



Profil adénosinergique de patients admis pour poussées et urgences hypertensives

Dimitri Cornand

► To cite this version:

Dimitri Cornand. Profil adénosinergique de patients admis pour poussées et urgences hypertensives. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. dumas-01906015

HAL Id: dumas-01906015

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01906015>

Submitted on 26 Oct 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**Profil adénosinergique de patients admis pour poussées et urgences
hypertensives.**

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 30 Octobre 2017

Par Monsieur Dimitri CORNAND

Né le 3 juin 1991 à Avignon (84)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE GÉNÉRALE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur GUIEU Régis

Président

Madame le Docteur (MCU-PH) SARLON-BARTOLI Gabrielle

Directeur

Monsieur le Professeur MICHELET Pierre

Assesseur

Monsieur le Docteur VAISSE BERNARD

Assesseur

Monsieur le Docteur ELIAS Antoine

Assesseur

**Profil adénosinergique de patients admis pour poussées et urgences
hypertensives.**

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 30 Octobre 2017

Par Monsieur Dimitri CORNAND

Né le 3 juin 1991 à Avignon (84)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE GÉNÉRALE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur GUIEU Régis

Président

Madame le Docteur (MCU-PH) SARLON-BARTOLI Gabrielle

Directeur

Monsieur le Professeur MICHELET Pierre

Assesseur

Monsieur le Docteur VAISSE BERNARD

Assesseur

Monsieur le Docteur ELIAS Antoine

Assesseur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DE MEDECINE

Doyen : Georges LEONETTI

Vice-Doyen aux Affaires Générales : Patrick DESSI

Vice-Doyen aux Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Assesseurs :

- * aux Etudes : Jean-Michel VITON
- * à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- * aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- * aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- * à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- * pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- * aux centres hospitaliers non universitaire : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- * 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- * 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- * 3^{ème} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- * Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- * DU-DIU : Véronique VITTON
- * Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- * Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- * Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- * Démographie Médicale et Filiatisation : Roland SAMBUC
- * Relations Internationales : Philippe PAROLA
- * Etudiants : Arthur ESQUER

Responsable administratif :

- * Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- * Communication : Laetitia DELOUIS
- * Examens : Marie-Thérèse ZAMMIT
- * Intérieur : Joëlle FAVREGA
- * Maintenance : Philippe KOCK
- * Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	GALLAIS Hervé
	ALDIGHERI René		GAMERRE Marc
	ALLIEZ Bernard		GARCIN Michel
	AQUARON Robert		GARNIER Jean-Marc
	ARGEME Maxime		GAUTHIER André
	ASSADOURIAN Robert		GERARD Raymond
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BAILLE Yves		GIUDICELLI Roger
	BARDOT Jacques		GIUDICELLI Sébastien
	BARDOT André		GOUDARD Alain
	BERARD Pierre		GOUIN François
	BERGOIN Maurice		GRISOLI François
	BERNARD Dominique		GROULIER Pierre
	BERNARD Jean-Louis		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BERNARD Pierre-Marie		HASSOUN Jacques
	BERTRAND Edmond		HEIM Marc
	BISSET Jean-Pierre		HOUEL Jean
	BLANC Bernard		HUGUET Jean-François
	BLANC Jean-Louis		JAQUET Philippe
	BOLLINI Gérard		JAMMES Yves
	BONGRAND Pierre		JOUE Paulette
	BONNEAU Henri		JUHAN Claude
	BONNOIT Jean		JUIN Pierre
	BORY Michel		KAPHAN Gérard
	BOURGEADE Augustin		KASBARIAN Michel
	BOUVENOT Gilles		KLEISBAUER Jean-Pierre
	BOUYALA Jean-Marie		LACHARD Jean
	BREMOND Georges		LAFFARGUE Pierre
	BRICOT René		LEVY Samuel
	BRUNET Christian		LOUCHET Edmond
	BUREAU Henri		LOUIS René
	CAMBOULIVES Jean		LUCIANI Jean-Marie
	CANNONI Maurice		MAGALON Guy
	CARTOUZOU Guy		MAGNAN Jacques
	CAU Pierre		MALLAN- MANCINI Josette
	CHAMLIAN Albert		MALMEJAC Claude
	CHARREL Michel		MATTEI Jean François
	CHOUX Maurice		MERCIER Claude
	CIANFARANI François		METGE Paul
	CLEMENT Robert		MICHOTÉY Georges
	COMBALBERT André		MILLET Yves
	CONTE-DEVOLX Bernard		MIRANDA François
	CORRIOL Jacques		MONFORT Gérard
	COULANGE Christian		MONGES André
	DALMAS Henri		MONGIN Maurice
	DE MICO Philippe		MONTIES Jean-Raoul
	DEVIN Robert		NAZARIAN Serge
	DEVRED Philippe		NICOLI René
	DJIANE Pierre		NOIRCLERC Michel
	DONNET Vincent		OLMER Michel
	DUCASSOU Jacques		OREHEK Jean
	DUFOUR Michel		PAPY Jean-Jacques
	DUMON Henri		PAULIN Raymond
	FARNARIER Georges		PELOUX Yves
	FAVRE Roger		PENAUD Antony

	FIECHI Marius	PENE Pierre
	FIGARELLA Jacques	PIANA Lucien
	FONTES Michel	PICAUD Robert
	FRANCOIS Georges	PIGNOL Fernand
	FUENTES Pierre	POGGI Louis
	GABRIEL Bernard	POITOUT Dominique
	GALINIER Louis	PONCET Michel
MM	POYEN Danièle	
	PRIVAT Yvan	
	QUILICHINI Francis	
	RANQUE Jacques	
	RANQUE Philippe	
	RICHAUD Christian	
	ROCHAT Hervé	
	ROHNER Jean-Jacques	
	ROUX Hubert	
	ROUX Michel	
	RUFO Marcel	
	SAHEL José	
	SALAMON Georges	
	SALDUCCI Jacques	
	SAN MARCO Jean-Louis	
	SANKALE Marc	
	SARACCO Jacques	
	SARLES Jean-Claude	
	SCHIANO Alain	
	SCOTTO Jean-Claude	
	SEBAHOUN Gérard	
	SERMENT Gérard	
	SERRATRICE Georges	
	SOULAYROL René	
	STAHL André	
	TAMALET Jacques	
	TARANGER-CHARPIN Colette	
	THOMASSIN Jean-Marc	
	UNAL Daniel	
	VAGUE Philippe	
	VAGUE/JUHAN Irène	
	VANUXEM Paul	
	VERVLOET Daniel	
	VIALETES Bernard	
	VIGOUROUX Robert	
	WEILLER Pierre-Jean	

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les
Professeurs

DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les
Professeurs

MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les
Professeurs

O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les
Professeurs

P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les
Professeurs

C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président

F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les
Professeurs

A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les
Professeurs

H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur

W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les
Professeurs

S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les
Professeurs

E. MIHICH (U.S.A.)

T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les
Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

MM. les
Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les
Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les
Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les
Professeurs G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les
Professeurs D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les
Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les
Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les
Professeurs

J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)
D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les
Professeurs

D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les
Professeurs

P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les
Professeurs

M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur
Sir

T. MARRIE (Canada)
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur

M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

EMERITAT

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETES Bernard	31/08/2019

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHARPIN Denis Surnombre	GORINCOUR Guillaume
ALBANESE Jacques	CHAUMOITRE Kathia	GRANEL/REY Brigitte
ALESSANDRINI Pierre		
Surnombre	CHAUVEL Patrick Surnombre	GRILLO Jean-Marie Surnombre
ALIMI Yves	CHINOT Olivier	GRIMAUD Jean-Charles
AMABILE Philippe	CHOSSEGROS Cyrille	GROB Jean-Jacques
AMBROSI Pierre	CLAVERIE Jean-Michel Surnombre	GUEDJ Eric
ARGENSON Jean-Noël	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
ASTOUL Philippe	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
ATTARIAN Shahram	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
AUDOUIN Bertrand	COWEN Didier	GUYOT Laurent
AUFFRAY Jean-Pierre		
Surnombre	CRAVELLO Ludovic	GUYS Jean-Michel
AUQUIER Pascal	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
AVIERINOS Jean-François	CURVALE Georges	HARDWIGSEN Jean
AZORIN Jean-Michel	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AZULAY Jean-Philippe	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HOFFART Louis
BAILLY Daniel	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
BARLESI Fabrice	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
BARLIER-SETTI Anne	D'ERCOLE Claude	JOLIVET/BADIER Monique
BARTHET Marc	D'JOURNO Xavier	JOUE Jean-Luc
BARTOLI Jean-Michel	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Michel	DELARQUE Alain	KARSENTY Gilles
BARTOLIN Robert Surnombre	DELPERO Jean-Robert	KERBAUL François
BARTOLOMEI Fabrice	DENIS Danièle	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DESSEIN Alain Surnombre	LANCON Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DESSI Patrick	LA SCOLA Bernard
BERBIS Philippe	DISDIER Patrick	LAUGIER René
BERDAH Stéphane	DODDOLI Christophe	LAUNAY Franck
BERLAND Yvon	DRANCOURT Michel	LAVIEILLE Jean-Pierre
BERNARD Jean-Paul	DUBUS Jean-Christophe	LE CORROLLER Thomas
		LE TREUT Yves-Patrice
BEROUD Christophe	DUFFAUD Florence	Surnombre
BERTUCCI François	DUFOUR Henry	LECHEVALLIER Eric
BLAISE Didier	DURAND Jean-Marc	LEGRE Régis
		LEHUCHER-MICHEL Marie-
BLIN Olivier	DUSSOL Bertrand	Pascale
BLONDEL Benjamin	ENJALBERT Alain	LEONE Marc
BONIN/GUILLAUME Sylvie	EUSEBIO Alexandre	LEONETTI Georges
BONELLO Laurent	FAKHRY Nicolas	LEPIDI Hubert
BONNET Jean-Louis	FAUGERE Gérard	LEVY Nicolas
BOTTA Alain Surnombre	FELICIAN Olivier	MACE Loïc
BOTTA/FRIDLUND Danielle	FENOLLAR Florence	MAGNAN Pierre-Edouard
		MARANINCHI Dominique
BOUBLI Léon	FIGARELLA/BRANGER Dominique	Surnombre
BOYER Laurent	FLECHER Xavier	MARTIN Claude Surnombre
BREGEON Fabienne	FOURNIER Pierre-Edouard	MATONTI Frédéric
BRETELLE Florence	FRAISSE Alain Disponibilité	MEGE Jean-Louis
BROUQUI Philippe	FRANCES Yves Surnombre	MERROT Thierry
		METZLER/GUILLEMAIN
BRUDER Nicolas	FRANCESCHI Frédéric	Catherine
BRUE Thierry	FUENTES Stéphane	MEYER/DUTOUR Anne
BRUNET Philippe	GABERT Jean	MICCALEF/ROLL Joëlle
BURTEY Stéphane	GAINNIER Marc	MICHEL Fabrice

CARCOPINO-TUSOLI Xavier
CASANOVA Dominique
CASTINETTI Frédéric
CECCALDI Mathieu
CHABOT Jean-Michel
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Hervé
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET
Emmanuelle
CHARREL Rémi

CHIARONI Jacques
NICOLLAS Richard
OLIVE Daniel
OUAFIK L'Houcine
PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien
PAUT Olivier
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIARROUX Renaud
PIERCECCHI/MARTI Marie-
Dominique
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
POUGET Jean Surnombre
RACCAH Denis
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine

GARCIA Stéphane
GARIBOLDI Vlad
GAUDART Jean
GENTILE Stéphanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA René
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine

GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte

GONCALVES Anthony
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RIDINGS Bernard Surnombre
ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland
SARLES Jacques
SARLES/PHILIP Nicole

SASTRE Bernard Surnombre
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SERRATRICE Jacques
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas

MICHEL Gérard
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MOAL Valérie
MONCLA Anne
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
MUNDLER Olivier

NAUDIN Jean
NICCOLI/SIRE Patricia
NICOLAS DE LAMBALLERIE
Xavier
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal
THUNY Franck
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel

VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

FILIPPI Simon

**PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS
PARTIEL**

ALTAVILLA Annagrazia
BURKHART Gary

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITE - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent
ANDRE Nicolas
ANGELAKIS Emmanouil
ATLAN Catherine
BACCINI Véronique
BARTHELEMY Pierre
BARTOLI Christophe
BEGE Thierry
BELIARD Sophie
BERBIS Julie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis
BEYER-BERJOT Laura
BOUCRAUT Joseph
BOULAMERY Audrey
BOULLU/CIOCCA Sandrine
BUFFAT Christophe
CALAS/AILLAUD Marie-Françoise
CAMILLERI Serge
CARRON Romain
CASSAGNE Carole

CHAUDET Hervé
COZE Carole
DADOUN Frédéric (disponibilité)
DALES Jean-Philippe
DAUMAS Aurélie
DEGEORGES/VITTE Joëlle
DEL VOLGO/GORI Marie-José
DELLIAUX Stéphane
DESPLAT/JEGO Sophie
DEVEZE Arnaud Disponibilité
DUFOUR Jean-Charles
EBBO Mikael

FABRE Alexandre
FOUILLOUX Virginie
FRERE Corinne
GABORIT Bénédicte
GASTALDI Marguerite
GAUDY/MARQUESTE Caroline
GELSI/BOYER Véronique
GIUSIANO Bernard
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie
GOURIET Frédérique
GRAILLON Thomas
GREILLIER Laurent
GRISOLI Dominique
GUIDON Catherine
HAUTIER/KRAHN Aurélie
HRAIECH Sami
JOURDE CHICHE Noémie
KASPI-PEZZOLI Elise
KRAHN Martin
L'OLLIVIER Coralie

LABIT-BOUVIER Corinne
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina
LAGIER Aude
LAGIER Jean-Christophe
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude
LEVY/MOZZICONACCI Annie
LOOSVELD Marie
MANCINI Julien
MARY Charles
MASCAUX Céline
MAUES DE PAULA André
MILLION Matthieu

MOTTOLA GHIGO Giovanna
NGUYEN PHONG Karine
NINOVE Laetitia
NOUGAIREDE Antoine
OUDIN Claire
OVAERT Caroline
PAULMYER/LACROIX Odile
PERRIN Jeanne
RANQUE Stéphane
REY Marc
ROBAGLIA/SCHLUPP Andrée
ROBERT Philippe
SABATIER Renaud
SARI-MINODIER Irène
SARLON-BARTOLI Gabrielle
SAVEANU Alexandru
SECQ Véronique
SOULA Gérard
TOGA Caroline
TOGA Isabelle
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès
TROUSSE Delphine
VALLI Marc
VELLY Lionel
VELY Frédéric
VION-DURY Jean
ZATTARA/CANNONI Hélène

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZINEH Mohammad
BARBACARU/PERLES T. A.
BERLAND/BENHAÏM Caroline
BERAUD/JUVEN Evelyne (retraite
octobre 2016)
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise
BOYER Sylvie
DEGIOANNI/SALLE Anna

DESNUES Benoît
LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise
MARANINCHI Marie
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky
MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte
POGGI Marjorie
RUEL Jérôme

STEINBERG Jean-Guillaume
THOLLON Lionel
THIRION Sylvie

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

**MAITRE DE CONFERENCES
ASSOCIE à MI-TEMPS**

REVIS Joana

PROFESSEURS ET MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (mono-appartenants)**

