



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET  
POPULAIRE  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET  
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
Université Larbi Tébessi – 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 : Pharmaco Toxicologie

Thème

**Effet du méthyl dopa sur les atteintes métaboliques  
dans l'hypertension artérielle gravidique**

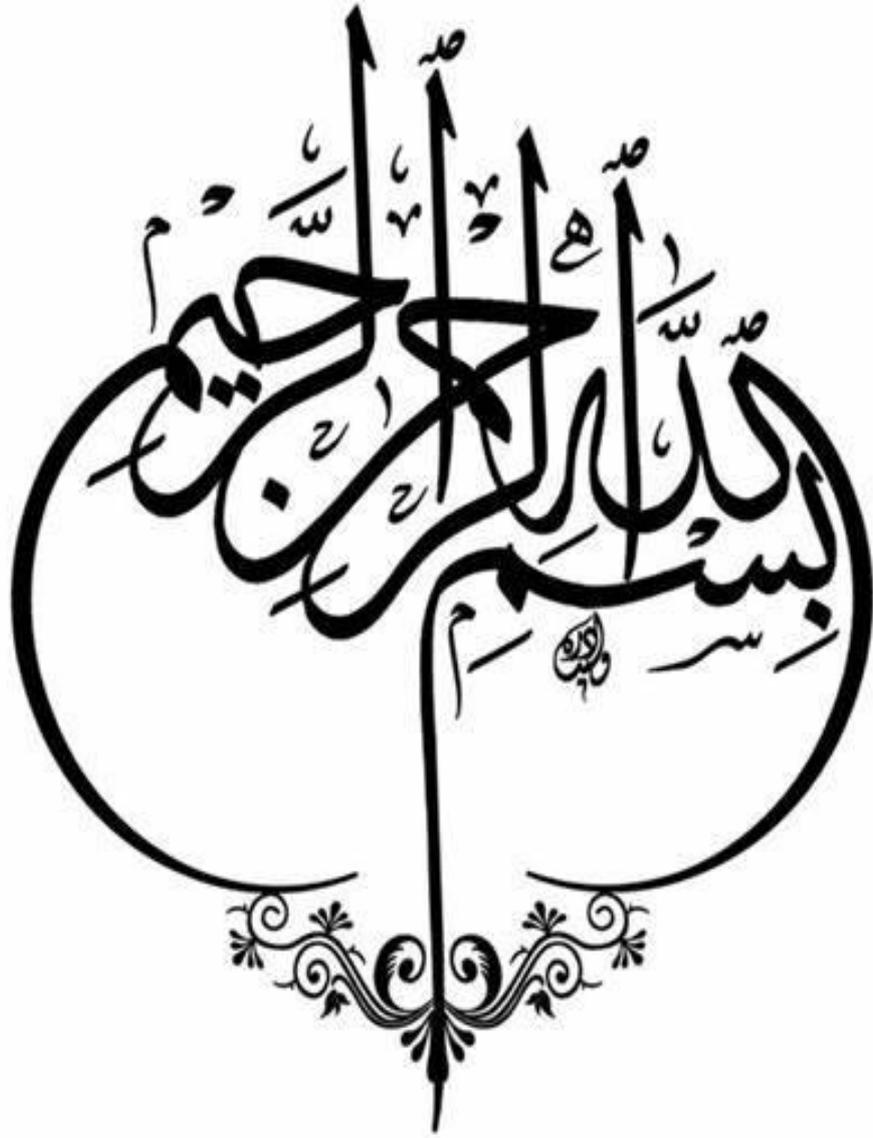
Présenté par :

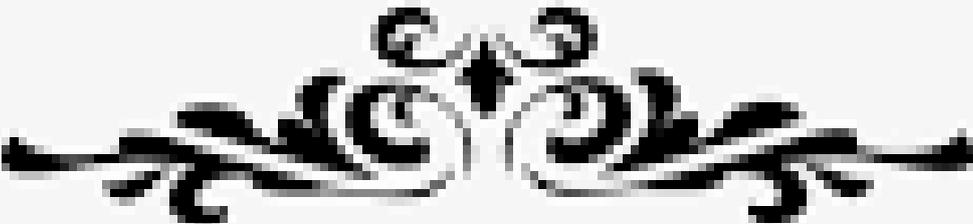
Melle. ZOGHLAMI DJOUMANA      Melle. BEDRI CHIFA

Jury :

Mme. ROUACHEDIA Rokaya	MAA, Université de Tébessa	Président
Mme. BEN AMARA Amal	MAA, Université de Tébessa	Examinatrice
Mme HAMEL Mahdia	MAA, Université de Tébessa	Promotrice

2022/2023





# Remerciements

*Je remercie Dieu le tout puissant de m'avoir donné la santé et la volonté  
d'entamer et de terminer ce mémoire.*

*Tout d'abord, ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu avoir le jour  
sans l'aide et l'encadrement de **Mme M. Hamel**,*

*Notre remerciement s'adresse également à tous nos professeurs pour leurs  
générosités et la grande patience dont ils ont su faire preuve malgré leurs  
charges académiques et professionnelles.*

*Que les membres du jury trouvent ici l'expression de mon reconnaissance pour  
avoir accepté d'évaluer mon travail*

*Et toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin au bon déroulement  
de ce travail, qu'elles voient en ces mots l'expression de notre gratitude pour  
leur présence, pour leur dévouement et pour l'aide inestimable qu'elles nous ont  
apportées tout au long de ce parcours. Un petit bout de chemin certes, mais un  
grand enrichissement.*

# *Dédicace*

*A ceux; qui dès que j'ai ouvert mes yeux à la vie, j'ai les  
trouvés devant moi, qui m'ont aidé et guidé mes pas, et m'ont  
appuis les principes de la vie, qui m'ont couvert par leur  
amour, et par leur tendresse, à qui tout les mots du monde  
n'arriveront jamais à les décrire, à mes chers parents, ma  
mère fatma et mon père younes « رحمه الله », ceux qui m'ont tant  
donnés sans rien demander.*

*A mes très chers frères : Rami et Akram et Khairi*

*Un grand merci pour ma belle-sœur DR Zeghidoudi manel pour ces conseils et  
remarques et Sérine et Hanen et mes neveux*

*A mes chères amis surtout ; Chifa, Imene, Yasmine, Amani, Bouthaina, Rayen  
, Douaa ...*

*avec qui j'ai passé les beaux moments de ma vie,*

*A tous mes collègues de la promotion 2022/2023.*

*djoumana*



# Dédicace

*Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail à ceux qui, quels que soient les termes embrassés, je n'arriverais jamais à leur exprimer mon amour sincère.  
A l'homme, mon précieux offre du dieu, qui doit ma vie, ma réussite et tout mon respect :*

***mon cher père Djamel***

*À la plus belle créature que Dieu a créée sur terre,  
À cet source de tendresse, de patience et de générosité,*

***mon adorable mère Nadjwa***

*A mon bras droit*

***Mon frère, Yahya***

***A ma sœur Bouthaina et mon beau frèreHmana***

***Au petits enfants de la famille Hala et Bayrem***

***A mes chères sœurs, Aya ,Roya***

*pour ses soutient moral tout au long de mes études*

***A ma chère binôme, Djomana***

*Pour sa entente et sa sympathie*

***A toute ma famille,***

*mes grands-pères et mères , mes oncles et mes tantes. Que Dieu leur donne une longue et  
joyeuse vie.*

***A mes chères amies***

*Pour leurs aides et supports dans les moments difficiles. Spécialement la plus chère*

***Imene***

***A mon mari Zaid***

*Pour tout l'encouragement, le respect qu'il m'a offert*

***Bedri chifa***

# Résumé

## **Résumé**

En raison des risques pour la mère et le fœtus (souffrance fœtale in utero, et mort in utero), l'hypertension artérielle continue d'être un grave problème. L'analyse de 180 patientes enceintes âgées de 20,30 à 40 ans.

Par rapport aux femmes enceintes normo-tendues, l'hypertendu avec a montré une augmentation de tous les paramètres mesurés (urée, créatinine, acide urique, protéinurie et transaminases TGO, TGP). Ceci est fortement lié à la présence d'insuffisance rénale et, en particulier, au dérèglement du métabolisme notamment. Mais notre études montre que ces paramètre normalement élevée pendant l'HTA sont équilibrées a cause du methyldopa.

**Mots clés : HTA gravidique , Urée, Créatinine, Protéinurie, Transaminases, methyldopa**

## **Abstract**

Due to the risks to the mother and fetus (fetal suffering in utero, and death in utero), high blood pressure continues to be a serious problem. Analysis of 180 pregnant patients aged 20.30 to 40 years

Compared to normal pregnant women, hypertensive with showed an increase in all measured parameters (urea, creatinine, uric acid, proteinuria and transaminases TGO, TGP). This is strongly linked to the presence of renal failure and, in particular, to the disruption of metabolism. But our studies show that these normally high parameters during HTA are balanced because of methyldopa.

**Key words:** HTA blood pressure, Urea, Creatinine, Proteinuria, Transaminases, methyl dopa .

## الملخص

يؤدي ارتفاع ضغط الدم اثناء فترة الحمل الى احتمالية حدوث عدة مخاطر على الام و الجنين من بينها الضائقة الجنينية في الرحم و موت الجنين.

تحليل 180 مريضة حامل تتراوح أعمارهن بين 20 و30 و40 سنة

بالمقارنة مع النساء الحوامل ذات ضغط الدم الطبيعي، أظهر ارتفاع ضغط الدم زيادة في جميع المتغيرات المقاسة (اليوريا، الكرياتينين، حمض البوليك، البيلة البروتينية، ناقله الأمين) وهذا راجع الى المضاعفات التي يتسبب بها ضغط الدم عند المرأة الحامل

لكن دراساتنا تظهر أن هذه المعلمات المرتفعة عادة أثناء ارتفاع ضغط الدم متوازنة بسبب ميثيل دوبا

الكلمات المفتاحية ارتفاع ضغط الدم اليوريا، الكرياتينين، حمض البوليك، البيلة البروتينية، ناقله الأمين

## Liste des figures

N°	Titre	Page
Figure 01	La circulation sanguine dans le cœur lors d'une révolution cardiaque	08
Figure 02	la fécondation au début de la grossesse	15
Figure 03	Système rénine angiotensine aldostérone	23
Figure 04	Structure moléculaire de l'alpha methyl dopamine	35
Figure 05	Variation des teneurs de transaminases (ASAT/TGO) chez des femmes enceintes hypertendues sous methyldopa et des femmes saines.	60
Figure 06	Variation des teneurs de transaminases (ALAT/TGP) chez des femmes enceintes hypertendues sous methyldopa et des femmes saines.	61
Figure 07	Variation de la teneur de l'urée sanguine chez des femmes enceintes hypertendues sous methyldopa et des femmes saines.	62
Figure 08	Variation de la teneur de la créatinine chez des femmes enceintes hypertendues sous methyldopa et des femmes saines.	63
Figure 09	Variation de la protéinurie des 24h chez des femmes enceintes hypertendues sous methyldopa et des femmes saines.	64
Figure 10	Variation de la teneur de l'acide urique chez des femmes enceintes hypertendues sous methyldopa et des femmes saines.	65
Figure 11	Variation du nombre des plaquettes sanguines chez les femmes enceintes hypertendues sous methyldopa et des femmes saines.	66
Figure 12	Variation de la teneur de l'Hémoglobine chez des femmes enceintes hypertendues sous methyldopa et des femmes saines	68

## Liste des tableaux

N°	Titre	Page
Tableau 01	Classification de l'hypertension artérielle chez l'adulte	09
Tableau 02	les facteurs de risques non modifiables de l'HTA et leur mécanisme	10
Tableau 03	Examen complémentaire initiaux a pratiquer chez tout patient hypertendu recommandé par l'OMS	12
Tableau 04	Valeurs de références proposées pour le MAPA	27
Tableau 05	Valeurs de références françaises en auto mesure tensionnelle chez la femme enceinte normo tendue en fonction du trimestre de la grossesse	27
Tableau 06	Le bilan de retentissement fœtal	30
Tableau 07	Complications materno-fœtal de l'HTA gravidique	31
Tableau 08	Les classes thérapeutiques des médicaments de l'HTA gravidique	32
Tableau 09	Les doses du methyldopa	35
Tableau 10	Nombre des femmes enceintes traité par le Methyldopa	44
Tableau 11	Variation des teneurs de transaminases (ASAT/TGO) chez des femmes enceintes hypertendues sous methyldopa et des femmes saines.	59
Tableau 12	Variation des teneurs de transaminases (ALAT/TGP) chez des femmes enceintes hypertendues sous methyldopa et des femmes saines.	61
Tableau 13	Variation de la teneur de l'urée sanguine chez des femmes enceintes hypertendues sous methyldopa et des femmes saines.	62
Tableau 14	Variation de la teneur de la créatinine chez des femmes enceintes hypertendues sous methyldopa et des femmes saines.	63
Tableau 15	Variation de la protéinurie des 24h chez des femmes enceintes hypertendues sous methyldopa et des	64

	femmes saines.	
Tableau 16	Variation de la teneur de l'acide urique chez des femmes enceintes hypertendues sous methyldopa et des femmes saines.	65
Tableau 17	Variation du nombre des plaquettes sanguines chez les femmes enceintes hypertendues sous methyldopa et des femmes saines.	66
Tableau 18	Variation de la teneur de l'Hémoglobine chez des femmes enceintes hypertendues sous methyldopa et des femmes saines.	67

## **Liste des abréviations**

PA : pression artérielle

AT : Angiotensine

ATR : Angiotensine rénine

HTA : Hypertension artérielle

TAs : Tension artérielle systolique

TAd : Tension artérielle diastolique

mmHg : Millimètres de mercure

OMS : Organisation mondiale de la santé

PAS : Pression artérielle diastolique

PAD : Pression artérielle diastolique

HTD : Hypertension artérielle diastolique

HTS : Hypertension artérielle diastolique

AVC : Accident vasculaire cérébral

VCI : Caverne de la veine inférieure

MCL: Globule rouge

MSH: Melanocyte-stimulating hormone

ACE : Enzyme de conversion de l'angiotensine

ECA : Enzyme de conversion de l'angiotensine

PE : pré-éclampsie

ECBU : Examen cytobactériologique des urines

TCK : Temps céphaloïde kaolin

TP : taux de prothrombine

ECG : L'électrocardiogramme

ASAT : Aspartate-amino-transférase.

ALAT : Alanine-amino-transférases.

TGO : La Glutamate-Oxaloacetate-Transaminase

TGP : La Glutamate-Pyruvate Transaminase

AU : Acide urique

Pr 24 : protéinurie de 24 heures

NK : Naturel killer

TCK : Temps sépaloïde kaolin

TP : Taux de prothrombine

MAPA : Mesure ambulatoire de la pression artérielle

NFS : Numération formule sanguine

SFA : Souffrance fœtale aigue

HELP syndrome: Hemolysis elvated liver enzymes and lowplateles

<b>SOMMAIRE</b>	
Remerciement	
Dédicace	
Résumé	
Abstract	
ملخص	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des abréviations	
Introduction	<b>02</b>
<b><u>partie I : partie théorique</u></b>	<b>04</b>
<b><u>Chapitre I : Hypertension artérielle</u></b>	<b>05</b>
I-1- La pression artérielle	<b>06</b>
I-2- La régulation de la pression artérielle	<b>06</b>
II- L'hypertension artérielle	<b>07</b>
II-1- Définition	<b>07</b>
II-2- Hypertension artérielle systolique	<b>07</b>
II-3- Hypertension artérielle diastolique	<b>07</b>
III- Mesure tensionnelle	<b>08</b>
III-1- Mesure de la pression artérielle (PA)	<b>08</b>
IV- Classification de l'hypertension artérielle	<b>08</b>
V- Les facteurs de risques	<b>10</b>
VI- Diagnostic	<b>11</b>
VI-1- Les symptômes	<b>11</b>
VI-2- Bilan d'investigation de l'HTA	<b>12</b>
VII- Les conséquences de l'HTA	<b>13</b>
<b><u>Chapitre II : Grossesse et HTA gravidique</u></b>	<b>14</b>
I-Généralité sur la grossesse	<b>15</b>
II- Les modifications physiologiques durant la grossesse	<b>16</b>
II-1- Placenta	<b>16</b>
II-2- Dermatologique	<b>16</b>
II-3- Hématologique	<b>16</b>
II-4- Urinaire	<b>17</b>
II-5- Respiratoire	<b>17</b>
II-6- Gastro-intestinaux et hépatobiliaires	<b>17</b>
II-7- Endocriniens	<b>17</b>
II-8- Cardiovasculaires	<b>19</b>
III- L'HTA gravidique	<b>19</b>
III-1- Définition	<b>19</b>
III-2- Classification	<b>20</b>
IV- Epidémiologie	<b>21</b>
V- Physiopathologie de l'HTA gravidique	<b>21</b>
V-1- Les organes cibles	<b>21</b>
V-2- Le système rénine angiotensine aldostérone	<b>22</b>
VI- Etiologies des troubles de la placentation	<b>24</b>

a- L'anomalie de l'invasion des cellules trophoblastique	24
b- L'ischémie placentaire	24
c- L'inflammation et les endotoxines	25
d- La composante immunologique	25
e- La génétique	25
VII- Diagnostic	26
VII-1- Clinique	26
VII-2- Mesure de la PA	26
VII-3- La protéinurie	27
VII-4- Les œdèmes	28
VII-5- Examen gynécologique	28
VII-6- Examen complémentaires	29
VII-7- Bilan retentissement maternel	29
VII-8- Bilan retentissement fœtal	30
VIII- Complications	31
IX- Prise en charge et traitement	31
<b>Chapitre III :Méthyl dopa (aldomet)</b>	<b>34</b>
I-Alpha methyl dopa (aldomet)	35
I-1- Definition	35
I-2- Structure	35
I-3- Formule chimique	36
II- Pharmacocinétique	36
III- Pharmacodynamie	36
IV- Mécanisme d'action	37
V- Posologie et mode d'administration	38
VI- Voie d'élimination	38
VII- Effets indésirables	38
VII-1- Etudes de tolérance	39
VIII- Toxicité	40
<b><u>Partie II : Partie pratique</u></b>	<b>42</b>
I-Matériel et méthodes	43
I-1- Matériel	44
I-2- Matériel biologique	44
II- Méthode	45
II-1- Dosage de l'urée sanguine	45
- Définition	45
- Principe	45
- Mode opératoire	46
- Calculs	46
II-2- Dosage de créatinine	47
- Définition	47
- Principe	47
- Réactifs	47
- Mode opératoire	47
- Calculs	48
- Résultats	48
II-3- Dosage de l'activité enzymatique des transaminases TGO/TGP (ALAT/ASAT)	49
- Définition	49

- Principe de TGO	<b>49</b>
- Réactifs	<b>50</b>
- Mode opératoire	<b>50</b>
- Calculs	<b>51</b>
- Valeurs de références	<b>55</b>
- Principe de TGP	<b>51</b>
- Réactifs	<b>52</b>
- Mode opératoire	<b>52</b>
- Calculs	<b>52</b>
- Valeurs de références	<b>53</b>
II-4- Dosage de l'acide urique	<b>53</b>
- Définition	<b>53</b>
- Mode opératoire	<b>53</b>
- Calculs	<b>54</b>
II-5- Dosage de la protéinurie	<b>54</b>
- Principe	<b>54</b>
- Préparation des réactifs	<b>54</b>
- Préparation des échantillons	<b>54</b>
- Matériels complémentaires	<b>55</b>
- Mode opératoires	<b>55</b>
- Calculs	<b>55</b>
- Valeurs de références	<b>56</b>
II-6- Dosage du numération formule sanguine (FNS)	<b>56</b>
- Définition	<b>56</b>
- Principe	<b>56</b>
- Méthode	<b>56</b>
III- Résultat	<b>58</b>
III-1- Variation de l'activité enzymatique de l'aspartate aminotransférase (ASAT /TGO)(U/ml	<b>59</b>
III-2- Variations enzymatique de l'alanine aminotransférase (ALAT/ TGP) (U/ml).	<b>60</b>
III-3-Variation de la concentration de l'urée (g/L).	<b>61</b>
III-4- Variation de la concentration de la créatinine (mg/L)	<b>62</b>
III-5- Variation de la protéinurie des 24h	<b>63</b>
III-6- Variation de l'acide urique	<b>64</b>
III-7- Variation des nombres des plaquettes sanguines (UI/l)	<b>65</b>
III-8- Variation d'hémoglobines HB (g/dl)	<b>66</b>
VI-Discussion	<b>69</b>
- Effet du methyl dopa 2500 mg sur le foie (bilan hépatique)	<b>70</b>
- Effet du methyldopa 250 mg sur les reins (bilan rénal)	<b>71</b>
- Effet du methyldopa 250 mg (bilan hématologique)	<b>72</b>
- Conclusion	<b>73</b>
- Références bibliographique	<b>75</b>

# *Introduction*

## **Introduction**

L'hypertension artérielle (HTA) est la cause principale de l'élévation du taux de mortalité dans le monde. Et contribué au développement des maladies cardiovasculaires et neuro dégénératives et multipliions au niveau du système cardio vasculaire

Plusieurs facteurs sont impliqués dans l'augmentation de la tension artérielle tel que le diabète, la dyslipidémie et notamment la grossesse (HTA gravidique).

