



UNIVERSITE KASDI MERBAH OUARGLA  
Faculté Des Sciences De La Nature Et De La Vie  
Département Des Sciences Biologiques



Mémoire en vue de l'obtention du diplôme de  
**MASTER ACADEMIQUE**

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Biologie

Spécialité : Biochimie appliquée

Présenté par :

M<sup>elle</sup> Dekkiche Khadidja

M<sup>elle</sup> Smatti Khouloud

### Thème

*Etude de quelques paramètres biochimiques chez les femmes enceintes avec hypertension artérielle*

Soutenu publiquement Le 25/06/2018

Devant le jury

Président	HAMMOUDI ROUKIA	M.C.A	U.K.M Ouargla
Examineur	ANNOU GHANIA	M.C.B	U.K.M Ouargla
Encadreur	ABBAS AMEL	M.C.B	U.K.M Ouargla

Année universitaire : 2017/2018

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنما أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية 32

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ

## **Remerciements**

*En tout premier lieu, nous remercions **ALLAH**, tout puissant, de nous avoir donné la force pour survivre, ainsi que l'audace pour dépasser toutes les difficultés.*

*En guise de reconnaissance, nous tenons à témoigner nos sincères remerciements à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin au bon déroulement de notre stage de fin d'étude et à l'élaboration de ce modeste travail.*

*Nos sincères gratitudee à l'encadreur **Madame Abbas Amel** pour la qualité de son enseignement, ses conseils et pour l'intérêt incontestable qu'elle porte.*

*Nos remerciements vont à **Mlle Hamoudi Roukaya**, qui nous a fait l'honneur de présider ce jury*

*Nous présentons nos remerciements les plus sincères à **Madame Annou Ghania**, d'avoir accepté d'examiner ce travail*

*Nous tenons à remercier l'ensemble du personnel de **la maternité de Ouargla** : de l'administration, des **services GHR et S/C et du laboratoire** pour leur patience, leurs conseils et pour le suivi et l'intérêt qu'ils ont porté pour notre travail.*

*Dans l'impossibilité de citer tous les noms, nos sincères remerciements vont à tous ceux et celles, qui ont permis par leurs conseils et leurs compétences la réalisation de ce mémoire*

*Enfin, nos sincères remerciements pour tout le corps professoral de l'université **KASDI MERBEH- OUARGLA**, pour le travail énorme qu'ils effectuent pour nous créer les conditions les plus favorables pour le déroulement de nos études.*

# *Dédicace*

*Au nom du dieu le clément et le miséricordieux louange à **ALLAH** le tout puissant.*

*Nous dédions ce modeste travail en signe de respect, reconnaissance et de remerciement :*

*A nos chers parents, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de nos études,*

*A nos chères sœurs : **SANA, HALIMA, KHAOULA ET MERIEM** pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral*

*A nos chers frères, **ABDELHAK, LAHCEN, LAKHDAR, CHEMSSSEDINE et Walid** pour leur appui et leur encouragement,*

*A toute notre famille pour leur soutien tout au long de notre parcours universitaire, Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infaillible,*

*A tous les amis à l'université de **KASDI MERBEH-OUARGLA**- A mes camarades de 2eme Master **BIOCHIMIE APPLIQUEE** Années promotion 2018.*

## ***A NOS CHÈRES AMIES :***

*Bouameur Nesrin, Kafi Meriem, Taib Nousayba, Salem Nadjiba, Guendafa Hana*

*Merci d'être toujours là pour nous.*



## Liste des abréviations

ADN : acide désoxyribonucléique

ALAT : alanine-Aminotransférase

ARN : acide ribonucléique

ASAT : aspartate aminotransférases

BHMT : bétaine-homocystéine méthyltransférase

CBS : cystathionine  $\beta$ synthase

DC : débit cardiaque

DGF : débit de filtration glomérulaire

NOS : nitric oxide synthase

ERCF : enregistrement du rythme cardiaque fœtal

GBM: glomerular basal membrane

GH: growth hormon

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: peroxide d'hydrogène

Hcy: homocystéine

HELLP: hemolysis elevated liver enzymes low platelet count

HHcy : hyperhomocystéinémie

HTA : hypertension artérielle

HTAG : hypertension artérielle gravidique

IGFs : insulin-like growth factor

IMC : indice de la masse corporel

IL-6 : interleukine 6

Mecbl : méthylcobalamine

MHG : maladies hypertensives gravidiques

mmHg : millimètre de mercure

MTHFR : méthylènetétrahydrofolate réductase

MTR : méthionine synthase

NHBEPEP: national high blood pressure education program

NO : oxyde nitrique

OMS : organisation mondiale de la santé

PA : pression artérielle

PAD : pression artérielle diastolique

PAS : pression artérielle systolique

PAL : phosphatase alcaline

PE : pré éclampsie

PGI2 : prostaglandine I2

PLP : Phosphate de pyridoxal

PRPPS : ribose-phosphate diphosphokinase synthase

RVS : résistances vasculaires systémiques

SA : semaine d'aménorrhée

sFLt1: Soluble fms-like tyrosine kinase-1

TGF: transforming growth factor

TNF-  $\alpha$ : facteur de nécrose tumorale

TXA2 : thromboxane A2

VEGF : facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

VES : volume d'éjection systolique

XOR : xanthine oxydoréductase

## **Liste des tableaux**

Tableau 1 : Modifications cardiovasculaires pendant la grossesse. ....	7
Tableau 2 : Types d'hypertension artérielle pendant la grossesse.....	15

## Liste des figures

Figure 1 : Echange entre le sang maternel et celui du fœtus .....	5
Figure 2 : Différence entre la pression artérielle normale et l'hypertension artérielle.....	14
Figure 3 : Différence entre le placenta normal et le placenta en cas de pré-éclampsie.....	18
Figure 4 : Effet d'une mauvaise placentation (à gauche) sur la vascularisation maternelle (à droite) .....	19
Figure 5 : Structure chimique d'homocystéine .....	21
Figure 6 : Différentes formes d'hcy présent dans le plasma. ....	21
Figure 7 : Métabolisme de l'homocystéine . ....	23
Figure 8 : Moyenne d'âge des deux populations d'étude.....	33
Figure 9 : Répartition des malades selon le type de l'HTA. ....	34
Figure 10 : Valeurs de la créatinine plasmatique chez les malades et les témoins.....	35
Figure 11: Valeurs de l'urée plasmatique chez les malades et les témoins. ....	36
Figure 12 : Valeurs des protéines totales plasmatique chez les malades et les témoins.....	37
Figure 13 : Valeurs d'acide urique plasmatique chez les malades et les témoins. ....	38
Figure 14: Valeurs de la protéinurie urinaire de24 h chez les femmes pré éclamptique.....	39
Figure 15 : Valeurs de TGO plasmatique chez les malades et les témoins. ....	40
Figure 16 : Valeurs de TGP plasmatique chez les témoins et les malades.....	41
Figure 17 : Malades et témoins selon les tranches d'âge. ....	42
Figure 18 : Niveau de stress chez les malades et les témoins. ....	44
Figure 19 : Malades et des témoins selon l'IMC.....	45
Figure 20 : Valeurs de l'Hcy chez les malades et les témoins .....	46



## Table de matière

Liste des tableaux ..... 3

Liste des figures ..... 3

### Synthèse bibliographique

#### **chapitre I: Modifications physiologiques et métaboliques au cours de la grossesse normale**

I.1 Développement de la grossesse ..... 3

I.1.1 Définition de la grossesse ..... 3

I.1.2 Phases de la grossesse ..... 3

I.2 Modifications physiologiques de l'organisme maternel et variations des paramètres  
biochimiques au cours de la grossesse normale ..... 5

I.2.1 Modifications du système cardiovasculaire ..... 6

I.2.2 Modifications rénales et urinaires ..... 7

I.2.2.1 Modifications physiologiques ..... 7

I.2.2.2 Modifications métaboliques ..... 7

I.2.3 Modifications hépatiques ..... 10

I.2.3.1 Modifications physiologiques ..... 10

I.2.3.2 Modifications métaboliques ..... 10

#### **Chapitre II: Hypertension artérielle pendant la grossesse et troubles métaboliques associés**

II.1 Hypertension artérielle pendant la grossesse ..... 13

II.1.1 Définitions et généralités : ..... 13

II.1.2 Types d'hypertension pendant la grossesse ..... 14

II.1.2.1 Hypertension chronique ..... 14

II.1.2.2 Hypertension artérielle gravidique (HTAG) ..... 14

II.1.2.3 Hypertension artérielle pré-éclampsie ..... 15

II.1.2.4 Pré-éclampsie surajoutée ..... 15

II.1.3 Incidence ..... 15

II.1.4 Facteurs de risque d'HTA ..... 16

II.1.4.1	Age maternel.....	16
II.1.4.2	Origine ethnique .....	16
II.1.4.3	Obésité .....	16
II.1.4.4	Maladies rénales chroniques (néphropathies).....	16
II.1.4.5	Antécédents familiaux .....	16
II.1.4.6	Grossesse multiple .....	16
II.1.4.7	Hyperhomocystéinémie.....	17
II.1.4.8	Niveau socio-économique .....	17
II.1.4.9	Facteurs nutritionnels .....	17
II.1.4.10	Facteurs environnementaux .....	17
II.1.5	Physiopathologie de l'HTA pendant la grossesse .....	17
II.1.5.1	Mauvaise plantation du placenta .....	17
II.1.5.2	Dysfonction endothéliale .....	18
II.1.5.3	Stress oxydatif .....	18
II.1.6	Complications fœtales et maternelles liées à l'HTA .....	19
II.1.7	Traitement et prévention .....	20
II.2	Troubles métaboliques associées à l' HTA .....	20
II.2.1	Perturbations des paramètres du bilan rénal.....	20
II.2.2	Perturbations des paramètres du bilan hépatique .....	21
<b>Chapitre III: hyperhomocystéinémie et hypertension artérielle pendant la grossesse</b>		
III.1	Homocystéine.....	21
III.1.1	Définition .....	21
III.2	Métabolisme de l'homocystéine .....	22
III.2.1	Voie de reméthylation .....	22
III.2.2	Voie de transsulfuration .....	22
III.3	Régulation du métabolisme de l'Hcy.....	22
III.4	Déterminants de l'homocystéine.....	23

III.4.1 Déterminants génétiques .....	23
III.4.2 Déterminants environnementaux.....	24
III.4.3 Déterminants nutritionnels .....	24
III.6 Hyperhomocysténémie et HTA .....	25
<b>Parité expérimentale</b>	
I. Sujets, matériels et méthodes .....	29
I.1 Populations d'étude .....	29
I.2 Prélèvements sanguins.....	30
I.3 Dosage .....	30
I.4 Etude statistique.....	34
<b>II Resultat et discussion</b>	
II. Résultat et discussion.....	33
II.1 Etude descriptive des malades et des témoins.....	33
II.1.1 Moyenne d'âge .....	33
II.1.2 Répartition des malades selon le type de l'HTA .....	34
II.2 Caractéristiques biochimiques des populations .....	34
II.2.1 Analyse biochimique du bilan rénal .....	34
II.2.2 Analyse biochimique du bilan hépatique (TGO, TGP) .....	40
II.3 Etude analytique des facteurs de risque physiologiques et biochimiques.....	42
II.3.1 Age.....	42
II.3.2 Niveau de stress .....	44
II.3.3 Obésité .....	45
II.3.4 Hyperhomocystéinémie .....	46
Conclusion .....	49
Références bibliographiques .....	51
Annexes .....	

# *Introduction*

La grossesse est une situation particulière qui demande des adaptations physiologiques, anatomiques et biologiques importantes de l'organisme maternel. Ces modifications permettent d'augmenter les réserves chez la mère et d'anticiper les besoins du fœtus afin d'optimiser sa croissance. **(Soma-Pillay et al., 2016).**

Cependant, cet état physiologique peut s'accompagner de graves risques pour la santé, et peut contribuer à la survenue des complications pathologiques, même pour des femmes n'ayant pas de problèmes de santé antérieures. En fait, les nouvelles caractéristiques de la grossesse, ne sont pas toujours à l'avantage de la mère, elles permettent vraisemblablement l'efficacité maximale du développement et du métabolisme du fœtus **(Lebane et al., 2009).**

Malheureusement, une fois survenues, ce n'est pas seulement la santé de la femme enceinte qui peut devenir préoccupante, mais également celle du fœtus **(Tran, 2016).**

L'hypertension artérielle (HTA) est la complication médicale la plus courante pendant la grossesse. Elle est potentiellement dangereuse. C'est l'une des principales causes de morbidité et de mortalité maternelle, fœtale et néonatale **(Gifford et al., 2000).**

Elle concerne 10 à 15 % des femmes enceintes et est la conséquence d'un trouble précoce de la placentation. Elle se manifeste dans le cadre d'une pathologie endothéliale, modifiant l'hémodynamique du territoire vasculaire utéro-placentaire **(jeannys, 2012).**

L'HTA pendant la grossesse se caractérise par une pression artérielle systolique (PAS) supérieure à 140 mmHg et / ou diastolique (PAD) supérieure à 90 mmHg **(Chobaninan et al., 2003).** Elle est considérée comme grave si la PAS est supérieure à 160-170 mmHg et / ou la PAD est supérieure à 110 mmHg **(Baglivo, 2003).**

2 à 3 % de la population des femmes peut présenter au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre une pré-éclampsie caractérisée par une hypertension sévère accompagnée d'une protéinurie et d'un risque léthal **(Lybbey, 1997).**

Malheureusement, plusieurs conséquences grave peuvent découler de cette complication, telles que, l'insuffisance rénale aigüe et les problèmes hépatiques aigüe gravidique **(Bendrell, 2014).**

La recherche des perturbations métaboliques associées à l'HTA et le dépistage des femmes enceintes présentant un risque élevé pendant leur grossesse sont donc très importants pour améliorer le pronostic fœto-maternel. En effet, le suivi nécessite la mise en pratique de différents contrôles biologiques représentés, par un bilan biochimique rénal, hépatique et hématologique permettant un contrôle de l'état fonctionnel des organes (**Lybbey, 1997**).

Par ailleurs, la compréhension et la connaissance de l'étiopathogénie de l'HTA permettrait de mettre en place des thérapies efficaces. En effet, plusieurs facteurs de risques semblent contribuer à la survenue de l'HTA pendant la grossesse, ils incluent le diabète, l'obésité, l'âge, des causes métaboliques, alimentaires, médicamenteuses, psychologiques, ainsi que des facteurs liés aux antécédents familiaux et obstétricaux (**Marín Iranz et al., 2011**).

Un facteur de risque relativement nouveau en obstétrique et en gynécologie est l'augmentation du taux de l'acide aminé homocystéine. Il semble être associé à plusieurs complications survenant au cours de la grossesse notamment l'hypertension artérielle dans certaines populations (**Chandler et al., 2009 ; Shilpa et al., 2016**). En fait, l'hyperhomocystéinémie (HHcy) est elle-même une condition multifactorielle (**Trabetti, 2008**), qui peut avoir pour causes des facteurs génétiques, nutritionnels ou environnementaux (**Bottiglieri, 2005 ; Mouchabac, 2008**).

En effet, de nombreuses inconnues persistent pour apprécier à sa juste valeur ce nouveau facteur de risque obstétrical. La présente étude semble être la première en Algérie.

Notre travail a pour but :

- D'identifier les modifications métaboliques chez les femmes enceintes avec hypertension artérielle afin d'évaluer le risque maternel. Pour cela, différents paramètres biochimiques (Urée, créatinine, protéines totales, protéinurie de 24H, acide urique, transaminases TGO-TGP) ont été déterminés dans une cohorte de mères à risque appariés à un groupe de témoins.
- De définir la place actuelle des examens de laboratoire dans le diagnostic et le suivi d'une grossesse pathologique et dans le suivi périnatal de la mère
- D'étudier certains facteurs de risques biochimiques susceptibles de développer l'HTA chez les femmes de notre population.

# *Synthèse bibliographique*



## *Chapitre I*

# *Modifications physiologiques et métaboliques au cours de la grossesse normale*



## I.1 Développement de la grossesse

### I.1.1 Définition de la grossesse

Grossesse (ou la gestation) est le processus physiologique au cours duquel la progéniture vivante d'une femme, se développe dans son corps depuis la conception jusqu'à ce qu'elle puisse survivre hors du corps de la mère. Une femme en état de grossesse est dite enceinte (**Lehot et Ricaud, 2012**).

La grossesse se caractérise par d'importantes modifications physiologiques de tous les systèmes, ces changements permettant l'adaptation de l'organisme maternel à l'augmentation des besoins métaboliques liés au maintien, à la croissance et au développement du fœtus (**Yeomans et Gilstrap, 2005**).

### I.1.2 Phases de la grossesse

La grossesse dure 9 mois, divisés en 3 trimestres. Cependant, les obstétriciens comptent souvent en semaines d'aménorrhée (SA), c'est-à-dire à partir du premier jour des dernières règles, sa durée étant de 39 semaines d'aménorrhée (**Mecheri, 2002 ; Benmahieddine, 2013**).

#### **Premier trimestre : (semaines 1 à 12)**

La gestation commence par l'implantation de l'embryon qui s'accroche à l'endomètre (couche utérine), et l'initiation du développement fœtal (**Salder et al., 2010**).

La croissance fœtale est remarquable dans son intensité, et est caractérisée par le rôle majeur de l'apport nutritionnel et en oxygène au fœtus. Elle est tributaire de la qualité du développement placentaire. Les spécificités de la placentation humaine sont une invasion trophoblastique majeure et des fonctions hormonales intenses (**Ben Mbarak, 2016**).

Au premier trimestre de la grossesse, le développement embryo-placentaire se fait en l'absence d'oxygène car le trophoblaste envahit profondément la cavité utérine, remodèle les artères spiralées utérines et les obstrue. Les nombreuses hormones et facteurs de croissance produits par ce trophoblaste invasif jouent un rôle essentiel dans ces processus assurant ainsi la qualité de la placentation (**Lansac et Magnin, 2008**).

Ce n'est qu'à partir de 9–10 semaines d'aménorrhée que les villosités placentaires flottent dans le sang maternel, définissant alors une placentation hémochoriale. Ces villosités placentaires sont recouvertes par le trophoblaste villositaire, siège des échanges fœto-maternels et de la synthèse des principales hormones placentaires qui ont alors un rôle endocrine (**Le coq, 2014**) (Figure 01).

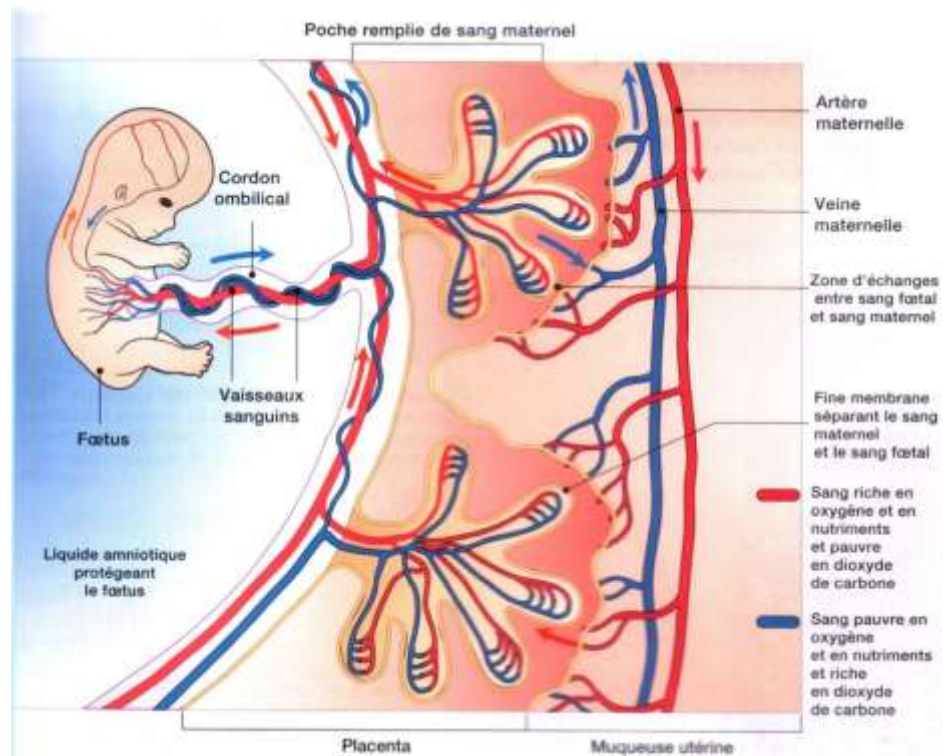
Elles modulent notamment le métabolisme maternel pour l'adapter à la grossesse et favoriser les transferts nutritionnels vers le fœtus.

### **Deuxième trimestre : (semaines 13 à 26)**

À partir du deuxième trimestre de la grossesse, l'hyperinsulinisme maternel et l'hormone de croissance (GH) placentaire stimulent l'invasion trophoblastique. L'apport nutritionnel au fœtus est modulé par la surface d'échange, l'abondance et l'efficacité des transporteurs présents sur le trophoblaste villositaire, le flux sanguin, le métabolisme et la production hormonale du trophoblaste. Les IGFs (insulin-like growth factor) jouent un rôle important dans la régulation de ces fonctions (**St Louis, 2008**) (Figure 01).

### **Troisième trimestre : (semaines 27 à 40)**

Lors de cette dernière étape de la gestation, les organes de fœtus sont complètement autonomes et il est prêt pour sortir du placenta et du ventre de sa mère. L'utérus sera chargé d'exercer la force et la pression nécessaire pour que se produise l'accouchement (**Marieb, 1999**).



**Figure 1 : Echange entre le sang maternel et celui du fœtus (Morel, 2012).**

## **I.2 Modifications physiologiques de l'organisme maternel et variations des paramètres biochimiques au cours de la grossesse normale**

La grossesse se caractérise par de grandes modifications physiologiques. Plus elle avance plus les modifications hormonales prennent de l'importance. Les plus grandes modifications concernent le volume sanguin et le système cardiovasculaire.

Par ailleurs, Ces changements physiologiques peuvent modifier le seuil de certains paramètres du bilan biochimique parmi lesquels on trouve ceux du bilan lipidique, thyroïdien, phosphocalcique, rénal et hépatique (**Maskaoui, 2013**).

La compréhension des changements physiologiques normaux et les valeurs biochimiques induites par la grossesse est essentiel pour comprendre la maladie et définir les troubles métaboliques associés.

Dans cette partie, nous aborderons les modifications qui concernent le système cardiovasculaire, hépatique et rénal sujets de notre travail

### I.2.1 Modifications du système cardiovasculaire

Le cœur pendant la grossesse s'hypertrophie et les cavités de gauche se dilatent. Il reçoit une quantité de sang plus importante en conséquence, et sa capacité de contraction augmente (**Ganzevoortw et al., 2004**).

Les changements hémodynamiques sont caractérisés par une augmentation du débit cardiaque (DC) dû à l'augmentation de la volémie (volume sanguin total), associée à une vasodilatation artérielle et une baisse des résistances vasculaires systémiques (RVS) (**Clark et al., 1989**).

Au total., le DC augmente de 30 % au cours du 1<sup>er</sup> trimestre, avec au maximum de 40 % entre la 24<sup>ème</sup> et la 28<sup>ème</sup> SA. Le DC chute de 10 % à 20 % au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre par baisse du volume d'éjection systolique (VES). Toutes ces modifications circulatoires disparaissent après l'accouchement (**Edward et al., 2005**) (Tableau 01).