ANATOMIE 4201	ANTHROPOLOGIE 20
CHAMPSAUR Pierre (PU-PH) LE CORROLLER Thomas (PU-PH) PIRRO Nicolas (PU-PH)	ADALIAN Pascal (PR) DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
LAGIER Aude (MCU-PH)	
THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)	
ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501
CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH) DANIEL Laurent (PU-PH) FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH) GARCIA Stéphane (PU-PH) XERRI Luc (PU-PH)	CHARREL Rémi (PU PH) DRANCOURT Michel (PU-PH) FENOLLAR Florence (PU-PH) FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH) NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH) LA SCOLA Bernard (PU-PH) RAOULT Didier (PU-PH)
DALES Jean-Philippe (MCU-PH) GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH) LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH) MAUES DE PAULA André (MCU-PH) SECQ Véronique (MCU-PH)	ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) GOURIET Frédérique (MCU-PH) NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH) NINOVE Laetitia (MCU-PH)
	CHABRIERE Eric (PR) (64ème section) LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section) DESNUES Benoit (MCF) (65ème section) MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE 4801	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401
ALBANESE Jacques (PU-PH) AUFFRAY Jean-Pierre (PU-PH) Surnombre BRUDER Nicolas (PU-PH) KERBAUL François (PU-PH) LEONE Marc (PU-PH) MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre MICHEL Fabrice (PU-PH) MICHELET Pierre (PU-PH) PAUT Olivier (PU-PH)	BARLIER/SETTI Anne (PU-PH) ENJALBERT Alain (PU-PH) GABERT Jean (PU-PH) GUIEU Régis (PU-PH) OUAFIK L'Houcine (PU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH) VELLY Lionel (MCU-PH)	BUFFAT Christophe (MCU-PH) MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH) SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BURKHART Gary (PAST)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)

KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)

LEVY/MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

ROBAGLIA/SCHLUPP Andrée (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)

MUNDLER Olivier (PU-PH)

TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)

RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)

VION-DURY Jean (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

BONELLO Laurent (PU PH)

BONNET Jean-Louis (PU-PH)

CUISSET Thomas (PU-PH)

DEHARO Jean-Claude (PU-PH)

FRAISSE Alain (PU-PH) Disponibilité

FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)

HABIB Gilbert (PU-PH)

PAGANELLI Franck (PU-PH)

THUNY Franck (PU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)

HARDWIGSEN Jean (PU-PH)

LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre

SASTRE Bernard (PU-PH) Surnombre

SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER BERJOT Laura (MCU-PH)

**BIostatistiques, Informatique Médicale
ET Technologies de Communication 4604**

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre

GAUDART Jean (PU-PH)

GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)

DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

MANCINI Julien (MCU-PH)

SOULA Gérard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)

BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE GENERALE 5302

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)

MOUTARDIER Vincent (PU-PH)

SEBAG Frédéric (PU-PH)

TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
CURVALE Georges (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH)
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony (PU-PH)
HOUVENAEGHIEL Gilles (PU-PH)
MARANINCHI Dominique (PU-PH) Surnombre
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)
SABATIER Renaud (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

ALESSANDRINI Pierre (PU-PH) Surnombre
GUYS Jean-Michel (PU-PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
GRISOLI Dominique (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,
RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON BARTOLI Gabrielle (MCU PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) Surnombre
LEPIDI Hubert (PU-PH)
ACHARD Vincent (MCU-PH)
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
LAUGIER René (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GENETIQUE 4704**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

GAUDY/MARQUESTE Caroline (MCU-PH)

BEROUD Christophe (PU-PH)

LEVY Nicolas (PU-PH)
MONCLA Anne (PU-PH)
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

KRAHN Martin (MCU-PH)
NGYUEN Karine (MCU-PH)
TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
NICCOLI/SIRE Patricia (PU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601**

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
CHABOT Jean-Michel (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH)
THIRION Xavier (PU-PH)

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH)
BRETTELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

BERAUD/JUVEN Evelyne (MCF) 65ème section) (retraite octobre 2016)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

BACCINI Véronique (MCU-PH)
CALAS/AILLAUD Marie-Françoise (MCU-PH)
FRERE Corinne (MCU-PH)
GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)

BERLAND/BENHAÏM Caroline (MCF) (1ère section)

LAGIER Jean-Christophe (MCU-PH)
MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU
VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301**

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
DELARQUE Alain (PU-PH)

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)
SERRATRICE Jacques (PU-PH) disponibilité

EBBO Mikael (MCU-PH)

VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

BOTTA Alain (PU-PH) Surnombre
LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

NEPHROLOGIE 5203

FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BERLAND Yvon (PU-PH)
BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stéphanne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (MCU PH)

ADNOT Sébastien (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)

NUTRITION 4404**NEUROCHIRURGIE 4902**

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH)
BELIARD Sophie (MCU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GAILLON Thomas (MCU PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)	NEUROLOGIE 4901
CHABANNON Christian (PR) (66ème section) SOBOL Hagay (PR) (65ème section)	ATTARIAN Sharham (PU-PH) AUDOIN Bertrand (PU-PH) AZULAY Jean-Philippe (PU-PH) CECCALDI Mathieu (PU-PH) EUSEBIO Alexandre (PU-PH) FELICIAN Olivier (PU-PH) PELLETIER Jean (PU-PH) POUGET Jean (PU-PH) Surnombre
OPHTALMOLOGIE 5502	
DENIS Danièle (PU-PH) HOFFART Louis (PU-PH) MATONTI Frédéric (PU-PH) RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre	
	PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904
	DA FONSECA David (PU-PH) POINSO François (PU-PH)
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501	
DESSI Patrick (PU-PH) FAKHRY Nicolas (PU-PH) GIOVANNI Antoine (PU-PH) LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH) NICOLLAS Richard (PU-PH) TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH) DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section) ROMAN Stéphane (Professeur associé des universités mi-temps)	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803
	BLIN Olivier (PU-PH) FAUGERE Gérard (PU-PH) MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH) SIMON Nicolas (PU-PH) BOULAMERY Audrey (MCU-PH) VALLI Marc (MCU-PH)
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502	PHILOSOPHIE 17
DESSEIN Alain (PU-PH) PIARROUX Renaud (PU-PH) CASSAGNE Carole (MCU-PH) L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH) MARY Charles (MCU-PH) RANQUE Stéphane (MCU-PH) TOGA Isabelle (MCU-PH)	LE COZ Pierre (PR) (17ème section) ALTAVILLA Annagrazia (PR Associé à mi-temps)
PEDIATRIE 5401	PHYSIOLOGIE 4402
CHAMBOST Hervé (PU-PH) DUBUS Jean-Christophe (PU-PH) GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH) MICHEL Gérard (PU-PH) MILH Mathieu (PU-PH) REYNAUD Rachel (PU-PH) SARLES Jacques (PU-PH) TSIMARATOS Michel (PU-PH) ANDRE Nicolas (MCU-PH)	BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH) BREGEON Fabienne (PU-PH) CHAUVEL Patrick (PU-PH) Surnombre JOLIVET/BADIER Monique (PU-PH) MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH) BARTHELEMY Pierre (MCU-PH) BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH) DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité) DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
FABRE Alexandre (MCU-PH)
OUDIN Claire (MCU-PH)
OVAERT Caroline (MCU-PH)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
GABORIT Bénédicte (MCU-PH)
REY Marc (MCU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

AZORIN Jean-Michel (PU-PH)
BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section)
RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH)
PETIT Philippe (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)
CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

GREILLIER Laurent (MCU PH)
MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

AMBROSI Pierre (PU-PH)
BARTOLIN Robert (PU-PH) Surnombre
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

UROLOGIE 5204

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

A notre Président de Jury,

Monsieur le Professeur Régis Guieu,

Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant la présidence de ce jury de thèse.

Veillez trouver ici, le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A notre jury de thèse,

Madame le Docteur Gabrielle Sarlon Bartoli,

Vous m'avez fait l'honneur d'avoir accepté de diriger ce travail

Je ne vous remercierai jamais assez de la gentillesse et de la bienveillance avec laquelle vous m'avez épaulé, ainsi que du temps que vous m'avez consacré

Soyez assuré de ma gratitude et de ma profonde admiration.

Monsieur le Professeur Michelet,

Je vous remercie infiniment d'avoir accepté avec beaucoup de courtoisie et de sympathie de juger mon travail

C'est pour moi un grand honneur de vous compter parmi les membres de mon jury.

Monsieur le Docteur Vaisse,

J'ai été très sensible à l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de siéger à mon jury de thèse

Soyez assuré de ma respectueuse considération

Monsieur le Docteur Elias,

Le stage effectué dans votre service nous ont permis d'apprécier votre sens clinique, l'étendue de votre savoir, votre gentillesse

Je suis très honoré de soumettre ce travail à votre jugement.

A tous mes amis,

A mes parents pour leur amour, pour avoir cru en moi et pour m'avoir toujours soutenu dans les moments difficiles. Pour toutes ces innombrables choses que je vous dois, et qui font ce que je suis aujourd'hui.

A Clarisse, que j'aime, pour ta présence au quotidien et tout l'amour que tu me donnes. Merci de croire en moi, de me soutenir et de m'accompagner. Tu es la plus belle chose qui me soit arrivée.

A mon frère, qui a fait de moi, jour après jour, un grand frère comblé.

A ma grand-mère, pour sa gentillesse, sa bienveillance et sa sagesse.

A mon oncle, pour ses précieux conseils, qui m'a toujours écouté, appuyé et épaulé.

A tous mes co-internes rencontrés au gré des semestres.

A Jean-François et Colin, pour leur bonne humeur, leurs conseils avisés, et toute l'aide apportée

A toute l'équipe de médecine vasculaire de Toulon qui m'a toujours soutenu durant cet été

ARTICLE : Profil adénosinergique de patients admis pour poussées et urgences hypertensives

A) INTRODUCTION.....p.3

Epidémiologie de l'hypertension artérielle et des urgences hypertensives

*Etude d'un facteur de mauvais pronostic à court terme : rôle de l'adénosine
plasmatique endogène*

Objectifs

B) METHODES.....p.8

1. Population d'étude.....p.8
2. Critères d'inclusion.....p.8
3. Critères d'exclusion.....p.9
4. Patients.....p10
5. Critères de jugement.....p11
6. Recueil des données.....p11
7. Analyses biologiques et prélèvements sanguins.....p12
 - a. Technique de prélèvement.....p12
 - b. Dosage de l'adénosine.....p13
 - c. Expression des récepteurs A₁ et A₂p13
8. Analyse statistique.....p14

C) RESULTATS.....p15

1. Description de la population totale.....p15
2. Description clinique et comparaison des trois populations..... p19
3. Suivi à 3 mois.....p23

4.	Comparaison biologique des trois populations.....	p25
a.	Comparaison des niveaux plasmatiques endogènes d'adénosine dans les 3 groupes.....	p25
b.	Comparaison du niveau d'expression des récepteurs A _{2A} dans les 3 groupes.....	p26
c.	Comparaison du niveau d'expression des récepteurs A ₁ dans les 3 groupes.....	p28
d.	Corrélation du profil biologique adénoenergique des patients avec urgences hypertensives à la morbi-mortalité cardiovasculaire précoce	p29
D) DISCUSSION.....		p31
<i>Limites</i>		
<i>Perspectives</i>		
E) CONCLUSION.....		p37
F) BIBLIOGRAPHIE.....		p38
ANNEXES.....		p42
Annexe 1 : Liste des abréviations utilisées.....		p43
Annexe 2 : Consentement du patient.....		p45
Annexe 3 : Questionnaire.....		p48

A) INTRODUCTION

L'hypertension artérielle (HTA) est la première maladie chronique dans le monde et un des principaux facteurs de risque cardiovasculaire (1). L'HTA est défini suivant l'OMS par une pression artérielle systolique supérieure à 140 mmHg et/ou diastolique supérieure à 90 mmHg. A l'échelle mondiale, elle est à l'origine de 7 à 8 millions de décès chaque année (2).

L'HTA augmente le risque d'accidents vasculaires cérébraux, de démence (ou troubles cognitifs), d'insuffisance cardiaque, d'infarctus du myocarde et de décès d'origine cardio-vasculaire. Elle participe et accélère le passage vers l'insuffisance rénale chronique terminale.

Epidémiologie de l'hypertension artérielle et des urgences hypertensives

Selon la Haute Autorité de Santé, l'HTA est en constante augmentation compte tenu de l'accroissement de l'espérance de vie de la population et on estime à 12 millions le nombre d'individus traités pour HTA en France (contre 8,6 millions en 2000) (2). Au niveau mondial, l'OMS considère que 30% de la population est hypertendue suivant les critères cités plus haut, et on estime à plus de 1 milliard le nombre de patients diagnostiqués hypertendus dans le monde. Cette prévalence pourrait atteindre 40% dans la population adulte en Europe (3).

Environ 1 à 2 % des patients hypertendus traités feront une poussée hypertensive sévère à un moment donné de leur vie (4). Dans la littérature, la prévalence de l'HTA sévère varie de 1% à 15% des patients traités pour hypertension selon les séries (5,6).

L'élévation importante et brutale du niveau de pression artérielle s'accompagne ou non de symptômes, voire de souffrance aiguë des organes cibles. On distingue ainsi la vraie urgence hypertensive où il existe une souffrance aiguë d'un organe cible, de la poussée hypertensive simple (7).

Certains auteurs estiment qu'une poussée hypertensive surviendrait chaque année chez 1% des hypertendus, ce qui est peu en valeur relative, mais représente tout de même 500 000 cas par an aux USA (8).

Une publication récente a retrouvé un doublement du nombre de patients venant aux urgences pour HTA sévère entre 2006 et 2013 aux Etats-Unis : de 170 340 en 2006 à 496 894 en 2013, avec une augmentation des urgences hypertensives de 63 406 en 2006 à 176 769 à 2013. Ces données sont issues du Nationwide Emergency Department Sample qui en 2013 concernait 30 états et 947 hôpitaux aux Etats-Unis (9).

La gravité de ces patients avec urgences hypertensives est importante mais méconnue. En 2009 dans une base de données multicentrique observationnelle américaine de 25 hôpitaux, 1588 patients avec poussée hypertensive et justifiant une hospitalisation pour traitement intraveineux ont été inclus (10). Parmi eux 59% avaient une urgence hypertensive vraie. La mortalité intra hospitalière de l'ensemble de la cohorte a été évaluée à 6,9%, passant à 4,6% à 3 mois. Dans le sous-groupe urgence hypertensive la mortalité hospitalière était de 11% puis de 4,9% à 3 mois avec 5% de perdus de vue. Sur cette même série ont été publiés les résultats des patients admis pour urgence hypertensive avec symptômes neurologiques (11). 28% des urgences hypertensives étaient associées à des signes neurologiques. La mortalité hospitalière était de 20% pour les AVC hémorragiques. La mortalité à 90 jours était plus élevée que chez les patients avec urgences hypertensives sans signes neurologiques (24% vs. 6%, $p<.0001$).

Toujours aux Etats Unis une deuxième série de 567 patients hospitalisés pour urgences hypertensives rapporte une mortalité au long cours de 12% par an avec un suivi moyen de 3,1 ans (12).

Une série européenne a décrit les caractéristiques de 164 patients pris en charge par leur médecin généraliste pour poussée hypertensive (13). A 12 mois la mortalité était de 5%, le taux d'événements cardiovasculaires était plus élevé en cas d'urgence hypertensive (27% vs 6%).

