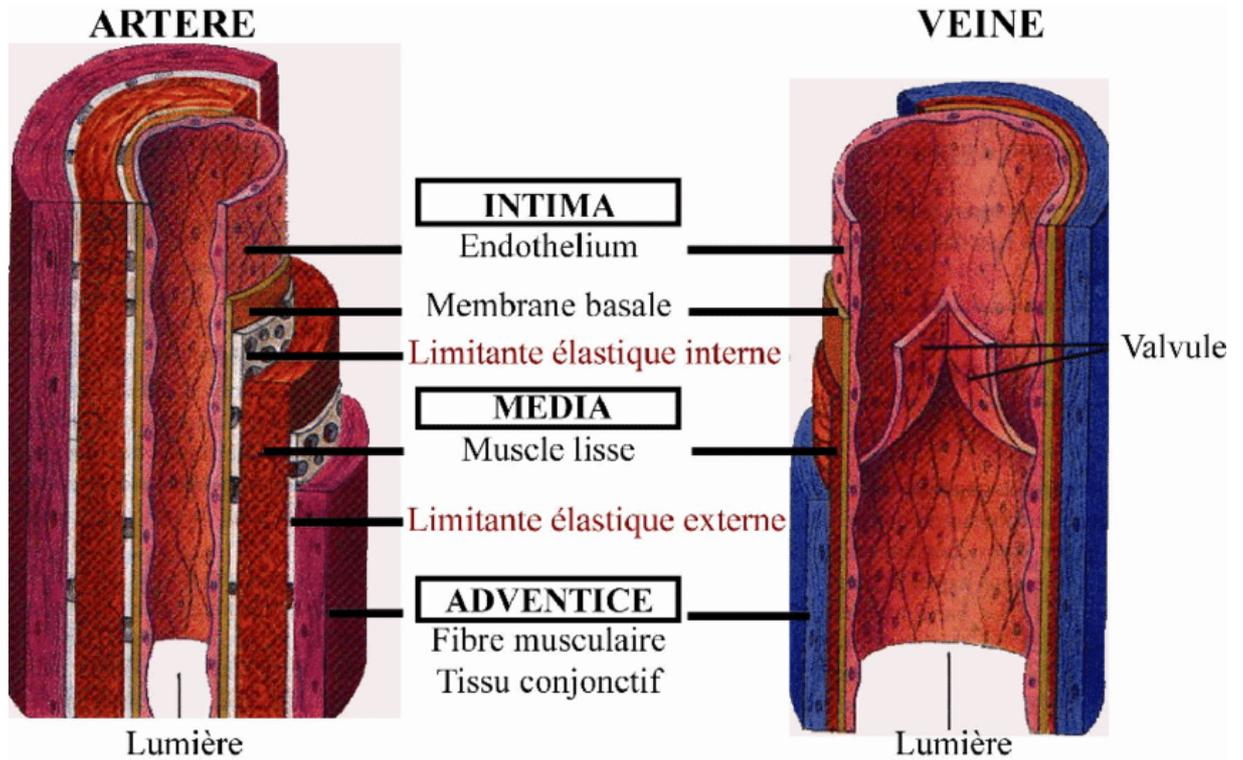


Figure 02: Structure d'une paroi artérielle saine (47).

B/ La pression artérielle :

La pression artérielle communément appelée tension artérielle est la pression qui règne à l'intérieur des artères. Elle est exercée par le sang sur la paroi des artères, elle est exprimée en millimètres de mercure (mm Hg).

La pression artérielle varie chez l'adulte, elle dépend de divers facteurs et surtout de la force de projection du sang dans les vaisseaux sanguins par le cœur : débit cardiaque, et du diamètre des vaisseaux ; ceux-ci opposent une résistance, par frottement, à la circulation du sang (résistance périphérique). L'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) considère que la tension normale pour un sujet jeune devrait être entre 100 mm Hg et 140 mm Hg pour la systolique et entre 60 mm Hg et 90 mm Hg pour la diastolique. Une élévation anormale de ces valeurs, de manière permanente et importante au repos définit un état d'hypertension artérielle. L'OMS distingue trois grades d'HTA, à partir de ces valeurs, les risques de développer une maladie cardiovasculaire deviennent considérables.

Definition	Pression systolique	Pression diastolique
PA optimal	Supérieure à 120	supérieure à 80
PA normal	Entre 120 et 129	Entre 80 et 84
PA normal haute	Entre 130 et 139	Entre 85 et 89
HTA		
Grade 1 (légère)	Entre 140 et 159	Entre 90 et 99
Grade 2 (modéré)	Entre 160 et 179	Entre 100 et 109
Grade 3 (sévère)	Inférieure à 180	Supérieure à 110
HTA systolique isolée		
Grade 1	Entre 140 et 159	Inférieure à 90
Grade 2	Inférieure à 160	Inférieure à 90

C/ Modifications structurales et fonctionnelles de la paroi vasculaire associée à l'hypertension artérielle :

c.1. Remodelage artériel :

Le système artériel est un acteur essentiel et primordial dans la pathogenèse de l'hypertension. Le remodelage artériel a émergé comme un concept-clé de la physiopathologie artérielle et de son retentissement. Il désigne tout phénomène survenant au sein de la paroi artérielle (de l'artéριοle aux artères de gros calibre), englobant toutes les modifications structurales et fonctionnelles des artères, observées au cours de processus pathologiques ou physiologiques.

c.2. Conséquences structurales et fonctionnelles du remodelage artériel des grosses artères au cours de l'hypertension artérielle :

L'hypertension artérielle entraîne une augmentation de l'épaisseur du média qui maintient constante la contrainte circonférentielle malgré l'augmentation de la pression intraluminaire. Au cours de l'hypertension artérielle, le nombre d'unités lamellaires reste fixe et l'augmentation de l'épaisseur pariétale est obtenue grâce aux modifications des cellules musculaires lisses et de la matrice extracellulaire (48). Les effets de l'hypertension artérielle diffèrent selon les territoires artériels. Les grosses artères élastiques présentent une hypertrophie excentrique alors que les territoires musculaires sont l'objet d'un remodelage eutrophique interne, c'est-à-dire que le calibre de l'artère est réduit, avec augmentation de

l'épaisseur pariétale, mais sans augmentation de la surface de section pariétale (49) (Figure 06).

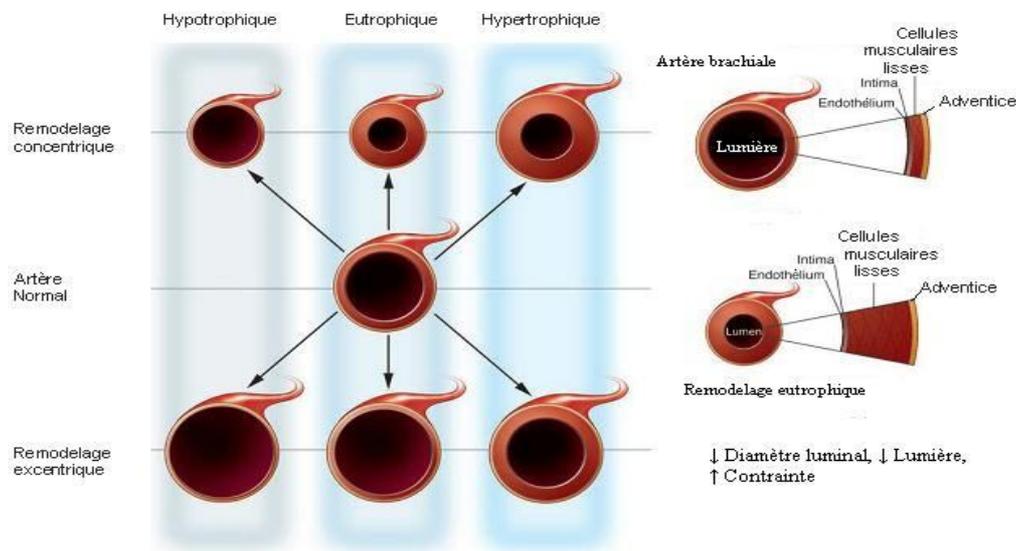


Figure 03: Différents types de remodelage artériel observés en pathologie (19)

Au cours de l'hypertension essentielle, les deux conséquences fonctionnelles majeures du remodelage artériel sont, à court et moyen termes : la préservation des propriétés élastiques de la paroi artérielle, à long terme, la potentialisation de l'athérosclérose par l'hypertrophie pariétale (16).

D/ Régulation de la pression artérielle :

Des variations de la résistance se produisent au sein du système cardiovasculaire par la contraction ou la dilatation des artérioles. Ceci a pour effet d'augmenter ou de diminuer la résistance vasculaire, et par conséquent le flux de sang qui parvient aux territoires qu'elles irriguent. Il existe différents facteurs qui régulent et contrôlent cette vasoconstriction et cette vasodilatation.

D.1. Régulation nerveuse :

Pour régler le tonus vasculaire, le centre vasomoteur (situé dans le tronc cérébral) se base sur les informations fournies par des récepteurs situés dans les parois du cœur, de l'aorte et des carotides : les baroréflexes (Figure 07). Ces barorécepteurs détectent le niveau de pression artérielle, si cette dernière augmente les barorécepteurs en informent le centre vasomoteur, ou ce dernier réduit son influence vasoconstrictrice. Par ce mécanisme, les variations de la pression artérielle sont régulées (12).

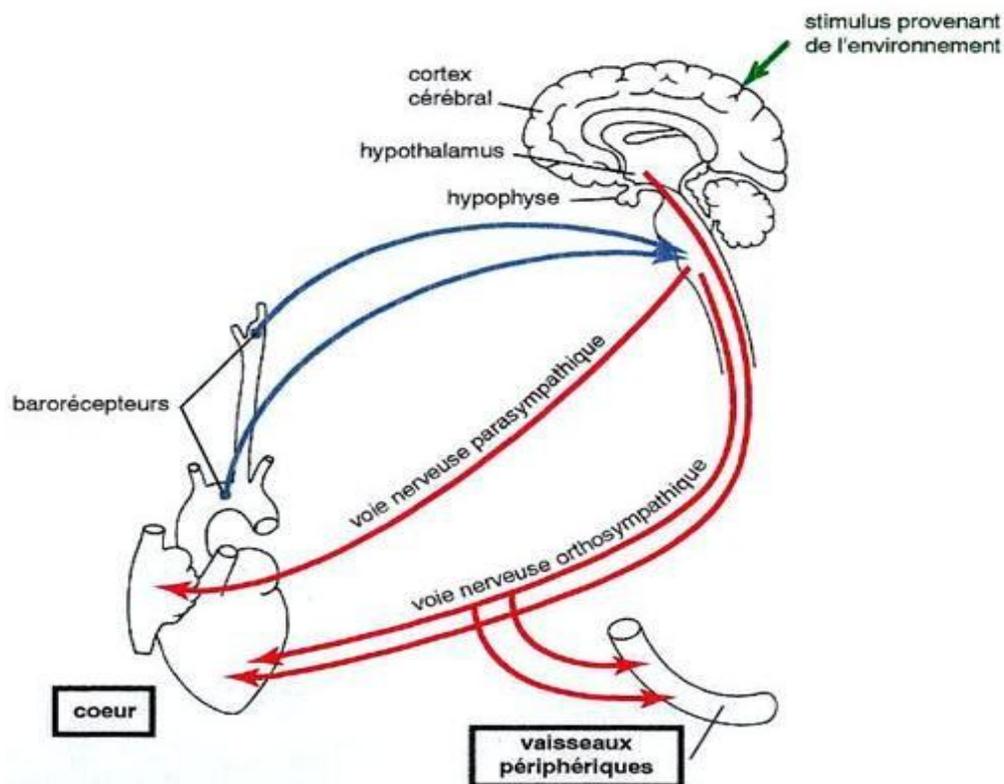


Figure 04 : Contrôle nerveux de la pression artérielle. (5)

D.2.Régulation hormonale :

Certains facteurs hormonaux contribuent également à la régulation de la pression artérielle et du débit sanguin en modifiant le débit cardiaque, la résistance périphérique ou le volume sanguin total (15). Ces facteurs sont :

- ✓ **Adrénaline et noradrénaline** : ces deux hormones de la médullosurrénale accroissent le débit cardiaque en augmentant la fréquence et la force des contractions cardiaques. Elles stimulent également la vasoconstriction des artérioles de la peau et des viscères abdominaux.
- ✓ **Hormone antidiurétique (ADH)** : produite par l'hypothalamus et libérée par la neurohypophyse, l'hormone antidiurétique, nommée également vasopressine, cause la vasoconstriction. À long terme, elle favorise également la rétention d'eau (anti diurèse), l'augmentation du volume circulant contribuant ainsi à l'élévation de la PAS.
- ✓ **Peptide natriurétique auriculaire (ANP)** : libéré par des cellules dans les oreillettes du cœur, le peptide natriurétique auriculaire abaisse la pression artérielle en causant une vasodilatation et en favorisant l'excrétion de sodium et d'eau dans l'urine, ce qui réduit le

volume sanguin.

Un autre important système de contrôle de la pression artérielle est le système rénine-angiotensine-aldostérone. La rénine entraîne la formation d'angiotensine II, un puissant vasoconstricteur qui de plus stimule la sécrétion d'aldostérone. L'aldostérone induit une rétention d'eau et de sel par le rein, ce qui augmente le volume sanguin

D.3.Régulation locale :

Les cellules endothéliales des parois vasculaires synthétisent des substances qui contractent (endothéline 1, thromboxane A1), ou qui dilatent (Prostacycline, monoxyde d'azote) les vaisseaux en fonction des besoins ou des conditions locales. De plus, des variations métaboliques locales peuvent aussi modifier le diamètre (ou mieux, la résistance) des vaisseaux. Par exemple, une diminution locale du taux d'oxygène (O_2) induit une vasodilatation, ce qui amène davantage d' O_2 là où c'est nécessaire (17).

E/ L'appareil Juxta glomérulaire Et La Régulation De HTA :

L'appareil juxta glomérulaire est une structure microscopique endocrine située dans les reins et qui régule le fonctionnement de chaque néphron, permettant l'adaptation de la volémie intra vasculaire et de la pression artérielle. Il s'agit d'un bio senseur permettant d'adapter dynamiquement le fonctionnement des reins pour maintenir une pression artérielle aussi constante que possible.

Il doit son nom à sa proximité avec le glomérule rénal: il se trouve entre le pôle vasculaire du glomérule et le retour du tube contourné distal au néphron. Cette localisation est essentielle pour la régulation du flux sanguin rénal et du taux de filtration glomérulaire. Il se compose de trois parties: la macula densa, les cellules mésangiales extra glomérulaires et les cellules juxta glomérulaires (également appelées « cellules granuleuses »).

L'appareil juxta-glomérulaire est un des acteurs essentiels du système rénine-angiotensine-aldostérone : les cellules juxta-glomérulaires produisent la rénine.

L'appareil juxta-glomérulaire fabrique et relargie la rénine en réponse à une diminution de la pression artériolaire afférente, une diminution du débit tubulaire ou encore une diminution de la concentration tubulaire de sodium et de chlore à la macula densa. Les autres stimuli comprennent la stimulation nerveuse sympathique via les récepteurs bêta-1 adrénergiques sur les cellules granulaires de l'appareil juxta-glomérulaire et la chute des concentrations locales d'angiotensine II.

Chapitre I : Maladies cardiovasculaires et hypertension Artérielle HTA

La rénine stimule la production d'angiotensine II en clivant l'angiotensinogène circulant d'origine hépatique en angiotensine I lui-même transformé en angiotensine II par l'intermédiaire de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

L'angiotensine II agit sur les récepteurs essentiellement AT1 pour induire une vasoconstriction artériolaire afférente et efférente. L'effet prédomine sur l'artériole efférente si bien que la pression capillaire glomérulaire et donc la filtration glomérulaire augmentent. Il existe aussi des récepteurs AT1 dans le tube rénal (tube proximal en particulier) par lesquels l'angiotensine II stimule directement la réabsorption de sodium (en plus de son effet indirect via l'aldostérone).

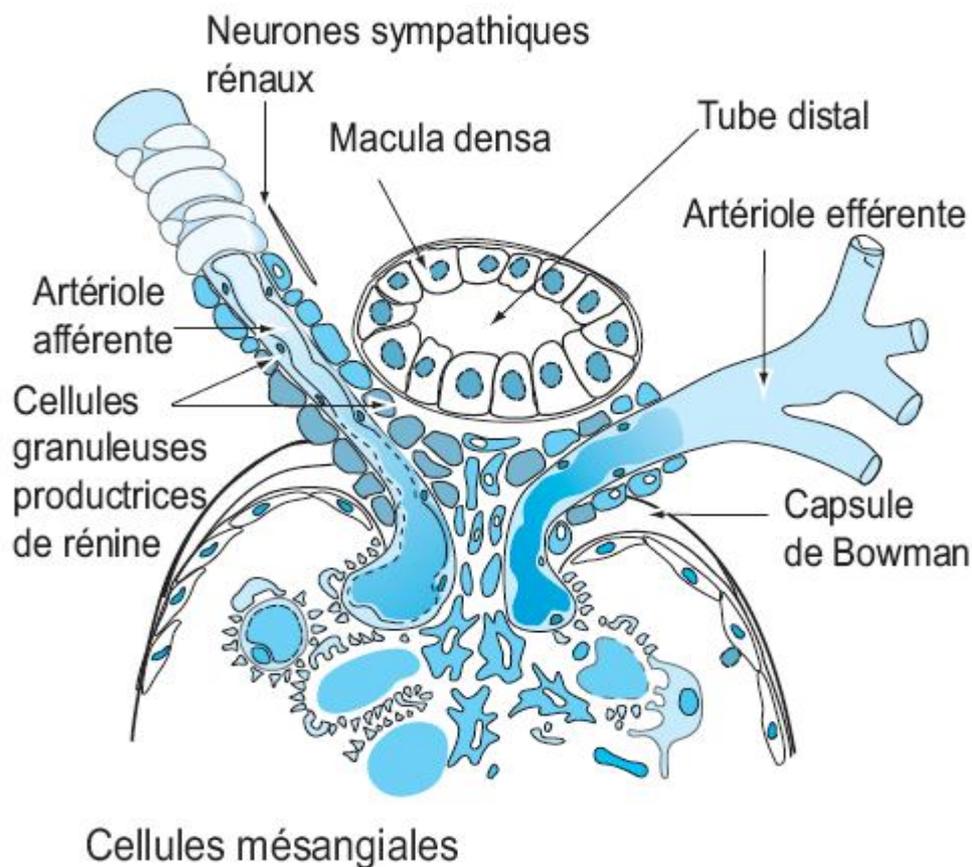


Figure05 : Synthèse et sécrétion de rénine au niveau de l'appareil juxta glomérulaire

(16)

Chapitre I : Maladies cardiovasculaires et hypertension Artérielle HTA

F/ Les Facteur De Risque De HTA :

F.1.Relation hypertension artérielle-maladie cardiovasculaire :

L'HTA (hypertension artérielle) favorise classiquement le développement de l'athérosclérose et augmente le risque de complications comme l'IDM et l'AVC (17).

