



ROYAUME DU MAROC
Université Mohammed V - Rabat
Faculté de Médecine et de Pharmacie
RABAT



Année : 2022

MS149/22

Mémoire de fin d'études

Pour L'obtention du Diplôme National de Spécialité
en **GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE**

Intitulé

LES BIOMARQUEURS DE LA PRÉCLAMPSIE EN PRATIQUE CLINIQUE

Elaboré par :

Dr BOUJIDA Sarah

Sous la direction du

Professeur KHARBACH Aïcha

JUILLET 2022

Remerciements

*A nos maîtres, qui se sont dévoué à cette cause noble qu'est
l'enseignement, pour le savoir qu'ils nous ont transmis, pour leurs
soutiens et leurs encouragements.*

*À toutes les femmes qu'on a rencontrées, soignées, accompagnées, et
grâce à qui notre formation de Gynécologue Obstétricien prend tout
son sens.*

*Notre éternelle reconnaissance pour leur précieuse collaboration et
leur soutien.*

*C'est avec une joie immense et le cœur ému que je dédie ce mémoire à
mes chers parents pour leurs affection inépuisable et leurs précieux
conseils.*

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Distribution des troubles hypertensifs de la grossesse [25].....	16
Figure 2: Répartition des troubles hypertensifs responsables des décès maternels dans le monde [26]	21
Figure 3: causes de décès maternels au Maroc en 2016.....	26
Figure 4: Causes de décès maternelles en rapport avec les maladies hypertensives au Maroc en 2016.....	26
Figure 5: Moment de survenue des décès maternels par rapport au moment d'accouchement.[52].....	27
Figure 6: Proportion de différentes morbidités péri-/néonatales chez les nourrissons nés de grossesses non compliquées de prééclampsie et de grossesses compliquées de prééclampsie ou d'éclampsie.	28
Figure 7: La théorie classique de la pathogenèse de la prééclampsie, modifiée d'après Redman 1991 [78] et Redman 1999 [79].	31
Figure 8: Présentation schématique des processus physiopathologiques associés à la prééclampsie. ROS = espèces réactives de l'oxygène, sFlt-1 = tyrosine kinase-1 soluble de type fms, PlGF = facteur de croissance placentaire, TNF- = facteur de nécrose tumorale, IL = interleukine, UPR = réponse protéique non repliée, RCIU = retard de croissance intra-utérin. Adapté de plusieurs articles (121, 123, 142-145). Les formes ovales indiquent les facteurs qui peuvent avoir une influence sur les questions présentées dans les rectangles.	32
Figure 9: Artères spiralées en cas de grossesse normale et prééclamptique	33
Figure 10: Résumé de la pathogenèse de la prééclampsie [121].....	39
Figure 11: a : Technique transabdominale pour obtenir la forme d'onde de l'artère utérine au croisement avec l'artère iliaque. b : Doppler de l'artère utérine à 28 semaines d'aménorrhée chez une femme ayant une grossesse normale (à gauche) et chez une femme souffrant de prééclampsie, montrant un " notch " persistant et un faible débit en fin de diastole (à droite).	51
Figure 12: Structural comparison of sFlt1-1 and Flt-1. Wikipedia 2018.....	56
Figure 13: sFlt1 et sEng provoquent un dysfonctionnement endothélial en antagonisant la signalisation du VEGF et du TGF-1. Dans des conditions physiologiques, et pendant une grossesse normale, le VEGF et le TGF-1 maintiennent la santé endothéliale en interagissant avec leurs récepteurs endothéliaux endogènes. Dans la prééclampsie, la sécrétion excessive de sFlt1 et de sEng par le placenta inhibe la signalisation du VEGF et du TGF-1, respectivement, dans le système vasculaire. Il en résulte un dysfonctionnement des cellules endothéliales, notamment une diminution de la production de prostacycline et d'oxyde nitrique, et la libération de protéines procoagulantes. Version couleur disponible en ligne. [168]	57

Figure 14: Expression de l'ARNm et de la protéine sFlt1 dans la prééclampsie.	58
Figure 15: Évolution des valeurs de la sFLT-1 au cours de la grossesse normale et de la prééclampsie [169].	59
Figure 16: Augmentation des taux de sEng dans les sérums des personnes atteintes de prééclampsie.[185]	61
Figure 17: Expression de l'ARNm et de l'Eng dans les placentas de grossesses normales et prééclamptiques. (a) Analyse de Northern blot pour l'ARNm ENG de placentas normaux et prééclamptiques avec leurs âges gestationnels (AG) associés. Les niveaux d'ARN ribosomique 18S ont été utilisés comme témoins de charge. (b) Une double coloration par immunofluorescence de l'Eng (rouge) et de l'actine des muscles lisses (vert) est présentée pour les placentas prééclamptiques et les placentas témoins correspondants provenant de personnes ayant accouché avant terme. Grossissement original, 200. (c) Le western blot représentatif des immunoprécipités d'Eng montre l'Eng (90 kDa) et un fragment plus petit (65 kDa), qui est plus visible dans les placentas prééclamptiques. Les échantillons normaux et prééclamptiques représentent des femmes individuelles. Une charge égale pour les lysats utilisés pour l'immunoprécipitation a été confirmée par des western blots d'actine sur les mêmes lysats. [185]	61
Figure 18: Ligands et récepteurs du VEGF (facteur de croissance endothélial vasculaire). Les VEGF et le PlGF (facteur de croissance placentaire) peuvent interagir avec une combinaison de divers VEGFR (récepteurs du VEGF), qui font partie de la superfamille des récepteurs à tyrosine kinase. Le VEGFR1 peut interagir avec le PlGF, le VEGFA et le VEGFB. Le VEGFR2 interagit avec le VEGFA, le VEGFC et le VEGFD, tandis que le VEGFR3 peut se lier au VEGFC et au VEGFD. Flk-1 signifie fetal liver kinase 1; Flt-1, fms-like tyrosine kinase 1; et KDR, kinase insert domain.[195].....	63
Figure 19: Illustration schématique des modes d'expression, de la spécificité des ligands et des effets cellulaires/physiologiques de chacun des récepteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGFR). Chaque ligand du VEGF (-A, -B, -C, -D, -E et PlGF) se lie de manière spécifique à trois récepteurs tyrosine kinase, les VEGFR-1, -2 et -3. Le VEGFR-1 est exprimé sur les cellules souches hématopoïétiques, les macrophages et les monocytes ainsi que sur l'endothélium vasculaire. Le VEGFR-2 est exprimé à la fois sur l'endothélium vasculaire et lymphatique, tandis que l'expression du VEGFR-3 est généralement limitée à l'endothélium lymphatique. L'endothélium vasculaire est composé d'une seule couche de cellules endothéliales avec des jonctions inter-endothéliales serrées, entourées d'une membrane basale et stabilisées par des cellules musculaires lisses spécialisées, appelées péricytes. En revanche, l'endothélium lymphatique est dépourvu de jonctions inter-endothéliales, de membrane basale et de péricytes de soutien, ce qui permet la perméabilité des vaisseaux lymphatiques. Le VEGFR-2 se lie à toutes les isoformes du VEGF-A, ainsi qu'aux VEGF-C, -D et -E. Les effets en aval de l'activation du VEGFR-2 dans l'endothélium vasculaire comprennent la prolifération, la migration, la perméabilité et la survie des cellules, ce qui entraîne la vasculogénèse et l'angiogénèse. [196].....	65
Figure 20: Représentation schématique des 4 variants résultant de l'épissage alternatif du gène PlGF. [207].....	67

Figure 21: Présentation schématique de la structure et de la fonction des récepteurs tyrosine kinase liant le VEGF et le PlGF.[215-217].....	67
Figure 22: Évolution des valeurs de la sENG au cours de la grossesse normale et de la prééclampsie [169].....	69
Figure 23: à gauche : Précision prédictive et corrélation avec la durée de la grossesse du rapport entre la tyrosine kinase 1 soluble de type fms (sFlt1) et le facteur de croissance placentaire (PlGF) à droite : Rapport entre la tyrosine kinase 1 soluble de type fms (sFlt1) et le facteur de croissance placentaire (PlGF) et les résultats défavorables. La distribution des ratios sFlt1/PlGF transformés en logarithme naturel lors de la présentation initiale en fonction des résultats indésirables ultérieurs est présentée chez les patientes se présentant avant 34SA. Les effets indésirables ont été déterminés 2 semaines après la présentation.[239]	73
Figure 24: Diagrammes en boîtes et moustaches montrant la distribution du rapport calculé entre la tyrosine kinase-1 soluble de type fms (sFlt-1)/facteur de croissance placentaire (PlGF) des patientes présentant une prééclampsie (PE)/hémolyse, des enzymes hépatiques élevées, et faible taux de plaquettes (HELLP) entre 20 et 33+6 semaines de gestation par rapport aux témoins appariés à la phase de gestation (phase de gestation précoce) et des patientes présentant une PE/HELLP à $\geq 34+0$ semaines de gestation par rapport aux témoins appariés à la phase de gestation (phase de gestation tardive). Les cases représentent l'écart interquartile, les moustaches représentent l'étendue et les barres d'erreur représentent la médiane. [161]	73
Figure 25: Synthèse de l'étude PROGNOSIS sur le rapport sflt1/PlGF réalisé par les laboratoires ROCHE	74
Figure 26: Rapport entre le sFlt-1 et le PlGF pour les participants avec et sans prééclampsie dans les cohortes de développement et de validation.[240].....	75
Figure 27: Mesure du rapport sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1)/PlGF (facteur de croissance placentaire) de toutes les patientes des groupes de résultats en fonction de l'âge gestationnel à la présentation. Les lignes éparpillées montrent les niveaux médians de sFlt-1/PlGF dans les groupes de résultats. Distribution de la médiane (95e IC) des mesures absolues du rapport sFlt-1/PlGF (axe x) ainsi que du delta pour 1 jour (Δ) de 2 mesures ultérieures du rapport sFlt-1/PlGF (axe y) chez les patients avec (rouge) et sans (noir) issue défavorable. [233].....	75
Figure 28: Utilisation proposée du ratio sFlt1/PlGF du plasma/sérum pendant la grossesse pour identifier le risque de développer une prééclampsie. [253]	87
Figure 29: Structure schématique de la protéine PAPP-A. LNR, répétition de Lin-12/Notch ; CCP, protéine de contrôle du complément. [274].....	88
Figure 30: Structure du complexe formé de deux sous-unités de PAPP-A et de deux sous-unités du précurseur de la protéine basique majeure du polynucléaire éosinophile (proMBP) (N : partie N terminale ; PD : domaine protéolytique ; M : position centrale ; CCP : protéine de contrôle du complément; C : partie C terminale). [283]	91
Figure 31: Taux de détection de la prééclampsie selon l'association de différents marqueurs cliniques, physiques et biochimiques [297]	94

Figure 32: Stratégie de dépistage en deux étapes pour la prééclampsie précoce, dans laquelle l'ensemble de la population subit un dépistage de première étape par les facteurs de risque maternels et la PAM et une proportion sélectionnée de personnes considérées comme présentant un risque intermédiaire subit un dépistage de deuxième étape par le PLGF et l'UT-PI. 96

Figure 33: Voie du dépistage et de la prévention de l'éclampsie. 97

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Complications de la prééclampsie [4]	10
Tableau 2 : les résultats néonataux chez les nouveau-nés vivants, suite à une prééclampsie précoce et tardive, Accouchements simples. [14]	13
Tableau 3: les complications de la prééclampsie à début précoce par rapport à la prééclampsie tardive, ainsi que la morbidité maternelle grave associée. [15]	14
Tableau 4: Les critères diagnostiques de la prééclampsie selon les différentes sociétés savantes CNGOF=collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, OMS=organization mondiale de la santé, ISSHP=International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy, NICE=National Institute for Health and Care Excellency, ACOG=American Coll.....	17
Tableau 5: prévalence des maladies hypertensives dans le monde	20
Tableau 6: Complications graves de la prééclampsie par système organique affecté, résultats cliniques, traitements et conséquences des complications graves pour les femmes affectées et leur fœtus/nourrisson. Références : Magee et collaborateurs (66), a Zeeman et collaborateurs (67), b Norwitz et collaborateurs (68), c Bello et collaborateurs (69). SNC=système nerveux central, ALAT=L-alanine aminotransférase, ASAT=L-aspartate aminotransférase, CIVD=coagulation intravasculaire disséminée, LD=lactate déshydrogénase, TCA=temps de thromboplastine partielle activée, INR=rappel international normalisé, RCIU=retard de croissance intra-utérin, MgSO4=sulfate de magnésium, UA=artère ombilicale, PRES=syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible.	22
Tableau 14: Biomarqueurs possibles de la prééclampsie	53

TABLE DES MATIERES

I.INTRODUCTION	9
II.MATÉRIEL ET MÉTHODES :	12
III.DÉFINITIONS :	12
A.Définitions du trouble hypertensif de la grossesse	12
B.Définition de la prééclampsie selon les recommandations nationales et internationales :	15
C.Classification selon la gravité de la maladie :	18
IV.PROFIL ÉPIDÉMIOLOGIQUE DE LA PRÉÉCLAMPSIE :	19
1. La prévalence des maladies hypertensives :	19
2. Morbidité maternelle :	21
3. Mortalité maternelle :	25
4. La morbi-mortalité néonatale :	27
5.Conséquences à long terme :	28
6.Impact financier :	29
V.PHYSIOPATHOLOGIE ET ÉTIOLOGIES DE LA PRÉÉCLAMPSIE :	30
1. Historique :	30
2. Physiopathologie de la préconception au développement précoce du placenta :	32
3. Facteurs placentaires :	34
4. Facteurs maternels :	36
5. Facteurs génétiques :	37
VI.DÉPISTAGE ET PRÉDICTION DE LA PRÉÉCLAMPSIE :	40
1. Facteurs de risque maternels :	41
3. Pression artérielle moyenne :	47
4. Indice moyen de pulsatilité de l'artère utérine :	49
VII .LES BIOMARQUEURS DE LA PRÉÉCLAMPSIE :	51
1. Les facteurs angiogéniques :	54
CONCLUSION :	98
BIBLIOGRAPHIE	102

I. INTRODUCTION

En 1739, le médecin français François Boissier de Sauvages de Lacroix a été le premier à inventer le terme d'éclampsie, qu'il décrivait comme une forme aiguë de convulsion et qu'il opposait à l'affection chronique connue aujourd'hui sous le nom d'épilepsie [1]. On lui attribue l'établissement de la première nosologie méthodique des maladies, et il a décrit plusieurs espèces d'éclampsie, dont l'eclampsia parturientum. Compte tenu de la nature dramatique de cette affection, il est peut-être surprenant que la littérature historique ne soit pas plus abondante sur l'éclampsie. Cela peut s'expliquer par le fait que l'accouchement était historiquement le domaine de la sage-femme : les médecins, qui à l'époque étaient exclusivement des hommes, étaient exclus de la scène.

La protéinurie dans le contexte de crises d'éclampsie a été décrite pour la première fois en 1840, et l'hypertension artérielle a été enregistrée par des tracés sphygmographiques peu de temps après. En 1894, il a été signalé que l'hypertension artérielle et la protéinurie pouvaient survenir chez des femmes enceintes, sans crise d'éclampsie, et le terme prééclampsie est né [2].

Environ 10 % des femmes enceintes verront leur tension artérielle enregistrée au-dessus de la normale à un moment donné de leur grossesse. La prééclampsie, que l'on sait désormais être un trouble multi-systémique de la grossesse, complique 2 à 8 % des grossesses dans le monde occidental et 5 % des primipares [3]. Bien qu'il s'agisse d'un problème important dans le monde développé, l'effet de la prééclampsie et de l'éclampsie dans le monde en développement est stupéfiant ; 10-15% des décès maternels sont attribués à la prééclampsie, dont 99% se produisent dans le monde en développement [4]. Le nombre de décès maternels dus à la prééclampsie est équivalent à la perte de 170 avions remplis de femmes enceintes chaque année. Les caractéristiques principales de la prééclampsie sont l'hypertension et la protéinurie, qui surviennent après 20 semaines de gestation chez des femmes dont l'hypertension n'était pas connue auparavant. La plupart des femmes atteintes ne présentent aucun symptôme, ce qui contribue à rendre le diagnostic difficile et souvent tardif. Les femmes atteintes de formes plus sévères de prééclampsie se plaignent souvent de maux de tête, de douleurs abdominales et de troubles de la vision, et peuvent souffrir de complications touchant pratiquement tous les systèmes de l'organisme résumées dans le tableau 1. La maladie n'affecte pas seulement la mère

; Les enfants de mères souffrant de prééclampsie ont un risque beaucoup plus élevé d'avoir un faible poids de naissance, de mortalité néonatale élevée, de scores d'Apgar inférieurs, de convulsions fébriles et d'admission en unité de soins intensifs néonataux [5].

Malgré tous les progrès de la médecine moderne, la cause exacte de la prééclampsie reste inconnue et le seul traitement est l'accouchement du fœtus et la délivrance du placenta.

Système	Complication
Système nerveux central	Eclampsie Hémorragie cérébrale Oedème cérébral Oedème rétinien Cécité corticale
Système rénal	Nécrose tubulaire rénale Nécrose corticale rénale
Système respiratoire	Oedème pulmonaire Oedème laryngée
Système hépatique	Coagulation intravasculaire dissiminée Hémolyse Cytolyse HELLP syndrome Ictère
Placenta	Hématome rétroplacentaire Infarctus placentaire
Foetus	Retard de croissance intra-utérin Prématurité Mort foetale intra-utérine

Tableau 1: Complications de la prééclampsie [4]

La médecine moderne se concentre sur la classification des populations à haut risque par le biais de différents programmes de dépistage. Pendant la grossesse, il existe un programme efficace basé sur le dépistage du syndrome de Down et de l'aneuploïdie [6, 7].

La prise en charge des patientes atteintes ou à risque de prééclampsie est une préoccupation quotidienne des obstétriciens, il est donc impératif de développer des outils prédictifs de son apparition et aussi des outils pronostiques pour anticiper la survenue des formes graves et améliorer leur prise en charge.

L'objectif de cette thèse est d'étudier les associations entre les biomarqueurs et la prééclampsie, et de trouver de meilleurs moyens de prédire la maladie, et par conséquent d'améliorer la compréhension des mécanismes et des voies de la physiopathologie de la prééclampsie, ce qui pourrait conduire à l'innovation de nouvelles cibles thérapeutiques.

Plusieurs biomarqueurs ont été étudiés dès le premier trimestre de la grossesse, certains retiennent actuellement l'attention et doivent être développés afin d'établir un modèle plus performant de prédiction de la PE pour prendre place en pratique clinique courante.

II.MATÉRIEL ET MÉTHODES :

Nous avons travaillé sur des publications scientifiques dans des revues spécialisées que nous avons repéré en utilisant des mots clés tels que : prééclampsie, éclampsie, grossesse, diagnostic, biomarqueurs. Après une première lecture nous avons sélectionné les articles les plus pertinents en rapport à notre sujet. Ces articles ont été relus parfois à plusieurs reprises, ainsi on s'imprégnait de plus en plus par les données. A travers ce matériel bibliographique nous avons dégagé une synthèse de la littérature actuelle sur la prééclampsie et essentiellement sur les marqueurs de prédiction et de diagnostic de cette pathologie. Enfin nous avons organisé ces parties dans un ordre permettant la bonne compréhension de la pathologie. Ce travail s'organisera en deux grandes parties : la première comprendra les données générales sur la pathologie et la deuxième s'intéressera avec plus de détail aux biomarqueurs de la prééclampsie.

III.DÉFINITIONS :

A. Définitions du trouble hypertensif de la grossesse

- Hypertension chronique

Une hypertension qui est présente et observable avant la grossesse ou qui est diagnostiquée avant la 20e semaine de gestation est définie comme une hypertension chronique pendant la grossesse. Le seuil de diagnostic est de ≥ 140 de systolique et ≥ 90 mmHg de diastolique. Lorsque l'hypertension est diagnostiquée pour la première fois pendant la grossesse et qu'elle ne disparaît pas après l'accouchement, elle est également classée comme hypertension chronique [8]

- Hypertension artérielle gestationnelle :

L'American College of Obstetrics and Gynecologists (ACOG) a suggéré l'utilisation du terme "hypertension gestationnelle" au lieu de "hypertension induite par la grossesse" pour la première fois en 2002. Elle est définie comme un niveau de pression artérielle systolique de 140 mmHg ou un niveau de pression artérielle diastolique de 90 mmHg qui survient après 20 semaines de gestation chez une femme dont la pression artérielle était auparavant normale.[8]

- **Prééclampsie :**

Traditionnellement, la prééclampsie est définie comme une hypertension de novo, systolique ≥ 140 mmHg et/ou diastolique ≥ 90 mmHg, survenant après 20 semaines de gestation, associée à une excrétion urinaire de protéines sur 24 heures $\geq 0,3$ g lors de deux mesures consécutives sur bandelettes urinaires $= \geq 1+$ ou sur rapport albuminurie/créatininurie sur échantillon urinaire au seuil de 30 mg/mmol. La survenue d'œdèmes est classique mais n'est pas indispensable au diagnostic.[9]

À la fin des années 1970 et au début des années 1980, un certain nombre d'articles ont été publiés, décrivant la prééclampsie comme deux entités pathologiques distinctes : la prééclampsie à début précoce, qui tend à se développer avant 34 semaines de gestation, et la prééclampsie tardive, qui se développe à partir de 34 semaines de gestation ou plus. Depuis lors, de nouveaux articles ont été publiés à l'appui de cette distinction. Les deux ont été associées à différents marqueurs biochimiques, facteurs de risque génétiques et environnementaux, pronostic, et les caractéristiques cliniques [10-13] :

¶ **La prééclampsie précoce** est considérée comme un trouble fœtal généralement associé à un dysfonctionnement du placenta, à une réduction du volume placentaire, à un retard de croissance intra-utérin, à une évaluation doppler anormale de l'utérus et de l'artère ombilicale, à un faible poids de naissance, à un dysfonctionnement multi-organique, à un décès périnatal et à des résultats maternels et néonataux défavorables (tableau 2).

Résultats néotatals	Prééclampsie précoce				Prééclampsie tardive			
	OR	95% CI	AOR	95% CI	OR	95% CI	AOR	95% CI
PAG (<10e percentile)	7.19	6.49–7.96	6.08	5.43–6.80	2.94	2.80–3.09	2.68	2.54–2.82
GAG (>10e percentile)	0.11	0.07–0.16	0.10	0.07–0.16	0.78	0.73–0.83	0.81	0.76–0.86
Mort foetale	9.42	7.22–12.3	5.79	4.03–8.33	1.55	1.06–2.27	1.26	0.81–1.96
Mort néonatale	12.84	9.63–17.1	11.44	8.07–16.4	1.31	0.78–2.19	1.09	0.61–1.96
Mort périnatale	10.93	8.97–13.3	8.38	6.48–10.8	1.46	1.07–1.98	1.19	0.83–1.69
Morbidité périnatale	19.07	17.08–21.29	16.41	14.48–18.60	2.37	2.11–2.67	2.02	1.78–2.28

Pour les comparaisons de la prééclampsie précoce, toutes les grossesses en cours à 20 semaines de gestation ont été incluses dans le dénominateur ; pour les comparaisons de la prééclampsie tardive, toutes les grossesses en cours à 34 semaines de gestation ont été incluses dans le dénominateur.

AOR, odds ratio ajusté (ajusté en fonction de la race, de la parité, de l'âge maternel, de l'éducation maternelle, du sexe du nourrisson, de l'état civil, du traitement de l'infertilité, de l'hypertension chronique, du diabète et des anomalies congénitales) ; CI, intervalle de confiance ; GAG, grand pour l'âge gestationnel ; OR, odds ratio ; PAG, petit pour l'âge gestationnel.

Tableau 2 : les résultats néonataux chez les nouveau-nés vivants, suite à une prééclampsie précoce et tardive, Accouchements simples. [14]

¶ **La prééclampsie tardive** est considérée comme un trouble maternel, résultat d'un trouble constitutionnel maternel sous-jacent. Elle est plus souvent associée à un placenta normal, un volume placentaire plus important, une croissance fœtale normale, une évaluation Doppler normale de l'utérus et de l'artère ombilicale, un poids normal à la naissance et des résultats maternelles et néonatales plus favorables (tableau 3).

<i>Washington 670120 grossesses</i>	PE <34 SA	PE > 34 SA
N	2374	17890
Décès	1 (0.04%)	2 (0.01%)
IRA	12 (0.51%)	28 (0.16%)
Anomalies SNC	12 (0.51%)	20 (0.11%)
Décès ou morbidité sévère	334 (14%)	2194 (12%)

Lisonkova. Preeclampsia and Maternal Morbidity. Obstet Gynecol 2014.

Tableau 3: les complications de la prééclampsie à début précoce par rapport à la prééclampsie tardive, ainsi que la morbidité maternelle grave associée. [15]

¶ **La prééclampsie sévère** a été définie par une pression artérielle systolique de 160 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique de 110 mmHg à deux reprises, à au moins six heures d'intervalle, alors que la patiente était alitée et une protéinurie de 3 g dans un échantillon d'urine de 24 heures ou de 3+ sur deux échantillons d'urine prélevés au hasard à au moins à quatre heures d'intervalle [16]. La définition d'une prééclampsie à début précoce et d'une prééclampsie à début tardif a été proposée pour une prééclampsie survenant avant 34 semaines de gestation et après 34 semaines de gestation, respectivement [17]. En cas d'hypertension préexistante à la grossesse, le diagnostic de la prééclampsie sera posé en cas d'apparition ou d'aggravation d'une protéinurie ou en cas d'apparition de signes cliniques ou biologiques [18].

B. Définition de la prééclampsie selon les recommandations nationales et internationales :

Une définition non ambiguë de la prééclampsie est nécessaire pour la pratique clinique et surtout pour la recherche sur la prééclampsie [9]. Nous n'avons pas encore de recommandations nationales pour la prééclampsie établies par le Maroc mais en général nous suivons celles du collège National des gynécologues et obstétriciens Français. Plusieurs organisations internationales ont défini la prééclampsie et fourni des recommandations de pratique clinique pour le diagnostic et la gestion de la maladie. Il existe une certaine variation dans la définition de la prééclampsie selon les différentes organisations [19]. Les définitions des critères de diagnostic de la prééclampsie par la Société internationale pour l'étude de l'hypertension pendant la grossesse (ISSHP) [18] , les directives du National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [20], l'American college of obstetrics and gynecology (ACOG), le collège national de gynécologie et d'obstétrique français (CNGOF) [21], et l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [22] sont présentées dans le tableau 4. La définition plus récente et révisée de la prééclampsie selon ces organisations inclut l'hypertension de NOVO et la protéinurie pendant la grossesse, mais la protéinurie n'est pas obligatoire pour le diagnostic pour toutes les organisations. Au lieu de cela, le diagnostic peut également être établi s'il y a une hypertension et une ou plusieurs des conditions nouvelles suivantes : insuffisance rénale, dysfonctionnement hépatique, complications neurologiques ou hématologiques. L'ISSHP et le NICE incluent également le dysfonctionnement utéroplacentaire à ces caractéristiques. Récemment, le seuil diagnostique d'une protéinurie $> 0,3$ g / 24 heures et l'utilisation de bandelettes réactives comme outil diagnostique de la protéinurie ont été remis en question, car le facteur le plus important qui influence l'issue maternelle et néonatale est la gravité des pressions artérielles et la présence de lésions des organes terminaux, plutôt que l'excrétion excessive de protéines [23].

Les symptômes et les complications neurologiques peuvent être liés à des anomalies bilatérales substantielles mais réversibles de la matière blanche dans les régions postérieures des hémisphères cérébraux et dans certaines autres parties du cerveau, observées à la tomographie par densité (TDM) ou à l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Ce phénomène est appelé syndrome d'encéphalopathie réversible postérieure (PRES), et peut également se

produire dans d'autres conditions en cas d'augmentation soudaine de la pression artérielle et de dysfonctionnement rénal [23].

L'éclampsie est une forme grave de la prééclampsie. Elle se définit par des crises tonico-cloniques, focales ou multifocales d'apparition récente, en l'absence d'autres causes telles que l'épilepsie, l'ischémie artérielle cérébrale et l'infarctus, l'hémorragie intracrânienne ou la consommation de drogues [24].

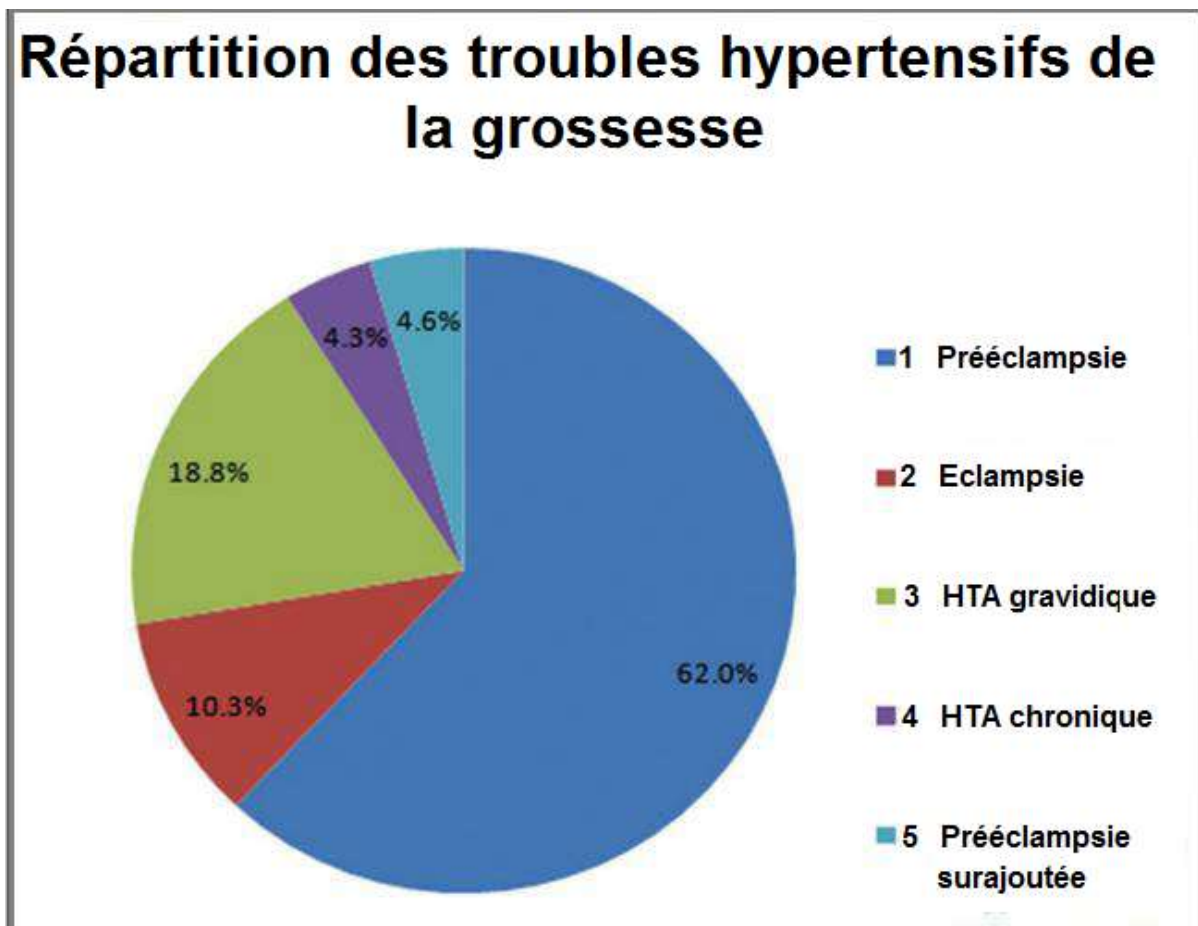


Figure 1: Distribution des troubles hypertensifs de la grossesse [25]

	CNGOF	ACOG	OMS	ISSHP	NICE
Définition	Maladie de la grossesse qui associe une hypertension artérielle et la présence de protéines dans les urines au-delà de 20SA	Tension artérielle \geq après 20 SA chez une femme dont la tension artérielle était auparavant normale + protéinurie ou l'apparition de l'un des symptômes suivants	Nouvel épisode de tension artérielle pendant la grossesse, caractérisé par une hypertension persistante et une protéinurie importante.	Hypertension gestationnelle* accompagnée d'une ou plusieurs des signes suivants : 1. protéinurie 2. Autres dysfonctionnements des organes maternels**	Hypertension de novo après 20 SA et coexistence d'une ou plusieurs des affections nouvelles suivantes
Tension artérielle	Hypertension artérielle gravidique systolique \geq 140 mmHg et/ou diastolique \geq 90 mmHg,	Systolique \geq 140 mmHg ou diastolique \geq 90 mmHg à deux reprises, à au moins 4 heures d'intervalle.	Pression artérielle diastolique \geq 90 mmHg	Hypertension gestationnelle = nouvelle apparition d'une hypertension (sang diastolique) à 20 SA ou après, en l'absence de caractéristiques de prééclampsie.	\geq 140 systolique ou $>$ 90 mmHg diastolique
Protéinurie	Protéinurie \geq 0,3g sur urines de 24h ou Bandelette urinaire (1+) ou rapport albuminurie/créatininurie sur échantillon au seuil de 30 mg/mmol	\geq 300 mg /24 heures de recueil d'urine ou un rapport protéine/créatinine urinaire d'au moins 0,3 (chacun mesuré en mg/dL) ou une lecture à la bandelette de 2+ (utilisé uniquement si d'autres méthodes quantitatives ne sont pas disponibles).	Protéinurie $>$ 0.3 g/24h	Bandelette urinaire \geq 2+ 30mg/24h, rapport protéine/créatinine urinaire \geq 30mg/nmol	Protéine/créatinine urinaire 30 mg/mmol ou albumine/créatinine 8 mg/mmol, ou au moins 1 g/l (2+) à la bandelette urinaire.
Autres signes	L'éclampsie est définie par des crises généralisées, généralement en plus des critères de prééclampsie.	Insuffisance rénale : Concentration de créatinine sérique $>$ 1,1 mg/dl ou doublement de la concentration de créatinine sérique en l'absence d'autre maladie rénale.	L'éclampsie est définie par des crises généralisées, généralement en plus des critères de prééclampsie.	Lésion rénale aiguë créatinine \geq 90 μ mol/l ; 1mg/dl)	Insuffisance rénale (créatinine 90 μ mol/l).
		fonction hépatique : Concentrations sanguines élevées des enzymes hépatiques, c'est-à-dire jusqu'à deux fois la concentration normale limite supérieure et douleur persistante sévère du quadrant supérieur droit ou de l'épigastre.		Atteinte hépatique (transaminases élevées, par exemple ALAT ou ASAT $>$ 40 UI/l) et ou douleur abdominale du quadrant supérieur droit ou épigastrique.	Atteinte hépatique (transaminases élevées, par exemple ALAT ou ASAT $>$ 40UI/l) avec ou sans douleur abdominale du quadrant supérieur droit ou épigastrique.
		Des troubles cérébraux (par exemple, des céphalées qui ne répondent pas aux médicaments et qui ne sont pas pris en compte par d'autres diagnostics) ou troubles visuels d'apparition récente.		Complications neurologiques (éclampsie, altération de l'état mental, cécité, accident vasculaire cérébral, clonus, céphalées sévères, troubles visuels persistants).	Complications neurologiques (éclampsie, céphalées réfractaires, scotomes visuels répétés).
		Thrombocytopénie plaquettes $<$ 100,000 /1		Complications hématologiques : thrombocytopénie - numération plaquettaire inférieure à 150,000/ μ l, CVID, l'hémolyse).	Complications hématologiques : thrombocytopénie - numération plaquettaire inférieure à 150,000/ μ l, CVID, l'hémolyse).
		Edème pulmonaire		Dysfonctionnement utéroplacentaire (retard de croissance fœtale, analyse anormale de la forme d'onde du doppler de l'artère ombilicale ou mort fœtale intra-utérine).	Dysfonctionnement utéroplacentaire (retard de croissance fœtale, analyse anormale de la forme d'onde du doppler de l'artère

Tableau 4: Les critères diagnostiques de la prééclampsie selon les différentes sociétés savantes

CNGOF=collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, OMS=organisation mondiale de la santé, ISSHP=International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy, NICE=National Institute for Health and Care Excellency, ACOG=American Coll

C. CLASSIFICATION SELON LA GRAVITE DE LA MALADIE :

Comme la prééclampsie peut se détériorer rapidement et sans avertissement, l'ISSHP ne recommande pas de la classer comme "légère" ou "sévère" dans la pratique clinique [18]. Il en va de même pour les directives de l'ACOG, par conséquent, les deux définitions utilisées sont la prééclampsie avec ou sans caractéristiques sévères, qui comprend tous les signes et symptômes énumérés comme critères diagnostiques de la prééclampsie autres que la protéinurie (voir tableau 4) et sévère [24]. Les recommandations du NICE et du CNGOF définissent la prééclampsie sévère comme une prééclampsie avec hypertension sévère associée à des céphalées sévères continus ou récurrents, à des troubles visuels, à des nausées ou à des vomissements, des douleurs épigastriques et une oligurie, ainsi qu'une détérioration progressive des tests sanguins de laboratoire tels que l'augmentation de la créatinine ou des transaminases hépatiques ou la diminution du nombre de plaquettes, ou encore un arrêt de la croissance fœtale ou des résultats anormaux au doppler obstétrical [20]. Toutefois, dans le cadre de la recherche, il est souvent utile de classer la prééclampsie en deux catégories, "grave" et "non grave", afin de diviser les résultats en différents sous-types.