Enfin, notre équipe a précédemment étudié les caractéristiques et la gravité de 670 poussées hypertensives admises au service d'urgences du CHU Timone : 385 urgences vraies et 285 poussées. La mortalité intra hospitalière était de 12,5% pour les urgences hypertensives (48, $n=385$) et 1,8% (5, $n=285$) pour les poussées. A 12 mois, nous avons constaté 38,9% décès pour les urgences hypertensives et 8,9% de décès pour les poussées hypertensives (14).

Etude d'un facteur de mauvais pronostic à court terme : rôle de l'adénosine plasmatique endogène

L'adénosine est un nucléoside purinique ubiquitaire issu de la déphosphorylation de l'ATP intra-cellulaire après hydrolyse par une enzyme 5' nucléosidase (15).

Elle exerce un contrôle puissant sur les systèmes nerveux, immunitaire et cardiovasculaire par l'intermédiaire de quatre récepteurs à 7 domaines transmembranaires : A₁, A_{2A}, A_{2B} et A₃, tous couplés au système de l'adénylcyclase intra-cellulaire. L'adénosine a globalement une action hypotensive (via les récepteurs A_{2A}) et chronotrope négative (via les récepteurs A₁).

Dans le système cardiovasculaire, l'activation des récepteurs A_{2A} conduit à un relâchement des fibres musculaires des parois vasculaires et donc à une vasodilatation périphérique et coronaire, d'où son caractère hypotensif (16).

En revanche, l'activation des récepteurs A₁ a un effet bradycardisant par son action sur le rythme sinusal et la conduction auriculo-ventriculaire. Au niveau des vaisseaux, la stimulation des récepteurs A₁ provoque une vasoconstriction (17). Cette vasoconstriction au niveau des artères rénales afférentes pourrait participer à la genèse de l'HTA.

Le rôle de l'adénosine plasmatique en physiopathologie humaine et de ses récepteurs étudiés dans le système cardiovasculaire (A₁ et A_{2A}) est représenté dans la **Figure 1**.

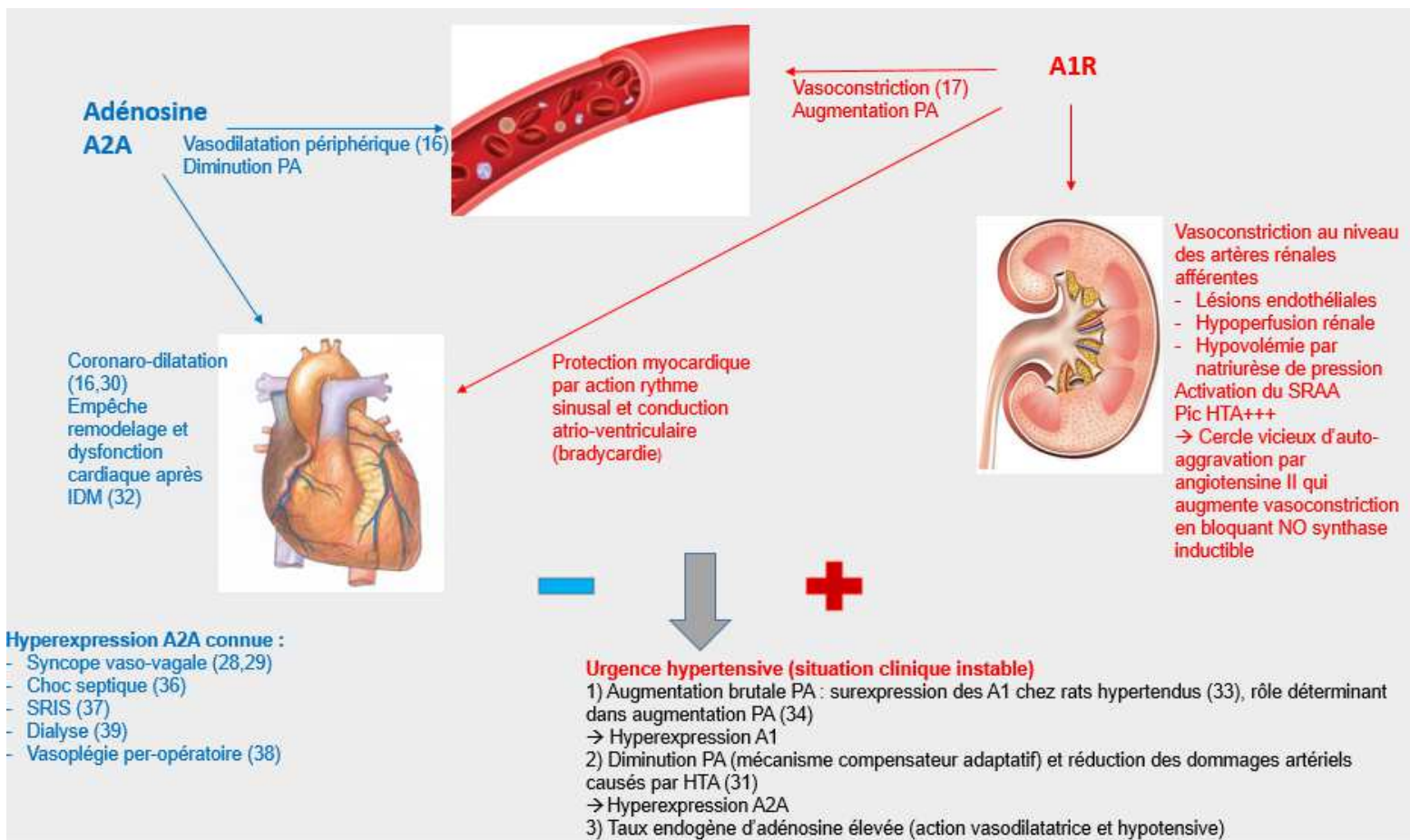


Figure 1 : Rôles physiopathologiques de l'adénosine et de ses récepteurs en pathologie cardiovasculaire. IDM : infarctus du myocarde ; SRAA : système rénine-angiotensine-aldostérone ; SRIS : syndrome de réponse immunitaire systémique

La compréhension de l'implication du système adénoenergique dans le fonctionnement de l'appareil cardiovasculaire implique la possibilité technique d'un dosage de l'adénosine endogène et la quantification de l'expression de ses récepteurs. Le modèle lymphocytaire (PBMC Peripheral Blood Mononuclear Cells) pour l'étude du profil adénoenergique a été validé dans plusieurs travaux publiés. Ainsi, le niveau d'expression des récepteurs des PBMC évaluée en Western Blot et la fonction évaluée par la production d'AMPc sont corrélés avec l'expression et la fonction de ces mêmes récepteurs présents dans le tissu cardiaque, dans les gros troncs artériels et les artères coronaires (18–20).

Dans le cadre de l'HTA, une seule série publiée en 2002 s'est intéressée au profil adénoenergique des patients. Il a été rapporté que les patients présentant une hypertension artérielle non traitée ont une forte expression d'A_{2A} et que le traitement par un alpha-bloquant (doxazocine, n=13 patients) régularisait le niveau d'expression et l'activité de ces récepteurs, ce qui n'était pas le cas des patients traités par un bêta-bloquant (propranolol, n= 8 patients) (18).

Le taux d'adénosine plasmatique ainsi que le profil des récepteurs A₁ dans ce contexte est inconnu. Pour ce qui est du profil d'expression des récepteurs A_{2A}, bien plus étudiés, celui-ci reste méconnu dans le contexte de l'urgence hypertensive.

Objectifs

A la lueur de la forte prévalence des urgences hypertensives dans notre institution et de leur gravité, notre objectif était d'étudier le profil adénoenergique des patients admis aux urgences pour HTA aigue sévère et des patients ayant une HTA équilibrée : concentration plasmatique en adénosine endogène et niveau d'expression des récepteurs A₁ et A_{2A} présents en surface des PBMC.

Secondairement nous avons corrélé le taux d'adénosine endogène plasmatique des patients en contexte d'urgence hypertensive à la morbi-mortalité cardiovasculaire à trois mois.

B) METHODES

L'étude était conforme aux principes de la déclaration d'Helsinki.

Le protocole a été approuvé par le Comité d'Ethique de l'Université.

Le consentement éclairé de chaque patient a été obtenu en amont de l'inclusion dans l'étude. Il s'agissait d'une étude épidémiologique, analytique, quantitative, prospective, à type d'essai comparatif de trois cohortes dont un groupe témoin (HTA équilibrée), non randomisée.

1. Population d'étude

Trois populations ont été étudiées :

- Groupe 1 : patients admis en urgence pour **urgence hypertensive**
- Groupe 2 : patients admis en urgence pour **poussée hypertensive**
- Groupe 3 : patients ayant une **HTA équilibrée** sous traitement en Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle sur 24 heures (MAPA)

Mode de recrutement : étude à caractère prospectif sur trois mois, monocentrique sur le CHU Timone, basée sur le recrutement en hospitalisation conventionnelle de médecine vasculaire et d'hypertension artérielle (Timone Adulte 9^{ème} étage), en hôpital de jour rattaché à ce même service, via la consultation de cardiologie, ainsi qu'au service d'accueil des urgences du bâtiment médico-technique (Timone 2).

Le recrutement s'est fait sur une durée de deux mois (mars et avril 2017) à partir des données de la présentation clinique initiale.

Le nombre de patients attendus initialement était de 10 à 15 dans chaque groupe.

2. Critères d'inclusion

Ils étaient les suivants :

- Concernant les groupes 1 et 2 ; pouvaient être admis les patients majeurs et ayant donné un consentement éclairé daté et signé. Le motif de la consultation en urgence devait être impérativement la poussée tensionnelle aiguë et dans le

cadre des urgences le codage sur le Terminal Urgence devait être « pression artérielle systolique $> 180\text{mmHg}$ ». L'HTA pouvait être connue de longue date ou être apparue de novo. Les patients pouvaient être traités au motif de leur HTA chronique depuis de nombreuses années ou bien être « naïf » de toute thérapeutique à visée antihypertensive. Il s'agissait exclusivement de traitement per os par une (ou plusieurs) classe(s) thérapeutique(s) utilisée(s) en France. L'inclusion dans l'étude survenait avant tout traitement intraveineux ou prise en charge en urgence. Dans le cadre de la réalisation des différents prélèvements biologiques, les patients inclus devaient se présenter en journée (9h-17h) et en semaine afin que ces prélèvements soient acheminés en moins de deux heures au laboratoire de biochimie et correctement conditionnés afin d'éviter les erreurs de mesures pré-analytiques du fait de la demi-vie très courte de l'adénosine.

- Concernant le groupe 3 des HTA équilibrées ; il s'agissait de patients suivis au long cours pour leur hypertension artérielle chronique par les différents médecins du service de cardiologie de la Timone (Dr Vaisse B, Dr Sarlon-Bartoli G, Dr Silhol F, Dr Secondi JF) et traités par une bithérapie au minimum, que l'association soit synergique ou pas.

3. Critères d'exclusion

Les patients se présentant en dehors des horaires de journée précédemment cités (nuit, week-ends et jours fériés) étaient exclus de l'étude (ou ne pouvaient être inclus). Les patients ayant eu un traitement antihypertenseur aux urgences avant la réalisation des prélèvements étaient exclus. De plus, les patients consultants pour un autre motif que l'HTA (dyspnée, douleur thoracique, déficit neurologique...) et où la pression artérielle a été retrouvée élevée secondairement, ont été également exclus. Enfin, les patients ayant consommé de la caféine ou tout autre excitant dans un délai inférieur à $< 30\text{min}$, cause classique de perturbation du profil adénosinergique (21) étaient exclus.

4. Patients

Ont été inclus tous les patients ayant plus de 18 ans, tout sexe confondu, d'ethnies et d'origines multiples (caucasiens ou non caucasiens), se présentant au motif d'une poussée aigue hypertensive ou d'une urgence hypertensive. Les critères utilisés pour définir une poussée hypertensive aigue furent ceux de la Société Française d'Hypertension Artérielle (SFHTA) et de l'European Society of Cardiology, et été inclus tous les patients avec une pression systolique supérieure à 180 mmHg et une pression diastolique supérieure à 110 mmHg.

Un patient présentant une HTA sévère (PA $\geq 180/110$ mmHg) avec retentissement viscéral (cerveau, rétine, cœur, rein) était éligible pour le groupe 1 des urgences hypertensives, alors que celui présentant une élévation tensionnelle sans souffrance viscérale immédiate était éligible au groupe 2 des poussées hypertensives.

Tous les patients devaient consulter exclusivement au motif de leur hypertension artérielle, et les patients dont le tableau clinique mettait en avant un autre symptôme (dyspnée, douleur thoracique, déficit neurologique ...) étaient non inclus volontairement, et leur hypertension artérielle considérée comme un épiphénomène au diagnostic (OAP, SCA, AVC...).

Les patients participant au groupe d'étude HTA contrôlée étaient inclus de façon successive sur les 2 mois, s'ils présentaient les critères et s'ils étaient équilibrés en bithérapie au minimum. Les seuils de Mesure Ambulatoire de Pression Artérielle (MAPA), définis par la SFHTA, étaient les suivants :

- Général (24 heures) : 130/80 mmHg
- Veille (12 heures diurnes) : 135/85 mmHg
- Sommeil (12 heures nocturnes) : 120/70 mmHg

La cohorte totale obtenue et suivie de façon prospective jusqu'en août 2017 était finalement de 30 patients.

5. Critère de jugement

Critère de jugement principal : description et comparaison du profil adéno-nergique de patients ayant une élévation tensionnelle aiguë ou une hypertension artérielle chronique équilibrée

Critère de jugement secondaire : corréler le taux d'adénosine plasmatique des patients admis pour urgences hypertensives à la morbi-mortalité cardiovasculaire à trois mois

6. Recueil des données

Un recueil exhaustif des caractéristiques démographiques, cliniques, thérapeutiques, et biologiques des patients inclus était effectué sur un questionnaire élaboré en amont (36 items). Concernant le traitement de chaque patient, un recueil du type de traitement (différentes classes thérapeutiques) et du score de traitement (nombre de molécules) a été effectué. Etaient considérés comme « autres » traitements, les traitements diurétiques de l'anse, diurétiques épargneurs potassiques, alpha-bloquants ou antihypertenseurs centraux. Ce même recueil a été effectué à trois mois de l'inclusion lors d'un appel téléphonique afin d'évaluer si des changements thérapeutiques avaient été effectués à distance de la poussée tensionnelle. Différentes données cliniques, biologiques et d'imagerie ont été récupérées permettant de juger d'une souffrance aiguë d'un organe cible et donc de classer les différents patients de l'étude en poussée ou urgence hypertensive.

Chaque patient bénéficiait d'un interrogatoire, d'un examen clinique complet et d'un bilan biologique et urinaire en fonction de la situation.

Il était recueilli notamment : l'âge, le sexe, le poids, le nombre d'années d'HTA, les autres facteurs de risque cardiovasculaire (FDRCV), les antécédents et complications cardiovasculaires, les atteintes d'organes cibles, les traitements et associations thérapeutiques (type et score de traitement), la fréquence du suivi. L'automesure était définie par une moyenne tensionnelle donnée par le patient.

La pression artérielle était mesurée en position allongée en utilisant un appareil DINAMAP V100 selon les standards de mesure de la pression artérielle. Celle-ci était mesurée aux deux bras. Chaque patient bénéficiait d'un monitoring avec surveillance

régulière de la pression artérielle (intervalle fixe de 15 min), de la fréquence cardiaque et de la saturation périphérique en oxygène, et cela pour une durée plus ou moins étendue en fonction du groupe d'inclusion du patient, allant au minimum d'une heure de surveillance (simple poussée) jusqu'à 24h (tous les patients du groupe 3 MAPA équilibrée).

