

**UNIVERSITE MOHAMMED V - SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-**

ANNEE : 2013

THESE N° : 97

**LA PRE ECLAMPSIE
APPORT DES MARQUEURS BIOCHIMIQUES DANS SA
PREDICTION PRECOCE**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

PAR

Mlle : ES-SAHLI KHADIJA

Née le 24 Aout 1986 à Ouazzane

*DE L'ECOLE ROYALE DU SERVICE DE SANTE
MILITAIRE FORCES ARMEES ROYALES*

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Grossesse, Pré-éclampsie, Prédiction, Marqueurs biologiques,
Echographie Doppler.

JURY

Mr. MOUSSAOUI RAHALI DRISS

Professeur De Gynécologie Obstétrique

Mme. TELLAL SAIDA

Professeur De Biochimie

Mme. ELHAMZAOUI SAKINA

Professeur De Microbiologie

Mme. MESSAOUDI NEZHA

Professeur d'Hématologie Biologique

Mme. Amal THIMOU IZGUA

Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ

1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH

1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK

1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI

1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI

1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Mohammed AHALLAT

Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Jamal TAOUFIK

Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Jamal TAOUFIK

Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih

Chirurgie Cardio-Vasculaire

Pr. TAOBANE Hamid*

Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. ABROUQ Ali*

Oto-Rhino-Laryngologie

Pr. BENSOUHA Mohamed

Anatomie

Pr. BENOSMAN Abdellatif

Chirurgie Thoracique

Pr. LAHBABI Naïma

Physiologie

Novembre 1983

Pr. BELLAKHDAR Fouad

Neurochirurgie

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI

Rhumatologie

Décembre 1984

Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima
Pr. BENSaid Younes
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa Neurologie
Pr. IRAQI Ghali

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale

Pneumo-phtisiologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed
Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENABDELLAH Chahrazad
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine Gynécologie
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. AGNAOU Lahcen
Pr. BENCHERIFA Fatiha
Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Ophtalmologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Pr. EL AMRANI Sabah
 Pr. EL AOUAD Rajae
 Pr. EL BARDOUNI Ahmed
 Pr. EL HASSANI My Rachid
 Pr. EL IDRISSI Lamghari Abdennaceur
 Pr. ERROUGANI Abdelkader
 Pr. ESSAKALI Malika
 Pr. ETTAYEBI Fouad
 Pr. HADRI Larbi*
 Pr. HASSAM Badredine
 Pr. IFRINE Lahssan
 Pr. JELTHI Ahmed
 Pr. MAHFOUD Mustapha
 Pr. MOUDENE Ahmed*
 Pr. RHRAB Brahim
 Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
 Pr. ABDELHAK M'barek
 Pr. BELAIDI Halima
 Pr. BRAHMI Rida Slimane
 Pr. BENTAHILA Abdelali
 Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
 Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 Pr. CHAMI Ilham
 Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
 Pr. EL ABBADI Najia
 Pr. HANINE Ahmed*
 Pr. JALIL Abdelouahed
 Pr. LAKHDAR Amina
 Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
 Pr. AMRAOUI Mohamed
 Pr. BAIDADA Abdelaziz
 Pr. BARGACH Samir
 Pr. BEDDOUCHE Amoqrane*
 Pr. CHAARI Jilali*
 Pr. DIMOU M'barek*
 Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*

Gynécologie Obstétrique
 Immunologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie – Orthopédie
 Traumatologie- Orthopédie
 Gynécologie –Obstétrique
 Dermatologie

Urologie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Neurologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Gynécologie – Obstétrique
 Traumatologie – Orthopédie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Neurochirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation

Pr. EL MESNAOUI Abbas
 Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
 Pr. FERHATI Driss
 Pr. HASSOUNI Fadil
 Pr. HDA Abdelhamid*
 Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 Pr. IBRAHIMY Wafaa
 Pr. MANSOURI Aziz
 Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 Pr. SEFIANI Abdelaziz
 Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gynécologie Obstétrique
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
 Cardiologie
 Urologie
 Ophtalmologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Génétique
 Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
 Pr. BELKACEM Rachid
 Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 Pr. GAOUZI Ahmed
 Pr. MAHFOUDI M'barek*
 Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
 Pr. MOHAMMADI Mohamed
 Pr. MOULINE Soumaya
 Pr. OUADGHIRI Mohamed
 Pr. OUZEDDOUN Naima
 Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumo-phtisiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
 Pr. BEN AMAR Abdesslem
 Pr. BEN SLIMANE Lounis
 Pr. BIROUK Nazha
 Pr. CHAOUIR Souad*
 Pr. DERRAZ Said
 Pr. ERREIMI Naima
 Pr. FELLAT Nadia
 Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
 Pr. HAIMEUR Charki*
 Pr. KADDOURI Noureddine
 Pr. KOUTANI Abdellatif
 Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 Pr. NAZI M'barek*