Critères de sévérité selon le CNGOF :[21]

En présence d'une prééclampsie, définie par une hypertension artérielle gravidique systolique ≥ 140 mmHg et/ou diastolique ≥ 90 mmHg, et une protéinurie $\geq 0,3$ g/24h, les experts suggèrent de retenir au moins un des critères suivants pour définir la prééclampsie sévère :

- Une HTA sévère (PAS ≥ 160 mmHg et/ou PAD ≥ 110 mmHg) ou non contrôlée
- Une protéinurie > 3 g/24h
- Une créatinémie ≥ 90 μ mol/L
- Une oligurie ≤ 500 mL/24h ou ≤ 25 mL/h
- Une thrombopénie $< 100\ 000$ /mm³
- Une cytolyse hépatique avec ASAT/ALAT $> 2N$
- Une douleur abdominale épigastrique et/ou une douleur de l'hypochondre droit « en barre » persistante ou intense
- Une douleur thoracique, une dyspnée, un œdème aigu du poumon

- Des signes neurologiques : céphalées sévères ne répondant pas au traitement, troubles visuels ou auditifs persistants, réflexes ostéo-tendineux vifs, diffusés et polycinétiques.

Critères de gravité selon le CNGOF :[21]

Les experts suggèrent que parmi les critères définissant la prééclampsie sévère, certains soient considérés comme des signes cliniques ou biologiques de gravité :

- Une PAS \geq 180 mmHg et/ou une PAD \geq 120 mmHg
- Une douleur abdominale épigastrique et/ou de l'hypochondre droit « en barre » persistante ou intense
- Des céphalées sévères ne répondant pas au traitement, des troubles visuels ou auditifs persistants, un déficit neurologique, des troubles de la conscience, des réflexes ostéotendineux vifs, diffusés, et polycinétiques
- Une détresse respiratoire, un œdème aigu du poumon
- Un HELLP syndrome
- Une insuffisance rénale aigüe

IV.PROFIL ÉPIDÉMIOLOGIQUE DE LA PRÉÉCLAMPSIE :

1. La prévalence des maladies hypertensives :

a. Dans le monde :

La prééclampsie reste un problème de santé publique en raison de ses conséquences périnatales tant sur le fœtus que sur la mère. Les chiffres rapportés concernant l'incidence de la prééclampsie sont très variables. Il est difficile d'obtenir des estimations précises, en raison de l'absence de consensus sur les critères de diagnostic (tableau 5).

Pays	Période de l'étude	Prévalence
Europe de l'Ouest		
<i>France</i> ^{88,93}	2008 et 2010	1,1 % - 3 %
<i>Norway</i> ¹¹	1998-2002	4,6 %
<i>Danmark</i> ¹⁴	2007	0,9 % - 4,2 %
<i>Royom-Unies</i> ⁹⁴	1976-2005	4,9 %
Amerique		
<i>USA</i> ⁹⁵	1999 et 2002	1,7 % - 3,4 %
<i>Brasil</i> ⁹⁶	2001	2,3 %
Afrique ^{97,98}		
	2008-2009	4 % - 18 %
Asiatique ^{71,99}		
	1990-1998	2 % - 5 %

Tableau 5: prévalence des maladies hypertensives dans le monde

En général, la prévalence de la prééclampsie est de 1 à 8 % des grossesses, ce qui équivaut à 7 millions de grossesse par an. On estime qu'elle est responsable de 65000 morts maternelles dans le monde ; 22000 secondaires à des complications de la prééclampsie et 43000 dû à l'éclampsie [22]

La prévalence la plus élevée étant observée dans certaines régions d'Asie, d'Afrique et le royaume unie (Tableau 5). En Europe, en Australie, au Canada et aux États-Unis, les taux de prééclampsie varient de 1,1 % à 4,9 % (figure 2).

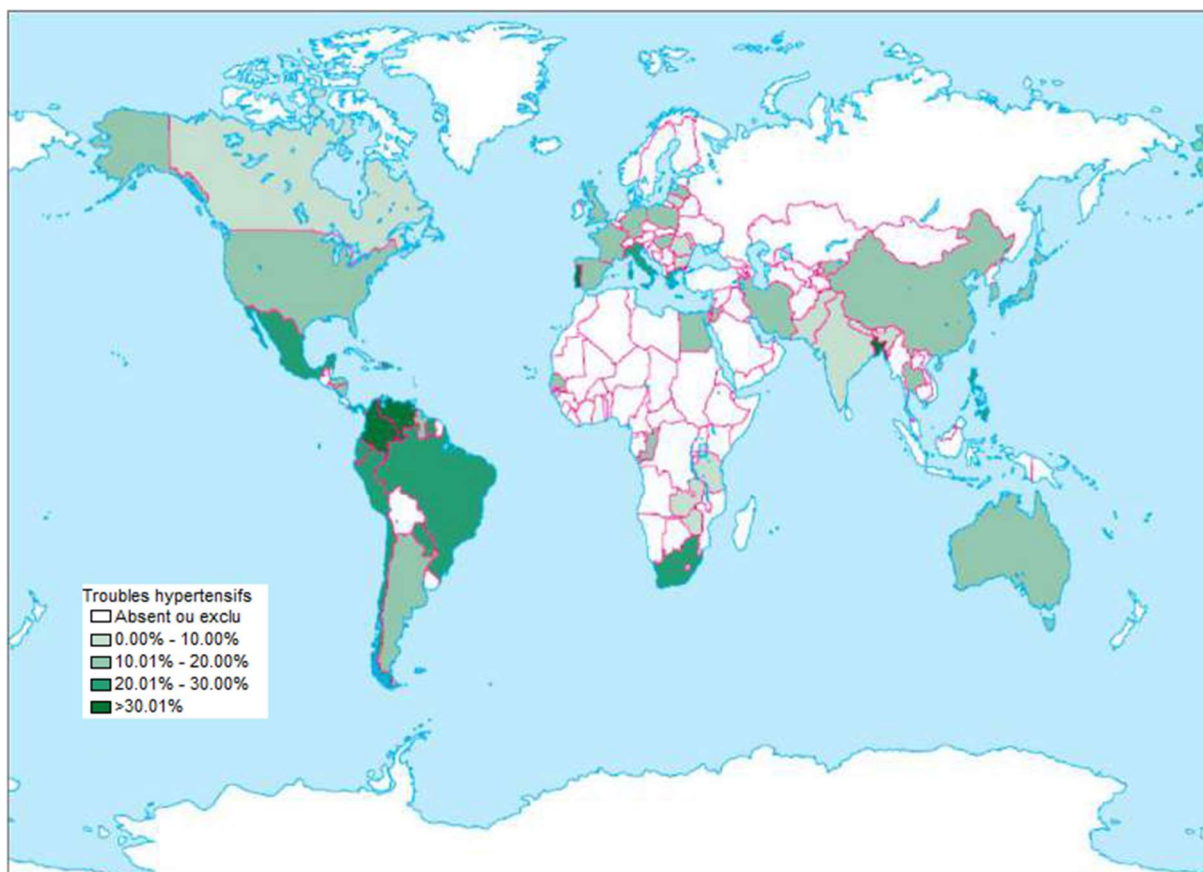


Figure 2: Répartition des troubles hypertensifs responsables des décès maternels dans le monde [26]

b. Au Maroc :

Dans notre pays, les maladies hypertensives touchent 10% des grossesses [56] :

- 7% hypertension artérielle gestationnelle
- 2 de prééclampsie et d'éclampsie
- 1% d'hypertension artérielle chronique

2. Morbidité maternelle :

Les complications graves de la prééclampsie par système organique affecté et leurs conséquences pour les femmes et les fœtus/nourrissons affectés sont présentées dans la figure 1 et le risque accru pour certaines complications à court terme dans le tableau 6. La croissance économique et toutes ses conséquences pour les sociétés ont entraîné le déclin des complications graves de la prééclampsie, en particulier de l'éclampsie, dans les pays développés. Des soins maternels bien organisés permettent de détecter la prééclampsie à ses

premiers stades, et un accouchement programmé de manière optimale empêche la progression de la maladie vers une forme plus grave. Cependant, la proportion de complications graves de toutes les prééclampsies n'a pas diminué comme on aurait pu s'y attendre. En fait, elle pourrait avoir augmenté dans les pays à revenu élevé, [27] [28]. Dans les régions à revenus faibles et moyens, la proportion de prééclampsie sévère par rapport à l'ensemble des prééclampsies et la létalité sont plus élevées que dans les régions à ressources élevées [4]

Système atteint	SNC	Hépatique	Cardiorespiratoire	Hématologique	Rénal	Foeto-placentaire											
Symptômes qui augmentent le risque de complications graves	Symptômes visuels	Céphalées	Nausées/Vomissements Epigastriques/ Douleur de l'ICD	Hypo-albuminémie	Dyspnée Douleur thoracique Saturation en oxygène < 97%	Hyperleucocytose TCA ou INR élevés Thrombopénie	Créatinine élevée Hyperuricémie	Anomalies du rythme carotidien fœtal RCIU Oligohydramnios	Diastole nulle ou reverse flow au Doppler de l'AO								
	AVC ou déficit neurologique réversible Cécité corticale/ Détachement rétinien	Eclampsie Coma GCS < 13 PRES	Défaillance hépatique (INR > 2 en absence de CIVD) Hématome sous-capsulaire du foie	HTA sévère non contrôlée Oedème pulmonaire Ischémie myocardique ou infarctus Saturation en oxygène < 90%	Taux de plaquettes < 50000/ml CIVD	Insuffisance rénale aiguë	Onde A inversé au ductus veineux Détachement avec signes de détresse maternelle ou fœtale										
Traitement éventuellement nécessaire des complications	Traitement anticonvulsivant (MgSO4) pour la prévention ou le traitement de l'éclampsie	Transfusion Laparotomie si rupture hépatique ou saignement	Support inotrope positif Intubation	Transfusion de plaquettes/ Plasma frais congelé	Dialyse en cas d'insuffisance rénale sévère												
Césarienne d'urgence																	
<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 30%;">Troubles de l'humeur du post-partum/ Déficit neurologique permanent</td> <td style="width: 30%; text-align: center;">Cardiomyopathie</td> <td style="width: 20%;"></td> <td style="width: 20%;"></td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">Décès maternel</td> </tr> </table>										Troubles de l'humeur du post-partum/ Déficit neurologique permanent	Cardiomyopathie			Décès maternel			
Troubles de l'humeur du post-partum/ Déficit neurologique permanent	Cardiomyopathie																
Décès maternel																	
Conséquences possibles sur la mère et						sur le foetus/nourrisson											
						Prématurité et ses conséquences Soins intensifs néonataux Décès périnatal											

Tableau 6: Complications graves de la prééclampsie par système organique affecté, résultats cliniques, traitements et conséquences des complications graves pour les femmes affectées et leur fœtus/nourrisson. Références : Magee et collaborateurs (66), a Zeeman et collaborateurs (67), b Norwitz et collaborateurs (68), c Bello et collaborateurs (69). SNC=système nerveux central, ALAT=L-alanine aminotransférase, ASAT=L-aspartate aminotransférase, CIVD=coagulation intravasculaire disséminée, LD=lactate déshydrogénase, TCA=tempo de thromboplastine partielle activée, INR=ratio international normalisé, RCIU=retard de croissance intra-utérin, MgSO4=sulfate de magnésium, UA=artère ombilicale, PRES=syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible.

Les femmes souffrant de prééclampsie sévère ont un risque de morbidité maternelle grave quatre fois plus élevé que les femmes ne présentant aucune condition hypertensive liée à la grossesse [29]. Ce risque accru est dû au détachement placentaire [30], à la CIVD (coagulation intravasculaire disséminée)[12, 31] et aux complications cérébrales (convulsions, œdème

cérébral et encéphalopathie hypertensive, accident vasculaire cérébral hémorragique et ischémique)[32].

La prééclampsie est la principale cause d'admission en unité de soins intensifs pendant la période puerpérale [33]. Les complications graves peuvent nécessiter la perfusion de produits sanguins, voire dans de rares cas : une hémodialyse en raison d'une insuffisance rénale ou une laparotomie en raison d'une rupture hépatique ou d'une autre hémorragie [4].

La césarienne est un mode d'accouchement plus fréquent dans les grossesses avec prééclampsie par rapport aux grossesses sans prééclampsie [34].

- Le système cardio-respiratoire :

Les complications cardiopulmonaires surviennent dans 6 % des cas de prééclampsie sévère et dans 12 % des cas de syndrome HELLP. L'œdème pulmonaire est la complication cardiopulmonaire la plus fréquente [35]. Selon une vaste étude de population, l'incidence des événements cardiovasculaires indésirables majeurs (autres que les accidents vasculaires cérébraux) pendant la grossesse est plus de trois fois supérieure chez les femmes prééclamptiques par rapport aux femmes qui ne développent pas de prééclampsie [36].

- Les reins :

Le risque d'insuffisance rénale aiguë est 12,5 fois plus élevé dans les grossesses prééclamptiques par rapport aux grossesses sans complications [29]. L'incidence de l'insuffisance rénale varie selon les populations, de 7,1 à 153/1000 accouchements dans les régions à revenu élevé par rapport aux régions à faible revenu [27, 37].

- Le foie :

L'étendue des lésions hépatiques dans la prééclampsie dépend de la gravité de la maladie. On observe généralement des augmentations des taux de transaminases et d'acide lactique déshydrogénase, qui sont généralement légères, sauf dans le cas du syndrome HELLP. En effet, les taux de transaminases sont un marqueur clinique de la gravité de la maladie. L'examen du foie peut montrer une hémorragie périportale, des lésions ischémiques et un dépôt de fibrine. Le saignement des lésions périportales, ou l'hémorragie dans les infarctus, peut provoquer un

hématome intrahépatique. Bien que rare, une hémorragie sous-capsulaire entraînant une rupture hépatique peut se produire comme une complication catastrophique de la grossesse [38].

- Le cerveau :

Outre les convulsions de l'éclampsie, les céphalées et la vision trouble, les scotomes et la cécité sont des manifestations de la prééclampsie au niveau du système nerveux central. Ils peuvent être dus à un décollement de la rétine ou à une occlusion vasculaire, mais sont le plus souvent d'origine corticale. La cécité corticale disparaît presque toujours spontanément après contrôle de la pression artérielle, mais la cécité liée à d'autres causes, comme la progression d'une rétinopathie diabétique sous-jacente, peut être permanente. L'accident vasculaire cérébral est une complication grave mais rare. Les cas mortels de prééclampsie présentent divers degrés d'hémorragie cérébrale, allant de pétéchies microscopiques à des hémorragies importantes, des lésions cérébrales ischémiques, des micro-infarctus et des nécroses fibrinoïdes. Les manifestations cérébrovasculaires de la prééclampsie sévère sont mal comprises, mais pourraient représenter une forme de syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible. Les résultats neuroradiographiques de la tomographie et de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) montrent un œdème cérébral vasogène et des infarctus dans la substance blanche sous-corticale et dans la substance grise adjacente, principalement dans les lobes pariétal et occipital. [38]

Les femmes souffrant de troubles hypertensifs de la grossesse ont 5,2 fois plus de risques de subir un accident vasculaire cérébral que les femmes ayant une grossesse normotendue. En particulier, une hypertension systolique > 160 mmHg augmente considérablement le risque et on observe une tendance à l'augmentation de l'occurrence ainsi que des complications graves liées à l'AVC péri-partum chez les femmes souffrant de troubles hypertensifs [39].

- L'impact psychique :

La prévalence du syndrome de stress post-traumatique est plus élevée chez les femmes dont la grossesse est compliquée par une prééclampsie [40], et la prééclampsie réduit la qualité de vie liée à la santé et augmente le risque de dépression du post-partum [41].

3. Mortalité maternelle :

○ Dans le monde :

Après les hémorragies, les troubles hypertensifs sont globalement la deuxième cause majeure de décès maternel [42]. Bien que les hémorragies soient à l'origine de la majorité des décès maternels, la prééclampsie présente le taux de létalité le plus élevé [43]. Il a été estimé qu'en 2017, seuls 1 400 (0,5 %) des 294 400 décès maternels sont survenus dans les pays à revenu élevé [44]. La proportion de troubles hypertensifs pendant la grossesse représente 14% des décès maternels dans le monde [42].

Environ la moitié des décès maternels causés par la prééclampsie surviennent chez des femmes atteintes d'éclampsie [45]. L'éclampsie est beaucoup plus fatale dans les pays en développement que dans les pays développés (taux de mortalité de 14 à 20 % contre 0 à 1,8 %, respectivement) [46, 47]. Dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, le risque de décès maternel est 8,6 fois et 73 fois plus élevé chez les femmes souffrant de prééclampsie et d'éclampsie, respectivement, par rapport aux femmes ne présentant pas ces conditions [48].

Les taux de mortalité du HELLP varient de 0% à 24% dans le monde. Les événements associés au décès maternel comprennent l'hémorragie cérébrale (dans 45% des cas), la CIVD (39%), le syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (28%), le sepsis (23%), l'hémorragie hépatique (20%) et l'encéphalopathie ischémique hypoxique (16%) [49].

○ Au Maroc :

Le niveau de mortalité maternelle pour la période 2015-2016 s'élève à 72,6 pour 100000 naissances vivantes soit une diminution de 35% entre 2010 et 2016 et un taux de réduction annuelle moyenne de 7%[50].

Les maladies hypertensives viennent en troisième rang après l'hémorragie et l'infection d'après les données des statistiques du ministère de la santé publique au Maroc réalisées en 2003 et en deuxième rang après l'hémorragie de la délivrance depuis 2007 [51]. D'après la direction de la Population en 2016, les maladies hypertensives représentent 19,1% de l'ensemble des décès maternels et constituent ainsi la deuxième cause obstétricale de décès maternel (figure 3). Par rapport aux décès de cause obstétricale directe, elles constituent 5,9% des décès.

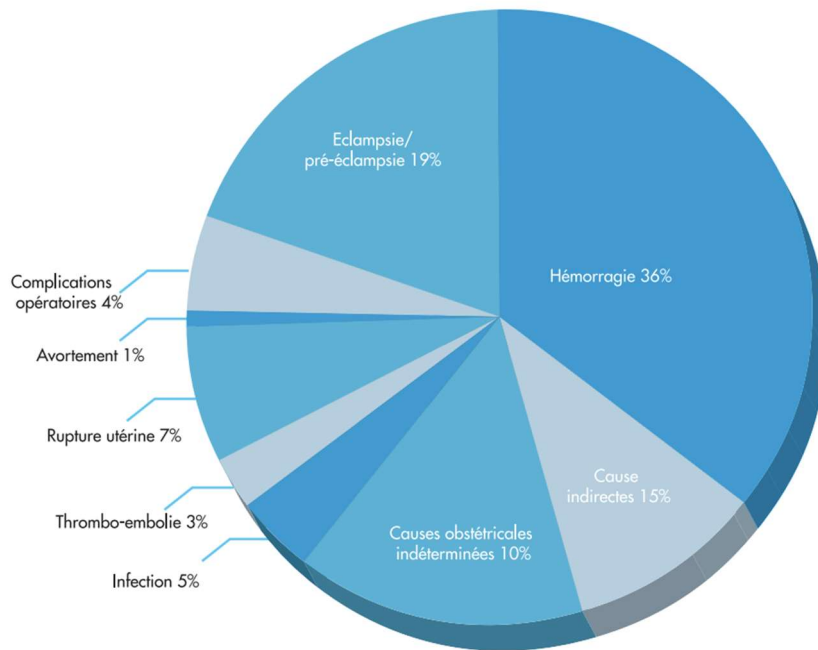


Figure 3: causes de décès maternels au Maroc en 2016

Par ailleurs, l'éclampsie et la prééclampsie constituent la cause médicale la plus fréquente par rapport à l'ensemble des maladies hypertensives (figure 4).

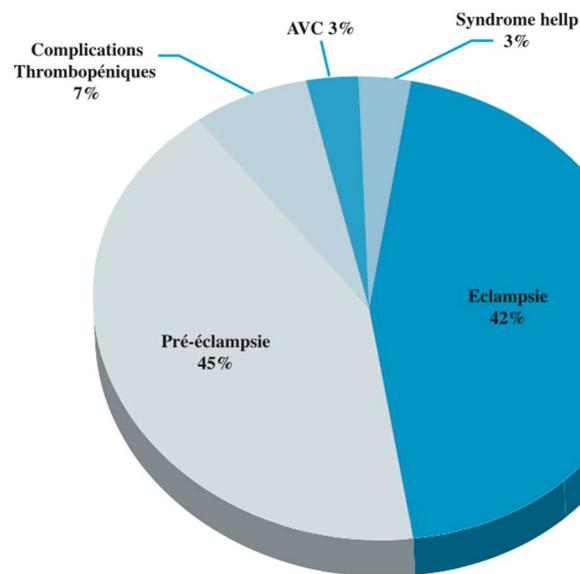


Figure 4: Causes de décès maternelles en rapport avec les maladies hypertensives au Maroc en 2016

Toutes les femmes décédées par éclampsie/prééclampsie ont accouché en milieu surveillé (dont une au niveau d'une maison d'accouchement) et toutes sont décédées au niveau d'une structure

hospitalière. Seulement quatre femmes (13,8%) sont décédées avant l'accouchement et 86,2% après l'accouchement. Pour ces dernières, 56% sont décédées au moment ou moins de 24H après l'accouchement (tableau 7). [52]

l'accouchement

Moment de survenue de décès	Effectif	Pourcentage
Avant accouchement	4	13,8%
Per-partum et < 24h	14	48,3%
24h - < 48h	3	10,3%
48h - < 7 ^{ème} j	6	20,7%
7 ^{ème} j - < 42 ^{ème} j	2	6,9%
Total	29	100%

Tableau 7: Moment de survenue des décès maternels par rapport au moment d'accouchement.[52]

Le taux de grossesses non suivies au Maroc est encore élevé et surtout l'accouchement non médicalisé est observé dans plus de 30% des cas. Cette catégorie de population échappe aux statistiques nationales. Seule la mortalité hospitalière peut être exploitée.

4. La morbi-mortalité néonatale :

Les conséquences à court terme de la prééclampsie et de l'éclampsie pour le fœtus sont présentées dans le tableau 8. Les nourrissons nés de grossesses compliquées par la prééclampsie ou l'éclampsie sont exposés à un risque excessif d'issue défavorable, et on estime que 500 000 décès périnataux sont dus chaque année à la prééclampsie [53]. Un enfant né d'une grossesse avec prééclampsie ou éclampsie a un risque 4 à 5 fois plus élevé de souffrir d'au moins une complication au cours de la période néonatale précoce (7 jours après l'accouchement). Le risque de prématurité, de poids de naissance inférieur, de score d'Apgar bas, d'admission en unité de soins intensifs néonataux et de décès périnataux est également considérablement accru par rapport aux grossesses non compliquées par une prééclampsie [31, 54].

Résultat	Sans prééclampsie (%)	Prééclampsie/prééclampsie sévère (%)	Eclampsie (%)
Au moins une complication	5.3	20.6	25.5
Prématurité*	5.3–7.1	30.9–33.8	23.0–39.8
Poids de naissance <2500g	10.8	34.3	44.6
Apgar <7	2.6	7.9	20.2
Hospitalisation en USIN	6.2	25.8	32.0
Dysplasie broncho-pulmonaire **	19.5	38.5	
NEC ***	5.8	14.3	
Décès périnatal	2.7	9.2	22.7

Tableau 8 : Proportion de différentes morbidités péri-/néonatales chez les nourrissons nés de grossesses non compliquées de prééclampsie et de grossesses compliquées de prééclampsie ou d'éclampsie.

* et Zhang et Al 2003, ** prématurés <32 semaines de gestation, Ozkan et Al 2012, *** prématurés <37 semaines de gestation, Cetinkaya et Al 2012.

USIN = soins intensifs néonataux, NEC = entérocolite nécrosante.

5. Conséquences à long terme :

○ Conséquences maternelles :

La prééclampsie augmente la morbidité à long terme de la femme. Elle est considérée comme un facteur de risque cliniquement important de maladie cardiovasculaire chez la femme [55-57].

Traditionnellement, les femmes ont été rassurées sur le fait que le syndrome disparaîtrait après l'accouchement sans conséquences à long terme pour la mère, si ce n'est un risque plus élevé de récurrence de la maladie lors des grossesses suivantes. Cependant, de plus en plus de preuves suggèrent que ces femmes ont un risque accru de développer une insuffisance rénale terminale [58] et des maladies cardio-vasculaires [59, 60] plus tard dans leur vie. Environ 20 % des femmes atteintes de prééclampsie développent une hypertension ou une microalbuminurie dans les 7 ans suivant une grossesse prééclamptique, contre seulement 2 % chez les femmes ayant une grossesse sans complications [61]. Dans une méta-analyse récente, Bellamy et al. ont montré qu'après une grossesse compliquée par une prééclampsie, les femmes présentaient un risque accru d'hypertension de cardiopathie ischémique, d'accident vasculaire cérébral, et de thromboembolie veineuse [59]. Les femmes présentant une prééclampsie à terme avaient un risque de décès à long terme de causes cardiovasculaires 1,65 fois plus élevé que les femmes

qui n'avaient pas de prééclampsie [62]. En particulier, les femmes ayant des antécédents de prééclampsie et de naissance prématurée présentaient un risque dramatiquement plus élevé de 8,12 fois par rapport aux femmes ayant eu une grossesse normale. La mortalité, toutes causes confondues, était également plus élevée : Les femmes ayant des antécédents de prééclampsie et de naissance prématurée présentaient un risque nettement plus élevé de 8,12 fois par rapport aux femmes ayant une grossesse normale. La mortalité, toutes causes confondues, était également plus élevée de 2,71 fois respectivement [62]. Les femmes souffrant d'une prééclampsie précoce et sévère semblent être les plus à risque [60, 63].

○ **Conséquences fœtales :**

Un enfant né d'une grossesse compliquée par une prééclampsie sévère présente un risque 2,5 fois plus élevé d'accident thrombotique et un risque 1,5 fois plus élevé d'hypertension plus tard dans la vie par rapport à un enfant né d'une grossesse normotendue [64].

La prééclampsie pourrait également avoir un impact sur le système immunitaire de l'enfant [65]. Elle peut augmenter le risque d'hospitalisation pour asthme chez les enfants nés de mères souffrant de prééclampsie non sévère [66]. Les adolescents de mères dont la grossesse a été compliquée par une prééclampsie ou un hématome rétro-placentaire présentent un risque accru de sensibilisation allergique et de sensibilisation atopique grave [67].

L'exposition intra-utérine à la prééclampsie peut avoir un impact négatif sur le fonctionnement cognitif tout au long de la vie [68, 69]. Les nourrissons nés à terme après une prééclampsie légère ou sévère présentent un risque accru d'hospitalisation pour épilepsie de la naissance à 27 ans [66]. Les enfants nés d'une femme prééclamptique primipare ont des scores de symptômes dépressifs (inventaire de dépression de Beck [70]) plus élevés de plus de 30 % à l'âge adulte que les enfants nés d'une femme normotendue [71].

6. Impact financier :

On estime que les coûts moyens d'une grossesse compliquée par une prééclampsie sont deux fois plus élevés que ceux d'une grossesse non compliquée, les soins intensifs néonataux générant la plus grande partie de ces coûts [72]. L'augmentation des coûts est également due à la surveillance accrue dans les structures hospitalières des patientes en ambulatoire et en hospitalisation dans les services de grossesse à haut risque, et aussi à la fréquence accrue

d'accouchements par césarienne, à l'augmentation des soins intensifs de la mère et à la prolongation du séjour hospitalier en post-partum [4, 31, 73].

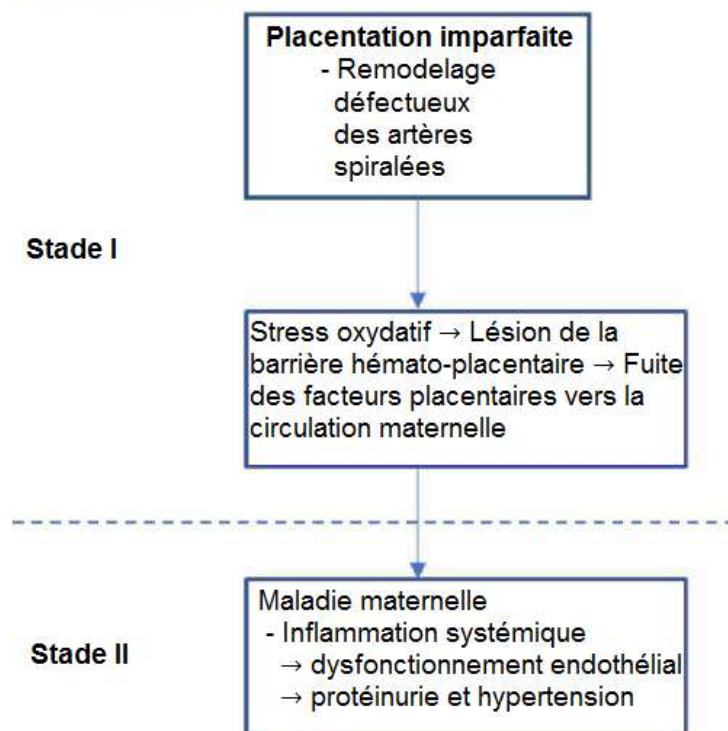
V. PHYSIOPATHOLOGIE ET ETIOLOGIES DE LA PREECLAMPSIE :

1. Historique :

On a longtemps pensé que la prééclampsie était un trouble se manifestant par une hypertension et une protéinurie pendant la grossesse. L'idée d'un rôle causal du placenta a été présentée en 1909 [74]. Dans les années 1960 et 1970, Brosens a montré pour la première fois que chez l'homme, contrairement aux autres mammifères, l'invasion trophoblastique est profonde, envahissant non seulement la caduque mais aussi le tiers interne du myomètre [75], et que le remodelage défectueux des artères spiralées était une découverte typique dans les placentas des femmes atteintes de prééclampsie [76]. La première idée de dysfonctionnement endothélial systémique provoqué par des facteurs de risque maternels prédisposants sous-jacents a été présentée par Roberts en 1989 [77]. En 1991, Redman a combiné ces deux théories et a présenté un modèle en deux étapes de la physiopathologie de la prééclampsie [78]. Il a proposé que le stade I mène au stade II, et la question cruciale était de savoir ce qui relie ces deux stades. Le modèle en deux étapes est depuis longtemps largement accepté et constitue le fondement de nouvelles recherches.

En 1996, Ness et ses collègues ont proposé que plutôt que d'avoir un mécanisme physiopathologique unique, la prééclampsie est une complication de la grossesse d'origine hétérogène et qu'il existe deux types de prééclampsie : placentaire et maternelle. Ils ont suggéré que la prééclampsie maternelle est une conséquence de facteurs maternels préexistants et prédisposants, tels que l'obésité, l'hypertension chronique ou le diabète (34). En 1999, Redman a présenté une théorie selon laquelle le dysfonctionnement endothélial systémique, en tant qu'étape finale des mécanismes physiopathologiques de la prééclampsie, est le résultat d'une inflammation systémique [79]. La figure 5 présente les théories classiques de la pathogenèse de la prééclampsie.

A. Prééclampsie placentaire



B. Prééclampsie maternelle

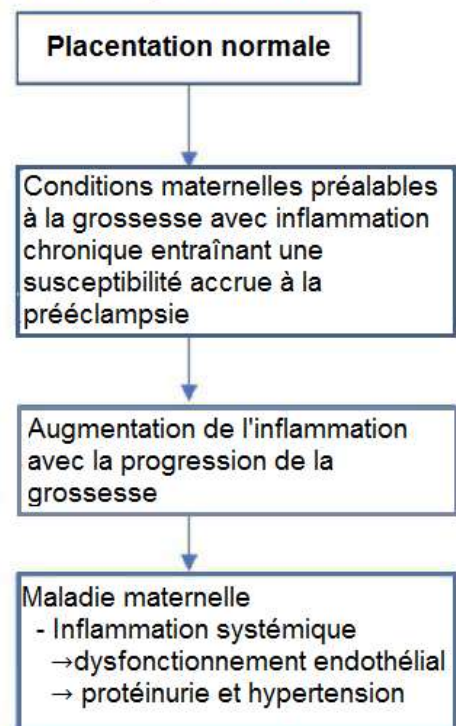


Figure 5: La théorie classique de la pathogénèse de la prééclampsie, modifiée d'après Redman 1991 [78] et Redman 1999 [79].

A. Pathogénie de la prééclampsie "placentaire" causant une prééclampsie précoce et une prééclampsie avec retard de croissance intra-utérin.

B. Pathogénie de la prééclampsie "maternelle" qui est davantage liée à la prééclampsie à déclenchement tardif.

La prééclampsie est désormais considérée comme l'un des nombreux syndromes placentaires qui partagent des mécanismes physiopathologiques similaires. Outre la prééclampsie, les fausses couches habituelles, le travail prématuré, le retard de croissance intra-utérin normotendu le décollement placentaire et l'hématome rétroplacentaire sont inclus dans la catégorie des syndromes placentaires [80]. La composition des différentes voies et la gravité des processus défectueux déterminent le type de syndrome placentaire qui se développera [81]. Le mécanisme de la prééclampsie qui se développe en raison d'une altération de la placentation est présenté dans la figure 6.

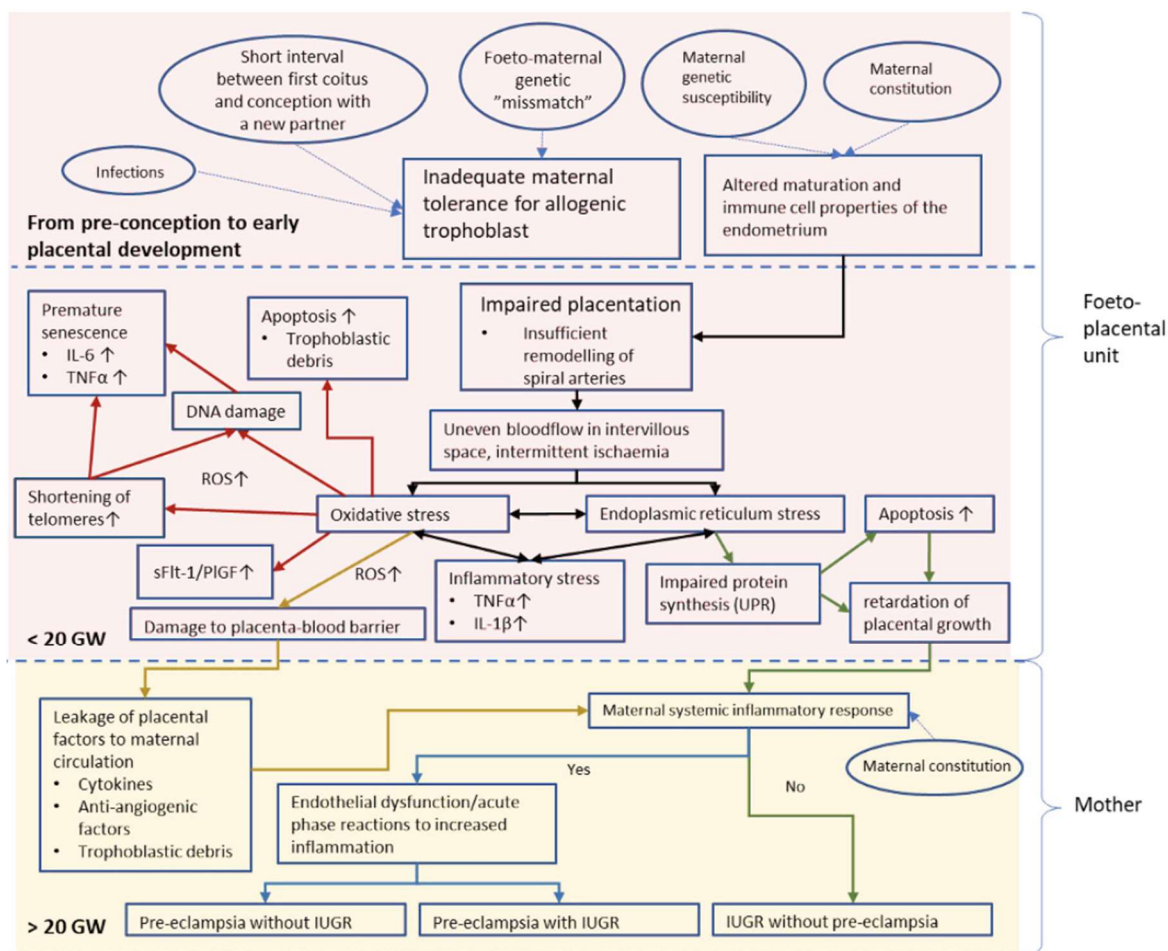
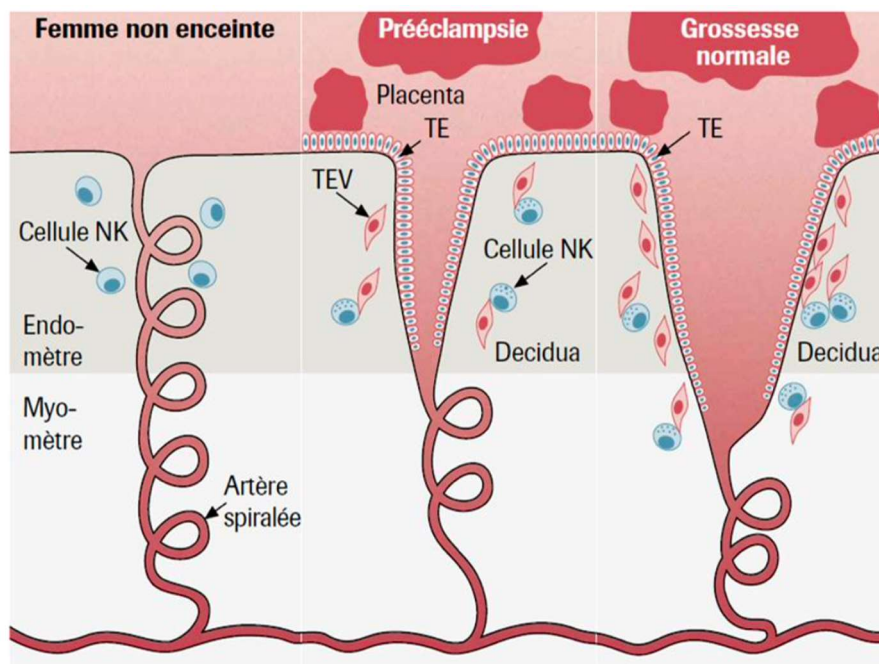


Figure 6: Présentation schématique des processus physiopathologiques associés à la prééclampsie. ROS = espèces réactives de l'oxygène, sFlt-1 = tyrosine kinase-1 soluble de type fms, PlGF = facteur de croissance placentaire, TNF- = facteur de nécrose tumorale, IL = interleukine, UPR = réponse protéique non repliée, RCIU = retard de croissance intra-utérin. Adapté de plusieurs articles (121, 123, 142-145). Les formes ovales indiquent les facteurs qui peuvent avoir une influence sur les questions présentées dans les rectangles.