La tension artérielle au cours de la grossesse se caractérise par des diminutions de la pression artérielle systolique et de la pression artérielle diastolique (**Hall et al., 2011**).

En effet, l'unité foeto-placentaire crée un shunt artério-veineux avec les effets vasomoteurs des hormones entraînant une augmentation des résistances périphériques, ce qui explique la diminution de la tension artérielle (**Ait idar, 2016**).

La baisse de pression artérielle stimule la sécrétion de vasopressine (**Mendelsohn et al., 2005**).

La PAS et la PAD chutent respectivement de 10 mmHg et 5mmHg dès la 6<sup>ème</sup> SA, pour ne revenir aux valeurs antérieures qu'à la 30<sup>ème</sup> SA. Une hypothèse a montré que la baisse de la PAD est à l'origine de la chute des RVS par « reset » des barorécepteurs vasculaires (**Spaanderman et al., 2001**).

**Tableau 1 : Modifications cardiovasculaires pendant la grossesse (La croix, 2009).**

Variables	Modification pendant la grossesse
Rythme cardiaque	Augmentation
Résistance vasculaire	Diminution
Volume sanguin	Augmentation
Débit cardiaque	Augmentation
Pression artérielle	Diminution

## I.2.2 Modifications rénales et urinaires

### I.2.2.1 Modifications physiologiques

La grossesse normale entraîne des modifications physiologiques de la fonction rénale et des compartiments liquidiens de l'organisme.

Ces modifications résultent de l'augmentation de la longueur des reins (environ 1cm), et de leur poids qui arrive jusqu'à 45g. Même le volume des glomérules et leur surface d'échange s'accroissent. Le fait principal est la dilatation des voies excrétrices : calices, bassinets, uretères. (Ardtan, 1992).

Une augmentation du débit de filtration glomérulaire (DFG) est observée, elle est de 30 à 50 %. Elle débute dès la 6<sup>ème</sup>SA, et est maximale au 2<sup>ème</sup> et au 3<sup>ème</sup> trimestres puis diminue à partir de 36<sup>ème</sup> SA.

L'augmentation du DFG entraîne, de ce fait, une diminution précoce de l'urée, de la créatinine, de l'acide urique dans le sang (Beaufils *et al.*, 2008).

### I.2.2.2 Modifications métaboliques

#### ➤ Urée

L'urée est une molécule qui résulte d'un processus de dégradation des protéines. C'est la forme principale d'élimination des déchets azotés par l'urine. Il représente la combinaison de l'azote des protéines et les molécules produites par le foie (Campbell et Smith, 2006 ; Colas, 2015).

En effet, l'urée se forme à partir d'un  $\text{CO}_2$ , d'un  $\text{NH}_4^+$  et de l'azote provenant d'une aspartate, lequel se transforme en fumarate. Il utilise comme molécule « porteuse » l'ornithine qui est un acide aminé analogue de la lysine mais dont la chaîne latérale comporte un carbone de moins (**Serge, 1998**).

Au cours de la grossesse il y'a une diminution de l'urée sanguine dans des proportions importantes (jusqu'à 30%), les changements dans le volume plasmatique et dans le DFG peuvent expliquer la diminution de son taux (**Tailleux, 2013**).

### ➤ Créatinine

La créatinine est une substance issue de la dégradation de la créatine au niveau des cellules musculaires. Elle n'est finalement qu'un simple déchet organique, qui doit normalement être évacué par voie urinaire après passage par les reins (**Ayoubi et al., 2009**).

Elle est néanmoins très utile en médecine pour évaluer la fonction d'élimination effectuée par les glomérules rénaux. Le DFG est estimé par le calcul de la clairance de la créatinine en fonction du taux de créatinine dans le sang (créatininémie) (**Ayoubi et al., 2009 ; Zabre, 2013**)

Une baisse de la créatinine plasmatique d'environ 10 % au cours de la grossesse normale parallèlement à l'augmentation de la filtration glomérulaire est observée (**Ouedraogo, 2001**).

### ➤ Acide urique

C'est un produit de la dégradation des acides nucléiques (ARN et ADN) et des purines, il est naturellement évacué par la voie urinaire.

L'acide urique est issu de la dégradation des bases puriques en hypoxanthine par l'intermédiaire de l'enzyme ribose-phosphate diphosphokinase synthase (PRPPS). Puis l'hypoxanthine est transformée en xanthine par l'intermédiaire de l'enzyme xanthine oxydoréductase (XOR) puis en acide urique (**El Aissaoui, 2014**).

Le taux de l'acide urique est caractérisé par une diminution importante à la 8<sup>ème</sup> semaine de grossesse, qui va se prolonger jusqu'à 24 semaines en raison de l'augmentation du DFG et de la diminution de la réabsorption tubulaire proximale ou d'une combinaison des deux. Par la suite, il va augmenter jusqu'aux valeurs normale avant la grossesse (**Al hamdani, 2015**).

### ➤ **Protéines totales**

Les protéines sont en quelques sortes les briques essentielles de nos cellules, elles jouent un rôle dans toutes les réactions de l'organisme.

On trouve plus d'une centaine de protéines différentes en circulation dans le sang, l'albumine représente toutefois 60% d'entre elles (**Jean-Louis et Geneviève, 2008**).

Outre un rôle de transport de nombreuses substances (hormones, lipides, etc...), les protéines du sang interviennent dans la coagulation, l'immunité et le maintien de la pression sanguine (**Marshall et Bangert, 2005**).

La grossesse entraîne une baisse de la concentration en protéines sériques au cours des trois premiers mois, puis les taux sont stables à partir du milieu de la gestation. Le taux sérique des protéines diminue ainsi globalement de 10% dû à l'augmentation du volume sanguin. Ces modifications vont être variables selon la sous-classe protéique (**Siby, 2008**).

### ➤ **Protéinurie**

La protéinurie est la présence d'un excès de protéines dans les urines. Une protéinurie inférieure ou égale à 150mg /24 heures est physiologique (**Boureima, 2008**).

La protéinurie est définie comme pathologique lorsque l'excrétion urinaire des protéines est supérieure à 150mg /24 heures. Ce taux peut être un révélateur précoce d'une pathologie rénale. (**Moro, 2010**).

Aux cours de la grossesse l'excrétion urinaire des protéines augmente, à cause d'une augmentation accrue du débit de filtration glomérulaire et de la perméabilité de la membrane basale glomérulaire (GBM) (**Ouedraogo, 2001**).

L'excrétion protéique totale est considérée comme anormale chez les femmes enceintes lorsqu'elle dépasse 300 mg / 24 heures (**Dubucquoi et al., 2005**).

### I.2.3 Modifications hépatiques

#### I.2.3.1 Modifications physiologiques

Durant la grossesse, la taille du foie, des voies biliaires et le débit sanguin hépatique ne sont pas modifiée. À terme, le foie est rarement palpable chez une femme enceinte normale.

L'érythrose palmaire est physiologique pendant la grossesse et ne signe pas une atteinte hépatique. Toutefois, la vidange de la vésicule biliaire est ralentie. Cela, associé à l'augmentation en cholestérol de la bile, favorise la formation de calculs vésiculaires qui peuvent être responsables des coliques hépatiques pendant la grossesse. Ils disparaissent spontanément dans l'année qui suit l'accouchement chez la majorité des patientes (**Bacq, 2001**).

#### I.2.3.2 Modifications métaboliques

##### ➤ **Transaminases**

Les transaminases sont des enzymes qui permettent le transfert du groupement aminé d'un acide aminé sur un acide acétonique. L'acide aminé est alors transformé en acide acétonique correspondant et l'acide acétonique en acide aminé. Les deux principales réactions de la transamination sont catalysées par :

La transaminase glutamo oxaloacétique (TGO) ou encore appelée aspartate amino transférase (ASAT), et la transaminase glutamo-pyruvique (TGP) ou alanine amino transférase (ALAT) (**Valdiguié, 2000**).

- **Transaminase glutamo oxaloacétique ou L aspartate 2 oxoglutarate amino transférase) :** La TGO catalyse la réaction suivante :

Acide glutamique + Acide oxaloacétique  $\xrightarrow{\text{TGO}}$  Acide  $\alpha$  céto glutarique + Acide aspartique.

La TGO est essentiellement présente dans le cœur, mais on la trouve aussi dans le foie, le rein et les muscles (**Valdiguié, 2000**).

- **Transaminase glutamo-pyruvique ou alanine amino transférase :**

La TGP catalyse la réaction suivante :



Acide glutamique + acide pyruvique  $\xrightarrow{\text{TGP}}$  acide  $\alpha$  cétooglutarique + alanine (**Valdigué, 2000**).

La TGP est essentiellement présente dans le foie mais on la trouve aussi dans le cœur et le rein (**Valdigué P, 2000**).

L'activité des transaminases reste habituellement dans les limites des valeurs normales établies en dehors de la grossesse. Une élévation de cette activité chez une femme enceinte doit donc être considérée comme pathologique. (**Chang *et al.*, 2002 ; Maskaoui, 2013**).

Les autres marqueurs de la fonction hépatique sont généralement réduits ou faibles pendant la grossesse en raison de l'expansion du liquide extracellulaire. Ainsi, le sérum albumine, et la bilirubine totale sont faibles par rapport à l'état non gravidique. La seule exception est la phosphatase alcaline sérique (PAL) qui est élevée en raison de PAL d'origine placentaire (**Palotet *al.*, 2005 ; Kingham, 2006**).

Des anomalies modérées du métabolisme des acides biliaires ont également été décrites. Cependant, la concentration sérique des acides biliaires totaux, mesurée à jeun, n'est pas modifiée de manière significative durant la grossesse (**Maskaoui, 2013**).



## *Chapitre II*

# *Hypertension artérielle pendant la grossesse et troubles métaboliques associés*

## II.1 Hypertension artérielle pendant la grossesse

Les complications de la grossesse sont des affections et des états pathologiques provoqués par la grossesse et/ou par des maladies qui existaient avant la grossesse exacerbée par celle-ci (**Nielsen, 2010**).

Parmi les complications majeures, l'hypertension artérielle et la pré-éclampsie qui sont à surveiller étroitement car elles entraînent un risque vital pour la mère comme pour l'enfant. (**Tran, 2016**)

### II.1.1 Définitions et généralités :

D'après (**Svahn, 2014**). Le flux sanguin coule dans les artères à une pression précise. La tension artérielle est la force exercée par le sang sur la paroi des artères au cours de la circulation sanguine (Figure 02). Cette pression est divisée en 02 :

→ Pression artérielle systolique (PAS), est la pression maximale au moment de la contraction de cœur. Ce dernier se contracte, il se vide et éjecte le sang dans les artères.

→ Pression artérielle diastolique (PAD), la pression est minimale lors du relâchement du cœur. Ce dernier se remplit et n'éjecte plus le sang dans la circulation.

La pression artérielle normale de l'adulte est définie comme une pression systolique égale ou inférieure à 120 millimètres de mercure (mmHg) et une pression diastolique inférieure ou égale à 80 mmHg (**Ouologuem, 2005**).

L'hypertension artérielle est une augmentation pathologique de la tension artérielle.

L'HTA survenant au cours de la grossesse constitue une cause majeure de mortalité maternelle et fœtale à travers le monde. Environ 10% des grossesses compliquent par une HTA (**Lana, 2004**).

Elle est caractérisée, comme l'HTA non gravidique, par une pression artérielle élevée (pression systolique  $\geq 140$  mm-Hg et une pression diastolique  $\geq 90$  mm Hg), après deux mesures consécutives séparées de quatre heures, au repos et en décubitus latéral gauche ou en position assise (**Boukhchahch, 2009**)

Rappelons que, pour une grossesse normale, la pression artérielle diminue d'environ 20 à 30% de 7 semaines d'aménorrhées jusqu'aux environs de 24 à 28 SA. Cette diminution qui est dû à la baisse des résistances périphériques (**James et al., 2004**)

Cependant, en cas d'une HTA il y a une augmentation des résistances périphériques totales, en rapport avec une vasoconstriction et un épaissement de la paroi artériolaire à l'origine de cette élévation de la pression artérielle systémique (**Svahn, 2014**) (figure 02).



**Figure 2 : Différence entre la pression artérielle normale et l’hypertension artérielle.**

### II.1.2 Types d’hypertension pendant la grossesse

La classification de l’HTA de grossesse est faite selon deux critères qui sont la date d’apparition de l’HTA et la présence ou non de protéinurie.

#### II.1.2.1 Hypertension chronique

L’HTA chronique survient avant 20 semaines d’aménorrhée, elle touche environ 1-5% des femmes enceintes, avec une fréquence plus élevée chez les femmes obèses, les femmes âgées et les femmes noires (Ahenkorah, 2009).

L’HTA chronique est antérieure à la grossesse, elle persiste après 12 semaines de post-partum (après l’accouchement) et elle n’est pas associée à une protéinurie (une protéinurie se définit comme l’excrétion urinaire de 300 mg de protéines en 24 h) (Tableau 02). Il s’agit d’une situation à faible risque maternel et fœtal (Bendrelle, 2014).

#### II.1.2.2 Hypertension artérielle gravidique (HTAG)

C’est une hypertension induite par la grossesse, qui apparaît pour la première fois après 20 semaines d’aménorrhée, sans protéinurie (Tableau 02) (Dahbi, 2014).

Après 10 jours de post partum (après l’accouchement) il y a un retour de la pression artérielle normale. Elle est habituellement asymptomatique, et est donc découverte lors d’un examen systématique (Bendrelle, 2014).

Elle touche 6 à 17 % des nullipares (femmes n’ayant jamais accouché) et 2 à 5 % des multipares (femmes ayant accouché au moins une fois) (Bendrelle, 2014).

### II.1.2.3 Hypertension artérielle pré-éclampsie

La pré-éclampsie est une pathologie qui touche 5% des grossesses et qui est caractérisée par une hypertension artérielle se produit après 20 semaines d'aménorrhée et est associée à une protéinurie > 0.3 g/24 h (Tableau 02) (**Lana et al., 2004 ; Charlotte, 2016**).

Selon la Society of Obstétrique Médecine d'Australie et de Nouvelle-Zélande, la pré-éclampsie groupe plusieurs critères comme :

- Des œdèmes d'apparition ou d'aggravation brutale
- Une uricémie supérieure à 350 umol/L
- Bilan hépatique anormale
- Une chute des plaquettes sous les 150 000 par mnr
- Un retard de croissance in utéro (**Fontaine, 2009**).

### II.1.2.4 Pré-éclampsie surajoutée

Elle se définit par l'apparition secondaire d'une protéinurie supérieure à 300 mg/24 heures chez une femme atteinte d'une HTA chronique, usuellement durant le troisième trimestre de grossesse (Tableau 02). (**Bendrelle, 2014**).

**Tableau 2 : Types d'hypertension artérielle pendant la grossesse.**

Hypertension artérielle avant la grossesse (20 semaines)	Pas de protéinurie	Protéinurie (>300mg/24h ou 2+)
<b>Non</b>	Hypertension artérielle gravidique	Prééclampsie
<b>Oui</b>	Hypertension artérielle chronique	Hypertension artérielle chronique avec prééclampsie surajoutée

### II.1.3 Incidence

Les maladies hypertensives gravidiques (MHG) représentent un problème de santé publique important car elles sont observées chez 10 à 15 % de l'ensemble des grossesses à travers le monde. Elles sont la cause de 20 à 33 % de l'ensemble des décès maternels (**Maïga, 2008**).

## **II.1.4 Facteurs de risque d'HTA**

L'hypertension artérielle est souvent d'origine ou de mécanismes précis inconnus. En revanche, un certain nombre de facteurs et de conditions peuvent être associés à l'HTA survenant au cours de la grossesse (**Camille, 2014**).

### **II.1.4.1 Age maternel**

L'âge est l'un des principaux facteurs de risque d'hypertension induite par la grossesse. Elle se présente généralement pour les femmes de moins de 20 ans et de plus de 35 ans. Il a été suggéré que les femmes de plus de 35 ans souffrent de maladies vasculaires chroniques plus fréquentes, ce qui facilite l'émergence de la pré-éclampsie (**Leal Almendárez et al., 2015**).

### **II.1.4.2 Origine ethnique**

La plupart des études ont montré que les femmes noires représentent un grand risque d'hypertension avec un pourcentage supérieur à 5% par rapport à la race blanche (**Gutierrez Cuadros, 2017**).

### **II.1.4.3 Obésité**

L'obésité est définie par l'indice de masse corporelle (IMC = poids/taille<sup>2</sup>). Un IMC compris entre 26 et 29 traduit un surpoids, un IMC supérieur à 30 correspond à une obésité et un IMC supérieur à 39 traduit une obésité morbide (**Toul, 2011**).

L'obésité, est toujours associée à l'hypertension artérielle, car elle provoque une augmentation du débit cardiaque et une expansion excessive du volume sanguin, qui sont importants pour répondre aux besoins métaboliques de l'organisme (**Aguilar Oroche, 2016**).

### **II.1.4.4 Maladies rénales chroniques (néphropathies)**

L'existence d'une insuffisance rénale, peut provoquer l'hypertension artérielle chez la femme enceinte et peut contribuer à l'apparition d'une pré-éclampsie (**Pillajo Siranaula et al., 2014**).

### **II.1.4.5 Antécédents familiaux**

Le risque de l'HTA est 4 à 5 fois plus élevé chez les filles et les sœurs des femmes qui ont eu cette complication pendant leur grossesse (**De La Cruz Rocío Pamela, 2013**).

### **II.1.4.6 Grossesse multiple**

Le risque de l'HTA est 6 fois plus élevé en cas de grossesses multiples. La distension excessive du myomètre diminue la perfusion placentaire et produit une hypoxie trophoblastique, en favorisant l'apparition de l'HTA (pré-éclampsie) (**Rosario flores delcarpio, 2015**).

#### **II.1.4.7 Hyperhomocystéinémie**

Dans une grossesse normale, le taux plasmatique d'homocystéine diminue. Des concentrations élevées d'homocystéine sérique maternelle ont été associées à l'HTA notamment, chez les femmes pré-éclamptique (**Shahbazian et al., 2016**).

Il est supposé que l'hyperhomocystéinémie pourrait causer l'endommagement de l'endothélium vasculaire du placenta en favorisant le stress oxydatif, et aussi elle augmente les réponses contractiles et la production de vasoconstricteurs (**Ferdausi et al., 2013**).

#### **II.1.4.8 Niveau socio-économique**

Le risque de pré-éclampsie semble être plus élevé chez les femmes ayant un faible niveau d'éducation, des conditions de travail difficiles et un manque d'activité physique (**Higgins et al., 2002**).

#### **II.1.4.9 Facteurs nutritionnels**

Les facteurs nutritionnels (le régime, le type d'alimentation, ...) avant et pendant le premier trimestre de la grossesse, jouent un rôle important dans la survenue de la PE.

L'impact de ces facteurs peut s'expliquer indirectement par l'effet du diabète et de l'obésité (**Meltzer et al., 2011**).

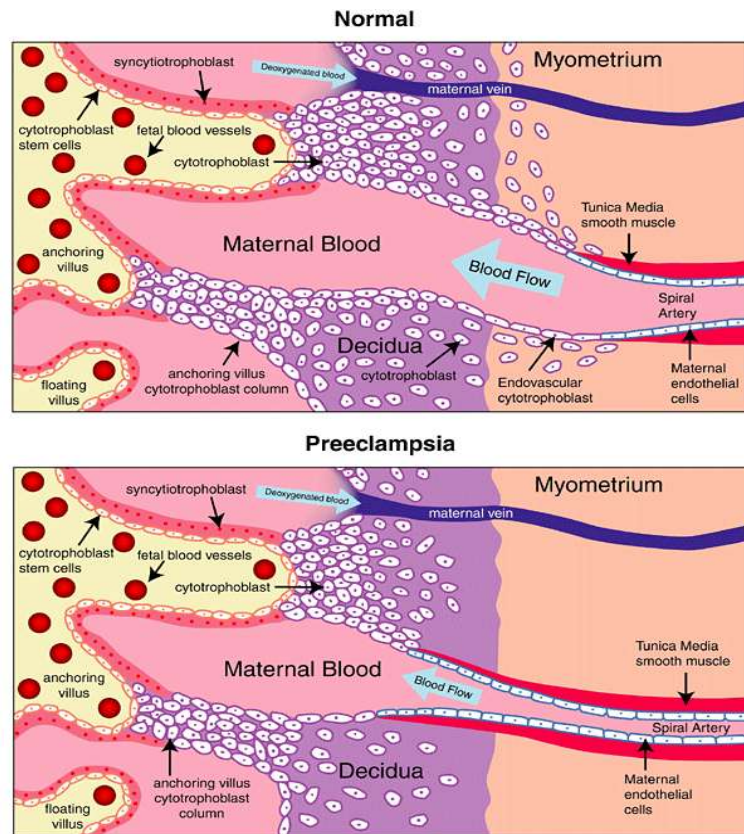
#### **II.1.4.10 Facteurs environnementaux**

Le stress physique et psychologique a été aussi associé à la survenue de la pré-éclampsie (**Klonoff et al., 1996**).

### **II.1.5 Physiopathologie de l'HTA pendant la grossesse**

#### **II.1.5.1 Mauvaise plantation du placenta**

La placentation anormale est parmi les causes de l'hypertension artérielle. Il s'agit d'un trouble d'invasion du trophoblaste dans les artères spiralées utérines, provoquant l'endommagement de ces vaisseaux par le remplacement de couches endothéliales (Figure 03). Le système artériolaire devient faiblement résistant avec l'augmentation de flux sanguin au fœtus à cause de la restriction des artères spiralées utérines (**Granger et al., 2001 ; Prud'homme, 2015**).



**Figure 3 : Différence entre le placenta normal et le placenta en cas de pré-éclampsie.**

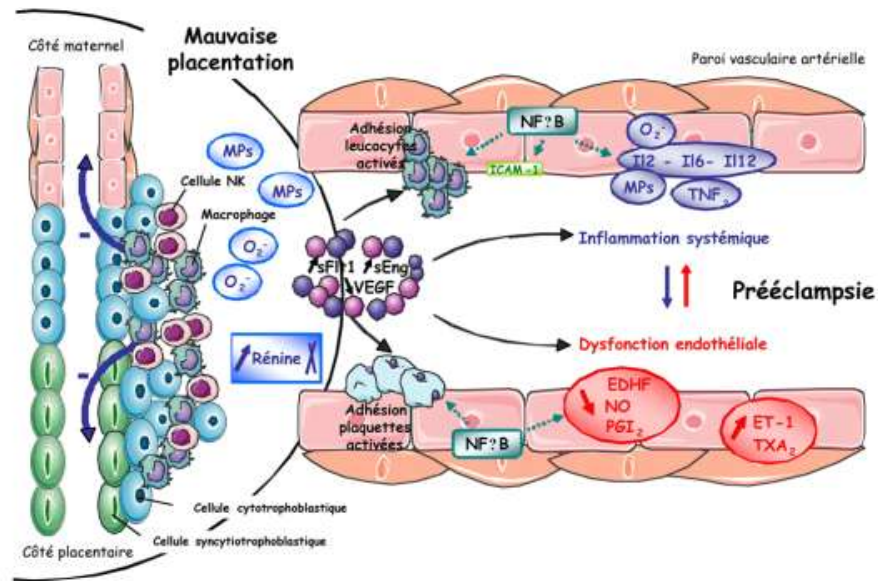
### II.1.5.2 Dysfonction endothéliale

Il y a aussi un autre problème qui est à l'origine de l'HTA pendant la grossesse, c'est la dysfonction endothéliale placentaire soit liée à une surcharge de la concentration de sFLT1, le récepteur soluble antagoniste du VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire), ou de l'endogline soluble (protéines circulantes placentaires inhibant l'angiogenèse et la vasodilatation artériolaire) (Denoelle, 2012).