La grossesse est une semi-allogreffe temporaire qui survit pendant neuf mois. L'importance de cette évènement pour la survie de l'espèce justifie que plusieurs mécanismes de tolérance s'installent dès le début de la grossesse, voire au moment de l'implantation pour certains d'entre eux. La description de ces mécanismes souligne l'importance centrale du trophoblaste et la richesse des moyens utilisés qui souvent impliquent les mêmes acteurs de l'immunité (**Hanssens et al., 2012**).

L'hypertension artérielle (HTA) pendant la grossesse touche 5 à 10% des femmes enceintes. Si l'HTA se manifeste avant 20 semaines d'aménorrhée, on parle généralement d'hypertension chronique. Si par contre, elle apparaît après 20 semaines d'aménorrhée, il s'agit alors d'une hypertension gestationnelle ou d'une pré-éclampsie si elle est de plus associée à une protéinurie (**Marianne, 2012**)

L'HTA gravidique est associée à un bouleversement des paramètres physiologiques normaux.

Au cours de la grossesse normale, le débit plasmatique rénal augmente, entrainant une élévation de 50% de la filtration glomérulaire. Les concentrations sanguines d'urée et de créatinine tendent aussi à augmenter, tandis que les plaquettes sanguines en tendance à diminuer. (**Mounier-v, 2016**)

Le diagnostic d'HTA gravidique doit être fait le plus tôt possible pour permettre d'éviter les complications fœtales et maternelles.

Le méthildopa est un antihypertenseur central utilisé pour traiter l'hypertension artérielle (**vital et le jeune, 2018**).

L'hypertension pendant la grossesse est considérée comme un problème assez courant et, dans certains cas, peut nécessiter un traitement médicamenteux pendant la durée de la période de la grossesse.

Le but de ce travail est d'évaluer quelque les paramètres biochimiques plasmatiques (urée, créatinine, Acide urique, TGO, TGP, protéinurie et les plaquettes sanguines) chez les femmes enceintes hypertendues sous le méthildopa.

# *Partie théorique*

*Chapitre01 :*  
*Hypertension artérielle*  
*« HTA »*

## **I-1- La pression artérielle**

Le but de l'existence la pression artérielle (PA) est de pousser le sang et les globules rouges dans le corps afin qu'ils puissent accomplir leurs fonctions : assurer le rôle des tissus dans le métabolisme du corps : au niveau de ces tissus, la pression artérielle est très faible et le flux sanguin est très lent afin que le sang puisse plus facilement pénétrer les tissus. (Benamara et Kheirat, 2017).

La pression artérielle est définie comme la force qui conduit à la circulation de la production cardiaque et de la résistance périphérique totale

**Pression artérielle : résistance du vaisseau × Débit cardiaque**

$$PA = R \times Q.$$

## **I-2- La régulation de la pression artérielle**

### ➤ **Le système Rénine-Angiotensine Aldostérone**

C'est un système hormonal endocrinien localisé dans les reins, (quand le système est activé ça va augmenter la PA).

La rénine est une hormone sécrétée par l'appareil juxta-glomérulaire entre la capsule

De Bowman et le tube entouré distale au niveau des vaisseaux sanguins qui va passer avec l'artère afférente et l'artère efférente pour être filtré aux niveaux des reins, quand la PA diminue Ça va être détecté par des barorécepteur de l'artériole afférente ce qui va stimuler les cellules juxta-glomérulaire pour sécréter la rénine qui va catalyser la réaction de conversion de l'angiotensinogène en angiotensine 1 qui sont inactives.

L'enzyme de conversion qui va sécréter par les poumons va transformer l'angiotensine 1 en Angiotensine 2.

L'angiotensine 2 se fixe sur les récepteurs AT1 qui se trouvent au niveau des muscles

Lisse vasculaire, cœur, cerveaux, rein, poumon et les AT2 qui se trouvent au niveau de la médullo-surrénale, utérus et cerveau.

L'activation des ATR va enclencher la libération de l'aldostérone qui va aboutir à une rétention hydro sodée et une augmentation de la PA.

Le système est capable de s'autoréguler par un rétrocontrôle avec l'angiotensine 2 qui va inhiber la rénine pour l'empêcher d'activer l'angiotensinogène. (Arroussi et Chouai, 2019).

## **II- L'hypertension artérielle**

### **II- 1- Définition**

L'hypertension artérielle (HTA) peut se définir selon l'OMS par une élévation de la tension artérielle systolique (TAs) supérieure ou égale à 140 millimètres de mercure (mmHg) et ou la tension artérielle diastolique (TAd) supérieure ou égale à 90 millimètres de mercure (mmHg), à condition de la permanence de cette hypertension artérielle par la répétition des mesures dans des conditions satisfaisantes (Carpentier et al., 1994)

HTA Étant donné qu'il s'agit actuellement de la maladie chronique la plus répandue chez les personnes de plus de 35 ans, c'est une maladie très courante (Jean-Jacques et al., 2016)

La prévalence de l'HTA est évaluée à 30 % de la population adulte et augmente avec l'âge (50 % après 65 ans).

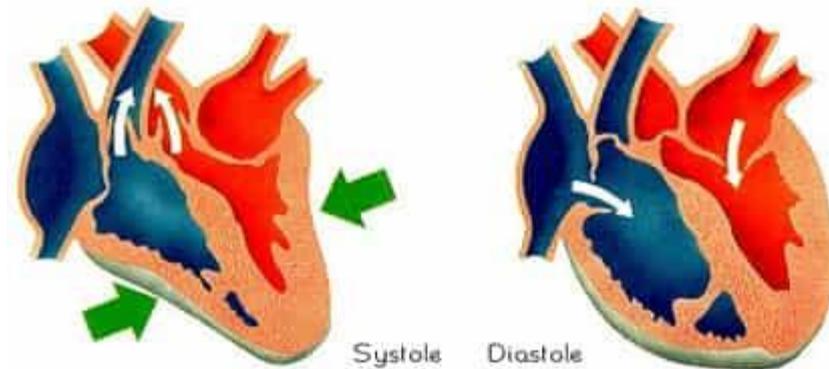
La tension artérielle se compose des pressions systolique et diastolique, lesquelles sont mesurées en Torr (est une abréviation du nom du physicien et mathématicien italien Evangelista Torricelli, inventeur du baromètre à colonne de mercure) ou millimètre de mercure (hydragyrum ou l'argent liquide) (mm Hg) (Arroussi et Chouai, 2019).

**II-2- Hypertension artérielle systolique :** mesure de la force de contraction du cœur.

Quand on la mesure par la lecture de la pression sanguine, c'est la systole

(Contraction) ventriculaire qui est contrôlée ; pression maximale

**II-3- Hypertension artérielle diastolique :** lors de la mesure de la pression sanguine chez l'homme, pression minimal entre les battements du cœur (repolarisation des ventricules) (Arroussi et Chouai, 2019).



Contraction du cœur

Relâchement du cœur

**Figure 1** : La circulation sanguine dans le cœur lors d'une révolution cardiaque

(<https://www.futura-sciences.com/>)

### III- Mesure tensionnelle

C'est sur la mesure tensionnelle que repose dans l'immense majorité des cas le diagnostic d'hypertension, est c'est donc par elle que commencerons.

La Mesure tensionnelle directe par ce qu'elle exige une ponction artérielle, est incompatible avec la pratique quotidienne. On recourt donc toujours à la méthode indirecte que nous connaissons tous.

Nous commencerons par mesurer la tension car c'est là que repose la grande majorité des diagnostics d'hypertension.

Comme elle nécessite une occlusion artérielle, la mesure directe de la tension est incompatible avec la pratique quotidienne. Par conséquent, nous continuons d'utiliser la méthode indirecte que nous connaissons tous (**Delahaye ,1989**).

#### III-1- Mesure de la Pression artérielle (PA)

La mesure de la PA est critique pour le diagnostic de la HTA. Un certain nombre d'actions doivent être prises tout en respectant un ensemble minimum d'exigences :

- Le patient doit rester assis pendant 3 à 5 minutes.
- 2 mesures (à intervalles de 2 minutes) sont prises.

- Brassard adapté à la taille du bras toujours en haut du cœur.

La tension artérielle est mesurée à l'aide d'un sphygmomanomètre au mercure et fait l'objet de deux lectures (PAD and PAS). (Arroussi et Chouai, 2019).

#### IV-Classification de l'hypertension artérielle

Plusieurs classifications de l'HTA ont été proposées.

Selon l'OMS, on parle d'HTA lorsque les valeurs tensionnelles, mesurées à plusieurs reprises à l'occasion d'au moins 2 consultations en l'espace de 4 semaines, sont supérieures ou égales à 140 mm Hg pour la systolique, et supérieures ou égales à 90 mm Hg pour la diastolique Indiqué par l'OMS dans le tableau 1 :

**Tableau 01** : Classification de l'hypertension artérielle chez l'adulte (Chraibi et al., 2012) référence OMS

Classe	PAS mm Hg	PAD mm Hg
Optimale	< 120	< 80
Normale	120- 129	80-84
normale haute	130-139	85-89
Stade 1(légère)	140-159	90-99
Stade 2(modérée)	160-179	100-109
Stade 3(Sévère)	≥ 180 et/ou	≥ 110
HTA systolique isolée	≥ 140	< 90

## V- Les facteurs de risque

La tension artérielle élevée est une pathologie grave qui accroît considérablement les risques de maladies cardiovasculaires et rénales. Le trouble apparaît insidieusement et silencieusement, d'autant plus précocement que le sujet est exposé à certains facteurs de risques, qui sont soit modifiables soit non modifiables (OMS, 2017).

### ❖ Les facteurs modifiables

Les facteurs de risque modifiables sont l'alimentation déséquilibrée (consommation excessive de sel ou de graisses saturées et d'acides gras, et consommation insuffisante de fruits et de légumes), la sédentarité, la consommation de tabac et d'alcool, et le surpoids ou l'obésité (OMS, 2008).

### ❖ Les facteurs non modifiables

**Tableau 02** : Les facteurs de risque non modifiable de l'HTA et leurs mécanismes (OMS, 2008)

<b>Facteurs</b>	<b>Mécanismes</b>
<b>Sexe</b>	L'HTA touche les hommes plus que les femmes.
<b>L'âge</b>	Les chiffres de l'HTA augmentent avec l'âge : Le pourcentage d'hypertendus est de l'ordre de 1% dans la tranche d'âge 20-29 ans, 20% dans la tranche 60-69 ans et supérieurs à 50% au-delà de 80 ans
<b>Antécédents familiaux</b>	D'accident cardiaque précoce ou une mort subite avant 55 ans chez le père ou un parent du 1 <sup>er</sup> degré de sexe masculin, ou avant 65 ans chez la mère ou un parent de 1 <sup>er</sup> degré de sexe féminin.

## **VI- Diagnostic**

### **VI-1- Les symptômes**

L'HTA est une maladie qualifiée de silencieuse. Elle peut être soupçonnée devant certains symptômes :

- Des maux de tête le matin sur le sommet ou derrière la tête ;
- Des étourdissements ;
- Des troubles visuels : mouches volantes, brouillard devant les yeux ;
- Une fatigue ;
- Des saignements de nez : Épistaxis ;
- Des hémorragies conjonctivales ;
- Des crampes musculaires ;
- Une pollakiurie (envie fréquente d'uriner) ;
- Une dyspnée (gêne respiratoire traduisant une insuffisance ventriculaire gauche).

Et confirmée par la prise de tension à plusieurs reprises (4 semaines) HTD et/ou HTS. (OMS, 2008)

L'un des symptômes est un mal de tête, qui est lié à l'HTA. Malgré cela, la majorité des personnes souffrant d'hypertension n'ont pas de maux de tête. Il n'est pas connu que les personnes souffrant d'hypertension éprouvent plus de maux de tête que les gens en bonne santé. Seulement dans les formes les plus sévères d'hypertension, il est possible de voir des blessures à la tête comme une décharge hypertensive.

Pourtant, tout est très haché. Cela est cohérent avec le fait qu'un mal de tête est une condition très subjective. Il n'existe pas de méthode pour mesurer objectivement cette douleur.

Cependant, il n'a pas encore été prouvé que l'hypertension provoque des maux de tête dans la grande majorité des cas. Les sportifs de haut niveau, dont les niveaux de stress sont vraiment élevés, n'éprouvent pas autant de maux de tête. En revanche, les patients atteints de maladies cérébrales graves, telles que ceux qui ont eu des tumeurs dans cet organe, subissent rarement des blessures à la tête. (Lenz, 2003).

## VI-2- Bilan d'investigation de l'HTA

En cas d'hypertension artérielle permanente, le bilan effectué par le médecin est double. Il permet d'apprécier le retentissement de l'HTA sur l'organisme, et de découvrir une cause éventuelle (Arrousi et Chouai ,2019).

**Tableau 03** : Examen complémentaire initiaux à pratiquer chez tout patient hypertendu

Recommandé par l'OMS (OMS, 1998).

Examen d'urine	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Bandelette réactive : - Protéinurie ;</li><li>- glycosurie ;</li><li>- hématurie.</li></ul>
Examen sanguins	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Kaliémie (recherche d'une hypokaliémie) ;</li><li>✓ Créatininémie (insuffisance rénale) ;</li><li>✓ Glycémie (diabète) ;</li><li>✓ Cholestérolémie (hypercholestérolémie) ;</li><li>✓ Gamma-GT (alcoolisme) ;</li><li>✓ Hématocrite ;</li><li>✓ Hémoglobine (anémie, insuffisance rénale)</li><li>✓ Uricémie (diurétique, alcoolisme, goutte).</li></ul>
Électrocardiogramme	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Signes d'hypertrophie ventriculaire gauche ou d'ischémie myocardique.</li></ul>
Radiographie du thorax	
Échocardiographie	

## **VII- Les conséquences de l'HTA**

L'HTA est parfois appelé le « tueur silencieux », ce qui signifie qu'il provoque des complications pouvant conduire à la mort et n'a pas de symptômes. C'est le facteur le plus répandu qui prédispose les gens à développer des maladies cardiovasculaires, des accidents vasculaires cérébraux, des affections artérielles périphériques et de l'insuffisance cardiaque.

En général, l'HTA double le risque de maladies cardiovasculaires, où les complications les plus courantes et mortelles sont les coronopathies. Bien qu'ils servent également de facteur contributif à la HTA, les conséquences des néphropathies sont également ajoutées à la liste.

En réalité, la progression des néphropathies, en particulier chez les diabétiques, dépend des valeurs de la pression artérielle (PA), d'où les valeurs cibles inférieures pour cette clientèle. **(Anne, 2012).**

*Chapitre02 :*  
*Grossesse et HTA gravidique*

## I - Généralité sur la grossesse

Selon l'OMS, la grossesse est la période qui s'écoule depuis la conception jusqu'à la naissance du bébé. Elle dure environ 9 mois, au cours desquels la femme ressent différents symptômes qui évoluent à mesure que le fœtus se développe. **(García et al., 2018)**

La grossesse est un état physiologique résultant de la fécondation puis de la nidation de l'œuf fécondé dans la cavité utérine et du développement de fœtus dans l'organisme maternel.

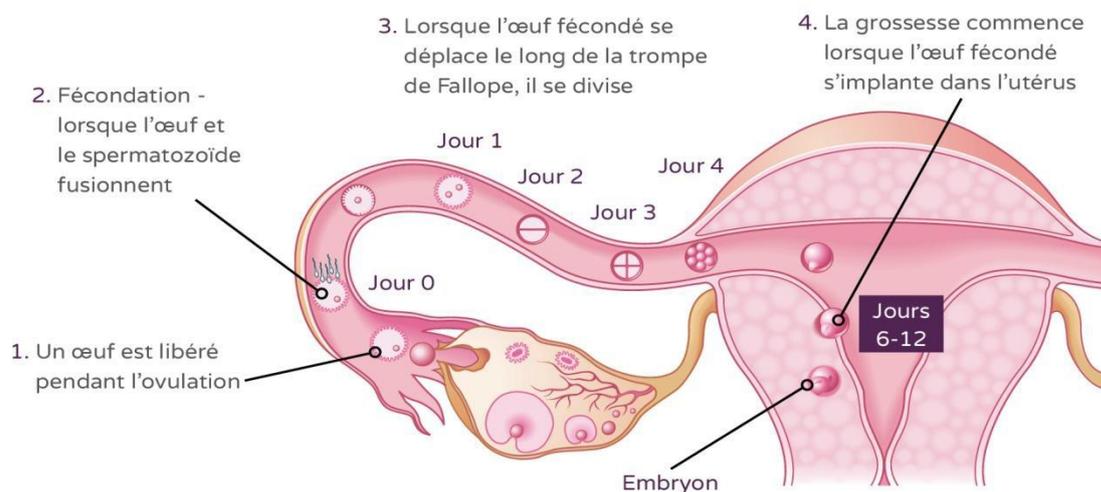
**(Badredine, 2020)**

La gestation commence par l'implantation de l'embryon, fruit de la fécondation. Après l'arrivée des spermatozoïdes aux trompes de Fallope, l'un d'entre eux s'unit à l'ovocyte mature, pour former l'embryon. 3-5 jours après, celui-ci descend jusqu'à l'utérus, s'accroche à l'endomètre (couche utérine), et initie le développement fœtal, et donc, la grossesse.

**(Chantal, 2001)**

Pendant les 40 semaines qui s'écoulent depuis la naissance du bébé, la femme présente de nombreux changements physiques et émotionnels comme conséquence des changements hormonaux. Ces changements donnent lieu à des symptômes différents pour chaque femme.