2. Physiopathologie de la préconception au développement précoce du placenta :

Il existe des preuves que l'amorçage de l'immunotolérance aux antigènes paternels commence à partir du plasma séminal avant même la conception [82, 83]. Les antigènes paternels interagissent avec le système immunitaire maternel, qui développe ensuite une tolérance aux antigènes fœto-paternels [84]. En effet, il existe des preuves épidémiologiques qu'un court intervalle entre le premier coït et la conception avec un nouveau partenaire augmente le risque de prééclampsie [85-87]. La première interface foeto-maternelle se forme lorsque le blastocyste envahit l'endomètre. Il a été démontré que certaines combinaisons d'antigènes fœto-paternels

(antigènes leucocytaires humains, HLA) et leurs récepteurs maternels (récepteurs immunotolérants de type immunoglobuline des cellules tueuses, KIR) sur les membranes cellulaires des cellules tueuses naturelles (cellules uNK) déciduales (utérines) sont défavorables au développement d'une immunotolérance maternelle normale à l'allogreffe fœto-placentaire, et que certaines combinaisons sont protectrices contre la prééclampsie[88, 89]. Les cellules uNK et les cellules T régulatrices (cellules Treg) jouent un rôle important dans le développement de l'immunotolérance. La combinaison défavorable des antigènes HLA fœtaux et des KIR maternels altère la fonction normale des cellules uNK, ce qui affecte leur capacité à conduire le remodelage normal des artères spiralées (figure 7) [84, 88]. Récemment, Wedenoja et al ont découvert que la régulation à la baisse de l'antigène leucocytaire humain G (HLA-G), de ses récepteurs et de nombreux autres gènes tolérogènes dans le placenta est associée à la prééclampsie. En outre, les haplotypes HLA-G modulent la prééclampsie, la mortinatalité et le sex-ratio à la naissance [90].



Cellule NK: Cellule tueuse naturelle; TE: Trophoblaste endovasculaire;
TEV: Trophoblaste extravilloux;
Decidua : couche fonctionnelle de l'utérus au cours de la grossesse

Figure 7: Artères spiralées en cas de grossesse normale et prééclamptique

3. Facteurs placentaires :

Les hormones ovariennes maternelles, l'œstradiol et surtout la progestérone, régulent la décidualisation de l'endomètre [91], et certains facteurs génétiques et constitutionnels maternels (tels que l'obésité, l'hypertension chronique et le diabète) peuvent affecter ce processus [81, 92]. La composition et la fonction de la caduque déterminent le succès de l'implantation, la poursuite de la grossesse et les issues défavorables de la grossesse [91]. Des altérations de la maturation de la décidua et des propriétés immunitaires peuvent jouer un rôle dans la genèse de la prééclampsie [80], par exemple, il existe des preuves indirectes que la quantité de cellules Treg dans la décidua peut être diminuée au moment de l'implantation chez les femmes qui développent ensuite une prééclampsie [93].

Les cellules Treg jouent un rôle essentiel dans l'implantation, la régulation et le maintien de la tolérance à l'allogreffe foeto-placentaire en début de grossesse [94]. Récemment, Burton a suggéré qu'une interaction défectueuse entre les trophoblastes et la caduque pouvait conduire à une formation défectueuse de l'enveloppe trophoblastique et à un bouchage incomplet des artères spiralées immatures, provoquant l'apparition précoce de la circulation maternelle dans l'espace intervilloux. Il pourrait s'agir d'un mécanisme physiopathologique à l'origine des syndromes placentaires et, là encore, la gravité et le moment de l'atteinte déterminent l'issue [95].

La circulation de l'utérus doit s'adapter aux exigences du développement et de la croissance de l'unité foeto-placentaire ; la fraction du débit cardiaque de l'utérus passe de 3,5 % en début de grossesse à 12 % vers le terme [96]. Au cours de la formation précoce du placenta, les trophoblastes qui se divisent se différencient en trophoblastes villositaires et extravillositaires et en syncytiotrophoblastes [97]. Les trophoblastes extravilloux envahissent la caduque interstitielle et le myomètre interne et se différencient en trophoblastes extravilloux interstitiels et endovasculaires. Les trophoblastes endovasculaires envahissent la paroi des artères spiralées, où ils remplacent l'endothélium, et partiellement la couche musculaire de ces vaisseaux. Lors d'une adaptation normale, les artères spiralées perdent leur contour spiralé et la couche intermédiaire épaisse de la paroi du vaisseau disparaît ainsi que la capacité de contrôler le flux sanguin par vasoconstriction [98]. En conséquence, les artères spiralées endométriales et la

partie distale des artères spiralées myométriales se transforment en un drainage plus large, à paroi mince et lâche, qui s'ouvre dans les espaces intervillositaires et le sang maternel rince régulièrement les extensions villositaires du côté fœtal du placenta [99].

Dans la prééclampsie, l'invasion altérée des trophoblastes extravilloux dans les artères spiralées maternelles entraîne un remodelage déficient des artères et une adaptation vasculaire incomplète à la grossesse [100]. Certaines des artères spiralées peuvent encore avoir leur contour spiralé et leur capacité à contrôler le flux sanguin. Cela peut provoquer un flux sanguin irrégulier dans l'espace intervillositaire du placenta [95], une hypoxie intermittente et des lésions d'ischémie-reperfusion sur les trophoblastes [101]. Ces lésions provoquent à leur tour un stress oxydatif [101], ce qui signifie que la capacité du système d'élimination tampon, c'est-à-dire les antioxydants, est dépassée par une production excessive d'espèces réactives de l'oxygène (ERO)[102]. Le stress oxydatif augmente l'apoptose et les ERO peuvent endommager les membranes lipidiques, les protéines ou l'ADN (acide désoxyribonucléique) soit directement, soit par le biais du raccourcissement des télomères[102].[103]Cela peut conduire à une sénescence prématurée des trophoblastes qui, à leur tour, activent les voies de la cyclo-oxygénase (COX) par le biais de la COX-2 et des prostaglandines, et augmentent les médiateurs de l'inflammation, tels que l'interleukine-6 (IL-6) et la nécrose tumorale (TNF-) (Figure 6) [103].

L'hypoxie intermittente et le stress oxydatif affectent la fonction du réticulum endoplasmique (RE) des trophoblastes et des syncytiotrophoblastes[104]. Le RE régule l'homéostasie cellulaire par les modifications et le repliement des protéines. Le stress du RE signifie que la capacité de l'appareil de repliement et de la voie de dégradation des protéines non pliées est dépassée, et qu'elles commencent à s'accumuler dans le RE. Cela peut ralentir la prolifération cellulaire et activer les mécanismes de défense appelés la réponse protéique non pliée [105]. La prolifération cellulaire prolongée et l'apoptose activée par la réponse protéique non pliée dans les cellules placentaires se traduisent par un placenta de petite taille et souvent dysfonctionnel et par un RCIU [104]. Le stress oxydatif et le stress du RE entraînent tous deux une production accrue de cytokines et de facteurs pro-inflammatoires créant un stress inflammatoire et l'interaction entre ces trois processus crée un cercle vicieux qui fait dérailler et nuit à la fonction des trophoblastes [84, 106]. La production excessive des ERO peut endommager la barrière

placentaire et sanguine et il s'ensuit une fuite accrue de produits placentaires et fœtaux dans la circulation sanguine maternelle (voir Figure 6 avant précédente) [107, 108]. Ces mécanismes ont notamment été associés à la prééclampsie à début précoce et au RCIU avec ou sans prééclampsie [99, 106].

4. Facteurs maternels :

Au cours d'une grossesse normale, on observe une augmentation de l'inflammation systémique, ainsi qu'un stress oxydatif et des modifications des niveaux de facteurs angiogéniques/anti-angiogéniques et de la réactivité vasculaire [109]. Dans la prééclampsie, les facteurs circulants, tels que l'ADN cellulaire libre, les débris cellulaires, les cytokines, l'hémoglobine fœtale libre (HbF) et les facteurs anti-angiogéniques, libérés par le placenta endommagé peuvent provoquer une réponse inflammatoire systémique excessive de la mère, c'est-à-dire des réactions de phase aiguë comme l'activation des systèmes de complément et de coagulation ou une perturbation globale de l'endothélium vasculaire, c'est-à-dire un dysfonctionnement endothélial [34, 84]. La façon dont le système immunitaire et le système vasculaire d'une femme enceinte réagissent à l'augmentation des facteurs placentaires circulants dépend des caractéristiques maternelles déterminées par des facteurs constitutionnelles acquis comme l'obésité, et par une susceptibilité génétique multifactorielle [110]. Il a été suggéré que l'inflammation vasculaire avant la grossesse causée, par exemple, par des maladies chroniques comme le diabète de type I, l'hypertension chronique ou le lupus érythémateux disséminé, augmente la susceptibilité vasculaire aux facteurs libérés par le placenta [92]. Les facteurs de risque maternels qui augmentent la susceptibilité à la prééclampsie sont présentés dans le tableau 7. C'est probablement une inflammation excessive qui conduit également à la formation d'une athérose aiguë déciduale, ce qui peut encore plus altérer la fonction du placenta[81].

Il a été suggéré que la prééclampsie tardive ou la prééclampsie "modérée" et non sévère était une maladie d'origine maternelle plutôt que placentaire [79]. Cependant, Staff et Redman ont récemment proposé que la prééclampsie tardive se produit lorsque la capacité placentaire est dépassée et que les villosités terminales sont comprimées, ce qui entraîne une altération de la circulation fœto-maternelle, une hypoxie des cellules placentaires et un stress similaire pour les syncytiotrophoblastes, comme dans la prééclampsie précoce [111]. Ainsi, cette théorie suggère

qu'en fin de compte, dans tous les sous-types de prééclampsie, il existe une contribution placentaire à la pathogénie de la prééclampsie, seul le mécanisme du défaut placentaire peut être différent.

5. Facteurs génétiques :

Des études de jumeaux et des études sur des cohortes familiales, ainsi que de vastes études épidémiologiques, soutiennent l'idée que les gènes jouent un rôle important dans la pathogenèse de la prééclampsie [112-114]. Les résultats de ces études suggèrent que les gènes impliqués dans le développement de la maladie abaisseraient le seuil biologique auquel une femme développerait cette affection plutôt que de la provoquer directement [115]. La complexité et l'hétérogénéité des phénotypes de la prééclampsie indiquent l'implication de multiples gènes dans différentes voies biologiques [112]. Les facteurs génétiques et environnementaux, ainsi que l'interaction entre ces deux éléments, déterminent si une femme développera ou non une prééclampsie pendant la grossesse [113].

Les études de jumeaux suggèrent que la pénétrance de la prééclampsie est inférieure à 50 % [115]. Dans une étude de cohorte suédoise basée sur la population et comportant une importante cohorte multigénérationnelle, l'estimation de l'héritabilité était supérieure à 50 %. Les gènes maternels et fœtaux contribuent tous deux à l'hérédité. On estime que les effets génétiques maternels sont associés à 35 % de la variance de la prééclampsie et que 20 % sont associés aux effets génétiques fœtaux, avec une contribution égale de la mère et du père, et que 13 % sont associés à un "effet de couple", c'est-à-dire à l'interaction génétique des gènes maternels et paternels [116]. Des études de liaison à l'échelle du génome analysant des familles australasiennes, islandaises et finlandaises ayant des femmes atteintes, ainsi qu'une vaste étude norvégienne basée sur la population, ont trouvé des loci sur le chromosome 2, qui sont associés à la prééclampsie [117]. D'après les méta-analyses des études menées sur les gènes candidats de la prééclampsie, il pourrait y avoir une association avec des loci polymorphes dans les gènes codant pour la coagulation et la fibrinolyse, le système rénine-angiotensine, le métabolisme des lipides et l'inflammation [118]. Récemment, on a découvert que les premières variantes génétiques d'origine fœtale, situées près du gène *Flt-1*, augmentaient la susceptibilité de la mère à la prééclampsie [119].

La complexité et l'origine polygénique de la prééclampsie réduisent nos chances de trouver des associations fortes qui pourraient être généralisées au niveau de la population [112]. Des études multicentriques avec de grandes cohortes et un phénotypage clinique détaillé des participants et de leur maladie sont nécessaires pour surmonter les limites (allèles communs, petite taille de l'échantillon et mauvaise caractérisation des participants/phénotypes de prééclampsie) des études précédentes [120]. Les analyses du génome entier sont prometteuses pour améliorer notre compréhension du code génétique de la prééclampsie.

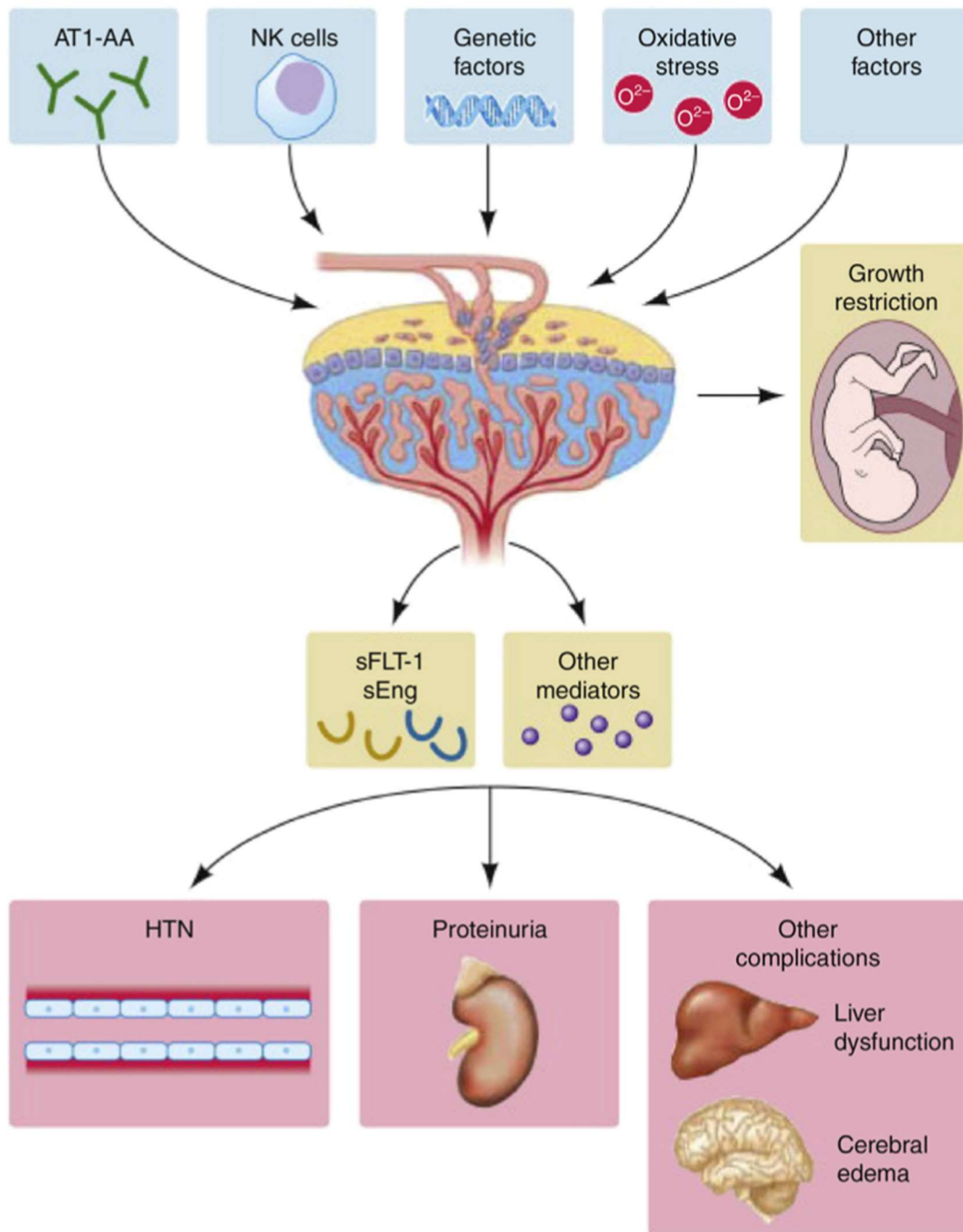


Figure 8: Résumé de la pathogenèse de la prééclampsie [121]

VI. DÉPISTAGE ET PRÉDICTION DE LA PRÉCLAMPSIE :

Les termes "dépistage" et "prédiction" sont souvent utilisés de manière interchangeable, bien que le "dépistage" soit une approche plus large comprenant l'invitation d'une population à participer et se terminant par un traitement pour les personnes identifiées comme étant à haut risque, alors que la "prédiction" est un calcul du risque de la maladie. Le dépistage implique la prédiction en tant qu'élément de l'ensemble du processus. Le terme "prédiction" est préféré lorsqu'il n'y a aucune preuve que l'identification des individus à risque améliorera finalement leur résultat [122].

Jusqu'à présent, le dépistage de la prééclampsie était basé sur un suivi étroit des femmes enceintes par des consultations prénatales avec mesures de la pression artérielle et surveillance de la protéinurie. Cette méthode est encore d'actualité aujourd'hui, puisqu'une réduction substantielle de la mortalité liée à la prééclampsie pourrait être réalisée dans les pays à faibles revenus par le dépistage de l'hypertension et de la protéinurie et l'accouchement précoce des femmes atteintes d'une maladie grave [123].

La prochaine étape pour réduire la morbidité serait un test de dépistage cliniquement utile en début de grossesse. Dans l'idéal, le test de dépistage permettrait de prédire de manière fiable et précise l'apparition de la prééclampsie et de permettre une surveillance ciblée et plus étroite des femmes à risque ainsi que la mise en œuvre de mesures préventives, telles que la prophylaxie à l'aspirine à faible dose. En se concentrant sur les femmes à haut risque de prééclampsie, on évite de traiter des femmes en bonne santé, qui ne tirent que peu ou pas de bénéfices de la prophylaxie à l'aspirine. La méthode idéale de prédiction de la prééclampsie présente une sensibilité et une spécificité élevées, mais permet également d'évaluer individuellement si un traitement améliore l'issue d'une femme enceinte appartenant à une catégorie particulière de femmes à risque[124]. Les critères d'un test de dépistage idéal sont présentés dans le tableau 9

-
- Sûre, c'est-à-dire qu'elle n'entraîne pas de morbidité importante.
 - Non-invasif
 - Abordable, rentable
 - Largement disponible
 - Facile à mettre en œuvre
 - Il existe une méthode de prévention/traitement
 - Le traitement est plus efficace lorsqu'il est appliqué avant l'apparition des symptômes
 - Les résultats doivent être fiables, valides et reproductibles.
 - Rapport de vraisemblance élevé pour un résultat de test positif (>15)
 - Faible rapport de vraisemblance pour un résultat négatif ($<0,1$)
-

Tableau 9 : Critères d'un bon test de dépistage.[125, 126]

1. Facteurs de risque maternels :

Selon une méta-analyse approfondie, une femme atteinte du syndrome des anticorps antiphospholipides a la plus forte probabilité (17,3 %) de développer une prééclampsie pendant la grossesse. Cependant, lorsque le risque relatif comparant les populations exposées et non exposées a été calculé dans la même étude, la prééclampsie antérieure présentait le plus grand risque relatif regroupé, c'est-à-dire que les femmes présentant une prééclampsie antérieure ont un risque relatif 8,4 fois plus élevé de développer une prééclampsie pendant la grossesse que les femmes ne présentant pas ce facteur de risque [127]. Les caractéristiques maternelles qui sont des facteurs de risque connus de prééclampsie sont présentées dans le tableau 10.

FACTEUR DE RISQUE	RISQUE RELATIF (95% IC)	NPT \leq 250
Antécédent de prééclampsie	8.4	X
HTA chronique	5.9	X
Diabète pregestationnel	3.7	X
Grossesse multiple	2.9	X
IMC>30	2.8	X
Syndrome des antiphospholipides	2.8	X
Lupus érythémateux disséminé	2.5	
Antécédent de mort fœtale in-utéro	2.4	X
Nulliparité	2.1	
Maladie rénale chronique	1.8	X
Technique de reproduction assistée	1.8	X
Age maternel > 40 ans	1.5	X

Tableau 10: Facteurs de risque connus de prééclampsie et risque relatif par rapport aux femmes ne présentant pas le facteur de risque donné et nombre seuil nécessaire pour prévenir un cas de prééclampsie avec une dose d'aspirine inférieure à 250mg. [127]

IMC = indice de masse corporelle ; IC = intervalle de confiance ; NPT = nombre de personnes à traiter pour prévenir un cas de prééclampsie par de l'aspirine commencée avant 16 semaines de gestation

Au niveau de la population, la nulliparité en tant que facteur de risque est le principal facteur contribuant à l'incidence de la prééclampsie (fraction attribuable à la population 32,3%, intervalle de confiance à 95% 27,4-37,0%)[127].

Les directives nationales et internationales recommandent le dépistage du risque de prééclampsie en fonction des facteurs de risque maternels. Le tableau 11 résume les facteurs de risque et les critères de mise en œuvre de l'aspirine ainsi que la dose et la durée recommandées de la médication préventive.

ORGANISATION	FACTEURS DE RISQUE		CRITÈRES DE PRÉVENTION	RECOMMANDATIONS DE PRÉVENTION
OMS	<ul style="list-style-type: none"> - antécédent de PE - Diabète - HTA chronique - Maladie rénale - Maladie auto-immune - Grossesse multiple 		≤ à 1 FDR	<ul style="list-style-type: none"> - Aspirine 75 mg avant 20 SA - de manière optimale à partir de 12 SA
	Élevée	Modérée		
ISSHP	<ul style="list-style-type: none"> - antécédent de PE - HTA chronique - Diabète pré-gestationnel - IMC>30kg/m² - Maladie du rein chronique - SAPL 	<ul style="list-style-type: none"> - Âge maternel avancé > 35 ans - Antécédents familiaux de PE - Faible durée des relations sexuelles^a - Trouble du tissu conjonctif 	<ul style="list-style-type: none"> - ≤ à 1 FDR élevé - ≤ à 2 FDR modérés 	<ul style="list-style-type: none"> - Aspirine 100-150 mg/j commencé avant 16 SA - continuer quotidiennement jusqu'à 37 SA
NICE	<ul style="list-style-type: none"> - PE antérieure - HTA chronique - Maladie auto-immune - SAPL ou LED - Diabète de type 1 ou 2 - Maladie rénale chronique 	<ul style="list-style-type: none"> - Nulliparité - Âge>40 ans - Intervalle intergénérisique > 10 ans - IMC lors de la première visite>35kg/m² - Antécédents familiaux de PE - Grossesse multiple 	<ul style="list-style-type: none"> - ≤ à 1 FDR élevé - ≤ à 2 FDR modérés 	<ul style="list-style-type: none"> - Aspirine 75-150 mg/j à partir de 12 SA - continuer quotidiennement jusqu'à l'accouchement
ACOG	<ul style="list-style-type: none"> - antécédent de PE - HTA chronique - diabète de type 1 ou 2 - LED - Maladie rénale - Grossesse multiple - SAPL 	<ul style="list-style-type: none"> - Nulliparité - intervalle intergénérisique> 10 ans - IMC>30kg/m² - Antécédents familiaux de PE^b - Antécédents de PAG ou complication obstétricale - Caractéristiques sociodémographiques^c 	<ul style="list-style-type: none"> - ≤ à 1 FDR élevé ou plus - À considérer si ≤ 2 FDR modérés 	<ul style="list-style-type: none"> - Aspirine 81 mg/j commencé 12-28 SA - idéalement avant 16 SA - continuer quotidiennement jusqu'à l'accouchement

Tableau 11: Facteurs de risque maternels, critères de mise en œuvre de la prophylaxie par aspirine à faible dose et protocole de prévention recommandé par les directives internationales.

a < 5 ans a été associée à un risque accru de prééclampsie, **b** mère ou sœur, **c** race afro-américaine ou faible statut socio-économique. OMS=Organisation mondiale de la santé, ISSHP=International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy, NICE=National Institute for Health and Care Excellency, ACOG=American College of Obstetrics and Gynecology, PE=prééclampsie, SA=semaines d 'aménorrhée, IMC=indice de masse corporelle, SAPL=syndrome des antiphospholipides, LED=lupus érythémateux systémique

Ces recommandations sont fondées sur des études épidémiologiques rétrospectives examinant les associations entre les facteurs de risque individuels et le développement de la prééclampsie. Dans la plupart des études, le résultat a été l'ensemble des prééclampsies sans tenir compte des différents phénotypes[53]. Les performances de dépistage des versions précédentes des

directives du NICE et de l'ACOG ainsi que d'un nouveau modèle multivarié concurrent de la Foetal Medicine Foundation (FMF) basé sur les facteurs maternels [128] sont présentées dans le tableau 12.

Des séries d'études prospectives ont été menées pour tenter de trouver une combinaison de caractéristiques maternelles permettant de prédire la prééclampsie en début de grossesse. Le tableau 10 résume les études rapportant des modèles de prédiction multivariés construits à partir des caractéristiques maternelles pour toutes les prééclampsies, pour les prééclampsies à début précoce et pour les prééclampsies à début tardif.

	NICE ^a				ACOG ^b				Algorithme de FMF pour les FM ^c		
	TD (%)	95% IC (%)	IC (%)	TFP (%)	TD (%)	95% IC (%)	IC (%)	TFP (%)	TD (%)	95% IC (%)	TFP (%)
Toutes les PE ^d	30	26–35		NR ^e							
PE à Terme (≥ 37 SA) ^d	34	27–41		10.2	89	84–94		64.2	37	30–45	10
PE Avant-terme PE (< 37 SA) ^d	39	27–53		10.2	90	79–96		64.2	41	28–54	10
PE avant-terme (< 37) ^e	41	33–49		NR ^e							
PE précoce (accouchement < 32 SA) ^d	41	18–67		10.2	94	71–100		64.2	53	28–77	10

Tableau 2: Performance des recommandations du NICE et de l'ACOG pour le dépistage de la prééclampsie

a NICE 2010[129], critères de début de l'aspirine inchangés par rapport aux lignes directrices NICE 2019, **b** ACOG 2015 [128, 130], **c** O'Gorman et al [128], **d** Tan et al [131], **e** Taux de dépistage positif 10,3 %. NICE=National Institute for Health and Care Excellency, ACOG=American College of Obstetrics and Gynecology, FMF=Fetal Medicine Foundation, FM=facteurs maternels, TD=taux de détection, IC=intervalle de confiance, TFP=taux faux positifs, PE=prééclampsie, SG=semaines de gestation.

Le problème des modèles de prédiction des directives internationales et nationales est que chaque facteur de risque a une contribution additive à l'évaluation du risque, et que si chaque facteur de risque augmente la précision du modèle, il augmente en même temps le taux de faux positifs. Les modèles de régression multivariée permettent de combiner les facteurs de risque et les facteurs de protection à d'autres variables telles que les concentrations de biomarqueurs ou les mesures par échographie doppler des indices de l'artère utérine [53]. La plupart des études

présentées dans le tableau 13 ont pour objectif de trouver une méthode de calcul du risque apriori pour une évaluation ultérieure du risque plus individualisé avec d'autres variables. Les études récentes de Tan et al utilisant un nouvel algorithme FMF pour le dépistage de la prééclampsie avec des facteurs maternels [132] rapportent un taux de détection de 48,3% pour la prééclampsie à début précoce, de 41,5 à 44,8% pour la prééclampsie à terme (prééclampsie nécessitant un accouchement < 37 semaines de gestation), et de 30,5 à 33,5% pour la prééclampsie à terme (avant 37 semaines de gestation) avec un taux de dépistage positif de 10% [131, 133].

Toutes les prééclampsies						
Auteur	Cohorte	Model	n/N	ASC	ASC Validé	Commentaire
Plasencia 2007 (189)	Cohorte de dépistage prospective	Origine ethnique, IMC et PE antérieure	107/ 6015	0.81	0.73 ^a	MMV construit avec une régression logistique
Direkvand-Moghadam 2013 (190)	Cohorte Prospective	Antécédents de PE, de HTC et d'infertilité.	58/610	0.67	0.56 ^a	Cohorte d'un seul hôpital
Al-Rubiae 2020 (191)	Cohorte Prospective	Âge, IMC, origine ethnique, grossesse multiple, antécédents familiaux de PE, maladie auto-immune, HTC, insuffisance rénale chronique.	12395	0.66	0.70 ^d	Femmes nullipares de trois centres
Prééclampsie précoce et avant-terme						
Poon 2010 (192) ^e	Cohorte de dépistage prospective	Race noire, HTC, PE antérieure et utilisation de médicaments contre l'ovulation.	37/8366	0.79	0.76 ^b	MMV construit avec une régression logistique
Scazzocchio 2013 (193) ^e	Cohorte de dépistage prospective	Parité, HTC, maladie rénale, antécédents de PE	26/5170	0.96	0.83 ^c	MVM pour l'évaluation du risque apriori
O'Gorman 2016 (194) ^f	Cohorte de dépistage prospective	Âge, taille, origine raciale, HTC, LED, FIV, PE antérieure (oui/non), et pour les femmes sans TA : poids, antécédents familiaux de PE, diabète type I ou II.	292/35948	0.80	0.76 ⁱ	MVM constructed with logistic regression and using Bayes theorem
Al-Rubiae 2020 (191) ^e	Cohorte rétrospective de femmes nullipares	Âge, IMC, origine ethnique, grossesse multiple, antécédents familiaux de PE, maladie auto-immune, HTC, insuffisance rénale chronique.	46/12395	NR	0.72 ^d	Modèle développé spécialement pour la population à faible risque
Prééclampsie tardive et à terme						
Plasencia 2007 (189) ^g	Cohorte de dépistage prospective	Origine ethnique, IMC, antécédents familiaux de PE (mère atteinte), antécédents de PE.	NR/6015	0.80	0.60 ^a	MMV pour l'évaluation du risque apriori
Poon 2010 (192) ^g	Cohorte de dépistage prospective	Âge et IMC de la mère et antécédents familiaux de PE ou de PE antérieure.	128/8366	0.80	0.73 ^a	MMV construit avec une régression logistique
Scazzocchio 2013 (193) ^g	Cohorte de dépistage prospective	Parité, HTC, Diabète, état thrombophilique, PE antérieure	110/5170	0.71	0.70 ^c	MMV pour l'évaluation du risque apriori
O'Gorman 2016 (194) ^h	Cohorte de dépistage prospective	Âge, taille, origine raciale, HTC, LED, FIV, PE antérieure (oui/non), et pour les femmes sans TA : poids, antécédents familiaux de PE, Diabète type I ou II.	766/35948	0.75	0.74 ⁱ	MMV construit avec une régression logistique et en utilisant le théorème de Bayes

Tableau 12: Performance des facteurs de risque maternels dans la prédiction de toutes les prééclampsies, des prééclampsies précoces/à terme et des prééclampsies tardives/à terme au premier trimestre. Les études sont comparées en fonction de l'ASC rapportée.

a ASC de la validation externe dans l'étude menée par Lamain-de Ruitter et al [134], **b** ASC de la validation externe dans l'étude menée par Park et al [135], **c** ASC de la validation externe dans l'étude menée par Allen et al [136], **d** validation interne, **e** prééclampsie à début précoce, accouchement < 34 semaines de gestation, **f** prééclampsie avant terme, accouchement < 37 semaines de gestation, **g** prééclampsie à début tardif, accouchement 34 semaines de gestation, **h** prééclampsie à terme, accouchement, **I** ASC de la validation externe dans l'étude menée par O'Gorman et al [137]. Une valeur ASC supérieure à 0,70 peut être considérée comme un indicateur de potentiel prédictif modéré [134]. ASC = aire sous la courbe, MMV = modèle multivarié, IMC = indice de masse corporelle, PE = prééclampsie, PAM = pression artérielle moyenne, HTC = hypertension artérielle chronique, NR = non rapporté. La PAM pendant la grossesse devrait être définie et faire l'objet d'un consensus, car un protocole standardisé serait bénéfique à la fois pour l'étude des troubles hypertensifs de la grossesse et pour la pratique clinique [138].

3. Pression artérielle moyenne :

La pression artérielle moyenne (PAM) est la pression artérielle moyenne tout au long d'un cycle cardiaque, de la systole à la diastole [139]. Elle est le principal déterminant hémodynamique de la perfusion tissulaire, et également un paramètre clé associé à la fonction cardiaque et aux propriétés de la paroi des artères centrales [140]. Pour déterminer la PAM avec une précision absolue, une mesure intra-artérielle invasive avec des circuits électroniques analogiques ou des techniques numériques est nécessaire [141]. Cependant, dans la pratique clinique, les pressions systolique et diastolique sont mesurées et la PAM est approximée mathématiquement. La formule la plus courante et la plus utilisée pour le calcul de la PAM est celle proposée par Gauer en 1960 : $PAM = PAD + \frac{1}{3}PP$, où PAD est la pression artérielle diastolique et PP est la pression pulsée, c'est-à-dire la différence entre la pression artérielle systolique (PAS) et diastolique ($PP = PAS - PAD$) [140].

La mesure de la pression artérielle doit être effectuée à chaque visite prénatale pour dépister la prééclampsie [20]. L'ISSHP recommande l'utilisation d'appareils automatisés bien calibrés au lieu de manomètres anéroïdes ou de sphygmomanomètres à mercure, mais ne fournit pas d'autres recommandations concernant le protocole de mesure [18]. Cependant, le protocole exact pour la mesure de la pression artérielle et le calcul de la PAM mesurée au cours du premier ou du deuxième trimestre de la grossesse est un meilleur prédicteur de la prééclampsie que la pression artérielle systolique ou diastolique. Dans les méta-analyses de Cnossen et al, l'AUC pour toutes les prééclampsies au premier trimestre était de 0,66 pour la pression artérielle systolique, de 0,67 pour la pression artérielle diastolique et de 0,79 pour la PAM dans la population à faible risque [142]. La PAM mesurée au premier ou au deuxième trimestre était un meilleur prédicteur de la prééclampsie par rapport à un modèle multivarié construit à partir des facteurs de risque maternels, mais la combinaison de la PAM du premier et du deuxième

trimestre était la meilleure de ces quatre méthodes (PAM du premier trimestre, PAM du deuxième trimestre, modèle multivarié construit à partir des facteurs de risque maternels et PAM combinée du premier et du deuxième trimestre) dans l'étude de Gallo et al [143]. Le tableau 13 présente les études portant sur la performance de la PAM seule pour prédire la prééclampsie. La PAM en tant que test unique au cours des premier et deuxième trimestres est un prédicteur modeste de la prééclampsie [125].

Toutes les pré-éclampsies					
Auteur	Types d'étude	n/N	ASC	ASC validé	Conclusion
Miller and colleagues 2007 (205)	Étude rétrospective	49/ 1655	0.71	Pas de données de validation	La PAM est fortement associée au risque de PE
Cnossen and colleagues 2008 (203)	Examen systématique et méta-analyse de 34 études	3341/ 60,599	0.79	NA	La PAM est un meilleur prédicteur de PE que la PAS, la PAD ou une augmentation de la PA.
Poon and colleagues 2008 (206)	Étude prospective de dépistage	104/ 4619	0.73	Pas de données de validation	La MAP est tout aussi efficace pour le dépistage de la PE précoce et tardive, mais les performances de dépistage étaient meilleures lorsque la MAP était associée au facteur maternel.
Poon and colleagues 2011 (207)	Étude prospective de dépistage	PE précoce 37/ 8366	0.84	Pas de données de validation	La PAM était plus élevée dans la PE précoce et tardive que dans le cas des incontrôlés, aucune différence dans la performance du dépistage pour la PE précoce par rapport à la PE tardive
		PE tardive 128/ 8366	0.75		

Tableau 13 : Études portant sur l'utilisation de la pression artérielle moyenne pour la prédiction de la prééclampsie au premier trimestre et sur la performance de la prédiction exprimée en aire sous la courbe (ASC).ASC=aire sous la courbe, PA=pression artérielle, PAD=pression artérielle diastolique, PAM=pression artérielle moyenne, FM=facteur maternel, PE=prééclampsie PAS=pression artérielle systolique

Il est essentiel de tenter de trouver un modèle multivarié combinant les facteurs de risque maternels et la PMA, car ces paramètres sont facilement et économiquement applicables, et

donc utilisables dans le cadre des soins primaires, en particulier dans les régions à faibles ressources. Il a été démontré que les taux de prédiction d'un modèle combinant les facteurs de risque maternels et la PAM constituent une meilleure méthode de dépistage des populations à haut risque pour une surveillance plus étroite que l'évaluation du risque effectuée selon les directives du NICE ou de l'ACOG [144]. En ajoutant la PAM au modèle, le taux de détection augmente jusqu'à 49,3 %. Ce modèle semble donc plus précis que le dépistage avec le modèle NICE [131].