### II.1.5.3 Stress oxydatif

Lors de l'implantation de la caduque et du trophoblaste, des radicaux libres sont formés à partir des cytokines pro inflammatoire de type 1. Ce qui résulte une réduction significative de l'activité des protéines anti oxydantes (eNOS gène, TGF-  $\beta$ ), ces derniers perdent le contrôle sur l'oxydation des lipides, qui est accrue, donc la diminution de capacité tampon des antioxydants (Figure 04). Les monocytes et les neutrophiles sont actives par les radicaux libres qui vont produire les cytokines pro inflammatoires, comme le TNF-  $\alpha$ , l'IL-6, des facteurs anti angiogéniques et des microparticules (Allouda-Heraoua, 2014).





**Figure 4 : Effet d'une mauvaise placentation (à gauche) sur la vascularisation maternelle (à droite).**

### II.1.6 Complications fœtales et maternelles liées à l'HTA

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

#### A. Pour le fœtus

- ✓ Hypotrophie fœtale et retard de croissance intra-utérine (RCIU)
- ✓ Prématurité
- ✓ La mort fœtale in utero (MIU)
- ✓ L'avortement

#### B. Pour la mère

Plusieurs complications peuvent survenir, parmi elles nous citerons la possibilité de :

- ✓ Eclampsie
- ✓ Syndrome de HELLP
- ✓ Insuffisance rénale aigüe
- ✓ Hématome sous capsulaire du foie, rupture hépatique

### II.1.7 Traitement et prévention

Les antihypertenseurs sont des traitements médicaux adjuvant très efficaces, parmi lesquelles nous citerons : les antihypertenseurs centraux (**Daouda Diallo, 2008**), les inhibiteurs calciques (**Gérard Minani, 2011**), les anti convulsivants (**Goita, 2008**), Le sulfate de magnésium (**Maïga, 2008**).

Néanmoins, ces traitements sont d'intérêt limite, car un traitement antihypertenseur trop énergique est néfaste pour le fœtus. En effet, il réduit la perfusion utéro placentaire et peut aggraver ou être à l'origine d'une souffrance fœtale (**Gérard Minani, 2011**).

De ce fait, pour limiter l'apparition de l'HTA, la prévention reste la solution de choix. Elle doit être réalisée à deux niveaux : (**Eduardo Javier, 2013**)

- **Evaluation pré-grossesse** : l'état nutritionnel de la femme enceinte doit être évalué avant la grossesse. De même, l'évaluation des facteurs de risque est d'une importance majeure, permettant de prendre des mesures pour les réduire.

- **Surveillance prénatale** : consiste à établir un plan de contrôle précoce, systématique et périodique de la pression artérielle et du rythme cardiaque, appuyées par des tests de laboratoire.

### II.2 Troubles métaboliques associées à l' HTA

L'HTA est un problème obstétrique commun qui peut causer des perturbations métaboliques néfastes chez la mère.

#### II.2.1 Perturbations des paramètres du bilan rénal

Durant une grossesse normale, le débit sanguin rénal augmente, entraînant une augmentation du taux de filtration glomérulaire, qui se traduit par une réduction des concentrations sériques d'urée et de la créatinine. Mais chez les femmes hypertendues, les taux sériques peuvent s'élever à cause d'une dysfonction rénale, une réduction du taux de la filtration glomérulaire et l'augmentation de la réabsorption (**Sapna et al., 2016 ; Vyakaranam et al., 2015**).

La détermination de l'acide urique fait partie du bilan chez les femmes présentant une pré-éclampsie afin de surveiller la gravité de la maladie (**Singh et al., 2014**).

L'hyperuricémie chez les femmes enceintes hypertendues résulte principalement d'une baisse de l'excrétion rénale par la diminution de la filtration glomérulaire (**Kang et al., 2003**). Il y a aussi probablement une production excessive d'acide urique par le placenta ischémique (**Mazzali et al., 2002**). Souvent, l'élévation de l'uricémie précède le développement de l'hypertension et de la protéinurie (**Mazzali et Hughes, 2001 ; Sekli-Belaidi, 2011**).

Par ailleurs, chez les femmes hypertendues il y'a une augmentation de taux des protéines totales, en effet, la pré-éclampsie est associée à une augmentation de la perméabilité capillaire secondaire à une lésion endothéliale (**Sekli-Belaidi, 2011**).

Le dosage de la protéinurie, quand a-t-elle, permet de distinguer entre les grossesses avec pré-éclampsie et celles avec hypertension gestationnelle, ce qui ouvre la voie à un suivi et une prise en charge futurs (**National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, 2011**).

La pré éclampsie cause une perfusion rénale réduite et une lésion de la membrane basale glomérulaire entraînant la fuite de protéines dans les urines (**Sapna et al., 2014**). En conséquence, une ischémie utéro placentaire observée au cours de la toxémie gravidique (**Ouedraogo, 2001**).

### **II.2.2 Perturbations des paramètres du bilan hépatique**

L'HTA (pré-éclampsie) peut provoquer une dysfonction hépatique. La destruction des cellule hépatique à la périphérie du lobule hépatique ou bien leur lésion est probablement la cause de l'augmentation du taux des enzymes hépatiques alanine aminotransférase et aspartate aminotransférase (**Munazza et al., 2011**).

Les phosphatases alcalines peuvent s'élever jusqu'à dix fois la norme, alors que la concentration de bilirubine a été significativement augmentées dans la pré éclampsie (**Restellini et al., 2013**).

Les anomalies biologiques hépatiques chez les femmes hypertendues se normalisent habituellement dans les deux semaines suivant l'accouchement (**Joshi et al., 2010**).



## *Chapitre III*

# *Hyperhomocystéinémie et hypertension artérielle pendant la grossesse*

## III.1 Homocystéine

### III.1.1 Définition

C'est un acide aminé soufré formé au niveau intracellulaire à partir de la méthionine apportée par l'alimentation. L'Hcy n'est pas codée génétiquement. Elle est synthétisée par toutes les cellules de l'organisme. Le foie et les reins sont les deux organes où l'Hcy est principalement catabolisée, ceci se fait à travers l'une des deux voies : la voie de la reméthylation et la voie de la trans-sulfuration (**Peyrin-biroulet, 2008**).

70 % de l'homocystéine circule sous une forme liée aux protéines par des ponts disulfures dans le plasma. L'homocystéine dite "libre" (30%) est essentiellement représentée par les disulfures mixtes homocystéines cystéine (**Laraqui, 2006**).

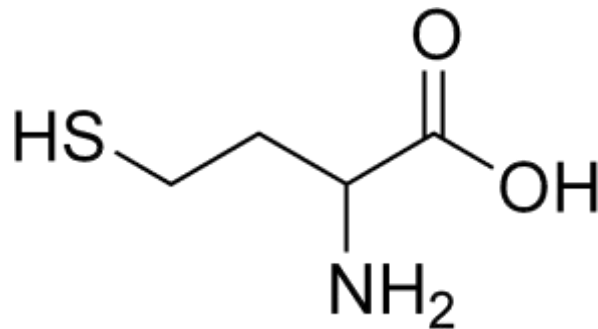


Figure 5 : Structure chimique d'homocystéine (Janin, 2014).

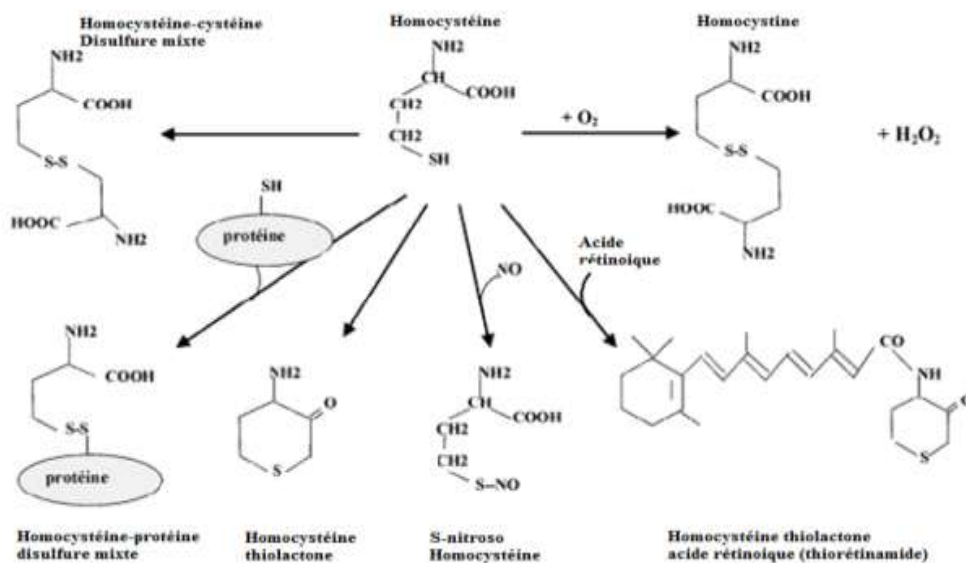


Figure 6 : Différentes formes d'hcyp présent dans le plasma (Houchar, 2012).

## III.2 Métabolisme de l'homocystéine

### III.2.1 Voie de reméthylation

La reméthylation de l'homocystéine pour former la méthionine se fait selon deux réactions enzymatiques distinctes. La principale réaction fait intervenir deux enzymes : la 5,10-méthylène tétra-hydrofolate réductase réductase (MTHFR), et la Méthionine Synthase (MTR) (ou MS). La méthylcobalamine (MeCbl) étant le cofacteur pour l'enzyme MTR (**Oltean et Banerjee, 2003**).

Cette réaction va intégrer le cycle des folates, qui implique le 5-méthyl-tétrahydrofolate (méthyl-THF) fonctionnant comme un donneur de méthyles pour la cobalamine permettant la formation du méthylcobalamine ; d'où la synergie d'action entre la vitamine B9 et la vitamine B12 (**Akchiche, 2009**).

La deuxième réaction fait intervenir une enzyme hépatique, la bêtaïne-homocystéine méthyltransférase (BHMT), la bêtaïne étant la molécule donneuse de groupement méthyle (**Akchiche, 2009**).

### III.2.2 Voie de transsulfuration

Il n'existe qu'une seule voie de catabolisme de l'homocystéine chez les mammifères, c'est celle de la transsulfuration qui est amorcée de manière irréversible par la Cystathionine  $\beta$ synthase (CBS, EC 4.2.1.22), une enzyme cytosolique, PLP-dépendante (Phosphate de pyridoxal., dérivé de la vitamine B6). Cette enzyme catalyse des réactions de  $\beta$ -remplacement entre la L-sérine, la L-cystéine, des cystéines-thioéthers, ou d'autres  $\alpha$ -L-acides aminés  $\beta$ -substitués, ainsi qu'une variété de mercaptans. Biologiquement, la CBS est principalement impliquée dans les réactions de condensation de sérine sur l'homocystéine (**Miller et al., 1998**).

## III.3 Régulation du métabolisme de l'Hcy

En cas d'apport protéique excessif, la voie de la transsulfuration est favorisée par rétrocontrôle positif de la Cystathionine BêtaSynthase (CBS) et rétro-contrôle négatif de la 5, 10-MéthylèneTétraHydroFolate Réductase (MTHFR), le régulateur allostérique étant la SAM. A l'inverse, en cas de déficit protéique, la voie de la reméthylation est favorisée et l'Hcy est recyclée afin de maintenir un pool cellulaire suffisant de méthionine (**Demuth et al., 2000**).

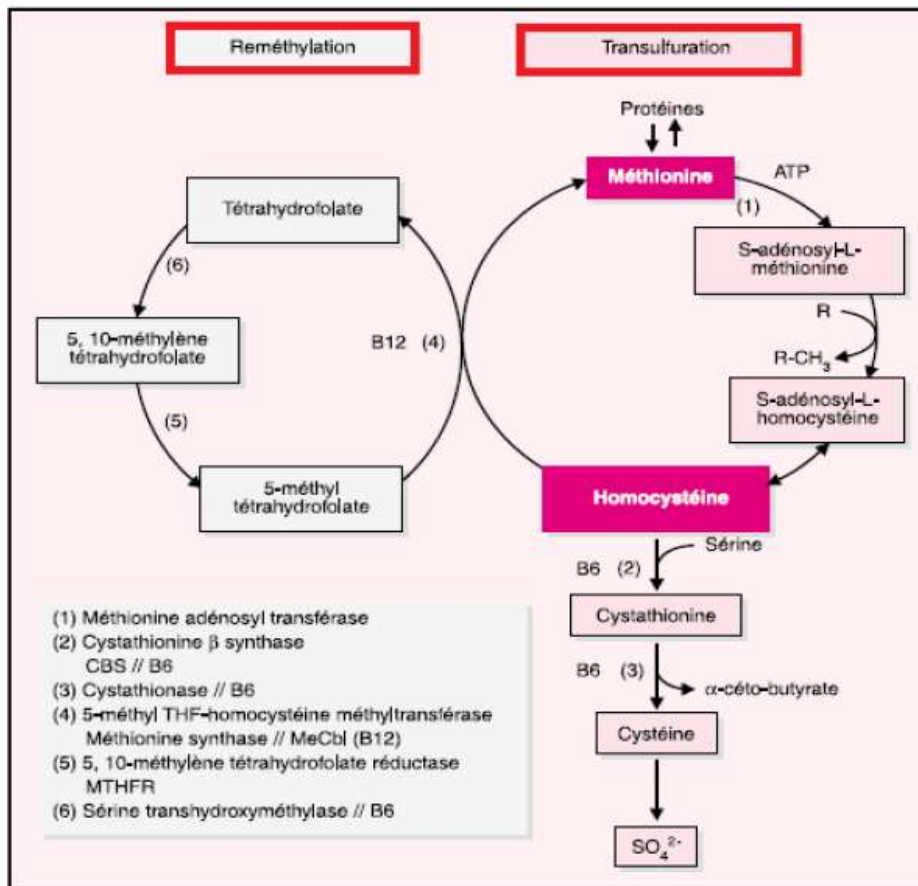


Figure 7 : Métabolisme de l'homocystéine (Demuth *et al.*, 2000).

### III.4 Déterminants de l'homocystéine

Les concentrations plasmatiques de l'Hcy dépendent des facteurs environnementaux, nutritionnels et génétiques.

#### III.4.1 Déterminants génétiques

Les polymorphismes génétiques des enzymes clés intégrées dans le métabolisme de l'Hcy, notamment la méthylènetétrahydrofolate réductase, la méthionine synthase (MS) et la cystathionine-  $\beta$ -synthase (CBS) peuvent affecter le statut en Hcy et conditionnent les besoins nutritionnels relatifs de la population concernée en vitamines du groupe B (Bottiglieri, 2005). Soixante-dix déterminants génétiques ont été identifiés (Sharma *et al.*, 2006 ; Kullo *et al.*, 2006). Il s'agit principalement de deux mutations 677C/T et 1298A/T au niveau du gène codant pour la MTHFR (Weisberg *et al.*, 1998), la mutation du gène codant pour la CBS et dont la forme homozygote conduit à un cas d'HHcy sévère (Vesin *et al.*, 2007), et la mutation 2756A/G du gène MTR qui code pour la méthionine synthase (Chango *et al.*, 1999).

### III.4.2 Déterminants environnementaux

Les principaux facteurs environnementaux qui contribuent à une hyperhomocystéinémie modérée, incluent l'âge, le sexe, certains médicaments et différentes conditions pathologiques.

En effet, l'homocystéinémie augmente avec l'âge et chez les hommes comparativement aux femmes après l'âge de 10 ans. L'explication de cette augmentation est la différence dans la masse musculaire et les hormones sexuelles. L'Hcy continue à augmenter tout long de la vie et peut être liée au déclin de la fonction rénale et au statut en vitamines B chez les personnes âgées (Norlund *et al.*, 1998).

De plus, il y a des conditions physiopathologiques en relation avec l'hyperhomocystéinémie, telles qu'un dysfonctionnement hépatique, une insuffisance rénale ou une hypothyroïdie (Bostom *et al.*, 1997 ; Guillard *et al.* 2003).

D'autre part, la prise de certains médicaments comme la carbamazépine, la théophylline et les cyclosporines interfèrent avec l'absorption des vitamines B9, B6 et B12, et provoquent une augmentation modérée de l'homocystéine (Kothekar, 2007).

### III.4.3 Déterminants nutritionnels

Le taux de l'Hcy peut être accru suite à un déficit d'apports d'éléments nutritionnels qui sont nécessaire pour son métabolisme. Les carences vitaminiques les plus couramment cités sont celles des folates (B9), de la cobalamine (B12), de la vitamine B6, de la choline et moins souvent de la vitamine B2.

En effet, diverses études observées ont confirmé l'existence de cette relation inverse entre les apports en vitamines du complexe B et l'homocystéinémie (Stea *et al.*, 2008 ; Sachadyn *et al.*, 2008).

L'accumulation de l'Hcy peut être due à :

- ✓ Une interruption de la voie de transsulfuration par une déficience en coenzymes dérivés du phosphate de pyridoxal.
- ✓ Une réduction de la voie de reméthylation par une carence en folates qui sont les donneurs de méthyles dans la réaction de conversion de l'Hcy en méthionine (De Bree *et al.*,



2001), ou encore par la carence en cobalamine qui est le cofacteur de la réaction (**Herrmann et al., 2003**).

### III.5 Homocystéine et grossesse

La concentration physiologique de l'homocystéine diminue aux cours d'une grossesse normal (**Hague, 2003**). La valeur de l'Hcy diminue progressivement au début et au deuxième trimestre, et atteignent un creux en fin de grossesse (**Kazi et al., 2009**)

Cette diminution est expliquée par le phénomène d'hémodilution ou bien par l'augmentation de la méthylation de l'Hcy qui est importante pour la synthèse des bases puriques et pyrimidiques et aussi pour la méthylation de l'ADN indispensables pour le développement du fœtus (**Andresson et al., 1992**).

### III.6 Hyperhomocystéinémie et HTA

L'homocystéine et l'hyperhomocystéinémie sont des concepts relativement nouveaux en obstétrique et en gynécologie (**Shilpa et al., 2016**). Le taux plasmatique élevé d'homocystéine est considéré comme un facteur de risque important pour diverses maladies vasculaires. Il semble être associé à plusieurs complications survenant au cours de la grossesse telles que, les fausses couches à répétition, l'hématome rétro-placentaire, les accidents thromboemboliques et à l'HTA, notamment la pré-éclampsie, qui est sujets de notre travail (**Chandler et al., 2009**).

L'hyperhomocystéinémie, un facteur de risque vasculaire important, elle a été incriminée comme l'un des facteurs de risque prédisposant à l'hypertension induite par la grossesse (**Ghike et al., 2011 ; Mukhopadhyay et al., 2014**). En effet, il a été observé que les taux d'homocystéine sérique étaient significativement élevés chez les patients présentant cette complication (**Mukhopadhyay et al., 2014**).

En fait, l'hyperhomocystéinémie affecte la grossesse et l'implantation placentaire est par conséquent l'inhibition des fonctions trophoblastiques et la mort cellulaire (**Cheng et al., 2009**).

Le mécanisme pouvant expliquer l'effet de l'augmentation de l'homocystéine est l'altération des vaisseaux et le dysfonctionnement endothélial.

En effet, l'action se situe au niveau de la paroi des vaisseaux avec une altération de l'endothélium, des lésions sont observés aux niveaux des cellules endothéliales, ces derniers sont vacuolisés et tendent à desquamer, exposant ainsi le tissu sous- endothéliale (**Woo et al., 1998**).

Les lésions pourraient résulter d'un effet direct de l'Hcy. En effet, l'auto oxydation des résidus thiols de la molécule d'Hcy libère des ions peroxydes (radicaux libres), qui sont capable d'altérer la structure et le métabolisme cellulaire. Ces effets délétères liés aux radicaux libres s'exercent sur les cellules endothéliales des vaisseaux (**Domagala et al., 1998**).

Par ailleurs, l'augmentation du taux d'oxydation des amino thiols dans le plasma, va inhiber l'oxyde nitrique synthase endothéliale (**Mukhopadhyay et al., 2017**). Les enzymes antioxydants sont également inhibés par l'homocystéine ce qui cause une augmentation des radicaux libres dans les systèmes vasculaires, qui réagissent avec l'oxyde nitrique pour former des peroxnitrites. Cela abolit la bioactivité de l'oxyde nitrique et contribue à la dysfonction endothéliale (**weissb et al., 2016**).

*Partie*

*Expérimentale*



*Sujets, Matériels et  
Méthodes*

## I. Sujets, matériels et méthodes

### I.1 Populations d'étude

C'est une étude cas-témoins, comportant deux populations de femmes enceintes, une malade et l'autre témoin. Elle a été réalisée au niveau de la maternité d'Ouargla, pour une période qui s'étend du 15 février 2018 au 3 mai 2018.

#### **Population malade**

La population malade regroupe 30 femmes âgées de 23 à 46 ans. Elles sont recrutées au niveau du service « grossesse à haut risque » (GHR).

- **Critères d'inclusion**
  - Femmes enceintes portant une complication de grossesse : HTA (gravidique et pré éclampsie)
  - Femmes HTA avec ou sans insuffisance rénale.
- **Critères d'exclusion**
  - Femmes avec HTA chroniques.
  - Femmes présentant d'autre complication : diabète gestationnel, anémie gestationnelle...
  - Femmes ayant une thrombose veineuse.

#### **Population témoin**

La population témoins regroupe 30 femmes, âgées de 18 à 43 ans. Elles sont recrutées au niveau de la polyclinique de Mkhadma- Ouargla.

- **Critères d'inclusion**
  - Femmes enceintes en bonne santé.
  - Femmes de même catégorie d'âge et de même niveau socioéconomique que les femmes malades.
- **Critères d'exclusion**
  - Femmes avec des complications de grossesse
  - Femmes ayant des pathologies.

- Femmes ayant des antécédents familiaux ou personnels des complications de grossesse.

Toutes les femmes ont été informées du but de l'étude, et leurs consentements sont obtenus préalablement. Un questionnaire a été rempli afin d'enregistrer toutes les informations nécessaires à notre étude (**Annexe10**). Par ailleurs, une consultation des dossiers médicaux des patientes a été effectuée.

## **I.2 Prélèvements sanguins**

Les prélèvements sanguins ont été réalisés le matin à jeun au niveau des veines du pli du coude. Le sang a été recueilli dans deux types de tubes :

✓ Hépariné (contenant l'anticoagulant heparinate de lithium) pour les dosages des paramètres biochimiques du bilan hépatique et du bilan rénal après centrifugation à 4500tours/min.

✓ L'autre contenant l'anticoagulant EDTA pour le dosage de l'homocystéine. Ce dernier est placé directement dans la glace, puis il est centrifugé à 4500 tours/min. Le plasma est récupéré et conservé à -20 °C jusqu'à l'analyse.