L'étude LIFE (Losartan Investigation For Endpoints reduction) et l'analyse de Kjeldsen ont montré que l'hypertension artérielle augmente davantage le risque d'AVC (et plus celui d'infarctus cérébral ischémique que hémorragique) que l'infarctus du myocarde (18,19).

L'étude PSC (Prospective Study Collaboration) confirme qu'il existe une corrélation continue entre le risque cardiovasculaire et les chiffres de PA (pression artérielle), et ce à partir de 115 /75 mm Hg. Le risque cardiovasculaire double à

Chaque augmentation de la PA de 20/10 mm Hg(20).

L'hypertension artérielle (HTA) systolique isolée est un puissant prédicteur de maladies cardiovasculaires (21).

Une PA normale haute multiplie par 2 le risque cardiovasculaire comme l'a montré l'étude de Vason (22).

*** Mécanisme :**

Une élévation continue et prolongée de la pression favorise les lésions de l'intima et le développement de la plaque d'athérome (17, 23). D'autre part, l'augmentation de la pression sur les parois vasculaires agit en provoquant la rupture de la plaque athérosclérose, à l'origine des complications aiguës (infarctus du myocarde, AVC).

L'HTA s'accompagne souvent d'une hypertrophie ventriculaire gauche(HVG), dont la fréquence varie en fonction du degré de l'HTA (24). L'HVG est bien reconnue comme un facteur de risque important de maladies cardiovasculaires(24,25).

F.2.Le diabète :

*** Relation diabète-HTA :**

Les maladies cardiovasculaires sont la principale cause de décès dans le diabète de type 1 et 2 (27,28). Les études observationnelles ont montré que le diabète sucré augmente 2 à 3 fois le risque de maladie cardiovasculaire Le diabète multiplie par 2 à 4 le risque de maladie coronaire (29), multiplie par 2 à 4 le risque de d'artériopathie (30) et par 2 à 4 le risque d'AVC (31).

*** Mécanisme :**

Le développement de l'athérosclérose dans le diabète sucré est un processus complexe qui implique l'interaction de plusieurs anomalies métaboliques, principalement l'hyperglycémie, la dyslipidémie et l'insulinorésistance. La combinaison de ces anomalies métaboliques a des effets divers sur l'endothélium, le muscle lisse vasculaire

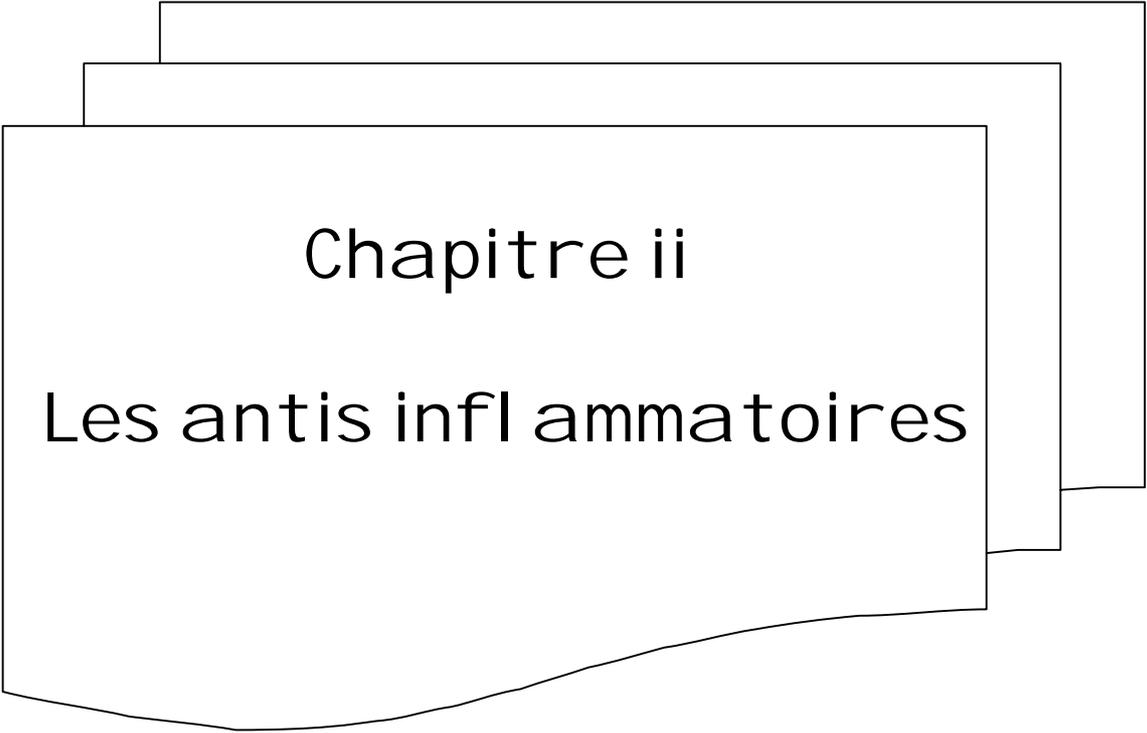
F.3.L'obésité/surpoids:

***Relation obésité/surpoids-HTA :**

Dans le cadre de l'étude de Framingham, avec un suivi de 26 ans, Hubert a montré que l'obésité était un facteur de risque indépendant d'événement cardiovasculaire et surtout de mort subite (32).C'est ce qu'avaient également montré plusieurs études prospectives (33, 34,35).

Plus récemment, dans l'étude prospective de Jonson(36)menée sur une cohorte de 22025 sujets de sexe masculin âgés initialement de 27 à 61 ans, avec un suivi de 23 ans, 20% des sujets obèses étaient décédés et 13% avaient développé une maladie coronaire. Par rapport aux hommes qui avaient un indice de masse corporelle normal, le risque relatif d'événement coronaire a augmenté significativement de 24% en cas de surcharge pondérale (RR 1,24 (1,12-1,4) et de76% en cas d'obésité (RR 1,76 (1,2-2,4)).

De même une méta-analyse montre que le surpoids et l'obésité sont associésà l'incidence de plusieurs morbidités incluant le diabète de type 2, le cancer et les maladies cardiovasculaires (37).



Chapitre ii

Les anti inflammatoires

Chapitre II : Les anti-inflammatoires

2. Les anti-inflammatoires :

2.1. Définition :

Les anti-inflammatoires constituent la classe thérapeutique la plus prescrite au monde. Ils permettent de réduire ou de supprimer les conséquences de la réaction inflammatoire sans préjuger de l'étiologie ni du mécanisme de celle-ci (48)

L'importance des espèces réactives de l'oxygène dans la génération de stress oxydants et des pathologies parfois graves tels que les maladies inflammatoires ont conduit le métabolisme à fabriquer une défense efficace contre ces espèces, ainsi les neutraliser et protéger le corps d'autres agressions générés par l'attaque de ces dernières. Un nombre important de médicaments synthétiques ou naturels ont été étudiés pour y remédier (49)

2.2. Les différents types d'anti-inflammatoires :

2.2.1 Les anti-inflammatoires synthétiques :

2.2.1.1 Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS):

a. Définition :

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont une des classes thérapeutiques les plus utilisées dans le monde, que ce soit dans le contexte de la prescription médicale ou de l'automédication prescrits, en particulier dans les cas où la douleur est associée à un état inflammatoire (50). Le choix thérapeutique entre les différents AINS se base, comme pour tout médicament, sur un rapport mettant en balance deux critères : l'efficacité analgésique et l'incidence des effets secondaires, qui dépendent essentiellement du mécanisme d'action de ces molécules. Leur utilisation est due à leurs propriétés anti-inflammatoires, antipyrétiques ou antalgiques, ce qui explique leur large utilisation à visée symptomatique (50). Cependant, ces drogues ont été souvent associées à des effets secondaires défavorables graves, tels que le saignement gastro-intestinal et ulcères peptiques souvent dues à leur utilisation clinique à long terme (51). Il est estimé que 30 à 40 % des patients sous traitement prolongé par AINS auront ces effets indésirables (52).

Ils peuvent être administrés par voie orale puis sont absorbés par le système digestif, entrent dans la circulation sanguine, et sont métabolisés par le foie ou les reins. Ils peuvent également être injectés par voie intramusculaire (53).

Chapitre II : Les anti-inflammatoires

b/. Propriétés pharmacodynamique et pharmacocinétique

Quelques soit leur voie d'administration, tous les AINS ont une action antipyrétique, antalgique, anti-inflammatoire et anti-agrégant. Leur vitesse d'absorption dépend de leur posologie, de leur forme galénique (pour l'aspirine, les formes hydrosolubles et tamponnées sont plus rapidement absorbées) et elle est plus rapide à jeun. Administrés par voie générale, les AINS atteignent des concentrations intra-articulaires suffisantes pour qu'il ne soit pas nécessaire de les administrer localement. La voie percutanée a une bonne diffusion dans les tissus mous et les petites articulations, une fraction minime du produit passe dans la circulation générale (48).

c/. Mécanisme d'action des AINS :

La dégradation de l'acide arachidonique par la voie de la cyclooxygénase permet la production des prostaglandines et du thromboxane A₂ (54). Cependant, la production exagérée des prostaglandines en situation pathologique participe à l'inflammation (vasodilatation, augmentation de la perméabilité capillaire) et à la douleur (sensibilisation des nocicepteurs) alors que sa production basale permet l'homéostasie tissulaire (50). Les AINS s'opposent donc à la production des prostaglandines et du thromboxane A₂ en inhibant les enzymes cyclooxygénases, responsables de la synthèse des prostaglandines à partir de l'acide arachidonique (53). Ils inhibent ainsi la biotransformation en prostaglandine H₂ (PGH₂) de l'acide arachidonique issu des phospholipides membranaires, ce qui rend impossible la transformation de PGH₂ en prostanoides par les isomérases spécifiques à la cellule (thromboxane B₂ dans la plaquette sanguine, PGE₂ dans les monocytes, prostacycline dans l'endothélium) (50). Les AINS agissent également sur la composante cellulaire de l'inflammation en bloquant la mobilité de cellules notamment les macrophages (53).

La migration, agrégation et la fonction des macrophages et neutrophiles sont aussi inhibés (53).

Il existe deux types de cyclooxygénases: COX-1 et COX-2. - COX-1, qui présente la forme constitutive, présent dans la plupart des tissus, induit la production de prostaglandines (PG) physiologiques. L'inhibition de la COX-1 par les AINS est à l'origine des effets secondaires ; anti-agrégation, toxicité gastrique et rénale... - COX-2, qui est la forme induite, elle est à l'origine de la synthèse des médiateurs de l'inflammation. L'inhibition de la COX-2 est ainsi à l'origine des effets anti-inflammatoires.

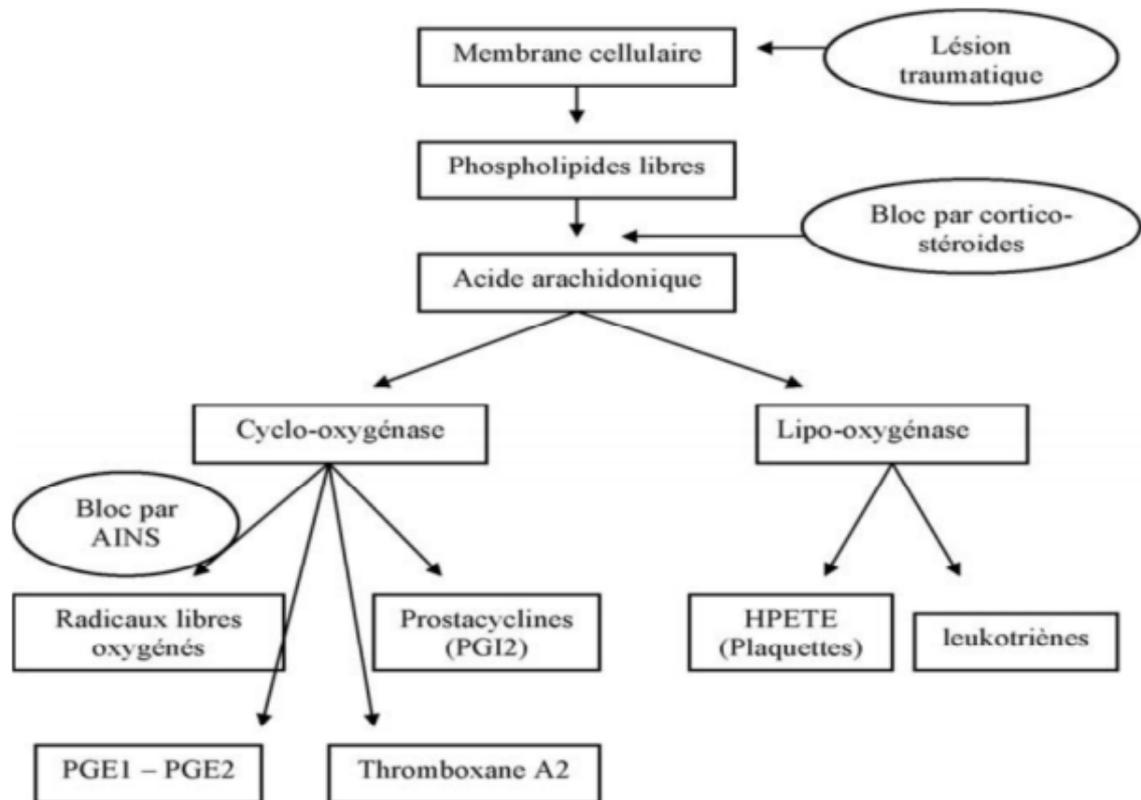


Figure N° 6: Cascade du métabolisme de l'acide arachidonique (53).

Il a été considéré que l'activité analgésique des AINS était basée sur une inhibition de cyclooxygénase et donc sur une inhibition de la synthèse des prostaglandines, en particulier des PGS dont la PGE2. Les prostaglandines sensibilisent les nocicepteurs périphériques aux actions des substances allogènes comme la bradykinine, libérées lors d'agression tissulaire. Dès lors l'inhibition de la synthèse des prostaglandines par les AIN conduit à une diminution, voire à une suppression des phénomènes d'hyperalgésie observés lors d'atteinte tissulaire (55).

d/.Classification des AINS :

La demi-vie d'élimination permet de classer les AINS en produit d'action brève (0,25 à 6,8 heures : aspirine, ketoprofène, indométhacine...) et produit d'action longue (13 à 68 heures, sulindac, diflunisal, naproxen, piroxicam...) (56). Une nouvelle classification des AINS, fondée sur leur sélectivité pour les COXs plutôt que sur leur structure chimique, a été proposée (53).

-les inhibiteurs non sélectifs des COX : correspondant à la majorité des AINS classiques, inhibent les deux isoformes de COX et réduisant ainsi l'inflammation, mais réduisent la protection gastrique (ulcère et un saignement digestif) et interfèrent avec la

Chapitre II : Les anti-inflammatoires

fonction rénale lorsque ils sont utilisés à long terme (53). Ils empêchent aussi la translocation nucléaire de NF-kB(57).

-les inhibiteurs sélectifs de COX-1 correspondant à l'aspirine à faible posologie, leur effet exclusif repose sur l'agrégation plaquettaire (50).

-les inhibiteurs préférentiels de COX-2 : La tolérance digestive est améliorée par rapport aux anti-inflammatoires classiques. Cependant, le risque d'effet indésirable digestif grave reste probable. Exemples : salicylate, meloxicam, nimesulide, etodolac... Ils ont une faible ulcération chez l'animal et une absence d'activité antiagrégant (50).

-les inhibiteurs sélectifs de COX-2 : ont été développés pour remédier aux désordres gastriques, ce qui est due à l'absence de fonction acide carboxylique. Leur structure volumineuse comprenant 2 grands cycles aromatiques reliés à un hétérocycle central leur confère une liposolubilité supérieure aux AINS classiques (56). Ils ont l'avantage de conserver leurs propriétés antipyrétiques, antalgiques et anti-inflammatoires sans entraîner d'ulcérations digestives à court terme chez l'animal ou l'homme. Les AINS anti-COX- 2 sélectifs ont ainsi la même efficacité que les AINS classiques mais avec moins d'effets secondaires. Exemples: (celecoxib, flusolide, rofecoxib) (53)

e/. Inconvénients des AINS :

Ils sont responsables de 21 –25% des événements défavorables qui incluent les réactions d'hypersensibilité immunologique et non immunologiques. L'utilisation clinique à long terme des AINS est liée aux effets secondaires significatifs, tels que gastro-intestinal lésion, saignement et ulcères peptiques tension artérielle et hypersensibilité systémiques accrues (58).

2.2.1.2. Les anti-inflammatoires stéroïdiens (A.I.S) ou corticoïdes :

a/. Définition :

Les glucocorticoïdes sont des hormones circulantes indispensables à la vie, élaboré par la zone fasciculée de la corticosurrénale, elles sont impliquées dans le métabolisme glucidoprotéique, exercent des effets anti-inflammatoires en inhibant l'entrée de l'eau dans la cellule, conduisant à la synthèse de molécules anti-inflammatoire, et une activité minéral corticoïde réduite (51).

Chapitre II : Les anti-inflammatoires

L'efficacité des GC résulte de leur capacité d'action sur la majeure partie des cellules impliquées dans la réaction inflammatoire et sur la synthèse de plusieurs médiateurs de l'inflammation par interaction avec les récepteurs glucocorticoïdes présent dans le cytoplasme. Cette activité anti-inflammatoire est exercée par la suppression de l'expression d'iNOS (nitric oxyde synthase) produit par les macrophages lors d'une stimulation par LPS, ainsi que la suppression des NO produit par les macrophages après leur activation. Les GC augmentent le nombre de neutrophiles circulants en provoquant leurs d'émargination, mais diminuent le nombre d'éosinophiles, basophiles, monocytes et lymphocytes (55).

b/. Mécanisme d'action :

Les GC exercent leurs effet en se fixant sur le récepteur de type II des GC qui est un récepteur cytoplasmique formant un complexe multimoléculaire avec des protéines chaperons qui stabilisent le récepteur dans une conformation facilitant la fixation des GC et empêchant la migration du récepteur libre vers le noyau ou sa dimerisation(54). Le complexe formé migre dans le noyau, se dimerise et se fixe à l'ADN en amont du complexe d'initiation de la transcription et va moduler l'activité des sites promoteurs de gènes cibles ; la fixation sur des sites GRE (GC responselement) va induire l'activation ou la répression de la transcription (54).

La stimulation de la synthèse des protéines anti-inflammatoires en augmentant la synthèse de lipocortine 1(annexine 1) qui exerce un effet inhibiteur sur la phospholipase A2 induisant une diminution de la synthèse de l'ensemble des médiateurs phospholipidiques de l'inflammation. La phospholipase A2 représente une étape clé de la synthèse de l'acide arachidonique, précurseur des prostaglandines, thromboxane A2 et des leucotriènes, et de la synthèse d'un précurseur de PAF (48). Les GC contribuent aussi à l'inhibition de plusieurs cytokines comme celles impliqué dans la stimulation d'IgE, différenciation des mastocytes et autres (48). Un autre mécanisme, par lequel GC inhibent la transcription, par interaction du complexe GC-GCRII avec d'autres facteurs de transcription tels que AP-1 et NF- κ B en inhibant la transcription et empêchant AP-1 fixé sur l'ADN d'interagir avec le complexe d'initiation de la transcription, ou bien en entrant en compétition avec AP-1 pour un cofacteur indispensable à l'activation de la transcription (48).