4. Indice moyen de pulsativité de l'artère utérine :

Le rapport systolique/diastolique (S/D), l'indice de résistance (IR) et l'indice de pulsativité (IP) sont les trois indices les plus connus pour mesurer les formes d'onde de vitesse du flux artériel. Selon l'International Society of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology (ISUOG), l'indice de pulsativité de l'artère utérine devrait être utilisé pour l'examen de la résistance de l'artère utérine dans le cadre du dépistage de la prééclampsie [122].

L'indice de pulsativité a été introduit pour la première fois par Raymond Gosling en 1974 [145]. Il a défini l'IP comme suit : « Indice de pulsativité (IP) = (hauteur de pic à pic de la forme d'onde de l'échographe) / (hauteur moyenne sur un cycle cardiaque) » (Figure 9).

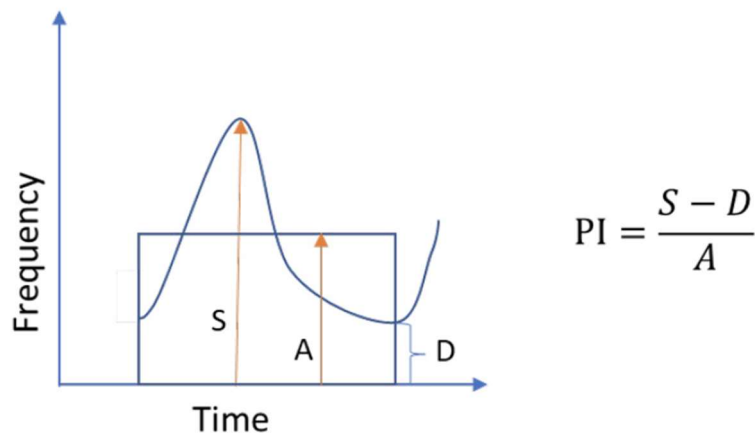
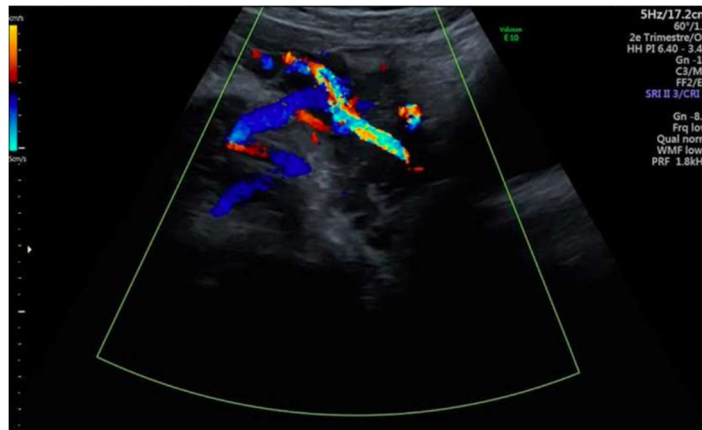


Figure 9: Présentation schématique de la forme d'onde du décalage Doppler maximal et de l'équation de l'indice de pulsativité. PI = indice de pulsativité, S = décalage de la fréquence systolique maximale, D = décalage de la fréquence diastolique, A = décalage de

La prédiction et le dépistage par l'IP en début de grossesse doivent être effectués à 11+0 - 13+6 semaines de gestation [147] et l'ISUOG précise que les approches vaginales et abdominales sont toutes deux approuvées[122]. La mesure doppler de l'IP doit être effectuée au niveau de l'orifice interne du col de l'utérus et avec un angle d'insonation aussi faible que possible ($< 30^\circ$). Il faut enregistrer au moins trois formes d'onde uniformes consécutives et calculer l'IP moyen à partir des mesures de l'IP droit et gauche [147].

L'idée que la prééclampsie pourrait être prédite ou dépistée par la mesure des indices de débit des artères utérines repose sur la théorie selon laquelle le remodelage incomplet des artères spiralées utérines alimentant le placenta provoque la prééclampsie. Ce défaut d'adaptation à la grossesse entraîne une augmentation de l'impédance (résistance) dans la vascularisation placentaire qui, à son tour, est mesurable par vélocimétrie doppler des artères utérines [148]. L'IP permet de mieux prédire la prééclampsie précoce et sévère que la prééclampsie tardive et modérée [149], car la mauvaise adaptation du placenta en début de grossesse contribue d'avantage au développement de la prééclampsie précoce et sévère que de la prééclampsie tardive et modérée. En outre, l'IP est un meilleur prédicteur de la prééclampsie dans les populations à faible risque que dans les populations à haut risque [125].

a



b

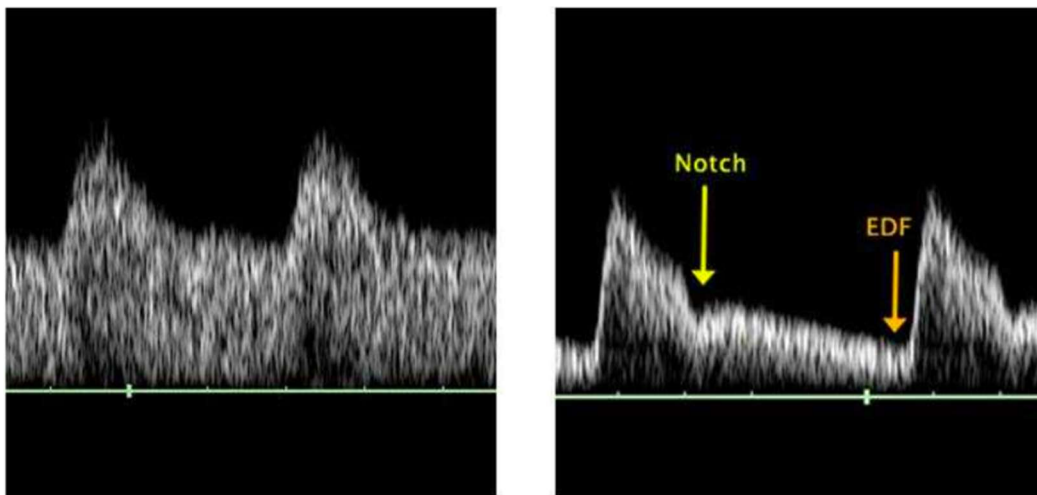


Figure 50: a : Technique transabdominale pour obtenir la forme d'onde de l'artère utérine au croisement avec l'artère iliaque. b : Doppler de l'artère utérine à 28 semaines d'aménorrhée chez une femme ayant une grossesse normale (à gauche) et chez une femme souffrant de prééclampsie, montrant un " notch " persistant et un faible débit en fin de diastole (à droite).

VII. LES BIOMARQUEURS DE LA PREECLAMPSIE :

Au cours des dix dernières années, de grands progrès ont été réalisés dans la compréhension de la physiopathologie de la prééclampsie, dans laquelle l'insuffisance placentaire joue un rôle central. Un modèle à trois stades a été proposé [150]. Le stade 1 correspond à une placentation anormale au cours du premier trimestre qui entraîne un remodelage défectueux de la vascularisation utérine. Il en résulte progressivement une hypoperfusion placentaire qui induit

une dysfonction du trophoblaste (stade 2) caractérisée par des lésions hypoxiques, nécrotiques et oxydatives. La réponse fonctionnelle du syncytiotrophoblaste à ce stress est la libération dans la circulation maternelle de facteurs trophoblastiques conduisant à une réponse inflammatoire excessive et à un dysfonctionnement endothélial (stade 3).

Les progrès réalisés dans la compréhension de la physiopathologie de la prééclampsie ont augmenté le nombre de marqueurs biochimiques et biophysiques potentiels de la prééclampsie. Les biomarqueurs peuvent être classés en fonction des mécanismes de la maladie impliqués dans la physiopathologie. Des marqueurs de dysfonctionnement de la perfusion placentaire/résistance vasculaire, de dysfonctionnement endocrinologique de l'unité foeto-placentaire, de dysfonctionnement rénal, de dysfonctionnement du stress endothélial oxydant ou des biomarqueurs indiquant des altérations de l'immunologie, de la régulation hormonale ou des changements dans la protéomique, la métabolomique et la transcriptomique ont été étudiés/proposés pour la prédiction de la prééclampsie (Tableau 14) [125].

Molécules spécifiques	foeto-placentaire	Choriogonadotrophine humaine (HCG) Alpha-fœtoprotéine (AFP) Inhibine A Activine A Protéine plasmatique A associée à la grossesse (PAPP-A) Protéine placentaire 13 (PP-13) Hémoglobine fœtale libre
Marqueurs endothéliaux - facteurs de croissance		Facteur de croissance placentaire (PIGF) Facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) Récepteur 1 soluble du facteur de croissance endothélial vasculaire (sVEGFR-1)-tyrosine kinase soluble de type fms (sFlt-1) Kinase (sFlt-1) Endogline soluble Rapport angiopoïétine 1/angiopoïétine 2 Glycoprotéine riche en histidine Antithrombine III Inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI) Thromboxane Prostacycline Endothéline P-sélectine Apolipoprotéine E Anticorps antiphospholipides Isoprostanes Homocystéine Diméthylarginine asymétrique (ADMA)
Paramètres endocriniens		Protéine liant les hormones sexuelles (SHBG) Résistance à l'insuline Adiponectine Facteur de libération de la corticotropine (CRF) Protéine liant le facteur de libération de la corticotropine (CRF-BP) Leptine Facteur de croissance analogue à l'insuline 1 (IGF-1) Protéine de liaison du facteur de croissance analogue à l'insuline 1 (IGF-1-BP)
Marqueurs rénaux		Microalbuminurie Acide urique
Marqueurs de perfusion et de résistance vasculaire		Pression sanguine Surveillance de la pression artérielle sur 24 heures Echographie Doppler de l'artère utérine Rénine Vasopressine
Marqueurs d'acide nucléique		ADN fœtal libre dans le sang ADN libre dans le sang

Tableau 7: Biomarqueurs possibles de la prééclampsie

1. Les facteurs angiogéniques :

Alors que la recherche dans le domaine de la prééclampsie progresse, une grande partie de l'attention s'est portée ces dernières années sur les peptides liés à l'angiogenèse. L'angiogenèse, le développement de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de l'endothélium existant, est essentielle au développement normal du placenta. On pense que deux des facteurs de croissance angiogéniques, le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) et le facteur de croissance placentaire (PlGF), contribuent à la prolifération et à l'implantation normales du trophoblaste[151], et on a émis l'hypothèse qu'un déséquilibre des niveaux de ces facteurs de croissance joue un rôle crucial dans la prééclampsie. Au fur et à mesure que la grossesse normale progresse, l'expression du VEGF maternel diminue [152], mais il a été démontré que les niveaux placentaires d'ARNm codant pour le VEGF étaient beaucoup plus faibles chez les femmes atteintes de prééclampsie que chez les témoins[153]. De même, il a été signalé que les taux plasmatiques maternels de PlGF étaient significativement réduits au cours du deuxième trimestre chez les femmes qui ont développé une prééclampsie par rapport aux témoins[154]. L'utilisation d'anticorps anti-VEGF pour le traitement systémique du cancer est associée à une augmentation dose-dépendante des taux d'hypertension et de protéinurie [155], ce qui pourrait indiquer le rôle de ces facteurs dans le développement de la prééclampsie. De nombreuses études récentes se sont donc concentrées sur les facteurs qui antagonisent le VEGF et le PlGF, afin d'évaluer leur rôle dans le développement de la prééclampsie. Deux des peptides les plus étudiés, qui sont produits par le placenta, sont la tyrosine kinase soluble de type FMS (sFLT-1) et l'endogline soluble.

A. Facteurs anti-angiogéniques : sFlt-1 et sEng

a) sFlt1 : un antagoniste circulant de VEGF et PlGF :

- *Structure biologique :*

Le sFlt-1 (100 kDa) est une forme circulante tronquée du récepteur membranaire Flt-1 (180 kDa). C'est une glycoprotéine qui correspond à la quasi-totalité de la fraction extracellulaire du Flt-1 privée de son domaine transmembranaire et de son domaine tyrosine kinase intracellulaire.

Flt-1 est codé par un seul gène situé sur le bras long du chromosome 13 en 13q12-q13[156]. L'épissage alternatif du transcrit primaire conduit à la synthèse d'au moins 5 protéines matures : le récepteur membranaire Flt-1 et 4 variants solubles (s) (v) : sFlt-1-v1, sFlt-1-v2, sFlt-1-v3 et sFlt-1-v4 [156]. L'obtention de l'ARNm tronqué est possible grâce à la rétention de l'intron 13 et à la présence dans cet intron d'une séquence signal de polyadénylation répétée 6 fois. La présence de ces 6 sites de polyadénylation explique la multiplicité des transcrits de la protéine soluble. Les mécanismes de régulation de cet épissage ne sont pas bien connus. Rajakumar et al. ont identifié 4 tailles de protéines sécrétées (60, 100, 145 et 150 kDa) in vitro et in vivo dans le sang maternel correspondant aux différents transcrits de sFlt-1[157]. Dans le placenta, les transcrits totaux de Flt-1 sont plus de 40 fois plus élevés que dans les autres organes, 95% des transcrits correspondent à la fraction soluble constituée de plus de 80% du variant sFlt-1-v2 [158]. En utilisant un anticorps spécifique, Sela et al. ont montré que la protéine codée par le variant 2 (sFlt-1-v2) est prédominante dans le placenta et le sérum des femmes enceintes. Cette isoforme de sFlt-1 n'est présente que dans l'espèce humaine, ce qui expliquerait pour certains auteurs que la prééclampsie soit une pathologie spécifique du placenta humain [159].

- *Métabolisme biologique :*

Le sFlt-1 (100 kDa) est une forme circulante tronquée du récepteur membranaire Flt-1 (180 kDa). C'est une glycoprotéine qui correspond à la quasi-totalité de la fraction extracellulaire du Flt-1 privée de son domaine transmembranaire et de son domaine tyrosine kinase intracellulaire. Le sFlt-1 peut se lier au VEGF et au PlGF sans induire de signal intracellulaire [160]. Le sFlt-1 est libéré par les cellules endothéliales vasculaires et les cellules circulantes (monocytes, macrophages, plaquettes), et est également libéré par le tissu trophoblastique placentaire dans la circulation maternelle pendant la grossesse à des concentrations croissantes allant d'environ 500 pg/mL au premier trimestre à 2000 pg/mL au troisième trimestre [161].

Différents facteurs semblent être impliqués dans la régulation de la production de sFlt-1 : le facteur de transcription Egr-1, la protéine GADD45. Dans les cellules trophoblastiques en culture, l'hypoxie (1% O₂ versus 20% O₂) conduit à une augmentation de la synthèse et de la sécrétion de sFlt-1 [162]. Le gène Flt-1 peut être modulé directement par l'hypoxie car son promoteur possède une séquence (HRE) permettant la liaison de HIF alpha [162].

La fraction soluble de Flt-1 pourrait également avoir une autre origine que l'épissage alternatif [163]. Certaines équipes ont décrit un clivage membranaire de la fraction extracellulaire de Flt-1 sous l'action de protéases, notamment des sécrétases [164].

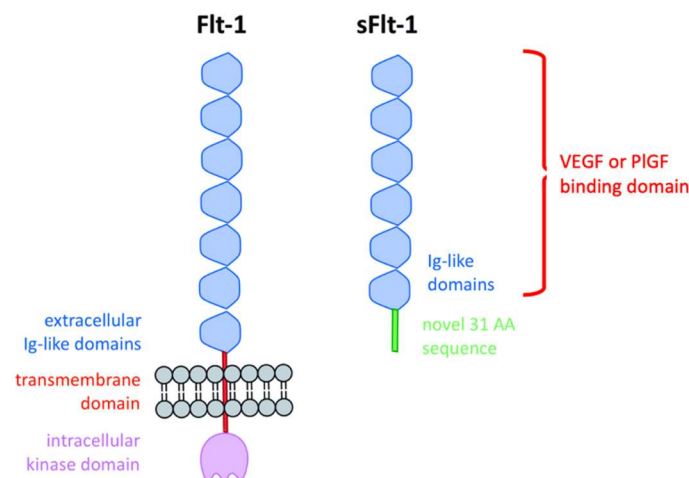


Figure 11: Comparaison de structure de la sFlt1-1 et Flt-1. Wikipedia 2018

- *Effets biologiques :*

Flt-1 est fortement exprimé dans les cellules endothéliales vasculaires et leurs précurseurs où elles jouent un rôle central dans le développement (vasculogénèse, angiogénèse) et l'homéostasie du système cardiovasculaire. Il existe une signalisation intracellulaire proangiogénique induite par le PIGF sur Flt-1 qui active, entre autres, des PLC impliqués dans l'activation de la voie des MAP kinases (RAF/ERK/MEK) et les mécanismes de prolifération cellulaire. L'affinité du récepteur Flt-1 est 10 fois plus élevée pour le VEGF-A que pour le PIGF. Le VEGF-A induit une activité tyrosine kinase plus faible avec le Flt-1 qu'avec le Flk-1. En raison de sa forte affinité pour le VEGF-A couplée à une faible activité tyrosine kinase, le Flt-1 est considéré comme un récepteur leurre qui module indirectement l'angiogénèse en diminuant la biodisponibilité du VEGF-A pour le Flk-1. En se liant au PIGF et au VEGF circulants, le sFlt-1 diminue leur biodisponibilité pour leurs récepteurs membranaires Flt-1 et Flk-1, et est donc considéré comme un facteur anti-angiogénique [165].

Le sFlt-1 bloque l'action pro-angiogénique et vasodilatatrice du VEGF et du PIGF. Il capte le VEGF circulant qui ne pourra pas se fixer au récepteur membranaire, diminuant ainsi son activité pro-angiogénique (inhibiteur du VEGF).

C'est l'un des peptides clés impliqués dans le développement de la prééclampsie.

Les effets *in vitro* de sFlt1 comprennent la vasoconstriction et le dysfonctionnement endothélial. L'augmentation des niveaux de sFlt1 circulants chez les souris et les rats gravides, par exemple par perfusion directe de la protéine en injectant un adénovirus exprimant l'ARN messenger de sFlt1, produit un syndrome ressemblant à la prééclampsie humaine, y compris l'hypertension, la protéinurie et l'endothéliose glomérulaire [166, 167]. Les modèles animaux de prééclampsie basés sur une pression de perfusion utérine réduite chez les rats et les primates sont caractérisés par une augmentation du sFlt1 circulant et placentaire. Ainsi, la surexpression du sFlt1 est un mécanisme clé reliant le dysfonctionnement placentaire au dysfonctionnement endothélial maternel.

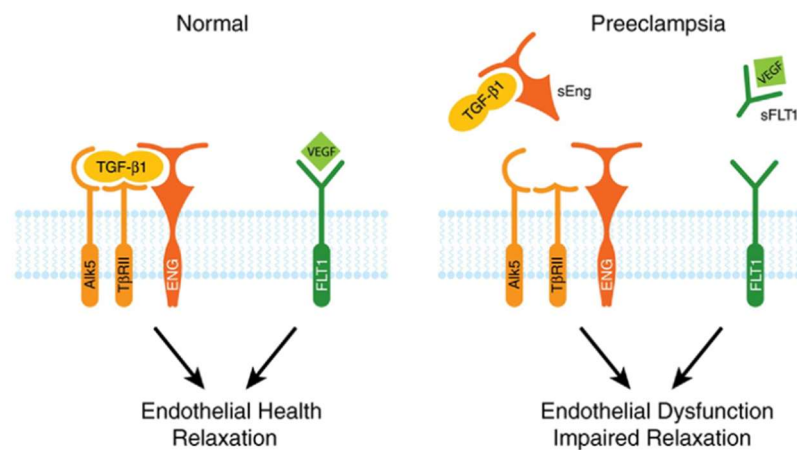


Figure 12: *sFlt1 et sEng provoquent un dysfonctionnement endothélial en antagonisant la signalisation du VEGF et du TGF-1. Dans des conditions physiologiques, et pendant une grossesse normale, le VEGF et le TGF-1 maintiennent la santé endothéliale en interagissant avec leurs récepteurs endothéliaux endogènes. Dans la prééclampsie, la sécrétion excessive de sFlt1 et de sEng par le placenta inhibe la signalisation du VEGF et du TGF-1, respectivement, dans le système vasculaire. Il en résulte un dysfonctionnement des cellules endothéliales, notamment une diminution de la production de prostacycline et d'oxyde nitrique, et la libération de protéines procoagulantes. Version couleur disponible en ligne. [168]*

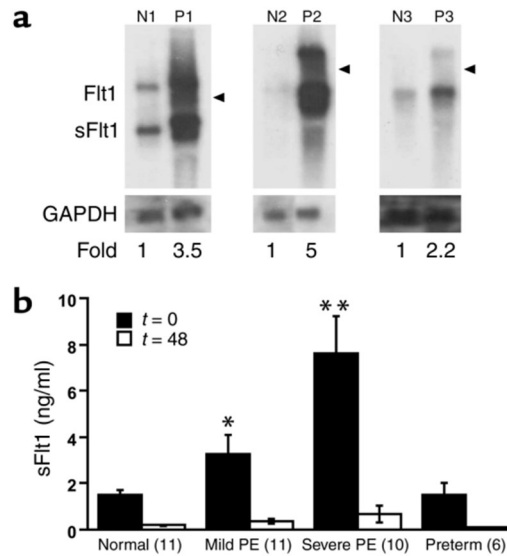


Figure 13: Expression de l'ARNm et de la protéine sFlt1 dans la prééclampsie.

(a) L'expression de l'ARNm du sFlt1 placentaire de trois patientes atteintes de prééclampsie (P1, P2 et P3) et de trois grossesses normotendues à terme (N1, N2 et N3) a été déterminée par analyse Northern blot. La bande la plus élevée (7,5 kb) est l'ARNm complet de Flt1, et la bande la plus basse et la plus abondante (3,4 kb) est l'ARNm sFlt1 épissé de façon alternative. La GAPDH est incluse comme contrôle de charge, et l'emplacement du 28S est indiqué par une pointe de flèche. Les patientes P1 et P2 présentaient une prééclampsie sévère, tandis que la patiente P3 présentait une prééclampsie légère. (b) Un test ELISA a été réalisé pour le sFlt1 sur le sérum de patientes souffrant de prééclampsie légère (PE), de prééclampsie sévère et de femmes enceintes normotendues à terme (normales). Les patientes ayant accouché avant terme ont été incluses comme témoins supplémentaires afin d'exclure les changements dus à l'âge gestationnel. Le nombre de patientes testées est indiqué entre parenthèses sur l'axe des abscisses. Les échantillons de sérum ont été recueillis avant l'accouchement (t = 0) et 48 heures après l'accouchement (t = 48). *P < 0,05 et **P < 0,01 par rapport aux témoins normotendus. [166]

- *Évolution des concentrations de sFlt-1 pendant la grossesse :*

Au cours d'une grossesse normale, les concentrations circulantes de sFlt-1 restent pratiquement constantes jusqu'à 30-32 semaines d'aménorrhée (SA), avec des valeurs situées entre 1300 et 1400 pg/ mL, puis commencent à augmenter de manière exponentielle jusqu'à l'accouchement avec des valeurs pouvant atteindre 4400 pg/ mL au-delà de 37 SA. Au cours de la prééclampsie, cette courbe est amplifiée et décalée vers la gauche, avec une augmentation significative des concentrations circulantes de sFlt-1 survenant en moyenne 5 à 7 semaines avant les manifestations cliniques de la prééclampsie selon les études [169].

Maynard et al. ont démontré que l'expression placentaire de sFlt1 est accrue dans la prééclampsie et est associée à une augmentation marquée des niveaux de sFlt1 circulant chez la mère [166](figure13)

La chute rapide des taux sériques maternels de sFlt-1 après l'accouchement et la délivrance du placenta a fourni la preuve que le placenta est la principale source de sFlt-1 pendant la grossesse.

En dehors de la grossesse, des concentrations inférieures à 100 pg/mL sont observées [160].

Les niveaux circulants de sFlt sont modifiés plusieurs semaines avant l'apparition de la maladie clinique et sont corrélés à la gravité de la maladie [170, 171].

Les niveaux de sFlt1 se normalisent dans les sept jours suivant l'accouchement, ce qui coïncide avec une augmentation de la protéinurie et de l'hypertension.

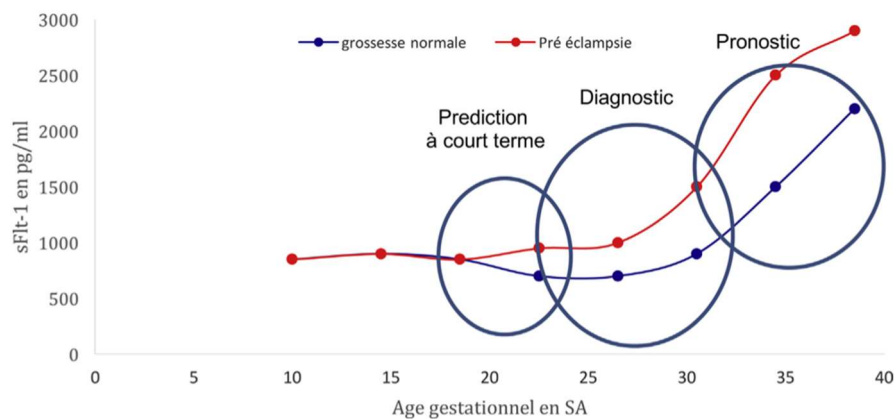


Figure 14: Évolution des valeurs de la sFLT-1 au cours de la grossesse normale et de la prééclampsie [169].

b) L'endogline soluble :

- *Structure biologique :*

L'endogline (Eng) est un corécepteur des facteurs de croissance transformants TGF- β 1 et TGF- β 3 [172] et module leurs actions [173, 174].

La sEng humaine peut être générée par un clivage protéolytique médié par une métalloprotéase agissant sur le domaine extracellulaire de l'endogline complète liée à la membrane [175].

L'endogline complète, un homodimère de 180 kDa lié par des disulfures, est une glycoprotéine membranaire intégrale de type I avec un grand domaine extracellulaire (561 acides aminés), un seul domaine transmembranaire hydrophobe, un domaine court transmembranaire hydrophobe et une courte queue cytosolique [176]. L'Eng est très abondante dans les cellules endothéliales et est également présente dans d'autres types de cellules, notamment les trophoblastes et les

syncytiotrophoblastes [177-179]. Il a été décrit que l'élimination de la sEng de ces types de cellules dans le placenta est médiée par la métalloprotéase matricielle (MMP)-14 [180-182].

- *Métabolisme et Effets biologiques :*

Il convient de noter que les niveaux d'expression et l'activité enzymatique de la MMP-14 sont augmentés dans diverses conditions liées aux lésions endothéliales, à l'activation, à l'inflammation et à la sénescence, ainsi que pendant la grossesse. Plusieurs séries de preuves soutiennent un rôle fonctionnel de la sEng dans les conditions et les maladies cardiovasculaires, y compris le dysfonctionnement endothélial, l'activité anti-angiogénique, l'hypertension, l'augmentation de la perméabilité vasculaire, le remodelage vasculaire et l'adhésion et l'extravasation des leucocytes associées à l'inflammation [183].

L'endogline soluble est fortement exprimée sur les membranes des cellules endothéliales et les syncytiotrophoblastes. Les mutations du gène codant pour l'Eng sont la cause sous-jacente de la télangiectasie hémorragique héréditaire, une maladie génétique autosomique dominante, caractérisée par des malformations artério-veineuse, des épistaxis, des télangiectasies et une perte focale de capillaires [184, 185].

Plusieurs observations ont établi un lien entre les taux élevés de sEng et d'autres facteurs vasoactifs dans la circulation maternelle et les manifestations cliniques de la prééclampsie [185-187].

Venkatesha, Shivalingappa, et al. ont montré que l'implication de la sEng et du sFlt1 dans la pathogénie de la prééclampsie est liée à leur inhibition de la stimulation par le VEGF et le TGF- β , de l'activation du NO endothélial-dépendant et des effets vasomoteurs [185].

Les taux plasmatiques de sEng, ainsi que le rapport entre les taux plasmatiques de la kinase 1 soluble de type fms (sFlt1) ; la forme soluble du récepteur de type 1 du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), et du facteur de croissance placentaire (PlGF, un membre de la famille du VEGF) sont augmentés quelques semaines avant le début de la prééclampsie [188, 189]. De plus, une augmentation de ces valeurs est corrélée à une plus grande sévérité et à un plus mauvais pronostic de la prééclampsie [166, 190, 191].

Au cours d'une grossesse normale, les niveaux de sEng diminuent entre le premier et le deuxième trimestre, mais chez les femmes qui développent une prééclampsie, cette diminution est atténuée [192]. Baumann et al. [193] ont signalé des taux élevés de sEng et de sFLT-1 au

cours du premier trimestre dans des échantillons prélevés entre la 11e et la 14e semaine de gestation.

Les taux d'englobine soluble chutent après l'accouchement [185].

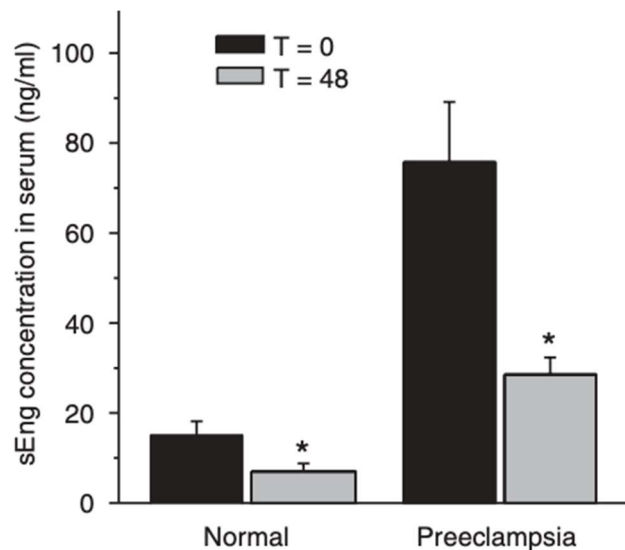


Figure 15: Augmentation des taux de sEng dans les sérums des personnes atteintes de prééclampsie.[185]

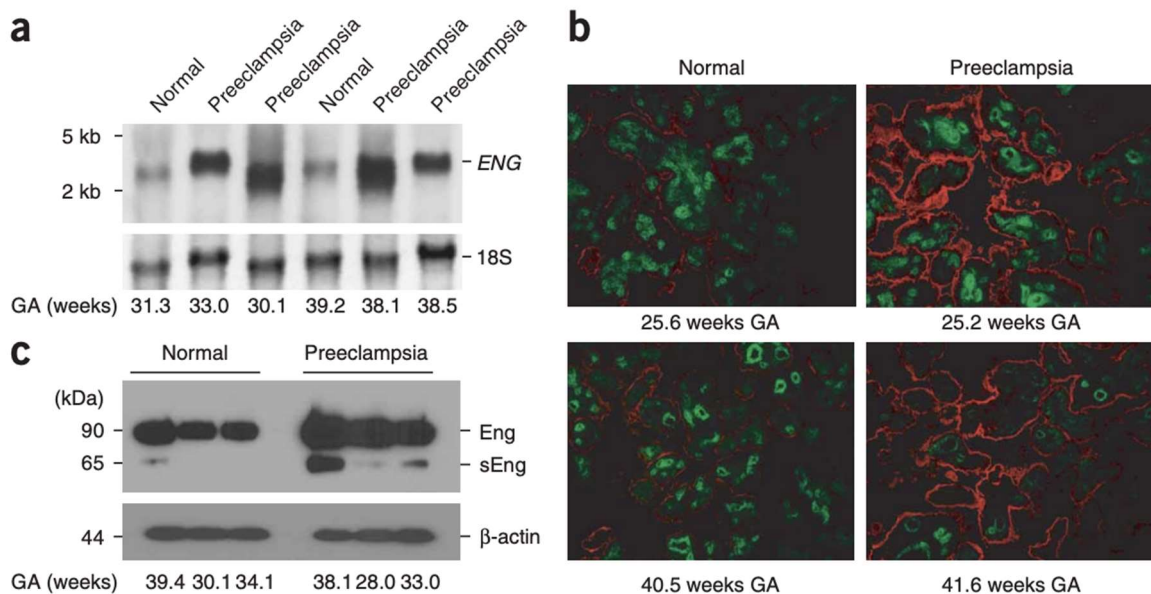


Figure 16: Expression de l'ARNm et de l'Eng dans les placentas de grossesses normales et prééclamptiques. (a) Analyse de Northern blot pour l'ARNm ENG de placentas normaux et prééclamptiques avec leurs âges gestationnels (AG) associés. Les niveaux d'ARN ribosomique 18S ont été utilisés comme témoins de charge. (b) Une double coloration par immunofluorescence de l'Eng (rouge) et de l'actine des muscles lisses (vert) est présentée pour les placentas prééclamptiques et les placentas témoins correspondants provenant de personnes ayant accouché avant terme. Grossissement original, 200. (c) Le western blot représentatif des immunoprécipités d'Eng montre l'Eng (90 kDa) et un fragment plus petit (65 kDa), qui est plus visible dans les placentas prééclamptiques. Les échantillons normaux et prééclamptiques représentent des femmes individuelles. Une charge égale pour les lysats utilisés pour l'immunoprécipitation a été confirmée par des western blots d'actine sur les mêmes lysats. [185]

- *Évolution des concentrations de la sEng pendant la grossesse :*

Les concentrations circulantes de sEng, au cours de la grossesse normale, restent stables à une valeur comprise entre 5-6 ng/mL jusqu'à une période allant de 33 à 36 SA. Elles augmentent ensuite de manière exponentielle jusqu'à l'accouchement. Au cours de la prééclampsie, la courbe de la sEng est décalée vers la gauche avec une augmentation des concentrations circulantes qui devient significative, en moyenne 9 à 11 semaines avant la survenue des manifestations cliniques de la prééclampsie. La sEng est cependant peu utilisée comme biomarqueur dans la prédiction de la prééclampsie, probablement en raison de l'absence d'automatisation de son dosage [169].

B. Facteurs angiogéniques : VEGF-A et PlGF

a) Le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire VEGF :

- *Structure biologique :*

La famille des VEGF (vascular endothelial growth factor) humains se compose de 5 glycoprotéines apparentées : VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD et PlGF (facteur de croissance placentaire), respectivement. Chaque VEGF peut être grossièrement classé comme étant hémangiogène (VEGF-A, PlGF et VEGF-B) ou lymphangiogène (VEGF-C et VEGF-D) [194, 195].

Tous les membres de la famille des VEGF stimulent les réponses cellulaires en se liant aux récepteurs à tyrosine kinase (les VEGFR) à la surface des cellules, les amenant à se dimériser et à s'activer par transphosphorylation, ce qui régule positivement et négativement la formation des vaisseaux sanguins et lymphatiques. Trois gènes codent pour trois récepteurs complets (VEGFR-1, -2 et -3) et une molécule soluble (sVEGFR-1) [196].

Les VEGFA et VEGFB se lient au VEGFR1, le VEGFA se lie au VEGFR2, et les VEGFC et VEGFD se lient à la fois au VEGFR2 et au VEGFR3. Le PlGF interagit principalement avec le VEGFR1 (figure 15). Les VEGFR sont présents sur une grande variété de types de cellules. Le VEGFR1, également appelé Flt-1 (tyrosine kinase 1 de type fms), se trouve sur les cellules endothéliales vasculaires, les cellules souches hématopoïétiques, les monocytes et les macrophages. Le VEGFR2, également appelé KDR (kinase insert domain) ou Flk-1 (fetal liver kinase 1), est exprimé sur les cellules endothéliales vasculaires et lymphatiques ; le VEGFR3

(également appelé Flt-4) est limité aux cellules endothéliales lymphatiques.⁵ Lors de la liaison du ligand, les VEGFR transmettent des signaux intracellulaires par le biais de divers médiateurs. Dans le cas du VEGFR2, qui est le mieux caractérisé, ceux-ci comprennent la phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K)/Akt, les kinases activées par des agents mitogènes, la tyrosine kinase non réceptrice Src, ainsi que la PLC γ (phospholipase C gamma)/PKC (protéine kinase C), qui favorisent l'angiogenèse, la lymphangiogenèse, la perméabilité vasculaire et l'homéostasie vasculaire [195].

La plupart des VEGFR présentent des structures globales similaires comprenant trois domaines primaires. Les VEGFR sont généralement composés d'un domaine extracellulaire de liaison au ligand (ECD) avec un domaine de type sept immunoglobulines (Ig), d'un domaine transmembranaire et d'un domaine tyrosine kinase divisé par un insert kinase et une extrémité carboxy. Les domaines kinases des VEGFRs sont la région la plus conservée, avec des identités de séquence élevées (78-80%) [196].