## **I.3 Dosage**

### **➤ Dosage de créatinine : (KIT BIOMAGREB)**

Le plasma est recueilli après une centrifugation à 4500 tours/min. Ce dosage est fait par l'analyseur « Diatron pictus 200 ». Les résultats sont exprimés par mg/l, les valeurs de références sont de 5-12 mg/l. Pour les femmes enceintes ils sont de 5- 10.8 mg/l.

### **- Principe**

Le principe général consiste à mesurer, à 505 nm, l'intensité de la coloration du complexe rouge orangé formé par la créatinine et l'acide picrique en milieu alcalin. La vitesse de formation de la coloration étant proportionnelle à la concentration en créatinine dans l'échantillon (**Delatour V et al., 2008**).

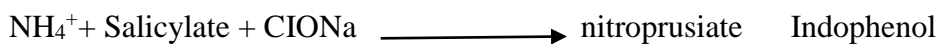
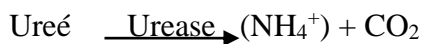
➤ **Dosage de l'urée : (KIT SPINREACT)**

Le plasma est obtenu après une centrifugation à 4500 tours/min et dosé par la technique automatisée par « Diatron pictus 200 ». Les résultats sont exprimés par g/l, et les valeurs de référence sont 0.1-0.45g/l, pour les femmes enceintes les valeurs sont <0,31 g/l.

- **Principe**

L'urease catalyse l'hémolyse de l'urée, présente dans l'échantillon, en ammoniac (NH<sub>3</sub>) et en anhydride carbonique (CO<sub>2</sub>).

Les ions ammonie réagissent avec salicylate et hypochlorite (ClO<sub>2</sub>Na), en présence du catalyseur nitroprussiate, pour former indophénol vert :



L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration d'urée en le test à diminution de la concentration d'urée dans l'échantillon testé (**Valdiguè, 2000**).

➤ **Dosage de protéines totales : (KIT SPINRECT)**

Pour déterminer la concentration des protéines totales sériques, un prélèvement de sang a été réalisé le matin à jeun dans un tube héparine, le sang a été centrifugé à 4500 tours/min. Le plasma a été récupéré et dosé sur l'analyseur « Diatron pictus 200 », les résultats sont exprimés par g/l, les valeurs de référence sont 50-70 g/l. Pour les femmes enceintes ils sont de 50-63 g/l.

- **Principe**

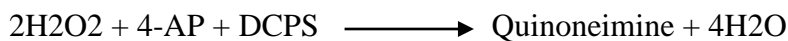
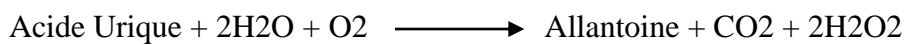
Les protéines totales sont dosées sur le sérum par la méthode colorimétrique de biuret. Les protéines forment avec les ions cuivriques. En milieu alcalin. Un complexe coloré dans l'intensité est proportionnelle à la concentration en protéines. La lecture se fait à 540 nm (**Lowry et al., 1951**).

➤ **Dosage de l'acide urique : (KIT SPIREACT)**

Après une centrifugation à 4500 tours/ min, le plasma est récupéré et le dosage fait par la technique automatisée par « Diatron pictus 200 ». Les résultats sont exprimés par g/l, et les valeurs de référence sont 50-65mg/l, et pour les femmes enceintes  $\leq 58$  mg/l

- **Principe**

L'acide urique plasmatique est dosé par une méthode enzymatique colorimétrique. L'acide urique est dosé par réduction d'un réactif phosphotungstique en milieu alcalinisé par le carbonate de sodium. L'acide urique est oxydé par l'enzyme Uricase en Allantoïne et le peroxyde d'Hydrogène selon les réactions suivantes :



L'intensité de la coloration rose obtenue est proportionnelle à la concentration d'acide urique présent dans l'échantillon, et elle est mesurée à une longueur d'onde égale à 510 nm (Valdiguè, 2000).

➤ **Dosage de protéine urinaire : (KIT BIOMAGREB)**

Ce dosage est permis de détecter la présence des protéines dans l'urine. Pour leur dosage les urines des patientes ont été collectées dans un flacon pendant 24 h, le volume de l'urine collectée a été enregistré pour la détermination de la concentration. Ce dosage est réalisé par un analyseur « Diatron pictus 200 », les valeurs sont exprimées par g/24H, les valeurs de référence sont  $< 0.1$ g/24 h.

- **Principe**

Les protéines présentes dans l'échantillon réagissent en milieu acide avec le rouge pyrogallol et le molybdate, en formant un complexe coloré.

L'intensité de couleur formée est proportionnelle à la concentration de la protéine dans l'échantillon testé.

➤ **Dosage de transaminase (TGO) : (KIT BIOMAGREB)**

La séparation de l'échantillon est faite par une centrifugation à 4500 tours/min, le plasma est récupéré. La détermination de la concentration de TGO sanguin est faite par la technique

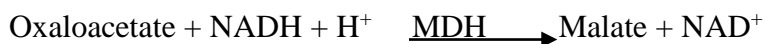


automatisé « Diatron pictus 200 ». Les résultats sont exprimés par UI/L, et les valeurs de référence sont <31 UI/L.

- **Principe**

L'activité d'aspartate amino transférase est déterminée par une méthode cinétique. La réaction est initiée par addition de l'échantillon du patient au réactif.

Le schéma réactionnel est le suivant :



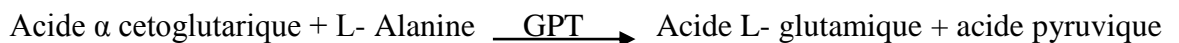
Le taux de diminution de la concentration en NADH est directement proportionnel à l'activité aspartate amino transférase dans l'échantillon (**Valdigue, 2000**)

➤ **Dosage de transaminase TGP : (KIT QCA)**

La détermination de la concentration de TGP sanguin est faite par la technique automatisée « Diatron pictus 200 ». Les résultats sont exprimés par UI/L, et les valeurs de référence sont <32 UI/L.

- **Principe**

Les réactions sont toujours couplées afin de permettre d'utilisation de NADH :



La vitesse d'oxydation de NADH est proportionnelle à l'activité catalytique de la TGP. Elle est déterminée par mesure de la diminution d'absorbance à 340 nm (**Valdigue, 2000**).

➤ **Dosage de l'homocystéine :**

Un prélèvement de sang a été réalisé le matin à jeun, le sang total est recueilli dans un tube EDTA puis il est placé immédiatement dans la glace. L'échantillon est centrifugé à 4500 tours/min, le sérum obtenu est conservé à - 20°C jusqu'à l'analyse. Le dosage de l'Hcy est fait au niveau laboratoire de « CHU Constantine » et est réalisé par la technique chimiluminescence l'immulite 2000, les résultats sont exprimés en µmol/l, les valeurs usuelles sont <15µmol/l. Pour les femmes enceintes ils sont <11µmol/l

## - Principe

Dans notre étude, le dosage quantitatif de L- homocystéine plasmatique a été fait selon la technique immunochimiluminescence par l'analyseur IMMULITE 2000. Le principe de dosage est de type immunodosage par compétition.

L'IMMULITE 2000 d'homocystéine implique une étape préliminaire de prétraitement manuel d'échantillon. L'homocystéine dans l'échantillon de plasma ou de sérum du patient est libérée de ses protéines de liaison et convertie en S-adénosyl-homocystéine (SAH) par une incubation pendant 30 minutes à 37 ° C en présence de S-andénosyl-Lhomocystéine hydrolase et dithiothréitol (DTT).


L'échantillon traité et l'anticorps anti-SAH marqué à la phosphatase alcaline sont introduits simultanément dans une unité de test contenant une perle de polystyrène revêtue de SAH. Pendant une incubation de 30 minutes, le SAH converti provenant de l'échantillon du patient entre en compétition avec le SAH immobilisé pour lier le conjugué anticorps anti-SAH marqué à la phosphatase alcaline. Le conjugué enzymatique non lié est enlevé par lavage et séparé par centrifugation. Le substrat est ajouté et la procédure continue comme décrit pour les immuno dosages typiques dans le manuel de l'opérateur.

Cycle d'incubation : 1 × 30 minutes.

La lumière est détectée par un luminomètre et l'absorbance est inversement proportionnelle à la concentration de Hcy (**Ducros *et al.*, 2002**).

### **I.4 Etude statistique**

L'analyse des données a été faite par Excel, elle a consisté à calculer les pourcentages des variables qualitatives pour l'analyse descriptive, et à la comparaison des pourcentages des individus selon les taux des paramètres biochimiques quantitatives.



*Résultats et  
Discussion*

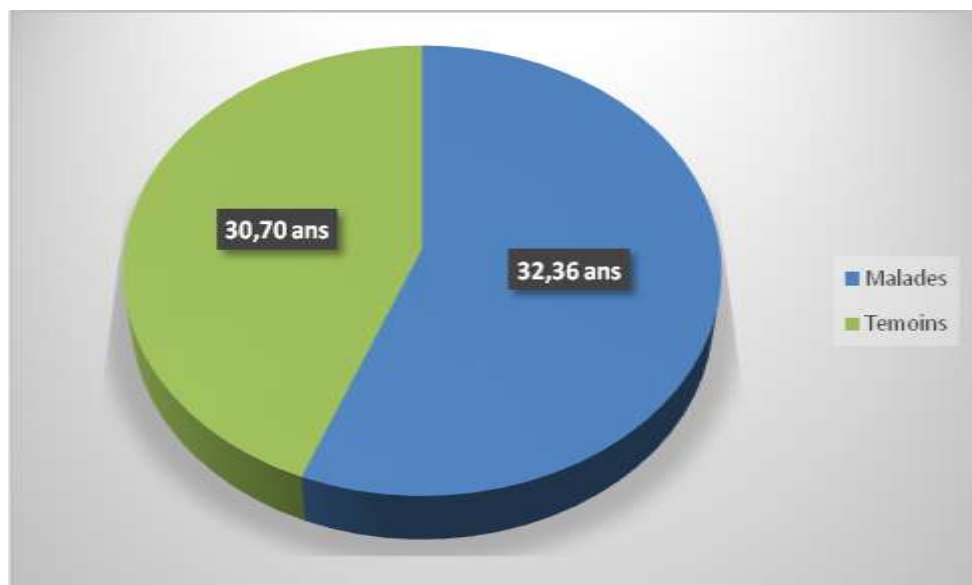
## II. Résultat et discussion

### II.1 Etude descriptive des malades et des témoins

Notre population d'étude est composée d'un totale de 60 femmes enceintes :

30 femmes malades ayant une complication de grossesse de type HTA (10 femmes avec pré-éclampsie et 20 femmes avec HTA gravidique), et 30 femmes saines représentant la population témoins

#### II.1.1 Moyenne d'âge

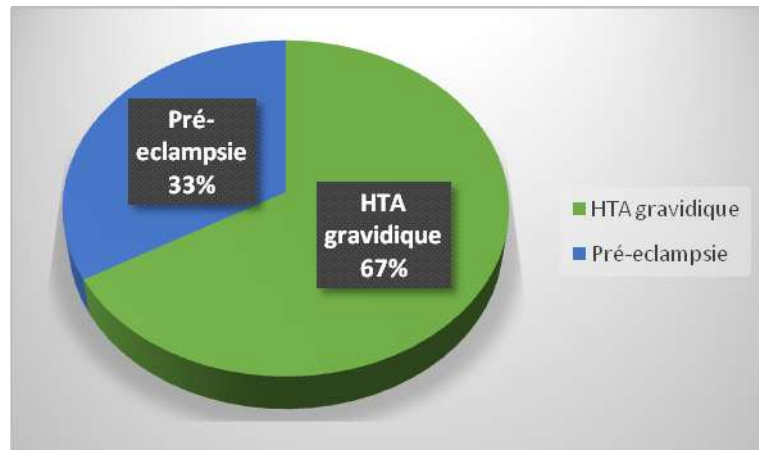


**Figure 8 : Moyenne d'âge des deux populations d'étude.**

La figure ci – dessus représente les moyennes d'âge des malades et des témoins.

La moyenne d'âge est de  $32.36 \pm 5.37$  ans chez les malades avec des extrêmes de 23- 43 ans et de  $30.70 \pm 5.86$  ans chez les témoins avec les extrêmes 18 et 43 ans. Nos femmes sont en moyenne de même catégorie d'âge.

## II.1.2 Répartition des malades selon le type de l'HTA



**Figure 9 : Répartition des malades selon le type de l'HTA.**

La figure ci-dessus représente la répartition des malades selon le type de l'HTA. Dans notre étude nous observons que 67 % des malades ont une HTA gravidique contre 33 % qui ont une HTA de type pré-éclampsie.

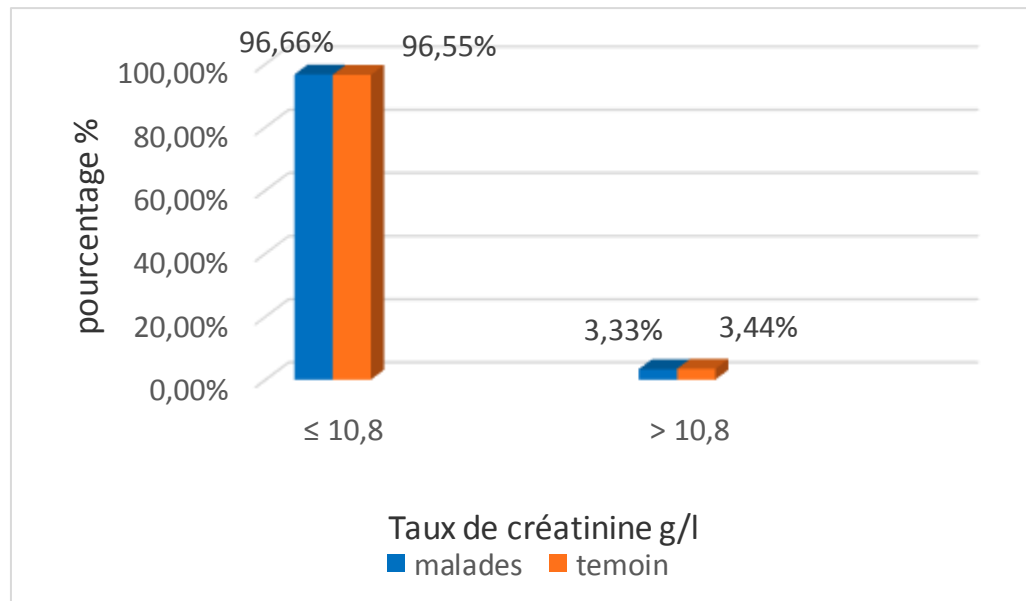
## II.2 Caractéristiques biochimiques des populations

Notons que les perturbations métaboliques chez les femmes enceintes avec HTA sont interprétées en fonction des modifications physiologiques induites par la grossesse.

### II.2.1 Analyse biochimique du bilan rénal

Un bilan rénal., comportant une créatinémie, une urée sanguine, un dosage des protéines totales, de l'acide urique et de la protéinurie de 24h, a été réalisé chez les mères et les témoins. Ils permettent d'évaluer les troubles métaboliques concernant ce système et la fonction des reins chez les mères hypertendues

### II.2.1.1 Dosage de créatinine



**Figure 10 : Valeurs de la créatinine plasmatique chez les malades et les témoins.**

D'après l'histogramme, nous observons que la majorité des malades et des témoins sont dans les normes physiologiques des valeurs de la créatinine. De même, nous n'avons pas constaté une différence entre les pourcentages des mères et des témoins ayant une créatinémie élevée supérieur à 10.8 mg/l, ils sont de 3.33% et 3.44% chez les mères et les témoins respectivement.

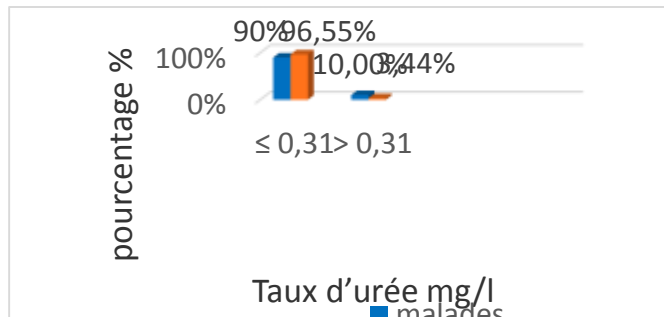
En effet, malgré que le taux de la créatinine ait été trouvé élevé chez les femmes pré éclampsique dans certaines études (**Vural et al., 2000 ; Sami et al., 2016**), beaucoup d'entre eux n'ont pas observé de différence significative dans la valeur moyenne de la créatinine chez les femmes enceintes pré éclampsiques et normo-tendues (**Egwuatu et al., 1991 ; Salako et al., 2003 ; Hussein et al., 2011**)

Dans une étude récente une augmentation du taux sérique de la créatinine a été observée, cependant selon les chercheurs ce paramètre n'avait aucune valeur prédictive pour la pré-éclampsie (**Ilanchezhian et al., 2017**). Ceci réduit l'utilité de ce paramètre pour surveiller l'apparition d'un dysfonctionnement rénal chez les patients atteints de pré-éclampsie (**Wantania et al., 2016**).

En effet, l'hyper filtration glomérulaire pendant la grossesse réduit le taux de la créatinine d'environ 0,4 mg à 0,5 mg / l, une diminution qui persiste jusqu'à terme. De ce fait, les auteurs ont supposé que seul une réduction marquée de 40% à 50% de la fonction rénale qui permet

d'observer une augmentation anormale et observable de la créatinine plasmatique (**Lindheimer et al., 2000**).

### II.2.1.2 Dosage de l'urée



**Figure 11: Valeurs de l'urée plasmatique chez les malades et les témoins.**

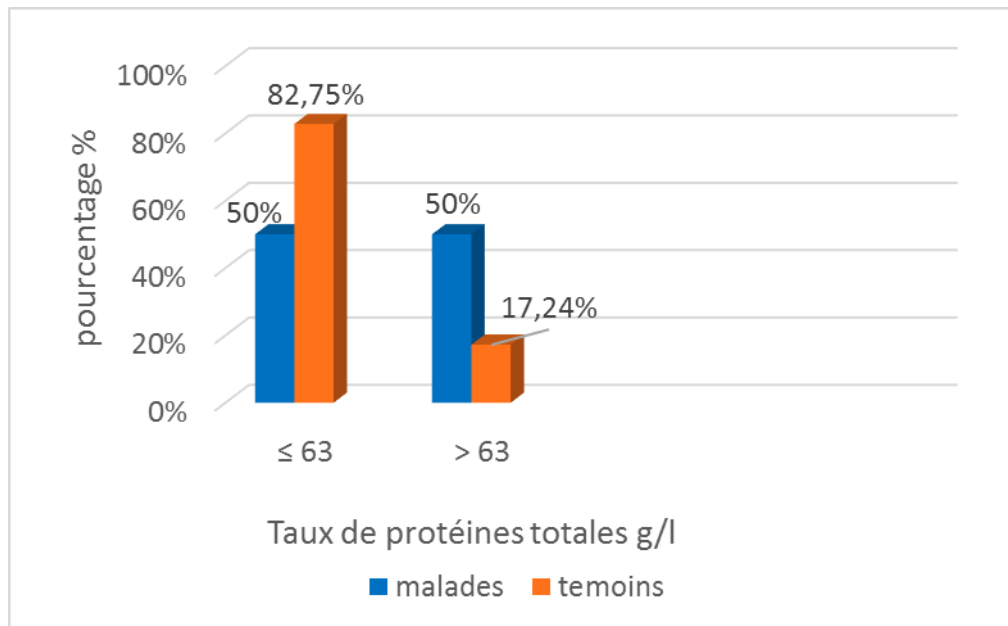
La figure (11) montre que l'élévation de la teneur en urée plasmatique (taux supérieur à 0.31mg/l) est présente chez 10% de la population des malades par rapport à 3.44 % des témoins. Une différence légère est observée entre les deux populations.

Notons que dans notre étude, les pourcentages des femmes pré-éclampsiques ayant des valeurs de l'urée supérieurs à 0.31mg/l étaient plus élevés (20%) (Données non représentés). Observation cohérente avec les données de la littérature. En effet, il a été montré que les valeurs de l'urée sont plus élevées chez les femmes pré éclampsique. Cette élévation a une relation avec les dysfonctions endothéliales et rénales associées au pré éclampsie (**Vural et al., 2000 ; Sami et al., 2016**).

En fait, la dysfonction rénale est due à une lésion endothéliale glomérulaire entraînant une diminution de la DFG (**Manjareeka et al., 2013 ; Monteiro et al., 2013**).

En outre, d'autres études ont signalé que les taux sériques élevés d'urée chez les femmes pré-éclampsiques peuvent provenir de la diminution du flux sanguin rénal., empêchant une filtration glomérulaire adéquate et une maladie rénale (**King, 1998 ; Vural et al., 1998 ; Tran, 2005**).

### II.2.1.3 Dosage de protéines totales



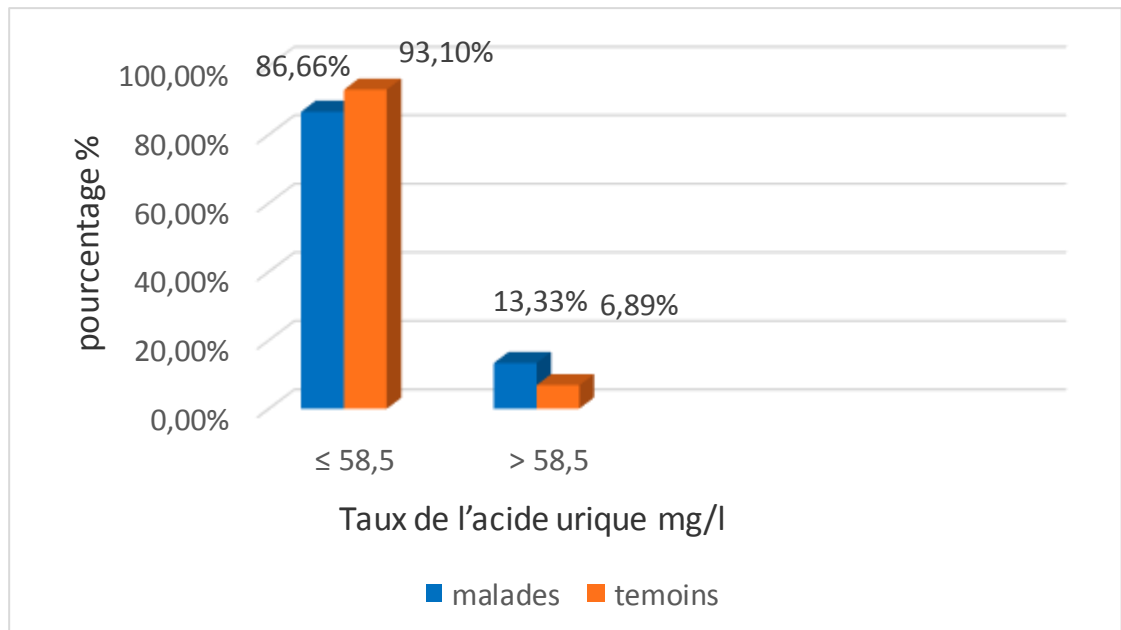
**Figure 12 : Valeurs des protéines totales plasmatique chez les malades et les témoins.**

Nous remarquons d'après la figure (12) une augmentation notable et considérable du taux des protéines totales chez les malades de notre population. En effet 50 % des femmes hypertendues ont une valeur supérieure à la normale (63 g/l) contre 17,24% des témoins.