**(Merger et al., 2009)**



**Figure 02** : la fécondation au début de la grossesse(<https://fr.ellaone.be/>)

## **II-Les modifications physiologiques durant la grossesse**

### **II-1-Placenta**

Le placenta et les vaisseaux maternels doivent être connectés pour que le placenta se développe, incluant une amélioration de la qualité des vaisseaux maternels pour assurer un déficit sanguin suffisant pour des échanges sains. Six à sept jours après la fécondation de l'œuf, le blastocyste est inséré dans les cellules épithéliales du mucus utérin et le placenta commence à se développer. Entre la mère et le fœtus, la nidation a les caractéristiques des échanges (échange actif, facilitation du transfert et diffusion directe). La couche de cellules endocrines du placenta sécrète également des hormones stéroïdiennes, des hormones polypeptidiques, des facteurs de croissance, des cytokines et des neuropeptides. De plus, produire certaines caractéristiques endothéliales (facteurs qui régulent l'hémostase). Du fait de la présence d'antigènes spécifiques de type, l'allogreffe, qui représente le développement du placenta, n'est pas rejetée par le système immunitaire. (**Human et al., 2001**).

### **II-2- Dermatologique**

L'augmentation du taux d'œstrogène, de progestérone et de MSH (melanocyte-stimulating hormone) contribue à des modifications pigmentaires, bien qu'on en ignore la physiopathologie exacte. Ces modifications comprennent

- Mélasma (chloasma) (masque de grossesse), sous la forme de taches de pigmentation brunes sur le front et les éminences malaires.
- Assombrissement de l'aréole mammaire, des aisselles et des organes génitaux.
- Lineanigra, une ligne sombre qui apparaît dans la partie inférieure au milieu de l'abdomen (**Mittelmark,2021**).

### **II-3-Hématologiques**

L'augmentation du volume sanguin total est proportionnelle au déficit cardiaque, mais l'augmentation du volume plasmatique est supérieure (plus de 50 %, typiquement environ 1600 ml pour un total de 5200 ml) à l'augmentation des globules rouges (environ 25%) ; l'hémoglobine (Hb) est diminuée par dilution, d'environ 13,3 à 12,1 g/dL. L'anémie de diffusion réduit la viscosité du sang. Lors d'une grossesse gynécologique, le volume global de sang maternel augmente davantage (d'environ 60%).La quantité de globules blancs augmente légèrement de 9000 à 12000/mcL. Pendant le travail et les premiers jours après l'accouchement, une leucocytose importante (20 000/mcL) est observée.

Pendant la grossesse, et particulièrement pendant la seconde moitié, entre six et sept mois, les besoins en fer s'élèvent au total à environ un gramme. (Mittelmark, 2021)

#### **II-4-Urinaire**

Sous l'influence d'un monoxyde de synthèse azote, une vasodilatation systémique des artères s'est manifestée très tôt dans la grossesse. Par conséquent, le déficit cardiaque fondamental a augmenté de 30 à 50 % au premier trimestre et la fréquence cardiaque de 20 à 30 %.

Le flux sanguin rénal augmente de 50% à 85% entre la conception et le milieu de la grossesse, puis diminue de 13% à 22% tout en restant supérieur à celui d'une femme qui n'est pas enceinte. Le déficit de filtration du gland augmente de 25% après le premier mois de grossesse. Cette augmentation atteint 50% dans les quatrième et cinquième mois et se poursuit tout au long du huitième mois de grossesse, après quoi un retour à la normale accélère progressivement pour revenir aux valeurs d'avant la grossesse trois mois après l'accouchement. (Maskaoui, 2013).

#### **II-5- Respiratoire**

La fréquence respiratoire est pratiquement augmentée de 50% pendant la grossesse, ce qui entraîne une hypoxie, une hypocapnie et une alcalose du système respiratoire; en outre, en raison de la pression de l'utérus sur le diaphragme, le volume résiduel et le volume expiratoire de réserve sont considérablement réduits dès le deuxième trimestre enfin, l'essoufflement doit être un indicateur clé de la surveillance des toxémies.(Yves Aubart, 2014)

#### **II-6- Gastro-intestinaux et hépatobiliaires**

- Altération de la fonction gastrique dès le 3ème mois (merbai et al., 2014).
- Vomissement, nausée (1<sup>er</sup> trimestre) (Beaufils ,2002)

#### **II-7-Endocriniens**

La majorité des fonctions des glandes endocrines sont altérées par la grossesse, en partie parce que le placenta produit des hormones et en partie parce que la majorité des hormones circulent sous des formes liées aux protéines et à leur augmentation pendant la grossesse.

La sous-unité bêta (bêta-hCG) de la gonadotrophine humaine est également produite par le placenta. Cette hormone trophique, comme les follicules lutéinisante et stimulants, maintient le corps jaune et empêche la fécondation. Parce que la bêta-hCG stimule les ovaires à continuer à produire des œstrogènes et de la progestérone, leurs niveaux

augmentent prématurément pendant la grossesse. Après 9 à 10 semaines de grossesse, le placenta produit une quantité importante d'hormones stéroïdes et de progestérone pour maintenir une grossesse saine.

Le placenta sécrète également une hormone (semblable à la TSH) qui stimule la fonction de la thyroïde, entraînant une hyperplasie, une vascularisation accrue et une hypertrophie modérée. Les œstrogènes stimulent les hépatocytes, ce qui entraîne une augmentation des taux de globulines liant la thyroïde, la protéine qui transporte la thyroglobuline ; cependant, malgré une augmentation des taux totaux de thyroxine, les taux d'hormones thyroïdiennes libres restent normaux. Les effets de l'hormone thyroïdienne ont augmenté, et ils peuvent imiter l'hyperthyroïdie avec tachycardie, palpitations, transpiration accrue, et l'instabilité émotionnelle. Cependant, dans 0,08 pour cent des cas de grossesse, une véritable hyperthyroïdie peut être vue .

L'hormone libérant la corticotropine (CRH ;corticotropin-releasing-hormone ), qui stimule la génération de l'ACTH maternelle (hormone adrénocorticotrope) , est sécrétée par le placenta. L'ACTH augmente les niveaux d'hormones supra rénales, en particulier l'aldostérone et le cortisol, ce qui contribue à créer un œdème.

Avec le stress de la grossesse et peut-être aussi une augmentation du niveau de l'hormone placentaire lactogène, la surproduction de corticostéroïdes et de progestérone conduit à une augmentation de la résistance à l'insuline et les besoins en insuline. L'insulinase de l'enzyme placentaire peut également augmenter le besoin d'insuline du corps, c'est pourquoi de nombreuses femmes atteintes de diabète gestationnel développent plus tard des symptômes liés au diabète (**Mittelmark,2021**)

L'hormone mélanocytaire (MSH), qui est produite par le placenta, fait augmenter la couleur de la peau à la fin de la grossesse.

Pendant la grossesse, la glande hypophysaire croît de près de 135 %. Le taux de prolactine plasmatique maternel augmente d'un facteur 10. Cette augmentation de la prolactine est liée à l'augmentation de l'hormone de libération de la thyrotropine induite par les œstrogènes. Le but principal d'une augmentation de prolactine est d'assurer une hydratation adéquate. Ces valeurs deviennent monnaie courante après l'accouchement, même chez les femmes qui allaitent (**Jaudis, 2008**)

## **II-8- Cardiovasculaires**

En termes de pression artérielle, elle diminue au cours de la première moitié de grossesse avant de revenir à son niveau de référence au cours du troisième trimestre. Au contraire, il y a une augmentation du débit cardiaque ainsi qu'une augmentation de la fréquence cardiaque et du débit sanguin systolique. Une hypotension maternelle, cependant, peut également être considérée comme un résultat de la cavité veineuse inférieure étant comprimé par l'utérus pendant la grossesse, ce qui provoque une réduction du retour veineux et volume d'éjection systolique. Par conséquent, pour empêcher l'utérus de comprimer la veine caverneuse, il est conseillé aux femmes enceintes de se positionner en décubitus du côté gauche. L'importance de l'utilisation de l'argument par les femmes enceintes peut être vu dans le fait que la veineuse de pression est diminuée au niveau des membres supérieurs du corps mais augmente aux niveaux des membres inférieurs du corps en raison de la compression des grands vaisseaux et de la caverne de la veine inférieure (VCI). Cela augmente le risque d'œdème et de varices (**Farinhoto, 2020**).

## **III-L'HTA gravidique**

### **III-1-Définition**

L'hypertension artérielle (H.T.A.) qui se développe pendant la grossesse est appelée H.T.A. gestationnelle ou gravidique ,elle est définie comme une pression artérielle systolique (P.A.S.) supérieure ou égale à 140 millimètres de mercure (mmHg) et/ou de pression artérielle diastolique (P.A.D.) supérieur ou égal à 90 mmHg après deux mesures consécutives séparées par quatre heures, au repos et en décubitus du côté gauche ou en position assise (**Pierlay,2020**)

De nombreux changements sont apportés au corps d'une femme enceinte, notamment au système cardiovasculaire. L'augmentation globale du déficit cardiaque se situe entre 30 et 50 %, causée en partie par une augmentation de 15 % de la fréquence cardiaque et une augmentation de 30 % du volume sanguin systolique. Par conséquent, la mesure de la pression artérielle d'une femme enceinte est plus susceptible de changer. C'est pourquoi il est crucial d'effectuer ces procédures calmement, en position couchée debout ou à gauche, sur un sujet aussi détendu que possible, et loin de l'examen gynécologique (**Anne, 2014**)

Bien que le déficit cardiaque augmente pendant la grossesse, la pression artérielle diminue d'environ 20 à 30 pour cent à 7 semaines d'aménorrhée (S.A.) à environ 24 à 28 S.A.

Cette réduction se produit d'une manière qui est proportionnelle à la diminution de la résistance périphérique. Au contraire, à la fin de la grossesse, les effets vasomoteurs des hormones et du shunt artériel-veineux créé par l'unité foeto-placentaire contribuent à l'amélioration des résistances périphériques, entraînant une augmentation de la pression artérielle qui est identique à celle d'avant la grossesse. (Dahbi ,2014)

### III-2-Classification

La classification de l'H.T.A. de grossesse est faite selon deux critères qui sont la date d'apparition de l'H.T.A. et la présence ou non de protéinurie. (Belouar,2018)

La présence d'œdèmes n'est plus considérée comme un critère de classification car les œdèmes sont présents dans 80% des grossesses normales (la pression veineuse dans les membres inférieurs est augmentée par la compression des gros vaisseaux par l'utérus gravide). En revanche s'ils sont d'apparition brutale ou rapidement aggravés, ils restent un des signes d'aggravation de l'hypertension artérielle.

Ainsi, il y a quatre catégories d'H.T.A. pendant la grossesse :

- **l'hypertension artérielle chronique** : Elle est présente avant la grossesse, peut parfois être méconnue, diagnostiquée avant 20 S.A. Elle ne présente pas de protéinurie associée. Une hypertension artérielle diagnostiquée pendant la grossesse qui ne disparaît pas en post partum est à considérer comme chronique.

- **l'hypertension artérielle gravidique** : Elle est diagnostiquée pour la première fois après 20 SA, chez une patiente jusqu'alors normo tendue et n'associe pas de protéinurie.

- **la pré-éclampsie** : Il s'agit d'une hypertension artérielle gravidique associée à une Protéinurie positive. C'est une pathologie spécifique de la grossesse.

- **la pré-éclampsie surajoutée** : Il s'agit d'une hypertension artérielle chronique associée à une protéinurie positive.

Une protéinurie est considérée comme positive lorsqu'elle est supérieure à 1g/L à la bandelette urinaire ou supérieure à 0,3g sur les urines de 24h. Il est toutefois important de savoir que la protéinurie apparaît tardivement dans l'évolution de la pré-éclampsie.

C'est pourquoi il faut évoquer le diagnostic de pré-éclampsie pour toute patiente hypertendue, sans protéinurie mais présentant au moins un des signes suivants :

- œdèmes d'apparition rapide ou rapidement aggravés.
- augmentation des transaminases.
- uricémie supérieure à 350 mmol/L.

- plaquettes inférieures à 100 000/mm<sup>3</sup>.
- retard de croissance intra utérin. (**Bendrelle , 2014**).

#### **IV-Epidémiologie**

Malgré une prise en charge de mieux en mieux adaptée, l'HTA reste une affection fréquente et préoccupante, elle concerne 10 à 15% de l'ensemble des grossesses. Parmi celles-ci, 10 à 20% comportent une protéinurie définissant la PE (**Walker, 2000**).

#### **V- Physiopathologie de l'HTA gravidique**

##### **V-1-Les organes cibles**

###### **- Placenta**

Les examens macroscopiques révèlent que les infarctus impliquant le parenchyme complet du fœtus sont souvent nombreux, localisés au niveau des artères spirales, et en raison de l'apport sanguin maternel, ainsi que de petites hématomes rétro-placentaires. (**Benamara et Kheirat, 2017**).

###### **- Utérus**

En pré-éclampsies, on peut voir des zones où l'endothélium vasculaire est abrasé et disparaît, hyperplasie des cellules myointimales des vaisseaux, nécrose lipoïde des cellules musculaires squelettiques, et des zones significatives de fibrinoïde nécrosé et thrombiplaquettaires.

Le composant le plus notable était sous forme de zones de lésions confluentes de fibrinoïde nécrosé, qui peut être vu à la fois dans la prééclampsie pure et ajoutée (**James et al.,2004**).

###### **- Reins**

On distingue trois types d'atteinte glomérulaires :

- **Les lésions glomérulaires minimales**

Les glomérules apparaissent ici optiquement normaux.

- **Les néphropathies gravidiques isolées**

Il existe une lésion glomérulaire endothéliale qui caractérise et affecte systématiquement les cellules au lieu de la prolifération cellulaire ; au lieu de cela, il y a une hypertrophie cytoplasmique.

Le cytoplasme des cellules mésangiales subit une hyperplasie importante ; en conséquence, la membrane basale de la membrane apicale devient partiellement obstructive et le cytoplasme envahit l'espace intérieur de la membrane.

- **La néphropathie gravidique associée à des lésions de hyalinose segmentaire et focale(HSF)**

Les lésions de HSF sont encore mineures, consistant seulement en un syndrôme floculo-capsulaire qui se sépare de la membrane basale glomérulaire. On distingue une hypertrophie glomérulaire plus importante que dans la néphropathie gravidique isolée, qui est le corollaire morphologique de l'hyperfiltration précoce de la grossesse. **(Fournie, 1995).**

La pré-éclampsie est causée par des lésions histologiques isolées de néphropathie pendant la grossesse ; dans les cas de HSF, cela se traduit généralement par un cas grave de HTA; cependant, des lésions de ce type peuvent également se produire dans les cas de HTAG. **(Benamara et Kheirat, 2017).**

#### **V-2- Le système rénine angiotensine aldostérone**

Le système rénine-angiotensine-aldostérone désigne un système hormonal localisé dans le rein, dont le rôle est de maintenir l'homéostasie hydro-sodée. Il joue un rôle prépondérant dans la régulation de la pression artérielle. En particulier par l'action de l'angiotensine II **(Djebbar, 2019).**

Pendant la grossesse, l'activité des glandes supra rénales maternelles est significativement modifiée. La stimulation du système rénine-angiotensine stimulera la séquestration de l'aldostérone. La production ovarienne au début de la grossesse, et la synthèse placentaire tout au long de la grossesse, sont les causes de l'augmentation du niveau plasmatique de Rénine. En même temps, l'œstradiol soutient le substrat du système hépatique rénine-angiotensine, angiotensinogène.

Ces deux phénomènes aident à augmenter la synthèse de l'angiotensine I (AngI), qui est ensuite convertie en angiotensine II (AngII) par l'enzyme ACE. L'AngII stimule les cellules de la zone glomérulaire du cortex supra nasal pour séquestrer l'aldostérone par stimulation des récepteurs AT1 supra nasaux.

Pendant une grossesse saine, la stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone n'entraîne pas le développement d'hypertension vasculaire, d'hyperaldostéronisme ou d'hypokaliémie. Malgré la contradiction, cette observation peut s'expliquer par une résistance aux effets hypertendus de l'Ang II. En fait, il a été signalé que l'administration d'angiotensine II aux femmes enceintes nécessite deux fois plus que l'administration à des sujets de contrôle afin d'augmenter leur tension artérielle systolique de 10 mm Hg. Cette résistance perçue aux

effets hypertendus de l'AngII serait en fait causée par l'ECA abondamment produit de type 2 décomposant le peptide en fragments plus courts qui incluent l'angiotensine.

L'angiotensine provoquerait une vasodilatation en activant les récepteurs MasR par opposition à l'activité vasoconstrictrice de l'AngII qui était médiée par l'activation des récepteurs AT1.

De plus, la production de progestagène par le placenta réduirait considérablement l'effet de l'œstrogène sur le récepteur minéralocorticoïde. L'aldostérone produite permet non seulement de réabsorber plus facilement le sodium, ce qui entraîne la réabsorption de l'eau au niveau du néphron et augmente la production d'urine, mais elle a également un effet prolifératif sur les cellules trophoblastes, permettant la croissance placentaire.

(Anne-Hélène,1990).

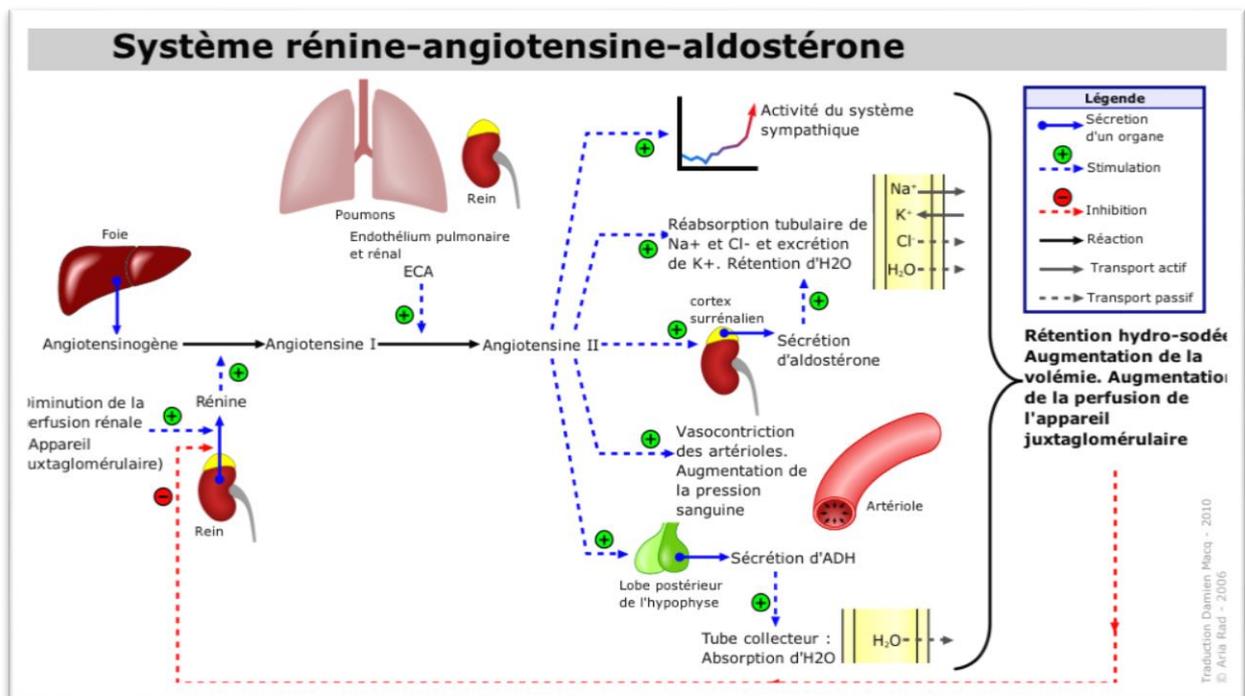


Figure 03 : système rénine-angiotensine-aldostérone. (<https://www.researchgate.net/>)

## **VI-Étiologies des troubles de la placentation**

### **a- L'anomalie de l'invasion des cellules trophoblastiques**

Cette anomalie révèle soit un manque de formation artériolaire spirale, soit un changement incomplet des vaisseaux sanguins placentaires. En conséquence, la vascularisation inadéquate du placenta entraîne une ischémie placentaire. L'apparition de l'hypertension artérielle ne sera pas soudaine ; plutôt, il ne se produira pas jusqu'à ce que l'ischémie atteint un seuil critique.