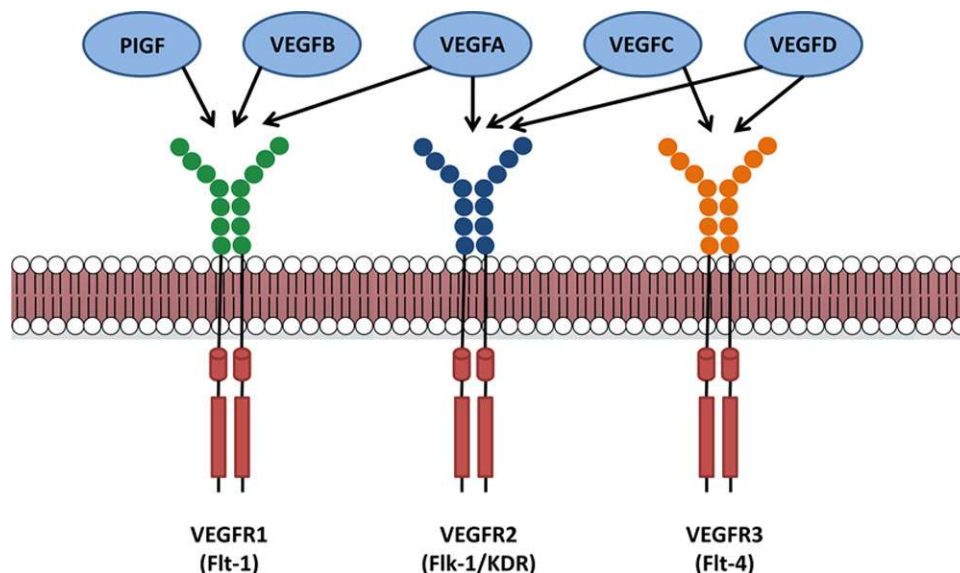


Figure 17: Ligands et récepteurs du VEGF (facteur de croissance endothélial vasculaire). Les VEGF et le PIGF (facteur de croissance placentaire) peuvent interagir avec une combinaison de divers VEGFR (récepteurs du VEGF), qui font partie de la superfamille des récepteurs à tyrosine kinase. Le VEGFR1 peut interagir avec le PIGF, le VEGFA et le VEGFB. Le VEGFR2 interagit avec le VEGFA, le VEGFC et le VEGFD, tandis que le VEGFR3 peut se lier au VEGFC et au VEGFD. Flk-1 signifie fetal liver kinase 1; Flt-1, fms-like tyrosine kinase 1; et KDR, kinase insert domain.[195]

- *Métabolisme et Effets biologiques :*

Le VEGF est une protéine pro-angiogénique libérée par de nombreux types de cellules, dont le cytotrophoblaste, et il est impliqué dans la promotion de l'angiogenèse et de la vasculogenèse. La protéine VEGF est transcrite à partir du gène VEGF, situé sur le chromosome 6, qui code également pour diverses isoformes du VEGF, dont le facteur de croissance placentaire (PlGF). Ces facteurs angiogéniques exercent leur rôle dans les cellules endothéliales en médiant une augmentation de la perméabilité vasculaire, ce qui inclut l'angiogenèse, la vasculogenèse et la croissance des cellules endothéliales [197, 198]

La forme soluble du récepteur-1 du VEGF est le VEGFR-1 ou sFlt-1.

Le VEGF est important pour le maintien de la fonction endothéliale dans l'endothélium fenestré en particulier et dans le cerveau, le foie et les glomérules rénaux [199]. Les niveaux plus élevés de sFlt-1 contrecarrent également les effets vasodilatateurs de l'oxyde nitrique induits par le VEGF, entraînant ainsi une hypertension [166].

Le VEGF joue un rôle important dans la stabilisation des cellules endothéliales dans les vaisseaux sanguins matures. Le VEGF est particulièrement important pour la santé de l'endothélium fenestré et sinusoidal que l'on trouve dans le glomérule rénal, le cerveau et le foie [199], organes gravement touchés par la prééclampsie. Le VEGF est fortement exprimé par les podocytes glomérulaires et les récepteurs du VEGF sont présents sur les cellules endothéliales glomérulaires [200]. Les traitements anti-VEGF administrés à des animaux adultes provoquent des lésions endothéliales glomérulaires accompagnées de protéinurie [201, 202]. Chez une souris, l'hétérozygotie pour le VEGF-A a entraîné une maladie rénale caractérisée par une protéinurie et une endothéliose glomérulaire [203].

L'illustration expérimentale la plus frappante de l'effet de l'antagonisme du VEGF chez l'homme provient des essais de cancer anti-angiogénèse, dans lesquels les anticorps anti-VEGF produisent de la protéinurie, de l'hypertension et une perte de fenestration endothéliale glomérulaire [204, 205]. Ceci suggère que la déficience en VEGF, induite par un excès de sFlt1, peut produire les manifestations rénales caractéristiques de la prééclampsie.

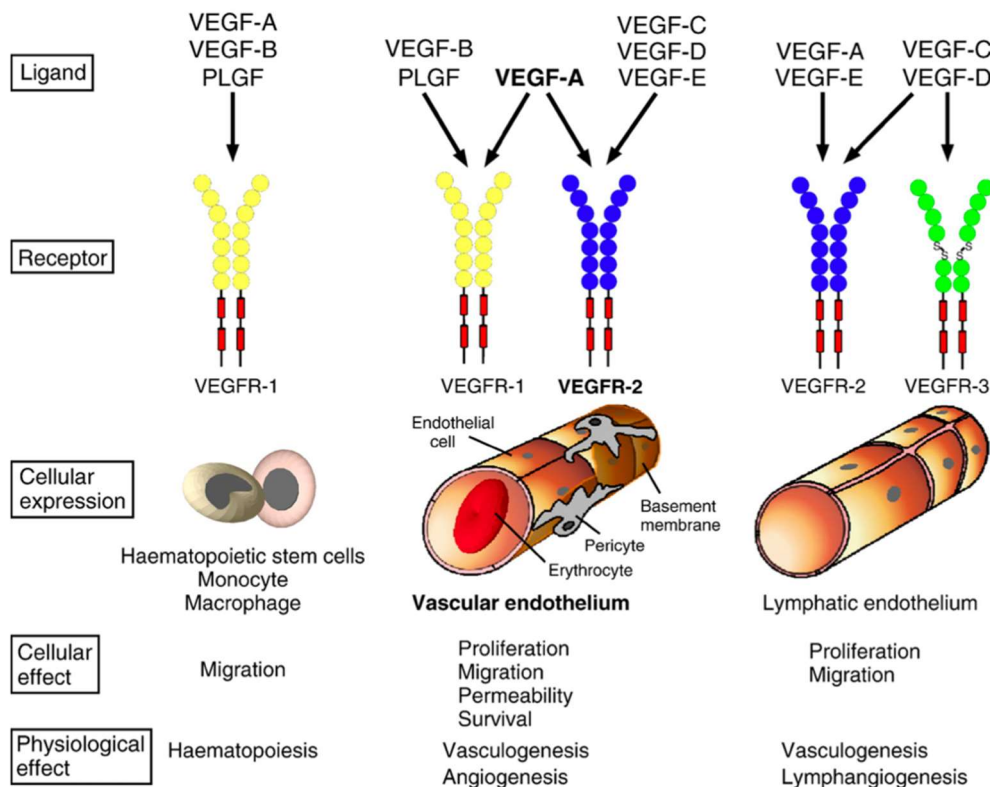


Figure 18: Illustration schématique des modes d'expression, de la spécificité des ligands et des effets cellulaires/physiologiques de chacun des récepteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGFR). Chaque ligand du VEGF (-A, -B, -C, -D, -E et PLGF) se lie de manière spécifique à trois récepteurs tyrosine kinase, les VEGFR-1, -2 et -3. Le VEGFR-1 est exprimé sur les cellules souches hématopoïétiques, les macrophages et les monocytes ainsi que sur l'endothélium vasculaire. Le VEGFR-2 est exprimé à la fois sur l'endothélium vasculaire et lymphatique, tandis que l'expression du VEGFR-3 est généralement limitée à l'endothélium lymphatique. L'endothélium vasculaire est composé d'une seule couche de cellules endothéliales avec des jonctions inter-endothéliales serrées, entourées d'une membrane basale et stabilisées par des cellules musculaires lisses spécialisées, appelées péricytes. En revanche, l'endothélium lymphatique est dépourvu de jonctions inter-endothéliales, de membrane basale et de péricytes de soutien, ce qui permet la perméabilité des vaisseaux lymphatiques. Le VEGFR-2 se lie à toutes les isoformes du VEGF-A, ainsi qu'aux VEGF-C, -D et -E. Les effets en aval de l'activation du VEGFR-2 dans l'endothélium vasculaire comprennent la prolifération, la migration, la perméabilité et la survie des cellules, ce qui entraîne la vasculogénèse et l'angiogénèse. [196]

- *Évolution des concentrations du VEGF pendant la grossesse :*

La fraction libre du VEGF plasmatique est faible tout au long de la grossesse, environ 10 pg/mL. Elle diminue encore en fin de grossesse de manière inversement proportionnelle à l'élévation du sFlt-1, par captation de la forme libre du VEGF par le sFlt-1. Le VEGF n'est pas utilisé comme biomarqueur seul dans les études cliniques car sa diminution n'est pas systématiquement significative chez les patientes qui développent une prééclampsie. Ce manque de significativité peut s'expliquer, en partie, par des valeurs de VEGF initialement très

faibles qui ne montrent pas toujours une différence avec une baisse supplémentaire, et par les limites de détection des techniques de dosage dans ces zones de faibles valeurs [169].

b) Le facteur de croissance placentaire (PIGF) :

• *Structure biologique :*

Le facteur de croissance placentaire (PIGF) a été découvert en 1991 par Maria Graziella Persico [206]. C'est une glycoprotéine dimérique de 32 kDa dont quatre isoformes différentes ont été décrites : PIGF-1, PIGF-2, PIGF-3 et PIGF-4 (figure 17), résultant d'un épissage alternatif, deux sont majoritairement sécrétées (PIGF-1 et PIGF-3), deux sont majoritairement intracellulaires (PIGF-2 et PIGF-4)[207, 208]. Les isoformes de PIGF diffèrent en termes de taille ainsi que de leurs propriétés de sécrétion et de leurs affinités de liaison [209]. PIGF-1 et PIGF-3 sont des isoformes diffusibles, alors que PIGF-2 et PIGF-4 ont des domaines de liaison à l'héparine, ce qui suggère que PIGF-2 et -4 restent associés à la membrane cellulaire et agissent de manière autocrine, alors que les isoformes diffusibles peuvent agir de manière paracrine [210]. Le PIGF est un membre de la famille des protéines du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), et c'est le deuxième membre identifié de cette famille. Le PIGF et le VEGF-A ont un haut degré d'homologie dans leur structure tridimensionnelle, alors que l'homologie de leurs séquences peptidiques n'est que de 53% [211]. Cette structure tridimensionnelle résulte notamment de l'existence de trois ponts disulfures conduisant à la formation d'un nœud de cystine caractéristique de la famille des VEGF.

Le PIGF est codé par un seul gène situé sur le chromosome 14, en 14q24-q31[212]. La régulation trans-criptionnelle de PIGF est sous le contrôle de nombreux facteurs (CREB, GCM1, NFkB, MTF-1). Les mécanismes de cette régulation dépendent du type cellulaire étudié. Dans les cellules trophoblastiques humaines en culture primaire, une diminution de la transcription et de la sécrétion de PIGF est observée dans des conditions d'hypoxie élevée (1%), ce qui impliquerait le facteur de transcription MTF-1 [213].

Dans les lignées cellulaires trophoblastiques BeWo et JEG-3, une augmentation de l'AMPc intracellulaire stimule la transcription du PIGF, probablement par l'activation de la voie AMPc/PKA/CREB[214]. Les mécanismes de régulation post-transcriptionnelle sont encore mal connus.

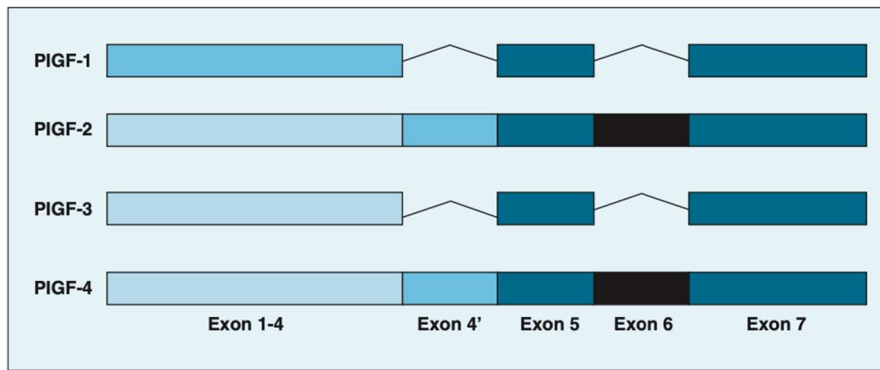


Figure 19: Représentation schématique des 4 variants résultant de l'épissage alternatif du gène PIGF. [207]

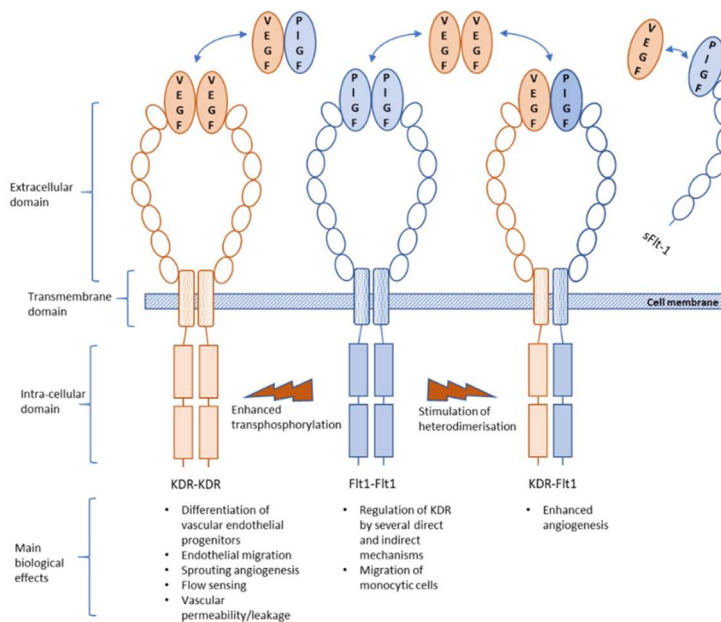


Figure 20: Présentation schématique de la structure et de la fonction des récepteurs tyrosine kinase liant le VEGF et le PIGF. [215-217]

• *Métabolisme et effets biologiques :*

Le PIGF est synthétisé dans plusieurs organes (cœur, muscle squelettique, poumons, tissu adipeux, plaquettes) mais principalement dans le placenta pendant la grossesse.

Des preuves in vitro et in vivo montrent que le PIGF régule l'angiogenèse par des mécanismes directs et indirects et qu'il peut à la fois la renforcer ou l'inhiber [215]. Avec le VEGF et son homologue anti-angiogénique, le sFlt-1, le PIGF forme un système compliqué qui maintient la structure et la fonction endothéliales normales [111, 218]. Le PIGF active directement les

cellules endothéliales, les macrophages et les cellules progénitrices hématopoïétiques [219]. Au cours de conditions pathologiques, telles que l'inflammation et l'ischémie, la perte de PlGF entrave l'angiogenèse, la croissance collatérale et l'extravasation du plasma [220].

Des études menées sur des souris privées de PlGF montrent que le PlGF joue un rôle régulateur dans le développement précoce de la vascularisation placentaire [221], et le rôle du PlGF pourrait être encore plus essentiel dans le placenta humain en raison de l'implantation unique et plus profonde dans le myomètre [222]. Cependant, le rôle exact du PlGF, ainsi que son mécanisme d'action, ne sont pas connus ou entièrement compris. Dans des modèles de souris, il a été démontré que le PlGF n'est pas nécessaire pour une embryogenèse normale, cependant, bien que les souris knock-out PlGF semblent normales, des différences dans, par exemple, le développement du cerveau fœtal et adulte par rapport aux souris de type sauvage ont été rapportées [223]. En outre, le PlGF peut contribuer à l'invasion du trophoblaste, augmenter la prolifération du trophoblaste et réduire l'apoptose au cours du développement placentaire [222]

- *Évolution des concentrations du PlGF pendant la grossesse :*

Pendant la grossesse, la concentration de PlGF dans le sérum maternel augmente assez lentement au cours du premier trimestre, la sécrétion s'accélère au cours du deuxième trimestre pour atteindre un niveau maximal vers la 30^e semaine de gestation et diminue ensuite [224]. Les concentrations physiologiques hors grossesse sont de l'ordre de quelques dizaines de pg/mL [225]. Son faible poids moléculaire permet à la fraction libre du PlGF de traverser la barrière. Ces changements sont associés au développement de la vascularisation placentaire de sorte que l'augmentation plus lente au cours du premier trimestre correspond au remodelage des artères spiralées dans un environnement à faible teneur en oxygène et l'accélération qui suit coïncide avec le développement rapide et la maturation de la vascularisation de l'arbre villositaire dans un environnement à forte teneur en oxygène [222].

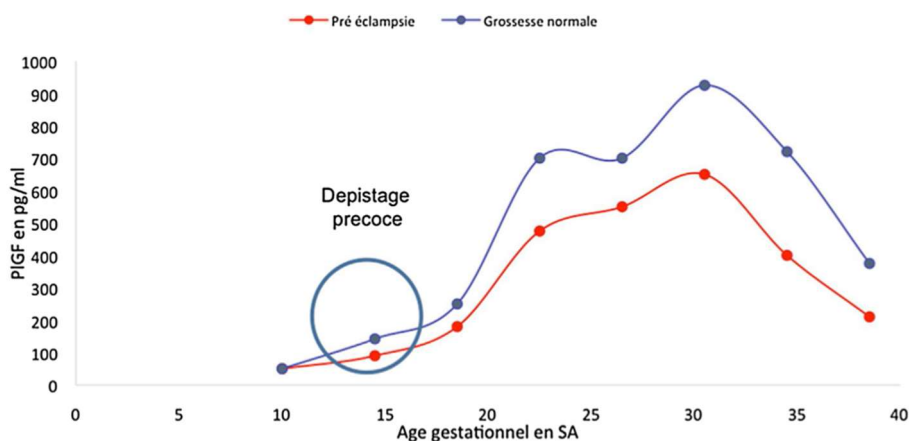


Figure 21: Évolution des valeurs de la sENG au cours de la grossesse normale et de la prééclampsie [169]

C. Les facteurs angiogéniques en pratique clinique :

Bien que l'étiologie de la prééclampsie fasse encore l'objet de débats, la découverte de facteurs angiogéniques circulants dans la pathogenèse de la maladie a constitué une avancée majeure dans ce domaine, tant pour le diagnostic que pour le pronostic. Les facteurs angiogéniques circulants ont fait l'objet d'une attention considérable, notamment le facteur anti-angiogénique : la tyrosine kinase 1 soluble de type fms (sFlt-1) et le facteur pro-angiogénique : le facteur de croissance placentaire (PIGF). Ces molécules peuvent être mesurées dans le plasma et le sérum sur des plateformes automatisées, et sont généralement rapportées sous forme de ratio [226-229]. Ces deux molécules sont largement fabriquées dans le placenta et sont des marqueurs non invasifs de la santé du placenta [230, 231]. Il a été démontré qu'elles sont spécifiquement liées à l'apparition et à la gravité de la prééclampsie et de l'éclampsie[232].

Les recommandations cliniques actuelles ne définissent pas les paramètres spécifiques qui signalent l'admission d'une patiente ou l'évaluation en ambulatoire d'une prééclampsie présumée, ni ceux qui indiquent la nécessité de poursuivre la prise en charge hospitalière des femmes atteintes de prééclampsie. Le diagnostic de prééclampsie lui-même peut nécessiter une admission pour des mesures répétées de la pression artérielle, des données de laboratoire et une évaluation de l'état maternel et fœtal. Cela est encore plus complexe chez les femmes souffrant d'hypertension chronique, où l'augmentation de la pression artérielle peut être le signe d'une aggravation de l'hypertension chronique ou du développement de la prééclampsie, ou d'une aggravation de la maladie rénale chez les femmes souffrant d'insuffisance rénale chronique ou

de lupus érythémateux disséminé. La prédiction de l'évolution défavorable chez les femmes, après le diagnostic clinique de prééclampsie, est également importante ; alors que certaines patientes atteintes de prééclampsie peuvent présenter une évolution défavorable telle que le décollement et la mort fœtale intra-utérine (MFIU), d'autres peuvent ne présenter aucune évolution défavorable et accoucher à terme.

La prédiction des résultats indésirables peut être améliorée en combinant les marqueurs angiogéniques avec d'autres données cliniques, échographiques et de laboratoire de routine [133, 229, 233].

Les facteurs qui augmentent le risque que les femmes développent une prééclampsie sont décrits dans le tableau 9.

Il n'y a que sur le versant angiogéniques que ces explorations biologiques ont le statut de biomarqueurs de la prééclampsie car c'est celles qui sont utilisables en routine.

i. Utilisation du ratio sFlt1/PlGF selon les pays :

Au niveau de la disponibilité, des différences existent au niveau international. Le rapport sFlt-1/PlGF est un test de diagnostic in vitro certifié CE, fabriqué par différentes sociétés pharmaceutiques. Il est donc disponible dans tous les pays acceptant le marquage CE en Europe, en Amérique latine, au Moyen-Orient, en Afrique et en Asie. Il n'est pas disponible aux États-Unis car la Food and Drug Association (FDA) ne l'a pas encore approuvé.

L'approbation est également en cours au Japon. Au niveau des organismes d'orientation des soins de santé, des différences substantielles existent entre les pays européens.

a. L'avis des sociétés savantes :

- Au Royaume-Uni, le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) a reconnu la capacité du rapport sFlt-1/PlGF à exclure la prééclampsie chez les femmes présentant une suspicion entre 20 et 34 semaines de gestation. Dans ses lignes directrices récemment publiées, le NICE déclare que le test "peut être utilisé dans pour aider les médecins à décider qu'il n'y a pas de prééclampsie".
- En Allemagne, les lignes directrices de la Société allemande de gynécologie ont déclaré en 2013 que les facteurs angiogéniques, à savoir le rapport sFlt-1/ PlGF, peuvent être

utilisés en plus des tests cliniques standard pour exclure la prééclampsie chez les femmes présentant des signes et des symptômes de la maladie.

- le conseil consultatif italien a reconnu que la détermination du rapport sFlt-1/PlGF est utile pour exclure la maladie ainsi que pour évaluer la nécessité d'une hospitalisation chez les patients présentant des signes et des symptômes de la maladie dans les centres de soins tertiaires. En outre, l'utilisation du rapport sFlt-1/PlGF pour surveiller la gravité de la maladie et pour prédire les résultats négatifs maternels et fœtaux est suggérée pour le système italien.
- En suisse le test sFlt1/PlGF est remboursé dans le cas de patientes ≥ 20 semaines de gestation présentant une suspicion de prééclampsie sur la base de signes cliniques ou biologiques, mais ne répondant pas aux critères diagnostiques de la prééclampsie ainsi que pendant le suivi clinique des patientes présentant une prééclampsie confirmée, mais pas chez les patientes asymptomatiques
- Il est à espérer que de plus en plus de sociétés nationales continueront à intégrer des biomarqueurs dans les lignes directrices de l'EP dans les années à venir [234].

b. L'impact économique :

Au niveau des considérations économiques de santé, le potentiel du ratio sFlt-1/PlGF pour réduire les coûts de santé a été démontré à plusieurs reprises. Hadker et al.[235] ont montré en 2010 que la mise en œuvre du rapport sFlt-1/PlGF dans le bilan diagnostique des patientes présentant des signes et des symptômes de prééclampsie permet de réduire les coûts de santé. Pour le système allemand, leur modèle a estimé que l'utilisation du ratio sFlt-1/PlGF permet de réaliser une économie nette de 637 euros par femme enceinte. Ces économies sont attribuées à la capacité du test à mieux classer les patients par rapport à la pratique actuelle, et plus particulièrement à sa capacité à réduire les faux négatifs de 67 % et les faux positifs de 71 %. Pour les États-Unis, Schnettler et al. [236] ont estimé que les économies moyennes s'élevaient à 1 215 USD, principalement grâce à l'augmentation de la spécificité du diagnostic de prééclampsie. Ils ont montré qu'en utilisant le rapport sFlt-1/PlGF, la proportion de femmes faussement étiquetées comme "prééclamptiques" diminuait de 42,3 % à 4,0 % la proportion

correctement étiquetée augmentait de 23,5 % à 61,7 %, et un total de 47,2 % des admissions prénatales seraient potentiellement évitées.

Récemment, Vatish et al [237] ont montré, du point de vue d'un payeur du service de santé britannique, que la mise en œuvre du rapport sFlt-1/PlGF dans les algorithmes diagnostiques actuels, par opposition à la non-utilisation de cette information supplémentaire, entraîne des économies. L'application du test dans la pratique clinique permet d'économiser 344 GBP par patient. La modélisation économique a montré à nouveau que les économies sont générées principalement par l'amélioration de la précision du diagnostic et la réduction subséquente des hospitalisations inutiles.

L'introduction de l'évaluation du rapport sFlt-1/PlGF dans la pratique hospitalière suisse semble être économiquement prometteuse pour prédire l'absence de prééclampsie à court terme. L'amélioration de la précision diagnostique et la réduction des hospitalisations inutiles entraîneraient probablement des économies substantielles pour le système de santé suisse [238].

ii. Utilisation du ratio sflt1/PlGF dans la prédiction de la prééclampsie ou de ses complications :

Plusieurs études importantes ont évalué le rapport sFlt-1/PlGF dans la prédiction de l'issue défavorable de la grossesse :

- a. Rana et al. dans une étude clinique prospective ont constaté que les patientes suspectes de prééclampsie qui avaient des issues de grossesse défavorable avec des complications avaient toutes un ratio sflt1/plGF > 85, tandis que celles qui avaient un ratio < 85 allaient accoucher dans les deux semaines avec une valeur prédictive positive de 86 % [239].

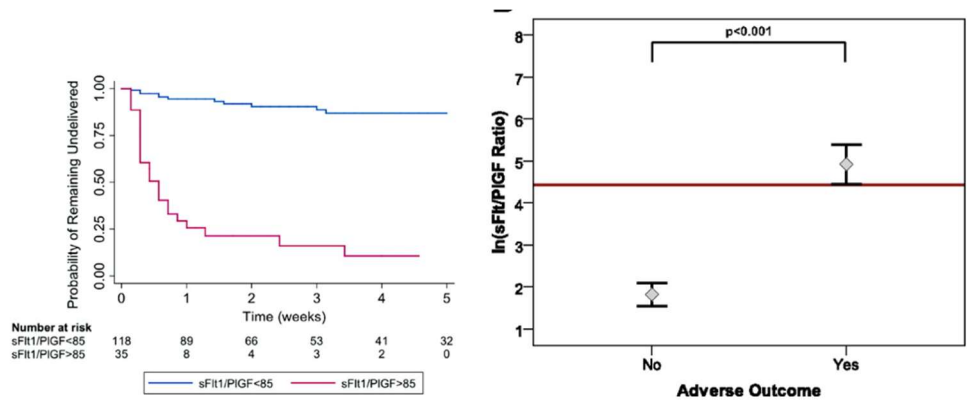


Figure 22: à gauche : Précision prédictive et corrélation avec la durée de la grossesse du rapport entre la tyrosine kinase 1 soluble de type fms (sFlt1) et le facteur de croissance placentaire (PlGF) à droite : Rapport entre la tyrosine kinase 1 soluble de type fms (sFlt1) et le facteur de croissance placentaire (PlGF) et les résultats défavorables. La distribution des ratios sFlt1/PlGF transformés en logarithme naturel lors de la présentation initiale en fonction des résultats indésirables ultérieurs est présentée chez les patientes se présentant avant 34SA. Les effets indésirables ont été déterminés 2 semaines après la présentation.[239]

- b. Verlohen et al. ont exploré plusieurs seuils du ratio sflt1/PlGF en fonction de l'âge gestationnel. Ils ont proposé deux seuils diagnostics : avant 34 SA le seuil de 33 permettait d'exclure le diagnostic de prééclampsie alors que le seuil à 85 permettait d'en poser le diagnostic. Après 34 SA, le seuil diagnostique de 33 permettait d'exclure le diagnostic de prééclampsie alors que le seuil de 110 permettait d'en poser le diagnostic [161].

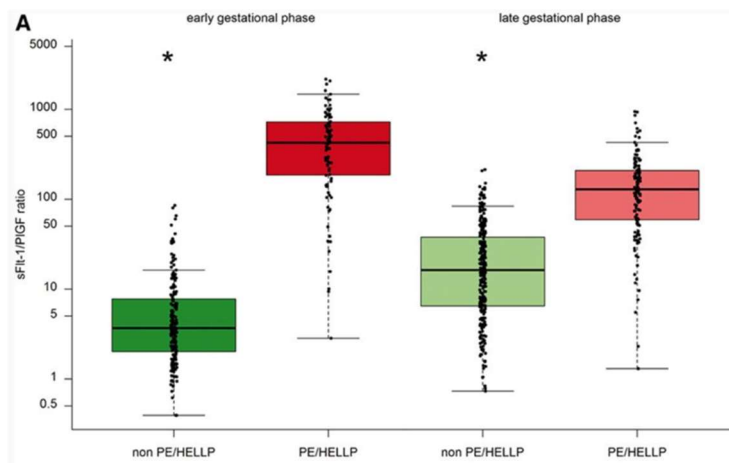


Figure 23: Diagrammes en boîtes et moustaches montrant la distribution du rapport calculé entre la tyrosine kinase-1 soluble de type fms (sFlt-1)/facteur de croissance placentaire (PlGF) des patientes présentant une prééclampsie (PE)/hémolyse, des enzymes hépatiques élevées, et faible taux de plaquettes (HELLP) entre 20 et 33+6 semaines de gestation par rapport aux témoins appariés à la phase de gestation (phase de gestation précoce) et des patientes présentant une PE/HELLP à $\geq 34+0$ semaines de gestation par rapport aux témoins appariés à la phase de gestation (phase de gestation tardive). Les cases représentent l'écart interquartile, les moustaches représentent l'étendue et les barres d'erreur représentent la médiane. [161]

c. La grande étude prospective multicentrique PROGNOSIS a été publiée par Zeisler et al [240]. Les femmes présentant un rapport sFlt-1/PlGF < 38 sans prééclampsie au moment du test ont de grandes chances de ne pas développer de prééclampsie pendant au moins une semaine (valeur prédictive négative de 99,3 %) ou 4 semaines (valeur prédictive négative 94,3%). Ce résultat a été confirmé par une étude récente de grande envergure menée par Dröge et al. [233]. Ce test est donc d'une grande valeur pour rassurer le clinicien et le patient. Jusqu'à 80 % des patientes sont censées appartenir à ce groupe ; les cliniciens sont donc en mesure d'exclure la majorité des patientes et de se concentrer sur celles qui ont besoin de plus d'attention et de soins. Au contraire, les femmes présentant un rapport sFlt1/PlGF > 38 et plus particulièrement celles présentant un rapport supérieur à 85 sont très susceptibles de développer une prééclampsie et doivent être prises en charge conformément aux pratiques/recommandations locales.

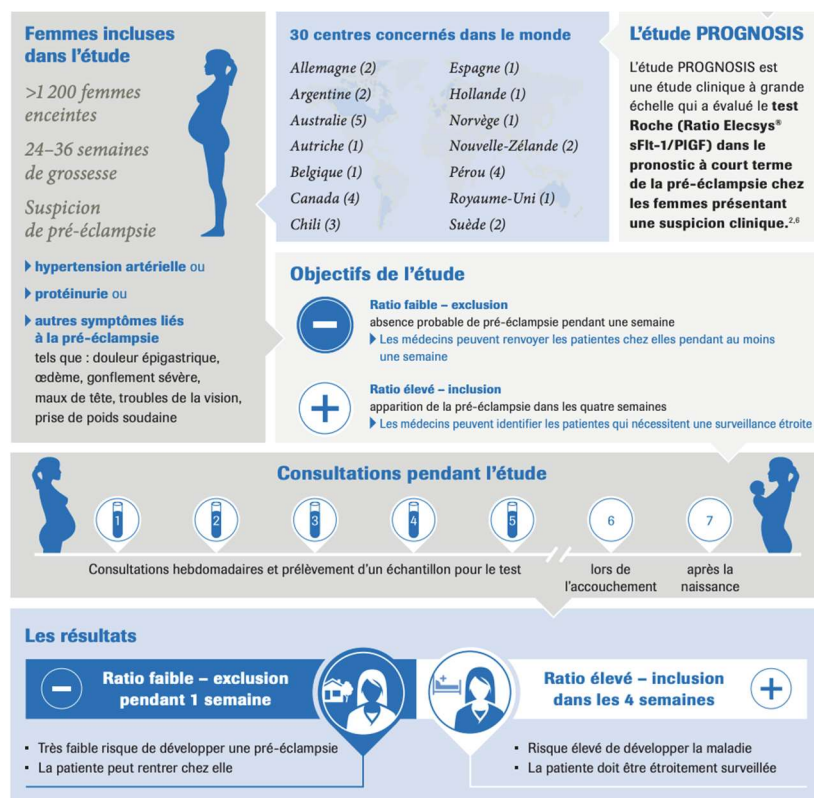


Figure 24: Synthèse de l'étude PROGNOSIS sur le rapport sflt1/PlGF réalisé par les laboratoires ROCHE

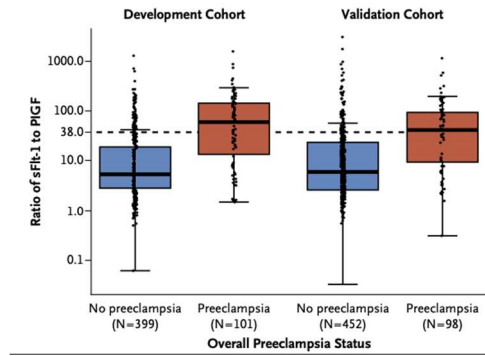


Figure 25: Rapport entre le sFlt-1 et le PlGF pour les participants avec et sans prééclampsie dans les cohortes de développement et de validation.[240]

- d. Dröge et al ont effectué une étude rétrospective sur l’usage du ratio sflt1/PlGF qui permettait d’évaluer les seuils de 38 et 85 pour prédire non pas le diagnostic mais les complication materno-fœtales liées à la prééclampsie. 29% des patientes de la population examinée ont développé des complications. Ces patientes avaient un taux de sflt1/PlGF à 177.[233]

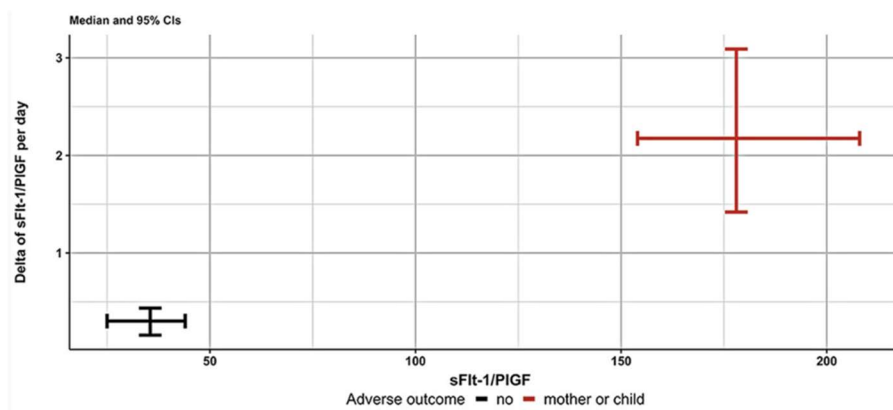


Figure 26: Mesure du rapport sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1)/PlGF (facteur de croissance placentaire) de toutes les patientes des groupes de résultats en fonction de l’âge gestationnel à la présentation. Les lignes épaisses montrent les niveaux médians de sFlt-1/PlGF dans les groupes de résultats. Distribution de la médiane (95e IC) des mesures absolues du rapport sFlt-1/PlGF (axe x) ainsi que du delta pour 1 jour (Δ) de 2 mesures ultérieures du rapport sFlt-1/PlGF (axe y) chez les patients avec (rouge) et sans (noir) issue défavorable. [233]

Alors que de nombreuses études prospectives dans diverses populations ont rapporté l'efficacité du ratio, il n'existe pas de consensus clair sur l'utilisation pratique de ces biomarqueurs dans la détection et la gestion de la prééclampsie dans la pratique clinique de routine. Ce rapport a été élaboré à la suite d'une réunion d'experts internationaux et vise à guider les cliniciens dans la prise en charge des femmes enceintes à risque de prééclampsie en utilisant le test du ratio sFlt-1/PIGF.

Il est important de noter que le rapport sFlt-1/PIGF est particulièrement utile pour prédire les effets indésirables liés à la prééclampsie. Bien que la définition de la maladie définie par l'ISSHP, l'ACOG et le CNGOF a une VPP d'environ 20 % pour détecter les complications liées à la prééclampsie ou la maladie grave, le rapport sFlt-1/PIGF est capable d'améliorer considérablement la précision de la prédiction. Comme indiqué ci-dessus, la VPP est de 65,5 % pour prédire la prééclampsie et/ou les issues défavorables dans les 4 semaines lorsque le seuil de 38 est dépassé. En outre, l'impact de ces définitions sur leur capacité à détecter les issues défavorables liées à la prééclampsie a été étudié ; Lai et al ont constaté que davantage de femmes sont classées comme prééclamptiques selon les nouvelles définitions [241]. Ils ont étudié une définition supplémentaire, qui incluait des biomarqueurs angiogéniques et anti-angiogéniques. Cela a conduit à l'identification de la plus grande proportion de femmes comme ayant une prééclampsie par rapport à d'autres protocoles, et a permis la détection la plus précise des résultats indésirables liés à la prééclampsie, obtenue en incluant les symptômes maternels et la présence de symptômes placentaires, ainsi que des niveaux altérés de facteurs angiogéniques. Ainsi, l'intégration de ces marqueurs dans la définition de la maladie permettra d'obtenir la prédiction la plus précise de l'issue défavorable.

iii. L'utilisation du ratio sflt1/PIGF pour exclure les autres pathologies :

Les biomarqueurs angiogéniques peuvent permettre d'exclure des conditions qui imitent la prééclampsie, notamment la thrombocytopénie non-HELLP [242], l'hypertension chronique [243, 244] et l'insuffisance rénale chronique [245, 246].