Cette augmentation a été également observée dans d'autres études (**Olooto et al., 2013**). L'HTA est associée à une augmentation de la perméabilité capillaire secondaire à une lésion endothéliale, ce qui semble être en partie responsable des taux sériques protéiques élevés (**Conrad et al., 2009**).



### II.2.1.4 Dosage de l'acide urique



**Figure 13 : Valeurs d'acide urique plasmatique chez les malades et les témoins.**

L'histogramme ci-dessus représente les différentes valeurs du taux d'acide urique chez les malades et les témoins. On remarque qu'il y a une augmentation de la teneur en acide urique plasmatique (>58.5mg/l) chez les malades par rapport aux témoins. 13.33 % des malades ont un taux qui dépasse la limite normale contre 6.89% des témoins.

Des niveaux élevés d'acide urique dans le sang ont été considéré comme un facteur important impliqué dans la pathogenèse et la manifestation des troubles pré-éclampsiques et d'hypertension chez les femmes enceintes (**Egwuatu et al., 1991 ; Mohamed Abdulfatah et al., 2005**).

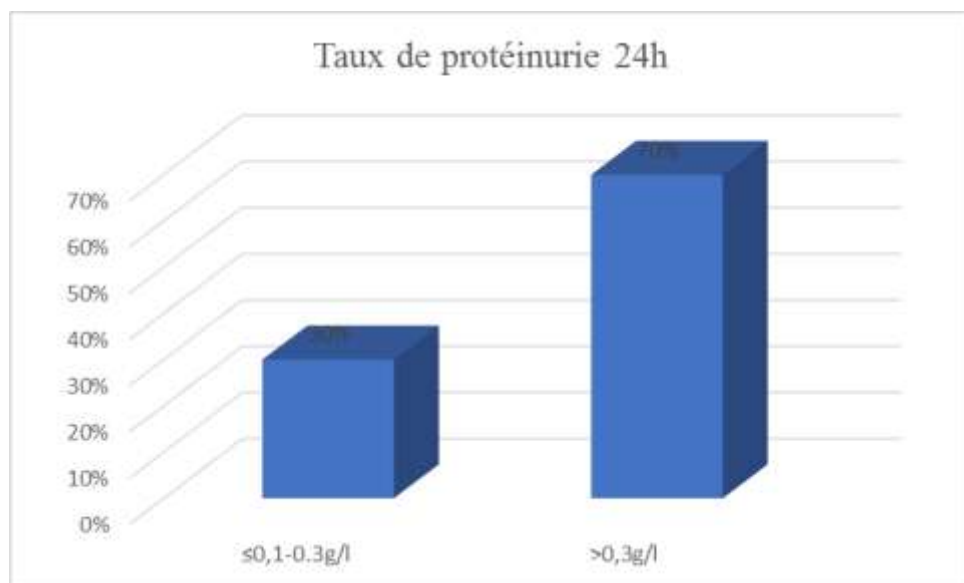
Selon la littérature l'explication la plus communément admise est l'augmentation de la réabsorption et la diminution de l'excrétion de l'acide urique dans les tubules proximaux (**American College of Obstetrics and Gynaecologists. Management of preeclampsia, 1986**).

En outre, une concentration élevée d'acide urique peut refléter une altération de l'intégrité endothéliale, dans laquelle la relaxation vasculaire endothéliale dépendante produite par l'oxyde nitrique (NO) est réduite (**Alderman et al., 2002**).

En fin, tous les auteurs s'accordent à reconnaître que l'acide urique est indiscutablement un facteur diagnostique et surtout pronostic. C'est la variation de l'acide urique qui est décisive : son ascension de façon brutal précède presque la survenue d'une complication et en considère qu'une valeur  $> 60$  mg/L est un seuil d'alarme (Ezen *et al.*, 1993 ; Sibai, 2004).

### II.2.1.5 Dosage de protéinurie de 24 h

Le dosage de la protéinurie constitue un bon index d'une altération du filtre rénal., secondaire à l'HTA.



**Figure 14: Valeurs de la protéinurie urinaire de 24 h chez les femmes pré éclampsique.**

La figure (17) représente les valeurs de la protéinurie urinaire collectée pendant 24h chez les malades pré-éclampsique.

Ce paramètre n'a pas été mesuré chez les témoins, car c'est une analyse associée à l'HTA. Aussi, la protéinurie est un critère de diagnostic de la pré-éclampsie.

La valeur normale de la protéinurie de 24 h ( $\leq 0.1-0.3$  g/24 h) est retrouvée chez 30% des malades de notre population, 70% ont une valeur supérieure à 0.3 g/ 24h. Le seuil de signification de la protéinurie reste controversé (Waugh *et al.*, 2004). Les études ont montré que les femmes pré éclampsiques présentent généralement une protéinurie de 300 à 499 mg/24 h (Brown *et al.*, 2001 ; Magee *et al.*, 2008).

Le degré de protéinurie est positivement corrélé au risque d'effets indésirables chez la mère et le fœtus (Newman *et al.*, 2003 ; Chan *et al.*, 2005). Une protéinurie élevée représente un élément péjoratif pour le pronostic maternel lorsqu'elle est supérieure à 0.3 g/24h. En effet

51,75% des complications maternelles ont été observées lorsque la protéinurie était massive (**Moodley et al., 2000 ; Pralta et al., 2004**).

Plusieurs études suggèrent que l'hypoxie placentaire peut produire des facteurs pathogènes (sFlt-1, VEGF) qui vont entrer dans le flux sanguin maternel (**palei et al., 2013 ; Naljayan et al., 2013**). Une fois dans le flux sanguin, les facteurs pathogènes provoqueront la dysfonction endothéliale et d'autres manifestations cliniques telles que l'hypertension et la fuite de protéines dans l'urine (**Levine et al., 2004**).

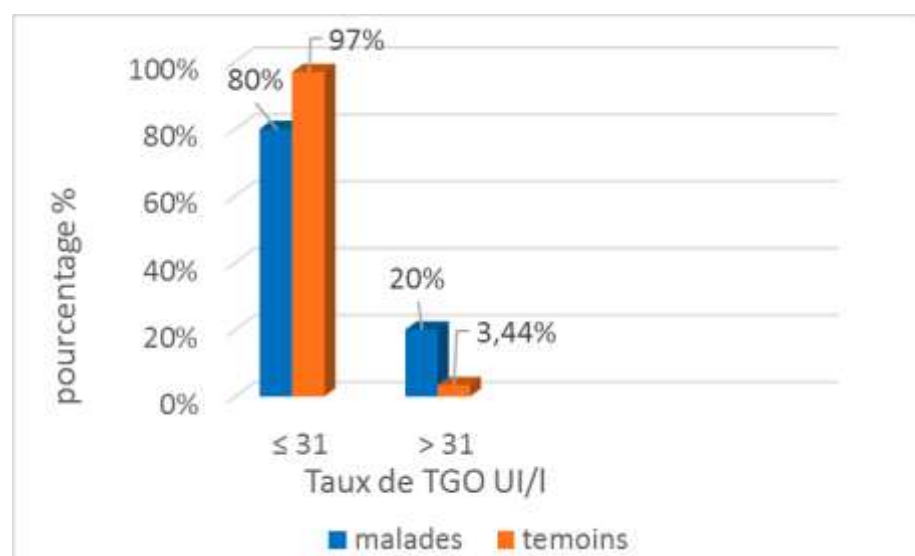
Nous observons, d'après notre étude, la présence d'une perturbation de la fonction rénale chez les mères malades, reflété par les taux anormalement élevés des paramètres biochimiques. Ces modifications ont concerné certains paramètres essentiellement plus que d'autres ce qui nécessite une surveillance et un suivi continu

En effet, lorsque l'hypertension artérielle est mal contrôlée, il apparaît au niveau des reins un dysfonctionnement qui conduit à l'augmentation et à l'accumulation des composés chimiques, mettant en jeu le devenir fonctionnel voire vital de la mère

## II.2.2 Analyse biochimique du bilan hépatique (TGO, TGP)

La mesure des activités ALAT et ASAT, permettent la mise en évidence de la présence d'éventuels perturbations métaboliques hépatiques et ainsi le contrôle de l'état fonctionnel du foie. Elles viennent compléter le bilan biologique rénal.

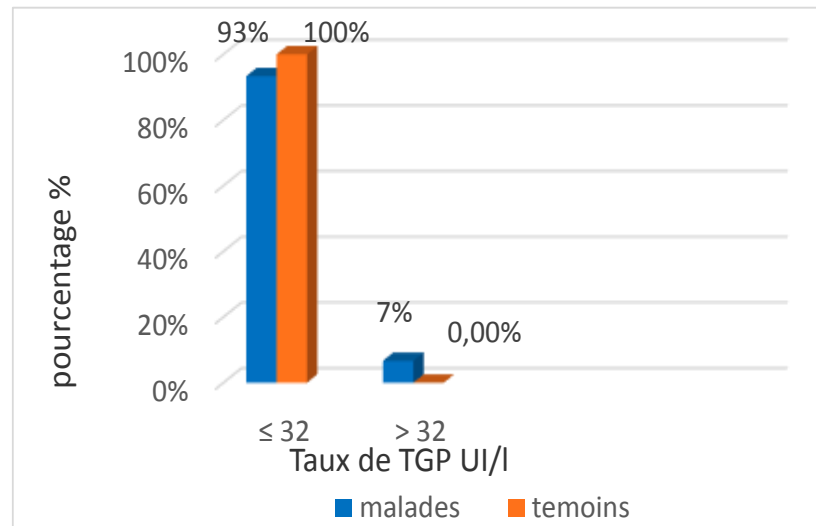
### II.2.2.1 Dosage de transaminase glutamo oxaloacétique



**Figure 15 : Valeurs de TGO plasmatique chez les malades et les témoins.**

L'histogramme ci-dessus montre que 20 % des malades ont un taux de TGO élevé dépassant les normes. Chez les témoins l'élévation du taux n'est observée que chez 3.44 % des femmes.

### II.2.2.2 Dosage de transaminase glutamo pyruvique



**Figure 16 : Valeurs de TGP plasmatique chez les témoins et les malades.**

Nous remarquons que l'augmentation de TGP plasmatique par rapport à la normale n'est présente que chez la population des malades avec un pourcentage de 6.66%.

Nos résultats reflètent l'existence d'une perturbation légère du bilan hépatique chez les mères à complication de notre population.

Selon la littérature, la majorité des études ont constaté une augmentation des niveaux des transaminases chez les femmes enceinte hypertendues par rapport à celle des femmes normotensives (**Jaleel et al., 1999 ; Malvino et al., 2005 ; Noreen et al., 2006 ; Kaaja et al., 2008**).

Cette élévation du taux peut s'expliquer par l'effet de l'hypoxie sur le foie lors de la grossesse (**He et al., 1995 ; Tsoi et al., 2001**). En effet, la rupture de l'endothélium entraîne une réduction du taux de prostacycline et une augmentation du taux de thromboxane. Le rapport PgI2 / TxA2 est augmenté en faveur du thromboxane, ce qui provoque une vasoconstriction des vaisseaux sanguins du foie (**Doszpod et al., 1985 ; Jaiswar et al., 2011**).

Par ailleurs, dans la pré éclampsie, il y a libération de différents médiateurs du foie et de l'endothélium des vaisseaux sanguins (fibronectine, thrombomoduline, endothéline-1,

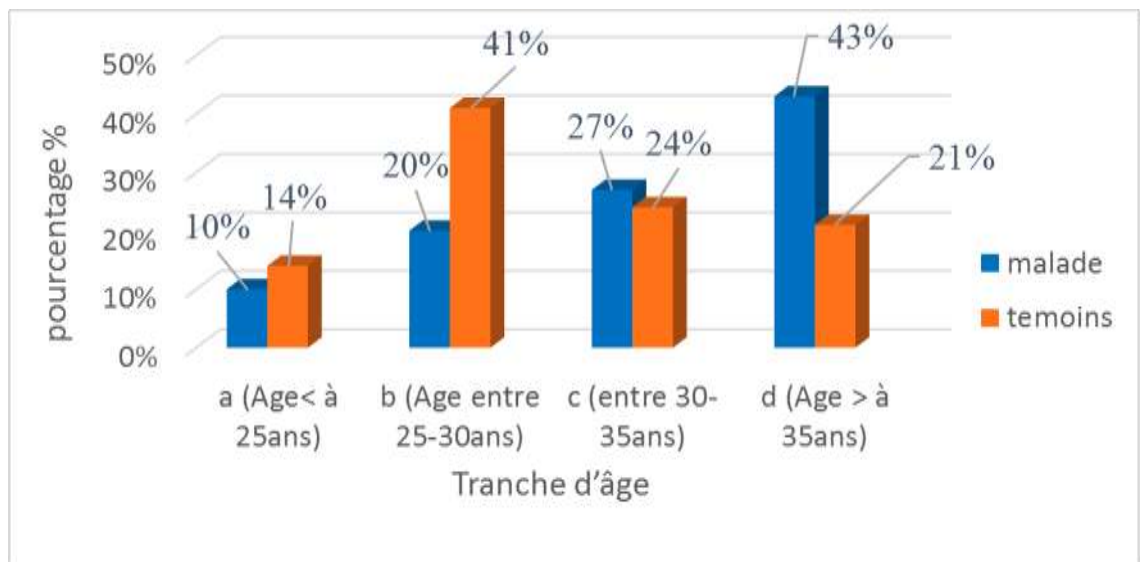
thromboxane), ce qui provoque une vasoconstriction et une hypoxie hépatique (Cines *et al.*, 1989 ; Dacaj *et al.*, 2016).

En fait, l'hypoxie provoquera une nécrose du foie et une dégénérescence des hépatocytes et ainsi augmenterait les niveaux des transaminases (Mol *et al.*, 2015).

En fin, la survenue de l'HTA chez la femme enceinte implique une vigilance accrue tant clinique que biologique. Cette dernière repose sur la recherche et le dosage de certains paramètres biochimiques reflétant le fonctionnement des organes.

### II.3 Etude analytique des facteurs de risque physiologiques et biochimiques

#### II.3.1 Age



**Figure 17 : Répartition des malades et témoins selon les tranches d'âge.**

La figure ci-dessus représente la répartition des malades et des témoins selon les différentes tranches d'âge.

La distribution des femmes est comme suivie :

10 % des malades et 13% des témoins ont un âge inférieur à 25 ans, et 20% des malades et 41.37% des témoins pour la tranche d'âge 25-30 ans. Nous observons que le pourcentage des témoins est le plus élevé pour ces deux catégories d'âge.

Contrairement, 26.66 % et 43.33 % des malades par rapport à 24.13 % et 20.68% des témoins ont été retrouvés dans les tranches d'âge 30-35 ans et supérieur à 35 respectivement.

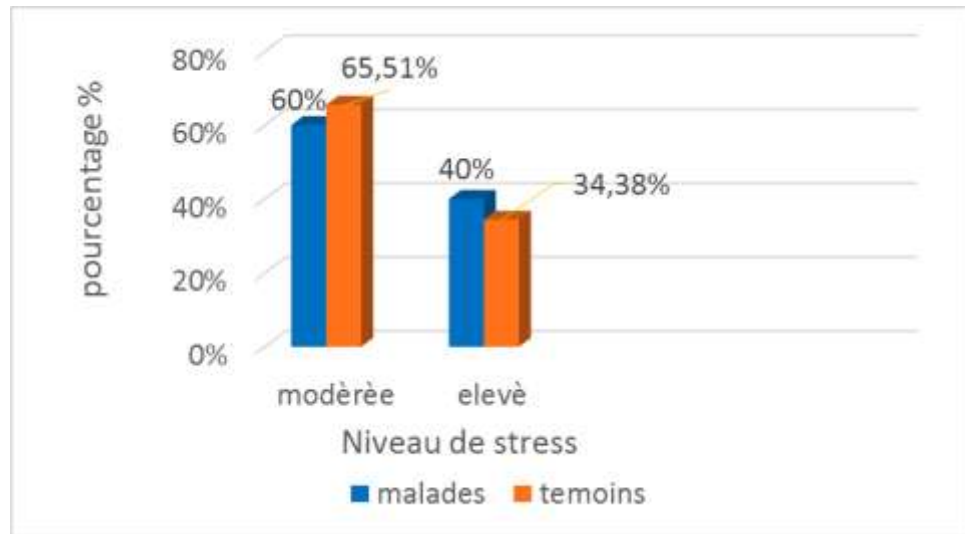
Nous remarquons que le risque d'avoir une complication de grossesse chez les femmes de type HTA gravidique ou PE est plus élevé dans les tranches d'âge comprises entre - 30-35 ans et supérieur à 35 ans :

Nos résultats sont conformes avec les données de la littérature, ou il a été rapporté que l'âge maternel avancé est l'un des principaux facteurs de risque de l'hypertension (**Cleary-Goldman et al., 2005**).

L'influence de l'âge maternel sur les issues maternelles et périnatales a été largement observée, mais souvent avec un seuil de 35 ans (**Vincent-Rohfritsch et al., 2012 ; Goffinet et al., 2013**).

En effet, il a été suggéré que pour les femmes de plus de 35 ans le risque de souffrir de la PE est dupliqué (**Fonseca, 2004**). Plusieurs autres études ont également observé, que l'HTA pendant la grossesse est très fréquentes dans l'âge de 35 ans et au-delà de 40 ans (**Brassil et al., 1987 ; Bianco et al., 1996 ; Blickstein et al., 2003 ; Chan et al., 1999 ; Chasen et al., 2004 ; Maillet et al., 2005 ; Mabelle et al., 2004**).

### II.3.2 Niveau de stress



**Figure 18 : Niveau de stress chez les malades et les témoins.**

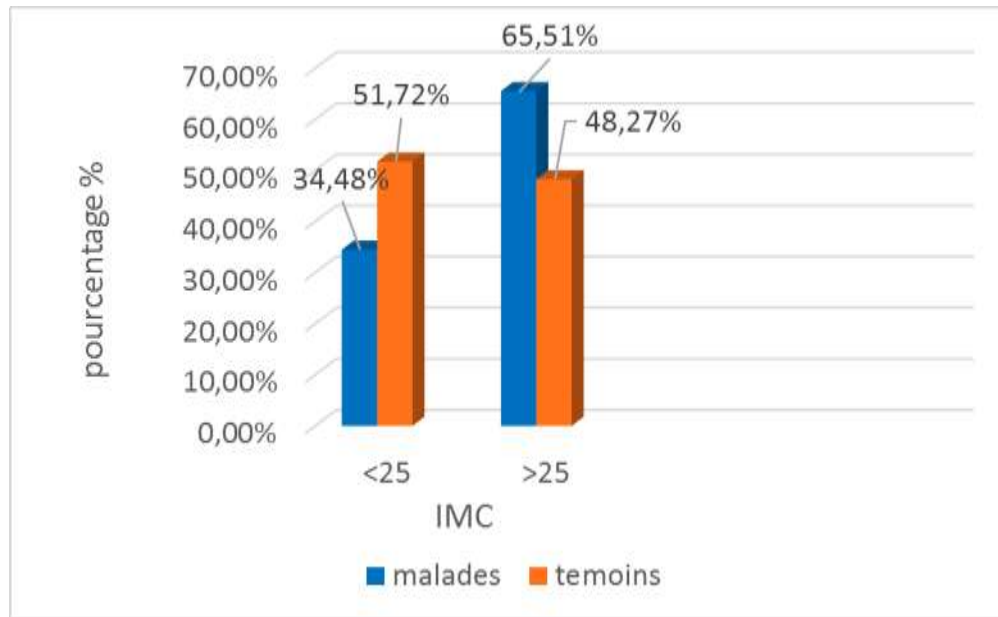
Nous observons une différence légère entre les pourcentages des mères et des témoins pour ce qui concerne le niveau de stress. 40% des malades ont un niveau de stress élevé par rapport à 34,48 % des témoins.

Il a été rapporté dans de nombreuses études épidémiologiques, que le stress participe à l'étiologie et à la physiopathologie de la pré-éclampsie (**Van Beck *et al.*, 1998 ; Takiuti *et al.*, 2002**).

Récemment, les chercheurs ont suggéré que plusieurs événements psychologiques tels que les niveaux de stress élevés, l'anxiété ou la dépression peuvent affecter directement ou indirectement la grossesse et peuvent donc conduire à l'apparition d'HTA et PE (**Dragos *et al.*, 2010 ; Vianna *et al.*, 2011**).

D'après **Aufdenblatten *et al.*, (2009)** Le cortisol exerce ses effets sur le système immunitaire en se liant aux récepteurs de glucocorticoïdes (GR) associés à la membrane ou intracellulaires. L'augmentation des niveaux de cortisol induite par le stress peut entraîner une variété de changements immunologiques. Les glucocorticoïdes inhibent également l'hormone lutéinisante, l'œstrogène, l'hormone stéroïde ovarienne et la progestérone (**Bertram *et al.*, 2002**). Une activité élevée des glucocorticoïdes, démontrée par une augmentation du taux de cortisol dans la circulation ou une altération du métabolisme du cortisol peuvent être associée à l'hypertension et au dysfonctionnement endothélial (**McEwen, 1998 ; Hoffman *et al.*, 2000**).

### II.3.3 Obésité



**Figure 19 : répartition des malades et des témoins selon l'IMC.**

La figure ci-dessus représente la distribution des deux populations (malades et témoins) selon leur IMC. Ce dernier qui peut être normal (inférieur à  $25 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ ) ou supérieur à  $25 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$  présentant les femmes ayant un surpoids ou obèses.

La surcharge pondérale ou l'obésité a été retrouvée chez 65.51 % des femmes malades versus 48.27% chez les témoins, montrant que l'augmentation du poids des femmes peut représenter un risque dans la survenue de ces complications dans notre population. Notre observation est en accord avec les résultats de Gabbe et ses collaborateurs (**Gabbe et al., 2002**)

En effet, le surpoids et l'obésité se définissent comme une accumulation anormale ou excessive de graisses corporelles qui représente un risque pour la santé. Ils confèrent un risque accru de pré-éclampsie, des troubles hypertensifs de la grossesse et une cause majeure de morbidité et de mortalité maternelles et fœtales (**Scott, 2007**).

Chez la femme obèse, l'incidence de l'HTA est multipliée par 2,2 à 2,1 (**Dietl, 2005**). Dans les surpoids modérés, le risque relatif d'HTA est de 3,6. Par ailleurs, une incidence de deux à cinq fois plus élevée de pré-éclampsie (associant HTA et protéinurie) est rapportée au cours de la grossesse des femmes obèses (**Rode et al., 2005**).