Chapitre II : Les anti-inflammatoires

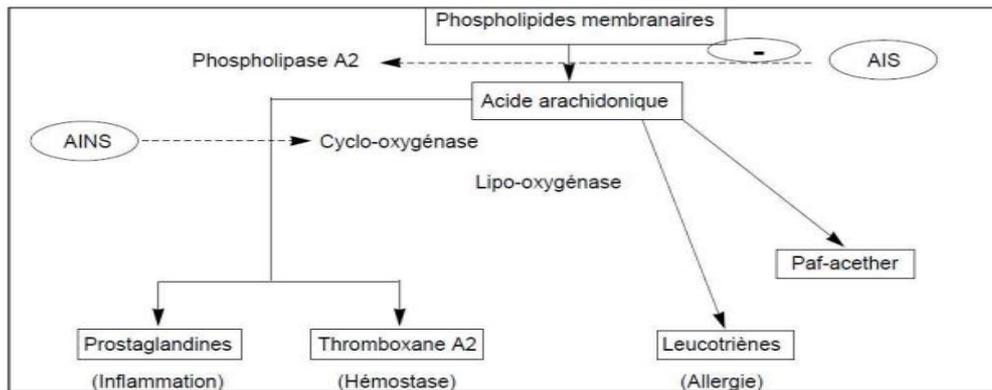


Figure N° 7 : Modes d'action des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens (54)

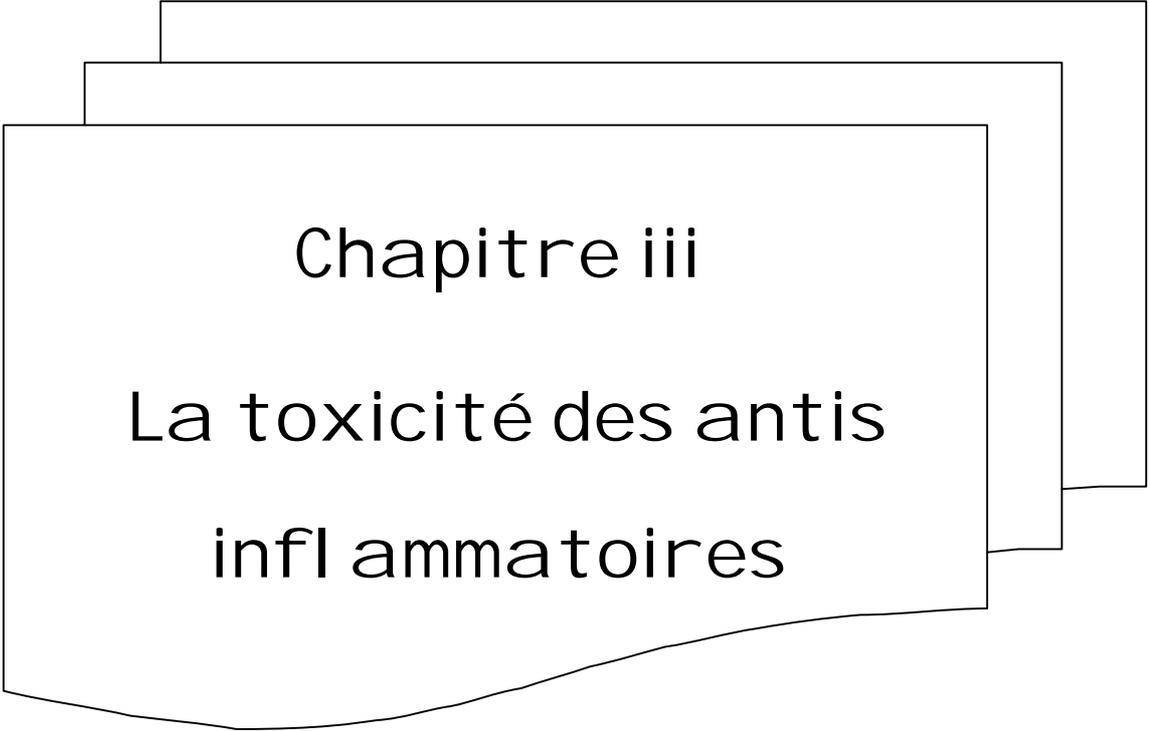
2. 1. 2. 3 Effet Secondaire :

Leurs effets indésirables sont assez fréquents et mieux vaut les connaître. Les plus connus de ces effets sont les accidents digestifs. Les AINS augmentent en effet le risque d'hémorragies et d'ulcères digestifs notamment chez les personnes de plus de 65 ans. C'est pourquoi, avec ces anti-inflammatoires, les médecins prescrivent systématiquement, des protecteurs gastriques de la famille des inhibiteurs de la pompe à proton chez les personnes à risque.

Prendre en même temps deux anti-inflammatoires augmente également sérieusement le risque d'accidents digestifs. L'automédication est donc à pratiquer avec prudence. Le deuxième grand type d'accidents dus aux AINS concerne le système cardiovasculaire. Depuis quelques années les études ont démontré que les médicaments de cette classe augmentent le risque d'infarctus du myocarde, d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral. Même l'ibuprofène à la dose 2 400 mg par jour (soit la dose maximale autorisée qui est double de la dose habituellement utilisée) augmente le risque cardiovasculaire.

En juin 2015, l'Académie de médecine rappelait que ce risque concernait plus particulièrement les personnes atteintes d'une maladie cardiaque, d'une hypertension artérielle mal contrôlée, d'artériopathie périphérique ou de pathologie vasculaire cérébrale... Ces médicaments peuvent également se révéler toxiques pour le rein. Ils sont donc déconseillés en cas d'insuffisance rénale.

Avant de prendre un AINS, surtout en automédication, la prudence est donc de mise. Au moindre doute, on en parle à son pharmacien ou son médecin.



Chapitre iii

La toxicité des anti
inflammatoires

Chapitre III : la toxicité des anti-inflammatoires

3. La toxicité des anti-inflammatoires :

3.1. Toxicité rénale :

Les effets rénaux des AINS peuvent être classés en 2 groupes (22,23) :

- Les atteintes hémodynamiques par inhibition de la synthèse des prostaglandines rénales
- Les atteintes organiques toxiques ou immuno-allergiques

- **Les atteintes rénales hémodynamiques**

Les prostaglandines sont présentes au niveau des artérioles, glomérules, tubules, cellules interstitielles et au niveau de l'appareil juxta-glomérulaire.

Dans les conditions physiologiques (sujet normo-volumique à fonction rénale normale), elles modulent peu la fonction rénale.

Par contre (24), en cas d'activation du système rénine-angiotensine par une restriction de sel ou par une cause provoquant une hypo-perfusion rénale (déshydratation, hypo volémie efficace, prise de diurétiques, IEC, ARA II, sténose des artères rénales), l'inhibition de la synthèse des prostaglandines par les AINS va entraîner au niveau :

- du glomérule, une diminution du débit de filtration glomérulaire par blocage du mécanisme de vasodilatation de l'artériole afférente. Ce qui va induire une hypo-perfusion rénale, majorée par la prise d'IEC ou d'ARA II concomitante ou par un état de déshydratation.
- Du tubule, une rétention hydro-sodée car les PG permettent la sécrétion d'eau et de sodium.

Les AINS peuvent entraîner :

- Une insuffisance rénale fonctionnelle surtout chez les patients ayant une hypo volémie efficace (insuffisance cardiaque, syndrome néphrotique, cirrhose)
- Une hyperkaliémie (par hypo-réninisme/ hypo-aldostéronisme)
- Une rétention hydro sodée se traduisant par des œdèmes des membres inférieurs, une augmentation de la pression artérielle ou la décompensation d'une cardiopathie congestive.

La population des sujets âgés (25) est à risque d'insuffisance rénale aiguë car le DFG diminue avec l'âge. Par ailleurs, les capacités de réabsorption et d'excrétion du sodium sont limitées ainsi que la réabsorption d'eau au niveau du tube collecteur. Cette population est plus souvent poly pathologique (HTA, insuffisance cardiaque, diabète...) et exposée à une poly

Chapitre III : la toxicité des anti-inflammatoires

médication (diurétique, IEC, ARA II) qui majore le risque de déshydratation ainsi que le risque rénal.

- **Les atteintes organiques :**

Elles sont plus rares, favorisées souvent par l'utilisation au long cours des AINS :

Néphropathie interstitielle aiguë : elle semble être une réaction idiosyncrasique plus fréquente chez la femme et le sujet âgé. Elle n'apparaît pas de façon immédiate mais peut survenir à distance du début du traitement.

On distingue la :

- **Néphropathie interstitielle aiguë sans syndrome néphrotique**, d'origine immuno-allergique, elle laisse souvent des séquelles rénales;
- **Néphropathie interstitielle aiguë avec syndrome néphrotique** pouvant survenir après plusieurs semaines ou mois de traitement, de mécanisme probablement non univoque, évoluant vers la normalisation de la fonction rénale lentement mais complètement après l'arrêt de l'anti-inflammatoire.

Les néphropathies interstitielles se présentent sous la forme de manifestations allergiques avec une fièvre, un rash cutané, une éosinophilie et une éosinophilurie, des arthralgies et, sur le plan rénal, un syndrome néphrotique pur, une insuffisance rénale inconstante avec, chez 50% des patients, une hématurie.

Elle peut apparaître avec tous les AINS mais elle a été plus fréquemment rapportée avec le fénoprophène.

Nécrose papillaire, complication rare, la forme chronique est une situation rare, irréversible, surtout en corrélation avec un usage chronique d'AINS, la forme aiguë est exceptionnelle.

Elle a été essentiellement rapportée avec l'ibuprofène, la Phénylbutazone et l'acide méfénamique.

Elle consiste en des lésions irréversibles de la papille rénale. Elle peut survenir dans les premiers jours ou après quelques années de traitement. Les symptômes associent des douleurs lombaires et une hématurie suggérant une obstruction rénale urétérale. Une hypertension artérielle et une infection urinaire sont fréquentes.

Chapitre III : la toxicité des anti-inflammatoires

Tableau N°02 : Facteurs favorisant la survenue d'effets indésirables rénaux (25).

Volume effectif artériel diminué	Volume effectif artériel normal
<ul style="list-style-type: none">• Insuffisance cardiaque chronique• Cirrhose• Syndrome néphrotique• Sepsis• Hémorragie• Diurétiques, IEC et antagonistes AT1• Période postopératoire• Déplétion volémique	<ul style="list-style-type: none">• Insuffisance rénale chronique• Glomérulonéphrites• Age avancé• Produits de contraste• Néphropathie obstructive• Ciclosporine et FK 506

3.2. Toxicité Digestive :

a/.Mécanismes :

Il existe deux mécanismes responsables de la toxicité digestive des AINS (33) :

- Effet topique irritatif sur l'épithélium secondaire à l'acidité des AINS
- Effet systémique secondaire à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines qui induit une diminution de la production et de la sécrétion de mucus, une diminution du flux sanguin muqueux gastrique et une inhibition du processus de restitution tissulaire.

b/.Toxicité gastroduodénale :

Il faut distinguer:

- **les manifestations fonctionnelles** (dyspepsie, gastralgies, nausées) : fréquentes et rapidement résolutive à l'arrêt du produit. Elles sont mal corrélées à l'existence de

Lésions de la muqueuse gastroduodénale (34) ou à l'apparition de complications ulcéreuses (35). Ces complications peuvent rester asymptomatiques parfois révélées par une anémie par déperdition, une hémorragie ou une perforation digestive, en particulier chez les sujets âgés (36)

- **les ulcères gastroduodénaux découverts lors d'examen** endoscopiques : plus fréquents avec les AINS classiques qu'avec les COX-2, mais asymptomatiques dans la moitié des cas ;

Chapitre III : la toxicité des anti-inflammatoires

– l'ulcère symptomatique, simple ou compliqué (hémorragie digestive, perforation), de survenue parfois précoce, dont on déplore 2 à 4 cas pour 100 patients-années avec les AINS classiques.

Les principales circonstances prédisposantes sont :

- une posologie élevée d'AINS,
- le grand âge: la plupart des études suggère que l'âge supérieur à 60 ans majore le risque de toxicité digestive d'un facteur 2 à 3,5 (37,38). La majoration du risque est nette après 60 ou 65 ans avec une augmentation continue à partir de ce seuil avec une accélération de la pente après 75 ans.
- infection par *Helicobacter pylori*: isolé il engendre un sur-risque de développer un ulcère d'environ 1,8 (39). L'infection par *H. pylori* et la prise d'AINS sont 2 facteurs indépendants et synergiques d'ulcères (40). Le risque de développer un ulcère non compliqué serait multiplié par 17 en cas d'infection par *Helicobacter Pylori* et prise d'AINS par rapport aux témoins (pas d'infection ni utilisation d'AINS).
- un antécédent d'ulcère ou d'hémorragie digestive : le fait d'avoir eu un UGD multiplie le risque de lésion digestive sous AINS par 2 à 3 selon les études (41,42), d'autant plus qu'il a été compliqué d'hémorragie.
- la prise concomitante d'un anticoagulant,
- d'un corticoïde ou d'un autre AINS, y compris de l'aspirine à dose anti-agrégante : le risque digestif est majoré de 2 à 3 pour l'aspirine à dose faible (inférieure à 300mg/jour) (43) et de 1,5 à 2 pour le clopidogrel (44).

Il existe d'indéniables différences de gastro-toxicité entre AINS. Selon une récente méta-analyse des essais cliniques, le risque relatif (RR) d'USP est proche de 2 pour les Coxibs [1,8 ; IC 95 % : 1,2 – 2,8] et le Diclofénac [1,9 ; IC 95 % : 1,2 – 3,1] contre 4 Environ pour l'ibuprofène [4 ; IC 95 % : 2,2 – 7,1] et le Naproxène [4,2 ; IC 95 % : 2,7 – 6,6], aux posologies maximales autorisées. Des AINS d'utilisation plus confidentielle n'apparaissent pas dans les résultats de cette méta-analyse. (45)

Ce risque est environ deux fois plus faible avec les coxibs qui perdent toutefois cet avantage quand le malade prend simultanément de l'aspirine à visée anti-thrombotique.

Chapitre III : la toxicité des anti-inflammatoires

c/.Toxicité intestinale :

La toxicité digestive des AINS ne se limite pas au tractus digestif haut mais touche aussi l'intestin grêle, le côlon et le rectum.

Les mécanismes de la toxicité intestinale sont complexes (46,47). Il se produit initialement une perte de l'intégrité de la muqueuse digestive. Cela favorise la perméabilité des anses digestives, étape nécessaire à la constitution de lésions. L'intestin et le côlon deviennent plus sensibles aux agents agressifs locaux en l'occurrence la bile, les bactéries et leurs produits de dégradation. Cette augmentation de perméabilité serait induite par les AINS via l'inhibition de la synthèse des PG endogènes.

Cette toxicité peut conduire au niveau de l'intestin grêle :

- **Une entéropathie infra-clinique (48,49)**: qui conduit à une accélération de transit (diarrhée) et inhibition de l'absorption de l'eau et d'électrolytes au niveau de l'intestin grêle
- **Une entéropathie compliquée (50)** : à type d'ulcérations, de sténoses (risque d'occlusion), de perforations ou plus rarement d'hémorragies. Elle peut entraîner une hypo albuminémie profonde et une carence en fer en particulier chez les sujets âgés.

Au niveau du côlon, cette toxicité peut entraîner :

- Des **atteintes recto-coliques de novo** : colite aspécifique, ulcères coliques, sténoses coliques, colite segmentaire ischémique (sujets âgés+++) et colite collagène.
- Des **complications d'une affection préexistante** : perforation ou hémorragie sur diverticulose colique (51), poussée de maladie de Crohn, poussée de RCH (52).

La colite aspécifique (53) se manifeste par une diarrhée sanglante et une perte de poids. Le délai d'apparition après le début d'un traitement par AINS varie de quelques jours à quelques mois, voire années.

Des complications aiguës à type d'hémorragies ou perforations sont possibles, parfois inaugurales (54). La différence entre une colite inflammatoire chronique révélée les AINS et une colite iatrogène repose essentiellement sur l'évolution après l'arrêt du traitement.

Le rôle des AINS a été évoqué dans la survenue de colites ischémiques non gangréneuse, habituellement révélées par de douleurs abdominales d'apparition brutale associée à une diarrhée.

Chapitre III : la toxicité des anti-inflammatoires

3.3. Toxicité cardiovasculaire :

Les prostaglandines synthétisées par COX-2 diminuent la réabsorption du sodium dans l'anse de Henlé et, partant, tous les AINS entraînent une rétention hydro-sodée, susceptible de générer **(61)** :

- des œdèmes des membres inférieurs (2 – 4%) ;
- une hypertension artérielle de novo ou une perte d'efficacité du traitement antihypertenseur en cours ;
- une décompensation d'une insuffisance cardiaque congestive préexistante

Par ailleurs, tous les AINS semblent susceptibles de favoriser les accidents thrombotiques (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) par le biais d'une augmentation de la pression artérielle systolique **(38)**.

Les coxibs comporteraient un surcroît de risque découlant de leur mécanisme d'action qui conduit au déséquilibre de la balance TXA₂/PGI₂, au détriment de cette dernière.

Les AINS peuvent entraîner une faible augmentation du risque thrombotique artériel (environ 3 ou 4 événements supplémentaires pour 1 000 patients-années pour les AINS classiques).

Avec les AINS sélectifs de la Cox-2 ou coxibs (célécoxib, étoricoxib et parécoxib), des études ont suggéré que ce sur-risque concernerait plus particulièrement les patients présentant des antécédents récents (angor, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire). Avec les AINS non sélectifs (AINS conventionnels), le sur-risque se manifesterait plus particulièrement à posologies élevées et lors d'utilisation à long terme **(40)**.

En conséquence, les patients présentant une hypertension artérielle non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique avérée, une artériopathie périphérique et/ou une pathologie vasculaire cérébrale, ainsi que ceux présentant des facteurs de risque cardiovasculaire (hypertension, hyperlipidémie, diabète, tabagisme...), doivent faire l'objet d'une évaluation approfondie avant la prescription de tout AINS. Les AINS classiques semblent avoir une toxicité variable d'une molécule à l'autre. Ainsi, pour certains, le naproxène entraînerait un peu moins de complications thromboemboliques que l'ibuprofène, le celecoxib ou le diclofénac, chacun pris à la dose maximale autorisée **(28)**

Chapitre III : la toxicité des antis inflammatoires

a/.Accidents thrombotiques :

Concernant les coxibs :

Suite au retrait du marché du rofecoxib en 2004, plusieurs études ont été réalisées pour évaluer la toxicité cardiovasculaire du celecoxib :

L'étude CLASS (33), une étude prospective randomisée et contrôlée a comparé les effets du celecoxib à la dose de 800 mg/j (soit le double de la dose de l'AMM) comparé au diclofenac et à l'ibuprofène chez des patients souffrant d polyarthrite rhumatoïde et 28 d'arthrose. Elle montre qu'à six mois de suivi, il n'existe pas de différence significative concernant les évènements cardiovasculaires (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, angor instable, thrombose artérielles et veineuses périphériques) entre l'utilisation de celecoxib et d'AINS classiques.