Les femmes enceintes atteintes de maladies auto-immunes (par exemple, le LED) présentent un risque plus élevé de prééclampsie, et leur prise en charge est souvent assurée par des cliniques ou des unités spécialisées, généralement en coopération avec des équipes

pluridisciplinaires. Ces femmes sont orientées vers un modèle de soins de médecine materno-fœtale "à haut risque", qui implique un niveau accru de surveillance du bien-être maternel et fœtal, nécessitant des examens, des scanners et des contrôles fréquents. Cela peut potentiellement inclure le test du ratio en cas de caractéristiques cliniques, qui peut être utilisé pour discriminer entre une dysfonction placentaire et d'autres complications liées à la maladie (une poussée de lupus, une néphrite lupique) et peut faciliter l'identification des résultats indésirables graves chez ces patientes [247].

Le ratio peut être utilisé en cas de suspicion de prééclampsie et également lorsque des résistances élevées des artères utérines à 20-22 semaines sont identifiées. Si une résistance utérine élevée est détectée, la femme est à risque et doit être revue dans 2 à 3 semaines (en fonction des autres symptômes) pour évaluer la croissance fœtale. Si le Doppler utérin est toujours élevé après réestimation, un test de ratio peut être effectué.

iv. Recommandations de pratique clinique :

- Quand utiliser le test du rapport pendant la grossesse ?

Le test du ratio peut être utilisé dans trois situations :

- ⇒ Femmes considérées comme présentant un risque de prééclampsie
- ⇒ Les femmes qui présentent des caractéristiques cliniques suspectes de prééclampsie (chez lesquelles la prééclampsie n'est pas encore confirmée).
- ⇒ Pour la planification de la prise en charge et la prise de décision chez les femmes diagnostiquées avec une prééclampsie

Le consensus de Verlorhen et al. note que le test de ratio peut également être utilisé chez les femmes après 37 semaines, dans tous les cas où une prééclampsie est suspectée ou comme suivi pour évaluer un dysfonctionnement utéroplacentaire [248]. Après 37 semaines, le test de ratio peut aussi être utilisé pour aider à personnaliser la décision de déclencher ou d'attendre le début spontané du travail. Les données réelles de l'étude ROBUST [249] ont montré que la grossesse chez les patientes présentant un faible ratio peut être prolongée en toute sécurité au-delà de 37 semaines.

♣ Le test du rapport sFlt-1/PlGF peut être utilisé à partir de 20 semaines et jusqu'à 36 + 6 semaines, comme outil de prédiction à court terme et d'aide au diagnostic chez les femmes à haut risque ou chez les femmes ayant une suspicion clinique de prééclampsie [233, 239].

♣ Le test de ratio peut également être utilisé chez les femmes après 37 semaines, dans tous les cas où une prééclampsie est suspectée ou comme suivi pour évaluer un dysfonctionnement utéroplacentaire [248].

- Prise en charge des femmes qui ne présentent pas de caractéristiques cliniques de prééclampsie et dont le résultat du test est < 38 :

Il n'y a pas de décision claire quant au moment où il faut tester les femmes de ce groupe, qui comprend celles qui se trouvent dans des circonstances particulières, comme les femmes présentant d'autres comorbidités (IRC, résistance utérine élevée), c'est-à-dire celles qui présentent des caractéristiques cliniques de prééclampsie en raison de conditions préexistantes comme l'hypertension chronique.

Un résultat de test de ratio < 38 est très rassurant pour la patiente et le médecin. Pour les femmes asymptomatiques qui présentent un risque élevé de prééclampsie selon l'algorithme de la FMF pour la fin du premier trimestre [71], une évaluation mensuelle du ratio pourrait être effectuée après 20 semaines de gestation si cela est cliniquement approprié, en fonction des circonstances de chaque cas [131, 250].

Un nouveau test doit être envisagé si la situation clinique change, sur la base de résultats cliniques, analytiques ou échographiques ; le moment de la réalisation d'un nouveau test dépend de la rapidité des changements cliniques mais, chez la plupart des patientes, il intervient 7 à 14 jours après le test initial négatif, sachant qu'il a été démontré qu'un résultat de test ≤ 38 permet d'exclure l'apparition d'une prééclampsie dans les 2 semaines avec une VPN de 97,9 %, et dans les 4 semaines avec une VPN de 94,3 % [251].

♣ Les femmes qui ne présentent pas de signes cliniques de prééclampsie ne doivent généralement pas être testées, à l'exception de celles qui présentent un risque élevé de

prééclampsie (voir tableau 9) ; ces femmes asymptomatiques peuvent être suivies par des tests mensuels du rapport sFlt-1/PIGF.

- Prise en charge des femmes qui présentent des caractéristiques cliniques évocatrices de prééclampsie mais dont le résultat du test est < 38 :

Ce groupe de femmes peut être pris en charge en ambulatoire, en fonction de la situation de chaque patiente et de la nature précise des caractéristiques cliniques qu'elle présente. Les femmes dont le ratio est < 38 peuvent être rassurées quant à la possibilité imminente d'une prééclampsie (c'est-à-dire qu'elle peut être exclue jusqu'à 4 semaines [251]) et suivies lors de la prochaine visite standard sans surveillance accrue. La gestion individualisée dépendra des autres facteurs de risque cliniques (par exemple, la gestion de la pression artérielle) et échographiques : si aucun nouveau symptôme ne survient, la plupart des praticiens réexamineront la situation après 2 à 4 semaines.

Des intervalles plus rapprochés que 2 semaines peuvent être nécessaires dans certains cas, comme des préoccupations concernant le fœtus. Lorsqu'elle est disponible, la surveillance à distance de la pression artérielle peut être envisagée pour ces patientes en fonction de leur état sous-jacent.

♣ Chez les femmes présentant des caractéristiques cliniques évocatrices de prééclampsie, un résultat du test du rapport sFlt-1/PIGF < 38 permettrait d'exclure la prééclampsie dans les 2-4 semaines suivantes

- Prise en charge des femmes dont le résultat du test de ratio est de 38-85 :

Les femmes dont le résultat du test de ratio est compris entre 38 et 85 devront faire l'objet d'une surveillance accrue, le plus souvent en ambulatoire, avec un nouveau test initial après 1 à 2 semaines pour évaluer si les marqueurs ont changé. En fonction du résultat du nouveau test et du contexte clinique, d'autres tests de ratio peuvent être nécessaires, bien que davantage de données soient requises pour définir les paramètres de surveillance dans cette situation.

Cependant, si la durée restante de la grossesse à partir du jour d'un test > 38 est de 17 jours ou plus, il est probable qu'un nouveau test une ou deux fois par semaine soit utile. Ce groupe de femmes est considéré comme présentant un risque plus élevé et doit être informé des signes ou des symptômes nécessitant une attention médicale plus urgente. Des mesures sérielles de la tension artérielle (prises quotidiennement à domicile) sont également recommandées.

Des caractéristiques cliniques claires sont une indication d'admission, quel que soit le rapport sFlt-1/ PIGF ; si le diagnostic est indiqué, les femmes sont souvent admises pour un suivi sur de plus longues périodes. Les caractéristiques cliniques qui font partie du diagnostic comprennent une tension artérielle élevée, une protéinurie et d'autres résultats de laboratoire (créatinine, transaminases, plaquettes), des maux de tête sévères, des douleurs abdominales supérieures sévères ou une échographie Doppler fœtale pathologique, ainsi que des scores de ratio élevés, comme le décrivent le protocole d'Oxford et l'étude INSPIRE (Étude interventionnelle évaluant la prédiction à court terme de la prééclampsie / éclampsie chez les femmes enceintes suspectées de prééclampsie) [252]. Dans certains pays, comme les États-Unis, les femmes présentant des caractéristiques cliniques de prééclampsie sont systématiquement hospitalisées. Le test du biomarqueur n'étant pas encore approuvé aux États-Unis, on ne sait pas à l'heure actuelle si son utilisation permettrait un suivi en ambulatoire.[253]

♣ Les femmes dont le résultat du test du rapport sFlt1/PIGF est compris entre 38 et 85 doivent faire l'objet d'une surveillance renforcée, avec un nouveau test après 1 à 2 semaines ou immédiatement si la situation clinique change.

♣ Les femmes doivent être hospitalisées lorsqu'il existe des caractéristiques cliniques claires indiquant une prééclampsie et/ou un danger pour le fœtus, selon les protocoles locaux.

-
- Prise en charge des femmes dont le résultat du test est > 85 :

Globalement, l'admission de la patiente est une décision intégrée, fondée sur une évaluation globale des caractéristiques cliniques ainsi que sur les résultats des tests de ratio.

Un rapport > 200 doit susciter des inquiétudes supplémentaires [239] ; les femmes de ce groupe présentent un risque accru d'événements indésirables pour le fœtus et doivent faire l'objet d'une surveillance plus intensive. En cas de RGO, le rapport tend à être plus élevé mais reste stable

plus longtemps et d'autres paramètres, comme la cardiotocographie et l'échographie Doppler, peuvent être plus indicatifs pour l'admission.

Les patientes dont la prééclampsie est confirmée sont généralement hospitalisées et réévaluées. Si leur état reste stable, elles font l'objet d'une surveillance intensive. Presque toutes les patientes de ce groupe finiront par être hospitalisées, soit parce qu'elles sont malades, soit parce qu'elles doivent être étroitement surveillées (dans l'étude ROPE, 92 % des patientes dont le ratio sFlt1/PIGF était supérieur à 85 ont été hospitalisées)[239].

Le ratio est particulièrement utile entre la 24^e et la 34^e semaine de gestation, car il facilite le processus très complexe de prise de décision clinique, basé sur l'individu et intégré.

La prise en charge hospitalière est généralement réservée à celles qui nécessitent une intervention urgente, par exemple en cas de signes de gravité, d'inquiétude accrue concernant la grossesse, d'augmentation soudaine du ratio, ou pour les femmes qui ne sont pas en mesure de suivre un protocole ambulatoire. Un ratio élevé ou une pente inter-test abrupte, un âge gestationnel précoce et la présence de caractéristiques cliniques préoccupantes associées sont autant de facteurs qui rendent plus probable une hospitalisation (plutôt qu'une prise en charge standard en ambulatoire ou dans un centre de jour pour femmes enceintes). Une fois admises à l'hôpital, très peu de femmes reviendront aux soins ambulatoires.

- ♣ Les femmes de ce groupe sont très probablement atteintes ou en voie d'être atteintes de prééclampsie et doivent faire l'objet d'une surveillance intensive, probablement en tant que patientes hospitalisées.
 - ♣ Les femmes doivent être hospitalisées en cas de signes cliniques évidents de prééclampsie et/ou de suspicion de danger pour le fœtus.
-

- Utilisation du test du rapport pour le diagnostic différentiel d'autres affections :

Le test de ratio permet d'exclure la survenue imminente d'une prééclampsie sévère, y compris la variété et le spectre des conséquences néfastes, fœtales et maternelles, et peut être utile dans le diagnostic différentiel d'affections qui peuvent imiter la prééclampsie et dont les symptômes se chevauchent, notamment (mais pas exclusivement) :

- ⇒ Patientes atteintes de lupus, de néphrite, de diabète avec néphropathie, de transplantation rénale ou de toute autre forme de maladie rénale chronique [254].
- ⇒ Hypertension chronique et aggravation de l'hypertension chronique [244].
- ⇒ Les patients souffrant de migraine ou d'autres types de maux de tête chroniques.
- ⇒ Patients obèses présentant une stéatose hépatique de la grossesse et pouvant présenter une transaminite.
- ⇒ Patients présentant une thrombocytopénie (les biomarqueurs angiogéniques peuvent être utilisés pour différencier la thrombocytopénie non liée au syndrome HELLP du syndrome HELLP [242]).

♣ Le test du rapport sFlt-1/PlGF permet d'exclure la survenue imminente d'une prééclampsie et peut être particulièrement utile pour exclure la prééclampsie dans des conditions qui la simulent.

-
- Le taux de variation (ou delta, Δ) du rapport :

Le changement du ratio (delta) est très important lors de l'évaluation du patient. Le taux de changement du rapport est en corrélation avec la gravité de la maladie et le delta est un marqueur important de la progression de la maladie [251, 255]. Selon le moment où le nouveau test est effectué, une augmentation rapide du ratio peut indiquer une aggravation de la situation clinique, y compris une maladie à début précoce et un dysfonctionnement placentaire (maladie utérine pathologique, RCIU). La variation du ratio entre deux mesures est importante. Les femmes qui ont développé une prééclampsie ont connu un changement de ratio plus important sur 2 semaines par rapport à celles qui n'ont pas développé la maladie [43], ce qui suggère qu'il est conseillé de refaire le test après 1 à 2 semaines pour déterminer la tendance. Les patientes dont le ratio est faible et répété ont de bons résultats [255]. Des données suggèrent également qu'un ratio croissant est associé à un intervalle plus court avant l'accouchement et à des résultats plus défavorables [249, 255], bien que cela ne signifie pas nécessairement qu'un accouchement immédiat soit toujours nécessaire. Les valeurs de ratio changeantes sont courantes et, dans certains cas, les valeurs de ratio diminuent lors de mesures ultérieures. Bien que la raison de ce phénomène ne soit pas claire, le dernier rapport mesuré doit être pris en compte.

♣ Le taux de variation du rapport sFlt-1/PlGF (ou delta) indique la gravité de la maladie et constitue un marqueur important de la progression de la maladie.

- Le rôle du ratio dans l'estimation du délai de livraison :

Il n'existe actuellement aucune étude définitive sur l'utilisation du test du ratio dans les décisions d'accouchement. L'étude « Hypertension and Preeclampsia Intervention Trial At near Term-I » (HYPITAT I), basée aux Pays-Bas, a montré que les femmes souffrant d'hypertension induite par la grossesse et d'hypertension légère devraient être induites après 37 semaines [256], bien que l'utilisation de biomarqueurs n'ait pas été étudiée. Aux États-Unis, le test du ratio n'est pas actuellement disponible pour une utilisation en pratique clinique. Les femmes souffrant d'une nouvelle hypertension (hypertension pré-gestationnelle ou prééclampsie) après 37 semaines seront accouchées conformément aux recommandations actuelles, et on ne sait donc pas si elles auraient ou non développé une prééclampsie. D'autres études sont nécessaires sur le rôle potentiel des biomarqueurs dans la détermination de la nécessité d'un déclenchement chez les femmes qui ont une prééclampsie ou qui sont à risque de prééclampsie (comme les femmes souffrant d'hypertension chronique), mais qui ont des ratios faibles.

Actuellement, le rapport ne peut être utilisé pour estimer le délai d'accouchement qu'en complément de toutes les informations cliniques dont dispose la patiente, qu'il s'agisse de la tension artérielle, des résultats de laboratoire, de l'échographie, du Doppler ou des symptômes, le rapport sFlt-1/PlGF est une donnée supplémentaire et peut être considéré comme un complément aux soins cliniques lors de la prise de décision concernant l'accouchement.

Néanmoins, des études ont montré que l'utilisation du test de ratio entre la 24^e et la 28^e semaine chez les femmes présentant un risque élevé de prééclampsie et de RCIU permettait de prédire celles qui devaient accoucher à 32 semaines [257], et que les femmes présentant des ratios très élevés (> 655) ont un délai d'accouchement plus court, ainsi qu'un risque élevé de complications maternelles et fœtales [258], bien qu'il faille rappeler que cela ne signifie pas toujours qu'un accouchement immédiat est nécessaire.

D'autres études sont nécessaires pour déterminer les seuils appropriés et les combinaisons de symptômes et de résultats de laboratoire, le résultat du test de ratio et d'autres biomarqueurs en relation avec le moment de l'accouchement.

♣ Le ratio sFlt-1/PIGF ne peut être utilisé pour estimer le délai d'accouchement qu'en complément d'autres caractéristiques cliniques - les décisions d'accouchement ne doivent pas être prises sur la base du seul test du ratio.

○ Complications maternelles et fœtales :

Les valeurs extrêmes du test de ratio sont extrêmement utiles pour prédire les résultats maternels défavorables à court terme chez les femmes atteintes de prééclampsie. Plus le ratio est élevé, plus le risque de complications maternelles nécessitant une intervention hospitalière est important, comme l'œdème aigu du poumon, le syndrome HELLP, le décollement placentaire, l'insuffisance rénale, l'hypertension réfractaire ou l'éclampsie [259].

Des données récentes montrent que l'utilisation d'un algorithme basé sur les taux de PIGF chez les femmes présentant une prééclampsie tardive entraîne un taux plus faible de progression vers une prééclampsie avec des caractéristiques sévères et réduit les complications maternelles, sans aggraver les résultats néonataux [260]. De même, l'utilisation du rapport sFlt-1/PIGF avec la pratique standard a amélioré la précision clinique par rapport à la pratique standard seule, et a identifié l'admission correcte des femmes et des bébés à risque [261].

Un rapport élevé est associé à des résultats néonataux défavorables tels que la mort fœtale intra-utérine et le RCIU associés à la prééclampsie et au risque d'admission dans une unité de soins intensifs néonataux et d'accouchement prématuré [262]. Le ratio peut être utile pour prédire les issues fœtales liées à la prématurité du bébé et les issues liées à la croissance ; plus le ratio est élevé, plus le risque de complications est important pour la mère et le bébé [233]. Les grossesses pour lesquelles un RCIU a été détecté par échographie et dont les mères ont un ratio élevé présentent un risque accru d'issues fœtales défavorables (étude POP) [263]; le test du ratio peut être utilisé pour aider à distinguer les fœtus sains de petite taille pour l'âge gestationnel de ceux qui présentent un retard de croissance fœtale secondaire à une "insuffisance placentaire" chronique. Le RCIU est associé à des rapports anormaux et au risque de prééclampsie et

d'accouchement précoce [264], mais les preuves de cette association sont limitées. L'étude TRUFFLE-2 (trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe-2) [265] évalue actuellement le rapport dans les cas de RCIU tardif.

♣ Le test du rapport sFlt-1/PIGF peut être utilisé pour prédire l'issue défavorable pour la mère chez les femmes souffrant de prééclampsie.

♣ Le rapport sFlt-1/PIGF peut être utile pour prédire les résultats fœtaux liés à la croissance et à la prématurité du bébé chez les femmes atteintes de prééclampsie.

¶ Grossesses gémellaires :

Les femmes ayant une grossesse gémellaire sont deux fois plus susceptibles de développer une prééclampsie que les femmes ayant une grossesse simple [266]. Dans le cas des grossesses gémellaires, il a été démontré que le test du ratio fournit des informations pronostiques et diagnostiques [239], et bien que les niveaux de biomarqueurs diffèrent entre les grossesses simples et les grossesses gémellaires [267], des plages de référence ont récemment été établies [268]. Ces données montrent que les plages de rapport sont similaires chez les femmes ayant une grossesse gémellaire et une grossesse simple jusqu'à 29 semaines de gestation, mais qu'elles sont plus élevées dans les grossesses gémellaires après 29 semaines. Cela suggère que l'utilisation du test de ratio au-delà de 30-32 semaines est moins discriminatoire pour la prééclampsie dans les grossesses gémellaires que dans les grossesses simples, et les résultats doivent être interprétés avec prudence. Le rôle de la chorionicité n'est pas encore établi et d'autres données relatives à son utilisation dans les grossesses multiples sont nécessaires.

♣ Le test du rapport sFlt-1/PIGF peut fournir des informations pronostiques et diagnostiques dans les grossesses gémellaires, jusqu'à la 29^e semaine de gestation.

¶ Rapport sFlt-1/PIGF chez les patientes affectées par COVID-19 :

Selon une étude récente, 34% des grossesses compliquées par le COVID-19 sont affectées par des troubles hypertensifs de la grossesse (THG). Les patientes COVID-19 affectées par des

HDP avaient une prévalence significativement plus élevée de comorbidités avant la grossesse et de multiparité, que les patientes non COVID-19 avec THG.

Le COVID-19 n'a pas aggravé la balance antiangiogénique/angiogénique (ratio sFlt-1/PlGF) chez les patientes enceintes atteintes de THG par rapport aux patientes non atteintes de COVID-19. On note un rapport sFlt-1/PlGF plus élevé dans les grossesses avec THG, indépendamment de la présence ou de l'absence concomitante du syndrome COVID-19. Chez les patientes COVID-19 normotendues, le rapport sFlt-1/PlGF était normal dans 71% des cas.

Chez les sujets infectés par Sars-Cov-2, des résultats cliniques moins bons ont été observés chez les patientes souffrant d'obésité ou d'autres comorbidités avant la grossesse, dans les grossesses compliquées par une THG ou un diabète gestationnel, ou les deux. Toutes ces conditions soulignent un modèle de dommages endothéliaux, présentant ainsi un rapport sFlt-1/PlGF altéré. Le rapport sFlt1/PlGF s'est avéré ne pas être utile dans le diagnostic différentiel de la gravité de cette infection ; les biomarqueurs placentaires n'ont pas été corrélés avec la gravité des symptômes. [269]

♣ Le rapport sFlt-1/PlGF ne semble pas améliorer nos connaissances en matière d'évaluation, de suivi et de traitement des patientes COVID-19 atteintes de prééclampsie par rapport aux grossesses normotensives.

♣ L'infection par le COVID-19 ne semble pas agir comme un déclencheur supplémentaire sur les cellules endothéliales dont la fonction est déjà endommagée par les troubles hypertensifs.

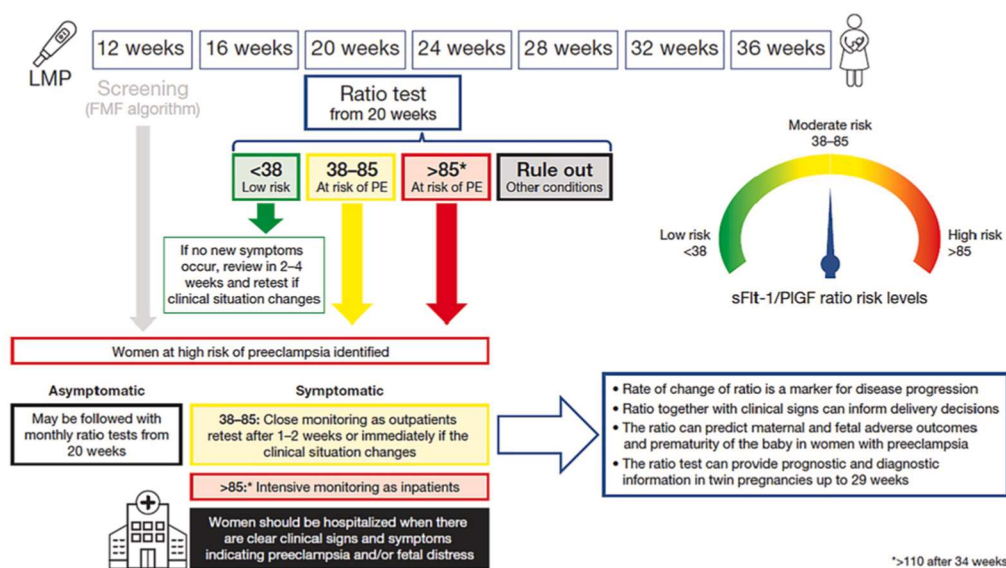


Figure 27: Utilisation proposée du ratio sFlt1/PlGF du plasma/sérum pendant la grossesse pour identifier le risque de développer une prééclampsie. [253]

2. Pregnancy associated plasma protein A:

• Structure biologique :

La pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A) est une glycoprotéine de 200 kDa composée de 1547 acides aminés et appartenant à un groupe de métalloprotéinases

Le gène codant pour la PAPP-A est situé sur le chromosome 9q33.1 [270].

Le produit de traduction primaire est une pré-protéine de 1627 acides aminés avec une séquence signal N-terminale de 22 résidus et un propeptide de 58 résidus. Le propeptide est hautement basique ; son pI de 9,12 est le résultat d'un résidu Arg en position 17 et de seulement trois résidus acides dans la séquence d'acides aminés [271].

La fonction du propeptide n'a pas encore été clarifiée, bien qu'il ne semble pas être essentiel pour le repliement ou la sécrétion de la protéine [272]. La protéine mature est constituée de 1547 acides aminés avec un pI de 5,4 et un poids moléculaire de 200 kDa. L'analyse biochimique a révélé 82 résidus Cys dans la séquence d'acides aminés, tous impliqués dans la liaison disulfure, 14 sites de N-glycosylation et 7 sites de liaison aux glycosaminoglycanes. De plus, la molécule contient un site de liaison au Zn^{2+} , qui est caractéristique de nombreuses métalloprotéinases [273].

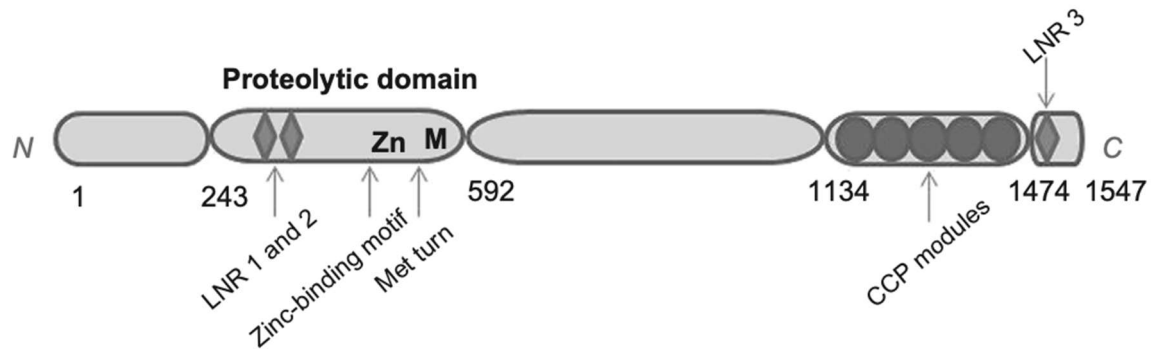


Figure 28: Structure schématique de la protéine PAPP-A. LNR, répétition de Lin-12/Notch ; CCP, protéine de contrôle du complément. [274]

La molécule PAPP-A est constituée de cinq domaines de base (Figure 28) :

- *Le domaine N-terminal* de 243 résidus est analogue au module G-like (LG) de la laminine, dont cinq copies sont présentes dans la chaîne α de la laminine.
- *Le domaine protéolytique*, qui présente une structure globulaire $\alpha\beta$, compte environ 350 acides aminés et est responsable de la capacité de la molécule PAPP-A à cliver l'IGFBP.
- *Le troisième domaine* comprend environ 500 résidus et est situé dans la partie centrale de la molécule de PAPP-A ; sa fonction n'a pas encore été élucidée.
- *Le quatrième domaine* est constitué de cinq copies du module de la protéine de contrôle du complément (CCP), également connu sous le nom de répétition consensus courte.
- *Le domaine N-terminal* est essentiel pour l'expression de PAPP-A et est supposé stabiliser le domaine protéolytique de la molécule de PAPP-A [275].

- *Métabolisme et effets biologiques :*

La fonction biologique de la protéine PAPP-A a été élucidée en 1999, 20 ans après sa découverte [276], lorsque la protéase spécifique de l'insulin-like growth factor binding protein 4 (IGFBP-4), dépendante de l'insulin growth factor (IGF), a été isolée à partir de fibroblastes humains et a ensuite été caractérisée comme étant la PAPP-A. L'IGFBP-4 agit comme un inhibiteur qui se lie aux molécules d'IGF-I et d'IGF-II avec une forte affinité et empêche ainsi leur interaction avec le récepteur de l'IGF-I. La PAPP-A clive l'IGFBP-4 au milieu de la

molécule, ce qui entraîne une diminution significative de son affinité pour les molécules d'IGF. En se liant à son récepteur, l'IGF active ensuite la croissance cellulaire et les signaux de survie [277]. L'interaction des molécules PAPP-A avec IGFBP-4 dépend de la présence d'IGF-I ou d'IGF-II. Leur liaison à IGFBP-4 rend le substrat plus sensible à la protéolyse par PAPP-A [278]. Les dernières études indiquent que la PAPP-A possède d'autres substrats en plus de l'IGFBP-4, l'IGFBP-2 et l'IGFBP-5 [279]. La protéolyse de l'IGFBP-2 est dépendante de l'IGF, tandis que le clivage de l'IGFBP-5 est indépendant de l'IGF [280].

Une étude de 2004 a montré que trois modules LNR dans la molécule PAPP-A sont responsables de sa spécificité de substrat. L'absence de ces modules entraîne une perte totale de l'activité protéolytique contre l'IGFBP-4, alors que la capacité à cliver l'IGFBP-5 reste inchangée [281].

En plus de l'activité protéolytique de l'IGFBP, la PAPP-A, comme les autres métzincines, peut se cliver elle-même [282]. Le site de clivage est situé dans le module LNR2 du domaine protéolytique, et l'autoclivage donne lieu à deux fragments de poids moléculaire de 150 et 50 kDa. L'importance de cette réaction autoprotéolytique n'a pas encore été clarifiée.

La synthèse de la PAPP-A a été rapportée, chez la femme, en dehors de la grossesse, dans le corps lutéal, les follicules ovariens et les cellules de la granulosa, l'endomètre mais aussi chez l'homme, au niveau de la prostate et des testicules. D'autres tissus peuvent produire de la PAPP-A comme les cellules vasculaires du muscle lisse, le foie, le pancréas, la rate, la moelle osseuse [283].

- *Métabolisme pendant la grossesse :*

Dans le sérum des femmes enceintes, plus de 99 % de la PAPP-A sécrétée existe sous forme de complexe avec la protéine basique majeure du polynucléaire éosinophile (proMBP). Des quantités infimes de PAPP-A (<1%) circulent dans le sérum sans être complexées.

La PAPP-A libre a une activité protéolytique jusqu'à 100 fois supérieure à celle du complexe PAPP-A/proMBP. Cette découverte indique que la proMBP sert d'inhibiteur de protéinase naturel in vivo. Comme le sérum des femmes enceintes contient des quantités considérablement accrues de protéine PAPP-A, l'inhibition de son activité protéolytique par la proMBP constitue un mécanisme important pour prévenir une augmentation spectaculaire de l'activité protéinase

de l'IGFBP-4 dans la circulation. En revanche, une augmentation locale de l'activité protéinase de l'IGFBP-4 est importante pour le développement du placenta [272].

Le rapport entre l'abondance spécifique de l'ARNm de la proMBP et de la PAPP-A dans le placenta change au cours de la grossesse. L'expression des deux protéines est plus faible dans les placentas du premier trimestre et augmente tout au long de la grossesse jusqu'au moment de l'accouchement. Cependant, les niveaux de l'ARNm de la PAPP-A augmentent relativement plus que les niveaux de l'ARNm de la proMBP. Cette constatation est en accord avec l'évolution du rapport molaire des taux sériques de proMBP et de PAPP-A, qui passe d'un excès de dix fois la proMBP au cours du premier trimestre à un excès de quatre fois au cours du troisième trimestre [284].

Elle est détectable à partir de six semaines d'aménorrhée (SA), la concentration varie selon les techniques et en fonction de l'âge gestationnel (100 000 mUI/L maximum en fin de grossesse) et diminue après l'accouchement [283].

Une chute rapide des taux sériques de PAPP-A est détectable pendant les 2 ou 3 premiers jours du post-partum, avec des taux très bas 4 à 6 semaines plus tard ; cette protéine a une demi-vie de 3 à 4 jours [285].

La PAPP-A exprimée à la surface du trophoblaste et son rôle est de permettre la digestion de l'endomètre et donc de rendre l'implantation possible. L'échec de l'implantation étant impliqué dans la pathogénie de la prééclampsie, il est logique de retrouver une diminution de l'expression de la PAPP-A.

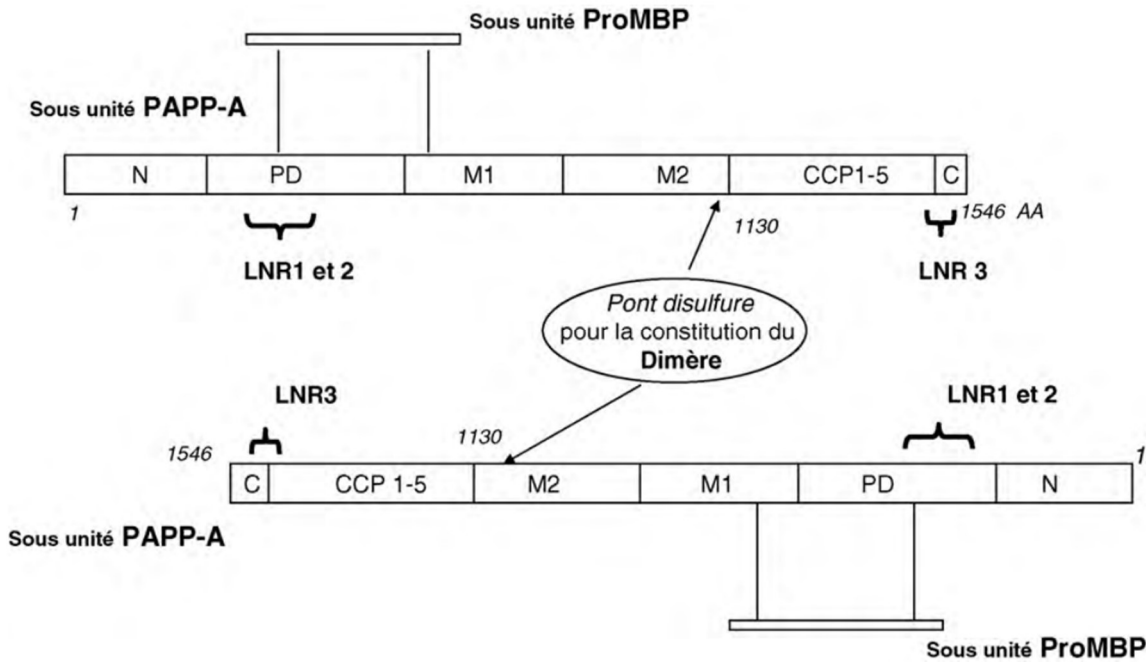


Figure 29: Structure du complexe formé de deux sous-unités de PAPP-A et de deux sous-unités du précurseur de la protéine basique majeure du polynucléaire éosinophile (proMBP) (N : partie N terminale ; PD : domaine protéolytique ; M : position centrale ; CCP : protéine de contrôle du complément ; C : partie C terminale). [283]

- *Évolution des concentrations de la PAPP-A pendant la grossesse :*

La PAPP-A a été initialement découverte en 1974 par Lin et al. [286] dans le sérum de femmes enceintes avec d'autres protéines de grossesse, notamment la PAPP-B, la PAPP-C et la PAPP-D. La PAPP-C et la PAPP-D sont également connues sous le nom de bêta-glycoprotéine spécifique de la grossesse SP1 et de lactogène placentaire humain, respectivement.

Des études ont montré que ces marqueurs (tels que la PAPP-A et la bêta HCG libre) pourraient également être utilisés pour prédire d'autres maladies, telles que la prééclampsie, le retard de croissance intra-utérin, la mort fœtale in-utero et l'accouchement prématuré [287]. Une évaluation de plus de 100 études a permis de conclure que, sur cinq marqueurs sériques de dépistage du syndrome de Down, le meilleur prédicteur est l'inhibine A et, bien que les études initiales aient présenté certaines limites, l'inhibine A a été recommandée en conséquence pour être utilisée avec d'autres tests. L'utilisation du PAPP-A et d'un autre marqueur sérique en plus des marqueurs physiques permet d'obtenir un taux de détection élevé de la prééclampsie [7].

a) PAPP-A chez les femmes atteintes de prééclampsie au premier trimestre de la grossesse :

La majorité des études se concentrent sur la PAPP-A au cours du premier trimestre. Les raisons principales sont les suivantes :

- Premièrement, En 1990, il a été démontré qu'un faible taux sérique maternel de PAPP-A au cours du premier trimestre de la grossesse était caractéristique du développement du syndrome de Down [274], et une mesure de la PAPP-A a ensuite été introduite dans le dépistage des anomalies chromosomiques au cours du premier trimestre [288] (semaines 11-13 de la gestation).
- Deuxièmement, en plus des anomalies chromosomiques, une baisse de la concentration sérique maternelle de PAPP-A est liée à diverses issues défavorables de la grossesse, telles que le RCIU, l'avortement spontané, la mort fœtale in-utero et l'accouchement prématuré.
- Enfin, le risque de prééclampsie doit être révélé le plus tôt possible afin d'offrir aux femmes potentiellement affectées un suivi attentif et la possibilité de prévenir cet état pathologique.

b) PAPP-A chez les femmes atteintes de prééclampsie au deuxième trimestre de la grossesse :

Les études sur la PAPP-A au cours du deuxième trimestre sont rares et offrent des résultats divers. Les études réalisées au tout début du deuxième trimestre dans le cadre du dépistage du syndrome de Down par la PAPP-A sont considérées comme des études du premier trimestre et sont décrites dans cette section.