Gynécologie-Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Neurologie
 Radiologie
 Neurochirurgie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Cardiologie

Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENCHERIF My Zahid
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHAOUI Zineb
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. EL OTMANY Azzedine
Pr. HAMMANI Lahcen
Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. BENCHEKROUN Nabiha
Pr. CHERTI Mohammed

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Cardiologie

Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 Pr. EL HASSANI Amine
 Pr. EL IDGHIRI Hassan
 Pr. EL KHADER Khalid
 Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 Pr. HSSAIDA Rachid*
 Pr. LAHLOU Abdou
 Pr. MAFTAH Mohamed*
 Pr. MAHASSINI Najat
 Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 Pr. NASSIH Mohamed*
 Pr. ROUIMI Abdelhadi

Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie-Réanimation
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
 Neurologie

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
 Pr. BALKHI Hicham*
 Pr. BELMEKKI Mohammed
 Pr. BENABDELJIL Maria
 Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENAMOR Jouda
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOUACHANE Thami
 Pr. BENYOUSSEF Khalil
 Pr. BERRADA Rachid
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUHOUCHE Rachida
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. CHELLAOUI Mounia
 Pr. DAALI Mustapha*
 Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. GOURINDA Hassan

Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique

Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL BARNOUSSI Leila
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HADDOUR Leila
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. ISMAEL Farid
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique

Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
Pr. NAITLHO Abdelhamid*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOUE Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KARMANE Abdelouahed
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. SASSENOU ISMAIL*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua

Cardiologie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie

Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENHALIMA Hanane
 Pr. BENHARBIT Mohamed
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUY Sakina
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. KARIM Abdelouahed
 Pr. KENDOUCI Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
 Pr. ZERAIDI Najia

Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 425. Pr. AKJOUJ Said*
 427.Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 428. Pr. BENCHEIKH Razika
 429Pr. BIYI Abdelhamid*
 430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 434. Pr. DOGHMI Nawal
 435. Pr. ESSAMRI Wafaa
 436. Pr. FELLAT Ibtissam
 437. Pr. FAROUDY Mamoun
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne

440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 441Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 442. Pr. JROUNDI Laila
 443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AMMAR Haddou
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZIANE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL BEKKALI Youssef*
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GANA Rachid
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 ORL
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Neuro chirurgie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation

Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 491. Pr. MOUTAJ Redouane *
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Anesthésier réanimation
 Parasitologie
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

PROFESSEURS AGREGES :

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Rhumatologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale

Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KADI Said *
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. CHERRADI Ghizlan
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. LEZREK Mounir

Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Traumatologie orthopédique
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Cardiologie
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Ophtalmologie

Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. RAISSOUNI Zakaria*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. Abdelouahed AMRANI
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. Ahmed JAHID
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Drissi*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. MEHSSANI Jamal*
 Pr. Mouna EL ALAOUI MHAMDI
 Pr. Mounir ER-RAJI
 Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Pédiatrique
 Cardiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

Pr. ABOUDRAR Saadia
 Pr. ALAMI OUHABI Naima
 Pr. ALAOUI KATIM
 Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
 Pr. ANSAR M'hammed
 Pr. BOUHOUCHE Ahmed
 Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
 Pr. BOURJOUANE Mohamed
 Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
 Pr. DAKKA Taoufiq
 Pr. DRAOUI Mustapha
 Pr. EL GUESSABI Lahcen
 Pr. ETTAIB Abdelkader
 Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
 Pr. HAMZAOU Laila
 Pr. HMAMOUCI Mohamed
 Pr. IBRAHIMI Azeddine
 Pr. KHANFRI Jamal Eddine

Physiologie
 Biochimie
 Pharmacologie
 Histologie-Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Génétique Humaine
 Applications Pharmaceutiques
 Microbiologie
 Biochimie
 Physiologie
 Chimie Analytique
 Pharmacognosie
 Zootechnie
 Pharmacologie
 Biophysique
 Chimie Organique
 Biotechnologie
 Biologie

Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Chimie Organique
Biochimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

Enseignants Militaires



Dédicaces





Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la reconnaissance...