Deux autres études, qui avaient pour but d'étudier l'effet du celecoxib sur la prévention des récives de polypes recto coliques chez les sujets de plus de 30 ans, l'étude PrésAP en 2004 et l'étude APC en 2005 ont inclus des populations similaires (sujets d'environ 60 ans avec des facteurs de risque cardiovasculaires) sur une durée de suivi de 2 à 3 ans.

Dans l'étude APC, on trouve une augmentation du risque cardiovasculaire (décès, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) pour une dose de 800mg/jour avec une significativité au bout de 33 mois d'utilisation. Ce risque semble augmenter selon la dose du célécoxib (placebo 0,9%, célécoxib 400mg/j 2,2% et 3% pour 800mg/j).

Dans l'étude PrésAP, après 36 mois de traitement, on ne met pas en évidence un risque significatif d'évènements cardiovasculaires pour une dose de 400mg/jour.

La commission de transparence de l'HAS de 2007 a modifié le résumé des caractéristiques du produit Celebrex, avec notamment l'ajout de contre-indication en cas de cardiopathie ischémique avérée, d'insuffisance cardiaque congestive ou d'artériopathie périphérique.

b/.Hypertension artérielle :

Il a été mis en évidence (39) une augmentation de la pression artérielle moyenne de 5 mm Hg chez les patients sous AINS normo ou hypertendus. Cet effet varie en fonction du type d'AINS, avec une augmentation plus importante pour le piroxicam et l'indométacine.

Des études chez les patients avec arthrose ont montré que certains agents dont les AINS entraînent une augmentation de la PA systolique, surtout chez les patients traités par IEC,

Chapitre III : la toxicité des anti-inflammatoires

diurétiques ou bêtabloquants. On constate aussi une augmentation du risque d'AVC (ischémique ou hémorragique), d'insuffisance cardiaque congestive et d'ischémie myocardique (21). D'autres études ont montré que la prise d'AINS était susceptible d'augmenter la PA et de diminuer l'efficacité du traitement antihypertenseur (30,39).

c/.Insuffisance cardiaque congestive :

Les AINS peuvent induire une rétention hydro-sodée, ce qui les contre indique en cas d'insuffisance cardiaque sévère. Dans une étude prospective, le risque relatif d'une décompensation cardiaque connue sous AINS est de 9 (1,7-26) mais on ne rapporte aucune poussée d'insuffisance cardiaque de novo (20).

Tableau N°3 : Facteur favorise la survenue d'une insuffisance cardiaque ou de complication thrombotique lors de prise d'AINS. (28)

Insuffisance cardiaque	Événement thrombotique
<ul style="list-style-type: none">• HTA• Age avancé• Maladie coronarienne• Insuffisance cardiaque chronique• Cardiomyopathie• Arythmie• Insuffisance rénale• Administration simultanée d'un diurétique ou d'IEC	<ul style="list-style-type: none">• HTA• Age avancé• Maladie coronarienne• Dyslipidémie• Diabète• Tabac• Maladie tumorale

3.4 Toxicité hépatique :

Les AINS peuvent être à l'origine d'hépatites médicamenteuses (33). Tous les AINS, quelle que soit leur structure chimique, sont hépatotoxiques, avec une fréquence plus élevée chez le sujet âgé et une gravité variable (36). En raison d'un risque hépatotoxique plus important, l'utilisation des pyrazolés est contre indiquée après 60 ans.

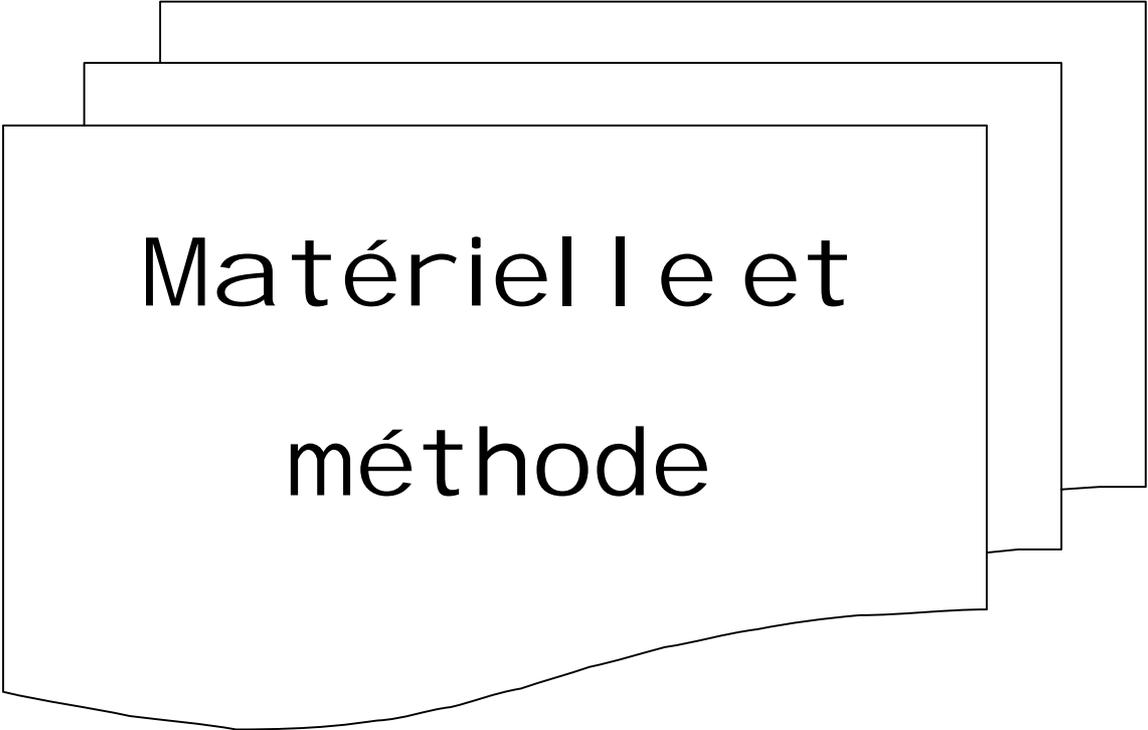
Il existe 2 mécanismes :

- Direct : hépto-toxicité intrinsèque dose dépendante responsable d'une nécrose hépatocytaire et cytolysé hépatique, majorée par d'autres traitements hépatotoxiques comme le paracétamol ou en cas d'insuffisance rénale associée

- Indirect, d'origine immuno-allergique.

Chapitre III : la toxicité des anti-inflammatoires

On évoquera les effets hépatotoxiques devant des signes cliniques tels que l'asthénie intense, des douleurs abdominales, des vomissements. Ils imposent un dosage biologique des fonctions hépatiques.



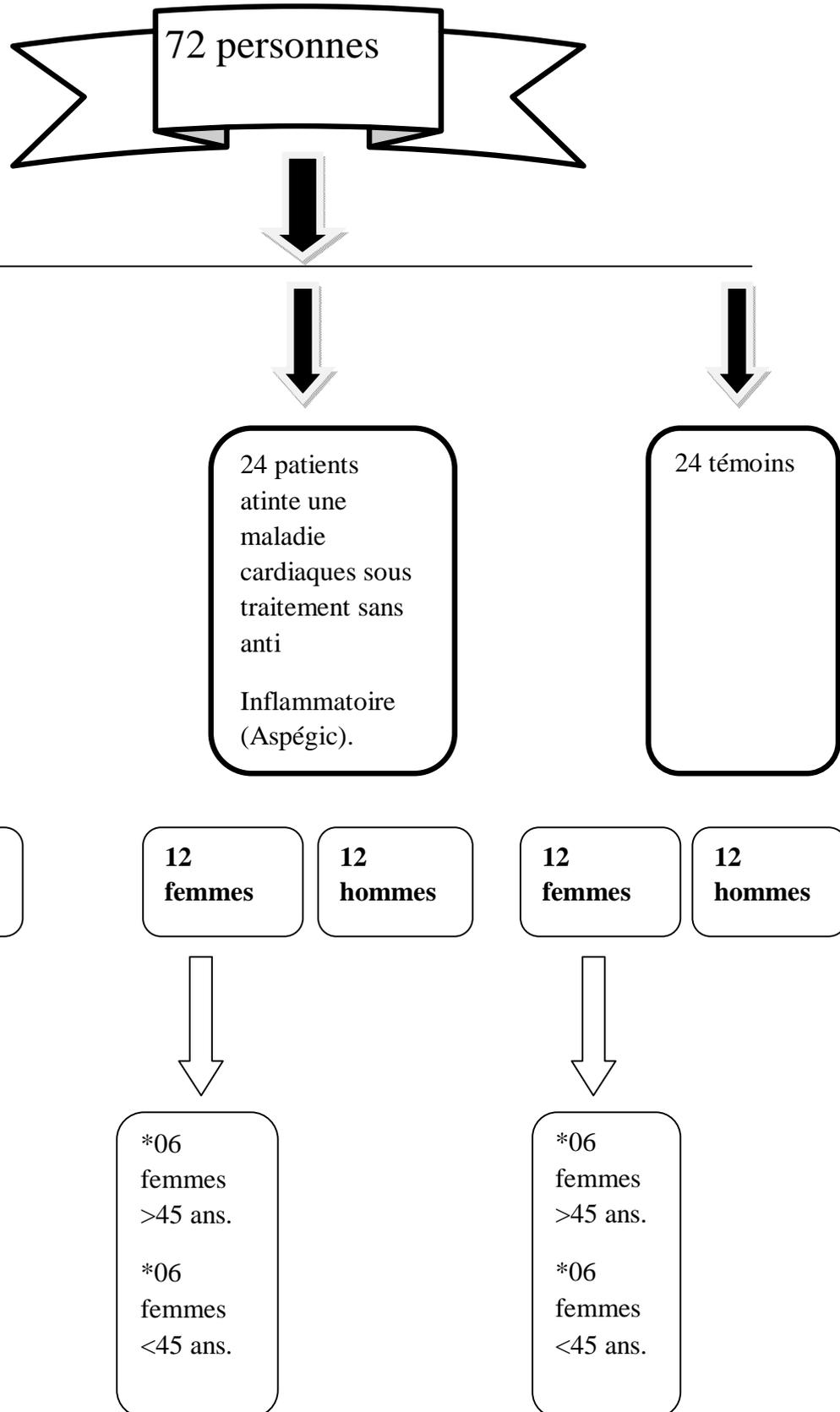
Matériel et
méthode

I-Matériel et méthodes :

I-1-Matériels :

Notre étude est réalisée dans l'hôpital «**BOUGUERA BOULAARESS**» au service médecin femmes et médecin hommes, **Bekaria Tébessa** dans la période 01/02/2021 jusqu'à 06/2021 sur 24 patients atteints une maladie cardiovasculaire HTA avec traitement par anti inflammatoires(Aspégic) et 24 patients avec HTA sans traitement et 24 témoins.

Distribuer pour chaque groupe on homme et femme (pour les femmes <45ans et > 45ans)



Protocole expérimentale

I-2-Méthodes :

I-2-1-Méthodes de dosage :

I-2-1-dosages biochimiques enzymatiques :

I-2-2-1- dosage enzymatique de TGP et TGO :

Définition :

Les transaminases sont des enzymes présentes à l'intérieur des cellules, en particulier au niveau du foie et des muscles. Elles interviennent dans une multitude de réactions biologiques.

-Les ASAT (aspartate aminotransférases) surtout présente dans le foie, les muscles, le cœur, les reins, le cerveau et le pancréas.

-Les ALAT (alanine aminotransférases) relativement spécifiques du foie.

Principe :

Détermination colorimétrique de l'activité TGO ou TGP selon les réactions suivantes :

TGO: Aspartate + acétoglutarate TGO oxaloacetate+ glutamate.

TGP: Alanine + acétoglutarate TGP pyruvate + glutamate.

Le pyruvate ou l'oxaloacétate formés sont dosés sous forme μ de leurs dérivés 2,4 dinitrophénylhydrazones (Reitmans; Erankels, 1957).

Réactif :

Réactif 1		
Substrat TGO	Tampon phosphate pH 7,5	85 mmol/l.
Aspartate		200 mmol/l.
Acétoylglutarate		2 mmol/l.
Réactif 2		
Substrat TGP	tampon phosphate pH 7, 5	95 mmol/l.
	Alanine	200
		mmol/l.
Acétoylglutarate.		2 mmol/l.
Réactif 3		
Réactif de coloration 2,4 dinitrophénylhydrazine		1 mmol/l.

Plusieurs années à 2-8°C.

Le réactif 3 est à conserver à l'abri de la lumière. Réactif auxiliaire : Soude 0,4 N.

Echantillons :

Sérum. Hémolyse gênante.

Mode opératoire :

Longueur d'onde : 505 nm (490 à 520 nm). Zéro de l'appareil : eau distillée.

En utilisant le Kit (59)

Dosage :

Pour chaque sérum, préparer les tubes suivants:

	TGO	TGP
Réactifs 1	1 ml	-
Réactifs 2	-	1 ml
Incuber 5 à 37 C°		
Sérum	0.2 ml	0.2ml
Mélanger Mettre à 37 C°	Exactement une heure	Exactement 30 min
Réactifs 3	1 ml	1 ml
Mélanger. Laisser 20 min à température ambiante.		
Soude 0.4 N	10 ml	10 ml

Mélanger. Attendre 5 min. Photomètre dans les mêmes conditions que la courbe

D'étalonnage.

- Stabilité de la coloration :1 heure

Valeur usuelle :

TGO : < 40 unités/ml

TGP : < 45 unités/ml

I-2-2-2- Dosage créatine phosphokinase (CPK) :

Principe :

Lacréatinekinase(CK)

catalyseletransferttréversibleled'ungroupedephosphatesdelaphosphocréatine vers l'ADP. Cette réaction s'accouple avec d'autres réactions catalysées par l'hexokinase (HK) et par la glucose-6-phosphatedéshydrogénase (G6F-DH):

Mode opératoire :

1. Dosage CPK a été effectué avec l'analyseur multiparamétrique MINDRAY Bs 200
2. Régler le spectrophotomètre sur zéro en fonction de l'eau distillée ou air

	25-30°C	37°C
RT (ml)	1,0	1,0
Echantillon (µL)	40	20

3. Mélanger et laisser incuber 2 minutes.
4. Lire l'absorbation (A) initiale de l'échantillon, mettre en route le chronomètre et lire l'absorbation à chaque minute pendant 3 minutes.
5. Calculer la moyenne de l'augmentation d'absorbation par minute ($\Delta A/\text{min}$).

Valeur Usuelle :

Homme : A 37 °c 195 U/L

Femme : A 37 °c 170 U/L(60)

1-2-2- Dosage biochimique :

1-2-3-1-Dosage Du Créatinémie :

Principe :

Dans la première réaction, nous utilisons de la créatinase oxydase dans l'hydrolyse enzymatique de la créatine endogène pour produire du peroxyde d'hydrogène, qui est éliminé par catalase. Dans la seconde réaction, la catalase est inhibée par l'azote de

sodium, on ajoute de la créatinase et 4-aminoantipyrine (4-AA), et seulement la créatine générée à partir de la créatinine par la créatinase on hydrolyse séquentiellement par la créatinase y sarcosine oxydase, pour produire du peroxyde d'hydrogène. Ce nouveau peroxyde d'hydrogène formé est mesuré dans une réaction accouplée catalysée par la peroxydase, avec N-éthyle-n-sulfopropyle-m-toluidine (TOPS)/4-AA comme chromogène.

Mode opératoire :

Dosage de créatinémie a été effectué avec l'analyseur multiparamétrique MINDRAY Bs 200

	blanc	Etalon (µL)	ÉCHANTILLONS (µL)
RT (ml)	1,0	1,0	1.0
Echantillon (µL)	/	/	100
Etalon	/	100	/

Valeur Usuelle :

Hommes 7.0 - 14 mg/L

Femmes 6.0- 11 mg/L(**61**)

1-2-3-1-Dosage Du L'urée :

Principe :

Méthode enzymatique basée sur la réaction décrite par Talkeet Schubert et optimisée par Tiffany et al qui ont montré que la concentration en urée est proportionnelle à la variation d'absorbance mesurée à 340 nm pendant un temps donné.

Mode opératoire :

Dosage d'urée a été effectué avec l'analyseur multiparamétrique MINDRAY Bs 200

	blanc	Étalon (µL)	ÉCHANTILLONS (µL)
RT (ml)	1,0	1,0	1.0
Echantillon (µL)	/	/	10
Étalon	/	10	/

Valeur Usuelle :

Sérum: de 0.15 à 0.45 g/L **(62)**

1-2-3-3- Dosage de l'ionogramme sanguin :

Principe :

Un échantillon est aspiré dans l'analyseur qui va mesurer les concentrations en sodium et potassium. Les résultats de l'analyse sont obtenus en 1 minute environ. Dans la plupart des modèles, ils s'affichent à l'écran et sont imprimés sur un ticket. Une fois l'analyse effectuée, un cycle de nettoyage se met en route automatiquement. A chaque cycle, une petite quantité de solution de rinçage vient purger le circuit. Les résidus de l'opération sont récupérés dans le récipient spécifique. Le calibrage de l'analyseur doit être fait régulièrement à l'aide de produits étalons (automatiquement après programmation ou sur demande).

L'analyseur d'électrolytes comporte :

- un système d'injection ou d'aspiration des échantillons,
- différentes électrodes permettant chacune la mesure d'un paramètre,
- des réservoirs contenant les solutions de calibration et une solution de rinçage,
- un récipient destiné à recueillir les déchets liquides,
- un système d'impression des résultats.

Mode opératoire :

Dosage de l'ionogramme été effectué avec L'analyseur d'électrolytes JOKHO

Résultats et Discussion

1. Variation de l'activité enzymatique de l'alanineamino transférase (ALAT/TGP) (U/l) :

Les résultats illustrés dans la Fig8 montrent une augmentation significative ($p=0,05$) de l'activité enzymatique de TGP plasmatique chez les patients avec HTA sous Aspégic par rapport aux sujets hypertendus sans Aspégic et aux témoins.