7. Analyses biologiques et prélèvements sanguins

Le dosage plasmatique de l'adénosine était réalisé dans les plus brefs délais à partir du moment où le patient remplissait les différents critères d'inclusion et donnait son consentement éclairé.

Les différents prélèvements devaient être parvenus au laboratoire de biochimie en moins de deux heures afin d'éviter au maximum les erreurs de mesure pré-analytique et cela du fait de la demi-vie très courte de l'adénosine.

Un prélèvement unique était réalisé pour chaque patient.

Les prélèvements étaient réalisés exclusivement sur cathéter veineux périphérique.

Trois tubes sanguins étaient nécessaires pour la réalisation de l'étude (voir plus loin).

- 1 tube contenant une solution bloquante pour dosage de l'**adénosine plasmatique**
- 2 tubes Ficoll (CPT Beckton Dickinson) pour les **Récepteur A_{2A} et A₁**

a. Technique de prélèvement : la méthode de prélèvement nécessite quelques précautions en raison de la courte durée de vie de l'adénosine. Cette technique a été décrite(22,23). Brièvement, pour empêcher le captage de l'adénosine par les érythrocytes (globules rouges), ainsi que la désamination en inosine et la déphosphorylation de l'ATP les échantillons sanguins étaient prélevés à partir de sang périphérique (3 ml) à l'aide d'une seringue (5 ml) contenant 2 ml de solution bloquante (4°C), dont la composition est la suivante : 0,2 mM dipyridamole (Boehringer Mannheim, Mannheim, Allemagne), 4,2mM Na₂ EDTA, 5 mM 9-érythro (2-hydroxy-3 nonyl) adénine (AOPCP), 79 mM ab-méthylène adenosine- diphosphate (Burroughs Wellcome, Research Triangle Park, Caroline du Nord, USA), 10 µg.ml⁻¹ deoxycorymbine (Lederlé, Puteaux, Paris-La-Défense, France),

1UI/mL de sulfate d'héparine 20 μ g.mL⁻¹, et chlorure de sodium NaCl à 0,9%). Les échantillons sont immédiatement stockés dans de la glace avant centrifugation.

b. Dosage de l'adénosine : la technique a été décrite (22–26). Brièvement les échantillons sont directement centrifugés (4°C, 1500g pendant 15min) pour éliminer les cellules. Le surnageant est ensuite congelé en attendant le dosage par LC MS/MS.

c. Expression des récepteurs A_{2A} et A₁ : la méthodologie a déjà été décrite (19,27,28). Il s'agit de l'analyse de l'expression des récepteurs périphériques A₁ et A_{2A} par Western Blot. Brièvement, les PBMC sont isolées à partir de sang périphérique par gradient de densité au ficoll, en utilisant le système Vacutainer CPT (Becton-Dickinson) après ponction veineuse de la veine brachiale selon les instructions du fabricant. L'expression d'A_{2A} dans les PBMC est déterminée par Western Blot en utilisant Adonis, un anticorps monoclonal fabriqué au Laboratoire. Les échantillons (0,25 X 10⁶ cellules) sont ensuite soumis à une électrophorèse sur gel de polyacrylamide standard avant transfert sur une membrane PVDF. Le filtre est ensuite incubé avec Adonis (1 μ g/mL). Les produits des transferts sont révélés par incubation avec anticorps murins anti humains, marqués à la peroxydase puis révélés par chimiluminescence. Les bandes sont soumises à une analyse densitométrique à l'aide du logiciel Image J 1.42q (National Institutes of Health). Les résultats sont exprimés en unités arbitraires (AU) exprimés en pixels du ratio A_{2A} R-Versus background.

8. Analyse statistique :

Les données des patients ont été exprimées en moyennes et écarts-types (DS). Les comparaisons des paramètres quantitatifs entre les différents patients ont été effectuées en utilisant l'analyse de variance adaptée (ANOVA Two Ways Analysis). La comparaison de variables quantitatives entre les trois groupes indépendants a été effectuée par le test du Chi². Tous les tests statistiques étaient bilatéraux et les valeurs de p inférieures à 0,05 étaient considérées comme statistiquement significatives. L'analyse a été réalisée avec le logiciel SPSS (version 13.0 2004 SPSS Inc, Chicago, IL).

C) RESULTATS

1. Description de la population totale

Trente patients présentant une hypertension artérielle essentielle (n=27 ; 90%) ou secondaire (n=3 ; 10%) ont été inclus de manière prospective au cours des mois de mars et d'avril 2017.

Il s'agissait d'une HTA préexistante chez 28 patients (93,3%) et apparue de novo pour 2 patients (6,7%).

Cette HTA était traitée pour 26 patients (86,6%).

Les principales données démographiques, cliniques et biologiques de l'ensemble de la population ont été résumées dans **le tableau I**.

		Population (n=30)	totale
Age (années)		67,9 +/-14,9	
Homme		53,3% (n=16)	
Poids (kgs)		75,8 +/- 15,0	
Caucasien		76,7% (n=23)	
HTA			
préexistante		93,3% (n=28)	
HTA essentielle		90% (n=27)	
HTA traitée		86,6% (n=26)	
Antériorité HTA (années)		13,3 +/-8,5	
Inclusion (mmHg)	PAS inclusion	178,7 +/- 40,6	
	PAD inclusion	98,6 +/- 21,1	
Automesure (mmHg)	PAS ATM	143,9 +/- 24,5	
	PAD ATM	78,3 +/- 13,6	
FDRCV	Dyslipidémie	60% (n=18)	
	Hérédité CV	60% (n=18)	
	Diabète	33,3% (n=10)	
	Tabagisme	30% (n=9)	
AOC	HVG	36,7% (n=11)	
	Micro/Prot U	36,7% (n=11)	
Biologie	Créatinine (μmol)	102,2 +/- 35,6	
	Kaliémie (mmol)	4,08 +/- 0,4	
	LDL (g/L)	1,07 +/- 0,4	
	Glycémie (g/L)	1,09 +/- 0,4	

Tableau I : Caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques de l'ensemble de la population. PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique ; ATM : automesure ; FDRCV : facteur de risque cardiovasculaire ; CV : cardiovasculaire ; AOC : atteinte d'organes cibles ; HVG : hypertrophie ventriculaire gauche ; Micro/Prot U : microalbuminurie et/ou protéinurie ; LDL : low density lipoprotein.

Dans cette cohorte, l'âge moyen était de 67,9 ans. Plus d'un patient sur deux était un homme (53,3%) et plus de trois quarts étaient caucasiens (76,7%). Le nombre moyen d'année d'HTA était de 13,3 ans. En automesure (ATM) la pression artérielle diastolique (PAD) était correcte à 78,3mmHg mais non à l'objectif sur ensemble de la population en pression artérielle systolique (PAS) à 143,9 mmHg. On retrouvait 60% de patients dyslipidémiques ainsi que 60% de patients présentant une hérédité

cardiovasculaire (CV). Biologiquement, le LDL moyen était supérieur à 1g/L (1,07) et la glycémie à jeûn à la limite de l'intolérance au sucre 1,09 g/L (pour 1,10). Les atteintes d'organes cibles (AOC) étaient équivalentes : hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) 36,7% et protéinurie (Prot U) 36,7%.

Concernant la fréquence du suivi cardiologique sur l'ensemble de la cohorte, 60% des patients avaient un suivi au minimum biannuel, quand 40% bénéficiaient d'un suivi annuel ou plus espacé (**Figure 2**).

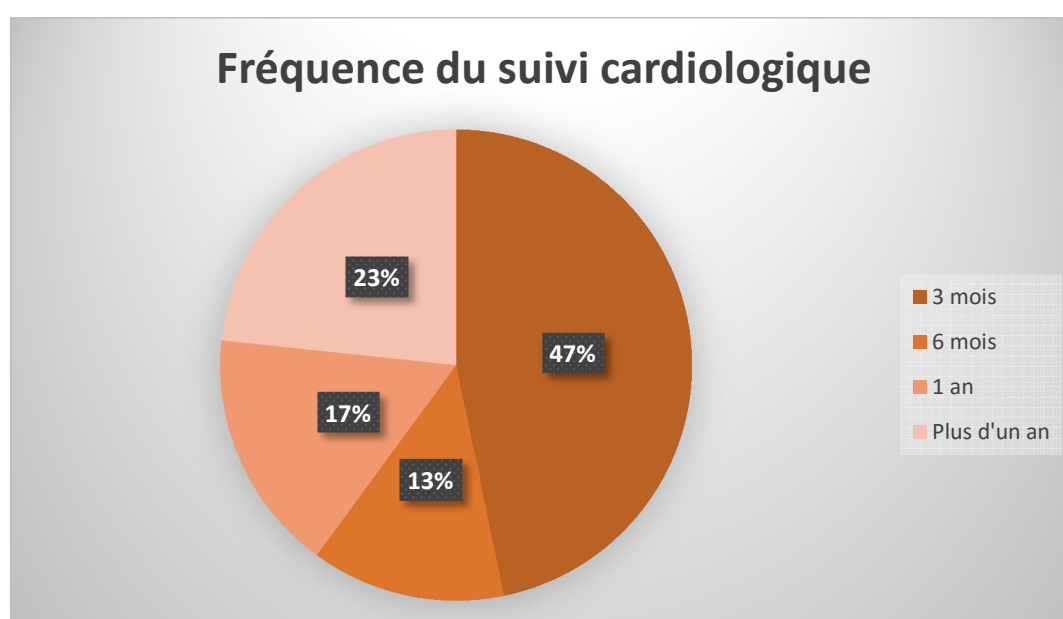


Figure 2 : Fréquence du suivi cardiologique de l'ensemble de la population

Sur le plan thérapeutique, la répartition du nombre de molécules antihypertensives par patient est résumée par la **Figure 3**.

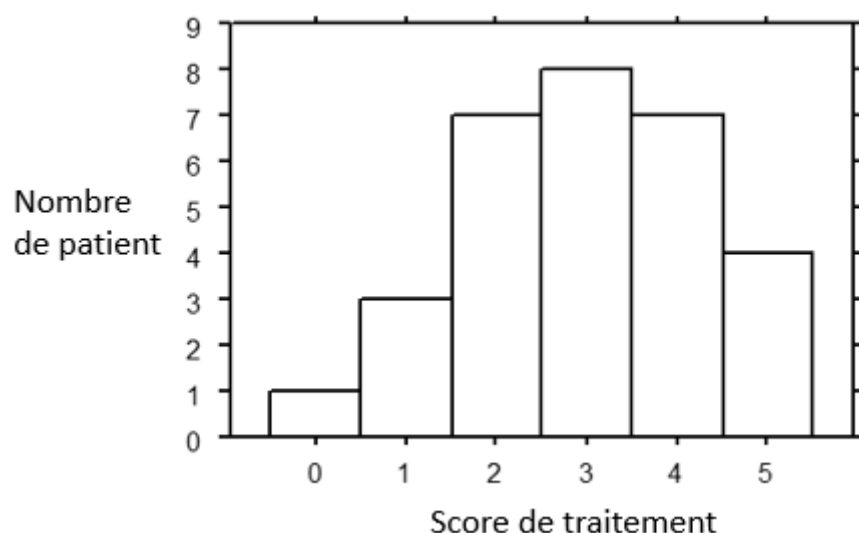


Figure 3 : Représentation du nombre de patient en fonction de leur score de traitement (nombre de molécules antihypertensives)

Un total de 19 patients sur 30 étaient traités par trithérapie ou plus (63,3%).

Les principales données thérapeutiques de l'ensemble de la population ont été résumées dans le **tableau II**.

		Population totale (n=30)
Score de traitement		2,97 +/- 1,3
Traitements	ICa	70% (n=21)
	DT	60% (n=18)
	ARA II	53,3% (n=16)
	IEC	36,7% (n=11)
	Autres	36,7% (n=11)
	BB	30% (n=9)
Changements de traitements à 3 mois		40% (n=12)

Tableau II : Caractéristiques thérapeutiques de l'ensemble de la population. Ica : inhibiteur calcique ; DT : diurétique thiazidique ; ARA II : antagoniste du récepteur à l'angiotensine II ; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion ; BB : bêta-bloquant

Au sein de la cohorte totale, la moyenne du nombre de traitement par patient (score de traitement) était à la limite de la trithérapie antihypertensive (2,97). Un changement de thérapeutique à trois mois a été observé dans 40% des cas. La classe thérapeutique la plus représentée était les inhibiteurs calciques (ICA, 70%) suivie des diurétiques thiazidiques (DT, 60%), des antagonistes des récepteurs à l'angiotensine de type II (ARA II, 53,3%) et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC, 36,7%). La moins présente était les bêtabloquants (BB, 30%).

2. Description clinique et comparaison des trois populations

A la fin de la phase des deux mois d'inclusion, les 30 patients étaient répartis de la façon suivante :

- Groupe urgence hypertensive ; n= 8, soit 26,7%
- Groupe poussée hypertensive; n=10, soit 33,3%
- Groupe MAPA équilibrée; n=12, soit 40%

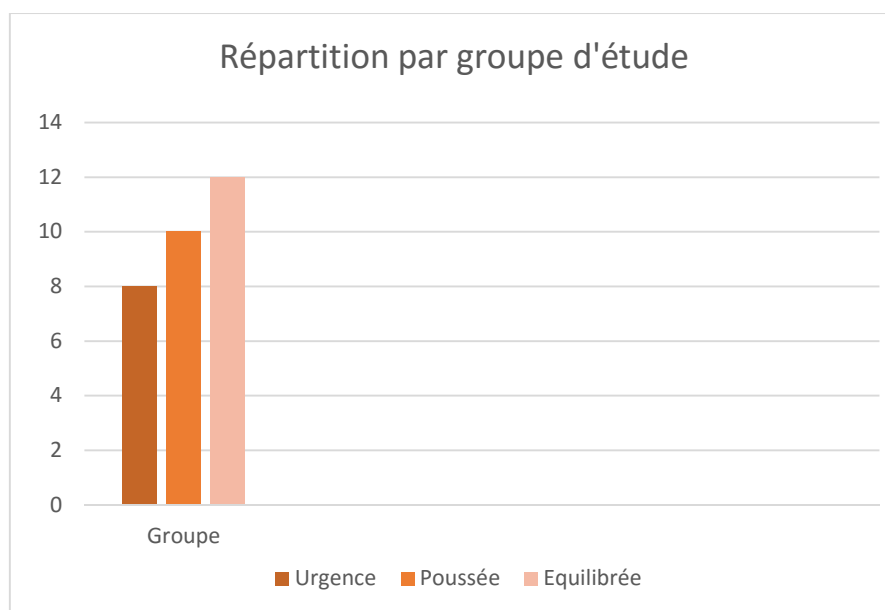


Figure 4 : Répartition du nombre de patient entre les différents groupes étudiés

Nous avons comparé les données cliniques, démographiques et biologiques des patients inclus dans les trois différents groupes, résumées dans le **tableau III** :