De plus, le placenta ischémique libère des cellules trophoblastiques vésiculeuses qui sont mortes. Ces tumeurs peuvent fortement inhiber la prolifération des cellules endothéliales et donc conduire à des lésions endothéliales. Ce phénomène serait principalement causé par la libération de monocytes, qui provoquerait alors une chaîne de réactions inflammatoires, y compris la vasoconstriction (l'émergence de l'hypertension artérielle) et l'activation de l'hémostase (thrombopénie) (**Anne ,2014**).

### **b- L'ischémie placentaire**

- **Défaut d'invasion trophoblastique** : Au cours d'une grossesse typique, la deuxième invasion trophoblastique (15-16 SA) s'accompagne de la disparition des structures vasculaires maternelles qui pourraient être infectées et conduire à un système artériel utéroplacental à faible résistance et à débit élevé. Les cellules musculosquelettiques des vaisseaux ne disparaissent pas au contact du trophoblaste, ce qui entraîne une sensibilité accrue aux vasopresseurs. La réduction du flux sanguin placentaire résultera de changements structurels aux artérioles en spirale : ischémie placentaire (**Trabelsi et al., 2016**).

#### **- Causes du défaut d'invasion trophoblastique**

- **Phénotypes immunologiques** : Un problème de reconnaissance maternelle de l'unité fœtale peut être la cause de l'PE. Le phénomène de facilitation n'a peut-être pas été suffisamment abordé par le rejet du greffe fatal. Le risque augmente après un changement de partenaire et la nécessité de mesures préventives dans les jeunes relations.
- **Phénotypes génétiques** : Il existe une prédisposition génétique à l'PE. La fréquence chez les enfants de mères malades est environ doublée de 4.

Les thrombophilies familiales mettent les gens à risque pour l'PE et ses effets secondaires tels que le syndrome HELLP.

- **Autres causes de l'insuffisance placentaire :** L'excès de trophoblaste entraîne une ischémie relative dans les grossesses multiples où la fréquence de la TG atteint 10 à 20% (**Dekkiche et Smatti, 2018**).

#### **c- L'inflammation et les endotoxines**

Les endotoxines sont des toxines de l'inflammation. Dans le modèle expérimental, la présence de ces endotoxines provoque une hypertension artérielle, une protéinurie et une coagulopathie, soit le modèle d'une réaction inflammatoire.

Bien que ce phénomène inflammatoire au niveau du placenta soit présent pour une grossesse normale, il est fortement augmenté et plus diffus dans le cas d'un pré éclampsie. La réaction inflammatoire serait une réponse à une stimulation immunologique trop forte ou une réaction disproportionnée de l'organisme maternel à l'état gravide (**Douviers, 2003**).

#### **d- La composante immunologique**

Rappelons que le fœtus a pour origine génétique la moitié du patrimoine de sa mère et la moitié du patrimoine de son père. Pour l'organisme maternel, cet allo-greffe nécessite une tolérance immunitaire. (**Anne, 1990**).

L'organisme maternel reconnaît les antigènes paternels et s'immunise contre ces derniers en produisant des anticorps circulants dirigés contre le système HLA paternel.

Le système HLA inhiberait la cytotoxicité et régulerait (down régulation) la production des cellules N.K., permettant ainsi l'allo-greffe foetale. Hors, dans le cas de l'hypertension artérielle, ce mécanisme est déséquilibré : il y a une diminution de l'effet du système HLA et une augmentation de la production de cellules N.K., ce qui conduit à une augmentation de la lyse cellulaire, un défaut de l'angiogénèse. (**Jeau, 2004**).

#### **e- La génétique**

En plus de la composante immunologique paternelle intervenant dans l'hypertension artérielle gravidique, une composante génétique serait également mise en jeu. Certaines publications montrent qu'un homme issu d'une grossesse pré éclamptique majore le risque de pré-éclampsie pour son épouse (**Beaufils, 2002**).

Lorsqu'une grossesse a été pré-éclamptique dans un couple, une nouvelle procréation entre le même père et une femme différente double pratiquement le risque de pré-éclampsie. Le risque de pré-éclampsie est également élevé chez la demi-soeur d'une femme ayant eu elle-même une pré-éclampsie, si les deux femmes sont issues de même père et de mère différente (**Beaufils, 2002**).

Certains gènes de la régulation de la pression artérielle, du remodelage vasculaire (pour la placentation notamment), de la régulation du volume plasmatique et plusieurs facteurs placentaires sont impliqués dans l'apparition d'une hypertension artérielle gravidique. **(Lejeune ,2008).**

## **VII- Diagnostic**

### **VII- 1- Clinique**

L'objectif de l'examen clinique est de pouvoir différencier les formes légères ou modérées des formes graves parce que la prise en charge ne sera pas identique.

Pour les formes légères ou modérées, une surveillance en ambulatoire par des sages-femmes jusqu'au neuvième mois de grossesse sera préconisé. Et une possibilité de déclencher le travail sera discuté au début du neuvième mois de grossesse.

Pour les formes graves, cela nécessite une hospitalisation immédiate et l'extraction fœtale en urgence par césarienne est indiquée. **(Luton, 1997).**

### **VII- 2- Mesure de l'PA**

TAS > 140 et/ou TAD > 90, persistant après un intervalle de 4 à 6 heures (critère de reproductibilité nécessaire pour maintenir le diagnostic HTA).

En raison de la labilité du patient de la pression artérielle pendant la grossesse, il est important de respecter les directives de mesure et d'utiliser un brassard qui correspond au soutien-gorge du patient. Il faut enlever le soutien-gorge. Après 15 à 20 minutes de repos loin d'un examen gynécologique, la femme doit être étirée en position assise ou en décubitus du côté gauche.

L'observation de nombres de contraintes élevés nécessite le contrôle d'autres mesures.

La gravité de l'HTA est étroitement corrélée avec les pronostics fœtaux et maternels ; l'HTA grave est définie comme TAS > 160 mm Hg et/ou TAD > 110 mm Hg **(Trabelsi et al., 2016).**

**Tableau 04 :** Valeurs de références proposées pour la MAPA

Définitions de l'HTA au cours de la grossesse	
HTA lors de la grossesse	PAS $\geq$ 140 mm Hg ou PAD $\geq$ 90 mm Hg
HTA légère à modérée	PAS = 140-159 mm Hg ou PAD = 90-109 mm Hg
HTA sévère	PAS $\geq$ 160 mm Hg ou PAD $\geq$ 110 mm Hg

En cas d'hypertension légère à modérée dépistée en consultation, l'hypertension doit être confirmée par des mesures en dehors du cabinet médical par la Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle (MAPA) qui enregistre la tension sur 24 heures, afin d'éliminer un effet blouse blanche. La MAPA peut détecter les pics nocturnes et les anomalies du cycle nyctéméral de la PA. (Aroques, 2018).

**Tableau05 :** Valeurs de références française en auto mesure tensionnelle chez la Femme enceinte normo tendue en fonction du trimestre de la grossesse.

	Jour (6 h-22 h)	Nuit (22 h-6 h)
<b>Premier trimestre (mmHg)</b>	120/77	102/62
<b>Deuxième trimestre (mmHg)</b>	121/77	100/64
<b>Troisième trimestre (mmHg)</b>	124/82	108/69

### VII-3- La protéinurie

Du fait de la filtration glomérulaire, une petite fuite de protéines est possible dans les urines, celle-ci est en générale supérieur à 100mg/24h qui ne doit pas dépasser 300mg/24h, cette protéinurie physiologique varie dans la journée, elle est maximale entre 14 et 20 heures, elle varie aussi avec le stress, le froid et l'activité (Fournie, 1995).

- Elle est de type glomérulaire avec une albuminurie prédominante.
- Chez un sujet normal, elle est inférieure à 40mg/24h (traces) elle doit être recherchée tous les 15 jours au moyen de réactives et/ou par dosage.

Cette albuminurie est supérieure ou égale à 0.3g/jour, elle est pathologique et au délai de 1g/24h, signe une forme grave de la maladie (**James et al., 2004**).

#### **VII- 4- Les œdèmes**

Débutants dès le 2ème trimestre de la grossesse, ils traduisent une rétention hydro sodique manifestée au minimum par une simple prise de poids anormale (**Baudet, 1990**). La présence d'œdème n'est pas toujours pathologique, au niveau des membres inférieurs (malléoles), au visage, et aux mains (doigts).

Lorsque se produit une augmentation rapide du poids, le gain pondéral est normale lorsque la moyenne mensuelle est entre le 3ème mois de la grossesse et le terme est supérieur à 1.5Kg, c'est des œdèmes généralisés, s'observent chez 40% des grossesses normales. Ils déforment les membres inférieurs, gonflent les chevilles, boudinent les doigts, gagent l'abdomen. Quel que soit leur intensité, ces œdèmes sont blancs, mous et indolores. Au cours de la grossesse normale, la prise de poids est régulière (ne doit pas dépasser 500g), la toxémie se caractérise par une augmentation brutale du poids. (**Beillat et Dreyfus, 2010**).

#### **VII- 5- Examen gynécologique**

Hauteur utérine à la recherche d'un retard de croissance intra utérin, Auscultation des bruits du cœur fœtaux, toucher vaginal.

- **Compléter par un examen général complet** : Palpation de l'abdomen, rechercher une ascite. Examen neurologique, Examen cardio-pulmonaire. Au terme de cet examen on va préciser la sévérité du tableau clinique qui est influencé étroitement le pronostic.

On distingue :

- Pré-éclampsie légère :  $90 \leq TAD < 150$  mm Hg  $0,3 \leq \text{protéinurie} < 1$  g/24 h
- Pré-éclampsie moyenne :  $100 \leq TAD < 160$  mm Hg  $1 \leq \text{protéinurie} < 3$  g/24 h
- Pré-éclampsie sévère :  $TAD \geq 110$  mm Hg  $TAS \geq 160$  mm Hg  $\text{Protéinurie} \geq 3$  g/24 h

Toute complication maternelle, quel que soit les chiffres tensionnels (**Trabesli et al., 2016**).

## VII- 6- Examens complémentaires

Ne sont pas des examens pour le diagnostic mais vont servir pour apprécier le retentissement maternel et fœtal et pour la surveillance.

## VII-7- Bilan de retentissement maternel

- une NFS, taux plaquettaire
- un ionogramme sanguin, uricémie, créatinémie
- Glycémie à jeun
- Temps céphaloïde KAOLIN (TCK), taux de prothrombine (TP), fibrinémie
- Transaminases (TGO-TGP)
- ECBU (examen cytobactériologique des urines) avec protéinurie des 24h
- ECG avec fond d'œil à la recherche d'un retentissement vixéral signant une HTA ancienne.

Il faut insister sur la valeur de :

- L'hématocrite : (supérieur à 40) qui témoigne d'une hémococoncentration qui annonce un retard de croissance ou un acide aigu.
- La numération des plaquettes : un fléchissement même modeste au fil des examens successifs annonce une pré-éclampsie et l'indice d'une coagulation intra vasculaire disséminée larvée.
- Une thrombopénie : (inférieur à 100000/mm<sup>3</sup>) est de mauvais pronostics.
- L'uricémie : est le paramètre le plus fidèle du risque fœtal. Le taux moyen pendant la grossesse se situe entre 180 et 250 µmol/l. Un taux de 360 µmol/l présente le seul critique car on trouve ce chiffre chez 90% des enfants hypotrophie et 96% des morts fœtales in utéro. A partir de 600 µmol/l, le taux de mort in utéro atteint presque 100%.
- L'élévation du volume plasmatique : serait un excellent facteur prédictif. L'hypovolémie est un effet en corrélation avec l'hypotrophie fœtale et précède toujours la constatations clinique ou échographiques d'un retard de croissance intra- utéro **(Prescrire Rédaction, 2010).**

## VII-8- bilan de retentissement fœtal

**Tableau 06** : le bilan de retentissement fœtal

<b>a- Echographie</b>	<b>b- Doppler</b>
<p>-La biométrie fœtale apprécie la croissance fœtale et recherche un retard de croissance segmentaire touchant surtout le territoire splanchnique</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Rechercher une diminution de la quantité de liquide amniotique : oligoamnios.</li><li>- Apprécier le bien être fœtal par le score biophysique de manning (<b>Chevalier, 2008</b>).</li></ul>	<p>-La mesure du flux sanguin au niveau de l'artère ombilicale apprécie l'augmentation des résistances. Le doppler des artères cérébrale apprécie le phénomène de redistribution (<b>Chevalier, 2008</b>).</p>

## VIII-Complications

Les complications, qu'elles soient maternelles ou fœtales, peuvent engager le pronostic vital de la mère et/ou de l'enfant.

**Tableau07** : complications materno-fœtale de l'HTA gravidique

Complications maternelles	Complications fœtales
<ul style="list-style-type: none"><li>• L'éclampsie est la survenue de convulsions et/ou de troubles de conscience</li><li>• Le HELLP syndrome (hemolysis elevated liver enzyme low platelets) associe thrombopénie ,elevation des transaminases et hémolyse</li><li>• L'hématome rétroplacentaire(HRP) et le décollement placentaire qui résulte entrainement une diminution de la surface d'échange entre les sangs maternel et fœtal .il ya alors une souffrance fœtale aigue (SFA) pouvant entrainer la mort fœtale</li><li>• La rupture sous-capsulaire du foie Mais aussi, insuffisance rénale, troubles de défibrination, défaillance cardiaque congestive, défaillance neurologique (<b>Berl et Dubois ,2007</b>).</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hypotrophie sévère</li><li>• Prématurité</li><li>• Mort fœtale. (<b>Dray et Marchand, 2009</b>)</li></ul>

## IX-Prise en charge et traitement

Le but de traitement est de protéger la mère contre les accidents hypertensifs (éclampsie), protéger le fœtus (diminution de la mortalité périnatale liée à l'HTA), éviter les poussées hypertensive pendant le travail et facilite l'accouchement (**Dahbi, 2014**).

Les règles qu'il faut tenir compte sont : toute HTA dépistée doit bénéficier de mesures thérapeutiques appropriées, le traitement est plus efficace s'il est commencé tôt. Tout traitement établi doit être poursuivi pendant la grossesse et doit être arrêté après l'accouchement (Anne, 1990).

- **Le repos**

Le repos allongé au lit en décubitus latéral gauche afin d'améliorer le flux sanguin fœto-maternelle et donc d'assurer une bonne croissance fœtale (Ayoub, 1995).

- **Les médicaments**

Il existe en générale 03 classes de médicaments pour le contrôle des femmes atteintes d'hypertension gravidique :

**Tableau 08** : les classes thérapeutiques des médicaments de l'HTA gravidique

<b>Les classes thérapeutiques</b>	
<b>Les antihypertenseurs</b>	<p><b>- Les antihypertenseurs centraux :</b> médicaments agissant sur les systèmes nerveux sympathiques. La méthildopa (aldomet) et le clonidine diminuent la résistance périphérique, sans modifier la performance rénale ou utérine.</p> <p><b>- Les vasodilatateurs périphériques :</b> médicaments à action périphérique. La dihydralazine (népressol) est un des médicaments les plus utilisés pour le traitement intraveineux des hypertensions sévères. La perfusion moyenne est de 2 à 5mg/h par voie orale, elle reste un médicament de deuxième choix car son action est difficile à prévoir chez la femme enceinte (n'agit que dans 50% des cas). Son emploi est possible durant l'allaitement. <b>(François. F et al., 2003)</b></p>

### **Autres mesures thérapeutiques**

- Aspirine préventive uniquement si femme à haut risque : PE précoce ou sévère  
75-160 mg/j avant 20 SA (16SA), à arrêter 2 semaines avant la date d'accouchement.
- Héparine de bas poids moléculaire : Utilisée dans les situations à risque thrombotique, non recommandée dans la prévention de la PE.

# *Chapitre03 :*

*Méthyl dopa*

*« Aldomet »*

## I- Alpha Méthyl dopa (Aldomet)

### I-1- Définition

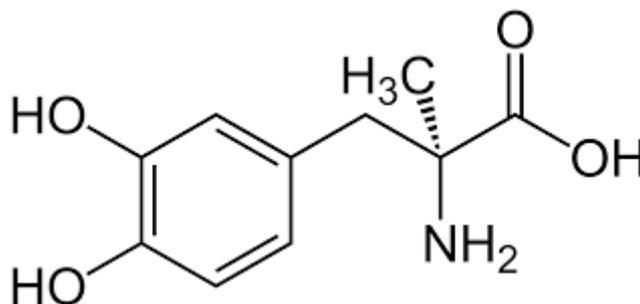
Methyldopa, l'isomère L de l'alpha-méthyl-dopa, est un médicament antihypertenseur. Levo-3-(3,4-dihydroxyphényl)-2-méthylalanine sesquihydrate est ce qu'il est appelé. Methyldopa est offert sous forme de pilules qui sont administrées par voie orale et contiennent 125 mg, 250 mg et 500 mg du médicament. La quantité de methyldopa est calculée à l'aide de la base anhydrique. (<https://dailymed.nlm.nih.gov/>).

L'aldomet est testé valablement peut-être utile notamment dans l'HTA gravidique. En général, il n'est pas très efficace sans diurétique (car vasodilatation périphérique). Il peut provoquer de la somnolence et parfois de la fièvre. (Xavier et André et al., 1999).

**Tableau 09 :** les doses du méthyl-dopa (vital et le jeune, 2018).

ALDOMET	30CP.250mg ou 500mg	<u>A dose progressive :</u> <u>A 250 mg 2 à 4 fois/</u> <u>jour, jusqu'à 1500mg/jour</u> <u>(D.max. :3000 mg/jr</u>
Contre-indications		
Atteinte hépatique aiguë chronique, antécédents hépatite médicamenteuse état dépressif grave, porphyries, anémie hémolytique		

### I-2- Structure



**Figure04 :** structure moléculaire de l'Alphaméthyl-dopamine (<https://fr.m.wikipedia.org/>)

### I-3-Formule chimique

$C_{10}H_{13}NO_4$  Methyldopa, également connu sous le nom de -méthyldope, est un médicament antihypertenseur et sympatholytique central.