Aussi, c'est tout simplement que...

Je dédie cette thèse...

A ALLAH

Tout puissant

Qui m'a inspiré

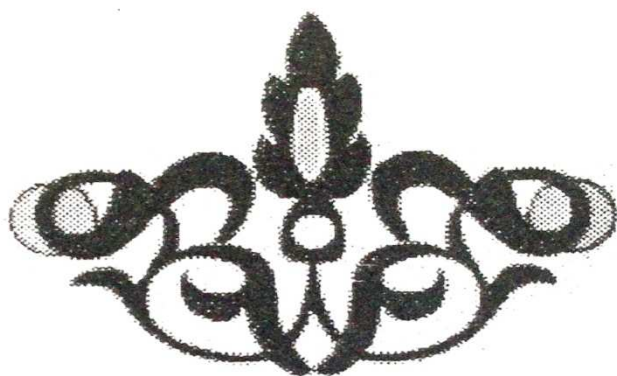
Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

A
FEU SA MAJESTÉ LE ROI
HASSAN II

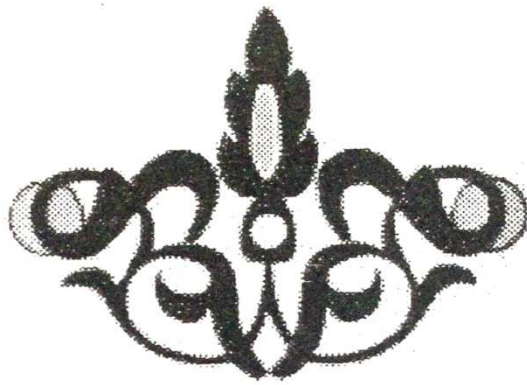


Que Dieu ait son âme dans son Saint Paradis

A

SA MAJESTÉ LE ROI

MOHAMED VI



Chef Suprême et Chef d'Etat Major Général

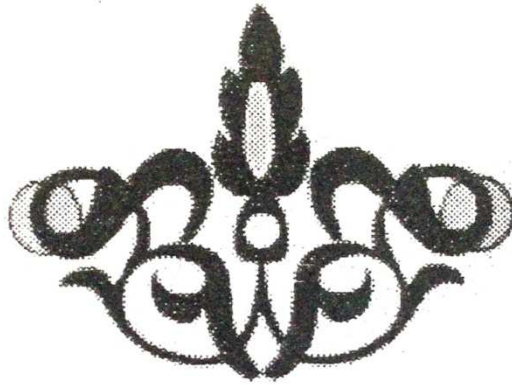
Des Forces Armées Royales

Que Dieu le glorifie et préserve son Royaume

A

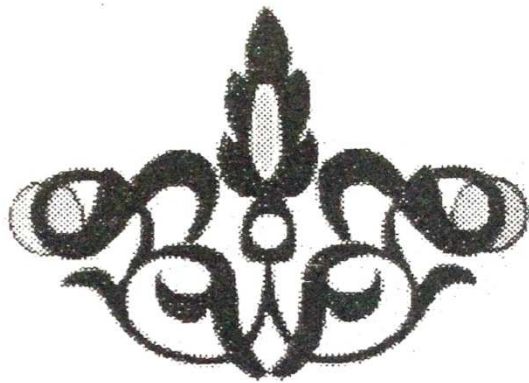
SON ALTESSE ROYALE LE PRINCE HÉRITIER

MOULAY EL HASSAN



Que Dieu le garde

A TOUTE LA FAMILLE ROYALE



A Monsieur le Médecin Général de Brigade

AHMED MOUDEN :

Professeur de Traumatologie-Orthopédie

Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération

A Monsieur le Médecin Colonel Major

MBAREK DIMOU :

Professeur d'Anesthésie et Réanimation

Médecin-Chef de l'Hopital Militaire d'Instruction Mohammed V

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération

A Monsieur le Médecin Colonel Major

ABDELKRIM MAHMOUDI :

Professeur d'Anesthésie Réanimation

Médecin-Chef de L'Hopital

Militaire Moulay Ismaïl

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération

A Monsieur le Médecin Colonel Major

HASSANE ISMAILI :

Professeur de Traumatologie-Orthopédie

Médecin-Chef de l'Hôpital Militaire

Avicenne

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération

A Monsieur le Médecin Colonel Major
ABDELHAMID HDA :
Professeur de Cardiologie
Directeur de l'E.R.S.S.M et de l'E.R.M.I.M

En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération

A Monsieur le Médecin Lt-Colonel

ABDELAZIZ BOUSNANE :

Commandant le Groupement Formation et Instruction

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération

A la mémoire de mon très cher père

Es-sahlî Mohamed

Que Dieu ait son âme dans son Saint Paradis

Que ce travail soit une prière pour le repos de ton âme.