		Urgences (n=8)	Poussées (n=10)	Equilibrées (n=12)	p
Age (années)		74,5 +/- 11,3	65,6 +/- 12,6	65,5 +/- 18,3	0,4808
Homme		3 (37,5%)	5 (50%)	8 (66,7%)	0,9078
Poids (kgs)		72,1 +/- 17,6	73,3 +/- 10,8	80,1 +/- 16,1	0,5106
Caucasien		7 (87,5%)	6 (60%)	10 (83,3%)	0,3499
HTA préexistante		7 (87,5%)	9 (90%)	12 (100%)	0,7532
HTA essentielle		8 (100%)	9 (90%)	10 (83,3%)	0,6344
HTA traitée		6 (75%)	8 (80%)	12 (100%)	0,2046
Antériorité HTA (années)		16,1 +/- 11,3	14,4 +/- 7,4	10,4 +/- 6,9	0,3202
Inclusion (mmHg)	PAS inclusion	213,6 +/- 17,0	205,0 +/- 17,0	133,4 +/- 13,5	< 0.0001
	PAD inclusion	114,9 +/- 13,2	114,0 +/- 6,6	74,9 +/- 13,0	< 0.0001
Automesure (mmHg)	PAS ATM	162,0 +/- 27,5	161,4 +/- 15,7	126,2 +/- 12,8	0.0006
	PAD ATM	87,0 +/- 8,4	83,6 +/- 18,0	71,7 +/- 9,4	0.0441
FDRCV	Dyslipidémie	5 (62,5%)	5 (50%)	8 (66,7%)	0,1187
	Hérédité CV	5 (62,5%)	8 (80%)	5 (41,7%)	0,1082
	Diabète	3 (37,5%)	5 (50%)	2 (16,7%)	0,0087
	Tabagisme	3 (37,5%)	2 (20%)	4 (33,3%)	0,0065
AOC	HVG	3 (37,5%)	7 (70%)	1 (8,3%)	0,0120
	Micro/Prot U	4 (50%)	5 (50%)	2 (16,7)	0,0111
Biologie	Créatinine (μmol/L)	110,5 +/- 44,5	103,9 +/- 37,1	95,3 +/- 29,2	0,9595
	Kaliémie (mmol/L)	4,12 +/- 0,5	4,06 +/- 0,3	4,09 +/- 0,4	0,9378
	LDL (g/L)	1,04 +/- 0,2	1,15 +/- 0,4	1,05 +/- 0,4	0,7856
	Glycémie (g/L)	1,00 +/- 0,3	1,25 +/- 0,6	1,02 +/- 0,2	0,6405

Tableau III : Comparaison des principales caractéristiques démographiques, cliniques et biologique entre les différents groupes. PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique ; ATM : automesure ; FDRCV : facteur de risque cardiovasculaire ; CV : cardiovasculaire ; AOC : atteinte d'organes cibles ; HVG : hypertrophie ventriculaire gauche ; Micro/Prot U : microalbuminurie et/ou protéinurie ; LDL : low density lipoprotein.

De façon descriptive : pour le groupe des urgences hypertensives, il s'agissait du groupe incluant les patients les plus âgés (74,5 ans), avec une majorité de femmes (62,5%) et de fumeurs (37,5%). Le passé d'hypertendus était le plus long (16,1 années d'HTA). A l'inclusion, les pressions artérielles systoliques et diastoliques étaient les plus hautes (213,6/114,9 mmHg). Biologiquement, la fonction rénale était la plus préoccupante (créatinine la plus haute à 110,5 $\mu\text{mol/L}$), avec une kaliémie moyenne normale à 4,12 mmol/L. On retrouvait une HVG dans 37,5% et une Protéinurie (Prot U) dans 50% des cas.

En ce qui concerne les poussées hypertensives, on retrouvait dans ce groupe le plus de patients caucasiens (60%), avec l'hérédité cardiovasculaire la plus forte (80%). Les glycémies étaient les plus hautes (1,25 g/L) avec le plus grand nombre de diabétique (un patient sur deux ; 50%). De plus, au niveau biologique, les taux de LDL étaient les plus élevés (1,15 g/L). Les Atteintes d'Organes Cibles (AOC) étaient les plus fréquentes : HVG 70% ; Prot U 50%.

Enfin, concernant les patients équilibrés en MAPA, ils étaient les moins âgés (65,5 ans) et présentaient le moins d'années antérieures d'hypertension (10,4 ans). Logiquement, suivant le protocole, les ATM et les PA d'inclusion étaient les plus basses. On retrouvait le meilleur contrôle glycémique (1,02 g/L) avec le moins de diabétiques (16,7%). Paradoxalement, on retrouvait le plus d'homme (66,7%), de poids élevé (80,2kgs en moyenne), et les plus dyslipidémiques (66,7%). Les AOC étaient forcément plus faibles : HVG 8,3% ; Prot U 17%.

En comparant les trois groupes de façon indépendante, il apparaît que les différences de pression artérielle systolique et diastolique en automesure et au moment de l'inclusion sont statistiquement significatives ($p < 0,05$ respectivement).

En outre, certaines comorbidités comme un tabagisme ($p < 0,0065$) ou un diabète ($p < 0,0087$) présentent des différences significatives entre chaque groupe.

Enfin, les atteintes d'organes cibles sont différentes entre chaque groupe et ceci de façon statistiquement significative, HVG ; $p < 0,0120$, Prot U ; $p < 0,0111$.

Par la suite, nous avons comparé les données thérapeutiques des patients inclus dans les trois différents groupes, résumées dans le **tableau IV**.

		Urgences (n=8)	Poussées (n=10)	Équilibrées (n=12)	p
Score de traitement		2,88 +/- 1,5	3,20 +/- 1,6	2,83 +/- 0,9	0,4261
Traitements	ICa	5 (62,5%)	6 (60%)	10 (83,3%)	0,4261
	DT	6 (75%)	6 (60%)	6 (50%)	0,1017
	ARA II	3 (37,5%)	5 (50%)	8 (66,7%)	0,0812
	IEC	3 (37,5%)	4 (40%)	4 (33,3%)	0,0125
	Autres	3 (37,5%)	4 (40%)	4 (33,3%)	0,0136
	BB	4 (50%)	4 (40%)	1 (8,3%)	0,005
Changements de traitements à 3 mois		7 (87,5%)	5 (50%)	0 (0%)	0,0120
PAS actuelle (mmHg)		131,4	156,0	128,8	0,0125
PAD actuelle (mmHg)		74,3	84,0	73,8	0,0626

Tableau IV : Comparaison des caractéristiques thérapeutiques entre les différents groupes. Ica : inhibiteur calcique ; DT : diurétique thiazidique ; ARA II : antagoniste du récepteur à l'angiotensine II ; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion ; BB : bêta-bloquant ; PAS actuelle : pression artérielle systolique à 3 mois de l'inclusion ; PAD actuelle : pression artérielle diastolique à 3 mois de l'inclusion

Si l'on décrit les groupes un à un, on remarque que le groupe des urgences hypertensives présentait le plus grand nombre de changements thérapeutiques survenus à trois mois (87,5%). Il y avait la présence de forts taux de diurétiques thiazidiques (75%) et de bêtabloquants (50%). En revanche, on retrouvait les taux les plus faibles d'inhibiteurs du système rénine-angiotensine combiné (IEC et ARA II) ainsi que d'inhibiteurs calciques (62,5%). Le nombre de molécules était en position intermédiaire.

Les patients ayant présenté une poussée hypertensive consommaient pourtant le plus grand nombre de molécules (3,20 en moyenne) et un patient sur deux voyait son traitement modifié à distance de 3 mois (50%). La répartition des classes thérapeutiques était homogène (40 à 60%).

Dans le groupe témoin HTA équilibrée, les patients étaient par définition bien contrôlés sur le plan tensionnel, donc il n'y avait aucun changement thérapeutique nécessaire.

De plus, pour parvenir à ce contrôle, le nombre de traitements utilisés était le plus faible des 3 groupes (2,83). A noter que l'on retrouvait très peu de bêtabloquants (8,3%), et beaucoup d'inhibiteurs calciques (83,3%).

Cette comparaison montre qu'en ce qui concerne les classes thérapeutiques des bêtabloquants ($p=0,005$), des IEC ($p=0,0125$) et des « autres » traitements ($p=0,0136$), il existait des différences statistiquement significatives.

De façon cohérente, la différence de changements thérapeutiques par rapport aux patients contrôlés était significative, mais cette différence s'est avérée également significative entre les groupes urgence et poussée ($p=0,0120$).

Enfin, la pression artérielle systolique actuelle, c'est-à-dire au moment de la réévaluation à 3 mois du pic hypertensif, est différente de façon statistiquement significative entre les 3 groupes ($p=0,0125$).

3. Suivi à 3 mois

Les trente patients ont été recontactés à 3 mois (30/30 ; 100%) et il n'y avait aucun patient perdu de vue.

La pression artérielle à 3 mois de l'inclusion (PA actuelle) sur la cohorte totale était de 138,8/77,4mmHg. La pression artérielle continuait d'être parfaitement équilibrée dans le groupe 3 des HTA équilibrées initialement (128,8/73,8 mmHg). Un résultat important est de voir que pour le groupe 1 la pression artérielle était bien contrôlée à distance de l'urgence hypertensive (131,4/74,3 mmHg). En revanche, elle n'était pas satisfaisante dans le groupe 2 à distance de 3 mois de la poussée tensionnelle (156,0/84,0 mmHg).

Sur l'ensemble de la cohorte, le nombre de complications cardiovasculaires a été de neuf, soit 30%. Le nombre d'hospitalisation à 3 mois était de neuf, soit 30%. Il est survenu un décès (3,3%). Ce décès est survenu dans le groupe des urgences hypertensives à distance de 2 mois de l'inclusion.

Dans le groupe des urgences hypertensives il est survenu cinq complications cardiovasculaires sur huit inclusions soit 62,5% des patients. Trois patients ont été hospitalisé durant les 3 mois du suivi soit 37,5%. Enfin, il est survenu un décès dans ce groupe soit 12,5%.

Dans le groupe des poussées hypertensives il est survenu deux complications cardiovasculaires sur dix inclusions soit 20% des patients. Quatre patients ont été hospitalisés durant les 3 mois du suivi soit 40%. Enfin, il n'y avait aucun décès dans ce groupe.

Enfin, dans le groupe MAPA équilibrée, il est survenu deux complications cardiovasculaires sur douze inclusions soit 16,7% des patients. Deux patients ont été hospitalisés durant les 3 mois du suivi soit 16,7%. Enfin, il n'y avait aucun décès dans ce groupe.

L'ensemble de ces résultats est résumé dans le **tableau V**.

	Urgences (n=8)	Poussées (n=10)	Equilibrées (n=12)	p
Complications CV	5 (62,5%)	2 (20,0%)	2 (16,7%)	0,0046
Hospitalisation à 3 mois	3 (37,5%)	4 (40,0%)	2 (16,7%)	0,0059
Décès	1 (12,5%)	0 (0%)	0 (0%)	0,0003
Morbi-Mortalité CV à 3 mois	5 (62,5%)	4 (40%)	2 (16,7%)	0,11

Tableau V : Comparaison de la morbi-mortalité cardiovasculaire à trois mois entre les différents groupes. CV : cardiovasculaire.

Ces statistiques comparatives montrent que sur chacun des trois critères évalués de façon prospective à distance de trois mois, il existe des différences statistiquement significatives entre les groupes, tant sur la survenue de complications cardiovasculaire ($p=0,0046$) que sur les ré-hospitalisations précoces ($p=0,0059$) ou sur la mortalité ($p=0,0003$)

En revanche, si l'on s'intéresse à un critère composite qui serait la morbi-mortalité cardio-vasculaire à 3 mois regroupant les trois critères évalués ci-dessus, la différence n'apparaît pas significative ($p=0,11$) et ceci du fait que ce sont les mêmes patients qui ont présenté la complication cardiovasculaire amenant à une hospitalisation.

4. Comparaison biologique des trois populations

Nous avons comparé les niveaux plasmatiques endogènes (NPE) d'adénosine entre les différents groupes (**Figure 5**) ainsi que les niveaux d'expression des récepteurs A_{2A} (**Figure 6bis**) et A_1 (**Figure 7bis**) au sein de ces mêmes groupes.

a. Comparaison des niveaux plasmatiques endogènes d'adénosine dans les 3 groupes

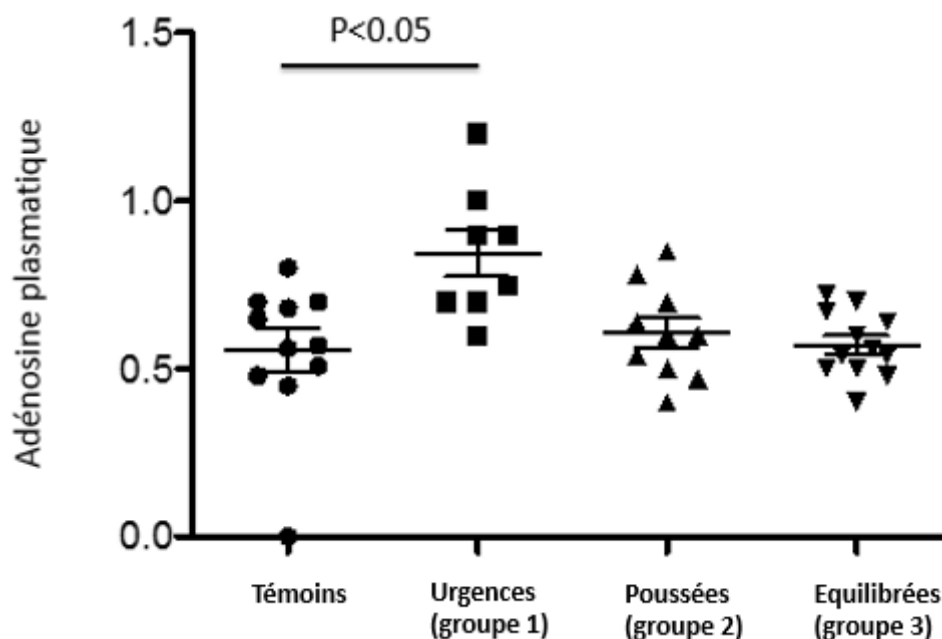
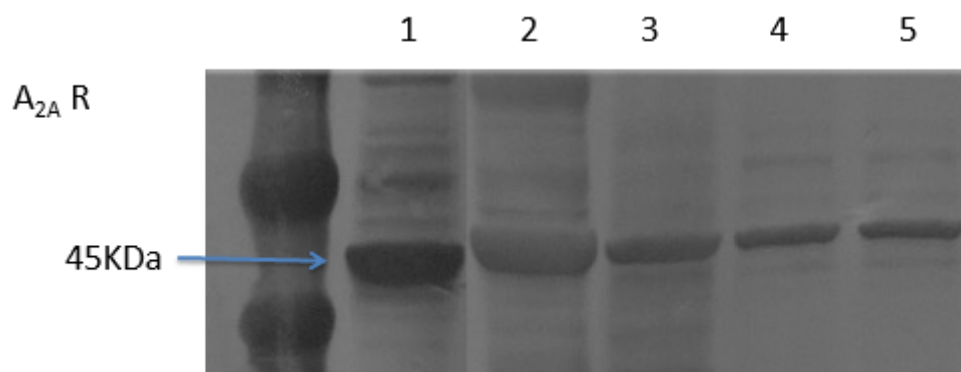


Figure 5 : Concentration en adénosine plasmatique dans les différents groupes. Chez 8 patients admis aux urgences pour urgences hypertensives (groupe 1), chez 10 patients souffrant d'une poussée hypertensive (groupe 2) et chez 12 patients présentant une HTA équilibrée (groupe 3); ainsi que chez 10 sujets témoins exempts de pathologie cardiovasculaire ou inflammatoire. L'adénosine est mesurée par LC MS/MS

Les niveaux plasmatiques endogènes d'adénosine étaient plus élevés dans le groupe des urgences hypertensives. Il s'agissait du seul groupe présentant une différence statistiquement significative ($p < 0,05$) avec le groupe des témoins.

b. Comparaison du niveau d'expression des récepteurs A_{2A} dans les 3 groupes



1: Urgences (groupe 1) 2: Poussées (groupe 2) 3: HTA équilibrées (groupe 3) 4 et 5: témoins

Figure 6 : Expression des récepteurs A_{2A} de l'adénosine, évaluée par Western Blot, dans les trois groupes d'étudiés ainsi que chez des témoins. Les Western Blot ont été obtenus grâce à un anticorps monoclonal dirigé contre la deuxième boucle extracellulaire pour le récepteur A_{2A} . Les blots ont été obtenus après transfert électrophorétique sur gel de polyacrylamide et révélation par un anticorps anti humain murin marqué à la peroxydase (Ruf et al 2016 Mol Med).