C'est un analogue de la DOPA (3,4-hydroxyphénylanine) et d'un médicament, il doit donc être bio transformé en un métabolite actif pour avoir des effets thérapeutiques.

Methyldopa fonctionne comme un agoniste en se liant aux récepteurs alpha (-2 dopaminergiques), en inhibant la décharge neuronale dopaminergique et en diminuant les signaux vasoconstricteurs dopaminergiques.

Il existe deux isomères de la substance, D- et L-méthyldopa, dont la dernière est la forme active.

En outre, la méthyldopa est disponible sous forme d'injection intraveineuse qui est utilisée pour gérer l'hypertension lorsque la thérapie orale est impraticable et pour traiter les urgences hypertensionnelles. (<https://go.drugbank.com/drugs/DB00968>).

### II .Pharmacocinétique

Grâce à l'utilisation d'une pompe qui transporte activement les acides aminés aromatiques, la méthyldope dans le cerveau. Une dose orale de méthyldopa prend 4 à 6 heures pour produire son effet antihypertenseur maximal, et l'effet peut durer jusqu'à 24 heures.

Étant donné que l'effet dépend de l'accumulation et du stockage d'un produit métabolique, -méthyl norépinephrine, dans les vaisseaux des terminaisons nerveuses, l'action se poursuit même après que la molécule mère ait quitté la circulation sanguine (**Bertarm et Katzung, 2004**).

### III- Pharmacodynamie

Le principal métabolite pharmacologiquement actif de la méthyldopa, l'alpha-méthyl norépinephrine, qui agit comme un agoniste des récepteurs inhibiteurs alpha-adrénergiques centraux, médiate les effets anti hypertendus de la substance. Le ton sympathique périphérique est réduit et la pression artérielle diminue lorsque les récepteurs alpha-adrénergiques sont stimulés.

Methyldopa provoque une diminution subtile de la quantité de sérotonine, de dopamine, de noradrénaline et d'épinéphrine présente dans le tissu.

En général, la méthylodopa réduit à la fois la pression artérielle au-dessus de la tête et, en particulier, la pression artérielle dans le coccyx dorsal, avec une hypotension posturale sporadique comme symptôme. Cependant, il a des effets négligeables sur le déficit de filtration glomérulaire, la carence en sang rénal ou la fraction de filtrage. Méthylodopa diminue également l'activité de la rénine plasmatique. Il n'y a plus d'effet (**Gupta, Al khalili, 2022**).

#### **IV- Mécanisme d'action**

Le mécanisme exact de la méthylodopa n'est pas entièrement compris, bien que ses principaux mécanismes impliquent ses effets sur le récepteur alpha-adrénergique et, dans une moindre mesure, l'enzyme aromatisant L-aminoacide décarboxylase. Les récepteurs adrénergiques alpha ( $\alpha$ )-2 et imidazoline exprimés sur les neurones adrénergiques dans la moelle rostrale ventrolatérale contrôlent l'effervescence sympathique (**Sica, 2007**).

Le méthylodopa est converti en  $\alpha$ -méthylnorépinéphrine par l'activité de la dopamine bêta-hydroxylase et, par conséquent, en  $\alpha$ -méthylepinephrine grâce à l'action de la phényléthanolamine-N-méthyltransférase. (**Goldberg, et al.,1981**)

La méthyl norépinephrine et ses produits métaboliques actifs fonctionnent comme antagonistes des effets thérapeutiques de la méthylodopa et sont des agonistes des récepteurs adrénergiques  $\alpha$ -2 présynaptiques du cerveau. La suppression de la décharge neuronale adrénergique et l'augmentation de la libération de noradrénaline dans le cortex cérébral sont les résultats de la stimulation des récepteurs  $\alpha$ -2-adrénergiques.

En conséquence, il y a une diminution de la quantité de signaux vasoconstricteurs adrénergiques qui sont libérés dans le système nerveux sympathique périphérique, ce qui abaisse la pression artérielle. (**Mah.GT, et al., 2009**).

La décarboxylase des acides L-amino, également connue sous le nom de DOPA décarboxylase, une enzyme responsable de la synthèse de la dopamine et de la sérotonine, est inhibée par le L-isomère de l' $\alpha$ -méthylodopa, qui abaisse la pression artérielle en conséquence. Cette enzyme est inhibée, ce qui entraîne la décomposition des amines naturelles telles que la noradrénaline. Cependant, le rôle minimal joué par l'inhibition de la décarboxylase de l'acide L-amino dans l'effet hypotensive de la méthylodopa. (**van Zwieten, 1980**).

### - **Absorption**

La méthyl dopa est incomplètement absorbée par le tractus gastro-intestinal après administration orale. Chez les individus sains, l'isomère D inactif est moins facilement absorbé que l'isomère L-actif. La biodisponibilité moyenne de la méthyl dopa est de 25 %, allant de 8 à 62 %. Après administration orale, environ 50 % de la dose est absorbée et le  $T_{max}$  est d'environ trois à six heures. (<https://go.drugbank.com/drugs/DB00968>)

### - **Volume de distribution**

Le volume apparent de distribution varie entre 0,19 et 0,32 L/kg et le volume total de distribution varie entre 0,41 et 0,72 L/kg. La méthyl dopa étant liposoluble, elle traverse la barrière placentaire, apparaît dans le sang du cordon ombilical et apparaît dans le lait maternel. (<https://dailymed.nlm.nih.gov>).

## **V-Posologie et mode d'administration**

La posologie varie, mais le point de départ standard est de 250 mg de L-Méthyl dopa administré deux ou trois fois par jour pendant les premières 48 heures. Après cela, modifiez votre dose quotidienne en ajoutant des doses supplémentaires, si nécessaire, toutes les 48 heures environ, jusqu'à ce que vous obteniez un résultat thérapeutique qui vous plaît. La posologie typique varie de 750 mg à 1,5 g par jour sans dépasser 3 g / jour.

La plupart des patients traités avec d'autres antihypertenseurs peuvent commencer à prendre L-méthyl dopa en arrêtant leur administration de ces médicaments, si nécessaire de manière progressive. Lorsque le méthyl dopa remplace un autre médicament antihypertenseur, sa posologie doit être limitée à un maximum de 500 mg par jour au début, puis augmentée en fonction des besoins, chaque augmentation de la posologie étant séparée de la dose précédente d'au moins deux jours (**Pierlay, 2020**).

## **VI. Voie d'élimination**

Environ 70 % de la méthyl dopa métabolisée est excrétée dans l'urine, avec une quantité variable sous forme de médicament reconstitué (24 %) et de mono-O-sulfate (64 %). Le 3-O-méthyl-méthyl dopa représentait environ 4% des produits d'excrétion urinaire. D'autres produits métaboliques tels que la 3,4-dihydroxyphénylacétone, la -méthyl dopamine et la 3-O-méthyl-méthyle-dopamine sont également excrétés dans l'urine. (**Buhs et al., 1964**).

Le médicament non absorbé est éliminé dans les selles sous forme d'un composé d'origine altéré. Après les doses orales, l'excrétion est en grande partie terminée en 36 heures.

En raison de l'excrétion atténuée chez les patients présentant une insuffisance rénale, une accumulation du médicament et de ses métabolites peut survenir, ce qui peut entraîner des effets hypotensifs plus profonds et plus longs chez ces patients (**Myhre et al., 1982**).

## **VII-Effets indésirables**

Parmi les effets indésirables, on peut citer :

✓**Pendant les premières semaines de traitement et de manière généralement transitoires** : l'apparition de la sensation vertigineuse,

Céphalée, fourmillement au niveau du cuir chevelu, asthénie.

✓ **Affections cardiaques et vasculaires** : bradycardie, hypotension

Orthostatique et de rares cas une exacerbation des symptômes du syndrome

De Raynaud.

✓**Affections hépatobiliaires** : élévation des enzymes hépatiques et on a de très rares cas d'hépatite, ictère hépatocellulaire, ictère cholestatique, voire nécrose hépatique.

Les signes et symptômes des troubles hépatobiliaires sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement.

✓**Autres** : trouble de la vision, nausées, congestion nasale, bronchospasme, Hypoglycémie, crampes, troubles mictionnels, hypersensibilité incluant un rash

cutané, un prurit, une dyspnée, peu fréquemment une éruption lichénoïde réversible et très rarement une fièvre d'origine médicamenteuse ou un œdème

De Quincke ont été rapportés (**PIERALY, 2020**).

## VII-1-Étude de tolérance

- **Aspect malformatif :**

Les données publiées chez les femmes enceintes exposées à la méthyldopa au 1er trimestre de la grossesse sont nombreuses et rassurantes.

La méthyl dopa n'est pas tératogène chez l'animal.

- **Passage placentaire**

Le placenta est traversé par la méthyldopa. Les concentrations plasmatiques chez les nouveau-nés et les mères sont équivalentes.

- **Aspect foetal et néonatal**

De nombreuses données rassurantes ont été publiées concernant les femmes enceintes qui ont été exposées au méthyldopa au cours du deuxième et/ou du troisième trimestre de leur grossesse. Certains cas exceptionnels de trémulations temporaires ont été rapportés chez les nourrissons de mères traitées jusqu'à l'accouchement.

Chez les nouveau-nés, la demi-vie plasmatique de l'élimination de la méthyl dope est plus longue (2 à 3 heures) que chez les adultes. Elle peut rester jusqu'à 20 heures avec le précoce (<https://lecrat.fr/>)

## VIII- Toxicité

La dose toxique la plus faible rapportée par voie orale pour une femme est de 44 g/kg/3 ans. (Intermittent). La dose orale de DL 50 est de 5000 mg/kg chez les rats et de 5300 mg/ kg chez les souris. La DL 50 par voie intrapéritonéale chez les rats est de 300 mg/kg, tandis que chez les souris, elle est de 150 mg/ kg.

Le surdosage aigu est caractérisé par une hypotension aiguë et d'autres manifestations attribuées au dysfonctionnement cérébro-gastro-intestinal, telles que sédation excessive, faiblesse, bradycardie, étourdissements, constipation, distension, flatulences, diarrhée, nausées et vomissements. En cas de surdosage, des mesures de soutien et symptomatiques doivent être prises.

Un lavage gastrique, des vomissements ou des perfusions peuvent être utilisés pour traiter un surdosage après une consommation orale récente afin de minimiser l'absorption ultérieure

du médicament. La fréquence et le déficit cardiaque, le volume sanguin, l'équilibre électrolytique, la paralysie de l'ileus, la fonction urogénitale et l'activité cérébrale doivent tous être étroitement surveillés. La dialyse ou l'utilisation de médicaments sympathomimétiques tels que le levartérol, l'épinéphrine et le bitartrate de méthylamine peuvent être envisagés. (<https://go.drugbank.com/>).

# *Partie pratique*

# *Matériel et méthode*

## I-1-Matériel

Notre étude est réalisée dans L'HOPITALE EHS KHALDI ABDELAZIZ sur des femmes en âge de procréation âgée entre 20 à 50 ans répartie en femmes enceinte et tension gravidique et en tranche d'âge de 20-29 et 30-39 et 40-50 ans ayant pris le médicament methyldopa (aldomet) selon des doses correspondante à leur état d'hypertension.

Age \ dose	500 mg/j	1000mg/l	1500 mg/l	2000mg/l
20-29	15	15	15	15
30-39	15	15	15	15
40-50	15	15	15	15

**Tableau 10 :** Nombre des femmes enceintes traité par le METHYLDOPA

## I-2- Matériels biologique

### - Prélèvement

Le prélèvement de sang se fait chez les malades à jeun, au niveau d'un vaisseau sanguin veineux superficiel du pli du coude.

Le sang recueillis dans des tubes héparines, en suite on obtient le sérum par centrifugation à 4000g/min pendant 10 min.

Après centrifugation, le contenu des tubes présente deux parties distinctes :

- Le surnagent des ions ou sels minéraux, des protéines, des lipides, des glucides et des vitamines.
- Le culot au fond, présenté par les éléments figurés du sang.

### - Techniques de dosages

Dans notre étude, toutes les procédures sont effectuées en utilisant des doses colorimétriques et enzymatiques utilisant les agents de réaction BIOMAGHREB. Les méthodes les plus récentes et efficaces sont enzymatiques.

## II- Méthode

### II-1- Dosage de l'urée sanguine

Méthode utilisée : méthode de Berthelot, (Young, 1997)

#### - Définition

L'urée est un déchet azoté provenant de la dégradation des protéines par le foie, filtré par les reins et éliminé par les urines. Un taux élevé d'urée dans le sang peut être le signe d'une altération rénale.

#### - Principe :

Méthode colorimétrique et enzymatique, l'urée est déterminée après une simple hydrolyse en présence de l'uréase, ou l'urée est hydrolysée en carbonate d'ammonium qui se décompose spontanément en libérant une molécule de gaz carbonique et 2 molécules d'ammoniaque (Patto, 1997).

L'indicateur de couleur vert est l'indophénol formé à partir de l'ammoniaque (NH<sub>2</sub><sup>+</sup>) dusalicylate di-hypochlorite (NACIO) sous l'action catalytique de la nitroprusside. Selon lesréactions suivantes :

#### Uréase



#### - Composition des réactifs

<b>Réactif 1</b>	Solution tampon	
<b>Réactif 2</b>	EDTA Salicylate de sodium Nitroprussiate de sodium Urease Phosphate pH 6.7	2 mmol/l 60 mmol/l 32 mmol/l 30000 U/l 60 mmol/l
<b>Réactif 3</b> Standard	Standard Urée	0.5 g/l 50 mg/dl 8.325 mmol/l

<b>Réactif 4</b> (10 x concentré)	Hypochlorite de sodium	40 mmol/l
	Hydroxyde de sodium	150 mmol/l

- **Mode opératoire**

Longueur d'onde : 590 nm (578 Hg)

Température : 25-30-37°C

Cuve: 1 cm d'épaisseur

Ajuster le zéro du spectrophotomètre par le blanc réactif.

	<b>Blanc</b>	<b>Standard</b>	<b>Echantillon</b>
<b>Standard</b>	--	10 µl	--
<b>Echantillon</b>	--	--	10 µl
<b>Solution de travail</b>	1 ml	1 ml	1 ml

Mélanger, incubé 5 min. à 37° C ou 10 min. à 20-25°C.

Ajouter ensuite :

<b>Réactif R4</b>	1 ml	1 ml	1 ml
-------------------	------	------	------

Mélanger et lire les absorbances après une incubation de 5 min, à 37°C ou 1 min 20° - 25°C.

La stabilité de la coloration est de 2 heures à l'abri de la lumière.

- **Calcul**

$$\text{Uree} = \frac{\text{DO échantillon} \times n}{\text{DO Standard}}$$

n = Valeur du standard

n = 50 mg/dl;

n = 0,5 g/l;

n = 8,325 mmol/l.

- **Valeurs de référence**

<b>Sérum ou plasma</b>	15 - 40 mg/dl 0,15 – 0,40 g/l 2,49 – 6,66 mmol/l
<b>Urine</b>	20 - 35 g/24 h

**II-2- Dosage de la créatinine**

- **Définition**

La créatinine est un déchet métabolique normal produit par l'organisme elle est le résultat de la dégradation de la créatine, éliminée en majeure partie par les reins. Son taux dans l'organisme dépend de la capacité d'élimination rénale et de la masse musculaire.

- **Principe**

La Créatinine forme en milieu alcalin un complexe avec l'acide picrique.

La vitesse de formation de ce complexe est proportionnelle à la concentration de créatinine

- **Réactifs**

Réactif 1 : hydroxyde de sodium                      1.6mol/L

Réactif 2 : Acide urique                                      17.5mmol/L

Réactif 3 : Créatinine

- **Mode opératoire**

Longueur d'onde : 492 nm

Température : 37°C

Cuve : trajet optique 1cm

Ajuster le zéro de l'appareil sur l'air ou l'eau distillée

	Standard	Échantillon
Standard	100µl	-
Échantillon	-	100µl

Réactif de travail	1ml	1ml
--------------------	-----	-----

Mélanger et lire les densités optiques DO 1 après 30 secondes.

Lire ensuite DO2 exactement 1 minute après.

- **Calcul**

Calculer  $\Delta DO = OD2 - DO1$  pour le standard et les échantillons

$$\frac{\Delta DO \text{ Echantillon} \times n}{\Delta DO \text{ Standard}}$$

$\Delta DO \text{ Standard}$

$$n = 2 \text{mg/dL}$$

$$n = 20 \text{Mg/l}$$

$$n = 176.8 \mu\text{mol/L}$$

La mesure de la créatinine donne des informations sur la fonction rénale

- **Résultats et discussions**

Homme : 7\_14 mg/l

Femme : 5\_11 mg/l

Enfant : 1.75\_4.40 (**Mac Key ,et al 1927**).

**-Taux de créatinine élevé dans le sang peut s'observer**

-Chez les personnes souffrant d'IR (néphropathie, personnes sous dialyse).

-Chez les personnes déshydratées.

-Chez les personnes souffrant des maladies : leucémie, hyperthyroïde, hypertension artérielle et IC.

-Chez les personnes souffrant d'épuisement physique ou d'une blessure musculaire

Un taux élevé de la créatinine dans le sang entraîne forcément une clairance urinaire basse.

C'est pourquoi les causes d'une clairance urinaire basse sont les mêmes que celles d'un taux de créatinine dans le sang.

**-Taux de créatinine élevé dans les urines peut s'observer**

- Chez les personnes souffrant d'un diabète sucré.
- Chez les personnes souffrant d'une hypothyroïdie.

Taux de créatinine bas dans le sang peut s'observer :

- Chez les personnes souffrant d'une myopathie.
- Chez les personnes souffrant d'une maladie du foie
- Chez les femmes enceintes.

**-Taux de créatinine bas dans les urines peut s'observer :**

- Chez les personnes âgées.
- Chez les personnes souffrant d'une IR
- Dans les cas d'états de choc toxi- infectieux.
- Dans les cas de polykystose rénale. (**Mac Key, et al., 1927**).

**II-3- Dosage de l'activité enzymatique des transaminases TGO/TGP (ALAT/ASAT)**

**- Définition**

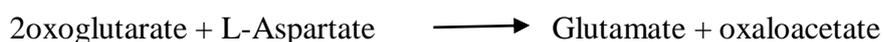
Les transaminases sont des enzymes présentes à l'intérieur des cellules, en particulier au niveau du foie et des muscles. Elles interviennent dans une multitude de réactions biologiques.

- 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 de TGO**

La réaction est initiée par addition de l'échantillon au réactif selon le schéma réactionnel suivant :

**TGO**



**MDH**



Le taux de diminution de la concentration en NADH est directement proportionnel à l'activité aspartate amino-transférase dans l'échantillon.

MDH:Malate Déshydrogénase (**Bergmeyer et al., 1976**).