A ma très chère mère

El Ghîbarî Malîka

Je ne pourrais jamais exprimer l'amour que j'ai pour toi, ni la gratitude et ma reconnaissance envers les innombrables et immenses sacrifices que tu as déployé pour mon éducation et bon être.

Ton amour, ta bonté, ta générosité extrême ainsi que ton soutien sont sans limites.

Ton dévouement fut pour moi un constant encouragement.

Aujourd'hui, je dépose entre tes mains le fruit de ton dévouement et de tes sacrifices ainsi que l'expression de mon amour et mon respect envers toi.

Tes prières ont été pour moi, d'un grand soutien. Puisse Dieu te prêter longue vie dans la quiétude et le bonheur et puisse ta bénédiction être toujours avec moi.

A mes chères sœurs

Hanane, Samîra, Sanae, Mariam

Vous êtes ma joie, ma force, mon énergie positive...

Pour l'affection qui nous lie, pour l'intérêt que vous portez à ma vie, pour votre soutien, votre compréhension et vos encouragements.

Veillez trouver dans ce travail, le témoignage de l'attachement, de l'amour et des sentiments les plus sincères et les plus affectueux que je porte pour vous.

A mes chers frères

Abdelaziz, Mohammed, Mourad, Kamal

Les mots ne sauraient exprimer l'éternelle affection que j'ai pour vous et ma gratitude. Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de joie, de santé, et de prospérité.

J'implore ALLAH qu'il vous apporte le bonheur et vous aide à réaliser tous vos vœux et rêves.

A Elhajja Laïla Zegraoui

Je ne saurai comment te rendre tout ce que tu m'as offert comme soutien.

Je t'offre ce travail qui j'espère te rendra fière de moi.

Jamais les mots ne pourront exprimer ce que je ressens pour toi ni ce que ta présence constante à mes côtés représente.

Je te remercie et t'exprime tout mon amour...

A ma petite sœur Oumaima Drissi Boutaybi

Je tiens à t'exprimer mon amour et mon bonheur de t'avoir dans ma vie.

Que Dieu te garde et t'aide à réaliser tous tes rêves.

A toute la famille Zegraoui

Je tiens à vous exprimer la gratitude et ma reconnaissance pour vos sentiments et vos encouragements tout au long de mon parcours.

Que Dieu vous garde...

A tous mes amis (es)

Pour l'amitié inoubliable, les souvenirs innombrables, à l'infinie fidélité, aux solides liens qui ont arrosé notre cohésion.

Que ce travail soit un témoignage et une reconnaissance de vos nobles mœurs.

A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer.

A toute personne m'ayant consacré un moment pour m'aider, me conseiller, m'encourager ou simplement me sourire



Remerciements



*A Notre Maître Et Président De Thèse
Monsieur Driss Moussaoui Rahali
Professeur De Gynécologie Obstétrique*

*vos hautes vertus morales qui n'ont d'égales que votre
compétence, votre érudite et votre dévouement professionnel
nous ont toujours rempli d'admiration et de vénération pour
votre personnalité. Ainsi, nous nous faisons un devoir et un
infini honneur de soutenir la présente thèse sous votre haute
présidence éclairée.*

*Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer
notre gratitude et notre haute considération.*

A Notre Maître Et Rapporteur De Thèse

Madame Saïda TELLAL

Professeur de biochimie

*Vous nous avez fait le grand honneur de nous confier cette
thèse.*

*Votre gentillesse, votre modestie et vos qualités humaines
n'ont rien d'égales que votre compétence qui mérite toute
admiration.*

Vous nous avez toujours reçu avec une immense sympathie.

*Recevez ici, l'expression de notre reconnaissance et notre
profond respect.*

A Notre Maître et Juge de Thèse

Madame Sakina Elhamzaoui

Professeur de Microbiologie

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger ce travail.