On observe des bandes de forte intensité au niveau de 45kDa, poids moléculaire du récepteur recherché, de façon plus marquée pour les urgences hypertensives.

Pour comprendre si chez ces patients il y a un profil adénosinergique particulier, nous avons purifié les PBMCs à partir du sang des différents patients de chaque groupe d'étude et nous avons analysé, par Western Blot, l'expression des récepteurs A_{2A} .

La **Figure 6** montre que malgré le fait que la quantité d'extraits cellulaires soit la même, on retrouve une plus forte expression du récepteur A_{2A} (PM 45kDa) chez les sujets ayant présenté une urgence hypertensive (groupe 1) et à un degré moindre dans les

poussées tensionnelles (groupe 2), par rapport aux HTA équilibrées (groupe 3) et aux témoins.

Afin de quantifier ces variations, nous avons mesuré le ratio pixels de la bande 45 KDa correspondant au poids moléculaire du récepteur A_{2A} sur le background afin de normaliser les résultats. Ainsi, l'analyse semi-quantitative du rapport expression du récepteur A_{2A} /Background a révélé une augmentation significative de l'expression des récepteurs A_{2A} dans les groupes des urgences hypertensives et des poussées tensionnelles par rapport aux témoins ($p < 0,05$, **Figure 6bis**). Une augmentation significative de l'expression des récepteurs A_{2A} entre les groupes des urgences et des poussées a également été retrouvée ($p < 0,05$).

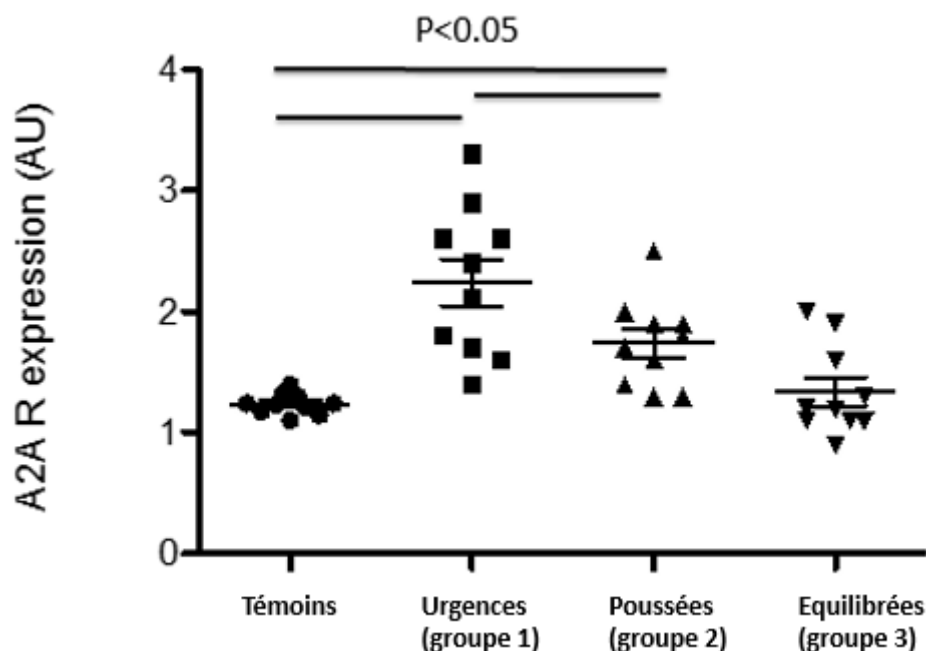
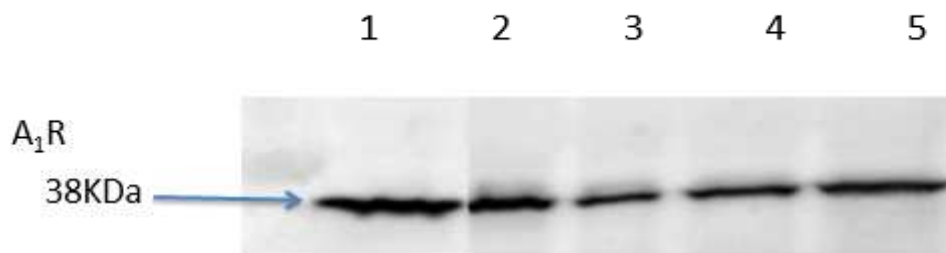


Figure 6bis : Niveau d'expression des récepteurs A_{2A} à la périphérie des PBMCs analysée par Western Blot. La quantification (unités arbitraires AU) a été faite par mesure densitométrique et calcul du ratio pixel bande A_{2A} sur le background. L'expression des récepteurs A_{2A} est donnée en unités arbitraires (UA, moyenne $\pm$ SEM) pour chaque groupe. Les résultats sont significatifs lorsque $p < 0,05$.

c. Comparaison du niveau d'expression des récepteurs A₁ dans les 3 groupes



1: Urgences (groupe 1) 2: Poussées (groupe 2) 3: HTA équilibrées (groupe 3) 4 et 5: témoins

Figure 7 : Expression des récepteurs A₁ de l'adénosine, évaluée par Western Blot, dans les trois groupes d'étudiés ainsi que chez des témoins. Les Western Blot ont été obtenus grâce à un anticorps polyclonal dirigé contre la deuxième boucle extracellulaire pour le récepteur A₁. Les blots ont été obtenus après transfert électrophorétique sur gel de polyacrylamide et révélation par un anticorps anti humain murin marqué à la peroxydase (Ruf et al 2016 Mol Med).

Ensuite nous avons analysé l'expression du récepteur A₁. On observe des bandes d'intensité plus marquées au niveau de 38kDa, poids moléculaire du récepteur recherché, de façon plus marquée pour les urgences hypertensives (groupe 1) et les poussées hypertensives (groupe 2) par rapport aux HTA équilibrées (groupe 3) et aux témoins (**Figure 7**).

L'analyse semi-quantitative réalisée en faisant le rapport A₁/Background a révélé des différences statistiquement significatives entre les trois groupes d'études par rapport aux témoins ($p < 0,05$) au niveau de l'expression des récepteurs A₁. Le groupe des urgences hypertensives (groupe 1) présentait une augmentation de l'expression de ces récepteurs par rapport aux groupes des poussées tensionnelles (groupe 2) et des patients équilibrés ($p < 0,05$ respectivement), voir **Figure 7bis**.

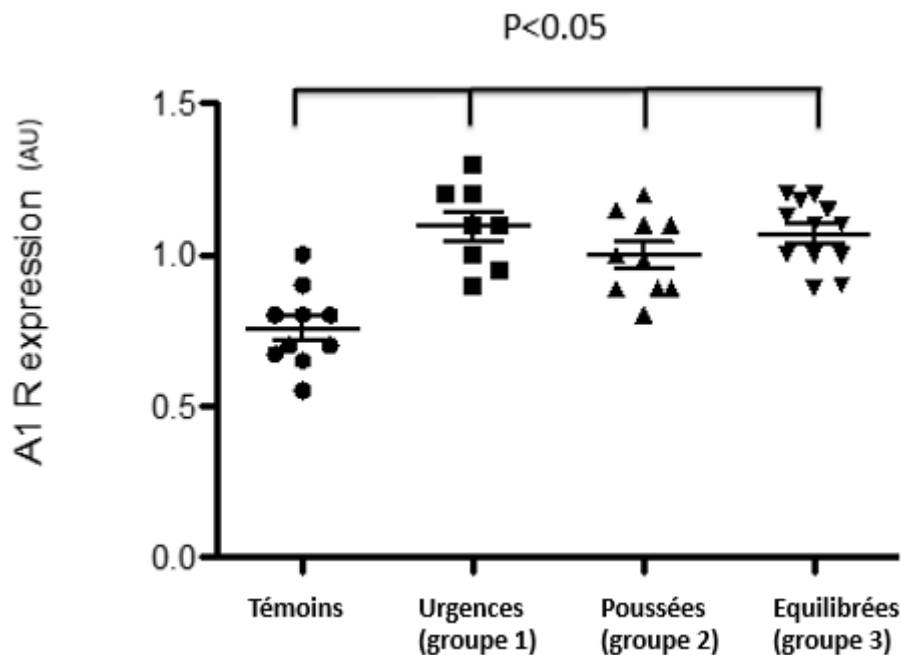


Figure 7bis : Niveau d'expression des récepteurs A₁ à la périphérie des PBMCs analysé par Western Blot. La quantification (unités arbitraires AU) a été faite par mesure densitométrique et calcul du ratio pixel bande A₁ sur le background. L'expression des récepteurs A₁ est donnée en unités arbitraires (UA, moyenne $\pm$ SEM) pour chaque groupe. Les résultats sont significatifs lorsque $p < 0,05$.

d. Corrélation du profil biologique adéno-sinergique des patients avec urgences hypertensives à la morbi-mortalité cardiovasculaire précoce

Nous avons corrélé le taux d'adénosine plasmatique de patients en contexte d'urgence hypertensive aux événements cardiovasculaires et à la mortalité intra-hospitalière et à trois mois. Nous avons dans l'étude huit patients qui se sont présentés en urgence hypertensive (3 accidents vasculaires cérébraux, 2 insuffisances rénales aiguës, 1 œdème aigu du poumon, 1 syndrome coronaire aigu, 1 neuropathie optique ischémique antérieure aiguë).

Parmi ces patients en urgence hypertensive (groupe 1), cinq ont présenté un événement cardio-vasculaire à 3 mois dont trois ré-hospitalisations et un décès. La moyenne du taux d'adénosine plasmatique au moment de l'épisode aigu chez ces patients était de $1,06 \pm 0,28$. Trois patients n'ont présenté aucun événement péjoratif à 3 mois de suivi est leur moyenne d'adénosine plasmatique à l'inclusion était de $0,76 \pm 0,0$ (**Tableau VI**).

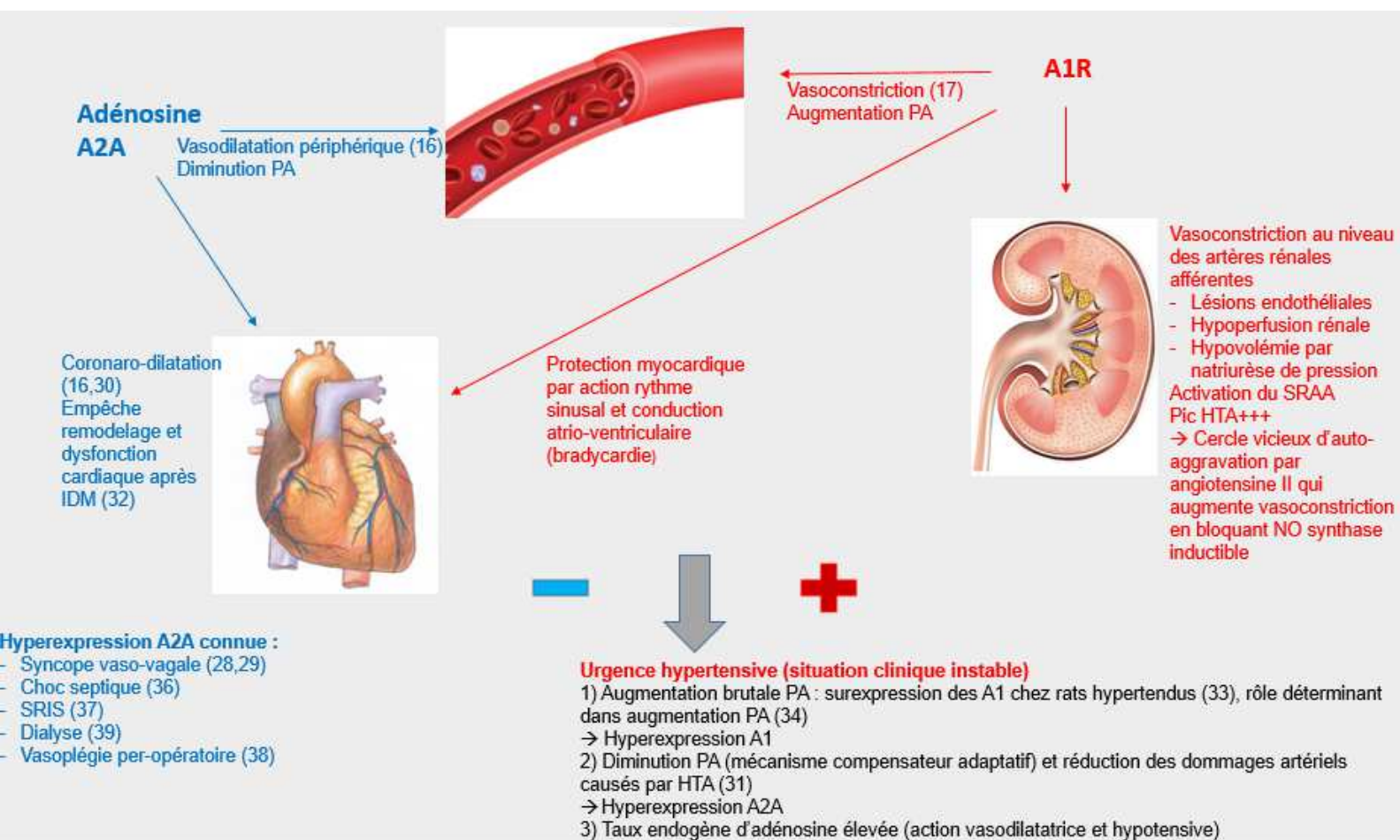
	Urgences hypertensives (n=8)	
	Avec événement CV à 3 mois	Sans événement CV à 3 mois
Nombre	5 (62,5%)	3 (37,5%)
Moyenne du taux d'adénosine en contexte d'urgence	1,06 +/- 0,28	0,76 +/- 0,0

Tableau VI : Moyenne des taux d'adénosine à l'inclusion en fonction des événements CV à trois mois

D) DISCUSSION

Nous montrons pour la première fois qu'il existe une augmentation de l'expression des récepteurs A_{2A} et des récepteurs A_1 de l'adénosine à la surface des PBMC des patients admis aux urgences pour crise aiguë hypertensive. Il existe également une augmentation significative de l'adénosine plasmatique en cas d'urgence hypertensive par rapport aux poussées hypertensives non compliquées et aux patients avec une HTA équilibrée. L'élévation de l'adénosine plasmatique dans ce contexte pourrait être un marqueur prédictif de mauvais pronostic d'une urgence hypertensive.