- **Réactifs**

<b>Réactif 1</b> Solution tampon	Tampon Tris pH 7.8 a 30°C L- aspartate	80 mmol/l  200 mmol/l
<b>Réactif 2</b> Substrat	NADH LDH MDH Oxoglutarate	0,18 mmo/l 800 UI/l 600 UI/l 12 mmol/l

- **Composition des réactifs**

<b>Réactif 1</b> Solution tampon	Tampon Tris pH 7.8 a 30°C L- aspartate	80 mmol/l  200 mmol/l
<b>Réactif 2</b> Substrat	NADH LDH MDH Oxoglutarate	0,18 mmo/l 800 UI/l 600 UI/l 12 mmol/l

- **Matériel complémentaires**

- Equipement de base du laboratoire d'analyses médicales
- Spectrophotomètre ou Analyseur de biochimie clinique

- **Mode opératoire**

Longueur d'onde : 340 nm ;

Température : 25 – 30 ou 37°C ;

Cuve : 1 cm d'épaisseur ;

Ajuster le zéro du spectrophotomètre sur l'air ou l'eau distillée. (**Bergmeyer et al., 1976**)

<b>Solution de travail</b>	1 ml	3 ml
Preincuber a la température choisie (25, 30 ou 37°C)		
<b>Echantillon</b>	100 µl	300 µl
Mélanger et incuber 1 minute. Mesurer la diminution de la densité optique par minute pendant 1 à 3 minutes.		

- **Calcul:**

$$\Delta \text{DO} / \text{min} \times 1750 = \text{UI/l.}$$

- **Valeurs de référence :**

	<b>25°C</b>	<b>30°C</b>	<b>37°C</b>
<b>Femmes</b>	Jusqu'a 16 UI/l	Jusqu'a 22 UI/l	Jusqu'a 31UI/l
<b>Hommes</b>	Jusqu'a 19UI/l	Jusqu'a 26 UI/l	Jusqu'a 38UI/l

- **Principe de TGP**

La détermination cinétique de l'activité ALAT est basée sur la méthode développée par Wroblewski et la due, et optimisée par Henry et Bergmeyer. (**Bergmeyer et al., 1976**)

La réaction est initiée par addition de l'échantillon au réactif selon le schémaréactionnel suivant :



Le taux de diminution de la concentration en NADH est directement proportionnel à l'activité alanine aminotransférase dans l'échantillon.

LDH : Lactate Déshydrogénase (**Bergmeyer et al ., 1976**)

- **Réactifs**

<b>Réactif 1</b> Solution tampon	Tampon Tris pH 7.5 à 30°C Alanine	100 mmol/l  500 mmol/l
<b>Réactif 2</b> Substrat	NADH LDH Oxoglutarate	0.18 mmol/l 1200 U/l 15 mmol/l

- **Matériel complémentaires**

- Equipement de base du laboratoire d'analyses médicales.
- Spectrophotomètre ou Analyseur de biochimie clinique.

- **Mode opératoire :**

Longueur d'onde : 340 nm ;

Température : 25 – 30 ou 37°C ;

Cuve : 1 cm d'épaisseur ;

Ajuster le zéro du spectrophotomètre sur l'air ou l'eau distillée.

<b>Solution de travail</b>	1 ml	3 ml
Preincuber a la température choisie (25, 30 ou 37°C)		
<b>Echantillon</b>	100 µl	300 µl
Mélanger et incuber 1 minute. Mesurer la diminution de la densité optique par minute pendant 1 à 3 minutes.		

- **Calcul**

A la longueur d'onde **340 nm**.

$$\Delta DO / \text{min} \times 1750 = \text{UI/l.}$$

- **Valeurs de référence**

	<b>25°C</b>	<b>30°C</b>	<b>37°C</b>
<b>Femmes</b>	Jusqu'a 16 UI/l	Jusqu'a 22 UI/l	Jusqu'a 31UI/l
<b>Hommes</b>	Jusqu'a 22 UI/l	Jusqu'a 29 UI/l	Jusqu'a 40UI/l

**II-4- Dosage de l'acide urique**

- **définition**

L'acide urique et ses sels sont le produit final du métabolisme des urines. En cas d'insuffisance rénale progressive, il existe une rétention de sang dans l'urée, de créatinine et d'acide urique. Des niveaux élevés d'acide urique indiquent une pathologie rénale et sont souvent accompagnés de fuites urinaires<sup>1, 5,6</sup>.

Le diagnostic clinique doit être réalisé en tenant compte de toutes les données cliniques et des données de laboratoire.

L'acide urique est oxydé par l'uricase à l'allantoïne et le peroxyde d'hydrogène (2H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) qui, en présence de la peroxydase (POD), 4-aminophénazone (4-AF) et du 2-4 Diclorophénolsulphonate (DCPS) forme un composé rosacé: Acide urique + 2H<sub>2</sub>O + O<sub>2</sub>  
Uricase Allantoïne + CO<sub>2</sub> + 2H<sub>2</sub>O 2H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + 4-AF + DCPS POD Quinonaimine + 4H<sub>2</sub>O  
L'intensité de quinonaimine rouge formée est proportionnelle à la concentration d'acide urique présente dans l'échantillon testé.

- **Mode opératoire**

- La méthode ci-dessus est la méthode manuelle pour spectrophotomètre.
- Ce réactif peut être utilisé sur la plupart des automates.
- Longueur d'onde : 510 nm.
- Température 37°C.
- Zéro de l'appareil : blanc réactif.

	Blanc	Étalon	Dosage
Réactif de travail	1 ml	1 ml	1 ml
Eau distillée	25 µl	-	-
Étalon	-	25 µl	-
Echantillon	-	-	25 µl

### - Calcul

CALCULS Sérum ou plasma

(A)Modèle x 6 (Conc. Modèle) = mg/dL d'acide urique dans l'échantillon Urine 24 h

(A)Echantillon

(A)Modèle x 6 x vol. (dL) urine /24h = mg/24 h d'acide urique

(A) Echantillon

Facteur de conversion : mg/dL x =59,5 mol/L.

## II-5- Dosage de la protéinurie

### - Principe

Les protéines réagissent en milieu acide avec le rouge de pyrogallol et le molybdate pour former un coloré. L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de protéines dans l'échantillon. (Orsonneau ,1989)

<b>Réactif 1</b>	Rouge de pyrogallol	50 mmol/l
<b>Solution tampon</b>	Sodium molybdate	0,04 mmol/l
<b>Réactif 2</b>	Albumine	1000 mg/l
<b>Standard</b>		

### - Préparation Des Réactifs

Le réactif (R1) et le standard sont prêts à l'emploi.

### - Préparation Des Echantillons

Urine 24 h (fraichement récoltée) : Stable 8 jours à 2-8 °C ;

Liquide céphalorachidien (fraichement récolté) : Stable 4 jours à 2-8°C.

Les échantillons ne doivent pas contenir du sang.

- **Matériel Complémentaire**

- Equipement de base du laboratoire d'analyses médicales.
- Spectrophotomètre ou Analyseur de biochimie clinique.

- **Mode opératoire**

Longueur d'onde : 598 nm.

Température : 15°C-25°C / 37°C.

Cuve : 1 cm d'épaisseur

Ajuster le zéro du spectrophotomètre par l'eau distillée ou l'air.

Pipeter dans une cuvette les volumes suivants :

	Blanc	Standard	Échantillon
Standard	- -	20µl	--
Échantillon	--		20µl
Réactif 1	1ml	1ml	1ml

Mélanger et incuber pendant 5 minutes à 37°C ou 10 minutes à température ambiante (15-25°C).

Lire l'absorbance (A) de l'échantillon et du standard contre le blanc.

La couleur est stable au moins 30 minutes.

- **Calcul**

Urine :

$$\text{Protéines mg/l} = (A) \frac{\text{Echantillon} \times 1000 (\text{Stdconc})}{(A) \text{ Standard}}$$

LCR :

Protéines mg/l =  $\frac{(A) \text{ Sample} \times 1000}{(\text{Stdconc})}$

(A) Standard

- **Valeurs de référence**

Urine		< 100 mg/24h (< 150mg/24h pendant la grossesse)
LCR	Enfants	300 - 1000 mg/L
	Adultes	150- 450 mg/L

**II-6- dosage du numération formule sanguine (FNS)**

- **définition**

L'hémogramme est le résultat de l'étude quantitative et qualitative des éléments figurés du sang (globules rouges et blancs, plaquettes), mais il comprend également le taux d'hémoglobine.

La formule de numération sanguine, ou FNS, est l'examen biologique qui permet de comptabiliser les différents éléments figurés du sang. Cette analyse est indispensable pour évaluer une maladie inflammatoire ou infectieuse ou une anémie. Elle est mesurée à l'aide d'un Coulter à FNS. (<https://www.docteurcliv.com>)

- **Principe**

- Il est simple : on prélève le sang, on lui fait subir éventuellement un traitement adapté à l'automate qui fera la lecture, puis on le fait passer dans cet appareil qui mesure de façon électronique les différents composants du sang.
- C'est l'examen le plus couramment demandé par les médecins. Il sert un peu d'examen de débrouillage et apporte une quantité très importante d'informations sur le sang.

- **Méthode :**

- On doit l'appareil se stabilise.
- On met le tube de l'échantillon et on appui le bouton de démarrage, l'appareil aspire une quantité du sang suffisante puis il imprime un hémogramme qui contient la

numération des éléments figurés du sang (globules rouges et blancs, plaquettes), mais il comprend également le taux d'hémoglobine et certaines valeurs calculées comme la VGM (volume globulaire moyen), la TCMH (la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine).

L'hémogramme est composé de plusieurs parties :

- ✓ **hématies (globules rouges)** comptées par millilitre de sang (ml).
- ✓ **hémoglobine** : substance contenue dans les globules rouges servant à transporter l'oxygène, mesurée en grammes pour 100 millilitres de sang (g/100 ml) ou en millimoles par litre de sang (mmol/l).
- ✓ **hématocrite** : valeur reflétant le contenu en globules rouges du sang, exprimée en pourcentage (%).
- ✓ **plaquettes (thrombocytes)** comptées par millilitre de sang. (<https://www.docteurlic.com>)

# *Résultats*

### **1-Variation de l'activité enzymatique de l'aspartate aminotransférase (ASAT /TGO) (U/ml)**

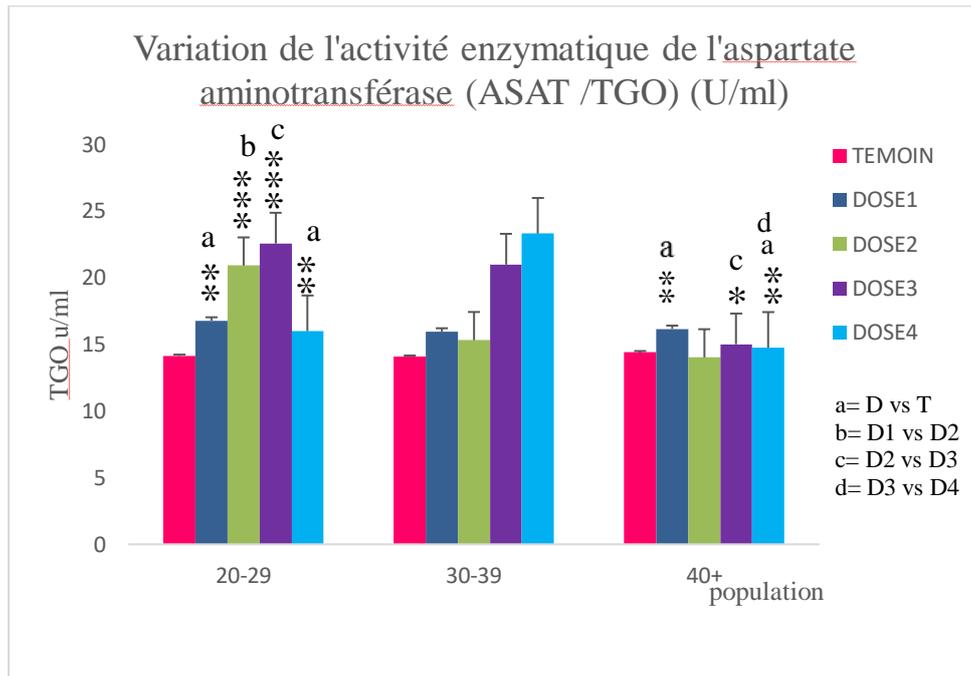
Nos résultats montrent une augmentation significative chez les femmes âgées de 20 à 29 et 40 et plus suite à l'administration du METHYL DOPA avec 500 (dose 01) et 2000 mg (dose 04) par rapport le témoin ( $p = 0.01$ ,  $p = 0.03$ ) respectivement, cette même augmentation est signalée chez les femmes âgées de 20 à 29 suite à l'administration de 2000 mg (dose 04) par rapport le témoin ( $p = 0.02$ ).

L'activité enzymatique de TGO s'élève très hautement significative chez les femmes âgées de 20 à 29 de dose 01 vis-à-vis 1000 mg (dose 02) ( $p = 0.0001$ ), la même élévation observer chez la même tranche d'âge précédente de dose 02 par rapport la dose 03 ( $p = 0.0003$ ).

On remarque aussi une augmentation significative de l'activité enzymatique chez les femmes âgées de 40 et plus avec la dose 02 par rapport 1500 mg (dose 03) ( $p = 0.002$ ), et la même augmentation significative chez les femmes âgées de 40 et plus avec la dose 03 vis-à-vis dose 04 ( $p = 0.01$ ).

**Tableau 11 :** Variation des teneurs de transaminases (ASAT/TGO) chez des femmes enceintes hypertendues sous methyldopa et des femmes saines.

	témoin	Dose 1	Dose 2	Dose 3	Dose 4
20-29	14.13± 2.86	16.78±2.16	20.91±2.10	22.57±2.61	16±1.80
30-39	14.06±3.12	15.96±2.07	15.31±2.21	20.99± 3.05	23.31±2.02
40+	14.4±2.64	16.16± 1.70	14.02±2.66	15.01± 3.96	14.75±13.30



**Figure 05** : Variation des teneurs de transaminases (ASAT/TGO) chez des femmes enceintes hypertendues sous methyldopa et des femmes saines.

## 2- Variations enzymatique de l'alanine aminotransférase (ALAT/ TGP) (U/ml).

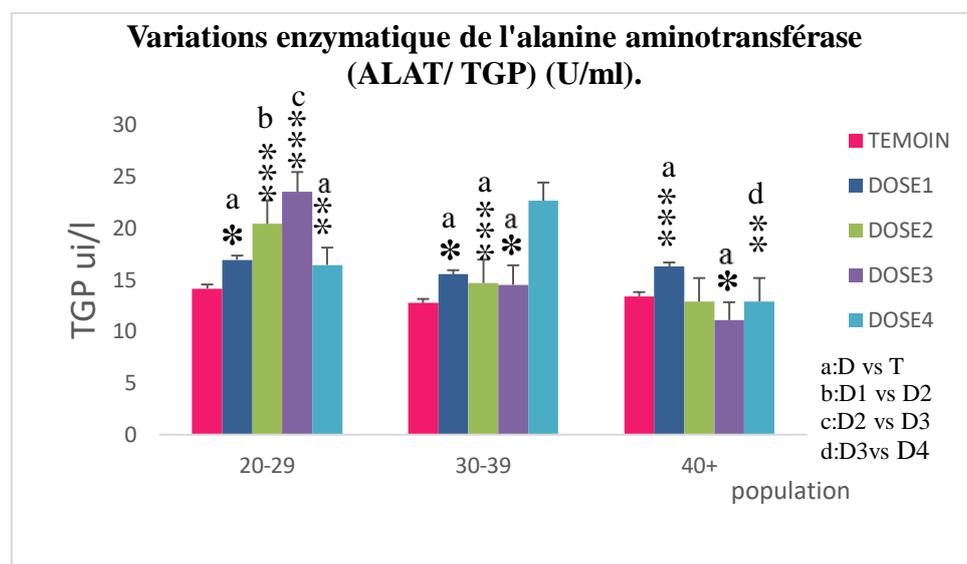
Les résultats obtenus à partir de notre étude montrent une augmentation très hautement significative chez les femmes âgées de 30 à 39 avec la dose 02 et de 40 et plus avec la dose 01 par rapport au témoin ( $p = 0.0004$ ,  $p = 0.0001$ ) respectivement. Une augmentation de TGP et aussi remarquée significative chez les femmes âgées de 20 à 29 et 30 à 39 avec la dose 01, et de 20 à 29 avec la dose 04 et 30 à 39 avec la dose 03 vis-à-vis le témoin ( $p = 0.004$ ,  $p = 0.002$ ,  $p = 0.01$ ,  $p = 0.002$ ) respectivement.

L'activité enzymatique de TGP s'élève très hautement significative chez les femmes âgées de 20 à 29 avec la dose 01 par rapport la dose 02 et avec la dose 02 par rapport dose 03 de la même tranche d'âge ( $p = 0.0001$ ,  $p = 0.0003$ ) respectivement.

On remarque une augmentation significative signalé chez les femmes âgées de 40 et plus avec la dose 02 par rapport dose 03 et dose 03 par rapport dose 04 ( $p = 0.002$ ,  $p = 0.01$ ) respectivement.

**3- Tableau 12 :** Variation des teneurs de transaminases (ALAT/TGP) chez des femmes enceintes hypertendues sous methyldopa et des femmes saines.

	Témoins	Dose 1	Dose 2	Dose 3	Dose 4
20-29	14.13 ±2.55	16.92 ±1.94	20.41 ±1.81	23.49±1.92	16.43 ±1.67
30-39	12.73 ±2.18	15.51 ±1.78	14.67 ±1.49	14.51± 1.88	22.65 ±1.75
40+	13.4 ±1.72	16.25 ±1.67	12.88 ±1.50	11.08 ± 1.73	12.89±2.26



**Figure 06 :** Variation des teneurs de transaminases (ALAT/TGP) chez des femmes enceintes hypertendues sous methyldopa et des femmes saines.

#### 4- variation de la concentration de l'urée (g/L).

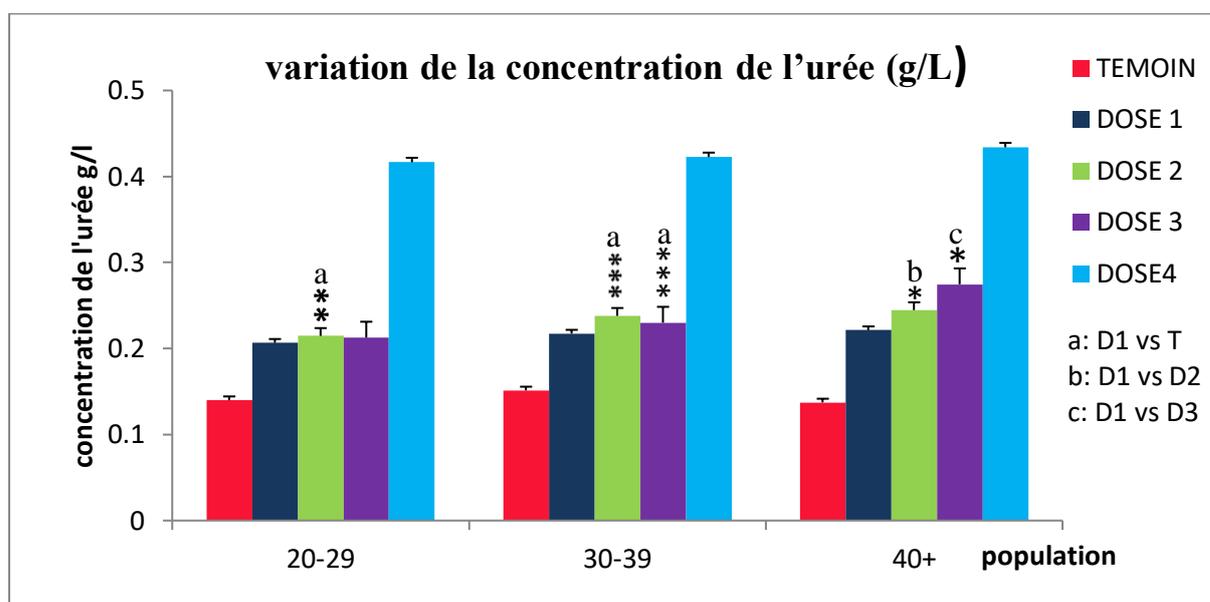
Les résultats obtenus présente une augmentation très hautement significative de l'urée (g/l) chez les femmes âgée de 30 à 39 avec la dose 2 et la dose 3 par rapport le témoin ( $p=0.0003$ ,  $p=0.001$ ) respectivement.