Nous avons toujours admiré votre ardeur dans le travail, votre compétence, votre droiture, ainsi que votre gentillesse.

Veillez trouver ici, Cher Maître, le témoignage de notre profonde reconnaissance et notre grand respect.

A Notre Maître et Juge de Thèse
Madame Nezha Messaoudi
Professeur d'Hématologie biologique

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites
en acceptant de juger notre travail.*

*Votre compétence, votre sens profond de l'humanité ainsi
que votre modestie sont connus de tous.*

*Veillez agréer, Cher Maître, l'expression de notre vive
reconnaissance et de notre respectueuse gratitude.*

A Notre Maître et Juge de Thèse

*Madame Amal THIMOU IZGUA
Professeur de Pédiatrie*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites
en acceptant de juger notre travail.*

*Votre compétence, votre sens profond de l'humanité ainsi
que votre modestie sont connus de tous.*

*Veillez agréer, Cher Maître, l'expression de notre vive
reconnaissance et de notre respectueuse gratitude.*



Liste des abréviations



ATCD	: Antécédents.
AG	: Age Gestationnel.
BCF	: Battement Cardiaque Fœtal.
CIVD	: Coagulation Intra Vasculaire Disséminée
DC	: Diagnostic
ECBU	: Examen Cytobactériologique Des Urines
EDTA	: Ethylène Diamine Tétra-Acétique
FDR	: Facteur De Risque.
FO	: Fond d'œil.
GEU	: Grossesse Extra Utérine.
HTA	: Hypertension Artérielle.
HSCF	: Hématome Sous Capsulaire Du Foie.
Hb	: Hémoglobine.
HU	: Hauteur Utérine.
HRP	: Hématome Retro-Placentaire
IRA	: Insuffisance Rénale Aiguë.
LDH	: Lactate Déshydrogénase
LCHAD	3-hydroxy-CoA Déshydrogénase des Acides Gras à Chaine Longue
MFIU	: Mort Fœtal In Utero.
MAF	: Mouvements Actifs Foetaux.
NO	: Monoxyde d'azote
OAP	: Œdème Aigu Du Poumon.
OMI	: Œdème Des Membres Inférieurs.
PES	: Pré Eclampsie Sévère.

PVC	: Pression Vasculaire Centrale.
PE	: Pré Eclampsie.
PFC	: Plasma Frais Congelé
PG	: Prostaglandine.
RCIU	: Retard De Croissance Intra Utérin.
RCF	: Rythme Cardiaque Fœtal.
ROT	: Réflexes Osteo Tendineux.
RMN	: Résonance Magnétique Nucléaire.
SHAG	: Stéatose Hépatique Aiguë Gravidique.
SA	: Semaine D'aménorrhée.
SNS	: Signe Neuro Sensoriel.
SFA	: Souffrance Fœtale Aiguë.
SFC	: Souffrance Fœtale Chronique.
TP	: Taux de Prothrombine.
TAD	: Tension Artérielle Diastolique.
TAS	: Tension Artérielle Systolique.
TDM	: Tomodensitométrie
TCA	: Temps de Céphaline avec Activateur



Liste des illustrations



Figure 1. Circulation inter villose au premier trimestre.

Figure 2. Invasion trophoblastique (8^{ème} semaine d'aménorrhée).

Figure 3. Cercle vicieux de la pré-éclampsie.



Sommaire



INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : DONNEES DE LA LITTERATURE SUR LA PRE-ECLAMPSIE.....	3
I-DEFINITIONS	4
A-Pré-éclampsie.....	4
B- Pré-éclampsie sévère.....	5
II-CLASSIFICATION DES HTA GRAVIDIQUES.....	5
III-EPIDEMIOLOGIE.....	6
IV-FACTEURS DE RISQUE DE LA PRE ECLAMPSIE.....	7
V-PHYSIOPATHOLOGIE.....	8
A-RAPPELS PHYSIOLOGIQUES.....	8
B-PHYSIOPATHOLOGIE.....	10
B-1/ Théorie vasculaire.....	10
B-2/Théorie endothéliale.....	12
B-3/Théorie des facteurs de croissance.....	13
B-4/Théorie du stress oxydatif.....	14
B-5/Théorie immunitaire.....	14
B-6/Théorie inflammatoire.....	15
VI-FACTEURS ETIOLOGIQUES DE L'INSUFFISANCE PLACENTAIRE ET DU DEFAUT DE PLACENTATION.....	16
VII-DIAGNOSTIC POSITIF.....	19
A-CLINIQUE.....	19
A-1/ L'état maternel.....	19
A-2/ L'état fœtal.....	21