L'adénosine est un puissant agent hypotensif qui agit sur le tonus vasculaire et sur le nœud sino-atrial via 4 ses sous-types de récepteurs à protéine G. L'adénosine a une demi-vie très courte alors que l'expression de ses récepteurs à sa surface est plus stable dans le temps, de plusieurs heures. Il est établi que le système adénosinergique, notamment l'expression des récepteurs A_1 et A_{2A} , exerce un fort contrôle sur la pression artérielle(26).



Alors que la stimulation des récepteurs cardiaques A_1 joue un rôle dans la protection myocardique, provoquant bradycardie et vasoconstriction artérielle, la stimulation des récepteurs A_{2A} entraîne une bradycardie, une vasodilatation, et une hypotension sévère (**Figure 1**).

Nous avons observé une surexpression périphérique des récepteurs A_{2A} chez les patients présentant une poussée hypertensive (groupes 1 et 2) par rapport à l'expression observée chez les patients avec une HTA équilibrée (groupe 3). De plus, cette surexpression est significativement plus élevée dans les urgences hypertensives par rapport aux patients présentant une poussée non compliquée ou une HTA équilibrée. Cette activation de la vasodilatation est à l'origine des baisses tensionnelles lors de la syncope vaso-vagale (28,29) ou d'état de choc. A la différence de ces deux affections où la surexpression est une des causes des anomalies tensionnelles, la surexpression observée dans notre travail pourrait être un mécanisme compensateur adaptatif pour essayer de réduire le niveau de pression artérielle. En effet, il a été décrit dans la littérature que l'activation des récepteurs A_{2A} conduit à un relâchement des fibres musculaires et donc à une vasodilatation périphérique et coronaire (16,30). Kong *et coll.* ont montré en 2016 que l'activation des récepteurs A_{2A} réduisait les dommages artériels causés par l'HTA (31) et une autre étude de recherche fondamentale a montré qu'un traitement par agonistes des récepteurs A_{2A} empêchait le remodelage et le dysfonctionnement cardiaque chez des rats hypertendus après un infarctus du myocarde (32). Varani *et coll.* ont montré une affinité plus faible et une fonction altérée des récepteurs A_{2A} chez 21 patients ayant une hypertension essentielle non traitée (18). Cette anomalie de fonction était améliorée après traitement par alpha-bloquant (doxazosine) et restait altérée sous traitement bêta-bloquant (propranolol).

Nous avons également observé une surexpression significative des récepteurs A_1 de l'adénosine en cas d'urgence hypertensive en comparaison aux poussées non compliquées et aux patients avec HTA équilibrée. Une surexpression a déjà été décrite dans le cerveau de rats spontanément hypertendus qui présentaient au niveau des noyaux du tractus solitaire (bulbe cérébral) une dérégulation du système des récepteurs A_1 (33). Au niveau vasculaire la stimulation des récepteurs A_1 provoque une vasoconstriction (17) et l'équipe de Lee a montré le rôle déterminant des récepteurs A_1 dans l'augmentation de la pression artérielle (34). Ce travail a montré

que l'injection de faible dose d'angiotensine II au sein des artérioles rénales afférentes potentialise l'activation des récepteurs A_1 et serait source d'une augmentation importante de la réabsorption sodique et de la majoration des résistances vasculaires rénales, sources d'hypertension. Par son action vasoconstrictrice sur les artères rénales afférentes, la surexpression des récepteurs A_1 pourrait participer à l'hypertension en activant le système rénine angiotensine aldostérone. Nous émettons l'hypothèse que la surexpression des récepteurs A_1 est une des causes, peut-être génétique, des HTA. L'augmentation de l'expression des récepteurs A_{2A} , observée chez tous nos patients, pourrait ainsi constituer une réponse de l'organisme à l'élévation de l'expression des récepteurs A_1 dans le but d'atténuer le niveau de pression artérielle.

Enfin, en ce qui concerne les taux d'adénosine plasmatique son action étant globalement vasodilatatrice et hypotensive, les taux élevés retrouvés au moment de l'urgence hypertensive font supposer que l'organisme essaye de s'adapter à une élévation aigue du niveau de pression artérielle. Cette élévation semble être corrélée à un moins bon pronostic en cas d'urgences hypertensives comme l'atteste la moyenne d'adénosine plus élevée chez les patients ayant présenté un événement cardio-vasculaire à trois mois ($1,06 \pm 0,28$) en regard de ceux n'ayant présenté aucune complication de ce type ($0,76 \pm 0,0$).

Dans la littérature, il a été montré que des variations des différents composants du système adénosinergique, et en particulier l'expression des récepteurs A_1 et A_{2A} , pouvaient être liées à des pathologies cardiovasculaires. Ainsi, l'activité des récepteurs A_{2A} et leur niveau d'expression sont corrélés à ceux des tissus aortiques et des artères coronaires (19). Il a été montré notamment une sous-expression des récepteurs A_{2A} chez des personnes atteintes de maladies coronariennes conduisant à une adaptation altérée de la coronaro-vasodilatation qui accompagne l'effort (19,27). A l'inverse, une surexpression des récepteurs A_{2A} est présente chez des sujets présentant des syncopes vasovagales, la vasodilatation étant liée à la surexpression et participant de fait à la symptomatologie (28,35). Une surexpression des récepteurs A_{2A} accompagne également la vasoplégie du choc septique(36), du syndrome de réponse inflammatoire systémique, SRIS (37) ainsi que de la vasoplégie per-opératoire (38). Enfin, une étude a montré que le contact du sang avec des surfaces non physiologiques, comme durant l'hémodialyse, augmente les taux d'adénosine ce qui

pourrait participer aux épisodes d'hypotension durant les séances de dialyse (39). Ces études démontrent donc le rôle clé du système adénosinergique dans le système cardiovasculaire et dans les pathologies qui lui sont associées.

Sur le plan clinique les patients ayant présenté une poussée hypertensive sans complication d'organe (groupe 2) bénéficient du nombre de traitement antihypertenseur le plus élevé (score de traitement 3,20) mais néanmoins leur contrôle tensionnel à distance de la poussée est le moins satisfaisant (moyenne 156/84 mmHg). La gravité de ces patients est confirmée par un taux de ré-hospitalisation de 40% à trois mois de suivi. En revanche, les patients ayant présenté une urgence hypertensive avec mise en jeu du pronostic immédiat ont une pression artérielle mieux équilibrée à trois mois (moyenne 131/74mmHg). Ils bénéficient de modifications thérapeutiques plus fréquentes pour obtenir cet équilibre tensionnel. Il s'agit de patients plus âgés, ayant une HTA plus ancienne, souvent tabagiques et dyslipidémiques. Leur profil thérapeutique est le plus atypique avec le taux d'utilisation de bêtabloquants le plus élevé, quand celui d'inhibiteur du SRAA et d'inhibiteur calcique est le plus bas. Leur pronostic reste sombre : une nouvelle fois ceci est confirmé malgré le petit effectif, par le nombre élevé de complications cardiovasculaires, de ré-hospitalisation précoce et de décès et ceux malgré l'équilibre tensionnel à trois mois.

Limites de l'étude

Nos résultats sont préliminaires et nécessitent d'être confirmés sur un plus grand nombre de patients. La faible puissance de l'étude s'explique par son caractère prospectif, la réalisation du dosage lors des heures ouvrables du laboratoire, le coût du dosage et la nécessité de prélever avant l'administration d'un traitement anti hypertenseur. Cependant, le nombre d'inclusion est proche d'autres études menées sur le sujet (**37**, n= 35, **19** ; n=35, **18**; n=36). Cette faible puissance n'a pas permis de réaliser de seuils de corrélation entre les paramètres cliniques de suivi et les paramètres biologiques. Néanmoins, l'effectif est suffisant pour décrire certaines caractéristiques qui devront être confirmées par la suite et notamment le profil biologique des urgences hypertensives comprenant des taux élevés d'adénosine associés à une surexpression des récepteurs A₁ et A_{2A}.

D'autre part, les inclusions ont été faite exclusivement au SAU Timone et dans le service de Cardiologie Rythmologie et HTA. Nous n'avons pas eu la possibilité d'inclure les patients admis directement dans d'autres services d'organes spécialisés (USIC, neurologie, néphrologie, gynécologie ou encore réanimation). De ce fait, les urgences hypertensives prisent en charge dans ces différents services ont été manquées.

Perspectives

Ces résultats doivent être approfondis sur divers points et faire l'objet d'études complémentaires. La poursuite des inclusions nous permettra d'essayer de corréler l'adénosine au pronostic à trois mois et à douze mois.

Sur un versant biologique, nous pourrions dans un premier temps étudier la structure, l'affinité et la fonction biologique des récepteurs A_{2A} (notamment la production d'AMPc) chez les patients présentant une urgence hypertensive et les comparer aux patients atteints d'une hypertension équilibrée afin de préciser le profil de cette situation clinique plus rare. Dans un deuxième temps, pour aller plus loin dans la caractérisation, nous pourrions rechercher un polymorphisme associé qui apparaîtrait au niveau des gènes codants pour les récepteurs A_1 et les récepteurs A_{2A} de l'adénosine chez ces patients. Egalement, le récepteur A_{2B} , protéine capitale pour le déplacement du récepteur A_{2A} à la membrane, pourrait apporter des informations précieuses dans l'établissement du profil cardiovasculaire des patients présentant une urgence hypertensive ou des poussées hypertensives à répétition. Enfin, d'autres marqueurs du système adénosinergique pourraient également être étudiés afin de vérifier leur implication et de permettre de caractériser la pathologie. C'est le cas de l'albumine modifiée par l'ischémie, premier marqueur biologique de l'ischémie (40).

E) CONCLUSION

Notre étude montre que des niveaux endogènes élevés d'adénosine plasmatique, de nature vasodilatatrice, ainsi qu'une surexpression des récepteurs A_{2A} et A_1 seraient présents en cas d'urgences hypertensives. La surexpression des récepteurs A_1 provoquant un effet vasoconstricteur notamment au niveau des artères rénales afférentes pourrait être un facteur participant à l'HTA. La surexpression des récepteurs A_{2A} , vasodilatateurs, au moment du pic hypertensif pourrait être un mécanisme adaptatif pour tenter de compenser l'augmentation aiguë de la pression artérielle. L'élévation de l'adénosine plasmatique au moment de l'urgence hypertensive pourrait être un marqueur de mauvais pronostic, ciblant les patients incapables d'une vasodilatation efficace malgré la libération massive d'adénosine. Des études complémentaires sont nécessaires pour renforcer et valider ces premiers résultats.

F) BIBLIOGRAPHIE

1. Référentiel HAS septembre 2016 Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte – Fiche Mémo [Internet]. [cited 2017 Oct 3]. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-10/fiche_memo_hta__mel.pdf
2. Référentiel HAS septembre 2016 Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte – Rapport d'élaboration [Internet]. [cited 2017 Oct 3]. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-10/fiche_memo_rapport_elaboration_hta_mel.pdf
3. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense H-W, Joffres M, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA*. 2003 May 14;289(18):2363–9.
4. Cherney D, Straus S. Management of patients with hypertensive urgencies and emergencies: a systematic review of the literature. *J Gen Intern Med*. 2002 Dec;17(12):937–45.
5. Marik PE, Varon J. Hypertensive crises: challenges and management. *Chest*. 2007 Jun;131(6):1949–62.
6. Saguner AM, Dür S, Perrig M, Schiemann U, Stuck AE, Bürgi U, et al. Risk factors promoting hypertensive crises: evidence from a longitudinal study. *Am J Hypertens*. 2010 Jul;23(7):775–80.
7. Plouin PF, Bobrie G, Girerd X. Poussées hypertensives de l'adulte. Élévation tensionnelle sans souffrance viscérale immédiate et urgences hypertensives : recommandations. *J Mal Vasc* 2002;27:234-8.
8. Vidt DG. Hypertensive crises: emergencies and urgencies. *J Clin Hypertens Greenwich Conn*. 2004 Sep;6(9):520–5.
9. Janke AT, McNaughton CD, Brody AM, Welch RD, Levy PD. Trends in the Incidence of Hypertensive Emergencies in US Emergency Departments From 2006 to 2013. *J Am Heart Assoc*. 2016 Dec 5;5(12).
10. Katz JN, Gore JM, Amin A, Anderson FA, Dasta JF, Ferguson JJ, et al. Practice patterns, outcomes, and end-organ dysfunction for patients with acute severe hypertension: the Studying the Treatment of Acute hyperTension (STAT) registry. *Am Heart J*. 2009 Oct;158(4):599–606.e1.
11. Mayer SA, Kurtz P, Wyman A, Sung GY, Multz AS, Varon J, et al. Clinical practices, complications, and mortality in neurological patients with acute severe hypertension: the Studying the Treatment of Acute hyperTension registry. *Crit Care Med*. 2011 Oct;39(10):2330–6.
12. Afonso L, Bandaru H, Rathod A, Badheka A, Ali Kizilbash M, Zmily H, et al. Prevalence, determinants, and clinical significance of cardiac troponin-I elevation in individuals admitted for a hypertensive emergency. *J Clin Hypertens Greenwich Conn*. 2011 Aug;13(8):551–6.

13. Merlo C, Bally K, Tschudi P, Martina B, Zeller A. Management and outcome of severely elevated blood pressure in primary care: a prospective observational study. *Swiss Med Wkly*. 2012 Jan 27;142:w13507.
14. Guiga H, Decroux C, Michelet P, Loundou A, Silhol F, Vaisse B, Sarlon-Bartoli G. - Hospital and out-of hospital mortality in 670 hypertensive emergencies and urgencies. *J Clin Hypertens JCH-17-0162R1*.
15. Newholmes EA, Leech AR. Pathways for the degradation of purines and pyrimidine nucleotides. In : *Biochemistry for the Medical Sciences*. 5 Th Ed Ed Chichester John Wiley Sons 1992 Pp 507-508.
16. Belardinelli L, Shryock JC, Snowdy S, Zhang Y, Monopoli A, Lozza G, et al. The A2A adenosine receptor mediates coronary vasodilation. *J Pharmacol Exp Ther*. 1998 Mar;284(3):1066–73.
17. Proctor KG, Stojanov I. Direct vasoconstriction evoked by A1-adenosine receptor stimulation in the cutaneous microcirculation. *Circ Res*. 1991 Mar;68(3):683–8.
18. Varani K, Manfredini R, Iannotta V, Pancaldi C, Cattabriga E, Uluoglu C, et al. Effects of doxazosin and propranolol on A2A adenosine receptors in essential hypertension. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2002 Dec;40(6):909–13.
19. Gariboldi V, Vairo D, Guieu R, Marlingue M, Ravis E, Lagier D, et al. Expressions of adenosine A2A receptors in coronary arteries and peripheral blood mononuclear cells are correlated in coronary artery disease patients. *Int J Cardiol*. 2017 Mar 1;230:427–31.
20. Kerbaul F, Collard F, Benard F, By Y, Paganelli F, Saadjian A, et al. Release of markers of myocardial damage evaluated in the coronary sinus during cardiac surgery. *J Investig Med Off Publ Am Fed Clin Res*. 2007 May;55(4):195–201.
21. Sheng-Nan Wu, Linden J, Sergio Visentin, Boykin M, Luiz Belardinelli. Enhanced Sensitivity of Heart Cells to Adenosine and p-Regulation of Receptor Number After Treatment of Guinea Pigs With Theophylline. *Circ Res* 1989 ; 65 : 1066-1077. [cited 2017 Oct 9]; Available from: <http://circres.ahajournals.org/content/circresaha/65/4/1066.full.pdf>
22. Bonello L, Laine M, Kipson N, Mancini J, Helal O, Fromonot J, et al. Ticagrelor increases adenosine plasma concentration in patients with an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Mar 11;63(9):872–7.
23. Fromonot J, Dignat-Georges F, Rossi P, Mottola G, Kipson N, Ruf J, et al. Ticagrelor Improves Peripheral Arterial Function in Acute Coronary Syndrome Patients: Relationship With Adenosine Plasma Level. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Apr 26;67(16):1967–8.
24. Guieu R, Paganelli F, Sampieri F, Bechis G, Levy S, Rochat H. The use of HPLC to evaluate the variations of blood coronary adenosine levels during percutaneous transluminal angioplasty. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 1994 Oct 14;230(1):63–8.