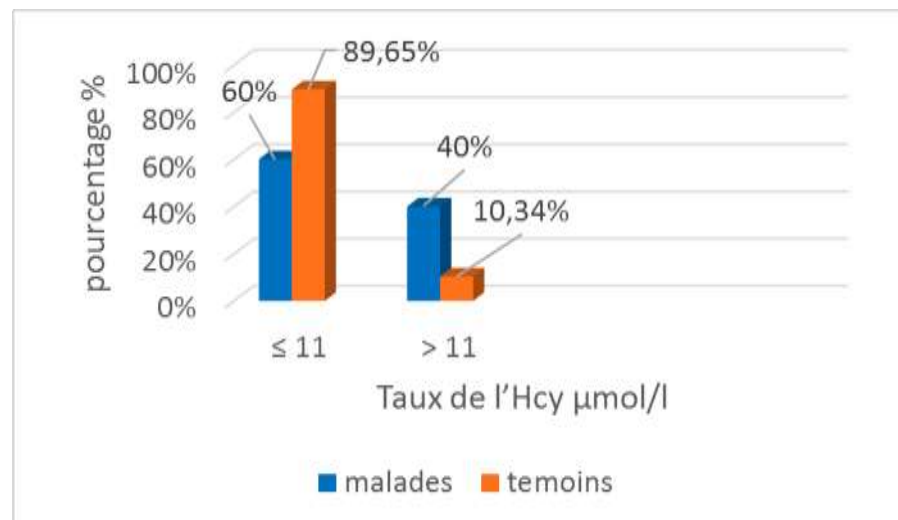


En fait, il y a une relation quasi directe et significative entre l'augmentation de l'IMC et le risque de la pré-éclampsie, plus le poids est élevé, plus le risque d'augmentation de la tension artérielle est important (**Jackson *et al.*, 2004 ; Duckitt *et al.*, 2005 ; Reddy *et al.*, 2007 ; Belogolovkin *et al.*, 2007**).

L'obésité est un facteur de risque vasculaire ; expliquant son implication dans la survenue de la pré éclampsie (**Eskenazi *et al.*, 1991 ; Beaufils, 2001 ; Rancourt, 2006**). En effet l'hyperlipidémie favorise la production de peroxydes conduisant à une altération endothéliale et à une vasoconstriction (**Thadhani *et al.*, 1991 ; Merviel *et al.*, 2008**).

D'autre part, L'obésité et la pré éclampsie partagent de nombreuses caractéristiques communes, incluant l'augmentation du stress oxydatif affectant les parois endothéliales (**Couillardet *et al.*, 2005 ; Weinbrenner *et al.*, 2006**).

### II.3.4 Hyperhomocystéinémie



**Figure 20 : Valeurs de l'Hcy chez les malades et les témoins utilisés.**

Dans notre étude, nous observons que l'hyperhomocystéinémie (taux supérieurs à 11 μmol/l) est observée chez 40% des mères malades contre 10.34% des témoins. Le risque est augmenté de presque 4 fois chez les femmes présentant une HTA dans notre population. (Figure 23).

Nos résultats concordent avec les résultats observés dans la littérature (**Sutton-Tyrrell *et al.*, 1997 ; Refsum *et al.*, 2006**). (**Qureshi *et al.*, 2010 ; Miglani *et al.*, 2017**), et confirme que

l'hyperhomocystéinémie représente un facteur de risque important pour l'HTA pendant la grossesse.

Les niveaux élevés d'homocystéine sont également corrélés avec la sévérité de l'hypertension et les complications associées (**Sunita et al., 2011 ; Maru et al., 2016**).

Dans une grande étude épidémiologique, chaque augmentation de 5  $\mu\text{mol} / \text{L}$  des taux plasmatiques de Hcy était associée à une augmentation de la pression artérielle systolique et diastolique de 1,2 et 0,7 mmHg respectivement, chez les femmes (**Lim et al., 2002**).

L'hyperhomocystéinémie est admise comme un facteur de risque de la dysfonction endothéliale, et un élément essentiel pour la compréhension de la pathogenèse du pré éclampsie (**Rajkovic et al., 1997 ; Zeeman et al., 2003**).

En effet, l'endothélium possède des propriétés anticoagulantes et atténue la réponse du muscle lisse vasculaire aux agonistes en libérant de l'oxyde nitrique. Les cellules endothéliales endommagées ou activées sécrètent des substances qui favorisent la coagulation et augmentent la sensibilité aux vasopresseurs (**Levine, 2004**).

L'hyperhomocystéinémie semble, d'autre part, provoquer un dysfonctionnement endothélial par un mécanisme de stress oxydatif (**Dekker et al., 1995**).

En effet, il a été observé que des concentrations plasmatiques accrues de méthionine, un métabolite de l'homocystéine, provoque un stress oxydatif et une dysfonction endothéliale vasculaire liée à la pré-éclampsie (**Boushey et al., 1995 ; Refsum et al., 1997**).

L'augmentation d'homocystéine affecte la synthèse et la fonction de l'oxyde nitrique, et est associée à des dommages à l'artère en interférant avec la façon dont les cellules utilisent l'oxygène, ce qui entraîne l'accumulation de radicaux libres nocifs (**Var et al., 2003 ; Fatih et al., 2015**).

En outre, l'homocystéine interfère avec le système fibrinolytique et subit une auto-oxydation pour produire des espèces oxygénées réactives (ROS) qui inactivent l'oxyde nitrique et la thrombomoduline entraînant un dysfonctionnement endothélial associé à un certain nombre de maladies associées à la grossesse telles que pré éclampsie (**Hoque et al., 2008**).

Récemment, il a été trouvé que l'homocystéine subit une auto-oxydation qui augmente le stress oxydatif entraînant des dommages endothéliaux, un dysfonctionnement endothélial et une nécrose des trophoblastes (**Hoque et al., 2008 ; Walshe et al., 2010 ; Khosrowbeygi et al., 2011**),

La phagocytose de ces trophoblastes nécrotiques conduit à l'activation des cellules endothéliales qui vont sécréter le facteur de croissance transformant bêta-1 (TGF- $\beta$  1) (**Wang et al., 2010**) qui a un effet anti-antigénique (**Sahib et al., 2009**) conduisant à une placentation anormale.

Par ailleurs, le stress oxydatif renforce les réponses inflammatoires (**Peracoli et al., 2011**) et la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires (**Mori et al., 2011**). Le TNF- $\alpha$  est considéré comme l'une des cytokines pro-inflammatoires les plus importantes (**Stanczuk et al., 2007 ; Mori et al., 2011**) qui se sont révélées être régulées positivement et perturber l'endothélium maternel, ce changement de l'équilibre antigénique normal vers un l'état anti-angiogénique entraîne l'hypertension, la protéinurie, l'endothéliose glomérulaire (**Germain et al., 2007**)

*Conclusion et  
perspectives*

## **Conclusion**

Les troubles hypertensifs chez la femme enceinte constituent un sujet très débattu puisqu'ils restent une des principales causes de morbidité et de mortalité maternelles et fœtales dans le monde entier.

Notre travail consiste en une étude biochimique chez les femmes à risque dans notre population, afin d'identifier et d'étudier les troubles métaboliques qui peuvent être liés à ces complications.

Nous avons dosé plusieurs paramètres biochimiques, aussi bien du bilan rénal que du bilan hépatique, car l'hypertension artérielle mal contrôlée, peut conduire à un dysfonctionnement de ces organes, et par conséquent une perturbation de leurs métabolismes.

Nous avons constaté une élévation des taux de certains paramètres du bilan rénal., excédant la normal., chez un pourcentage important des femmes ayant la complication par rapport aux témoins, cette augmentation était très considérable pour certains paramètres tel que les protéines totales, reflétant un dysfonctionnement de la fonction rénale chez les femmes avec HTA de notre population.

L'exploration de la fonction hépatique par le dosage des enzymes transaminases TGO et TGP a montré l'existence d'une perturbation légère des taux de ces paramètres chez les femmes malades.

Notre travail montre et confirme l'association relative entre les complications de grossesse de type HTA gravidique et pré-éclampsie et l'altération des métabolismes chez les femmes enceintes d'où la nécessité d'un suivi minutieux.

Par ailleurs, l'exploration des facteurs pouvons conduire à l'étiologie de ces complications graves chez les femmes enceintes dans notre population, nous a permis de montrer que l'hyperhomocystéinémie représente un facteur de risque important pour la survenue de l'HTA pendant la grossesse.

L'hyperhomocystéinémie (taux supérieure à 11  $\mu\text{mol/l}$ ) était observée chez 40% des mères malades contre 10.34% retrouvé chez les témoins. Le risque était augmenté de presque 4 fois chez les femmes présentant une HTA.

En fin, 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 biochimiques.

En outre, l'adaptation de l'organisme maternel à la gestation par des apports appropriés en certaines vitamines et micronutriments permet d'éviter toute carence qui peut avoir un effet délétère à la fois sur le fœtus et la mère.

La mesure de la concentration de l'hcy pourrait être, aussi, un indicateur utile du besoin d'intervention avant la conception, car le traitement de l'hyperhomocystéinémie avec l'acide folique et la vitamine B12 diminue de manière significative les niveaux d'homocystéine essentiellement chez les femmes enceintes.

*Références  
bibliographiques*

**Aguilar oroche MA (2016).** Factores personales y ginecoobstétricos que influyen en la aparición de preeclampsia en gestantes adolescentes atendidas en el hospital iquitos, durante el año 2016. These de doctorat. Université Nationale De La Amazonia Peruana. Pérou.

**Ahenkorah L (2009).** Metabolic syndrome, oxidative stress and putative risk factors amongst Ghanaian women presenting with pregnancy-induced hypertension. Thèse de doctorat. Université de Kwame Nkrumah University Of Science & Technology. Kumasi. Ghana.

**Ait Idar A (2016).** La prise en charge des parturientes cardiaques en réanimation à propos de 81 cas. Thèse de doctorat. Université Cadi Ayyad. Maroc.

**Akchiche N (2009).** Conséquences d'une carence en donneurs de méthyles sur la différenciation cellulaire, la survie et la neuro plasticité : approches mécanistiques in vitro sur des lignées neuronales. Thèse de doctorat. Université de Henri Poincaré, Nancy I. France

**Alderman MH, Cohen H, Madhavan S, Kivlighn S (1999).** Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. Hypertension. Vol 34, 144–150 P.

**Al-Hamdani I (2010).** Measurement of Serum Uric Acid, Urea and Creatinine in Pregnant Women. Medical Journal of Tikrit. Vol 2, 31-35.

**Allalou I (2014).** Détermination des paramètres biochimiques plasmatiques et placentaires des grossesses diabétiques type I et diabétiques gestationnels dans la région de Tlemcen. Thèse de doctorat. Université Abou Bekr Belkaid. Algérie.

**Allouda-heraoua D (2014).** Incidence de la morbidité et de la mortalité des complications neurologiques survenant chez la femme enceinte dans le péri partum. Thèse de doctorat. Université D'alger Benyoucef Benkhedda. Algérie.

**Altshuler LL, Cohen LS, Moline ML, Kahn DA, Carpenter D, Docherty JP, Ross RW (2001).** Treatment of depression in women: a summary of the expert consensus guidelines. J Psychiatr Pract. Vol 3, 185-208 P.

**American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Technical Bulletins (1986).**



**Andersson A, Brattström L, Israelsson B, Isaksson. A, Hamfelt A et Hultberg B (1992).** Plasma homocysteine before and after methionine loading with regard to age, gender, and menopausal status. *European Journal Of Clinical Investigation*. Vol 22, 79-80.

**Association de Recherches sur Le Diagnostic et Le Traitement des Affections Néphrologiques (Ardtan) (1992).** *Néphrologie - Inp 15. Heures de France*. P 220.

**Aubard Y, Darodes N, Cantaloube M, Aubard V, Diallo D et Teissier P (2000).** Hyperhomocystéinémie et grossesse : une association dangereuse. *Journal de gynécologie obstétrique et de biologie de la reproduction*. Vol 29, 363-372 p.

**Aufdenblatten MB, Raio L, Dick B, Frey Brigitte M, Henning S, Daniel S, Berthold H, Mohaupt Markus G (2009).** Prematurity is related to high placental cortisol in preeclampsia. *Pediatric Res*. Vol 65, 198–202 P.

**Bacq Y (2001).** Hépatopathies au cours de la grossesse. *Gastroenterol Clin Biol*. Vol 25:791-8.

**Baglivo H (2003).** Clasificación de la hipertensión arterial en base a la definición del JNC VII y las guías de las Sociedades Europeas de Hipertensión Arterial y Cardiología 2003. *Rev Arg Anest*. Vol 61, 341-345 P.

**Beaufils E, Legardeur H (2008).** *Gynécologie et Obstétrique*. Ellipses marketing. P 168-175.

**Beaufils M (2001).** Pré-éclampsie et risque cardiovasculaire ultérieur  
Secondary cardiovascular risk and pre-eclampsia. *A revue de médecine interne*. Vol 32, 36- 40 P.

**Belogolovkin V, Eddleman KA, Malone FD, Sullivan L, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Hankins GD, Carter S, Dugoff L, Craigo SD, Timor-Tritsch IE, Carr SR, Wolfe HM, D'Alton ME ( 2007).** The effect of low body mass index on the development of gestational hypertension and preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. Vol 7, 509-513 P.

**Ben hazim O (2012).** Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles a propos de 118 cas. Thèse de doctorat. Université Mohamed V- Souissi. Maroc

**Ben Mbarak S (2016).** Placenta accreta. Thèse de doctorat. Université Mohamed Ben Abdellah. Maroc.

- Bendrell B (2014).** Hypertension artérielle chez la femme enceinte conseils à l'officine. Thèse de doctorat. Université de Limoges. France.
- Bendrell B (2014).** Hypertension artérielle chez la femme enceinte conseils à l'officine. Thèse de doctorat. Université de Limoges. France.
- Benmahieddine A (2013).** Détermination de quelques paramètres biochimiques chez les femmes enceintes obèses avec ou sans complications et chez leurs nouveau-nés dans la région de Tlemcen. Thèse de doctorat. Université Abou Bekr Belkaïd. Algérie.
- Bertram CE, Hanson MA (2002).** Prenatal programming of postnatal endocrine responses by glucocorticoids. *Reproduction*. Vol 124, 459–467 P.
- Bianco A, Stone J, Lynch L, Lapinski R, Berkowitz G (1996).** Pregnancy outcome at age 40 and older. *Obstet Gynecol*. Vol 87, 917-922 p.
- Blickstein I (2003).** Motherhood at or beyond the edge of reproductive age. *Int J Fertil Womens Med*. Vol 48, 17-24 p.
- Bodnar LM, Ness RB, Markovic N, Roberts JM (2005).** The risk of preeclampsia rises with increasing prepregnancy body mass index. *Ann Epidemiol*. vol 7, 457-482 P.
- Bory C (2011).** Grossesse et diabète : connaissances actuelles et nouvelles recommandations. Thèse de doctorat. Université De Limoges. France.
- Bostom AG, Lathrop L (1997).** Hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease: prevalence, etiology, and potential relationship to arteriosclerotic outcomes. *Kidney Int*. Vol 52, 10-20 p.
- Bottiglieri T (2005).** Homocysteine and folate metabolism in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. Vol 29. 103-112 p.
- Boukhchach F (2009).** Epidémiologie de l'hypertension artérielle gravidique « à propos de 544 cas ». Thèse de doctorat. Université Cadi Ayyad. Maroc.
- Boureima H (2008).** Etude de la protéinurie chez la femme enceinte dans la commune i de Niamey (à propos de 141 cas). Thèse de doctorat. Université de Bamako. Mali.

**Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG (1995).** A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA*. Vol 274, 1049-1057.

**Brassil MJ, Turner MJ, Egan DM, McDonald DW (1987).** Obstetric outcome in first-time mothers aged 40 years and over. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. Vol 25, 115-120 p.

**Brouillet S (2012).** EG-VEGF, nouvel acteur du développement placentaire : implications physiologiques et pathologiques. Thèse de doctorat. Université de GRENOBLE. France.

**Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, Van Assche A, Moutquin JM (2001).** the classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertens in Pregnancy*. Vol 20, 500- 510 P.

**Cales-Escandon J, Cipolla M (2001).** Diabetes and endothelial dysfunction: a clinical perspective. *Endocr Rev*. Vol 22, 22-36 P.

**Calvo. S (2017).** Estudio de la trombofilia y de los factores de riesgovascular en pacientesconobstrucciónvenosaretiniana. Thèse de doctorat. Université de Cantabria. Eespagne.

**Campbell PN, Smith AD (2006).** *BiochimieIllustrée*. Maloine. Paris. P 86-87-292.

**Carlin. A, Alfirevic. Z (2008).** Physiological changes of pregnancy and monitoring. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. Vol. 22, 801–823 p.

**Chan BCP, Lao TT (1999).** Influence of parity on the obstetric performance of mothers aged 40 years and above. *Human Reprod*. Vol 14, 833- 837 P.

**Chan P, Brown M, Simpson JM, Davis G (2005).** Proteinuria in pre-eclampsia: how much matter? *BJOG*. Vol 3, 280-285 P.

**Chandler DL, Linas MT, Reckelhoff JF, La marca B, Speed J et Granger JP (2009).** Effects of Hyperhomocysteinemia on Arterial Pressure and Nitric Oxide Production in Pregnant Rats. *Am J Hypertens*. Vol 22, 1115-1119 p.

**Chango A, Roulaud P, Nicolas JP (1999).** Génétique moléculaire de la reméthylation d'homocystéine. *Annales De Biologie Clinique*. Vol 57, 37-42 p.

**Charlotte. M (2016).** Modifications parodontales lors de la grossesse. Thèse de doctorat. Université de Claude Bernard-Lyon I. France.

**Chasen CW, Jaffe IZ, Karumanchi SA (2004).** Pre-eclampsia and cardiovascular disease. *Cardiovasc Res* 101: 579–586.

**Chelsey LC, Annito JE, Cosgrove RA (2000).** The remote prognosis of eclamptic women. Sixth periodic report. *Am J Obstet gynecol.* Vol 14, 182-247 P.

**Cheng Z, Yang X, Wang H (2009).** Hyperhomocysteinemia and Endothelial Dysfunction. *Curr Hypertens Rev.* Vol 5, 158-165 p.

**Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ (2003).** The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* Vol 19, 560-572 P.

**Cines DB, Pollak ES, Buck CA (1998).** Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood.*91:3527–61.

**Clark SL, Cotton DB, Lee W, Bishop C, Hill T, Southwick J, Pivarnik J, Spillman T, DeVore GR, Phelan J, et al (1989).** Central hemodynamic assessment of normal term pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 161: 1439.

**Clark SL, Cotton DB, Lee W, Bishop C, Hill T, Southwick J, Pivarnik J, Spillman T, DeVore GR, Phelan J, et al (1989).** Central hemodynamic assessment of normal term pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 161: 1439.

**Cleary-Goldman J, Malone FD, Vidaver J, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH (2005).** Impact of maternal age on obstetric outcome. *Obstetrics et Gynecology.* Vol 105, 983-999 P.

**CocquebertM (2012).** Expression et régulation des sous-unités beta de l'hCG au cours de la différenciation du trophoblaste humain au premier trimestre de grossesse. Thèse de doctorat. Université de Paris Descartes. France.

**Colatrella A, Loguercio V, Mattei L, Trappolini M, Festa C, Stoppo M, Napoli A (2010).** Hypertension in diabetic pregnancy: impact and long-term outlook. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* Vol 4, 635-651 P.

**Colombier M (2015).** Vitamines et grossesse : intérêt de la supplémentation ciblée en vitamine D et vitamine B9. Thèse de doctorat. Université de Limoges. France.

**Conde-Agudelo A, Belizán JM (2000).** Maternal morbidity and mortality associated with interpregnancy interval: cross sectional study. *BMJ*. Vol 32, 1255-1259 P.

**Conrad KP, Gaber LW, Lindheimer MD (2009).** The Kidney in Normal Pregnancy and Preeclampsia. In: Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy. Edition 3. ED J.M. Roberts and F.G. Cunningham. 297-334 P.

**Couillard C, Ruel G, Archer WR, Pomerleau S, Bergeron J, Couture P, Lamarche B, Bergeron N (2005).** Circulating levels of oxidative stress markers and endothelial adhesion molecules in men with abdominal obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. Vol 12, 454-459 P.

**Coulibaly A (2013).** Prise en charge des tumeurs trophoblastiques au Mali : expérience de service d'hématologie – oncologie médicale du CHU du point G. thèse de doctorat. Université de Mali.

**Dacaj R, Izetbegovic S, Stojkanovic G, Dreshaj S (2016).** Elevated Liver Enzymes in Cases of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction. *Med Arch*. Vol 70, 44-47 P.

**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.

**Daouda Diallo F (2008).** Hypertension artérielle et grossesse dans le Service de gynécologie-obstétrique du CHU Gabriel Toure de 2003 à 2006. Thèse de doctorat. Université de Bamako. Mali.

**De Bree A, Verschuren M, Blom HJ, Kromhout D (2001).** Association between B vitamin intake and plasma homocysteine concentration in the general Dutch population aged 20-65y. *Am J Clin Nutr*. Vol 73, 1027-1033 P.

**De la Cruz Rocío Pamela M (2013).** Factores predisponentes de la preeclampsia en mujeres de 13 a 20 años en el hospital gineco obstétrico Enrique C. Sotomayor desde septiembre del 2012 a febrero del 2013. Thèse de doctorat. Université DE GUAYAQUIL. Equateur.

**Dekker AG, DeVries JIP, Doelitzsch PM (1995).** Underlying disorders associated with severe early onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* Vol 173, 1042–1048 P.

**Delatour V, Beatrice L, Gilles D, Hattchouel J, Froissart M, De Graeve J et Vaslin-Reimann S (2008).** Development of a reference method for creatinine measurement to improve diagnosis and follow-up of kidney disease. *Revue Française De Métrologie.* Vol 26, 22-30 p.

**Demuth K, Drunat S, Paul JL et Moatti N (2000).** Hyperhomocystéinémie et athérosclérose. *MED SCI.* Vol 16, 1081-1090.

**Demuth K, Drunat S, Paul JL, Moatti N (200).** Hyperhomocystéine et athérosclérose. *MS.* Vol 16, 1081-90 p.

**Denolle T (2013).** Hypertension artérielle chez la femme enceinte. *The American Journal of Hypertension.* Vol 18, 178–180.

**Deruelle P (2011).** Obesity and pregnancy. The obstetrician's point of view. *Springer-Verlag.* Vol 4, 153-155.

**Dietl I (2005).** Maternal obesity and complications during pregnancy. *J Perinat Med.* Vol 33, 100-105 P.

**Domagala TB, Undas A, Libura M et Szczeklik A (1998).** Pathogenesis of vascular disease in hyperhomocysteinaemia. *J Cardiovasc Risk.* Vol 5, 239-247 p.

**Doszpod J, Török M, Csákány MG, Prievara F, Gátai K, Tanka D, Gáti I (1986).** Value of placental enzymes, endocrinologic parameters of pregnancy and placental perfusion in cases of intrauterine growth retardation. *Zentralbl Gynakol* vol 182, 84- 89.P.

**Douglas KA, Redman GD (1994).** Eclampsia in the United Kingdom. *BMJ.* Vol 309, 139-144 P.

**Doumbia FT (2010).** L'hypertension artérielle et grossesse dans le service de gynécologie obstétrique du centre de sante de référence de la commune VI. Thèse de doctorat. Université de BAMAKO. Mali.

**Dragos M.D (2010).** Tanasescu the effect of stress on the defense systems. *J Med Life.* Vol 1, 10-18 P.

**Dubucquoi S, Caron C, Hennache B, Subtil D, Hachulla E. (2005).**Interprétation des examens biologiques au cours de la grossesse : How to interpret biological results during pregnancy.