B-PARACLINIQUE.....	21
B-1/ Biologie.....	21
B-2/ Radiologie.....	25
IX- CRITERES DIAGNOSTIQUES.....	27
X- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....	28
XI- COMPLICATIONS	28
A- Complications maternelles	28
B- Complications Fœtales	38
XII- PRISE EN CHARGE DE LA PRE ECLAMPSIE.....	39
A- Prise en charge Pré et inter hospitalière.....	39
B- Prise en charge hospitalière	40
C- Critères d'arrêt de la grossesse.....	41
D- Apres la pré-éclampsie.....	42
E- Prise en charge des grossesses ultérieures.....	44
DEUXIEME PARTIE : APPORT DES MARQUEURS BIOCHIMIQUES	
DANS LA PREDICTION PRECOCE DE LA PRE-ECLAMPSIE	
I- INHIBINE A ET ACTIVINE A.....	46
I-1/Définition et rôle en placentation.....	46
I-2/Méthode de dosage	47
I-3/Apport dans la prédiction de la pré-éclampsie.....	47
II- FACTEUR DE CROISSANCE PLACENTAIRE (PlGF), FACTEUR DE CROISSANCE ENDOTHELIAL VASCULAIRE (VEGF), RECEPTEUR SOLUBLE DU FACTEUR DE CROISSANCE ENDOTHELIAL VASCULAIRE -1 (SVEGFR-1) OU SOLUBLE fms-LIKE TYROSINE KINASE-1 (SFLT-1):.....	49
II-1/Définition et rôle physiologique.....	49
II-2/ Méthode de dosage	50

II-3/Apport dans la prédiction de la pré-éclampsie	50
III- PROTEINE PLACENTAIRE 13 (PP 13) :.....	53
III-1/Définition et rôle en placentation.....	53
III-2/Méthode de dosage.....	53
III-3/Apport dans la prédiction de pré-éclampsie.....	54
IV- PROTEINE PLASMATIQUE A ASSOCIEE A LA GROSSESSE (PAPP-A).....	54
IV-1/ Définition et rôle en placentation.....	54
IV-2/ Méthode de dosage	55
IV-3/ Apport dans la prédiction de la pré-éclampsie.....	56
V- GONADOTROPHINE CHORIONIQUE HUMAINE (HCG)	57
V-1/ Définition et rôle physiologique.....	57
V-2/ Méthodes de dosage	58
V-3/ Apport dans la prédiction de la pré-éclampsie.....	59
VI- ENDOGLINE SOLUBLE (sEng)	60
VI-1/Définition en gestation.....	60
VI-2/Méthode de dosage.....	60
VI-3/Apport dans la prédiction de la pré-éclampsie.....	61
VII- ALPHA-FOETO-PROTEINE (AFP)	62
VII-1/ Définition et rôle physiologique	62
VII-2/ Méthodes de dosage.....	63
VII-3/ Apport dans la prédiction de la pré-éclampsie.....	63
VIII-FACTEUR DE LIBERATION DE CORTICOTROPINE (CRF) ET PROTEINE DE LIAISON DE CRF (CRFBP)	64
VIII-1/ Définition et rôle physiologique.....	64

VIII-2/ Méthode de dosage.....	64
VIII-3/ Apport dans la prédiction de la pré-éclampsie.....	64
IX- LEPTINE.....	65
IX-1/ Définition et rôle physiologique.....	65
IX-2/ Méthode de dosage	66
IX-3/ Apport dans la prédiction de la pré-éclampsie.....	66
X- INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-1 (IGF-1) ET IGF-1 BINDING PROTEIN (IGFBP-1)	67
X-1/ Définition et rôle physiologique.....	67
X-2/ Méthode de dosage.....	67
X-3/ Apport dans la prédiction de la pré-éclampsie.....	68
XI- HOMOCYSTEINE	69
XI-1/ Définition et rôle physiologique.....	69
XI-2/ Méthode de dosage	70
XI-3/ Apport dans la prédiction de la pré-éclampsie.....	71
XII-DIMETHYLARGININE ASYMETRIQUE (ADMA).....	72
XII-1/ Définition et rôle physiologique.....	72
XII-2/ Méthode de dosage.....	72
XII-3/ Apport dans la prédiction de la pré-éclampsie	73
XIII-ÉRYTHROBLASTES FŒTAUX SÉRIFIQUES ET L'ADN FŒTAL LIBRE.....	74
XIII-1/ Définition et rôle physiologique	74
XIII-2/ Méthode de dosage	74
XIII-3/ Apport dans la prédiction de la PE.....	75