Et une augmentation significative est signalée chez les femmes âgées de 20 à 29 suite à l'administration de dose 2 vis-à-vis le témoin ( $p=0.0003$ ).

On remarque une augmentation significative chez les femmes âgée de 40 et plus avec la dose 1 par rapport la dose 2 et la dose 3 ( $p=0.05$ ,  $p=0.02$ ) respectivement.

**Tableau 13 :** Variation de la teneur de l'urée sanguine chez des femmes enceintes hypertendues sous methyldopa et des femmes saines.

	Témoin	Dose 1	Dose 2	Dose 3	Dose 4
20-29	0.14±0.03	0.20±0.09	0.21±0.04	0.21±0.03	0.41±0.02
30-39	0.15±0.03	0.21±0.03	0.23±0.08	0.23±0.05	0.42±0.02
40+	0.13±0.01	0.22±0.03	0.24±0.03	0.27±0.09	0.43±0.02



**Figure 07 :** Variation de la teneur de l'urée sanguine chez des femmes enceintes hypertendues sous methyldopa et des femmes saines.

### 5-variation de la concentration de la créatinine (mg/L)

Concernant la concentration de la créatinine (mg/l), nos résultats signalent une augmentation très hautement significative chez les femmes âgées de 20 à 29 avec la dose 2 par rapport le témoin.

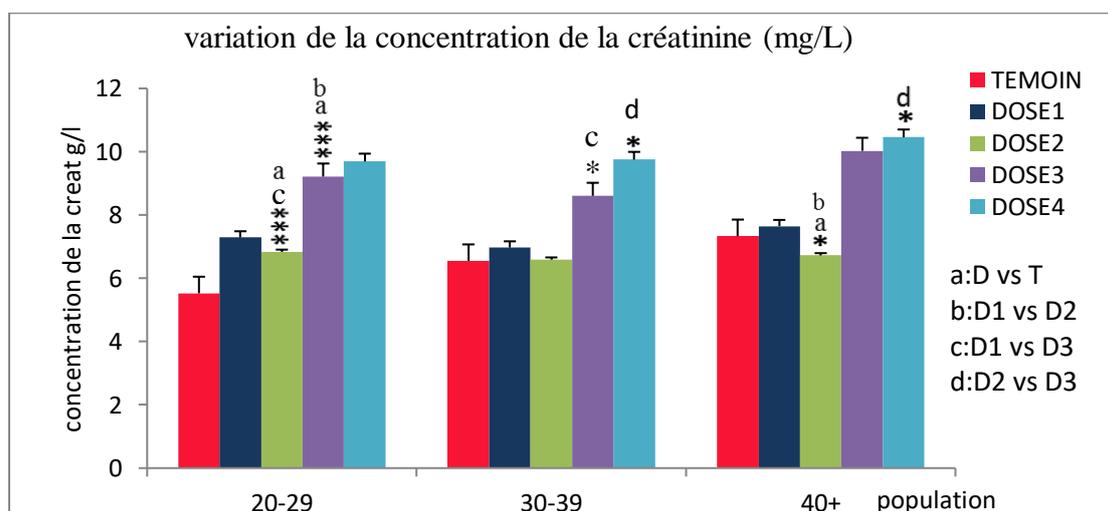
Une augmentation significative chez les femmes âgées de 40 et plus vis-à-vis le témoin (p=0.05).

On remarque aussi une augmentation très hautement significative chez les femmes âgées de 20 à 29 avec la dose 1 vis-à-vis la dose 3 (p=0.0001).

Et aussi une augmentation significative chez les femmes âgée de 30 a 39 et 40 et plus avec la dose 1 vis-à-vis la dose 3 et la même dose (D1) vis-à-vis la dose 2, et la dose 2 vis-à-vis la dose 3 et la dose 3 vis-à-vis la dose 4 ( $p=0.002$ ,  $p=0.006$ ,  $p=0.0007$ ,  $p=0.002$ ,  $p=0.05$ ) respectivement.

**Tableau 14 :** Variation de la teneur de la créatinine chez des femmes enceintes hypertendues sous methyldopa et des femmes saines.

	Témoin	Dose 1	Dose 2	Dose 3	Dose 4
20-29	5.52±0.49	7.29±1.34	6.83±1.45	9.21±1.19	9.69±0.62
30-39	6.54±0.82	6.97±1.14	6.58±1.27	8.60±1.36	9.74±0.93
40+	7.33 ±0.65	7.64±1.04	6.72±0.98	10.02±0.51	10.45±0.78



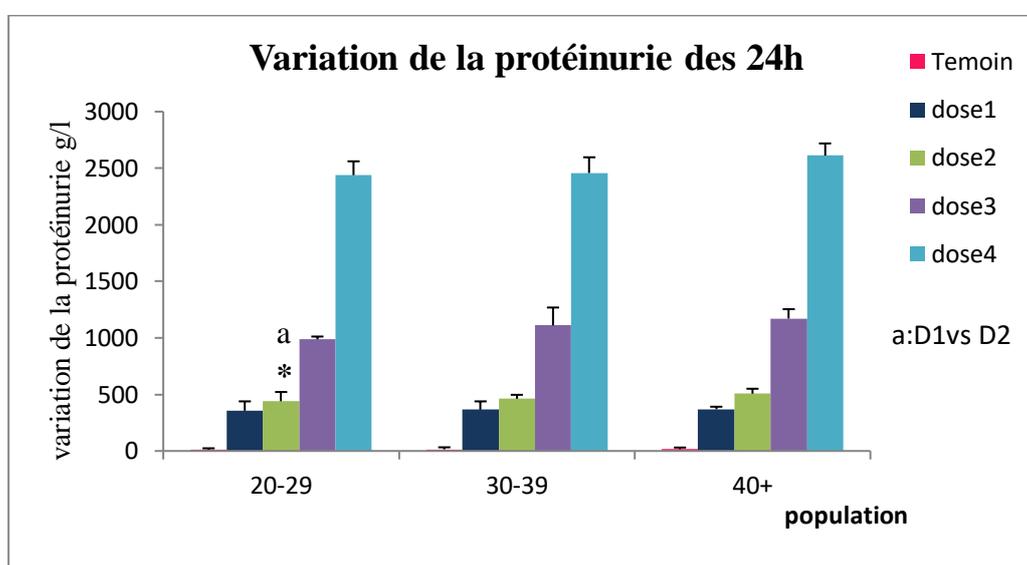
**Figure 08 :** Variation de la teneur de la créatinine chez des femmes enceintes hypertendues sous methyldopa et des femmes saines.

### 6-Variation de la protéinurie des 24h

nos résultat montrent que la protéinurie moyenne des 24 H, semble élevée significativement chez les femmes âgées de 20 à 29 avec la dose 01 vis-à-vis la dose 02 de la même tranche d'âge.

**Tableau 15 :** Variation de la protéinurie des 24h chez des femmes enceintes hypertendues sous methyldopa et des femmes saines.

	Témoin	Dose 1	Dose 2	Dose 3	Dose 4
20-29	13.26±10.59	356.23±82.53	440.35±81.23	987.53±24.17	2438.33±122.55
30-39	14.33±18.11	364.81±74.01	461.59±34.90	1110,24±158.15	2457.53±139.08
40+	15.93±14.49	369.12±22	506.6±43.68	1170.92±82.95	2611.72±107.32



**Figure 09 :** Variation de la protéinurie des 24h chez des femmes enceintes hypertendues sous methyldopa et des femmes saines.

### 7-Variation de l'acide urique mg/l

Les résultats obtenus montre qu'il ya une augmentation très hautement significative de la concentration de l'acide urique chez les femmes âgée de 30 à 39 avec la dose 1 et la dose 3 par rapport le témoin avec le  $p=0.01$ ,  $p=0.0001$  respectivement.

Cette même augmentation est signalé chez les femmes âgée de 20 à 29 suite à l'administration de dose 1 vis-à-vis la dose 4 et la dose 3 vis-à-vis la dose 4 ( $p=0.0001$ ,  $p=0.001$ )

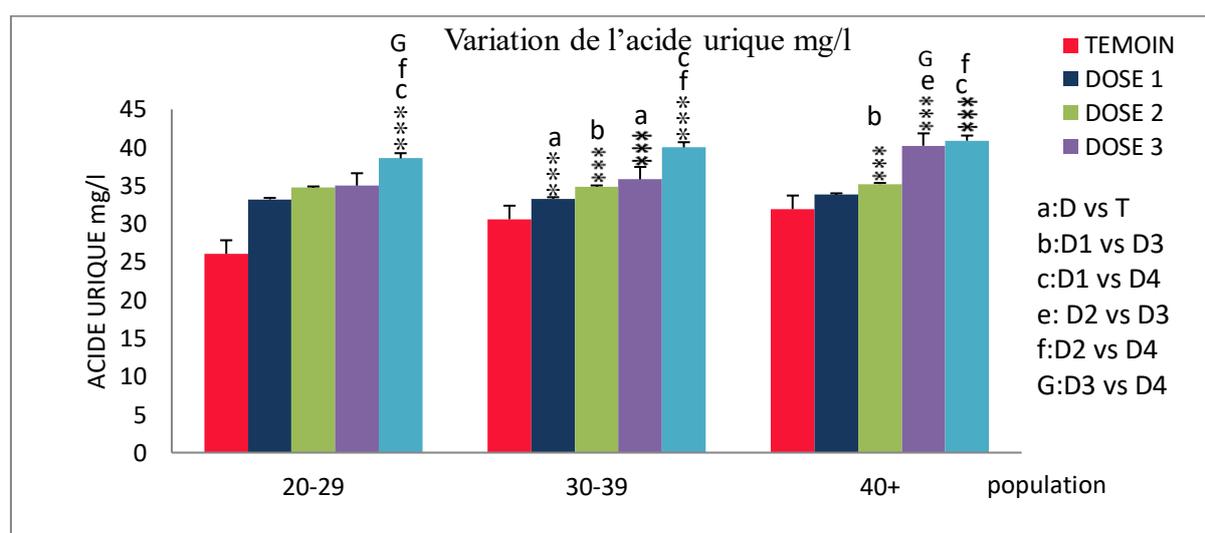
Et signalée la même augmentation chez les femmes âgée de 30 a39 sous le médicament avec la dose 1 et 2 et 3 par rapport la dose 4 ( $p=0.0004$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.001$ ) respectivement

Et aussi chez les femmes âgée de 40 et plus avec la dose 1 par rapport la dose 4, et avec la dose 2 par rapport la dose 3 et 4 ( $p=0.0001$ ,  $p=0.0004$ ,  $p=0.0001$ ).

On remarque une augmentation significative chez les femmes âgée de 20 à 29 avec la dose 2 vis-à-vis la dose 4 chez les femmes âgée de 30 à 39 avec la dose 1 vis-à-vis la dose 3 ( $p=0.003$ ,  $p=0.02$  respectivement).

**Tableau 16 :** Variation de la teneur de l'acide urique chez des femmes enceintes hypertendues sous methyldopa et des femmes saines.

	Témoin	Dose 1	Dose 2	Dose 3	Dose 4
20-29	26.06±1.91	33.21±2.83	34.76±2.79	35±2.82	38.58±2.89
30-39	30.6±1.63	33.3±2.69	34.89±2.94	35.83±3.1	40.02±4.63
40+	31.93±1,79	33.81±3.95	35.22±1.63	40,23±3.70	40.89±4.07



**Figure 10:** Variation de la teneur de l'acide urique chez des femmes enceintes hypertendues sous methyldopa et des femmes saines.

### 8- Variation du nombre des plaquettes sanguines (UI/l)

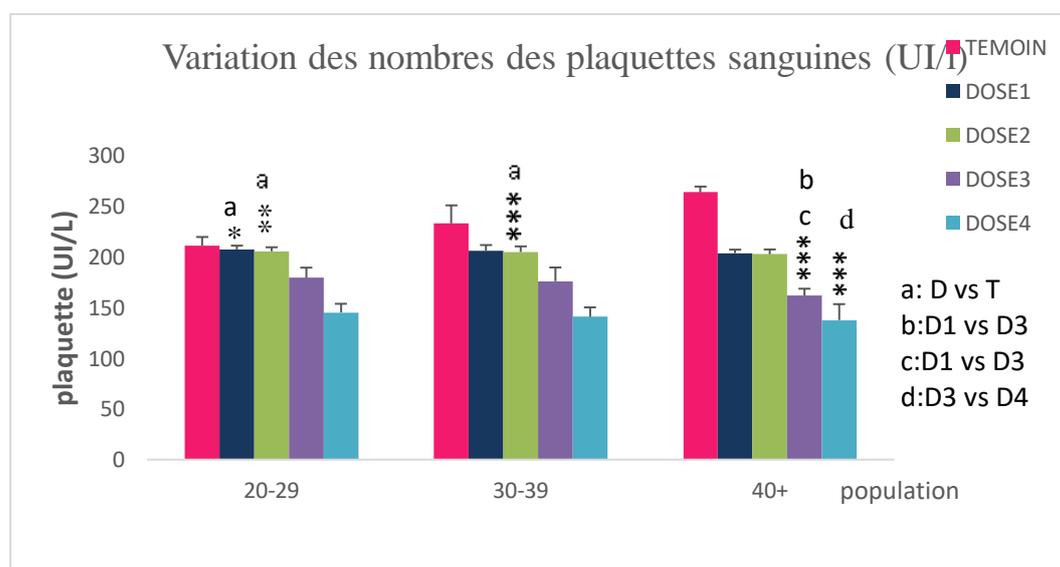
Les résultats obtenus montre qu'il ya une diminution très hautement significativement du nombre des plaquettes sanguines chez les femmes âgées de 30 à 39 sous l'administration de dose 01 par rapport le témoin ( $p = 0.0001$ ).

On remarque une diminution significative signalée chez les femmes âgées de 20a29 avec la dose 01 et dose 02 vis-à-vis le témoin ( $p = 0.05$ ,  $p = 0.01$ ) respectivement.

Variation du nombre des plaquettes présente une diminution très hautement significatif chez les femmes âgées de 40 et plus avec la dose 01 par rapport la dose 03 ( $p = 0.001$ ), et une même diminution chez les femmes âgées de 40 et plus avec la dose 02 par rapport la dose 03 ( $p = 0.001$ ). Dans la même tranche d'âge précédente avec la dose 03 vis-à-vis la dose 04 on remarque une baisse significative du nombre des plaquettes ( $p = 0.04$ ).

**Tableau 17 :** Variation du nombre des plaquettes sanguines chez les femmes enceintes hypertendues sous methyldopa et des femmes saines.

	Témoin	Dose 1	Dose 2	Dose 3	Dose 4
20-29	211.06±8.67	207.13±4.03	205.6±3.97	179.33±10.10	145.13±8.66
30-39	233.13±17.81	206.13±5.65	204.93±5.54	176±13.61	140.93±9.33
40+	263.8±5.69	203.86±3.36	202.8±4.6	161.86±6.78	137.66±15.8



**Figure 11 :** Variation du nombre des plaquettes sanguines chez les femmes enceintes hypertendues sous methyldopa et des femmes saines.

### 9-variation d'hémoglobines HB (g/dl)

Les résultats obtenus à partir de notre étude montrent une diminution très hautement significative d'hémoglobine chez les femmes âgées de 20 à 29 et 30 à 39 sous l'administration de dose 02 par rapport au témoin ( $p = 0.0003$ ,  $p = 0.0001$ ).

La même diminution signalé chez les femmes âgées de 30 à 39 avec la dose 03 vis-à-vis le témoin ( $p = 0.0001$ ).et une diminution significative chez les femmes âgées de 40 et plus avec la dose 02 vis-à-vis le témoin ( $p = 0.002$ ).

On signale une baisse très hautement significative chez les femmes âgées de 20 à 29 et 30 A 39 sous l'administration de dose 02 vis-à-vis la dose 01 et la dose 04 respectivement

( $p= 0.001$ ,  $p= 0.001$ ).

On remarque une diminution très hautement significatif chez les femmes âgées de 20 à 29 avec la dose 01 vis-à-vis la dose 02 et 30 à 39 avec la dose 02 vis-à-vis dose 04 ( $p = 0.001$ ,  $p= 0.001$ ).

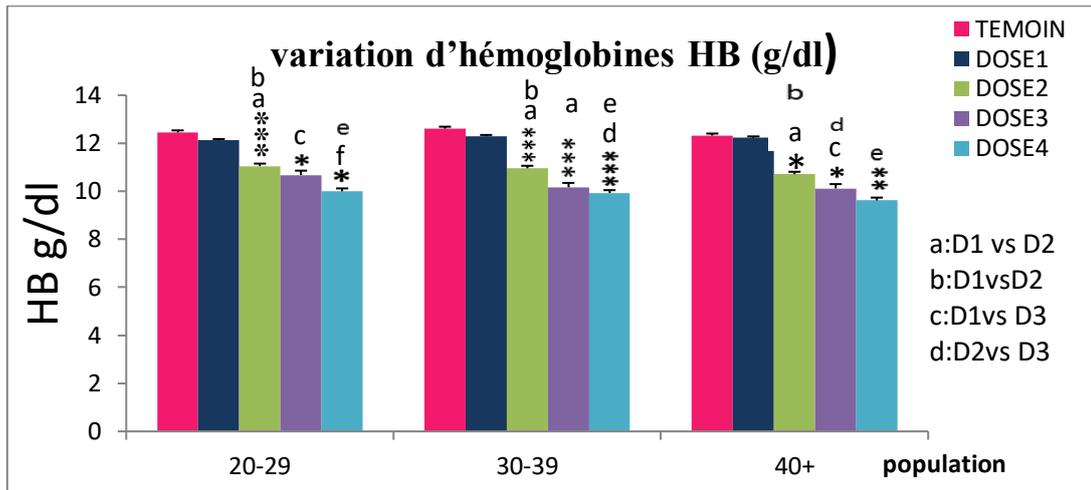
Cette même diminution significative chez les femmes âgées de 20 à 29 avec la dose 01 vis-à-vis la dose 03, et la dose 02 et la dose 03 vis-à-vis la dose 04 ( $p= 0.0004$ ,  $p= 0.0007$ ,  $p= 0.03$ ) respectivement.

On remarque la même diminution chez les femmes âgées de 30 à 39 avec la dose 01 par rapport la dose 02 et la dose 02 par rapport la dose 03 ( $p= 0.0005$ ,  $p= 0.04$ ).

Une baisse significatif observer chez les femmes âgées de 40 et plus avec la dose 01 vis-à-vis la dose 02 et vis-à-vis la dose 03( $p= 0.002$ ,  $p= 0.0002$ ), et la même tranche d'âge avec la dose 02 vis-à-vis la dose 03 et vis avis la dose 04 ( $p= 0.05$ ,  $p= 0.01$ ).