**Bianco A, Stone J, Lynch L (1996).** Pregnancy outcome at age 40 and older. *Obstet. Gynecol.*, 87, 917–922.

**Duckitt K, Harrington D (2005).** Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ*. Vol 330, 565- 572 P.

**Ducros. V, Demuth. K, Sauvart. MP, Quillard. M, Cause. E, Candito. M, Read. MH, Drai. J, Garcia. I et Gerhard. MF (2002).** Methods for homocysteine analysis and biological relevance of the result. *Journal of Chromatography B*. Vol 781, 207-226 P.

**Duley L, Henderson-Smart D (2003).** Magnesium sulphate versus diazepam for eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev*. vol 4, 127- 132 P.

**Dupin H, Masse-Raimbault A (1992).** Alimentation et nutrition humaine. Edition ESR. P 499-506.

**Edward R, Larry C. (2005).** Physiologic changes in pregnancy and their impact on critical care. *Crit Care Med*. 33: 256-8.

**Egwuatu VE (1986).** Plasma concentration of urate, urea and creatinine in Nigerian primigravidae with pre-eclampsia. *Trop Geogr Med*. Vol 38, 11-15 P.

**El Aissaoui M (2014).** L'hyperuricémie dans l'insuffisance cardiaque : prévalence, physiopathologie et implications cliniques. Thèse de doctorat. Université Paris Descartes. France.

Elsevier SAS. 72 : 698–706.

**Emery SP, Levine RJ, Qian C (2005).** CPEP study group. Twenty-four-hour urine insulin as a measure of hyperinsulinemia/insulin resistance before onset of pre-eclampsia and gestational hypertension. *BJOG*. Vol 11, 1479–1485 P.

enceintes d'el khroub (Constantine, Algérie). Répercussions sur le poids de naissance du nouveau-né. Thèse de doctorat. Université Mentouri de Constantine. Algérie.

**Eskenazi B, Fenster L, Sidney S. (1991).** A multivariate analysis of risk factors for preeclampsia. *JAMA*. Vol 2, 237-241 P.

**Faeh D, Chiolero A, Paccaud F (2006).** Homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: should we (still) worry about it. *Swiss Med Wkly.* vol 136, 745-756 P.

**Fatih Ş, Tufan F, Goçmen A, KabadayiE,Şhengul E (2015).** The evaluation of homocysteine level in patients with preeclampsia. *Ginekol Pol.* Vol 86, 287- 291 P.

**Ferdausi. M, Khatun. M, Yusuf. MA, Rahman. A, Rahman. Z (2013).** Association between High Serum Homocystine and Preeclampsia. *J Shaheed Suhrawardy Med Col.* Vol 5, 21-25.

**Finkelstein JD (1998),** the metabolism of homocysteine: pathways and regulation. *European Journal of Pediatrics.* Vol 157, 40-44.

**Flamine jeannys N (2012).** Etude épidémioclinique et pronostic de l'éclampsie en réanimation Du centre hospitalo-universitaire Gabriel Touré. Thèse de doctorat. Université de Bamako. Mali.

**Fonseca M (2004).** Maternal and fetal outcome of pregnancy complicated by convulsions. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.*(9):3801-3807

**Fontaine M (2009).** Evaluation des pratiques professionnelles en matière de prééclampsie dans l'ouest guyanais. Thèse de doctorat. Université Henri Poincaré, Nancy 1. France.

**Gaboriau. L (2012).** Automédication chez la femme enceinte : Bilan des questions professionnels de santé au centre régional de pharmacovigilance de Nantes de 1987 à 2010. Thèse de doctorat. Université de Nantes. France.

**Ganguly P, Sreyoshi FA (2015).** Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *NUTRITION JOURNAL.* Vol 14, 2-10 p.

**Ganzevoort W, Rep A, Bonsel GJ, de Vries JI, Wolf H. (2004).** Plasma volume and blood pressure regulation in hypertensive pregnancy. *J Hypertens.* 22: 1235-42.

**Ganzevoort W, Rep A, Bonsel GJ, de Vries JI, Wolf H. (2004).** Plasma volume and blood pressure regulation in hypertensive pregnancy. *J Hypertens.* 22 : 1235-42.

**Garnier V (2014).** Rôle du facteur pro-angiogène EG-VEGF dans le développement placentaire au cours de premier trimestre de grossesse. Thèse de doctorat. Université de Grenoble. France



**Gérard Minani P (2011).** HTA (hypertension artérielle) et grossesse au CHU de Kamenge. Thèse de doctorat. Université de Burundi. Burundi.

**Ghassan M, Hammoud MD, Jamal A. et Ibdah M (2013).** Preeclampsia-induced Liver Dysfunction, HELLP Syndrome, and Acute Fatty Liver of Pregnancy. The American association for the study of liver diseases. Vol 4, 69-73.

**Ghike S, KJain S, Kumare B, Gupta M, Shembekar C (2011).** A study of serum homocysteine levels during normal pregnancy and pre-eclampsia. Journal of South Asian Ferderation of Obstetrics and Gynaecology. Vol 3, 71-74 P.

**Gifford RW, August PA, Cunningham G, Green LA, Lindheimer MD, M Nellis D (2000).** Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol. Vol 183, 22-27 P.

**Gladys M (2009).** Connaissance des gestantes sur les mesures d'hygiène pendant la grossesse. Thèse de doctorat. Université pédagogique nationale Kinshasa. Congo.

**Goffinet F, Belghiti J, Kayem G, Tsatsaris V, Sibai BM, Haddad B (2013).** Benefits and risks of expectant management of severe preeclampsia at less than 26 weeks gestation: the impact of gestational age and severe fetal growth restriction. Am J Obstet Gynecol. Vol 205, 465–468 P.

**Goita L (2008).** Intérêt du sulfate de magnésium dans la prise en charge de la preeclampsie sévère dans le service d'anesthésie et de réanimation du chu Gabriel toure. Thèse de doctorat. Université de Bamako. Mali.

**Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattstrom LE (1997).** Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The european concerted action project. JAMA. Vol 277, 1775–1781 P.

**Granger B, Alexander M, Llinas W, Bennett T et Khalil R (2001).** Pathophysiology of Hypertension during Preeclampsia Linking Placental Ischemia with Endothelial Dysfunction. The American Heart Association. Vol 38, 718-722.

Grossesse. Médecine d'urgence. P 51-60.

**Guilland JC, Favier A, Potier de Courcy G, Galan P et Hercberg S (2003).** L'hyperhomocystéinémie : facteur de risque cardiovasculaire ou simple marqueur. Données fondamentales. *Pathologie Biologie*. Vol 51, 101-110.

**Guindo S (2014).** Pronostic materno-fœtal de l'éclampsie dans le service de gynécologie obstétrique de l'hôpital nianankorofomba de segou à propos de 176 cas. Thèse de doctorat. Université de Bamako. Mali.

**Gutiérrez cuadros EA (2017).** Factores de riesgos asociados a preeclampsia de iniciotardío en el servicio de gineco-obstetricia del hospital nacional daniel a. Carrión enero 2014 – diciembre 2015. Thèse de doctorat. Université Ricardo Palma. Pérou.

**Hague WM (2003).** Homocysteine and pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. Vol 17, 459-469.

**Hall E, Eric M, George Y, Granger P (2011).** El corazón durante el embarazo. *Sociedad Española De Cardiología*. Vol 60, 45-50 p.

**Handschuh K, Guibourdenche J, Tsatsaris V, Guesnon M, Laurendeau I, Evain-Brion. D, Fournier T (2007).** Human Chorionic Gonadotropin Expression in Human Trophoblasts from Early Placenta: Comparative Study between Villous and Extravillous Trophoblastic Cells. *PLACENTA*. Vol 3, 175-84 p.

**Hanson U, Persson B (1997).** Epidemiology of pregnancy-induced hypertension and preeclampsia in type 1 (insulin-dependent) diabetic pregnancies in Sweden. *Acta ObstetGynecol Scand*. Vol 77, 620-624 P.

**Hao L, Ma J, Zhu J, Stampfer MJ, Tian Y (2007).** High prevalence of hyperhomocysteinemia in chinese adults is associated with low folate, vitamin b-12, and vitamin b-6 status. *J Nutrition*. Vol 137, 407–413 P.

**He S, Bremme K, Kallner A, Blombäck M (1995).** Increased concentrations of lactate dehydrogenase in pregnancy with preeclampsia: a predictor for the birth of small-for-gestational-age infants. *GynecolObstet Invest*. Vol 39, 234-238 P.

**Herrmann W, Schorr H, Obeid R, Geisel J (2003).** Vitamin B-12 status, particularly holotranscobalamin II and methylmalonic acid concentrations, and hyperhomocysteinemia in vegetarians. *Am J Clin Nutr.* Vol 78, 131- 136 P.

**Higgins JR, Walshe JJ, Conroy RM, Darling MRN (2002).** The relation between maternal work, ambulatory blood pressure and pregnancy hypertension. *J Epidemiol Community Health.* 56:389–393.

**Higgins L, Mills TA, Greenwood SL, Cowley EJ, Sibley CP, Jones RL.** Maternal obesity and its effect on placental cell turnover. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26:783–788

**Hiilesmaa V, Suhonen L, Teramo K (2000).** Glycaemic control is associated with pre-eclampsia but not with pregnancy-induced hypertension in women with Type I diabetes mellitus. *Diabetologia.* Vol 43, 1534- 1539 P.

**Hoffman S, Hatch MC (2000).** Depressive symptomatology during pregnancy: evidence for an association with decreased fetal growth in pregnancies of lower social class women. *Health Psychol.* Vol 19, 535–543 P.

**Hoque MM, Bulbul T, Mahal M, Islam NA, Ferdousi M (2008).** Serum homocysteine in pre-eclampsia and eclampsia. *Bangladesh Med Res Counc Bull.* vol 34,16-20 P.

**Houchar Z (2012).** Facteurs nutritionnels, homocystéine et polymorphisme C677T du gène de la méthylène tétrahydrofolate réductase dans la population algérienne. Thèse de doctorat. Université Ferhat Abbas Sétif. Algérie.

**Hussein ZG (2011).** Study of Liver and Kidney functions in non- pregnant, pregnant and preeclamptic women *J. Baghdad for Sci.* Vol 9, 54- 60 P.

**Hutcheon J, Lisonkova S, Joseph SK (2011).** Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best practice and research clinical obstetrics and gynaecology.* Vol 25, 391-403.

**Ilanchezian T, Shanmuga P, Suganya S, Rajagopalan B (2017).** A study to evaluate the renal function parameters in preclampsia. *Int J Pharm Sci Res.* Vol 1, 213-216 P.

**Jackson RA, Brawarsky P, Stotland L, Fuentes-Afflick E, Escobar GJ, Rubashkin N (2004).** Pre-pregnancy and pregnancy-related factors and the risk of excessive or inadequate gestational weight gain. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. Vol 91, 125- 131 P

**Jaiswar SP, Gupta A, Sachan R, Natu SN, Shaili M (2011).** Lactic dehydrogenase: a biochemical marker for preeclampsia-eclampsia. *J Obstet Gynaecol India*. Vol 61, 645-648 P.

**Jaleel A, Baseer A, Aamir S (1999).** Biochemical parameters for detection of hemolysis in pregnancy induced hypertensive women. *J Coll Physicians Surg Pak*. Vol 1, 41– 47 P.

**James PR, Nelson P (2004).** Management of hypertension before, during and after pregnancy. *Heart*. Vol 90, 1499-1504 p.

**Janin CG (2014).** Métabolisme des folates et de l'homocystéine dans la sclérose latérale amyotrophique. Thèse de doctorat. Université de Toulouse III – Paul Sabatier. France.

**Javadi EHS (2012).** The relationship between the level of homocysteinemia in mother's serum and the intensity of preeclampsia. *Life Science Journal*. Vol 9, 65-70 P.

**Jean-Louis B, Geneviève D (2008).** Biochimie médicale : marqueurs actuels et perspectives. Lavoisier. France. Page 167-171-172-345-346.

**Ju King. K (2013).** Pathogenesis and promising non-invasive markers for preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology Science*. Vol 56, 2-7 p.

**Kaaja R (2008).** Predictors and risk factors of preeclampsia. *Minerva Gynecol*. vol 60; 421–429 P

**Kauppinen E, Niemi H (2015).** I Understood That We Can Ourselves Prepare for Pregnancy and Its Progress – experienced benefits of Bailamama 9Months class for pregnant women and mothers. These de doctorat. Univeristé de Kajaani. Finlande.

**Kazi Mm, Farzana P, Liaquat A (2009).** Plasma Homocysteine, Folate and Vitamin B12 in Different Trimester of Pregnancy. *Bangladesh Journal of Nutrition*. Vol 22, 69-79 P.

**Khosrowbeygi A, Lorzadeh N, Ahmadvand H, Shiravand Y (2011).** Homocysteine and its association with lipid peroxidation and leptin in preeclampsia. *Int J Biol Chem*. Vol 5, 184-192 P.

**Kim J, Hannibal L, Gherasim C, Jacobsen DW, Banerjee R (2009).** A human vitamin B12 trafficking protein uses glutathione transferase activity for processing alkylcobalamins. *J Biol Chem.* Vol 43, 418-424 p.

**King JC (2000).** Physiology of pregnancy and nutrient metabolism. *Am. J. of Clinical Nutrition.* Vol 71, 1218-1225 P.

**Kingham JG (2006).** Liver disease in pregnancy. *Clin Med.* 6: 34-40.

**Kingham JG. (2006).** Liver disease in pregnancy. *Clin Med.* 6: 34-40.

**Klebanoff M, Shiono PH, Rhoads GG (1990).** Outcome of pregnancy in the national sample of resident physicians. *N Engl J Med.* Vol 323, 1040–1045 P.

**Klonoff M, Shiono PH, Rhoads GG (1996).** Outcome of pregnancy in the national sample of resident physicians. *N Engl J Med.* Vol 323, 1040–1045 P.

**Kothekar MA (2007).** Homocysteine in cardiovascular disease: a culprit or an innocent bystander? *Indian J Med Sci.* 61(6):361-71.

**Kullo IJ, Ding K, Boerwinkle E, Turner ST, Mosley TH Jr et Karda SL (2006).** Novel genomic loci influencing plasma homocysteine levels. *Stroke.* Vol 37, 1703- 1709 p.

**Kullo IJ, Ding K, Boerwinkle E, Turner ST, Mosley TH Jr, Karda SL et al (2006).** Novel 132 genomic loci influencing plasma homocysteine levels. *Stroke.* Vol 7, 1703-9 P.

**Kurki T, Hiilesmaa V, Raitasalo R, Mattila H, Ylikorkala O ( 2000).** Depression and anxiety in early pregnancy and risk for preeclampsia. *Obstet Gynecol.* Vol 95, 487-490 P.

**Lacroix I (2009).** Pharmacovigilance chez la femme enceinte : aspects maternel et néonatal (exemple des substances psychoactives). Thèse de doctorat. Université de toulouse. France.

**Lacroix I (2009).** Pharmacovigilance chez la femme enceinte : aspects maternel et néonatal (exemple des substances psychoactives). Thèse de doctorat. Université de Toulouse. France.

**Lafayette RA, Druzin M, Sibley R, Derby G, Malik T, Huie P (1998).** Nature of glomerular dysfunction in pre-eclampsia. *Kidney Int.* Vol 54, 1240-1249 P.

**Lain K, Patrick M, Catalo MD (2007).** Metabolic Changes in Pregnancy. Lippincott Williams & Wilkins. Vol 50, 938–948 p.

**Lana K, Wagner (2004).** Diagnosis and management of Preeclampsia. American Family Physician. Vol 70, 2317 - 2324.

**Landsbergis PA, Hatch MC (1996).** Psychosocial workstresse and pregnancy-induced hypertension. Epidemiology. Vol 7, 346–351 P.

**Lansac J et Magnin G (2008).** Obstétrique, Collection pour le praticien 5<sup>ème</sup> édition, Elsevier Masson. France. P 25-29.

**Lansac J, Magnin G (2008).** Obstétrique pour le praticien. Edition 5. ED Elsevier Masson. P 200-497.

**Laraqui A (2006).** Etude des Facteurs Métaboliques et Polymorphismes Génétiques Prédisposant à la Survenue de l'Athérosclérose Coronaire. Thèse de doctorat. Université de Mohammed V-Agdal. Maroc.

**Laskowaka M (2010).** Analysis of the homocysteine levels in maternal serum in pregnancies complicated by severe preeclampsia. Lublin Poland. Vol 20, 75-80 P

**Le coz S (2014).** Traitements actuels de l'infertilité en vue d'une procréation médicalement assistée. Thèse de doctorat. Université de Nantes.

**Leal Almendárez E, MarchenaLópez C et Murillo Urbina E (2015).** Factores de riesgosociados a síndromehipertensivogestacional. Hospital Primario Carlos Centeno. Siuna, RegiónAutónoma del Atlántico Norte. Enero Junio 2013. Thèse de doctorat. Université de NacionalAutónoma De Nicaragua. Managua.

**Leclerc F (2013).** Évaluation de l'impact des xénobiotiques alimentaires sur la santé materno-fœtale : rôle du Bisphénol A. thèse de doctorat. Université Sherbrook. Canada.

**Lehot JJ, Ricaud X (2012).** Gynécologie-obstétrique endocrinologie nutrition. France. ECN Med. Page 20-21-22-23-24.

**Levine RJ, Maynard SE, Gian CI (2004).** Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med.* Vol 350, 672–683 P.

**Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF (2004).** Circulating Angiogenic Factors and the Risk of Preeclampsia. *N Engl J Med.* Vol 350, 672-683 P.

**Lie RT, Rasmussen S, Brunborg H, Gjessing HK, Lie-Nielsen E, Irgens LM (1998).** Fetal and maternal contributions to risk of pre-eclampsia: population-based study. *BMJ.* Vol 316, 1343- 1347 P.

**Lim J.H, Kim SJ, Park SJ, Yang JH, Kim MY and H.M. Ray (2002).** Effective prediction of PE by a combined ratio of angiogenesis-related factors. *Obstet Gynecol.* 111: 1403-1409.

**Lim U, Cassano PA (2002).** Homocysteine and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Am J Epidemiol.* Vol 156, 1105–1113 P.

**Lindheimer M, Katz A (2000).** *The Kidney: Physiology and Pathophysiology: Renal physiology and disease in pregnancy.* Edition 3. ED Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkins.

**Lybbey J (1997).** *Grossesse et périnatalité : suivi biologique* Volume 55.

**Magee LA, Anne Marie A, Brown M, Lam E (2008).** Diagnostic accuracy of urinary spot protein:creatinine ratio for proteinuria in hypertensive pregnant women: systematic review. *BMJ.* 113 (10): 1-9

**Maïga BF (2008).** *Maladies hypertensives gravidiques dans la population du cscom de Banconi à Bamako aumali : à propos de 127 cas.* Thèse de doctorat. Université de Bamako. Mali.

**Malvino E, Muñoz M, Ceccotti C, Gustavo J, Loughlin D, Alberto P, Pablo D, Osvaldo López G (2005).** Complicaciones maternas y mortalidad perinatal en el Síndrome de Hellp. Registro multicéntrico en unidades de cuidados intensivos del área Buenos Aires. *Medicina (B. Aires).* 65: 1-9

**Mamelle N, Munoz F, Grandjean H (2004).** Fetal growth from the AUDIPOG study. I. Establishment of reference curves [in French]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 25 (1): 61-70.

**Manjareeka M, Nanda S (2013).** ELEVATED LEVELS OF SERUM URIC ACID, CREATININE OR UREA IN PREECLAMPTIC WOMEN. *International Journal of Medical Science and Public Health.* Vol 2 | Issue 1

**Marieb E N (1999)**. Anatomie et physiologie humain. 4<sup>ème</sup> édition. [De Boeck Supérieur](#). Canada. P 789-792.

**Marín Iranzo R, Gorostidi Pérez M, Álvarez-Navascués R (2011)**. Hipertensión arterial y embarazo. *NefroPlus*. Vol 4 :21-30 : 10.3265 P

**Marshall WJ, Bangert S. (2005)**. Biochimie médicale physiopathologie et diagnostic. Elsevier. Espagne. P 63- 260-261-262.

[Marshall WJ](#), [Bangert SK \(2005\)](#). Biochimie médicale Physiologie et diagnostic. [ELSEVIER MASSON](#). P 160-162.

**Maru L, Monica V, Neha J (2016)**. Homocysteine as Predictive Marker for Pregnancy-Induced Hypertension—A Comparative Study of Homocysteine Levels in Normal Versus Patients of PIH and Its Complications. *J Obstet Gynaecol India*. (61) : 167-171.

**Maskaoui I (2013)**. Modifications physiologiques de l'organisme maternel et variations des paramètres du bilan biochimique au cours de la grossesse normale. Université Mohammed V - Souissi. Maroc.

**McEwen B, Lasley EN (1998)**. Allostatic load: when protection gives way to damage. *Advances in mind-body medicine*. *Med Hypotheses*.19(1):28–33

**Mechri TD (2002)**. Statut nutritionnel et sociodémographique d'une cohorte de femmes **Chang CL, Morgan M, Hainsworth I, Kingham JGC. (2002)**. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. *Gut*. 51: 876-80.

**Meltzer HM, Brantsæter AL, Nilsen RM, Magnus P, Alexander J, Haugen M (2011)**. Effect of dietary factors in pregnancy on risk of pregnancy complications: results from the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Am J Clin Nutr*. Vol 1970S–4P.

**Melzer K, Schutz Y, Boulvain M, et Kayser B (2011)**. Physical activity and pregnancy: cardiovascular adaptations, recommendations and pregnancy outcomes. *Sports Med*. Vol 6, 493–507 P.

**Mendelsohn ME, Karas RH. (2005)**. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. *Science*. 308 : 1583-7.

**Merviel P1, Touzart L, Deslandes V, Delmas M, Coicaud M, Gondry J (2008)**. Risk factors of preeclampsia in single pregnancy. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 37(5):477-82.

**Miglani S, Ruchira N, Archana P (2017)**. Hyperhomocysteinemia in pre-eclampsia: is routine screening rational?. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. ;6(4):1271-1274



**Miller JW, Ribaya-Mercado JD, Russell RM, Shepard C, Morrow FD, Cochary EF, Sadowski JA, Gershoff SN, Selhub j (1998).** Effect of vitamin B6 deficiency on fasting plasma homocysteine concentrations. *Am J Clin Nutr* . Vol 50, 1154-60 p.

**Mohamed Abdulfatah A (2005).** “The Values of Plasma Uric acid, Urea, Creatinine and Electrolytes in Diagnosis of Preeclampsia. These de doctorat. universite de sudan. Sudan

**Mol BW, Roberts CT, Thangaratnam S, Magee LA, De groot CJ, Hofmeyr GJ (2015).** Preeclampsian. *Lancet*. Vol 10. 70-75 P.

**Monteiro G, Subbalakshmi NK, Anupama N, Kini RD, Pai SR (2013).** A comparative study on renal function parameters and age in females with and without pre-eclampsia in a tertiary health care setup. *Int J Biomed Adv Res*. 4(10):735–737.

**Moodley, J., Mphatsoe, M. and Gouws E (2000).** Pregnancy Outcome in Primigravidae with Late Onset Hypertensive Disease. *East African Medical Journa*. 76, 490-494.