XIV- COMBINAISON DE MARQUEURS BIOCHIMIQUES AU DOPPLER DE L'ARTERE UTERINE	76
CONCLUSION	82
BIBLIOGRAPHIE.....	84

INTRODUCTION :

La pré-éclampsie, généralement définie par une pression artérielle supérieure à 140mmHg/90mmHg et une protéinurie supérieure à 300 mg/24h à ou après 20 semaines d'aménorrhée, est une complication redoutable de la grossesse, grevée d'une lourde morbidité et mortalité materno-fœtale. Elle complique 2 à 8% des grossesses. En Amérique latine et dans les Caraïbes, les troubles hypertensifs sont responsables de près de 26% des décès maternels, alors qu'en Afrique et en Asie, ils contribuent à 9% des décès. Bien que la mortalité maternelle soit beaucoup plus faible dans les pays à revenu élevé que dans les pays en voie de développement, 16% des décès maternels peuvent être affectés à des troubles hypertensifs [1,2]. D'autre part, l'incidence de la pré-éclampsie a augmenté aux USA [3, 4]. Ce chiffre pourrait être lié à une augmentation de la prévalence des troubles prédisposants, tels que l'hypertension chronique, le diabète et l'obésité [3]. Certains groupes ethniques (femmes Afro-américaines et philippines [5,6]) et le statut socioéconomique faible sont associés à un risque accru [7].

En outre, la pré-éclampsie sévère est une cause majeure de morbidité maternelle (accident vasculaire cérébral et rupture du foie) et de conséquences périnatales défavorables, comme la prématurité et le retard de croissance intra-utérin [2]. Bien que les crises généralisées d'éclampsie compliquent 10 000 cas de naissances en Europe [2,3], l'éclampsie est 10 à 30 fois plus fréquente dans les pays en développement que dans les pays à revenu élevé [8]. L'identification des femmes à haut risque de développer la pré-éclampsie permettrait d'améliorer leur suivi et de les soumettre à des essais randomisés pour évaluer un traitement prophylactique.

Traditionnellement, la prédiction de la pré-éclampsie est basée sur l'évaluation des facteurs de risque, l'examen de l'hypertension artérielle, la recherche de protéinurie et d'œdème. Plus récemment, différents tests ont été proposés pour évaluer le risque de développer une pré-éclampsie. Au début, la recherche s'était portée sur des marqueurs non biochimiques, alors que dans le milieu des années quatre-vingt-dix, elle s'est plutôt intéressée à des marqueurs biochimiques.

Actuellement, de nouvelles méthodes utilisant des combinaisons des deux types de marqueurs pour identifier le risque de pré-éclampsie sont encore en cours d'essais et d'évaluation [9].

Ce travail sera scindé en deux parties :

- La première traitera des données de la littérature concernant la pré-éclampsie
- La deuxième partie sera consacrée à l'apport des marqueurs biochimiques prédictifs de la pré-éclampsie.

*Données de la littérature
sur la pré-éclampsie*

I- DEFINITIONS: [10,11,12,13,14]

A-La pré-éclampsie:

Elle est définie par l'association :

- D'une HTA apparaissant à partir de la 20^{ème} semaine d'aménorrhée (SA), avec une Pression artérielle systolique (PAS) > 140mmHg et/ou pression artérielle diastolique (PAD) > 90mmHg à 2 reprises et à intervalle réduit à 20 minutes uniquement selon le consensus national de prise en charge de la pré éclampsie et de l'éclampsie réalisé en 2002.
- D'une protéinurie > 300mg/24h, ou > 2croix aux bandelettes réactives. C'est une protéinurie de type glomérulaire faite surtout d'albumine. Cependant elle peut manquer initialement dans certains cas.
- D'œdèmes : présents dans 80% des grossesses normales, ils ne font plus partie de la définition pathologique. Toutefois, certains de leurs caractères constituent un signe d'alarme.