Les résultats actuels montrent que la mesure de la PAPP-A au début du deuxième trimestre est très prometteuse. D'autres études sont nécessaires pour déterminer si la PAPP-A devrait être recommandée à l'avenir pour le dépistage de la prééclampsie au deuxième trimestre [289].

c) PAPP-A chez les femmes atteintes de prééclampsie au troisième trimestre de la grossesse :

Les premières études (1977-1986) ont porté sur la PAPP-A au cours du troisième trimestre de la grossesse. La prééclampsie était associée à une élévation de la PAPP-A, et les valeurs les plus élevées étaient enregistrées avant l'apparition de tout signe de la maladie [290].

Bien que Farina et al. [291] n'aient pas trouvé d'augmentation de l'ARNm de la PAPP-A circulante dans le sang maternel, d'autres études ultérieures ont confirmé une augmentation de la concentration de la protéine PAPP-A sérique au cours du troisième trimestre de la grossesse [292]. Cette élévation était 1,5 fois supérieure à celle d'une grossesse saine et était observée aussi bien dans les cas de prééclampsie légère que dans les cas de prééclampsie sévère, sans qu'il y ait de différence entre les deux [293] ; en outre, la PAPP-A était corrélée à la pression artérielle moyenne. Dans une étude récente, la PAPP-A a été mesurée à 30-33 semaines de gestation comme méthode de dépistage de la prééclampsie qui s'est développée après 34 semaines et n'était pas significativement différente des contrôles (0,991 MoM) [294]. De nombreuses études ont démontré que la PAPP-A augmente en cas de prééclampsie, mais aucune donnée ne recommande actuellement la mesure de la PAPP-A au troisième trimestre pour le dépistage de la prééclampsie.

3. Dépistage combiné par Doppler de l'artère utérine, tension artérielle et PAPP-A ou PIGF :

La sensibilité, la spécificité et les taux de détection (valeurs prédictives) de la PAPP-A ont été évalués dans de nombreuses études pour évaluer son utilisation en tant que marqueur diagnostique. Lorsque la PAPP-A est utilisée comme un marqueur unique, son taux de détection est limité (la valeur prédictive positive maximale est d'environ 20 %) [295], mais lorsqu'elle est associée à l'échographie Doppler et éventuellement à d'autres marqueurs biochimiques et facteurs maternels, le taux de détection augmente de manière significative.

Parallèlement à une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques de la prééclampsie, des recherches actives ont été menées pour trouver un biomarqueur ou un modèle combinant différentes variables pour prédire la prééclampsie. Le travail de développement le plus persévérant a probablement été réalisé avec l'algorithme FMF, qui combine les facteurs de

risque maternels, la pression artérielle moyenne, le doppler des artères utérines et la concentration sérique/plasmatique maternelle de PLGF ou de PAPP-A ou des deux, et qui est appelé le "triple test".

Le travail de développement d'au moins deux décennies avec des cohortes de dépistage prospectives de milliers de participants a abouti à un modèle de prédiction qui est aussi largement utilisé en clinique.

La FMF (Fetal Medicine Foundation) de Londres a mis au point un algorithme bayésien, qui combine les différentes informations cliniques [296].

Les informations indispensables au calcul du risque sont :

- Risque à priori (âge, taille, poids, origine ethnique de la mère)
- Antécédents médicaux : hypertension artérielle, diabète, lupus érythémateux ou syndrome des antiphospholipides
- Déroulement d'éventuelles grossesses précédentes
- Présence d'une prééclampsie dans l'anamnèse personnelle ou familiale
- Méthode de conception
- Pression artérielle moyenne (PAM, AG : 11+2 à 14+1)
- Index de pulsatilité des artères utérines (IPAU, AG : 11+2 à 14+1)
- Dosage du PLGF et PAPP-A (AG : 9+0 à 14+0)

TD	Anamnèse	PAM	IPAU	PAPP-A	PLGF
36	✓				
44				✓	
58	✓	✓			
59	✓				✓
59	✓		✓	✓	
60	✓			✓	✓
80	✓	✓	✓		
82	✓	✓	✓	✓	
87	✓	✓	✓		✓
93	✓	✓	✓	✓	✓

Le taux de détection d'une PE précoce dépend fortement de la prise en compte des informations cliniques (Poon et al., 2014).

TD = taux de détection avec taux de faux-positifs de 5 %

PAM = pression artérielle moyenne

IPAU = index de pulsatilité des artères utérines

Tableau 14: Taux de détection de la prééclampsie selon l'association de différents marqueurs cliniques, physiques et biochimiques [297]

L'algorithme calcule le risque de développer une prééclampsie précoce (avant la 34^e semaine), intermédiaire (< 37^e semaine) ou tardive (>37^e semaine).

Ce calcul se fait par le laboratoire après avoir rempli leurs formulaires d'informations ou sur le site de la FMF [298].

La FIGO adopte et soutient la position de la Fetal Medicine Foundation selon laquelle toutes les femmes enceintes devraient être dépistées pour la prééclampsie avant terme par le test combiné du premier trimestre avec les facteurs de risque maternels, la pression artérielle moyenne, l'indice de pulsatilité de l'artère utérine et le facteur de croissance placentaire en une seule étape.

Recommandation de la fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique sur le dépistage de la prééclampsie par le test combiné du premier trimestre [299] :

♣ La fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique (FIGO) recommande l'utilisation du calcul du risque combiné pour la prédiction de la prééclampsie au cours du premier trimestre, en considérant le PLGF un meilleur choix que la PAPP-A. La PAPP-A est utile si les mesures du PLGF et du doppler des artères utérines ne sont pas disponibles.

♣ Il convient d'utiliser les algorithmes publiés pour convertir les valeurs mesurées de la MAP, du PLGF et de l'indice de pulsatilité de l'artère, avec ou sans PAPP-A, en MoM. Le risque de prééclampsie précoce spécifique au patient est calculé à l'aide de la méthode de Bayes. Le calculateur de risque est disponible gratuitement sur la page web <https://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia> et sur l'application mobile de la FMF.

♣ Lorsque les ressources sont limitées, il est possible d'envisager un dépistage systématique de la prééclampsie précoce par les facteurs de risque maternels et la PAM pour toutes les grossesses et de réserver les mesures du PLGF et du doppler des artères utérines à un sous-groupe de la population, sélectionné sur la base du risque dérivé du dépistage par les seuls facteurs maternels et la PAM.

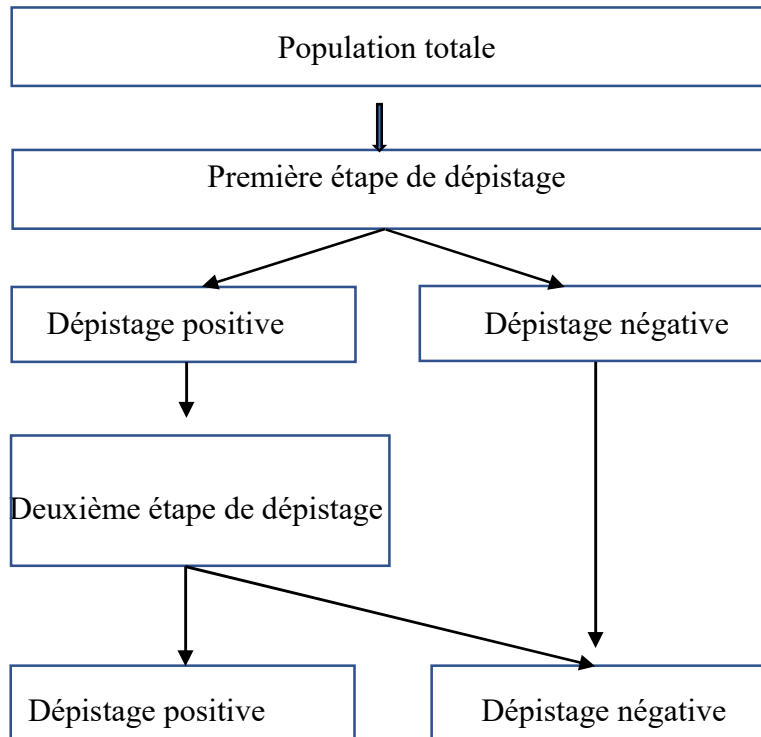


Figure 30: Stratégie de dépistage en deux étapes pour la prééclampsie précoce, dans laquelle l'ensemble de la population subit un dépistage de première étape par les facteurs de risque maternels et la PAM et une proportion sélectionnée de personnes considérées comme présentant un risque intermédiaire subit un dépistage de deuxième étape par le PLGF et l'UT-PI.

♣ Le même test combiné du premier trimestre pour la prééclampsie dans les grossesses simples peut être adapté au dépistage dans les grossesses gémellaires. Il permet de détecter presque tous les cas de PE mais avec un taux de dépistage positif élevé.

L'essai ASPRE a montré que l'incidence de la prééclampsie avant terme (prééclampsie nécessitant un accouchement < 37 semaines de gestation) peut être réduite de 62% lorsque le LDA (150mg/j) est commencé en début de grossesse chez les femmes qui sont détectées comme ayant un risque élevé de développer une prééclampsie par l'algorithme du FMF [300].

♣ À la suite du dépistage et de l'évaluation de la PE précoce au premier trimestre, les femmes identifiées comme étant à haut risque devraient recevoir une prophylaxie à l'aspirine à partir de 11-14+6 semaines de gestation à une dose d'environ 150 mg à prendre tous les soirs jusqu'à 36 semaines de gestation lorsque l'accouchement a lieu, ou lorsque la PE est diagnostiquée.

Une femme est considérée à haut risque lorsque le risque est supérieur ou égal à 1 sur 100 sur la base du test combiné du premier trimestre avec les facteurs de risque maternels, la PAM, le PLGF et le doppler de l'artère utérine.

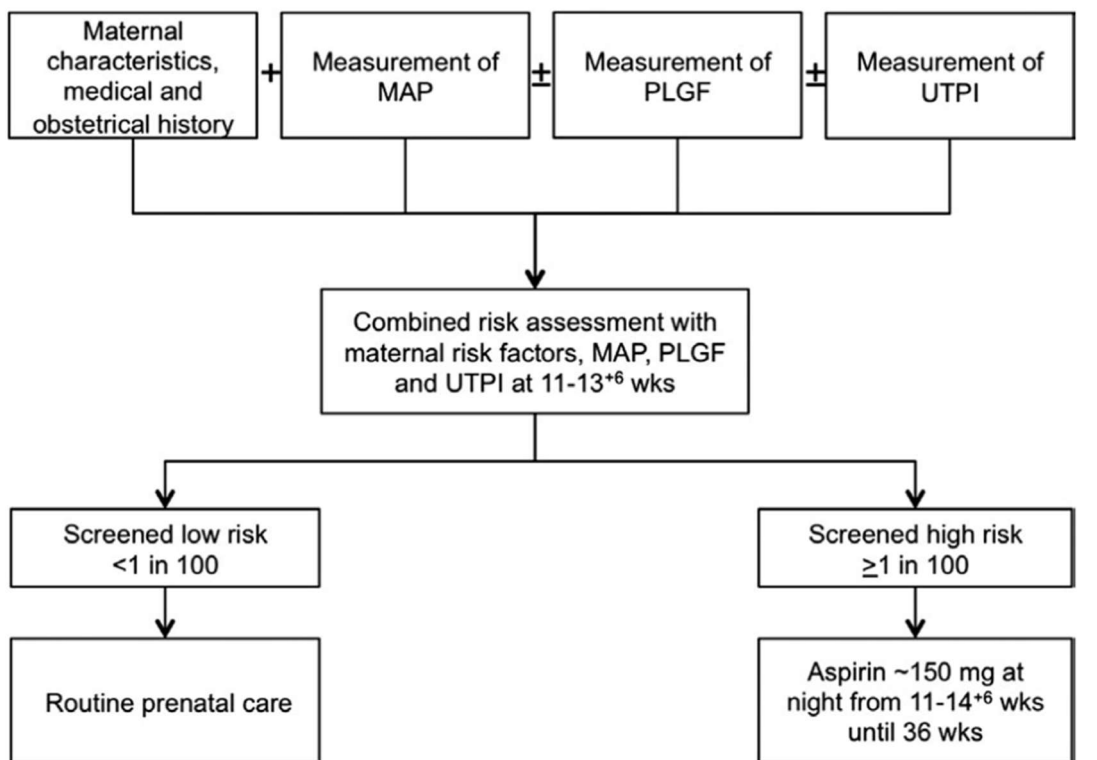


Figure 31 : Voie du dépistage et de la prévention de l'éclampsie.

CONCLUSION :

La prééclampsie reste l'une des complications les plus graves de la grossesse, avec un lourd héritage de morbidité maternelle et périnatale. La détection précoce améliore les résultats. Les recommandations internationales relatives à la prise en charge anténatale préconisent qu'à la première consultation, toute femme devrait pouvoir bénéficier d'une estimation de la prééclampsie basée sur les facteurs de risque propres à son histoire clinique. Cependant à l'heure actuelle, il n'existe pas de test de dépistage fiable pour prédire son développement, en particulier dans les prééclampsies à déclenchement plus tardif et qui requièrent un accouchement après 34 semaines de gestation constituant deux tiers de toutes les prééclampsies, où la charge de morbidité est la plus importante. De nombreux biomarqueurs potentiels ont été identifiés par des études exploratoires utilisant des échantillons de maladies établies. Ces études ont permis de formuler des hypothèses sur les biomarqueurs potentiels, sans pour autant se concentrer sur la prédiction. Il est possible que la combinaison de biomarqueurs dérivés de sources organiques et cellulaires multiples puisse donner la meilleure performance prédictive.

Avec l'achèvement du projet du génome humain, diverses techniques à haut débit ont évolué, permettant l'examen simultané de milliers de gènes (génomique), de transcriptions de gènes (transcriptomique), de protéines (protéomique), de métabolites (métabolomique), d'interactions entre protéines (interactomique) et de modifications de la chromatine (épigénomique) dans des expériences uniques. Ces nouvelles méthodologies prometteuses sont actuellement utilisées dans presque tous les domaines de la médecine, tels que l'oncologie, la néphrologie, la cardiologie, et bien d'autres, pour distinguer des modèles qui aident au diagnostic précoce, à la classification, au pronostic et à la prédiction de la réponse aux thérapies. Elles seront dans le futur des biomarqueurs clé dans le domaine de la prééclampsie.

RÉSUMÉ

Nom : Dr BOUJIDA Sarah

TITRE : LES BIOMARQUEURS DE LA PRÉÉCLAMPSIE EN PRATIQUE CLINIQUE

Mots clés : biomarqueurs, prééclampsie, grossesse, dépistage, prévention

La prééclampsie touche 2 à 3 % de toutes les grossesses et constitue une cause majeure de morbidité et de mortalité maternelles et périnatales. Bien qu'environ 30 % de toutes les grossesses fassent l'objet d'une évaluation de la prééclampsie, le diagnostic est difficile, surtout chez les patientes qui présentent des symptômes superposés d'autres maladies.

La prééclampsie est dû à une placentation anormale caractérisée par une mauvaise invasion trophoblastique, qui entraîne un stress oxydatif et la libération de facteurs favorisant le dysfonctionnement endothélial et l'inflammation. On sait que de multiples voies sont impliquées dans sa pathogenèse, et plusieurs tests de dépistage ont été proposés pour sa prédiction précoce. La découverte de facteurs angiogéniques circulants dans la pathogenèse de la prééclampsie a constitué une avancée majeure pour le diagnostic et le pronostic permettant une stratégie de son dépistage afin d'identifier les grossesses à risque et établir un suivi et traitement optimal. Le facteur anti-angiogénique, la tyrosine kinase 1 soluble de type fms (sFlt-1) et le facteur pro-angiogénique, le facteur de croissance placentaire (PlGF), peuvent être mesurés dans le plasma et le sérum et sont généralement rapportés sous la forme d'un ratio, qui est spécifiquement lié à l'apparition et à la gravité de la prééclampsie. Actuellement, il n'existe pas de consensus clair sur l'utilisation pratique des biomarqueurs angiogéniques dans la détection et la gestion de la prééclampsie dans la pratique clinique courante. Cependant des réunions d'experts internationaux ont établis des rapports qui visent à guider les obstétriciens dans la prise en charge des femmes à risque de prééclampsie. Ce travail de mémoire effectue une synthèse des connaissances disponibles dans la littérature et établi les recommandations de bonne pratique clinique sur l'utilisation des biomarqueurs de la prééclampsie.

ABSTRACT

Author: Dr BOUJIDA Sarah

Title: BIOMARKERS OF PREECLAMPSIA IN CLINICAL PRACTICE

Keywords: biomarkers, preeclampsia, pregnancy, screening, prevention

Preeclampsia affects 2% to 3% of all pregnancies and is a major cause of maternal and perinatal morbidity and mortality. Although approximately 30% of all pregnancies are evaluated for preeclampsia, diagnosis is difficult, especially in patients with superimposed symptoms of other diseases.

Preeclampsia is due to abnormal placentation characterized by poor trophoblastic invasion, which leads to oxidative stress and release of factors promoting endothelial dysfunction and inflammation. Multiple pathways are known to be involved in its pathogenesis, and several screening tests have been proposed for its early prediction. The discovery of circulating angiogenic factors in the pathogenesis of preeclampsia has been a major advance in the diagnosis and prognosis of preeclampsia, allowing a screening strategy to identify at-risk pregnancies and establish optimal follow-up and treatment. The anti-angiogenic factor, soluble tyrosine kinase 1 type fms (sFlt-1) and the pro-angiogenic factor, placental growth factor (PlGF), can be measured in plasma and serum and are usually reported as a ratio, which is specifically related to the onset and severity of preeclampsia. To date, there is no clear consensus on the practical application of angiogenic biomarkers in the detection and management of preeclampsia in routine clinical practice. However, international expert meetings have developed reports that aim to guide obstetricians in the management of women at risk for preeclampsia. This dissertation synthesizes the knowledge available in the literature and establishes recommendations for good clinical practice on the use of biomarkers of preeclampsia.

ملخص

الكاتبة: بوجيدة صارة

العنوان: العلامات الحيوية لتسمم الدم في الممارسة السريرية

الكلمات المفتاحية: المؤشرات الحيوية، تسمم الحمل ، الحمل ، الفحص ، الوقاية

تؤثر مقدمات الارتعاج على 2-3% من جميع حالات الحمل وهي سبب رئيسي لمرضاة ووفيات الأمهات والفترة المحيطة بالولادة. على الرغم من أن ما يقرب من 30% من جميع حالات الحمل يتم تقييمها من أجل تسمم الحمل، إلا أن التشخيص صعب، خاصة في المرضى الذين يعانون من أعراض متداخلة لأمراض أخرى.

تنجم مقدمات الارتعاج عن المشيمة غير الطبيعية التي تتميز بضعف غزو الأرومة الغاذية، مما يؤدي إلى الإجهاد التأكسدي وإطلاق العوامل التي تعزز الخلل الوظيفي البطاني والالتهاب. من المعروف أن المسارات المتعددة متورطة في التسبب في المرض، وقد تم اقتراح العديد من اختبارات الفحص للتنبؤ المبكر به. لقد شكل اكتشاف العوامل المولدة للأوعية الدموية في التسبب في تسمم الحمل تقدماً كبيراً في التشخيص والتشخيص مما يسمح باستراتيجية الفحص لتحديد حالات الحمل عالية الخطورة وإنشاء المراقبة والعلاج الأمثل. يمكن قياس العامل المضاد لتولد الأوعية ، وهو التيروزين كيناز 1 (sFlt-1) الذي يشبه fms القابل للذوبان ، والعامل المؤيد لتولد الأوعية ، وعامل النمو المشيمي (PlGF) ، في البلازما والمصل ويتم الإبلاغ عنها بشكل شائع كشكل من أشكال النسبة ، والتي يرتبط تحديداً ببداية وشدة تسمم الحمل. في الوقت الحالي ، لا يوجد إجماع واضح على الاستخدام العملي للواصمات الوعائية في الكشف عن مقدمات الارتعاج وتديرها في الممارسة السريرية الروتينية. ومع ذلك ، فقد أعدت اجتماعات الخبراء الدوليين تقارير تهدف إلى توجيه أطباء التوليد في إدارة النساء المعرضات لخطر تسمم الحمل. تلخص هذه الرسالة المعرفة المتوفرة في الأدبيات وتضع توصيات للممارسة السريرية الجيدة حول استخدام المؤشرات الحيوية لمقدمات الارتعاج.

BIBLIOGRAPHIE

1. Chesley, L.C., *A short history of eclampsia*. Obstet Gynecol, 1974. **43**(4): p. 559-602.
2. Chesley, L.C., *History and epidemiology of preeclampsia-eclampsia*. Clin Obstet Gynecol, 1984. **27**(4): p. 801-20.
3. North, R.A., et al., *Clinical risk prediction for pre-eclampsia in nulliparous women: development of model in international prospective cohort*. BMJ, 2011. **342**: p. d1875.
4. Duley, L., *The global impact of pre-eclampsia and eclampsia*. Semin Perinatol, 2009. **33**(3): p. 130-7.
5. Xiong, X., et al., *Association of preeclampsia with high birth weight for age*. Am J Obstet Gynecol, 2000. **183**(1): p. 148-55.
6. Springer, D., et al., *Recommendations on prenatal screening and the connections to other diseases such as thyroid dysfunction*. Clin Chem Lab Med, 2012. **50**(7): p. 1211-20.
7. Cuckle, H.S., *Screening for pre-eclampsia--lessons from aneuploidy screening*. Placenta, 2011. **32 Suppl**: p. S42-8.
8. *Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy*. Am J Obstet Gynecol, 2000. **183**(1): p. S1-S22.
9. Myatt, L., et al., *Strategy for standardization of preeclampsia research study design*. Hypertension, 2014. **63**(6): p. 1293-301.
10. Obed, S. and A. Patience, *Birth weight and ponderal index in pre-eclampsia: a comparative study*. Ghana Med J, 2006. **40**(1): p. 8-13.
11. Onah, H.E. and G.C. Iloabachie, *Conservative management of early-onset pre-eclampsia and fetomaternal outcome in Nigerians*. J Obstet Gynaecol, 2002. **22**(4): p. 357-62.
12. Crispi, F., et al., *Predictive value of angiogenic factors and uterine artery Doppler for early- versus late-onset pre-eclampsia and intrauterine growth restriction*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2008. **31**(3): p. 303-9.
13. Dissanayake, V.H., et al., *Morbidity and mortality associated with pre-eclampsia at two tertiary care hospitals in Sri Lanka*. J Obstet Gynaecol Res, 2007. **33**(1): p. 56-62.

14. Lisonkova, S. and K.S. Joseph, *Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease*. Am J Obstet Gynecol, 2013. **209**(6): p. 544 e1-544 e12.
15. Lisonkova, S., et al., *Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia*. Obstet Gynecol, 2014. **124**(4): p. 771-781.
16. Practice, A.C.o.O., *ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists*. Int J Gynaecol Obstet, 2002. **77**(1): p. 67-75.
17. Tranquilli, A.L., et al., *The definition of severe and early-onset preeclampsia. Statements from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP)*. Pregnancy Hypertens, 2013. **3**(1): p. 44-7.
18. Brown, M.A., et al., *Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice*. Hypertension, 2018. **72**(1): p. 24-43.
19. Gillon, T.E., et al., *Hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review of international clinical practice guidelines*. PLoS One, 2014. **9**(12): p. e113715.
20. Excellence., N.-N.I.f.H.a.C. *Hypertension in pregnancy: Diagnosis and management 2019, June [NICE guideline [NG133]]*. 2019; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133/chapter/Recommendations>.
21. CNGOF, *Prise en charge de la patiente avec une pré-éclampsie sévère*.
22. WHO, *Recommendations for Prevention and Treatment of Pre-Eclampsia and Eclampsia. 2011*.
23. Hinchey, J., et al., *A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome*. N Engl J Med, 1996. **334**(8): p. 494-500.
24. ACOG, *Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. Obstetrics & Gynecology*. . 2019.
25. Onoh RC, O.K., Mamah JE, Anozie BO, Kenneth EC, Chidi EO, *Obstetric outcome of pregnancies complicated by hypertensive disorders of pregnancy*. Sahel Med J 2020.
26. Khan, K.S., et al., *WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review*. Lancet, 2006. **367**(9516): p. 1066-1074.

27. Auger, N., et al., *Secular Trends in Preeclampsia Incidence and Outcomes in a Large Canada Database: A Longitudinal Study Over 24 Years*. Can J Cardiol, 2016. **32**(8): p. 987 e15-23.
28. Bhattacharya, S. and D.M. Campbell, *The incidence of severe complications of preeclampsia*. Hypertens Pregnancy, 2005. **24**(2): p. 181-90.
29. Hitti, J., et al., *Contribution of hypertension to severe maternal morbidity*. Am J Obstet Gynecol, 2018. **219**(4): p. 405 e1-405 e7.
30. Hogberg, V., S. Rasmussen, and L.M. Irgens, *The effect of smoking and hypertensive disorders on abruptio placentae in Norway 1999-2002*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2007. **86**(3): p. 304-9.
31. Zhang, J., S. Meikle, and A. Trumble, *Severe maternal morbidity associated with hypertensive disorders in pregnancy in the United States*. Hypertens Pregnancy, 2003. **22**(2): p. 203-12.
32. McDermott, M., et al., *Preeclampsia: Association With Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome and Stroke*. Stroke, 2018. **49**(3): p. 524-530.
33. Loverro, G., et al., *Indications and outcome for intensive care unit admission during puerperium*. Arch Gynecol Obstet, 2001. **265**(4): p. 195-8.
34. Tuuli, M.G., et al., *Perinatal outcomes in women with preeclampsia and superimposed preeclampsia: do they differ?* Am J Obstet Gynecol, 2011. **204**(6): p. 508 e1-7.
35. Bauer, S.T. and K.L. Cleary, *Cardiopulmonary complications of pre-eclampsia*. Semin Perinatol, 2009. **33**(3): p. 158-65.
36. Lin, Y.S., et al., *Effect of pre-eclampsia-eclampsia on major cardiovascular events among peripartum women in Taiwan*. Am J Cardiol, 2011. **107**(2): p. 325-30.
37. Conti-Ramsden, F.I., et al., *Pregnancy-Related Acute Kidney Injury in Preeclampsia: Risk Factors and Renal Outcomes*. Hypertension, 2019. **74**(5): p. 1144-1151.
38. Baumwell, S. and S.A. Karumanchi, *Pre-eclampsia: clinical manifestations and molecular mechanisms*. Nephron Clin Pract, 2007. **106**(2): p. c72-81.
39. Leffert, L.R., et al., *Hypertensive disorders and pregnancy-related stroke: frequency, trends, risk factors, and outcomes*. Obstet Gynecol, 2015. **125**(1): p. 124-131.

40. Stramrood, C.A., et al., *Posttraumatic stress following childbirth in homelike- and hospital settings*. J Psychosom Obstet Gynaecol, 2011. **32**(2): p. 88-97.
41. Prick, B.W., et al., *Determinants of health-related quality of life in the postpartum period after obstetric complications*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2015. **185**: p. 88-95.
42. Say, L., et al., *Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis*. Lancet Glob Health, 2014. **2**(6): p. e323-33.
43. AbouZahr, C., *Global burden of maternal death and disability*. Br Med Bull, 2003. **67**: p. 1-11.
44. WHO | *Maternal mortality: Levels and trends*. WHO. 2019.
45. MacKay, A.P., C.J. Berg, and H.K. Atrash, *Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia*. Obstet Gynecol, 2001. **97**(4): p. 533-8.
46. Sibai, B.M., *Diagnosis, prevention, and management of eclampsia*. Obstet Gynecol, 2005. **105**(2): p. 402-10.
47. Rabiou, K.A., et al., *Risk factors for maternal mortality associated with eclampsia presenting at a Nigerian tertiary hospital*. Int J Womens Health, 2018. **10**: p. 715-721.
48. Abalos, E., et al., *Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health*. BJOG, 2014. **121 Suppl 1**: p. 14-24.
49. Isler, C.M., et al., *Maternal mortality associated with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome*. Am J Obstet Gynecol, 1999. **181**(4): p. 924-8.
50. MA, S.G., .
51. LAghzaoui, *Épidémiologie, morbidité, mortalité de la prééclampsie et de l'éclampsie*. gyn obst reprod.
52. ma, S.g., *enquete confidentiellesur les deces maternels au Maroc* 2015.
53. Chaemsaitong, P., et al., *First-trimester pre-eclampsia biomarker profiles in Asian population: multicenter cohort study*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2020. **56**(2): p. 206-214.
54. Abalos, E., et al., *Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2013. **170**(1): p. 1-7.

55. Sattar, N. and I.A. Greer, *Pregnancy complications and maternal cardiovascular risk: opportunities for intervention and screening?* BMJ, 2002. **325**(7356): p. 157-60.
56. Roberts, J.M. and C.A. Hubel, *Pregnancy: a screening test for later life cardiovascular disease.* Womens Health Issues, 2010. **20**(5): p. 304-7.
57. Mosca, L., et al., *Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women--2011 update: a guideline from the American Heart Association.* J Am Coll Cardiol, 2011. **57**(12): p. 1404-23.
58. Vikse, B.E., et al., *Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease.* N Engl J Med, 2008. **359**(8): p. 800-9.
59. Bellamy, L., et al., *Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis.* BMJ, 2007. **335**(7627): p. 974.
60. Habli, M., et al., *Long-term maternal and subsequent pregnancy outcomes 5 years after hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) syndrome.* Am J Obstet Gynecol, 2009. **201**(4): p. 385 e1-5.
61. Nisell, H., et al., *Blood pressure and renal function seven years after pregnancy complicated by hypertension.* Br J Obstet Gynaecol, 1995. **102**(11): p. 876-81.
62. Irgens, H.U., et al., *Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study.* BMJ, 2001. **323**(7323): p. 1213-7.
63. Gaugler-Senden, I.P., et al., *Severe, very early onset preeclampsia: subsequent pregnancies and future parental cardiovascular health.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2008. **140**(2): p. 171-7.
64. Kajantie, E., et al., *Pre-eclampsia is associated with increased risk of stroke in the adult offspring: the Helsinki birth cohort study.* Stroke, 2009. **40**(4): p. 1176-80.
65. Pinheiro, T.V., et al., *Hypertensive disorders during pregnancy and health outcomes in the offspring: a systematic review.* J Dev Orig Health Dis, 2016. **7**(4): p. 391-407.
66. Wu, C.S., et al., *Health of children born to mothers who had preeclampsia: a population-based cohort study.* Am J Obstet Gynecol, 2009. **201**(3): p. 269 e1-269 e10.
67. Gammill, H.S., et al., *Cardiomyopathy and Preeclampsia.* Circulation, 2018. **138**(21): p. 2359-2366.

68. Ehrenstein, V., et al., *Pregnancy-associated hypertensive disorders and adult cognitive function among Danish conscripts*. Am J Epidemiol, 2009. **170**(8): p. 1025-31.
69. Tuovinen, S., et al., *Hypertensive disorders in pregnancy and cognitive decline in the offspring up to old age*. Neurology, 2012. **79**(15): p. 1578-82.
70. Beck, A.T., et al., *An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties*. J Consult Clin Psychol, 1988. **56**(6): p. 893-7.
71. Tuovinen, S., et al., *Depressive symptoms in adulthood and intrauterine exposure to pre-eclampsia: the Helsinki Birth Cohort Study*. BJOG, 2010. **117**(10): p. 1236-42.
72. Fox, A., et al., *Estimating the Cost of Preeclampsia in the Healthcare System: Cross-Sectional Study Using Data From SCOPE Study (Screening for Pregnancy End Points)*. Hypertension, 2017. **70**(6): p. 1243-1249.
73. Shih, T., et al., *The Rising Burden of Preeclampsia in the United States Impacts Both Maternal and Child Health*. Am J Perinatol, 2016. **33**(4): p. 329-38.
74. HOLLAND, E., *Recent Work on the Etiology of Eclampsia*. 1909.
75. Robillard, P.Y., et al., *Historical evolution of ideas on eclampsia/preeclampsia: A proposed optimistic view of preeclampsia*. J Reprod Immunol, 2017. **123**: p. 72-77.
76. Brosens, I.A., W.B. Robertson, and H.G. Dixon, *The role of the spiral arteries in the pathogenesis of pre-eclampsia*. J Pathol, 1970. **101**(4): p. Pvi.
77. Roberts, J.M., et al., *Preeclampsia: an endothelial cell disorder*. Am J Obstet Gynecol, 1989. **161**(5): p. 1200-4.
78. Redman, C.W., *Current topic: pre-eclampsia and the placenta*. Placenta, 1991. **12**(4): p. 301-8.
79. Redman, C.W., G.P. Sacks, and I.L. Sargent, *Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy*. Am J Obstet Gynecol, 1999. **180**(2 Pt 1): p. 499-506.
80. Conrad, K.P., M.B. Rabaglino, and E.D. Post Uiterweer, *Emerging role for dysregulated decidualization in the genesis of preeclampsia*. Placenta, 2017. **60**: p. 119-129.
81. Staff, A.C., *The two-stage placental model of preeclampsia: An update*. J Reprod Immunol, 2019. **134-135**: p. 1-10.

82. Robertson, S.A., et al., *Transforming growth factor beta--a mediator of immune deviation in seminal plasma*. J Reprod Immunol, 2002. **57**(1-2): p. 109-28.
83. Robertson, S.A., A.S. Care, and L.M. Moldenhauer, *Regulatory T cells in embryo implantation and the immune response to pregnancy*. J Clin Invest, 2018. **128**(10): p. 4224-4235.
84. Redman, C.W. and I.L. Sargent, *Immunology of pre-eclampsia*. Am J Reprod Immunol, 2010. **63**(6): p. 534-43.
85. Robillard, P.Y. and T.C. Hulsey, *Association of pregnancy-induced-hypertension, pre-eclampsia, and eclampsia with duration of sexual cohabitation before conception*. Lancet, 1996. **347**(9001): p. 619.
86. Robillard, P.Y., et al., *Epidemiological studies on primipaternity and immunology in preeclampsia--a statement after twelve years of workshops*. J Reprod Immunol, 2011. **89**(2): p. 104-17.
87. Robillard, P.Y., et al., *Association of pregnancy-induced hypertension with duration of sexual cohabitation before conception*. Lancet, 1994. **344**(8928): p. 973-5.
88. Moffett, A. and S.E. Hiby, *How Does the maternal immune system contribute to the development of pre-eclampsia?* Placenta, 2007. **28 Suppl A**: p. S51-6.
89. Nakimuli, A., et al., *A KIR B centromeric region present in Africans but not Europeans protects pregnant women from pre-eclampsia*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015. **112**(3): p. 845-50.
90. Wedenoja, S., et al., *Fetal HLA-G mediated immune tolerance and interferon response in preeclampsia*. EBioMedicine, 2020. **59**: p. 102872.
91. Okada, H., et al., *Regulation of decidualization and angiogenesis in the human endometrium: mini review*. J Obstet Gynaecol Res, 2014. **40**(5): p. 1180-7.
92. Staff, A.C., et al., *Preeclampsia and uteroplacental acute atherosclerosis: immune and inflammatory factors*. J Reprod Immunol, 2014. **101-102**: p. 120-126.
93. Sasaki, Y., et al., *Proportion of peripheral blood and decidual CD4(+) CD25(bright) regulatory T cells in pre-eclampsia*. Clin Exp Immunol, 2007. **149**(1): p. 139-45.

94. Shima, T., et al., *Regulatory T cells are necessary for implantation and maintenance of early pregnancy but not late pregnancy in allogeneic mice*. J Reprod Immunol, 2010. **85**(2): p. 121-9.
95. Burton, G.J. and E. Jauniaux, *The cytotrophoblastic shell and complications of pregnancy*. Placenta, 2017. **60**: p. 134-139.
96. Thaler, I., et al., *Changes in uterine blood flow during human pregnancy*. Am J Obstet Gynecol, 1990. **162**(1): p. 121-5.
97. Lyall, F., S.C. Robson, and J.N. Bulmer, *Spiral artery remodeling and trophoblast invasion in preeclampsia and fetal growth restriction: relationship to clinical outcome*. Hypertension, 2013. **62**(6): p. 1046-54.
98. Pijnenborg, R., L. Vercruyssen, and M. Hanssens, *The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies*. Placenta, 2006. **27**(9-10): p. 939-58.
99. Burton, G.J., et al., *Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy*. Placenta, 2009. **30**(6): p. 473-82.
100. Meekins, J.W., et al., *A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies*. Br J Obstet Gynaecol, 1994. **101**(8): p. 669-74.
101. Hung, T.H. and G.J. Burton, *Hypoxia and reoxygenation: a possible mechanism for placental oxidative stress in preeclampsia*. Taiwan J Obstet Gynecol, 2006. **45**(3): p. 189-200.
102. Sultana, Z., et al., *Oxidative stress, placental ageing-related pathologies and adverse pregnancy outcomes*. Am J Reprod Immunol, 2017. **77**(5).
103. Cox, L.S. and C. Redman, *The role of cellular senescence in ageing of the placenta*. Placenta, 2017. **52**: p. 139-145.
104. Burton, G.J., et al., *Placental endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in the pathophysiology of unexplained intrauterine growth restriction and early onset preeclampsia*. Placenta, 2009. **30 Suppl A**: p. S43-8.
105. Yoshida, H., *ER stress and diseases*. FEBS J, 2007. **274**(3): p. 630-58.