**Mori N, P. Lee I, Yamamoto s, Nozawa (2011).** Insulin Treatment-Induced Daily Changes to Plasma Adiponectin and TNF- $\alpha$  Level and Lipid Metabolism Parameters in Dogs Suffering from Type 1 Diabetes Mellitus *Asian J. Anim. Vet. Adv*. 6: 844-850.

**Moro C (2010).** Place de la bandelette urinaire en médecine générale dans le cadre du dépistage de la protéinurie chez le sujet a risque à propos de 128 cas. Thèse de doctorat. Université Henri Poicare. France.

**Mouchabac S (2008).** Homocystéinémie, hyperhomocystéinémie et dépression. *Neuropsychiatrie: Tendances et Débats*. Vol 32, 9-18 P.

**Mukhopadhyay I, Pruthviraj V, Rao P. S., Manash B(2014).** Hyperhomocysteinemia in recurrent pregnancy loss and the effect of folic acid and vitamin B12 on homocysteine levels: a prospective analysis. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. (6):2258-2261

**Newman MG, Robichaux AG, Stedman CM, Jaekle RK, Fontenot MT, Dotson T, Lewis DF (2003).** Perinatal outcomes in preeclampsia that is complicated by massive proteinuria. *Am J Obstet Gynecol*. 188(1):264-8.

**Nilsson E, Salonen Ros H, Cnattingius S, Lichtenstein P (2004).** The importance of genetic and environmental effects for pre-eclampsia and gestational hypertension: a family study. *BJOG*. 111:200–206

**Norlund L, Grubb A, Fex G, Leksell H, Nilsson JE, Schenck H et al (1998).** The increase of plasma homocysteine concentrations with age is partly due to the deterioration of renal function as determined by plasma cystatin C. *Clin Chem Lab Med*.36 (3):175-8.

**Olooto WE, Amballi AA, Mosuro AO, Adeleye AA, Banjo TA (2013).** Assessment of Total Protein, Albumin, Creatinine and Aspartate Transaminase level in Toxemia of Pregnancy. *Journal of Medical Sciences*. Vol 13, 791-796 P.

**Ouedraogo MT (2001).** Etude comparative chez la femme enceinte et la femme non enceinte au Centre Hospitalier National Yalgado Ouédraogo (C.H.N.Y.O) et au Centre Médical Saint Camille de Ouagadougou. Thèse de doctorat. Université de Ouagadougou. Burkina Faso. P 86-87-88.

**Ouologuem n (2005).** Place de l'hypertension artérielle dans la pathologie cardiovasculaire dans le district de Bamako en 2002. thèse de doctorat. Université de Bamako. Mali

**Palei AC, Spradley F, Warrington F, George EM, Granger JP (2013).** Pathophysiology of Hypertension in Preeclampsia: A Lesson in Integrative Physiology. *Acta Physiol (Oxf)*. 208(3): 224–233.

**Pasquet-Fevrier M (2015).** Lors de la Journée « La femme enceinte : suivi clinique et biologique au quotidien » organisée par l'Acorata. France.

**Peralta MR, Sánchez GB, Miller MD, Erias EK, Rodríguez GP (2004).** Hypertension during pregnancy: the challenge continues. *Open Journal Systems*. ;54 :90-111.

**PEYRIN-BIROULET L (2008).** Déterminants génétiques et nutritionnels de l'homocystéine au cours des maladies inflammatoires chroniques intestinales. Thèse de doctorat. Université Henri Poincaré- Nancy-I. France

**Pillajo Sira naula j, Calle Montesdeoca A (2014).** Prevalencia y factores de riesgo asociados a la Enfermedad Hipertensiva en Embarazadas en el Hospital Obstétrico Ángela Loayza de Ollague en el departamento de Gineco Obstetricia. Santa Rosa–El Oro. Año 2011 –2013. Thèse de doctorat. Université de CUENCA. Ecuador.

**Qureshi A, Ahmad M, Qureshi PM, Memon A, Qazi RA (2010).** Hyperhomocysteinaemia, vascular related pregnancy complications and the response to vitamin supplementation in pregnant women of Pakistan. *J Pak Med Assoc*. 60(9):741-5.

**Rajkovic A, Catalano PM, Malinow R (1997).** Elevated levels of homocysteine with preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 90:168-171.

**Reddy UM, Branum AM, Klebanoff MA (2007).** Relationship of maternal body mass index and height to twinning. *Obstet Gynecol*. 105:593–597

**Refsum H, Ueland PM, Kvinnsland S (1997).** Acute and long term effects of high dose methotrexate treatment of homocysteine in plasma and urine. *Cancer RS*. 46:5385-5391.

- Rode L, Nilas L, Wojdemann K, Tabor A (2005).** Obesity-related complications in Danish single cephalic term pregnancies. *Obstet Gynecol.*105:537-42.
- Sachadyn S, Woodside A, Brown J, Young KS, Murray A, McNulty L, Mitchell L (2008).** Evidence for sex differences in the determinants of homocysteine concentrations. *Molecular Genetics and Metabolism* .93 : 355–362
- Sahib, H.B., A.F. Aisha, M.F. Yam, M.Z. Asmawi and Z. Ismail (2009).** Anti-angiogenic and anti oxidant properties of *Orthosiphon stamineus* benth. Methanolic leaves extract. *Int. J. Pharmacol.*, 5: 162-167.
- Salder TW (2010).** Medical embryology. First week of development: ovulation to implantation. Edition 12. ED Lippincott Williams & Wilkins. 29 p.
- Sami J, Chachoo J, Nighat F (2016).** Diagnostic accuracy of spot urinary protein/creatinine ratio for proteinuria in pregnancy induced hypertension. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 5):2083-2089
- Sapna V, Bhongir AV, Dakshayani P, Rekha C ( 2016).** Study of serum uric acid and creatinine in hypertensive disorders of pregnancy. *Int J Med Sci Public Health*. Vol 10, 1424–1428. P.
- Scott M. Nelson, Phillippa M, Lucilla P (2007).** Maternal metabolism and obesity: modifiable determinants of pregnancy outcome. *Hum Reprod Update*. 16(3): 255–275.
- Serge Desagher (1998).** Métabolisme : Approche physico-chimique. Ellipses. France.
- Shahbazian N, Hosseini-Asl F (2008).** A comparison of spot urine protein-creatinine ratio with 24-hour urine protein excretion in women with preeclampsia. *Iranian Journal of Kidney Diseases* (.3):127–13.
- Sharma P, Senthilkumar RD, Brahmachari V, Sundaramoorthy E, Mahajan A, Sharma A, Mining (2006)** .literature for a comprehensive pathway analysis: a case study for retrieval of homocysteine related genes for genetic and epigenetic studies.*Lipids Health Dis.* Vol 5, 200\*207 P.
- Shilpa. AV, Zubaida. PA, Rajalekshmi. G (2017).** Changes in homocysteine levels during normal pregnancy and preeclampsia and its relation with oxidative stress. *Int J Res*
- Siby S (2008).** Etude de la variation des paramètres biochimiques et hématologiques dans le district de Bamako. Thèse de doctorat. Université de Bamako. Mali.
- Spaanderman M, Ekhart T, Van Eyck J (2001).** Preeclampsia and maladaptation to pregnancy: a role for atrial natriuretic peptide. *Kidney Int.* 60 : 1397–406.

**Stanczuk G.A, Mccoy MJ, Hutchinson IV, Sibanda EN (2007).** The genetic predisposition to produce high levels of TGF- $\beta$ 1 impacts on the severity of eclampsia/pre-eclampsia. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 86: 903-908

**Stea TH, Mansoor MA, Wandel M, Uglem S, Frølich W (2008).** Changes in predictors and status of homocysteine in young male adults after a dietary intervention with vegetables, fruits and bread. *Eur J Nutr.*47(4):201-9

**St-Louis I (2008).** Régulation et rôle des prostaglandines au niveau des cellules endométriales chez la rate pendant le cycle oestral, la gestation et la pseudogestation. Thèse de doctorat. Université de Québec À Trois-Rivières. Canada.

**Sunita G, Sheela J, Bhavna K, et al (2011).** A study of serum homocysteine levels during normal pregnancy and pre-eclampsia. *J South Asian Fed Obstet Gynaecol.* 3(2):71–74.

**Sutton-Tyrrell K, Bostom A, Selhub J, Zeigler-Johnson C (1997).** High homocysteine levels are independently related to isolated systolic hypertension in older adults. *Circulation.* 96:1745–1749

**Svahn C (2014).** L'hypertension artérielle : prise en charge et conseils à l'officine. Thèse de doctorat. Université Toulouse III - Paul Sabatier. France.

**Tailleux J (2013).** Prise en charge des troubles du sommeil chez la femme enceinte à l'issue d'une demande spontanée : intérêt du conseil officinal. Thèse de doctorat. Université d'Angers. France.

**Takiuti NH, Kahhale S, Zugaib M (2002).** Stress-related preeclampsia: an evolutionary maladaptation in exaggerated stress during pregnancy?. *Med Hypotheses.* (3):328-31.

**THADHANI R, STAMPFER M, HUNTER D (1991).** High Body Mass Index and Hypercholesterolemia: Risk of Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Obstetrics and Gynecology.* (4):543-50

**Toul F (2012).** Détermination de la consommation des macronutriments et micronutriments des femmes — enceintes de la région de Maghnia. Thèse de doctorat. Université de Tlemcen. Algérie.

**Trabetti E (2008).** Homocysteine, MTHFR gene polymorphisms, and cardio-cerebrovascular risk. *J Appl Genet.* Vol 49, 267-282 P.

**Tran T (2016).** Impact des facteurs environnementaux sur la survenue d'une pré-éclampsie sévère. Thèse de doctorat. UNIVERSITE PARIS-SACLAY. France.

**Tsoi SCM, Zheng J, Xu F, Kay HH (2001).** Differential expression of lactate dehydrogenase isozymes (LDH) in human placenta with high expression of LDH-A4 isozyme in the endothelial cells of preeclampsia villi. *Placenta.* 22(4):317–22

**Valdigué P (2000).** Biochimie clinique. 2<sup>ème</sup> édition. Médicales inters nationaux. France. P 247-249-267-290.

**Van de Beek, S.H.M, Van G., Buitelaar Pt, Cohen-Kettenis A (1998).** Prenatal sex hormones (maternal and amniotic fluid) and gender-related play behavior in 13-months-old infants. Arch. Sex Behav. 38: 6-15

**Van der Molen E, Verbruggen B, Novakova L (2000).** Hyperhomocysteinaemia and other thrombotic risk factors in women with placental vasculopathy. British Journal of Obstetrics and Gynaecology. Vol 107, 785–791 P.

**Van Wwalraven C, Mamdani M, Cohn A, Katib Y, Walker M, Rodger MA (2003).** Risk of subsequent thromboembolism for patients with pre-eclampsia. Br Med J. 326:791-2.

**Vesin C, Horellou M-H, Mairesse S, Conard J, Safar M, Blacher J (2007).** Homocystéine et risque cardiovasculaire. Sang thrombose vaisseaux. Vol 19, 143-9 P

**Vianna P, Bauer ME, Dornfeld D, Chies JA (2001).** Distress conditions during pregnancy may lead to pre-eclampsia by increasing cortisol levels and altering lymphocyte sensitivity to glucocorticoids.

**Vincent-Rohfritsch A, Le Ray C, Anselem O, Cabrol D, Goffinet F (2012).** Pregnancy in women aged 43 years or older: maternal and perinatal risks. J Gynecol Obstet Biol Reprod. (5):468-75

**Vural B, Çorakçı A, Çalışkan M, Temel T, Sebiha O, Gulseren Y ( 2000).** Maternal and perinatal outcome in pregnancies complicated with hypertensive disorder of pregnancy: a seven year experience of a tertiary care center. Archives of Gynecology and Obstetrics. 273 : 43-49

**Wang H, Cheng ZJ, Yang X (2010).** Hyperhomocysteinemia and endothelial dysfunction. Curr Hypertens Rev.5(2):158-65

**Wantania J, Situmorang D, Tendean H (2016).** Placental Growth Factor Levels in Preeclampsia Compared to Normal Pregnancy. Maj Obstet Ginekol Indones .2: 76-80

**Waugh JJS, Clark TJ, Divakaran TG, Khan KS, Kilby MD (2004).** Accuracy of urinalysis dipstick techniques in predicting significant proteinuria in pregnancy. Obstetrics and Gynecology. 103(4):769–777

**Weinbrenner, T, Asensio, L, Vioque J et al (2006) .** Plasma concentrations of carotenoids and vitamin C are better correlated with dietary intake in normal weight than overweight and obese elderly subjects. Br J Nutr . 97: 977–986

**Weisberg I, Tran P, Christensen B, Sibani S, Rozen R (1998).** A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity. *Mol Genet Metab.* Vol 3, 169-72 P.

**Weiss N, Stanley J, Heydrick O, Chritiane K, Jhon F, Keaney JR, Joseph L (2016).** Influence of Hyperhomocysteinemia on the Cellular Redox State – Impact on Homocysteine-Induced Endothelial Dysfunction. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* . (41) : 300-309.

**Welch GN, Loscalzo J (2010).** Homocysteine and arteriothrombosis. *N Eng J Med.* 338: 1042-1050.

**Woo KS, Chook P, Lolin YI, et al (1998).** Hyperhomocyst(e)inemia is a risk factor for arterial endothelial dysfunction in humans. *Circulation.* 96:2542–4

**Yeomans ER, Gilstrap LC (2005).** Physiologic changes in pregnancy and their impact on critical care. *Crit Care Med.* 33 : S256–8.

**Zabre ZM (2013).** Détermination des paramètres biochimiques Usuels chez les petits ruminants du Burkina Faso et leurs variations chez les sujets Infectés naturellement par la trypanosomose. Thèse de doctorat. Université Cheikh Anta Diop De Dakar. Sénégal

**Zeeman G, Alexander M, Mclantine D, Devaraj S (2003).** Homocysteine plasma concentration levels for the prediction of preeclampsia in women with chronic hypertension. *Am Gynecol Obstet.* 189: 574-576

# *Annexes*

**Annexe 01:**

**Dosage d'urée: (KIT SPIRECAT):**

Les réactifs:

R 1 : solution Tampon TRIS pH 7,8

$\alpha$ -Cétoglutarique Uréase

R 2 : Enzymes GLDH NADH

*Echantillon* : plasma ou sérum recueilli sur héparine.

**Annexe 02 :**

**Dosage de l'acide urique : (KIT SPIREACT)**

*Les réactifs:*

*R1* : Phosphates pH 7,4 2-4 DichlorophénolSulfonate (DCPS)

R 2 enzyme : Uricase Peroxydase (POD) Ascorbate oxydase 4 - Aminophénazone (4-AF)

*Echantillon:* plasma ou sérum recueilli sur héparine.

**Annexe 03 :**

**Dosage de transaminase (TGO, TGP) :(KIT BIOMAGREB :**

*Les réactifs :*

R1 : TRIS pH 7,8 Lactate déshydrogénase (LDH) L-Alanine

R2 : NADH  $\alpha$ -Cétoglutarate

*Echantillon:* plasma ou sérum recueilli sur héparine.

**Annexe 04 :**



**Dosage TGP KIT QCA :**

R1 : tomponTRIS pH 7,8 Lactate déshydrogénase (LDH) L-Alanine

R2 : NADH  $\alpha$ -Cétoglutarate

**Annexe 05 :**

**Dosage de créatinine : (KIT BIOMAGREB)**

R1 : Réactif1: -Acide picrique

R2 : -hydroxyde de sodium. -Phosphate disodique

*Echantillon:* plasma ou sérum recueilli sur héparine.

**Annexe 06 :**

**Dosage de protéine urinaire : (KIT BIOMAGREB)**

R : Rouge pyrogallol Molybdate de sodium

PROTEIN U & CSF CAL Patron primaire de détection d'albumine/globuline 1000 mg/L

*Echantillon:* Urine de 24 h: Stable 8 jours à 2-8°C.

**Annexe 07 :**

**Dosage de protéines totales : (KIT SPINRECT)**

Les réactifs :

R : Tartrate de potassium de sodium

Iodure de sodium

Iodure de potassium

Sulfate de cuivre

(II) Hydroxyde de sodium

T PROTEIN CAL Patron primaire d'albumine bovine 7 g/dL

*Echantillon:* plasma ou sérum recueilli sur héparine.

**Annexe 08 :**

**Dosage de l'homocystéine :**

R: S- adenosyll-hydrolase

Dithiothreitol (DDT)

L'anticorps anti-SAH marqué à la phosphatase alcaline

Polystyrène revêtu de SAH

*Echantillon:* plasma recueilli sur tube EDTA

**Annexe 09 :**

**Automate diatronpictus 2000 :**



**Immuno-chimiluminescence-immulite 2000**



Prise des plantes médicinales

Utilisation des suppléments vitaminique		Oui	Non		Oui	Non
• Acide folique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
• Vitamine B	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
• Fer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
• Période d'utilisation						
•						

Maladies		Oui	Non
• Malformation utérine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
• Anémie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
• Maladies infectieuse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
• Maladies cardiovasculaires	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
• Thrombose veineuse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
• Autres			

Prise médicamenteuse		Oui	Non
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Types de médicaments

Antécédents Chirurgicaux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------

Antécédents obstétricaux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------

**Grossesse en cours :**

Intervalle avec la dernière grossesse :

Stade de grossesse :

Antécédents personnels ou familiaux des complications de grossesse :

Complication pendant la grossesse ? Hypertension gravidique      pré-éclampsie

Prise médicamenteuse :

- Faible      Modérée      Elevée

Niveau de stress

Intensité de travail journalière

-Alimentation Faible      Moyen

Elevée

- Les aliments d'origine végétale
- Les aliments d'origine animale
- Produits laitiers
- Apports en vitamines
- Apports en protéines
- Apports en glucides
- Apports en lipides
- Nombre de repas par jour

La tension artérielle :

Albuminurie :

Protéinurie :

Glycémie :

Urée :

Créatinine :

Hcy :

Accouchement :

Normal

césarienne

Etat du bébé :

Oui

Non

- Vivant
- Mort-né
- Malformé
- Type de malformation

## Etude de quelques paramètres biochimiques chez les femmes avec complications de grossesse

### Résumé :

La grossesse est un état naturel qui demande des adaptations physiologiques, anatomiques et biologiques importantes de l'organisme maternel. Cependant, cet état physiologique peut s'accompagner de graves risques pour la santé, et peut contribuer à la survenue des complications.

L'hypertension artérielle est la complication médicale la plus courante pendant la grossesse. Elle est potentiellement dangereuse. C'est l'une des principales causes de morbidité et de mortalité maternelle, fœtale et néonatale.

Le but de notre étude est d'identifier les perturbations métaboliques associées à ces complications et aussi d'étudier certains facteurs de risques biochimiques susceptibles de développer l'HTA chez les femmes enceintes de notre population.

L'étude a porté sur 60 femmes : 30 femmes malades et 30 femmes témoins. L'analyse des paramètres biochimique du bilan rénal et hépatique a été faite par des méthodes colorimétrique et enzymatique, alors que le dosage de l'Hcy a été fait par immuno-chimiluminescence.

Nous avons estimé une élévation des taux de certains paramètres, essentiellement du bilan rénal chez les femmes à complication par rapport aux témoins. L'exploration des facteurs de risque nous a permis d'observer un taux d'Hcy anormalement élevé chez 40 % des malades contre 10.34 % des témoins.

Dans cette étude, nous avons montré l'association relative entre les complications de grossesse de type HTA et l'altération des métabolismes chez les femmes enceintes. Par ailleurs, nous avons démontré, pour la première fois en Algérie, que l'hyperhomocystéinémie représente un facteur de risque important pour la survenue de l'HTA pendant la grossesse dans notre population.

**Mots clés :** HTA, pré éclampsie, hyperhomocystéinémie, perturbations métaboliques.

## Study of some biochemical parameters in women with complication of pregnancy

### Abstract:

Pregnancy is a natural state that requires significant physiological, anatomical and biological adaptations of the maternal organism. However, this physiological state can be associated with serious health risks, and can contribute to the occurrence of complications.

High blood pressure is the most common medical complication during pregnancy. It is potentially dangerous. It is one of the leading causes of maternal, fetal and neonatal morbidity and mortality.

The aim of our study is to identify the metabolic disturbances associated with these complications and to study some biochemical risk factors that may develop hypertension in pregnant women in our population.

The study involved 60 women: 30 sick women and 30 female controls. The analysis of the biochemical parameters of the renal and hepatic balance was made by colorimetric and enzymatic methods, whereas the Hcy assay is made by immunochemiluminescence.

We estimated a rise in the levels of some parameters, mainly renal outcome in women with complications compared to controls. The exploration of risk factors allowed us to observe an abnormally high Hcy rate in 40% of the patients against 10.34% of the controls.

In this study, we have shown the relative association between pregnancy-related complications of hypertension and impaired metabolism in pregnant women. In the first time in Alegria, we have shown that hyperhomocysteinemia is an important risk factor for the occurrence of hypertension during pregnancy in our population.

**Key words:** hypertension, pre-eclampsia, hyperhomocysteinemia, metabolic disturbances.

## دراسة بعض المعايير البيوكيميائية لدى النساء مع مضاعفات الحمل

### ملخص:

الحمل هو حالة طبيعية تتطلب تكيفات فسيولوجية، تشريحية وبيولوجية كبيرة للأم. ومع ذلك، يمكن أن تترافق هذه الحالة الفسيولوجية مع مخاطر صحية خطيرة، ويمكن أن تسهم في حدوث بعض المضاعفات..

ارتفاع ضغط الدم هو أكثر المضاعفات الطبية شيوعاً خلال فترة الحمل. من المحتمل أن تكون خطيرة. وهو أحد الأسباب الرئيسية للوفيات الأمهات والأجنة. الهدف من دراستنا هو تحديد الاضطرابات الأيضية المرتبطة بهذه المضاعفات وأيضاً لدراسة بعض عوامل البيوكيميائية التي قد تسبب في ارتفاع ضغط الدم لدى النساء الحوامل في مجتمعنا.

وشملت الدراسة 60 امرأة: 30 امرأة مريضة و30 من امرأة سليمة. تم إجراء التحاليل البيوكيميائية للتوازن الكلوي والكبد من خلال الطرق اللونية والإنزيمية، في حين أن فحص الهيموسيتينين عن طريق تقنية التوهج الكيميائي.

قدرنا ارتفاعاً في مستويات بعض المعايير، خاصةً النتائج الكلوية لدى النساء اللواتي يعانين من مضاعفات مقارنةً بالضوابط. أما بالنسبة للهيموسيتينين عوامل الخطر مرتفعة بشكل غير طبيعي في 40% من المرضى مقابل 10.34%. الضوابط

في هذه الدراسة، أظهرنا العلاقة النسبية بين مضاعفات ارتفاع ضغط الدم المرتبطة بالحمل وضعف التمثيل الغذائي لدى النساء الحوامل. بالإضافة إلى ذلك، أظهرنا لأول مرة في الجزائر، أن فرط الهوموسيتينين هو عامل خطر مهم لحدوث ارتفاع ضغط الدم أثناء الحمل لدى النساء الحوامل..

**الكلمات المفتاحية:** ارتفاع ضغط الدم، تسمم الحمل، فرط الهوموسيتينين في الدم، الاضطرابات الأيضية..