Tableau N°4 : variation de l'activité enzymatique du TGP (U/l) chez trois groupes hommes:

	Patients sous Aspégic	Patients sans Aspégic	témoin
Variation de l'activité enzymatique du TGP (U/l)	61±2,94	41.16±2,15	28.41±0,90

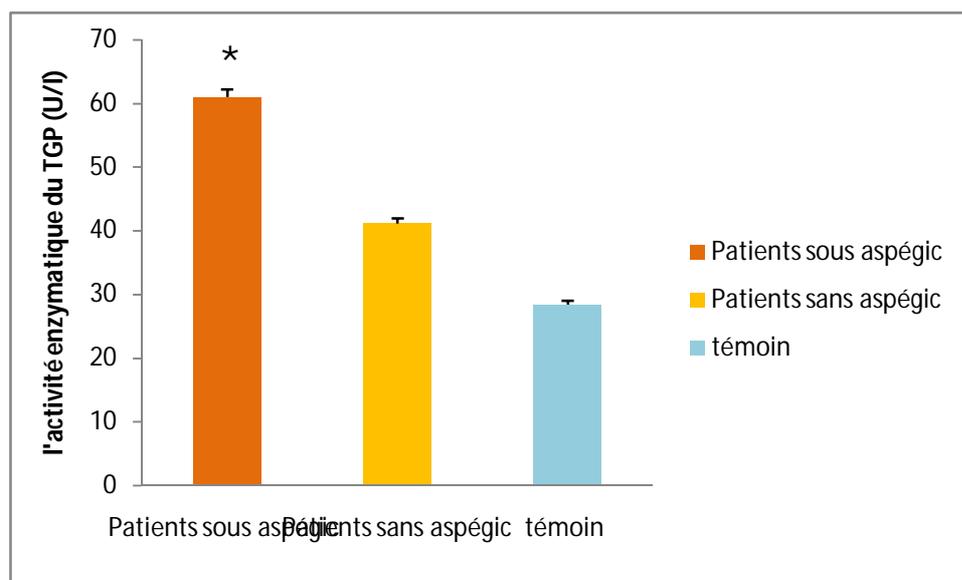


Figure 08 : variation de l'activité enzymatique du TGP chez les différents groupes des hommes étudiés.

2. Variation de l'activité enzymatique de l'aspartate aminotransférase (ASAT/TGO) (U/l) :

L'activité enzymatique de TGO plasmatique chez les hypertendus sous Aspégic présente une augmentation significative par rapport aux malades sans Aspégic et aux témoins.

Tableau N°5 : variation de l'activité enzymatique du TGO (U/l) chez trois groupes des hommes

	Patients sous Aspégic	Patients sans Aspégic	témoin
variation de l'activité enzymatique du TGO (U/l)	53±3,84	34.083±2,35	24.833±1,50

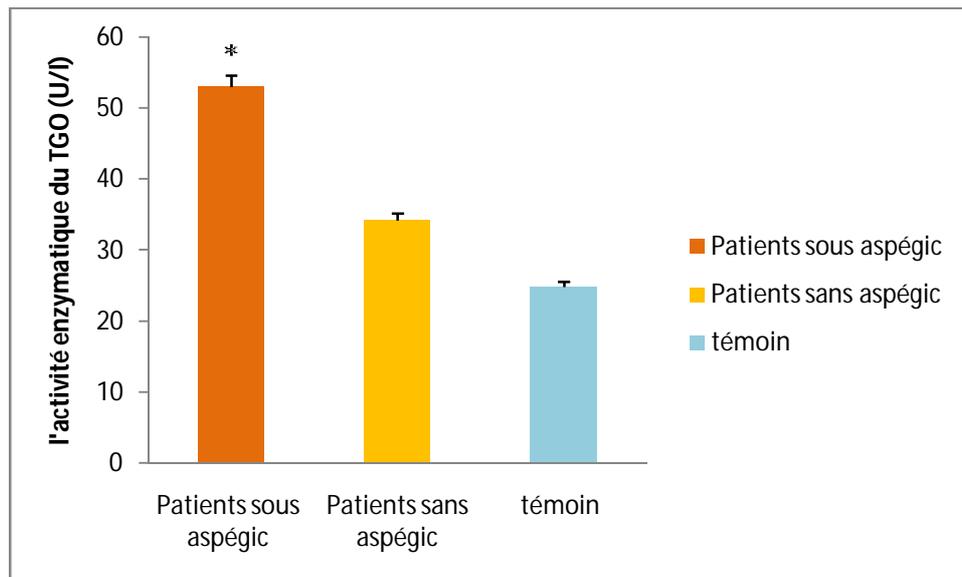


Figure 09 : variation de l'activité enzymatique du TGO chez les groupes d'hommes.

3. Variation de l'activité enzymatique de la créatine phosphokinase CPK (U/l) :

Les résultats illustrés dans la Fig. 10 montrent que l'activité enzymatique de CPK plasmatique chez les patients atteints de HTA sous Aspégic est significativement élevée vis à vis a celle des malades sans Aspégic et témoins..

Tableau N°6 : variation de l'activité enzymatique de la créatinine phosphokinase de trois groupes des hommes (U/l) :

	Patients sous Aspégic	Patients sans Aspégic	témoin
Variation de la concentration du CPK (U/l)	193.17±9,53	126.75±6,83	72.333±1,09

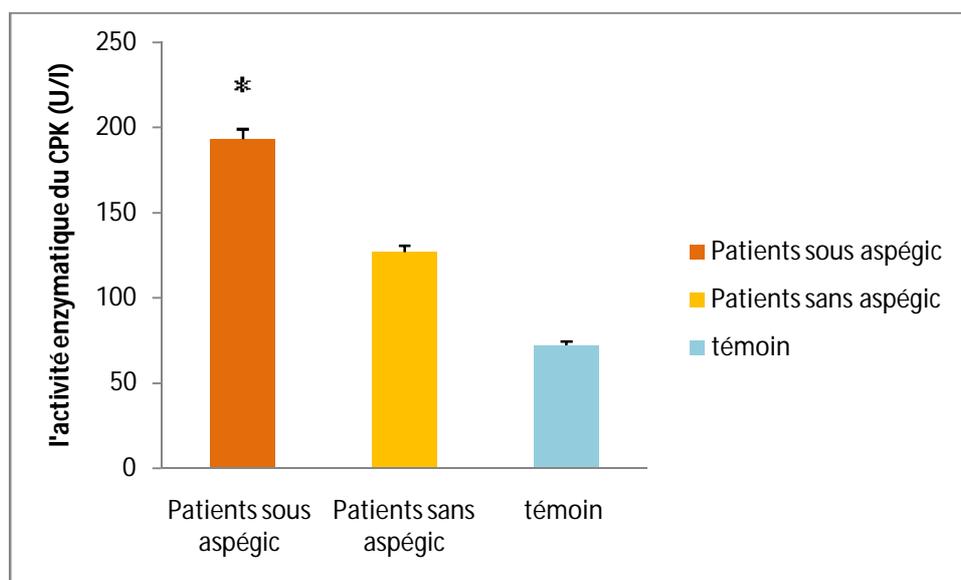


Figure 10 : Variation de l'activité enzymatique de la créatinine phosphokinase chez les différents groupes des hommes étudiés.

4. Variation de la concentration de la créatinine (mg/l) :

Afin d'évaluer les variations des paramètres rénaux associés à l'hypertension artérielle nous avons procédé à étudier les marqueurs biochimiques des atteintes rénales chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire HTA inclut la créatinine (CREA) (fig11), et UREE (fig12)

Les résultats illustrés dans la Fig. 11 montrent que les concentrations de CREAT plasmatique chez les patients atteints de HTA et sous et sans traitement par l'Aspégic est significativement supérieure par rapport à celle des témoins.

Tableau N°7 : Variation de la concentration de la créatinine (mg/l) chez trois groupes des hommes :

	Patients sous Aspégic	Patients sans Aspégic	témoin
variation de la concentration de la créatinine (mg/l)	18.808±1,14	16.025±1	10,075±0,8

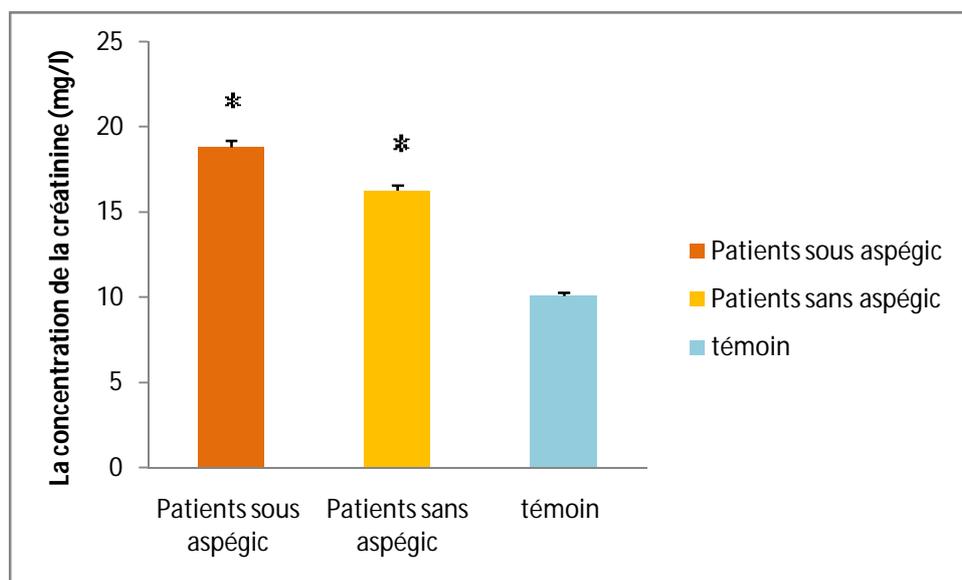


Figure11 : variation de la concentration de la créatinine (mg/l) chez trois groupes d'hommes étudiés.

5. Variation de la concentration d'urée (g/l) :

Les résultats illustrés dans la Fig12 montrent que la concentration d'Urée plasmatique chez les patients atteints d'HTA et sous traitement Aspégic est significativement supérieur à celle des sujets de l'HTA sans de traitement. La concentration de l'urée reste significative chez les hypertendus par rapport aux témoins.

Tableau N°8 : variation de la concentration d'urée (g/l) chez trois groupes des hommes :

	Patients sous Aspégic	Patients sans Aspégic	témoins
variation de la concentration d'urée (g/l)	0.862±0,03	0,377±0,01	0,234±0,07

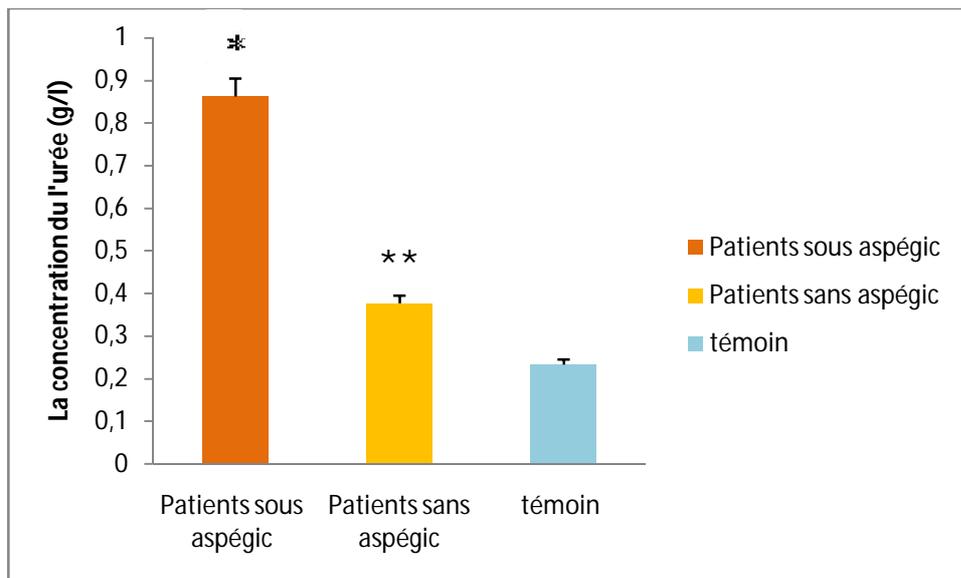


Figure12 : Variation de la concentration d'urée (g/l) chez trois groupes des hommes :

6. Variation de la concentration du sodium (Na) (mmol/l) :

Afin d'évaluer la progression des troubles électrolytiques associés à HTA nous avons procédé à étudier les marqueurs biochimiques des troubles électrolytiques chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire HTA inclut le sodium (Na⁺) (fig13), et potassium (K⁺) (fig14) et chlore (Cl⁻) (fig. 15) ainsi que en a mesuré la tension artérielle (fig16).

Les résultats illustrés dans la Fig. 13 montrent une diminution significative de la concentration de (Na⁺) plasmatique chez les patients atteints de HTA et sous Aspégic par rapport à celle des sujets hypertendus sans traitement et sujets témoins.

Tableau N°9 : Variation de la concentration du sodium (Na) (mmol/l) chez trois groupes des hommes :

	Patients sous Aspégic	Patients sans Aspégic	témoin
Variation de la concentration du sodium (Na) (mmol/l)	131.05±3,14	143.801±2,08	142.191±1,39

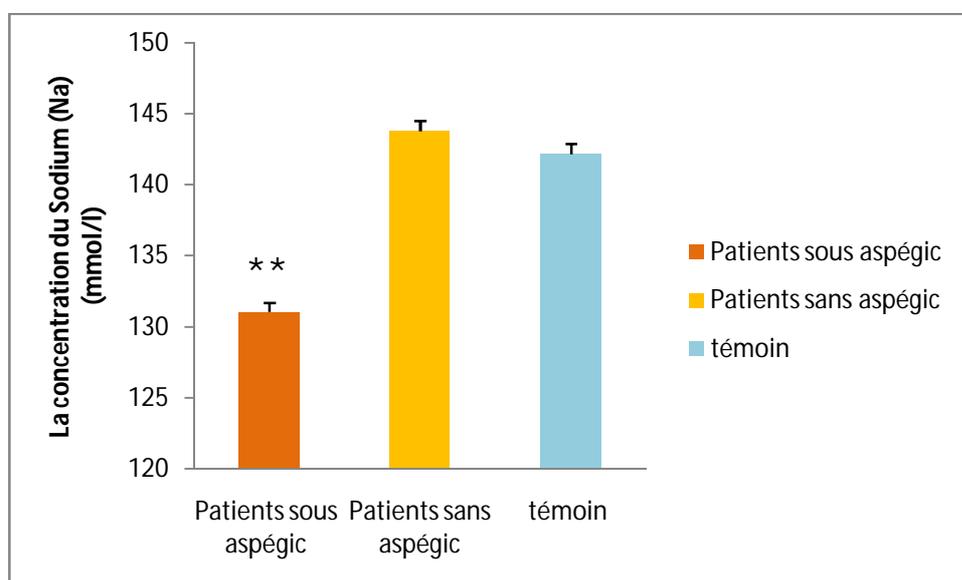


Figure 13 : Variation de la concentration du sodium (Na) (mmol/l) chez trois groupes des hommes étudiés :

7.Variation de la concentration du potassium (K) (mmol/l) :

Les résultats illustrés dans la Fig14 montrent une diminution significative de la concentration de potassium (K⁺) plasmatique chez les patients atteints de HTA avec et sans Aspégic vis à vis celle des sujets témoins.

Tableau N°10 : Variation de la concentration du potassium(K) chez(mmol/l) trois groupes hommes :

	Patients sous Aspégic	Patients sans Aspégic	témoin
Variation de la concentration du potassium (K) chez (mmol/l)	3.716±0,82	3.692±0,32	4.218±0,17

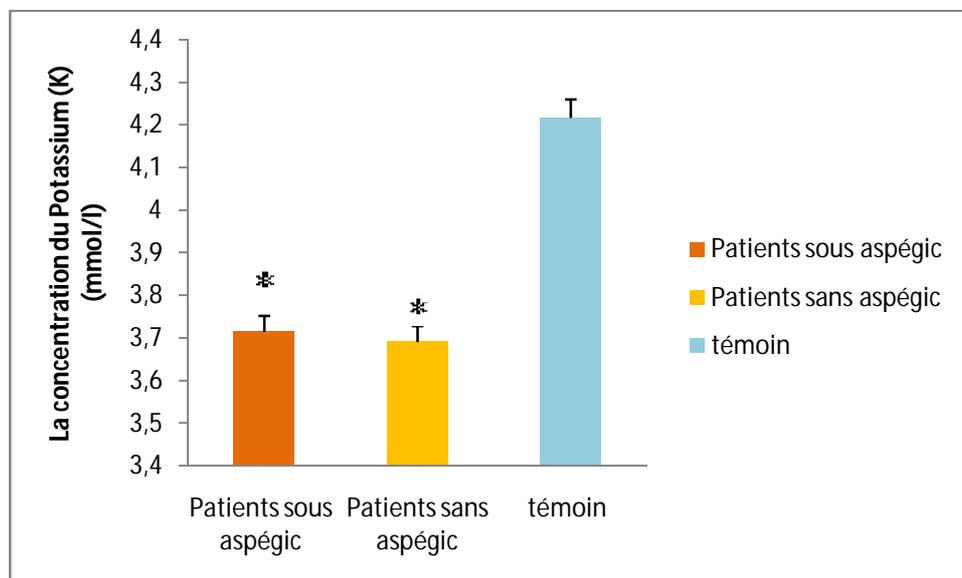


Figure 14 : Variation de la concentration du potassium (K) chez (mmol/l) trois groupes hommes étudiés :

8.Variation de la concentration du chlore (Cl) (mmol/l) :

Les résultats illustrés dans la Fig15 montrent que de concentration de chlore (Cl) plasmatique chez les patients atteints de l' HTA sous et sans Aspégic diminue significativement par rapport aux témoins.

Tableau N° 11 : Variation de la concentration du chlore (Cl) (mmol/l) chez trois groupes des hommes:

	Patients sous Aspégic	Patients sans Aspégic	témoin
Variation de la concentration du chlore (Cl) (mmol/l)	94.283±4,45	91.441±3,29	103.833±1,58

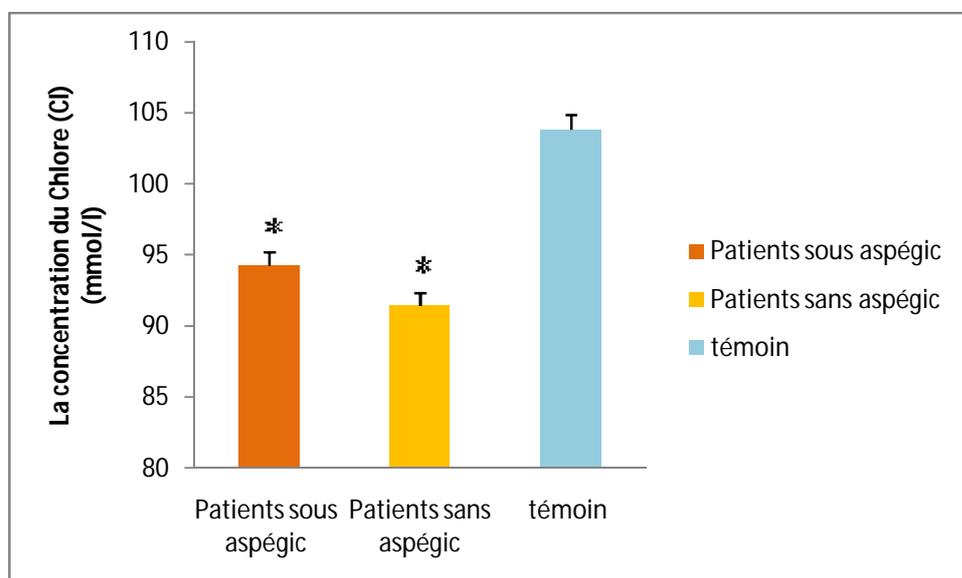


Figure 15 : Variation de la concentration du chlore (Cl) (mmol/l) chez trois groupes des hommes étudiés:

9. Variation de l'hypertension artérielle

Les résultats illustrés dans la Fig14 montrent une augmentation significative de la tension artérielle chez les patients atteints de HTA sous et sans Aspégic par rapport à celle des témoins.