106. Burton, G.J. and H.W. Yung, *Endoplasmic reticulum stress in the pathogenesis of early-onset pre-eclampsia*. *Pregnancy Hypertens*, 2011. **1**(1-2): p. 72-8.
107. Zhong, X.Y., et al., *Elevation of both maternal and fetal extracellular circulating deoxyribonucleic acid concentrations in the plasma of pregnant women with preeclampsia*. *Am J Obstet Gynecol*, 2001. **184**(3): p. 414-9.
108. May, K., et al., *Perfusion of human placenta with hemoglobin introduces preeclampsia-like injuries that are prevented by alpha1-microglobulin*. *Placenta*, 2011. **32**(4): p. 323-32.
109. Myatt, L. and R.P. Webster, *Vascular biology of preeclampsia*. *J Thromb Haemost*, 2009. **7**(3): p. 375-84.
110. Williams, P.J. and F. Broughton Pipkin, *The genetics of pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy*. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2011. **25**(4): p. 405-17.
111. Redman, C.W. and A.C. Staff, *Preeclampsia, biomarkers, syncytiotrophoblast stress, and placental capacity*. *Am J Obstet Gynecol*, 2015. **213**(4 Suppl): p. S9 e1, S9-11.
112. Hansen, A.T., et al., *The genetic component of preeclampsia: A whole-exome sequencing study*. *PLoS One*, 2018. **13**(5): p. e0197217.
113. Ariff, A., et al., *Analysis of the Epigenome in Multiplex Pre-eclampsia Families Identifies SORD, DGKI, and ICA1 as Novel Candidate Risk Genes*. *Front Genet*, 2019. **10**: p. 227.
114. Thornton, J.G. and A.M. Macdonald, *Twin mothers, pregnancy hypertension and pre-eclampsia*. *Br J Obstet Gynaecol*, 1999. **106**(6): p. 570-5.
115. Kenneth Ward, H., Robert N. Taylor, *Chapter 3 - Genetic Factors in the Etiology of Preeclampsia/Eclampsia*. 2022.
116. Cnattingius, S., et al., *Maternal and fetal genetic factors account for most of familial aggregation of preeclampsia: a population-based Swedish cohort study*. *Am J Med Genet A*, 2004. **130A**(4): p. 365-71.
117. Roten, L.T., et al., *Association between the candidate susceptibility gene ACVR2A on chromosome 2q22 and pre-eclampsia in a large Norwegian population-based study (the HUNT study)*. *Eur J Hum Genet*, 2009. **17**(2): p. 250-7.

118. Buurma, A.J., et al., *Genetic variants in pre-eclampsia: a meta-analysis*. Hum Reprod Update, 2013. **19**(3): p. 289-303.
119. McGinnis, R., et al., *Variants in the fetal genome near FLT1 are associated with risk of preeclampsia*. Nat Genet, 2017. **49**(8): p. 1255-1260.
120. Morgan, L., et al., *InterPregGen: genetic studies of pre-eclampsia in three continents*. Nor Epidemiol, 2014. **24**(1-2): p. 141-146.
121. Wang, A., S. Rana, and S.A. Karumanchi, *Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis*. Physiology (Bethesda), 2009. **24**: p. 147-58.
122. Sotiriadis, A., et al., *ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in screening for and follow-up of pre-eclampsia*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2019. **53**(1): p. 7-22.
123. Goldenberg, R.L., et al., *Lessons for low-income regions following the reduction in hypertension-related maternal mortality in high-income countries*. Int J Gynaecol Obstet, 2011. **113**(2): p. 91-5.
124. Townsend, R., et al., *Prediction of pre-eclampsia: review of reviews*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2019. **54**(1): p. 16-27.
125. Agustin Conde-Agudelo, R.R., James M.Roberts, *Tests to Predict Preeclampsia*. 2015.
126. Obuchowski, N.A., et al., *Ten criteria for effective screening: their application to multislice CT screening for pulmonary and colorectal cancers*. AJR Am J Roentgenol, 2001. **176**(6): p. 1357-62.
127. Bartsch, E., et al., *Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies*. BMJ, 2016. **353**: p. i1753.
128. O'Gorman, N., et al., *Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2017. **49**(6): p. 756-760.
129. Guidance, N.I.f.H.a.C.E., *Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy*, in *Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy*. 2010: London.
130. 638:, C.O.N., *Committee Opinion No. 638: First-Trimester Risk Assessment for Early-Onset Preeclampsia*. Obstet Gynecol, 2015. **126**(3): p. e25-e27.

131. Tan, M.Y., et al., *Comparison of diagnostic accuracy of early screening for pre-eclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: results of SPREE*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2018. **51**(6): p. 743-750.
132. Wright, D., et al., *Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history*. *Am J Obstet Gynecol*, 2015. **213**(1): p. 62 e1-62 e10.
133. Tan, M.Y., et al., *Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2018. **52**(2): p. 186-195.
134. Lamain-de Ruyter, M., et al., *External validation of prognostic models for preeclampsia in a Dutch multicenter prospective cohort*. *Hypertens Pregnancy*, 2019. **38**(2): p. 78-88.
135. Park, F.J., et al., *Clinical evaluation of a first trimester algorithm predicting the risk of hypertensive disease of pregnancy*. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2013. **53**(6): p. 532-9.
136. Allen, R.E., et al., *External validation of preexisting first trimester preeclampsia prediction models*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2017. **217**: p. 119-125.
137. O'Gorman, N., et al., *Accuracy of competing-risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2017. **49**(6): p. 751-755.
138. Roberts, L., et al., *Protocol for measurement of mean arterial pressure at 10-40weeks' gestation*. *Pregnancy Hypertens*, 2017. **10**: p. 155-160.
139. DeMers, D. and D. Wachs, *Physiology, Mean Arterial Pressure*, in *StatPearls*. 2022: Treasure Island (FL).
140. Papaioannou, T.G., et al., *Mean arterial pressure values calculated using seven different methods and their associations with target organ deterioration in a single-center study of 1878 individuals*. *Hypertens Res*, 2016. **39**(9): p. 640-7.
141. Standifird, C., M. Wassermann, and M.J. Lauria, *Initiation of Invasive Arterial Pressure Monitoring by Critical Care Transport Crews*. *Air Med J*, 2022. **41**(2): p. 248-251.
142. Cnossen, J.S., et al., *Accuracy of mean arterial pressure and blood pressure measurements in predicting pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis*. *BMJ*, 2008. **336**(7653): p. 1117-20.

143. Gallo, D., et al., *Prediction of preeclampsia by mean arterial pressure at 11-13 and 20-24 weeks' gestation*. Fetal Diagn Ther, 2014. **36**(1): p. 28-37.
144. Poon, L.C., et al., *Hypertensive disorders in pregnancy: screening by systolic diastolic and mean arterial pressure at 11-13 weeks*. Hypertens Pregnancy, 2011. **30**(1): p. 93-107.
145. Gosling, R.G. and D.H. King, *Arterial assessment by Doppler-shift ultrasound*. Proc R Soc Med, 1974. **67**(6 Pt 1): p. 447-9.
146. Maulik, D., *Spectral Doppler sonography: waveform analysis and hemodynamic interpretation*. 2005.
147. Khalil, A. and K.H. Nicolaides, *How to record uterine artery Doppler in the first trimester*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2013. **42**(4): p. 478-9.
148. Olofsson, P., R.N. Laurini, and K. Marsal, *A high uterine artery pulsatility index reflects a defective development of placental bed spiral arteries in pregnancies complicated by hypertension and fetal growth retardation*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1993. **49**(3): p. 161-8.
149. Plasencia, W., et al., *Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2007. **30**(5): p. 742-9.
150. Redman, C.W. and I.L. Sargent, *Latest advances in understanding preeclampsia*. Science, 2005. **308**(5728): p. 1592-4.
151. Thadhani, R., et al., *First trimester placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 and risk for preeclampsia*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(2): p. 770-5.
152. Ong, S., G. Lash, and P.N. Baker, *Angiogenesis and placental growth in normal and compromised pregnancies*. Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2000. **14**(6): p. 969-80.
153. Cooper, J.C., et al., *VEGF mRNA levels in placentae from pregnancies complicated by pre-eclampsia*. Br J Obstet Gynaecol, 1996. **103**(12): p. 1191-6.
154. Kim, S.Y., et al., *Increased sFlt-1 to PlGF ratio in women who subsequently develop preeclampsia*. J Korean Med Sci, 2007. **22**(5): p. 873-7.
155. Ostendorf, T., A.S. De Vriese, and J. Floege, *Renal side effects of anti-VEGF therapy in man: a new test system*. Nephrol Dial Transplant, 2007. **22**(10): p. 2778-80.

156. Heydarian, M., et al., *Novel splice variants of sFlt1 are upregulated in preeclampsia*. Placenta, 2009. **30**(3): p. 250-5.
157. Rajakumar, A., et al., *Novel soluble Flt-1 isoforms in plasma and cultured placental explants from normotensive pregnant and preeclamptic women*. Placenta, 2009. **30**(1): p. 25-34.
158. Jebbink, J., et al., *Expression of placental FLT1 transcript variants relates to both gestational hypertensive disease and fetal growth*. Hypertension, 2011. **58**(1): p. 70-6.
159. Sela, S., et al., *A novel human-specific soluble vascular endothelial growth factor receptor 1: cell-type-specific splicing and implications to vascular endothelial growth factor homeostasis and preeclampsia*. Circ Res, 2008. **102**(12): p. 1566-74.
160. Kendall, R.L. and K.A. Thomas, *Inhibition of vascular endothelial cell growth factor activity by an endogenously encoded soluble receptor*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1993. **90**(22): p. 10705-9.
161. Verlohren, S., et al., *New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia*. Hypertension, 2014. **63**(2): p. 346-52.
162. Munaut, C., et al., *Hypoxia is responsible for soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (VEGFR-1) but not for soluble endoglin induction in villous trophoblast*. Hum Reprod, 2008. **23**(6): p. 1407-15.
163. Rahimi, N., T.E. Golde, and R.D. Meyer, *Identification of ligand-induced proteolytic cleavage and ectodomain shedding of VEGFR-1/FLT1 in leukemic cancer cells*. Cancer Res, 2009. **69**(6): p. 2607-14.
164. Raikwar, N.S., K.Z. Liu, and C.P. Thomas, *Protein kinase C regulates FLT1 abundance and stimulates its cleavage in vascular endothelial cells with the release of a soluble PlGF/VEGF antagonist*. Exp Cell Res, 2013. **319**(17): p. 2578-87.
165. Lecarpentier, E., et al., *Placental growth factor (PlGF) and sFlt-1 during pregnancy: physiology, assay and interest in preeclampsia*. Ann Biol Clin (Paris), 2016. **74**(3): p. 259-67.

166. Maynard, S.E., et al., *Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia*. J Clin Invest, 2003. **111**(5): p. 649-58.
167. Lu, F., et al., *The effect of over-expression of sFlt-1 on blood pressure and the occurrence of other manifestations of preeclampsia in unrestrained conscious pregnant mice*. Am J Obstet Gynecol, 2007. **196**(4): p. 396 e1-7; discussion 396 e7.
168. Karumanchi, S.A. and F.H. Epstein, *Placental ischemia and soluble fms-like tyrosine kinase 1: cause or consequence of preeclampsia?* Kidney Int, 2007. **71**(10): p. 959-61.
169. Boulanger, H., et al., *[Potential value of placental angiogenic factors as biomarkers in preeclampsia for clinical physicians]*. Nephrol Ther, 2019. **15**(6): p. 413-429.
170. Levine, R.J., et al., *Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia*. N Engl J Med, 2004. **350**(7): p. 672-83.
171. Robinson, C.J., et al., *Evaluation of placenta growth factor and soluble Fms-like tyrosine kinase 1 receptor levels in mild and severe preeclampsia*. Am J Obstet Gynecol, 2006. **195**(1): p. 255-9.
172. Luft, F.C., *Soluble endoglin (sEng) joins the soluble fms-like tyrosine kinase (sFlt) receptor as a pre-eclampsia molecule*. Nephrol Dial Transplant, 2006. **21**(11): p. 3052-4.
173. St-Jacques, S., et al., *Localization of endoglin, a transforming growth factor-beta binding protein, and of CD44 and integrins in placenta during the first trimester of pregnancy*. Biol Reprod, 1994. **51**(3): p. 405-13.
174. Cheifetz, S., et al., *Endoglin is a component of the transforming growth factor-beta receptor system in human endothelial cells*. J Biol Chem, 1992. **267**(27): p. 19027-30.
175. Hawinkels, L.J., et al., *Matrix metalloproteinase-14 (MT1-MMP)-mediated endoglin shedding inhibits tumor angiogenesis*. Cancer Res, 2010. **70**(10): p. 4141-50.
176. Gougos, A. and M. Letarte, *Primary structure of endoglin, an RGD-containing glycoprotein of human endothelial cells*. J Biol Chem, 1990. **265**(15): p. 8361-4.
177. Gougos, A., et al., *Identification of distinct epitopes of endoglin, an RGD-containing glycoprotein of endothelial cells, leukemic cells, and syncytiotrophoblasts*. Int Immunol, 1992. **4**(1): p. 83-92.

178. Caniggia, I., et al., *Endoglin regulates trophoblast differentiation along the invasive pathway in human placental villous explants*. *Endocrinology*, 1997. **138**(11): p. 4977-88.
179. Lopez-Novoa, J.M. and C. Bernabeu, *The physiological role of endoglin in the cardiovascular system*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010. **299**(4): p. H959-74.
180. Kaitu'u-Lino, T.J., et al., *MMP-14 is expressed in preeclamptic placentas and mediates release of soluble endoglin*. *Am J Pathol*, 2012. **180**(3): p. 888-894.
181. Valbuena-Diez, A.C., et al., *Oxysterol-induced soluble endoglin release and its involvement in hypertension*. *Circulation*, 2012. **126**(22): p. 2612-24.
182. Zhang, X.H., et al., *MMP-14 aggravates onset of severe preeclampsia by mediating soluble endoglin release*. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018. **22**(5): p. 1209-1215.
183. Perez-Roque, L., et al., *Pregnancy-Induced High Plasma Levels of Soluble Endoglin in Mice Lead to Preeclampsia Symptoms and Placental Abnormalities*. *Int J Mol Sci*, 2020. **22**(1).
184. McAllister, K.A., et al., *Endoglin, a TGF-beta binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1*. *Nat Genet*, 1994. **8**(4): p. 345-51.
185. Venkatesha, S., et al., *Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia*. *Nat Med*, 2006. **12**(6): p. 642-9.
186. Than, N.G., et al., *Prediction of preeclampsia - a workshop report*. *Placenta*, 2008. **29 Suppl A**: p. S83-5.
187. Grill, S., et al., *Potential markers of preeclampsia--a review*. *Reprod Biol Endocrinol*, 2009. **7**: p. 70.
188. Lee, K.B., et al., *Temporal regulation of mRNAs for select bone morphogenetic proteins (BMP), BMP receptors and their associated SMAD proteins during bovine early embryonic development: effects of exogenous BMP2 on embryo developmental progression*. *Reprod Biol Endocrinol*, 2014. **12**: p. 67.
189. Farina, A., et al., *Gene expression in chorionic villous samples at 11 weeks' gestation from women destined to develop preeclampsia*. *Prenat Diagn*, 2008. **28**(10): p. 956-61.

190. Troisi, R., et al., *Blood pressure augmentation and maternal circulating concentrations of angiogenic factors at delivery in preeclamptic and uncomplicated pregnancies*. Am J Obstet Gynecol, 2008. **199**(6): p. 653 e1-10.
191. Purwosunu, Y., et al., *Evaluation of physiological alterations of the placenta through analysis of cell-free messenger ribonucleic acid concentrations of angiogenic factors*. Am J Obstet Gynecol, 2008. **198**(1): p. 124 e1-7.
192. Rana, S., et al., *Sequential changes in antiangiogenic factors in early pregnancy and risk of developing preeclampsia*. Hypertension, 2007. **50**(1): p. 137-42.
193. Baumann, M.U., et al., *First-trimester serum levels of soluble endoglin and soluble fms-like tyrosine kinase-1 as first-trimester markers for late-onset preeclampsia*. Am J Obstet Gynecol, 2008. **199**(3): p. 266 e1-6.
194. Rauniyar, K., S.K. Jha, and M. Jeltsch, *Biology of Vascular Endothelial Growth Factor C in the Morphogenesis of Lymphatic Vessels*. Front Bioeng Biotechnol, 2018. **6**: p. 7.
195. Pandey, A.K., et al., *Mechanisms of VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) Inhibitor-Associated Hypertension and Vascular Disease*. Hypertension, 2018. **71**(2): p. e1-e8.
196. Holmes, K., et al., *Vascular endothelial growth factor receptor-2: structure, function, intracellular signalling and therapeutic inhibition*. Cell Signal, 2007. **19**(10): p. 2003-12.
197. Yamazaki, Y. and T. Morita, *Molecular and functional diversity of vascular endothelial growth factors*. Mol Divers, 2006. **10**(4): p. 515-27.
198. Maharaj, A.S., et al., *VEGF and TGF-beta are required for the maintenance of the choroid plexus and ependyma*. J Exp Med, 2008. **205**(2): p. 491-501.
199. Esser, S., et al., *Vascular endothelial growth factor induces VE-cadherin tyrosine phosphorylation in endothelial cells*. J Cell Sci, 1998. **111 (Pt 13)**: p. 1853-65.
200. Maharaj, A.S., et al., *Vascular endothelial growth factor localization in the adult*. Am J Pathol, 2006. **168**(2): p. 639-48.
201. Gerber, H.P., et al., *Mice expressing a humanized form of VEGF-A may provide insights into the safety and efficacy of anti-VEGF antibodies*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007. **104**(9): p. 3478-83.

202. Sugimoto, H., et al., *Neutralization of circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) by anti-VEGF antibodies and soluble VEGF receptor 1 (sFlt-1) induces proteinuria*. J Biol Chem, 2003. **278**(15): p. 12605-8.
203. Eremina, V., et al., *Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases*. J Clin Invest, 2003. **111**(5): p. 707-16.
204. Eremina, V., et al., *VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy*. N Engl J Med, 2008. **358**(11): p. 1129-36.
205. Zhu, X., et al., *Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis*. Am J Kidney Dis, 2007. **49**(2): p. 186-93.
206. Maglione, D., et al., *Isolation of a human placenta cDNA coding for a protein related to the vascular permeability factor*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1991. **88**(20): p. 9267-71.
207. Yang, W., et al., *Evidence of a novel isoform of placenta growth factor (PlGF-4) expressed in human trophoblast and endothelial cells*. J Reprod Immunol, 2003. **60**(1): p. 53-60.
208. Hamad, R.R., et al., *Decreased flow-mediated dilation is present 1 year after a pre-eclamptic pregnancy*. J Hypertens, 2007. **25**(11): p. 2301-7.
209. Lampinen, K.H., et al., *Impaired vascular dilatation in women with a history of pre-eclampsia*. J Hypertens, 2006. **24**(4): p. 751-6.
210. Ramsay, J.E., et al., *Microvascular dysfunction: a link between pre-eclampsia and maternal coronary heart disease*. BJOG, 2003. **110**(11): p. 1029-31.
211. Iyer, S., et al., *The crystal structure of human placenta growth factor-1 (PlGF-1), an angiogenic protein, at 2.0 Å resolution*. J Biol Chem, 2001. **276**(15): p. 12153-61.
212. Maglione, D., et al., *Two alternative mRNAs coding for the angiogenic factor, placenta growth factor (PlGF), are transcribed from a single gene of chromosome 14*. Oncogene, 1993. **8**(4): p. 925-31.
213. Nishimoto, F., et al., *Metal transcription factor-1 is involved in hypoxia-dependent regulation of placenta growth factor in trophoblast-derived cells*. Endocrinology, 2009. **150**(4): p. 1801-8.

214. Depoix, C., M.K. Tee, and R.N. Taylor, *Molecular regulation of human placental growth factor (PlGF) gene expression in placental villi and trophoblast cells is mediated via the protein kinase A pathway*. *Reprod Sci*, 2011. **18**(3): p. 219-28.
215. Autiero, M., et al., *Role of PlGF in the intra- and intermolecular cross talk between the VEGF receptors Flt1 and Flk1*. *Nat Med*, 2003. **9**(7): p. 936-43.
216. Park, S.A., et al., *Structure and function of vascular endothelial growth factor and its receptor system*. *BMB Rep*, 2018. **51**(2): p. 73-78.
217. Claesson-Welsh, L., *VEGF receptor signal transduction - A brief update*. *Vascul Pharmacol*, 2016. **86**: p. 14-17.
218. Mandala, M., et al., *Endothelial-derived hyperpolarization factor (EDHF) contributes to PlGF-induced dilation of mesenteric resistance arteries from pregnant rats*. *J Vasc Res*, 2012. **49**(1): p. 43-9.
219. Hayes Ryan, D., et al., *Placental growth factor: A review of literature and future applications*. *Pregnancy Hypertens*, 2018. **14**: p. 260-264.
220. Carmeliet, P., et al., *Synergism between vascular endothelial growth factor and placental growth factor contributes to angiogenesis and plasma extravasation in pathological conditions*. *Nat Med*, 2001. **7**(5): p. 575-83.
221. Ratsep, M.T., et al., *Impact of placental growth factor deficiency on early mouse implant site angiogenesis*. *Placenta*, 2014. **35**(9): p. 772-5.
222. Chau, K., A. Hennessy, and A. Makris, *Placental growth factor and pre-eclampsia*. *J Hum Hypertens*, 2017. **31**(12): p. 782-786.
223. Luna, R.L., et al., *Placental growth factor deficiency is associated with impaired cerebral vascular development in mice*. *Mol Hum Reprod*, 2016. **22**(2): p. 130-42.
224. Tsiakkas, A., et al., *Serum placental growth factor in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2015. **45**(5): p. 591-8.
225. Thomas-Schoemann, A., et al., *Soluble VEGFR-1: a new biomarker of sorafenib-related hypertension (i.e., sorafenib-related is the compound adjective?)*. *J Clin Pharmacol*, 2015. **55**(4): p. 478-9.

226. Salahuddin, S., et al., *KRYPTOR-automated angiogenic factor assays and risk of preeclampsia-related adverse outcomes*. Hypertens Pregnancy, 2016. **35**(3): p. 330-45.
227. Sunderji, S., et al., *Automated assays for sVEGF R1 and PlGF as an aid in the diagnosis of preterm preeclampsia: a prospective clinical study*. Am J Obstet Gynecol, 2010. **202**(1): p. 40 e1-7.
228. Verlohren, S., et al., *An automated method for the determination of the sFlt-1/PlGF ratio in the assessment of preeclampsia*. Am J Obstet Gynecol, 2010. **202**(2): p. 161 e1-161 e11.
229. Dragan, I., et al., *Screening for pre-eclampsia using sFlt-1/PlGF ratio cut-off of 38 at 30-37 weeks' gestation*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2017. **49**(1): p. 73-77.
230. Cerdeira, A.S., et al., *Circulating soluble fms-like tyrosine kinase-1 is placentally derived in normal pregnancy: First in vivo evidence*. Pregnancy Hypertens, 2019. **16**: p. 145-147.
231. Cerdeira, A.S., et al., *In vivo evidence of significant placental growth factor release by normal pregnancy placentas*. Sci Rep, 2020. **10**(1): p. 132.
232. Levine, R.J., et al., *Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia*. N Engl J Med, 2006. **355**(10): p. 992-1005.
233. Droge, L.A., et al., *Prediction of Preeclampsia-Related Adverse Outcomes With the sFlt-1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1)/PlGF (Placental Growth Factor)-Ratio in the Clinical Routine: A Real-World Study*. Hypertension, 2021. **77**(2): p. 461-471.
234. Herraiz, I., et al., *Update on the Diagnosis and Prognosis of Preeclampsia with the Aid of the sFlt-1/ PlGF Ratio in Singleton Pregnancies*. Fetal Diagn Ther, 2018. **43**(2): p. 81-89.
235. Hadker, N., et al., *Financial impact of a novel pre-eclampsia diagnostic test versus standard practice: a decision-analytic modeling analysis from a UK healthcare payer perspective*. J Med Econ, 2010. **13**(4): p. 728-37.
236. Schnettler, W.T., et al., *Cost and resource implications with serum angiogenic factor estimation in the triage of pre-eclampsia*. BJOG, 2013. **120**(10): p. 1224-32.
237. Vatish, M., et al., *sFlt-1/PlGF ratio test for pre-eclampsia: an economic assessment for the UK*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2016. **48**(6): p. 765-771.

238. Hodel, M., et al., *sFlt-1/PlGF Ratio as a Predictive Marker in Women with Suspected Preeclampsia: An Economic Evaluation from a Swiss Perspective*. *Dis Markers*, 2019. **2019**: p. 4096847.
239. Rana, S., et al., *Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia*. *Circulation*, 2012. **125**(7): p. 911-9.
240. Zeisler, H., et al., *Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia*. *N Engl J Med*, 2016. **374**(1): p. 13-22.
241. Lai, J., et al., *Impact of new definitions of preeclampsia at term on identification of adverse maternal and perinatal outcomes*. *Am J Obstet Gynecol*, 2021. **224**(5): p. 518 e1-518 e11.
242. Young, B., et al., *The use of angiogenic biomarkers to differentiate non-HELLP related thrombocytopenia from HELLP syndrome*. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2010. **23**(5): p. 366-70.
243. Hernandez-Pacheco, J.A., et al., *The sFlt-1/PlGF ratio as a triage tool to identify superimposed preeclampsia in women with chronic hypertension in emergency rooms*. *Pregnancy Hypertens*, 2020. **21**: p. 38-42.
244. Perni, U., et al., *Angiogenic factors in superimposed preeclampsia: a longitudinal study of women with chronic hypertension during pregnancy*. *Hypertension*, 2012. **59**(3): p. 740-6.
245. Verlohren, S. and L.A. Droge, *The diagnostic value of angiogenic and antiangiogenic factors in differential diagnosis of preeclampsia*. *Am J Obstet Gynecol*, 2022. **226**(2S): p. S1048-S1058.
246. Masuyama, H., et al., *Superimposed preeclampsia in women with chronic kidney disease*. *Gynecol Obstet Invest*, 2012. **74**(4): p. 274-81.
247. Kim, M.Y., et al., *Angiogenic factor imbalance early in pregnancy predicts adverse outcomes in patients with lupus and antiphospholipid antibodies: results of the PROMISSE study*. *Am J Obstet Gynecol*, 2016. **214**(1): p. 108 e1-108 e14.
248. Soto, E., et al., *Late-onset preeclampsia is associated with an imbalance of angiogenic and anti-angiogenic factors in patients with and without placental lesions consistent with maternal underperfusion*. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2012. **25**(5): p. 498-507.

249. Soundararajan, R., et al., *Real life outpatient biomarker use in management of hypertensive pregnancies in third trimester in a low resource SeTting: ROBUST study*. *Pregnancy Hypertens*, 2021. **23**: p. 97-103.
250. Ciobanu, A., et al., *Prediction of imminent preeclampsia at 35-37 weeks gestation*. *Am J Obstet Gynecol*, 2019. **220**(6): p. 584 e1-584 e11.
251. Zeisler, H., et al., *Soluble fms-like tyrosine kinase-1 to placental growth factor ratio: ruling out pre-eclampsia for up to 4 weeks and value of retesting*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2019. **53**(3): p. 367-375.
252. Cerdeira, A.S., et al., *Randomized Interventional Study on Prediction of Preeclampsia/Eclampsia in Women With Suspected Preeclampsia: INSPIRE*. *Hypertension*, 2019. **74**(4): p. 983-990.
253. Verlohren, S., et al., *Clinical interpretation and implementation of the sFlt-1/PlGF ratio in the prediction, diagnosis and management of preeclampsia*. *Pregnancy Hypertens*, 2022. **27**: p. 42-50.
254. Rolfo, A., et al., *Is It Possible to Differentiate Chronic Kidney Disease and Preeclampsia by means of New and Old Biomarkers? A Prospective Study*. *Dis Markers*, 2015. **2015**: p. 127083.
255. Baltajian, K., et al., *Sequential plasma angiogenic factors levels in women with suspected preeclampsia*. *Am J Obstet Gynecol*, 2016. **215**(1): p. 89 e1-89 e10.
256. de Sonnaville, C.M.W., et al., *Impact of Hypertension and Preeclampsia Intervention Trial At Near Term-I (HYPITAT-I) on obstetric management and outcome in The Netherlands*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2020. **55**(1): p. 58-67.
257. Herraiz, I., et al., *Clinical implementation of the sFlt-1/PlGF ratio to identify preeclampsia and fetal growth restriction: A prospective cohort study*. *Pregnancy Hypertens*, 2018. **13**: p. 279-285.
258. Villalain, C., et al., *Maternal and Perinatal Outcomes Associated With Extremely High Values for the sFlt-1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1)/PlGF (Placental Growth Factor) Ratio*. *J Am Heart Assoc*, 2020. **9**(7): p. e015548.
259. Mirkovic, L., et al., *Prediction of adverse maternal outcomes of early severe preeclampsia*. *Pregnancy Hypertens*, 2020. **22**: p. 144-150.

260. Peguero, A., et al., *Placental growth factor testing in the management of late preterm preeclampsia without severe features: a multicenter, randomized, controlled trial*. Am J Obstet Gynecol, 2021. **225**(3): p. 308 e1-308 e14.
261. Bian, X., et al., *Short-Term Prediction of Adverse Outcomes Using the sFlt-1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1)/PlGF (Placental Growth Factor) Ratio in Asian Women With Suspected Preeclampsia*. Hypertension, 2019. **74**(1): p. 164-172.
262. Lopes Perdigao, J., et al., *Angiogenic Factor Estimation as a Warning Sign of Preeclampsia-Related Peripartum Morbidity Among Hospitalized Patients*. Hypertension, 2019. **73**(4): p. 868-877.
263. Sovio, U., et al., *Screening for fetal growth restriction with universal third trimester ultrasonography in nulliparous women in the Pregnancy Outcome Prediction (POP) study: a prospective cohort study*. Lancet, 2015. **386**(10008): p. 2089-2097.
264. Herraiz, I., et al., *Characterization of the soluble fms-like tyrosine kinase-1 to placental growth factor ratio in pregnancies complicated by fetal growth restriction*. Obstet Gynecol, 2014. **124**(2 Pt 1): p. 265-273.
265. Mylrea-Foley, B., et al., *Building consensus: thresholds for delivery in TRUFFLE-2 randomized intervention study*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2020. **56**(2): p. 285-287.
266. von Versen-Hoynck, F., et al., *Increased Preeclampsia Risk and Reduced Aortic Compliance With In Vitro Fertilization Cycles in the Absence of a Corpus Luteum*. Hypertension, 2019. **73**(3): p. 640-649.
267. Droge, L., et al., *Maternal serum sFlt-1/PlGF ratio in twin pregnancies with and without pre-eclampsia in comparison with singleton pregnancies*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2015. **45**(3): p. 286-93.
268. De La Calle, M., et al., *Gestational Age-Specific Reference Ranges for the sFlt-1/PlGF Immunoassay Ratio in Twin Pregnancies*. Fetal Diagn Ther, 2021. **48**(4): p. 288-296.
269. Soldavini, C.M., et al., *sFlt-1/PlGF ratio in hypertensive disorders of pregnancy in patients affected by COVID-19*. Pregnancy Hypertens, 2022. **27**: p. 103-109.
270. Silaharoglu, A.N., et al., *Assignment of the human gene for pregnancy-associated plasma protein A (PAPPA) to 9q33.1 by fluorescence in situ hybridization to mitotic and meiotic chromosomes*. Cytogenet Cell Genet, 1993. **62**(4): p. 214-6.

271. Haaning, J., et al., *Complete cDNA sequence of the preproform of human pregnancy-associated plasma protein-A. Evidence for expression in the brain and induction by cAMP*. Eur J Biochem, 1996. **237**(1): p. 159-63.
272. Overgaard, M.T., et al., *Expression of recombinant human pregnancy-associated plasma protein-A and identification of the proform of eosinophil major basic protein as its physiological inhibitor*. J Biol Chem, 2000. **275**(40): p. 31128-33.
273. Kristensen, T., et al., *Amino acid sequence of human pregnancy-associated plasma protein-A derived from cloned cDNA*. Biochemistry, 1994. **33**(6): p. 1592-8.
274. Brambati, B., A. Lanzani, and L. Tului, *Ultrasound and Biochemical Assessment of First Trimester Pregnancy*, in *The Embryo: Normal and Abnormal Development and Growth*, M.G. Chapman, J.G. Grudzinskas, and T. Chard, Editors. 1991, Springer London: London. p. 181-194.
275. Boldt, H.B., et al., *Definition, expression, and characterization of a protein domain in the N-terminus of pregnancy-associated plasma protein-A distantly related to the family of laminin G-like modules*. Protein Expression and Purification, 2006. **48**(2): p. 261-273.
276. Lawrence, J.B., et al., *The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy-associated plasma protein-A*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1999. **96**(6): p. 3149-53.
277. Conover, C.A., et al., *Cleavage Analysis of Insulin-like Growth Factor (IGF)-dependent IGF-binding Protein-4 Proteolysis and Expression of Protease-resistant IGF-binding Protein-4 Mutants (*)*. Journal of Biological Chemistry, 1995. **270**(9): p. 4395-4400.
278. Byun, D., et al., *Studies on human pregnancy-induced insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-4 proteases in serum: determination of IGF-II dependency and localization of cleavage site*. J Clin Endocrinol Metab, 2000. **85**(1): p. 373-81.
279. Monget, P., et al., *Pregnancy-associated plasma protein-A is involved in insulin-like growth factor binding protein-2 (IGFBP-2) proteolytic degradation in bovine and porcine preovulatory follicles: identification of cleavage site and characterization of IGFBP-2 degradation*. Biol Reprod, 2003. **68**(1): p. 77-86.

280. Laursen, L.S., et al., *Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) cleaves insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-5 independent of IGF: implications for the mechanism of IGFBP-4 proteolysis by PAPP-A*. FEBS Letters, 2001. **504**(1): p. 36-40.
281. Boldt, H.B., et al., *The Lin12-Notch Repeats of Pregnancy-associated Plasma Protein-A Bind Calcium and Determine Its Proteolytic Specificity**. Journal of Biological Chemistry, 2004. **279**(37): p. 38525-38531.
282. Bergmann, U., et al., *Autolytic activation of recombinant human 72 kilodalton type IV collagenase*. Biochemistry, 1995. **34**(9): p. 2819-25.
283. Brochet, C., et al., *La pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A)*. Immuno-analyse & Biologie Spécialisée, 2010. **25**(4): p. 212-218.
284. Overgaard, M.T., et al., *Messenger Ribonucleic Acid Levels of Pregnancy-Associated Plasma Protein-A and the Proform of Eosinophil Major Basic Protein: Expression in Human Reproductive and Nonreproductive Tissues I*. Biology of Reproduction, 1999. **61**(4): p. 1083-1089.
285. Lin, T.-M., et al., *Human pregnancy-associated plasma proteins during the postpartum period*. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1976. **124**(4): p. 382-387.
286. Lin, T.M., et al., *Characterization of four human pregnancy-associated plasma proteins*. Am J Obstet Gynecol, 1974. **118**(2): p. 223-36.
287. Odibo, A.O., *Pregnancy associated-plasma protein-A (PAPP-A) and alfa-fetoprotein (AFP) associated with placental abruption*. Am J Obstet Gynecol, 2014. **211**(2): p. 89-90.
288. Wald, N.J., A. Kennard, and A.K. Hackshaw, *First trimester serum screening for Down's syndrome*. Prenat Diagn, 1995. **15**(13): p. 1227-40.
289. Bersinger, N.A. and R.A. Ødegård, *Second- and third-trimester serum levels of placental proteins in preeclampsia and small-for-gestational age pregnancies*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2004. **83**(1): p. 37-45.
290. Hughes, G., et al., *TESTS OF FETAL WELLBEING IN THE THIRD TRIMESTER OF PREGNANCY*. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 1980. **87**(8): p. 650-656.

291. Farina, A., et al., *Quantitative distribution of a panel of circulating mRNA in preeclampsia versus controls*. Prenatal Diagnosis, 2006. **26**(12): p. 1115-1120.
292. Muravská, A., et al., *Association of pregnancy-associated plasma protein A polymorphism with preeclampsia — A pilot study*. Clinical Biochemistry, 2011. **44**(17): p. 1380-1384.
293. Atis, A., et al., *PAPP-A levels of late pregnancy in preeclampsia and HELLP syndrome*. Archives of Gynecology and Obstetrics, 2012. **285**(1): p. 45-49.
294. Lai, J., et al., *Maternal Serum Placental Growth Factor, Pregnancy-Associated Plasma Protein-A and Free β -Human Chorionic Gonadotrophin at 30-33 Weeks in the Prediction of Pre-Eclampsia*. Fetal Diagnosis and Therapy, 2013. **33**(3): p. 164-172.
295. Poon, L.C.Y., et al., *First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre-eclampsia*. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 2009. **33**(1): p. 23-33.
296. O'Gorman, N., et al., *Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation*. Am J Obstet Gynecol, 2016. **214**(1): p. 103 e1-103 e12.
297. Poon, L.C. and K.H. Nicolaides, *Early prediction of preeclampsia*. Obstetrics and gynecology international, 2014. **2014**: p. 297397-297397.
298. foundation, F.m., *Preeclampsia prediction algorithm*. 2016.
299. Poon, L.C., et al., *The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention*. Int J Gynaecol Obstet, 2019. **145 Suppl 1**(Suppl 1): p. 1-33.
300. Rolnik, D.L., et al., *Early screening and prevention of preterm pre-eclampsia with aspirin: time for clinical implementation*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2017. **50**(5): p. 551-556.