25. Saadjian AY, Paganelli F, Gaubert ML, Levy S, Guieu RP. Adenosine plasma concentration in pulmonary hypertension. *Cardiovasc Res.* 1999 Jul;43(1):228–36.
26. Saadjian AY, Paganelli F, Juin MA, Devaux C, Lévy S, Guieu RP. Plasma beta-endorphin and adenosine concentration in pulmonary hypertension. *Am J Cardiol.* 2000 Apr 1;85(7):858–63.
27. Guieu R, Kipson N, Ruf J, Fournier N, Laine M, Foucher MC, et al. Low basal expression of A2A adenosine receptors and increase in adenosine plasma concentration are associated with positive exercise stress testing. *Int J Cardiol.* 2015 Feb 1;180:15–7.
28. Franceschi F, By Y, Peyrouse E, Fromonot J, Gerolami V, Kipson N, et al. A2A adenosine receptor function in patients with vasovagal syncope. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* 2013 Sep;15(9):1328–32.
29. Guieu R, Deharo J-C, Ruf J, Mottola G, Kipson N, Bruzzese L, et al. Adenosine and Clinical Forms of Neurally-Mediated Syncope. *J Am Coll Cardiol.* 2015 Jul 14;66(2):204–5.
30. Ruf J, Paganelli F, Bonello L, Kipson N, Mottola G, Fromonot J, et al. Spare Adenosine A2a Receptors Are Associated With Positive Exercise Stress Test In Coronary Artery Disease. *Mol Med Camb Mass.* 2016 Jul 19;22.
31. Lingran Kong, Ruan C, Pingjin Gao. A2A receptor-Mediated activation of regulatory T cells attenuates hypertension-induced cardiovascular injury. september 2016 [Internet]. *Journal of Hypertension* Vol 34, e-supplement 1. [cited 2017 Oct 9]; Available from: <http://sci-hub.cc/10.1097/01.hjh.0000501037.62236.af>
32. da Silva JS, Gabriel-Costa D, Sudo RT, Wang H, Groban L, Ferraz EB, et al. Adenosine A2A receptor agonist prevents cardiac remodeling and dysfunction in spontaneously hypertensive male rats after myocardial infarction. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:553–62.
33. Santiago FE, Fior-Chadi DR, Carrettiero DC. Alpha2-adrenoceptor and adenosine A1 receptor within the nucleus tractus solitarii in hypertension development. *Auton Neurosci Basic Clin.* 2015 Jan;187:36–44.
34. Lee DL, Bell TD, Bhupatkar J, Solis G, Welch WJ. Adenosine A1-receptor knockout mice have a decreased blood pressure response to low-dose ANG II infusion. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2012 Sep 15;303(6):R683–688.
35. Saadjian AY, Lévy S, Franceschi F, Zouher I, Paganelli F, Guieu RP. Role of endogenous adenosine as a modulator of syncope induced during tilt testing. *Circulation.* 2002 Jul 30;106(5):569–74.

36. Martin C, Leone M, Viviani X, Ayem ML, Guieu R. High adenosine plasma concentration as a prognostic index for outcome in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 2000 Sep;28(9):3198–202.
37. Kerbaul F, Collart F, Giorgi R, Ibrahim Z, Guillen J-C, Gil J-M, et al. Role of endogenous adenosine as a predictive marker of vasoplegia during cardiopulmonary bypass and postoperative severe systemic inflammatory response. *Crit Care Med*. 2006 Mar;34(3):640–5.
38. Gariboldi V, Grisoli D, Kerbaul F, Giorgi R, Serée Y, Ribéri A, Guieu R, Metras D, Collart F. Rôle de l'adénosine endogène comme marqueur prédictif de vasoplégie pendant la circulation extracorporelle. *Chirurgie thoracique Cardio-Vasculaire* – 2007 ; 11 : 68-76 [Internet]. [cited 2017 Jul 8]. Available from: http://www.sfctcv.net/ftp/journal/jo_2007_2_01.pdf
39. Sampol J, Dussol B, Fenouillet E, Capo C, Mege JL, Halimi G, et al. High adenosine and deoxyadenosine concentrations in mononuclear cells of hemodialyzed patients. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2001 Aug;12(8):1721–8.
40. Nee L, Giorgi R, Garibaldi V, Bruzzese L, Blayac D, Fromonot J, et al. Ischemia-modified albumin and adenosine plasma concentrations are associated with severe systemic inflammatory response syndrome after cardiopulmonary bypass. *J Crit Care*. 2013 Oct;28(5):747–55.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Liste des abréviations utilisées

AOC : Atteinte d'Organes Cibles
APL : Adenosine Plasmatic Levels
ARA II : Antagoniste des Récepteurs à l'Angiotensine de type II
ATM : Automesure tensionnelle
AVC : Accident vasculaire cérébral
BB : Béta-Bloquants
CEC : Circulation extra corporelle
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
DT : Diurétique Thiazidique
FO : Fond d'oeil
HAS : Haute Autorité de Santé
HTA : Hypertension artérielle
HVG : Hypertrophie Ventriculaire Gauche
ICa : Inhibiteur calcique
IDM : Infarctus Du Myocarde
IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IMA : Ischemia Modified Albumin
IV : Intraveineux
IVG : Insuffisance Ventriculaire Gauche
MAPA : Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle
mmHg : Millimètre de mercure (unité de mesure)
NAS : Néphroangiosclérose
nM : microMolaire (unité de mesure)
NOIAA : Névrite optique ischémique antérieure aigue
NPE : Niveaux plasmatiques endogènes
OAP : Œdème aigu du poumon
PA : Pression artérielle
PAD : Pression artérielle Diastolique
PAS : Pression Artérielle Systolique

PBMCs : Peripheral Blood Mononuclear Cells

PO : Per Os

Prot U : Protéinurie

SCA : Syndrome Coronaire Aigu

SFHTA : Société Française d'Hypertension Artérielle

SRAA : Système Rénine Angiotensine Aldostérone

SRIS : Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique

ANNEXE 2 : CONSENTEMENT PATIENT

Formulaire d'information et de consentement pour une personne participant à une recherche biomédicale

PROTOCOLE ADENOSINE

Evaluation des facteurs biologiques du pronostic à court terme des urgences hypertensives

Le Docteur (Hôpital TIMONE, Téléphone : 0491386035) m'a proposé de participer à une recherche sur l'**identification des facteurs biologiques du pronostic à court terme des urgences hypertensives**

Le médecin m'a précisé que je suis libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche. Cela ne changera pas nos relations pour mon traitement.

Afin d'éclairer ma décision, j'ai reçu et j'ai bien compris les informations suivantes qui m'ont été données par écrit et oralement :

Le laboratoire du Pr R Guieu est un des premiers laboratoires en Europe, à avoir mis au point une technique de dosage reproductible de l'adénosine dans les milieux biologiques et à s'intéresser aux rôles de ses récepteurs en physiopathologie humaine. L'adénosine a une action hypotensive (via les récepteurs A2AR). Il a été rapporté que les patients traités pour de l'hypertension ont une forte expression d'A2AR et que le traitement régularise ces récepteurs. Cependant, rien n'est connu sur le profil adénosinergique des patients souffrant d'une poussée hypertensive. A la lueur de la forte prévalence des urgences hypertensives dans notre institution et de leur gravité, notre objectif serait d'étudier le profil biologique de l'adénosine plasmatique et de ses récepteurs chez des patients admis aux urgences pour HTA sévère et de le comparer à des patients ayant une HTA équilibrée.

Cette recherche ne présente pas en soi de bénéfice individuel direct de santé pour les personnes qui s'y prêtent. Je ne pourrai pas participer à une autre recherche

sans bénéfice individuel direct pendant la durée du protocole. Aucune rémunération ne me sera allouée pour cette étude. J'ai bien noté que pour participer à cette recherche, un examen médical dont les résultats me seront communiqués est indispensable. Je confirme être aussi affilié(e) à, ou bénéficiaire, d'un régime de Sécurité Sociale.

J'ai bien été informé que 3 prélèvements d'un total de 30 ml de sang veineux seront réalisés le jour de l'inclusion pour réaliser les tests biologiques nécessaires à l'étude ; des échantillons préparés à partir des prélèvements de sang seront congelés et conservés dans la bibliothèque de l'essai pour effectuer des recherches ultérieures. Ces échantillons congelés pourront permettre de réaliser de nouveaux tests biologiques et d'approfondir l'étude de certains aspects de la maladie concernée.

J'accepte que les données nominatives me concernant recueillies à l'occasion de cette recherche puissent faire l'objet d'un traitement automatisé par les organisateurs de la recherche.

Le droit d'accès et de rectification prévu par la loi " Informatique et Liberté " (loi du 6 janvier 1978 modifiée le 1er juillet 1994 - article 40-4) s'exerce à tout moment auprès des responsables de la recherche. Conformément à la loi du 4 mars 2002, j'aurai accès à toutes les informations de nature médicale, directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de mon choix. Les données recueillies demeureront strictement confidentielles. Je n'autorise leur consultation que par l'équipe médicale, les personnes dûment mandatés par le promoteur de la recherche et éventuellement par des représentants des autorités administratives de santé, tous soumis au secret professionnel (article 40-3).

Je pourrai à tout moment demander toute information complémentaire au Dr.
..... (Hôpital : Timone Téléphone : 0491386035).

**J'ACCEPTE LIBREMENT ET VOLONTAIREMENT DE PARTICIPER A
CETTE RECHERCHE DANS LES CONDITIONS DECRITES CI-DESSUS.**

Je suis conscient(e) que je peux retirer mon consentement à tout moment, quelles que soient mes raisons. Le fait de ne plus participer à cette recherche ne portera pas atteinte à mes relations avec le médecin investigateur et ne me privera pas de mes droits.

Je garde un exemplaire du présent consentement que me remet le Dr.
.....

Nom Patronymique :

Nom d'épouse :

Prénom :

Né (e) le :

Adresse :

Fait à Marseille, le

Signature de l'intéressé(e):

Je, soussigné Dr

certifie que

a donné ce jour son consentement informé, libre et révocable
à la recherche nommée ci-dessus.

Signature du médecin investigateur:

ANNEXE 3 : QUESTIONNAIRE

Adenosine plasma level and A2A adenosine receptor expression in hospitalized patients for hypertensive emergencies

Nom :

Prénom :

Sexe :

Age :

Poids :

Groupe du patient :

Numéro du patient dans le groupe :

Téléphone :

Médecin traitant :

Cardiologue traitant :

Caractéristiques démographiques, cliniques et thérapeutiques à l'inclusion

- 1) Suivi cardiologique :
 - a) aucun
 - b) 3 mois
 - c) 6mois
 - d) 1an
 - e) Plus
- 2) Facteurs de risques CV :
 - a) Tabagisme : oui/non
 - b) Dyslipidémies : oui/non
 - c) Diabète : oui/non
 - d) Hérité familiale : oui/non
- 3) HTA connue : oui/non
- 4) HTA traitée : oui/non
- 5) HTA essentielle ou secondaire
 - a) Equilibrée : oui/non

- b) Thérapie :score de traitement
 - Mono
 - Bi
 - Tri
 - Plus
- c) Type de traitement :
 - Diurétique
 - IEC
 - ARA II
 - ICa2+
 - BBloquants
 - Antialdostérone
 - Autres
- 6) Date diagnostic de l'HTA (nombre d'année d'HTA) :
- 7) Traitement antihypertenseur :
 - a) Observance : oui/non
 - b) Arrêt/Modification d'un traitement récent : oui/non
- 8) Autres traitements :
- 9) Automesure tensionnelle :
- 10) Dernière MAPA :
 - a) Controlée
 - b) Non controlée
 - c) Non réalisée
 - d) Moyenne systolique sur 24h
 - e) Moyenne diastolique sur 24h
- 11) ATCD personnels :
 - a) AVC
 - b) Troubles cognitifs
 - c) IDM/SCA/Coronaropathie
 - d) Insuffisance cardiaque
 - e) Insuffisance rénale/NAS
 - f) AOMI
 - g) Autres
- 12) ATCD familiaux :
 - a) HTA :
 - b) Cardiovasculaire :
- 13) Fréquence des crises dans l'année écoulée (nombre)

14) Hospitalisation pour ce motif dans l'année écoulée : oui/non

Evaluation initiale :

15) Motif de consultation :

16) Signes fonctionnels prédominants (interrogatoire) :

17) Signes physiques présents/prédominants :

18) Classification du patient à l'inclusion :

a) Urgences hypertensives

- Encéphalopathie
- Insuffisance VG/OAP
- IDM/SCA
- Angor instable
- Dissection Aortique
- AVC parenchymateux
 Ischémique
 Hémorragique
- Hémorragie méningée
- NAS maligne
- Pré-éclampsie sévère
- Phéochromocytome
- Usage de stupéfiants
- HTA maligne

b) Poussée hypertensive (élévation aiguë de la PA sans souffrance viscérale)

- Oppression thoracique
- Dyspnée
- Déficit neurologique
- Asthénie
- Malaise/Lipothymies
- Céphalées
- Vertiges
- Nausées/Vomissements
- Troubles visuels
- Epistaxis
- Acouphènes
- Oedèmes des membres inférieurs
- Autres

c) HTA sous traitement équilibrée à la MAPA

19) Constantes à l'inclusion :

- a) PA systolique
- b) PA diastolique
- c) FC

20) Biologie

- a) Kaliémie :
- b) Glycémie à jeûn (g/L) :
- c) LDL
- d) Créatinine :
- e) Troponine :
- f) BNP :

21) Atteinte organes cibles :

- a) HVG électrique : oui/non
- b) Protéinurie/Microalbuminurie : oui/non

22) Imagerie cérébrale : oui/non

23) Traitements effectués

- a) Lesquels :
- b) IV : oui/non
- c) PO : oui/non

24) Orientation :

- a) Mortalité immédiate
- b) Réanimation/USC
- c) Hospitalisation
- d) Ambulatoire

25) Traitement de fond débuté : oui/non

26) Traitement de sortie

- a) Type de traitement de sortie
- b) Devenir du patient :
 - Hospitalisation
 - CS Timone
 - CS libérale

Evaluation prospective à distance de 3 mois

27) Vérification du niveau tensionnel à distance : oui/non

28) Hospitalisation : oui/non

29) Complications cardiovasculaires

- a) AVC ischémique
- b) AVC hémorragique
- c) IDM/SCA
- d) OAP
- e) Autres

30) Traitement de sortie

- a) Score de traitement
- b) Type de traitement

31) Consultation de suivi médecin traitant : oui/non

32) Changement thérapeutique : oui/non

33) Lesquels ?

34) Pression artérielle actuelle :

35) Mortalité :

- durant hospitalisation : oui/non
- à 3 mois : oui/non

36) Cause :

- a) AVC ischémique
- b) AVC hémorragique
- c) IDM/SCA
- d) OAP
- e) Autres :

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