Tableau N°12 : variation de l'hypertension artérielle chez les trois groupes des hommes :

	sous anti inflammatoire	sans anti inflammatoire	témoin
Hypertension artérielle	15.917±0,66	16.166±0,27	12.166±0,93

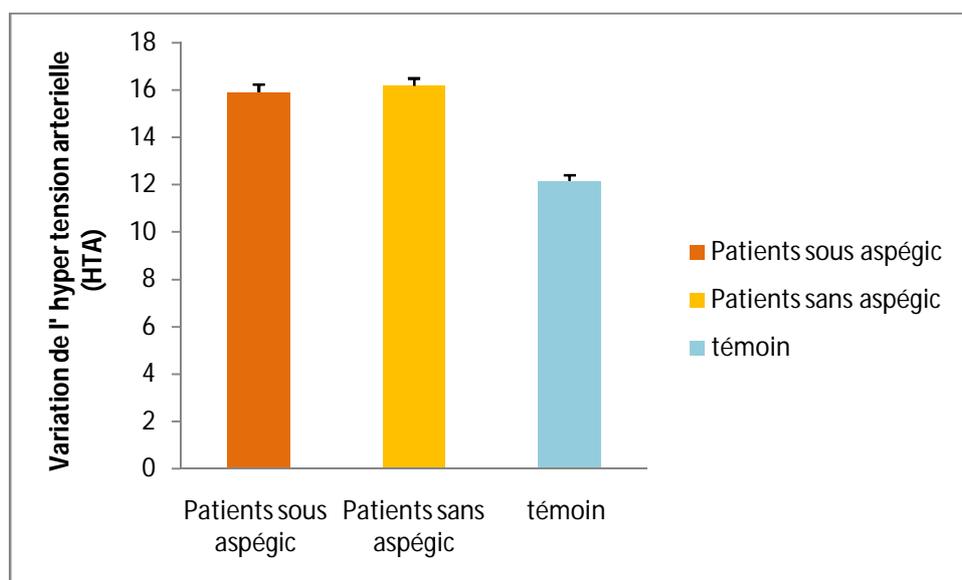


Figure 16 : Variation de l'hypertension artérielle chez les trois groupes des hommes

Chez les femmes :

10. Variation de l'activité enzymatiques de l'aspartate amino transférase (ASAT /TGO) (U/l)

Les résultats montrent que il y a une augmentation significative de l'activité enzymatique de TGO chez les femmes âgées plus et de moins de 45 ans avec HTA sous Aspégic par rapport aux des femmes avec HTA sans Aspégic et témoins de même âge.

Tableau N°13 : variation de l'activité enzymatique du TGO (U/l) chez trois groupes des femmes :

	Patients sous Aspégic	Patients sans Aspégic	témoins
variation de l'activité enzymatique du TGO (U/l) chez femmes <45	39.25±01,42	26.333±01,12	26±1,93
variation de l'activité enzymatique du TGO (U/l) chez femmes >45	51±1,09	32.833±1,64	24.333±0,78

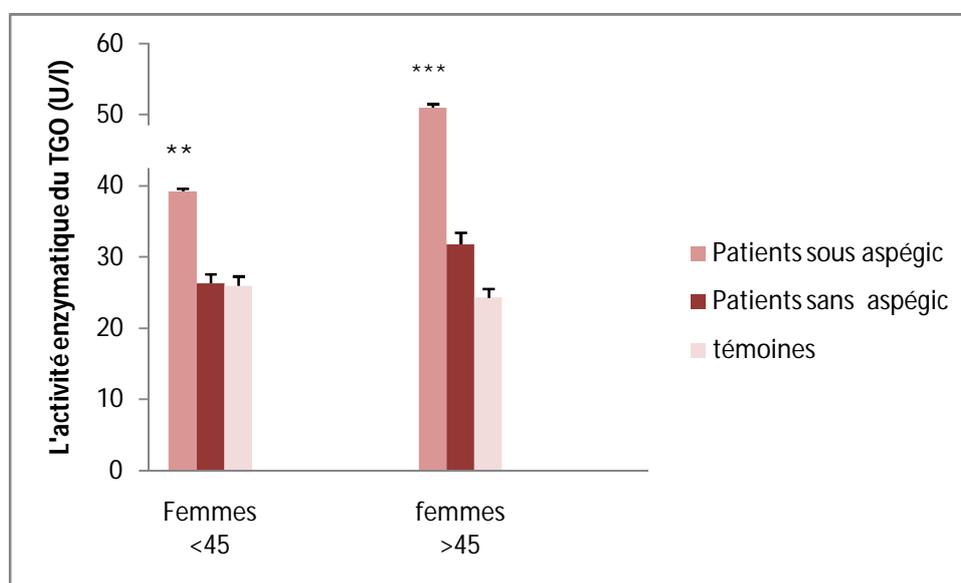


Figure17 : Variation de l'activité enzymatique du TGO (U/l) chez trois groupes des femmes étudiés :

11. Variation de l'activité enzymatique de l'alanine amino transférase (ALAT /TGP) (U/l) :

Les résultats montrent que il y a une différence significative de l'activité de **TGP** chez les femmes âgées plus et moins de 45 ans ayant pris Aspégic par rapport à celles sans Aspégic et témoins de même âge.

Tableau N°14 : variation de l'activité enzymatique du TGP (U/l) chez trois groupes de femmes :

	Patients sous Aspégic	Patients sans Aspégic	témoins
variation de l'activité enzymatique du TGP (U/l) chez femmes <45	46.75±1,99	29.666±0,94	30±0,74
variation de l'activité enzymatique du TGP (U/l) chez femmes >45	61.25±1,67	36.5±0,92	27.833±0,17

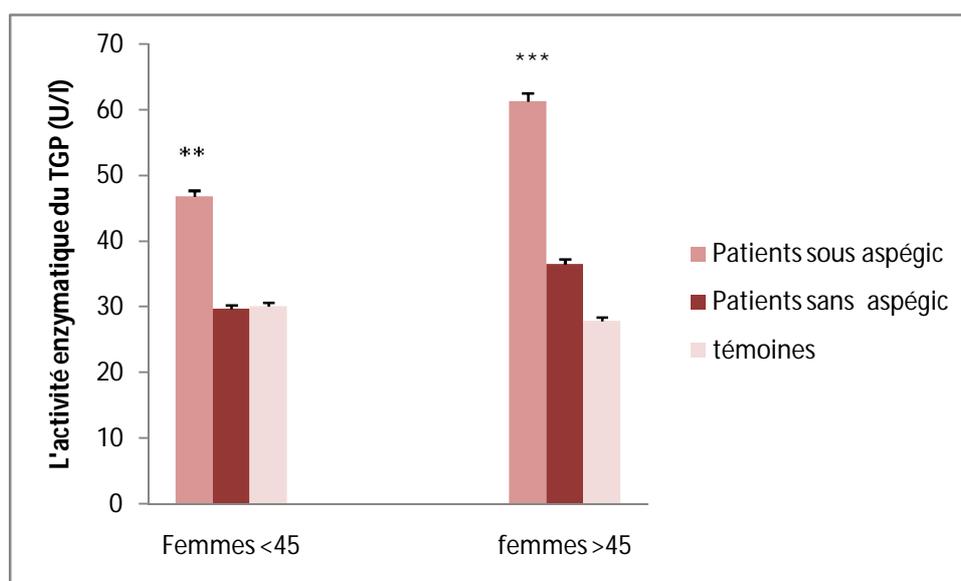


Figure 18 : Variation de l'activité enzymatique du TGP (U/l) chez trois groupes des femmes étudiés.

12. Variation de l'activité enzymatique de la créatinine phosphokinase CPK (U/l) :

Les résultats montre une augmentation de CPK chez les femmes âgées plus et moins de 45 ans et à risque cardiaque (HTA) avec traitement Aspégic par rapport au groupe de femmes de même âge sans traitement et témoins

Tableau N°15 : Variation de l'activité enzymatique de la créatinine phosphokinase CPK (U/l) chez les trois groupes des femmes :

	Patients sous Aspégic	Patients sans Aspégic	témoins
Variation de l'activité enzymatique de la créatinine phosphokinase CPK (U/l) chez femmes <45	144.25±3,31	108.833±1,82	80.5±0,75
Variation de l'activité enzymatique de la créatinine phosphokinase CPK (U/l) chez femmes >45	217.25±3,95	74.333±3,19	63.333±0,50

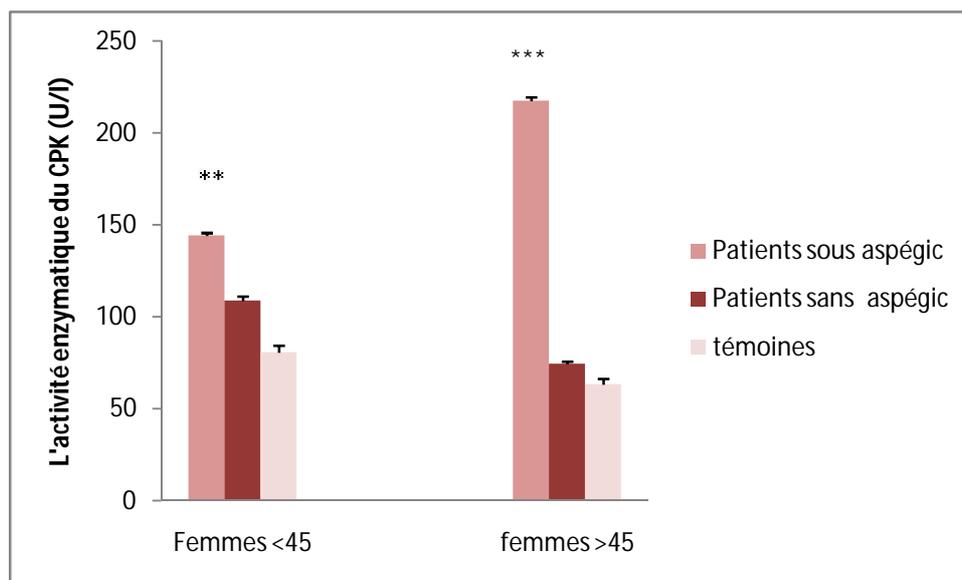


Figure 19 : Variation de l'activité enzymatique de la créatinine phosphokinase CPK (U/l) chez les trois groupes des femmes étudiés :

13.Variation de la concentration de la créatinine (mg/l) :

Les résultats montrent qu'il y a une augmentation significative de la créatinine chez les femmes âgées de plus de 45 ans avec HTA sous Aspégic par rapport au même groupe des femmes hypertendues âgées plus de 45 ans sans Aspégic et témoins.

L'augmentation de la créatinine est aussi significative chez celles hypertendues âgées moins de 45ans sans Aspégic vis avis les femmes avec HTA sous Aspégic et témoins

Tableau N°16 : variation de la concentration de la créatinine (mg/l) chez trois groupes des femmes :

	Patients sous Aspégic	Patients sans Aspégic	Témoins
variation de la concentration de la créatinine (mg/l) chez femmes <45	11.4±0,80	17.275±1,29	8.833±1,45
variation de la concentration de la créatinine (mg/l) chez femmes >45	19.869±1,83	9.301±0,50	11.35±0,9

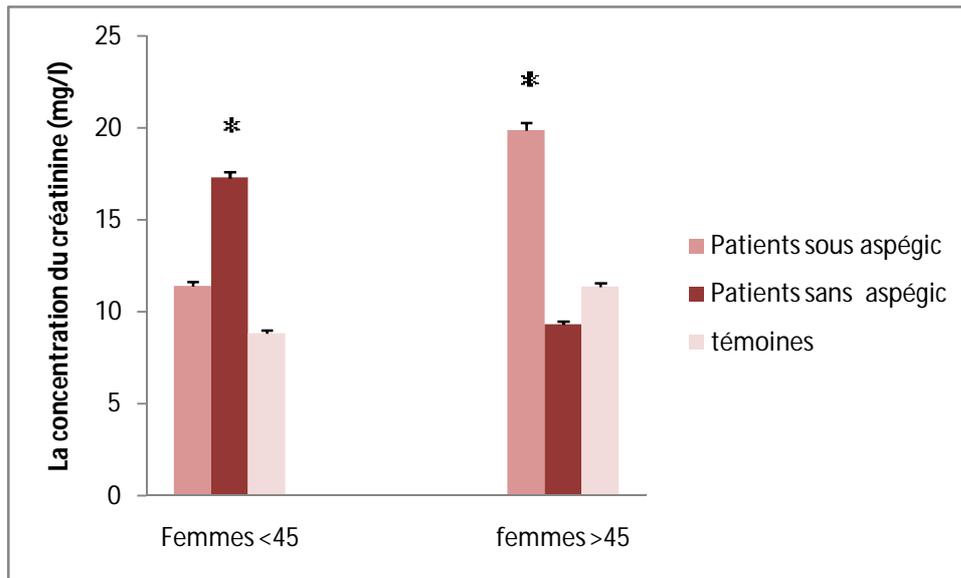


Figure 20 : Variation de la concentration de la créatinine (mg/l) chez trois groupes des femmes étudiés

14. Variation de la concentration d’urée (g/l) :

Les résultats montre que il y a une élévation significative en concentration de l’urée d’urée chez les femmes âgées plus 45 ans avec HTA sous Aspégic par rapport aux femmes de même tranche d’âge à HTA sans traitement et témoins .par contre chez les femmes de moins de 45ans l’urée augmente significativement chez les hypertendues sans Aspégic vis avis celles avec Aspégic et témoins.

Tableau N°17 : Variation de la concentration d’urée (g/l) chez les trois groupes des femmes :

	Sous inti inflammatoire	Sans inti inflammatoire	témoins
Variation de la concentration d’urée (g/l) chez femmes <45	0.31±0,05	0.485±0,32	0.193±0,04
Variation de la concentration d’urée (g/l) chez femmes >45	0.618±0,26	0.253±0,13	0.298±0,05

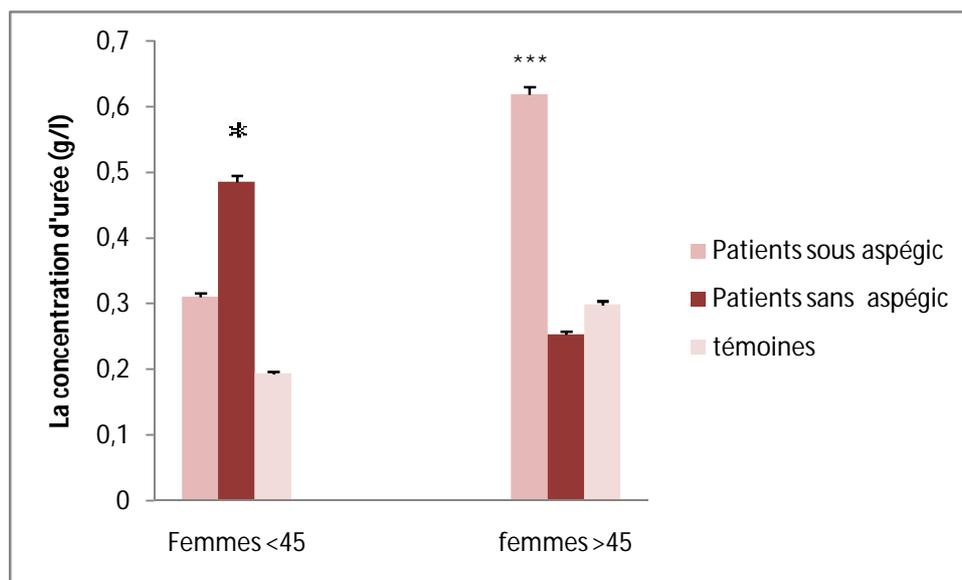


Figure 21 : Variation de la concentration d'urée (g/l) chez les trois groupes des femmes étudiés :

15. Variation de la concentration du sodium (Na) (mmol/l) :

Les résultats montrent qu'il y a une diminution significative du sodium (Na) chez les femmes âgées de plus et moins de 45 ans avec HTA et sous traitement à Aspégic par rapport aux femmes à HTA sans traitement et témoins.