**Tableau 18 :** Variation de la teneur de l'Hémoglobine chez des femmes enceintes hypertendues sous methyldopa et des femmes saines.

	Témoin	Dose 1	Dose 2	Dose 3	Dose 4
20-29	12,45±0.48	12.12±0.76	11,05±0.91	10,68±1.29	10±0.70
30-39	12,60±0.93	12.29±0.99	10.96±0.97	10.17±1.49	9.93±0.68
40+	12,32±0.88	12.23±1.04	10.71±0.92	10.12±0.99	9.62±0.8



**Figure12 :** Variation de la teneur de l’Hémoglobine chez des femmes enceintes hypertendues sous methyldopa et des femmes saines.

Les résultats obtenus sous forme de moyennes  $\pm$  et l’écart type sont étudié statistiquement par **excel Test student**.

Non significative :  $P > 0.05$

\* : Significative :  $P \leq 0.05$

\*\* : Hautement significative :  $0.01 \leq P \leq 0.05$

\*\*\* : Très Hautement significative :  $P \leq 0.001$

# *Discussion*

- **Effet du methyl dopa 2500 mg sur le foie (bilan hépatique)**

Le foie est l'organe le plus volumineux de l'organisme humain. Il appartient au système digestif et assure des fonctions nombreuses, vitales à l'organisme (**Ciaccio et Castaing, 2015**).

Il 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,

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, le cœur et le muscle. 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. (**Merck, 2007**)

L'augmentation des aminotransférases sériques est un problème diagnostique quotidien en hépatologie, Les principales causes d'augmentation anormale des aminotransférases sont les médicaments. (**Pariente, 2013**).

D'après les résultats obtenus et suite aux traitements par le methyl dopa 250mg chez les femmes enceintes hypertendues, on a constaté que l'activité enzymatique des transaminases subit une augmentation significative par rapport au témoin. Cette dernière est expliquée par l'effet du methyl dopa sur le foie et cette augmentation se traduit par la destruction des cellules hépatiques c'est à dire la cytolysse hépatique.

Toute altération au niveau des transaminases est liée à l'altération hépatique et cardiaque, ce qui est interprété par l'augmentation de l'activité de TGP chez les femmes âgées de 30 à 39 et sous le methyl dopa avec la dose 250 mg.

**La cytolysse hépatique** elle peut rentrer dans le cadre du **HELLP syndrome** qui est une complication grave de l'HTA gravidique. **HELLP syndrome** est une complication sévère du 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse pouvant avoir des conséquences graves chez la mère, le fœtus et le nouveau-né (**Lamireau et al., 2012**).

Donc toute perturbation des marqueurs hépatiques témoigne des dommages structuraux et fonctionnels provoquée par un surdosage du méthyl dopa. Elle peut aussi être la conséquence d'une réaction allergique à l'une de ces substances. (**jhon libbey ,2013**).

#### **- Effet du methyldopa 250 mg sur les reins (bilan rénal)**

Les reins sont des organes vitaux responsables de l'homéostasie du milieu intérieur. Ces organes sont composés de millions d'unités structurales et fonctionnelles appelées les néphrons assurant la filtration du sang et l'évacuation via l'urine des déchets du corps, d'ou leur rôle essentiel dépurateur et de régulateur de l'organisme (**Rabiller, 2013**).

L'appareil urinaire ou excrétoire est altéré par plusieurs facteurs tel que la pollution, les métaux lourds et les maladies comme le diabète et l'hypertension artérielle qui est en relation étroite avec la fonction rénale (**Rabiller, 2013**).

L'altération néphrotique est interprétée biologiquement par les perturbations des paramètres rénaux notamment de l'urée et de la créatinine plasmatique, ces derniers permettent de vérifier le fonctionnement des reins et de détecter une éventuelle insuffisance. Leur évolution est associée en générale a des complications aigues, telle que les HELLP syndrome ou l'hématome rétro placentaire. (**Azra et boussam ,2020**).

L'urée est le sous-produit final de la dégradation protéique. Elle est créée par le foie puis éliminée par le rein. L'urée joue un rôle important dans le métabolisme des composés azotés. (**Lejeune ,2008**).

La créatinine est un produit de la dégradation de la créatine des muscles squelettique, Il est principalement éliminé par une voie de recirculation utilisant la filtration glomérulaire. (**Lejeune, 2008**).

Nos résultats montrent une élévation de La teneur moyenne de l'urée sanguine est élevée chez des femmes enceintes hypertendues par rapport aux femmes saines cela s'explique par une insuffisance rénale qu'elle soit aigues ou chronique et les HELLP syndrome ou l'hématome rétro placentaire.

Le syndrome HELLP (hémolyse, enzymes hépatiques élevées et plaquettes faibles) est une variante de la pré éclampsie sévère qui est associée à une morbidité et une mortalité maternelle et périnatale importantes. (**William et Weinstein, 1999**).

L'hématome rétro placentaire est le décollement prématuré d'un placenta normalement inséré. (**Sakoba ,2005**).

L'insuffisance rénale est une maladie grave qui entraîne une détérioration irréversible de la capacité des reins à filtrer le sang (**Azra et boussam .,2020**).

Selon les études qu'on a fait on remarque que les femmes enceintes hypertendu qui suit un traitement du methyldopa avec déférente dose montrent une augmentation significative mais équilibrés par rapport aux valeurs normales à cause de l'effet bénéfique du methyldopa qui évite cette complications (Insuffisance rénale....).

### **Effet du methyldopa 250 mg (bilan hématologique)**

La thrombopénie fait partie du syndrome appelé « HELLP » (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets) où sont associées une hémolyse intra vasculaire modérée et une élévation des transaminases. (**Friedman and Yong., 1997**).

On constate une démunissions du taux des plaquettes sanguines chez les femmes enceintes hypertendues par rapport aux femmes enceintes normo-tendues.

Cette diminution est moins importante parce qu'elle n'affecte pas tous les femmes enceintes souffrant d'hypertension, sauf celles atteintes du syndrome du HELLP.

# *Conclusion*

## Conclusion

L'hypertension artérielle gravidique se définit par une pression artérielle systolique supérieure à 140mmHg et/ou diastolique supérieure à 90mmHg, à deux prises chez une patiente assise ou couchée.

C'est une maladie dont on peut guérir aujourd'hui, des médicaments antihypertenseurs de plus en plus efficaces sont disponibles

Notre travail vise à étudier l'effet thérapeutique et toxique de médicament (alpha methyldopa) sur le foie et les reins, à partir du suivie des variations de l'activité de quelques enzymes hépatiques et marqueurs rénaux pendant le traitement chez les femmes enceintes hypertendus.

Les Résultats obtenus montrent que le traitement des malades par le methyldopa a :

Un effet toxique sur le foie représenté par l'augmentation significative de l'activité enzymatique des transaminases (ALAT/ASAT) (U/ml)

Un effet thérapeutique sur les Reins qui se traduit par l'empêchement des complications de l'HTA gravidique comme l'insuffisance rénale et le Hellp syndrome parce ce qu'il faire une équilibre de l'augmentation du bilan rénale.

l'HTA au cours de la grossesse constitue une pathologie grave de par ses complications. Il s'agit d'une grossesse à risque nécessitant une prise en charge multidisciplinaire

On conclue que, le suivi médical régulier et précoce pendant la grossesse d'une part, et la surveillance des femmes en âge de procréer avant même la grossesse d'autre part, permettent de prendre des précautions, une prise en charge optimale et de minimiser les risques pour la mère et l'enfant. Cependant, ceci ne serait pratique que par un examen clinique renforcé par des tests biochimique.

*Référence  
bibliographique*

## Références bibliographiques

### «A»

1. **Aroques. M, 2018** : THESE d'obtention d'un diplôme de doctorat en Pharmacie – université de Marseille / prise en charge de l'hypertension artérielle chez la femme enceintes ; 22.
2. **Aroussi.A, Chouai.A, 2019** : Étude Statistique Descriptive de l'Hypertension Artérielle (HTA) dans la Région de l'Est Algérien, Sciences Biologiques Université des Frères Mentouri Constantine.
3. **Anne-M.L, 2012** :L'expérience des hommes atteints d'hypertension artérielle, Université du Québec à Trois-Rivières
4. **Almange.C., Andres.P., Arcangeli-Belgy. M-T, et al.,** Traité d'obstétrique. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, **2010**,
5. **Azra Sihem ,Boussam Chahrazed** ; Étude bibliographique de l'insuffisance rénale chronique (2020)

### « B »

6. **Badredine.M, 2019/2020** : La grossesse
7. **Benamara. N-N, Kheirat .Z, (2017)** : Evaluation des paramètres biochimiques chez les femmes enceintes atteintes d'hypertension artérielle
8. **Belouar N-H, Idamii-KH (07/2018)** : Etude des paramètres épidémiologiques chez des femmes enceintes atteintes d'hypertension artérielle
9. **Bendrell.B , 2014** : Hypertension artérielle chez la femme enceinte conseils à l'officine. Thèse de doctorat. Université Ode Limoges. France.
10. **Beillat.T., Dreyefus.M, 2010** : Hypertension artérielle et grossesse.
11. **Beaufils.M ,2002** :« Hypertensions gravidiques, Hypertensive disorders of pregnancy », article de *La revue de médecine interne*, éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS, numéro 23
12. **Berl. M ,L.Dubois ,protocole ,2007**consultéle (11/04/202)
13. **Buhs. RP, Beck. JL, Speth.OC, Smith. JL, Trenner. NR, Cannon.PJ, Largh.JH** ,The Metabolism of Methyldopa In Hypertensive Human Subjects. *Pharmaco.* **1964** Feb ; 143: 205-14 consulté 16/05/2023
14. **Bertarm .G. Katzung, 2004** : **pharmacologie fondamentale et clinique neuvième édition.**
15. **Bergmeyer H; Bower and Cols. Clin. Chim Acta 70, (1976)**

« C »

16. **Carpentier et al., 1994** Lhypertension artérielle au service d'accueil et d'urgence
17. **Chraibi. N, Driss .Z, Rachida. H, Soufiane. B, Abdellatif. A, 2012** : hypertension artérielle de l'adulte ; 15.
18. **Chamontin, B ; 2011** : Hypertension artérielle de l'adulte. Service de Médecine Interne et d'Hypertension Artérielle CHU RANGUEIL, 31059.
19. **Chantal. L-A.2001** : La grossesse « mère » de toutes les séparations. Dans Revue française de psychanalyse (Vol. 65), p 437 à 449.
20. **Chevalier. N, Audebert.C, Bicais.M, et Cottu.A, 2008** : Soins inférieurs en gynécologie et obstétrique. Edition Estem.
21. **Ciaccio.O , Castaing.D,2015** : **le foie et les voies biliaires :Anatomie** , centre hépatobiliaires Paul brousse

« D »

22. **Djebbar.Y, 2019** : *Pharmacologie du système rénine angiotensine.p3*.
23. **Douviers.S, Filipuzzil , Sagot.P , 2003** : Gynécologie obstétrique et fertilité, volume 31, Issue10. Elsevier.
24. **Denolle.T ,2012** : Hypertension artérielle chez la femme enceinte
25. **Dahbi.L , 2014** : Hypertension artérielle gravidique expérience de la maternité de l'hôpital idrissi de Kenitra à propos de 272 cas. Thèse de doctorat. Université MOHAMMED V –SOUISSI. Maroc.
26. **Dekkiche.KH et Smatti.KH, 2018** : Etude de quelques paramètres biochimiques chez les femmes enceintes avec hypertension artérielle.
27. **Dray G, , Marchand E, 2009** : Gynécologie-obstétrique (3ème édition). Paris : De Boeck Supérieur.

« F »

28. **Farinhoto.S, 2020** : Rôle du pharmacien d'officine dans le suivi de grossesse. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université de Bourgogne. P 15-16, 18-19, 27-29.
29. **François.F, Bernard.W , Pierre-Antoine.P,2003** :Division physiopathologie.
30. **Friedman and Yong. (1997)**. Effets of disease on clinical laboratory tests, 3th AAcc press.

« G »

31. **Gupta.M, Al khalili .Y** (21/07/202) methyldopa consulté 17/05/2023
32. **Goldberg MR, Gerkens JF, Oates JA, Robertson D**: alpha-Methylepinephrine, a methyldopa metabolite that binds to alpha-receptors in rat brain. Eur J Pharmacol. **1981 Jan 5**; 69(1):95[Article] consulté18/05/2023

« J »

33. **Jean-Jacques.M , Antoine.C, Ladane.AB , Nicolas.E , Jean-François.L** ,édition **2016** Le grand livre de l'hypertension artérielle ; P13
34. **J-P. Delahaye. 1989** : Pour le praticienCardiologie2ème édition.
35. **James PR, Nelson P, 2004**: Management of hypertension before, during and afterpregnancy. Heart.Vol 90.
36. **Jaudis.D, 2008** : Variations physiologiques au cours de la grossesse maternité .G.H. pitieSalpetuère.
37. **Jeau.X-G, Digeros.S ,2004** : Guide pratique de l'HTA. 3ème Edition.
38. **jhonlibbey ,2013** : Hepato Gastro et oncologie digestive. Volume20

« H »

39. **Human.M et al ., 2001**: Leucocyte Antigène et la sécrétion de cytokines et autres immuno-régulateurs.
40. **Hypertensions gravidiques, article** de La revue de médecine interne, éditions scientifiques et médicales Elsevier(2002).
41. **Hanssen.S, Salzet.M, Vinatier.D, 2012** : Aspects immunologiques de la grossesse. Service de chirurgie gynécologique, hôpital Jeanne-de-Flandre, CHRU de Lille, 59037 Lille cedex, France

« K »

42. **Keddad.A ,2020** : hypertension artérielle en algerie : 35% de la population atteinte d'HTA consulté la 15 Mai 2023
43. **K. Trabelsi, H. Amouri, W. Abdennadheur, G. Louati, M. Gguermazi, S. Rekik** :(2016). épreuve de pathologie médicale question n° 34, toxémie gravidique : 63 – 68.

« L »

44. **Lenz Toma. 2003** : Bien vivre avec l'hypertension 3eme Edition. Paris. P95.
45. **Lejeune.V, 2008** : Gynécologie obstétrique et soins infirmiers, Editeur Lamane.

46. **Luton.O et Sibony, 1997** : Gynécologie obstétrique.
47. **Laura García de Miguel** (gynécologue), **Marta Lafont Piñas** (gynécologue), **Zaira Salvador** (embryologiste) et **Marie Tusseau** (invitra staff). Dernière actualisation : 31/10/2018.

« M »

48. **Menton.P, Menard.J. 2006** : AG, suisse de cardiologie
49. **Maskaoui.I, 2013** : Modifications physiologiques de l'organisme maternel et variations des paramètres du bilan biochimique au cours de la grossesse normale. Thèse Pour l'obtention du Doctorat en Pharmacie, université Mohammed V- Soussi faculté de médecine et de pharmacie – rabat. P 54, 56, 59.
50. **Merbai, N., Nebout.S., Filippova, J., Keita, H,2014**: Pathologies maternelles et grossesse, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. P13-14.
51. **Mersch.A-H, 2014**: l'hypertension artérielle gravidique
52. **Merger.R , J. Lévy, J. Melchior** – Précis d'obstétrique – Masson 6e édition – **2009**
53. **Mah GT, Tejani AM, Musini VM**: Methyldopa for primary hypertension. Cochrane DatabaseSystRev. Oct-2009 consulté le 15/05/2023
54. **Mac Key, E.M., Rackeyll, J. Clin. Invest, J. Clin.Invest. 4, 295 (1927).**
55. **Marianne Rey** ; Effets néonataux du labétalol (Trandate ®) administré en prénatal lorsd Mounier-vehier Bull. Acad. Natle Méd., 2016, 200, no 7, 1453-1463, séance du 18 octobre2016'hypertension artérielle maternelle, **2012**

« N »

56. **Nicolas P-V, Guillaume B, 2012** : HYPERTENSION ARTERIELL ce qu'il faut savoir pour la surveiller et la traiter ; 23.

« O »

57. **Orsonneau JL et al.**An improved pyrogallol Red Molybdate. Method for determining total urinary protein. Clin chem 1989 : 35 : 2233 – 2236

« P »

58. **Pierlay .M-G Dynesh .K. (Décembre-2020)** : Hypertension artérielle gravidique : Physiopathologie et prise en charge.
59. **Prescrire Rédaction, 2010** : Hypertension artérielle pendant la grossesse. Surveiller la pression artérielle, y compris pendant le post-partum. Revue Prescrire.

« R »

60. **Raul A-M, 2021** : physiologie de la grossesse normale, le manuel MSD pour les professionnels.
61. **Robertson. D, Tung. CS, Goldberg. MR, Hollister. AS, Gerkens. JF, Oates. JA** : Antihypertensive metabolites of alpha-methyldopa. Hypertension. **1984** consulté le 17/05/2023
62. **Rabiller.j , 2013** : Exploration des difficultés dans la prise de traitements au long cours chez le patient transplanté rénal : comment le rendre acteur de sa santé.

« S »

63. **Sentilhes. L., Gillard. P., Biquard .Fet al., 2008** : Hypertension et grossesse. In : **Lansac.J., Magnin. G.** Obstétrique. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson. Elsevier Masson, 2008, (Collection Pour le praticien).
64. **Sica. DA**, Centrally acting antihypertensive agents: an update. J Clin Hypertenseur (Greenwich). **2007**May;9(5):399-405 consulté le 15/05/2023
65. **Sakoba Konate**, Etude Epidemio-clinique et thérapeutique de l'Hématome retro-placentaire au CHU du Point G et au Centre du référence de la commune V du District de Bamako, (2005)

« V »

66. **Van Zwieten PA**: Pharmacology of centrally acting hypotensive drugs. Br J Clin Pharmacol. 1980;10 Suppl 1:13S-20S consulté le 16/05/2023
67. **vitaldurand.D , C. le jeune. DOROSZ** .Guide pratique des médicaments 2018.

« W »

68. **Walker J**. Preeclampsia. Lancet (2000)
69. **William M Curtin MD & Louis Weinstein MD** ; A Review of HELLP Syndrom,e Journal of Perinatology volume **19**, pages 138–143 (1999)

« X »

70. **Xavier.A et André.B,et al.,1999** :cardiologie 1ère 2eme 3eme cycle de médecine générale préparation au concours de l'internat.

« Y »

71. **Young. D. S. (1997)**. Effects of drug on clinical laboratory tests, 3th AACC press, 1997.

« Z »

72. **Zineb.KH, Benamara.N. (2017)** : Evaluation des paramètres biochimiques chez les femmes enceintes atteintes d'hypertension artérielle.

**Webographie**

73. *Organisation Mondiale de la Santé. Maladie cardiovasculaire.*
74. *Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-> (cvds). Consulté le 28 Mars 2023*
75. <https://www.vidal.fr/>
76. <https://www.docteurclic.com/>
77. <https://www.futura-sciences.com/>
78. (<https://fr.ellaone.be/>)
79. (<https://www.researchgate.net/>)
80. **Daily Med Label: METHYLDOPA oral tablet <https://dailymed.nlm.nih.gov>**
81. [https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=882](https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=882)
82. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=00206aae-7db1-4ae9-8500-b03fd6788d74>
83. <https://fr.m.wikipedia.org/>
84. <https://www.doctissimo.fr/medicament-ALDOMET.htm>
85. <https://lecrat.fr/>
86. <https://go.drugbank.com/>