Tableau N° 18 : Variation de la concentration du sodium (Na) (mmol/l) chez les trois groupes des femmes :

	Patients sous Aspégic	Patients sans Aspégic	témoins
Variation de la concentration du sodium (Na) (mmol/l) chez femmes <45	133.18±5,75	127.416±1,43	142.333±0,73
Variation de la concentration du sodium (Na) (mmol/l) chez femmes >45	130.96±3,66	132.4±3,45	141.866±0,95

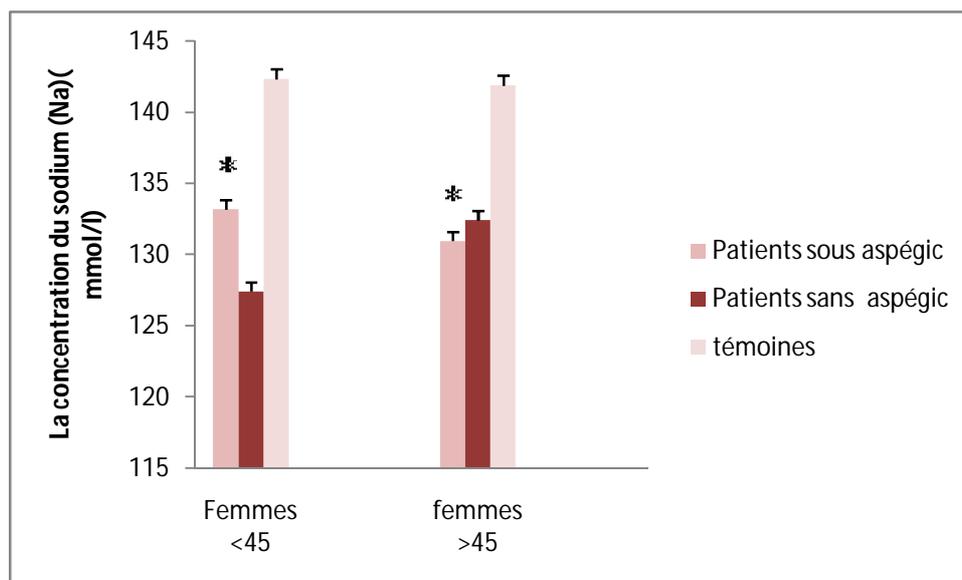


Figure 22 : Variation de la concentration du sodium (Na) (mmol/l) chez les trois groupes des femmes étudiés

16. Variation de la concentration du potassium (K) (mmol/l) :

Les résultats montrent que il y a diminution non significative de potassium(K) chez les femmes âgées de plus et moins de 45 ans témoin avec HTA et sous traitement Aspégic par rapport aux groupe des femmes à HTA sans traitement et témoins

Tableau N°19 : Variation de la concentration du potassium (K) (mmol/l) chez les trois groupes des femmes :

	Patients sous Aspégic	Patients sans Aspégic	témoins
Variation de la concentration du potassium (K) (mmol/l) chez femmes <45	3.89±0,07	3.626±0,05	4.283±0,02
Variation de la concentration du potassium (K) (mmol/l) chez femmes >45	3.738±0,07	4.48±0,04	4.271±0,03

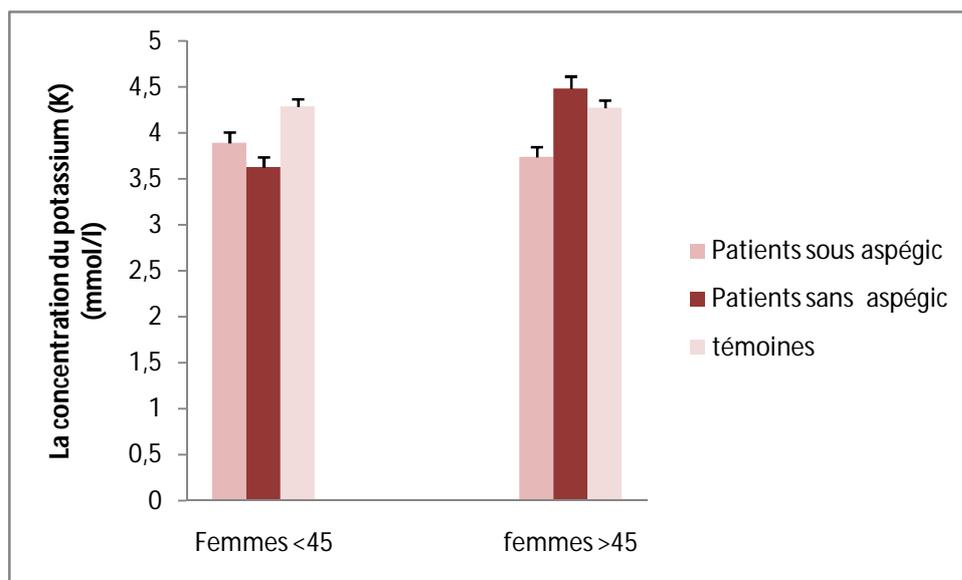


Figure23 : Variation de la concentration du potassium (K) (mmol/l) chez les trois groupes des femmes étudiés

17. Variation de la concentration du Chlore (Cl) (mmol/l) :

Les résultats montrent qu'il y a une diminution significative du chlore (Cl) chez les femmes âgées moins de 45 ans HTA avec traitement Aspégic par rapport au même groupe témoins. Les femmes âgées plus de 45 ans à HTA sous traitement présente une diminution significative du chlore (Cl) par rapport aux deux groupes sans Aspégic traitement et témoins.

Tableau N°20 : Variation de la concentration du Chlore (Cl) (mmol/l) chez les trois groupes des femmes:

	Patients sous Aspégic	Patients sans Aspégic	témoins
Variation de la concentration du Chlore (Cl) (mmol/l) chez femmes <45	95.9±1,85	97.85±0,87	105±0,34
Variation de la concentration du Chlore (Cl) (mmol/l) chez femmes >45	85.775±3,15	102.866±0,72	103.166±1,95

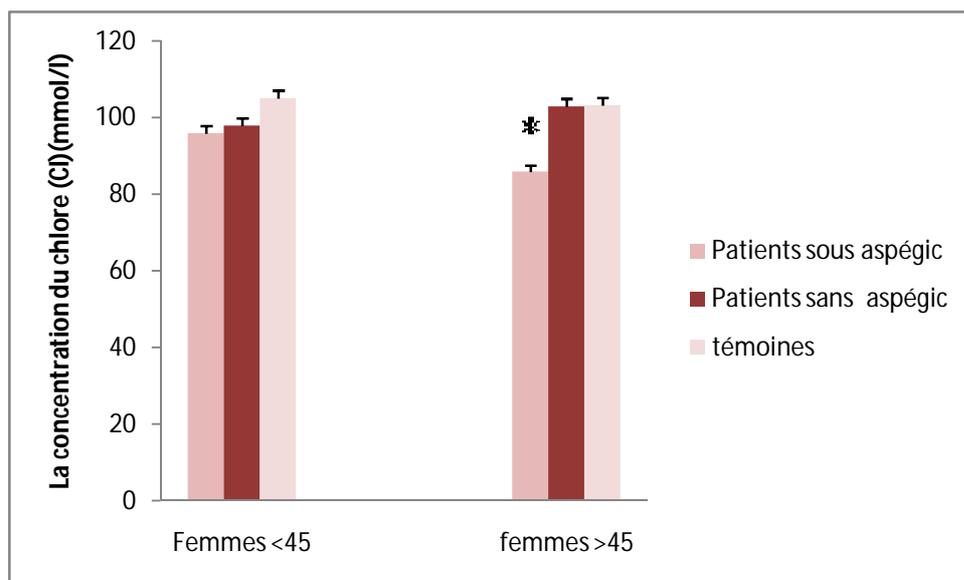


Figure24 : Variation de la concentration du Chlore (Cl) (mmol/l) chez les trois groupes des femmes étudiés

18. Variation d'hypertension artérielle (HTA) chez les trois groupes des femmes :

Les résultats montre que il y a une moyenne peut haut de (HTA) chez les femmes âgées <45 ans dans les groupe à risque cardiaque (HTA) avec traitement (Aspégic) et groupesans Aspégic par rapport aux groupe témoin des femmes âgées <45 ans

Les femmes âgée > 45 le groupe à risque cardiaque (HTA) avec traitement possède une moyenne de (HTA) plus élevé que les autres deux groupes (sans traitement et témoins).

Tableau N°21 : Variation d'hypertension artérielle (HTA) chez les trois groupes des femmes :

	Patients sous Aspégic	Patients sans Aspégic	témoins
Variation de hypertension artérielle (HTA) chez femmes <45	13.25±1,27	13.166±1,94	12.666±1,21
Variation de hypertension artérielle (HTA) chez femmes >45	14.625±0,92	12.666±,095	12.5±0,54

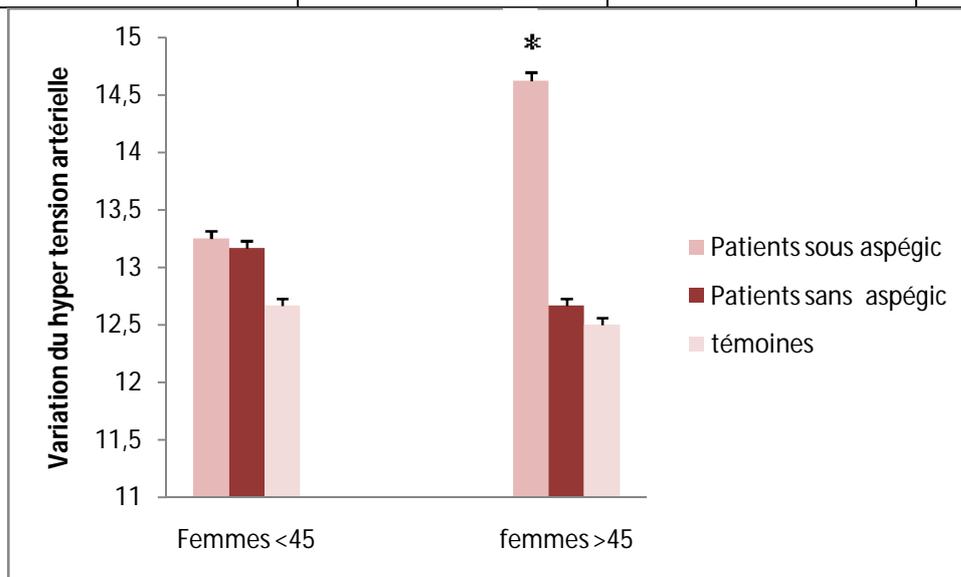
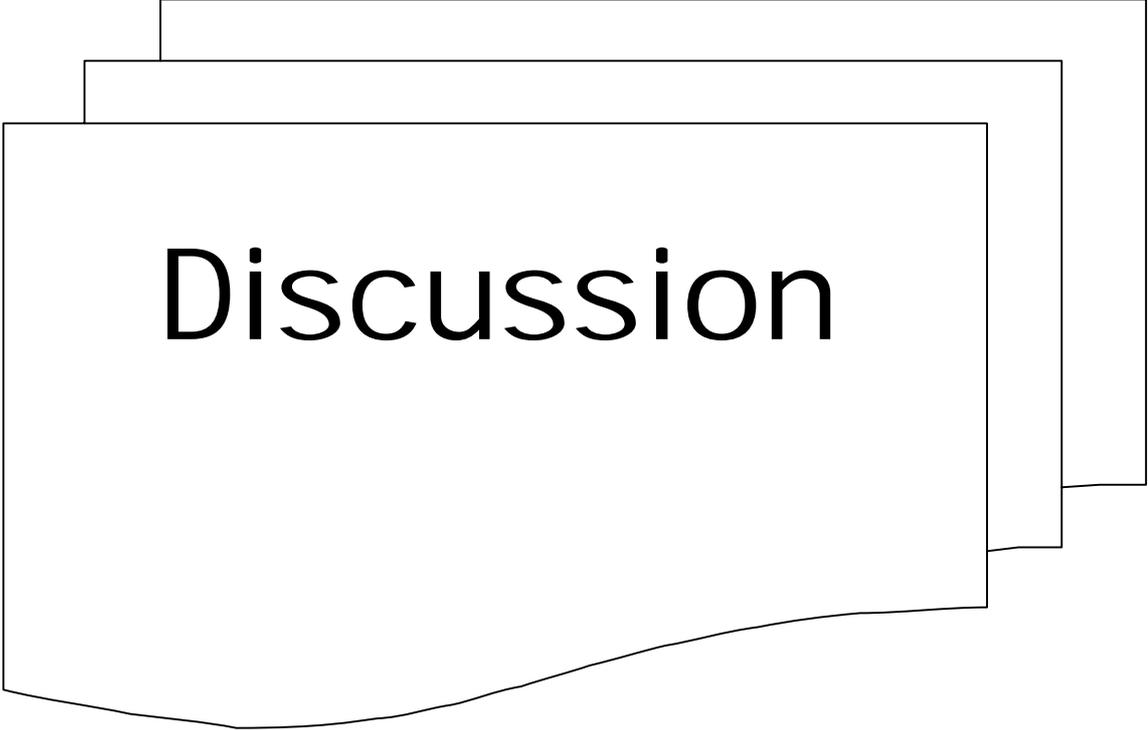


Figure 25 : Variation de la tension artérielle chez les différents groupes des femmes étudiés



Discussion

L'Hypertension artérielle est une maladie définie par une pression artérielle trop élevée.

Elle est souvent multifactorielle, l'HTA peut être aiguë ou chronique, C'est une maladie due à une interaction entre la physiologie et l'environnement. L'Hypertension est causée par des facteurs internes comme les variations hormonales le sexe l'âge, et des facteurs environnementaux / acquis comme le tabac, l'alimentation. Le mode de vie semble avoir une grande influence sur l'origine et le développement de l'Hypertension(63).

Notre étude a pour objectif d'évaluer l'effet d'un anti inflammatoire au cours d'un risque cardiovasculaire à savoir l'hypertension ainsi que son rôle dans le développement de certaines complications majeurs qui atteint les patients Hypertension artérielle y compris les maladies associe à la maladie cardiaque (insuffisance rénale diabète...) (64).

L'inflammation fait partie des efforts déployés par l'organisme pour combattre régler les problèmes physiopathologiques du corps. L'inflammation persistante risque toutefois d'avoir l'effet contraire, lorsque l'inflammation persiste à long terme lorsqu'elle devient chronique elle cesse d'être bénéfique et peut contribuer au développement de diverses maladies.65

Pour l'atteinte hépatique :

Le foie joue un rôle majeur dans le métabolisme des molécules endogènes et exogènes. Ce rôle est assuré par des enzymes et molécules hépatiques spécifiques tels que les transaminases, la phosphatase alcaline, la bilirubine... . . .

Ces molécules fonctionnelles sont des marqueurs hépatiques et leur perturbation quantitative

Témoigne d'une altération structurale et fonctionnelle du foie

Les transaminases (ASAT et ALAT) (U/ml) sont des enzymes présentes à l'intérieur des cellules, en particulier au niveau du foie et des muscles. Sont des enzymes essentielles de l'organisme. Leur rôle est de permettre le transfert d'amines lors de processus chimiques liés au foie et au cœur. . (75).

L'activité enzymatique des transaminases chez les hommes et les femmes de plus et moins 45 ans avec HTA et sous Aspégic est élevé par rapport aux groupes malades et sans traitement et au groupe témoin, cette activité des principaux enzymes hépatique (TGO/TGP) est un indicateur de toxicité hépatique. (65).

Pour l'atteinte rénale :

Les reins sont des organes vitaux responsables de l'homéostasie du milieu intérieur.

Ces organes assurent la filtration du sang et l'évacuation via l'urine des déchets du corps (76).

Le dysfonctionnement rénal est évalué par le dosage de plusieurs marqueurs rénaux, comme l'urée et la créatinine.

L'urée est le produit terminal de la dégradation des protéines. Elle est produite par le foie, elle est ensuite éliminée par le rein. L'urée joue un rôle important dans le métabolisme des composés azotés. (74).

La créatinine est un produit de la dégradation de la créatine des muscles squelettiques. Elle est essentiellement éliminée par voie rénale par filtration glomérulaire (74).

Le traitement par Aspégic peut développer une atteinte rénale en plus, on peut dire aussi que l'hypertension artérielle, avec le temps, endommage les vaisseaux dans tout le corps. Elle peut diminuer l'apport sanguin essentiel pour des organes importants tels que les reins. Elle endommage aussi les minuscules unités de filtration dans les reins (66).

La concentration des paramètres rénaux chez les hommes et les femmes de plus et moins 45 ans avec HTA et sous Aspégic est élevée par rapport aux groupes malades et sans traitement et au groupe témoin, cette activité des principaux marqueurs biochimiques est un signe d'une toxicité rénale.

Donc dans notre étude l'âge et l'atteinte rénale sont inversement liés (67).

On conclure que Aspégic et HTA ont un effet nocif sur le statut rénal dans notre étude, cette constatation est découverte de travaux à annoncer (68).

Pour le changement ionique :

Le ionogramme sanguin est le dosage des principaux électrolytes du plasma : (sodium, potassium,) et anions (chlore,). Il est souvent réalisé avec les paramètres de la fonction rénale (urée, créatinine) (76) .

Les résultats montrent que il ya diminution significative dans le rapport électrolytique (sodium, potassium, chlore) chez les hommes et femmes plus et moins de 45 ans avec HTA sous traitement Aspégic par rapport aux groupes malade sans traitement et témoin (72).

On Conclure que L'Aspégic et HTA on a un effet nocif sur le dosage de l'ionogramme.

Pour risque IDM (infarctus de myocarde) :

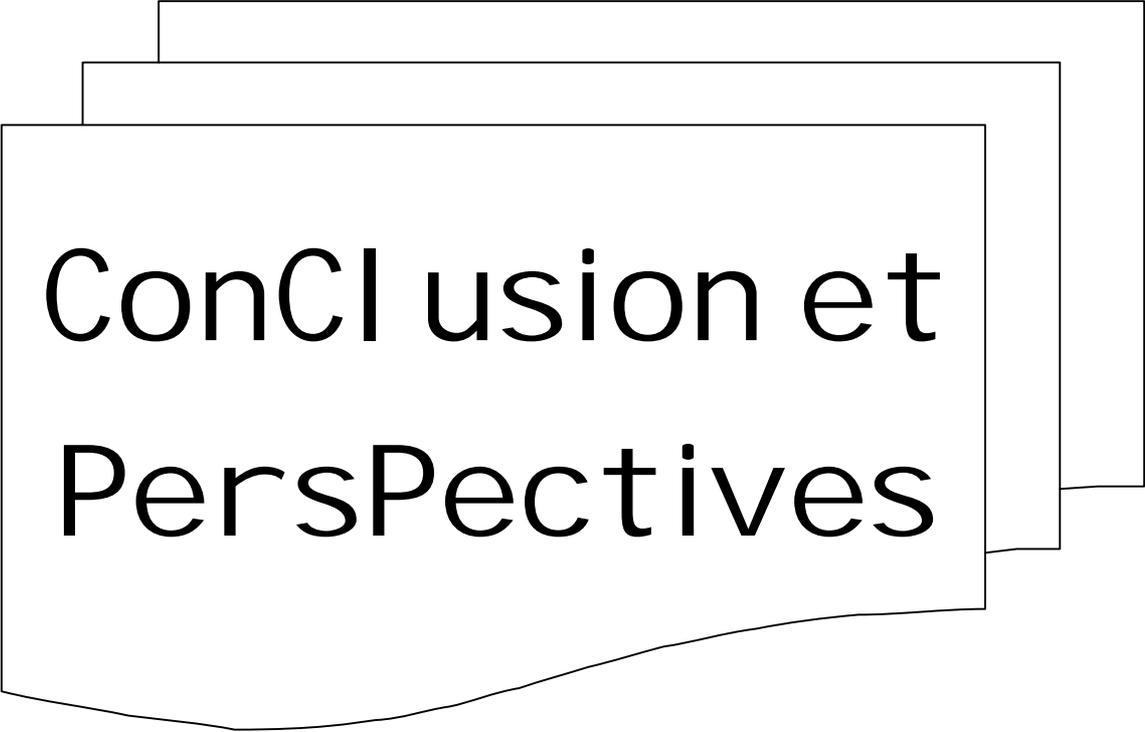
La CPK ou "créatine phosphokinase" (CK) est une enzyme que l'on retrouve dans différents types de tissus. Elle provoque la libération d'énergie qui servira à différents organes (cerveau, cœur et muscles notamment) (77).

On peut discuter le risque d'IDM chez les patients atteints de maladie d'hypertension artérielle et sous traitement d'anti inflammatoire (Aspégic)

Dans notre étude on les résultats montrent que il ya augmentation significative dans l'activité enzymatique du Créatinine phosphokinase chez les hommes et femmes plus et moins de 45 ans avec HTA sans traitement Aspégic par rapport aux groupes malade sans traitement et témoin.

Un taux de CPK élevées montre qu'il y a une souffrance musculaire cardiaque des résultats similaires sont rapportés par (78).

On Conclure que Aspégic et HTA on a effet nocif sur le dosage de CPK il a une risque IDM plus élevé tel que les témoins (73).

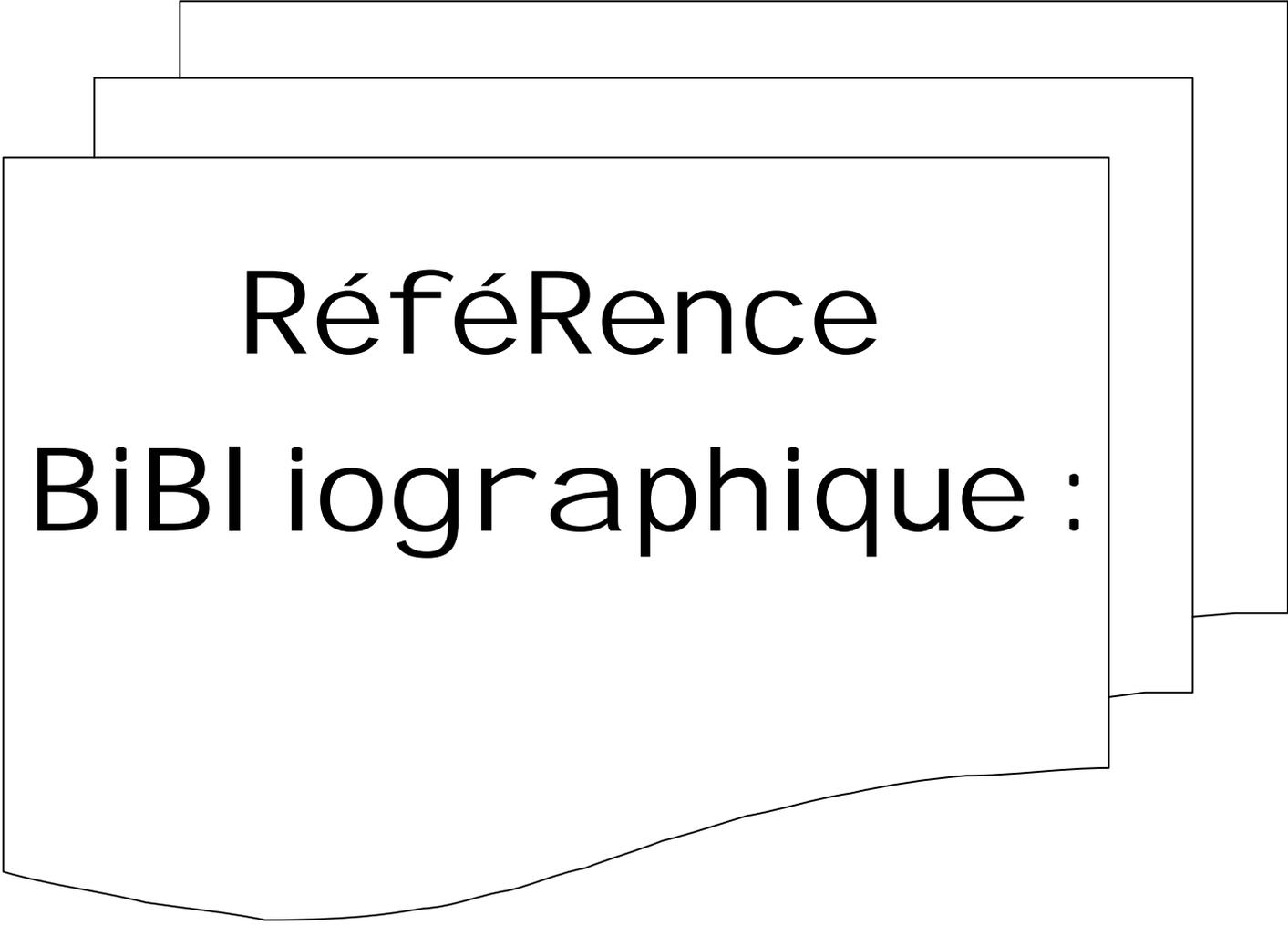


ConCl usion et
PersPectives

Conclusion et Perspectives :

Notre travail a pour objectif d'explorer l'effet des anti inflammatoire dans la progression et le développement du malade des hyper tentions artérielle(HTA) et d'étudier son effet sur les maladies associés HTA. Notre étude a permis de conclure que :

- La concentration des certains marqueurs biochimique chez les patients atteints de HTA et sous traitement de anti inflammatoire est élevée comparativement aux patients atteints de HTA et aux sujets témoins.
- La physiopathologie et l'Age à un rôle dans la modulation du statut hépatique ou rénale chez les patients atteints de HTA (sous Aspégic).
- L'état physiologique est impliqué fortement dans l'évolution des maladies associées au HTA chez les patients atteints de HTA.



RéféRence

BiBl iographique :

Référence Bibliographique :

1. OMS/maladies cardiovasculaires. Aide-mémoire Septembre 2009 ; disponible en ligne à
L'adresse : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/fr/index.html>
2. Ministère de la santé- santé en chiffres 2009 ; disponible en ligne sur l'adresse : sr web.
Santé. gov. Ma/Publications/ Etudes enquête/ Pages/ défaut. Astx.
3. Shindler, E. History of the Framingham Heart Study. 2009 ; Disponible en ligne à
L'adresse: <http://www.framinghamheartstudy.org/about/history.html>
4. Yusuf, S., et al., Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial
Infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet, 2004. 364(9438): p.937-52
5. Ezzati M, Henly SJ, Thun MJ, Lopez AD. Role of smoking in global and regional
Cardiovascular mortality. Circulation 2005; 112:489-97.
6. Gary D. Friedman, Diana B. Petitti, Richard D. Bawol, and A. B. Siegelau. Mortality in
Cigarette Smokers and Quitters — Effect of Base-Line Differences. N Engl J Med 1981;
304:1407-1410
7. L. Rosenberg, J.R. Palmer, S. Shapiro. Decline in the Risk of Myocardial infarction among
Women Who Stop Smoking. N Engle J Med 1990; 322:213-217
8. Ichiro Kawachi; Graham A. Colditz; J. Stampfer et al. Smoking Cessation and Time
Course of Decreased Risks of Coronary Heart Disease in Middle-Aged Women. Arch Intern
Med. 1994;154(2):169-175.
9. Marques-Vidal P, Cambou JP, Ferrières J et al. Distribution et prise en charge des
Facteurs de risque cardiovasculaires chez des patients coronariens : Etude PREVENIR. Arch
Mal Coeur 2001; 94:673-80

Référence Bibliographique :

- 10.** Bjartneit K, Tverdal A. Health consequences of smoking 1-4 cigarettes per day. *Tob Control* 2005; 14:315-20

- 11.** Teo KK, Ounpu S, Hawken S, on behalf of the INTERHEART study investigators. Tobacco Use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control Study. *Lancet* 2006; 368: 647-658.

- 12.** Kyle Steenland, Michael Thun, Cathy Lally, and Clark Heath. Environmental Tobacco Smoke and Coronary Heart Disease in the American Cancer Society CPS-II Cohort. *Circulation*. 1996; 94:622-628

- 13.** Peter H Whincup, Julie A Gilg, Jonathan R Emberson et al. Passive smoking and risk of Coronary heart disease and stroke: prospective study with cotinine measurement. *BMJ*. 2004 July 24; 329(7459): 200–205.
- 14.** R. Shinton and G. Beevers. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and Stroke. *BMJ*. 1989 March 25; 298(6676): 789–794.

- 15.** Joanne M. Murabito, Ralph B. D'Agostino, Halit Silbershatz, and Peter W. F. Wilson. Intermittent Claudication: A Risk Profile from the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1997; 96:44-49142

- 16.** Ambrose JA, Barua RS. The path physiology of cigarette smoking and cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardio* 2004; 43:1731-7.

- 17.** Agmony, Khandheria BK, Meissner I et Coll – Independent association of high blood Pressure and aortic atherosclerosis: a population- based study. *Circulation* 2000;102: 2087-93.

- 18.** Björn Dahl of, Richard B Devereux, Sverre E Kjeldsen et al, for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction In hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003

19. Kjeldsen SE, Julius S, Hedner T, Hansson L. Stroke is more common than myocardial Infarction in hypertension: analysis based on 11 major randomised intervention trials. *Blood Pressure* 2001; 10: 190–2.

20. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of Individual data for one million adults in 61 prospective studies
The Lancet, Volume 360, Issue 9349, 14 December 2002, Pages 1903-1913.

21. Kennel WB, Dawber TR, McGee DL. Perspectives on systolic hypertension: the Framingham study. *Circulation*. 1980; 61: 1179-82

22. R.S. Vasan and Others. Impact of High-Normal Blood Pressure on the Risk of Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 1291-1297.

23. SEN S, OPPENHEIMER SM, LIMA J, COHEN B –Risk factors for progression of aortic Atheroma in stroke and transient ischemic attack patients. *Stroke* 2002 ; 33 : 930-5.

24. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham heart study. *N Engl J Med*. 1990;322:1561–1566.

25. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, et al. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med*. 1991; 114:345–352.

26. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular Disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of Population-based prospective studies. *J Cardiovascular Risk* 1996; 3:213-9.

Référence Bibliographique :

- 27.** Skriverhaug T, Bangstad HJ, Stene LC, Sandvik L, Hanssen KF, Joner G. Long-term Mortality in a nationwide cohort of childhood-onset type 1 diabetic patients in Norway. *Diabetologia* 2006; 49:298–305.
- 28.** Soedamah-Muthu SS, Fuller JH, Mulnier HE, Raleigh VS, Lawperson RA, Calhoun HM. All cause Mortality rates in patients with type 1 diabetes mellitus compared with a non-diabetic Population from the UK general practice research database, 1992–1999. *Diabetologia* 2006; 49: 660–6.
- 29.** W L Lee, A M Cheung, D Cape, and B Zinman. Impact of diabetes on coronary artery Disease in women and men: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* July 2000 23:962-968.
- 30.** J Stamler, O Vaccaro, J D Neaton, and D Wentworth .Diabetes, other risk factors, and 12-Yr. Cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* February 1993 16:434-444; doi:10.2337/diacare.16.2.434
- 31.** Joseph Emmanuel Thomas, JoAnneMicaleFoody. The Path physiology of Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus and the Future of Therapy. *JCMS*. 2007; 2:108–113.
- 32.** HB Hubert, M Feinleib, PM McNamara and WP Castelli. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26- year follow-up of participants in the Framingham Heart Study; *Circulation* 1983; 67; 968-977
- 33.** Walter C. Willett, Joann E. Manson, Meir J. Stampfer et al. Graham A. Weight, Weight Change and CoronerHeartDisease in WomenRiskwithin the 'Normal' Weight Range. *JAMA*1995 ; 273 : 461-465
- 34.**Joann E. Manson, Walter C.I.T, Meir J. Stampfer et al. BODY WEIGHT AND MORTALITYAMONG WOMEN. *N Engl J Med* 1995;333:677-685.
- 35.** Ralf Bender, Karl-Heinz Jöckel, ChristophTrautner, Maximilian Spraul, Michael Berger. Effect of Age on ExcessMortality in Obesity. *JAMA* 1999; 281:1498-1504.

Référence Bibliographique :

- 36.** S Jonsson¹, B Hedblad^{1*}, G Engström¹, P Nilsson², G Berglund² and L Janzon. Influence of obesity on cardiovascular risk. Twenty-three-year follow-up of 22 025 men from an urban Swedish population. *International Journal of Obesity* (2002) 26, 1046–1053.
- 37.** Daphne P Guh, Wei Zhang, Nick Bansback, Zubin Amarsi, C Laird Birmingham and Aslam Hanis. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: Systematic Review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2009, 9:88
- 38.** Bo Isomaa, Peter Almgren, Tiina Mäkitie, Björn Forsén, Kaj Lahti, Michael Nissén, Marja-Riitta Taskinen, and Leif Groop. Cardiovascular Morbidity and Mortality Associated With the Metabolic Syndrome. *Diabetes Care* April 2001; 24:683-689;
- 39.** Carlos A. Camargo Jr., Meir J. Stampfer, Robert J. Glynn et al. Moderate Alcohol Consumption and Risk for Angina Pectoris or Myocardial Infarction in U.S. Male Physicians. *Ann Intern Med* March 1, 1997 126:372-375.
- 40.** Jorg Muntwyler, Charles H Heineken, Julie E Buring, J Michael Gaziano. Mortality and Light to moderate alcohol consumption after myocardial infarction; *The Lancet*, Volume 352, Issue 9144, 12 December 1998, Pages 1882-1885.
- 41.** Giovanni Corrao, Luca Rubbiati, Vincenzo Bagnardi et al. Alcohol and coronary heart Disease: a meta-analysis. *Addiction* 2000; 95:1505-1523.
- 42.** Kristi Reynolds, L. Brian Lewis, John David L. Nolen et al. Alcohol Consumption and Risk of Stroke: A Meta-analysis. *JAMA*. 2003; 289(5):579-588
- 43.** A. Imhof, M. Woodward, A. Dowering et al. Overall alcohol intake, beer, wine, and Systemic markers of inflammation in Western Europe: results from three MONICA samples (Augsburg, Glasgow, Lille). *Eur Heart J* (2004) 25(23):2092-2100
- 44.** Larry B. Goldstein, Robert Adams, Kyra Becker et al. Primary Prevention of Ischemic Stroke: A Statement for Healthcare Professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Circulation*. 2001; 103:163-182

Référence Bibliographique :

- 45.** Effects of Estrogen or Estrogen/ Progestin Regimens on HeartDiseaseRiskFactors in Postmenopausal Women: The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. JAMA.1995; 273(3):199-208.
- 46.** Elizabeth Barrett-Connor, Deborah Grady, Andreas Sashegyi et al. Raloxifene and Cardiovascular Events in OsteoporoticPostmenopausalWomen: Four-YearResultsFrom the 150MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) Randomized Trial. JAMA.2002;287(7):847-857
- 47.** Rossow JE, Anderson GL, Prentice RL et al. Risks and Benefits of Estrogen plusProgestin inHealthyPostmenopausalWomen: Principal Results from the Women'sHealthInitiativeRandomizedControlled Trial. JAMA2002;288(3):321-333.
- 48.**Nard et Brian Lewis, John David L. Nolen et al. Alcohol Consumption and Risk ofStroke. 2003.
- 49.** Salvemini et al Daphne P Guh, Wei Zhang, Nick Bans back, Zubin Amarsi, C Laird Birmingham and Aslam Hanis. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight.2001;Nard et al., 2003.
- 50.** Blain et al Jonsson1, B Hedblad1*, G Engstro`m1, P Nilsson2, G Berglund2 and L Janzen. Influenceofobesity on cardiovascularrisk. Twenty-three-year follow-up of 22 025 men fromanurbanSwedish population. International Journal of Obesity. 1999 ; Dayer et al., 2006.
- 51 .**Li et J Stamler, O Vaccaro, J D Neaton, and D Wentworth .Diabetes, other risk factors, and 12-Yrcardiovascularmortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial.Diabètes Care Februaryal., 2011 ; Su et al. 2011
- 52 .**Blain et al. 1999.
- 53 .**Ziltener et Daphne P Guh, Wei Zhang, Nick Bansback, Zubin Amarsi, C Laird Birmingham and Aslam Hanis. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight al., 2009
- 54.** Souaga et Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of Individual data for one million adults in 61 prospective studies al. 1996.
- 55.** Langlade et Marques-Vidal P, Cambon JP, Ferrières J et al. Distribution et prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires chez des patients coronariens al. 1997.

Référence Bibliographique :

- 56** .Bannwarthet.Gary D. Friedman, Diana B. Petitti, Richard D. Bawol, and A. B. Siegelaub. Mortality in Cigarette Smokers and Quitters — Effect of Base-Line Differences. N Engle J Med al., 1999
- 57** .Fiorucci et J Stamler, O Vaccaro, J D Neaton, and D Wentworth .Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care February al., 2001
- 58** .Jenoure, 2004 ; Araico et al. 2007 ; Su et al Brian Lewis, John David L. Nolen et al. Alcohol Consumption and Risk of Stroke. 2011
- 59** .CRPLX COBAS® reff: 20764930 322).
- 60** .Abbot B et al. Creatinine kinase. Kaplan A et al. Clin Chem the C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton 1984: 1112-1116
- 61** .RefMurray R.L. Creatinine. Kaplan A et al. Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton 1984; 1261-1266 and 418.
- 62** .Tietze N W et al. Clinical Guide to Laboratory Tests, 3rd ed AACC 1995
- 63**.<https://www.who.int/features/qa/82/fr/#:~:text=R%3A%20L'hypertension%2C%20ou,tout%20les%20parties%20du%20corps>.
- 64**.http://www.bichat-larib.com/publications.documents/4946_GUNGORMEZ_these.pdf
- 65**.William B. Kennel. Lipids, diabetes, and coronary heart disease: Insights from the Framingham Study. American Heart Journal, Volume 110, Issue 5, November 1985, Pages 1100-1107
- 66**.<https://www.em-consulte.com/article/244158/toxicite-renale-des-medicaments>
- 67**.https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://doc.rero.ch/record/278520/files/TB_Corazza_J._C._Yaman_D._2016.pdf&ved=2ahUKEwib2efzw_zwAhUq8uAKHaL0CjkQFjALegQIGBAC&usg=AOvVaw3fB2ikYdGfx9nYU-qX-VY
- 68** .https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01630828v2/document&ved=2ahUKEwiT-ZqpyPzwAhWP2hQKHSIXBTkQFjABegQIBBAC&usg=AOvVaw3P1209vqE_CpGkEz2m4eYs

Référence Bibliographique :

69. [https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/hypertension-arterielle-hta#:~:text=L'hypertension%20art%C3%A9rielle%20\(HTA\)%20est%20une%20maladie%20caract%C3%A9ris%C3%A9e%20par,exerce%20sur%20les%20parois%20vasculaires.](https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/hypertension-arterielle-hta#:~:text=L'hypertension%20art%C3%A9rielle%20(HTA)%20est%20une%20maladie%20caract%C3%A9ris%C3%A9e%20par,exerce%20sur%20les%20parois%20vasculaires.)

70. <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/aspegic-712.html#:~:text=Gastrite%2C%20douleurs%20abdominales%2C%20saignements%20du,%3A%20urticaire%2C%20C5%93d%C3%A8me%2C%20asthme.>

71. [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)#:~:text=Les%20infarctus%20et%20les%20accidents,au%20c%C5%93ur%20ou%20au%20cerveau.](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)#:~:text=Les%20infarctus%20et%20les%20accidents,au%20c%C5%93ur%20ou%20au%20cerveau.)

72. https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://www.pharmacie-decaroli.com/sites/pharmacenter.maneki-web.com/files/dossier_examens_biologie_ionogramme_sanguin_plasmatique.pdf&ved=2ahUKEwiv46WM4f3wAhUIHxoKHZ8-CSIQFjAEegQIGRAC&usg=AOvVaw3Wcd9Nq-dpQF40COaTqasu

73. <https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/ICK.pdf&ved=2ahUKEwjclPaK5f3wAhUCxoUKHW62BNQQFjACegQIDRAC&usg=AOvVaw2jByuR2IU71JxRo91Vsnp0&cshid=1622803474832>

74. (Levey et al. 2005).

75. (Benhamou, 2002).

76. (Christian et al. 2020)