La pré-éclampsie peut être également suspectée devant une HTA associée à l'un ou l'autre des signes suivants :

- Des œdèmes généralisés touchant les membres inférieurs, le visage avec effacement des traits donnant l'aspect d'un faciès lunaire, les mains, et surtout quand ils apparaissent ou s'aggravent rapidement avec prise de poids brutale.
- Une uricémie > 350μmol/l ou 59 mg/l
- Des ASAT augmentées
- Des plaquettes < 150.000/mm³
- Un retard de croissance intra-utérin.

B- La pré-éclampsie sévère :

L'HTA est majeure, menaçante et insensible au traitement antihypertenseur. Elle est $> 160\text{mmHg}$ pour la systolique, et/ ou 110mmHg pour la diastolique.

Cependant, l'HTA peut être modérée et la sévérité peut être retenue sur des critères cliniques et /ou biologiques.

La pré-éclampsie sévère est marquée également par une protéinurie massive supérieure ou égale à $5\text{g}/24\text{h}$ ou 3 croix aux bandelettes réactives.

Les œdèmes sont diffus avec prise de poids rapide et les patientes sont céphalalgiques et photo phobiques.

C'est dans tel cas qu'un HELLP syndrome vient compléter le tableau, ce qui crée une menace majeure.

II- CLASSIFICATIONS [2, 4, 14,15] :

A-HTA gravidiques :

Les patientes présentant une HTA au cours de leurs grossesses sont divisées en plusieurs groupes, selon le Collège Américain Des Gynéco-Obstétriciens (ACOG) :

1- La pré-éclampsie :

C'est une HTA spécifique de la grossesse, elle survient habituellement après la 20^{ème} SA, sans antécédants d'HTA. Elle est caractérisée par l'élévation de la tension artérielle associée à une protéinurie.

Celle-ci peut manquer initialement. Dans ce cas la pré-éclampsie est fortement suspectée lorsque l'HTA est accompagnée de céphalées, de troubles visuels et d'un bilan biologique anormal notamment une élévation des enzymes hépatiques et une thrombopénie [16].

2-L'hypertension artérielle chronique :

C'est une HTA pré existante à la grossesse et parfois méconnue. Il faut alors l'évoquer si l'HTA apparaît avant la 20^{ème} SA ou se prolonge 12 semaines après l'accouchement, ou si elle a été diagnostiquée pour la 1^{ère} fois au cours de la grossesse et qui ne régresse pas en post partum. Elle touche souvent les multipares.

3- La pré-éclampsie surajoutée à l'HTA chronique :

La pré-éclampsie peut survenir chez les femmes connues hypertendues. Ainsi le pronostic materno-fœtal est beaucoup plus mauvais qu'une HTA chronique ou une pré-éclampsie isolée.

4-HTA gestationnelle :

On parle d'HTA transitoire si la protéinurie est absente lors de la grossesse et que la TA apparaît et disparaît à chaque grossesse.

Les femmes chez qui l'HTA a été diagnostiquée pour la première fois après la moitié de la grossesse, sans protéinurie, sont classées comme ayant une HTA gestationnelle. Ce terme non spécifique inclut également les grossesses avec pré-éclampsie qui n'ont pas fait apparaître la protéinurie. La différenciation finale avec les femmes qui n'ont pas fait de PE n'est faite qu'en post partum [20].

III- EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE [10,11,12,17,18]:

5 à 10% des femmes enceintes présentent une HTA, dont 3 à 4% sont des pré-éclampsiques.

L'incidence de la PE reste variable en raison des différences ethniques, géographiques, et socio économiques des populations étudiées, la multiplicité des définitions et la fréquence des erreurs de diagnostic. Cependant, elle est nettement plus élevée dans les pays en voie de développement.

Elle touche 3 à 8% des nullipares et 1 à 4% des multipares suivant les pays.

Au Maroc, elle touche 10 à 15% des primipares et 3 à 5% des multipares et la pré-éclampsie sévère représente 10% des HTAG.

La PE est assortie d'une mortalité maternelle variable selon les pays, entre 0.1 et 5 pour 1000 cas voir plus. Elle constitue la première cause de mortalité maternelle en France et la seconde cause au Royaume Uni. Cette mortalité est largement rencontrée chez les patientes ayant un HELLP syndrome.

VI-FACTEURS DE RISQUES DE LA PRE ECLAMPSIE [14,17,19,20] :

Certains facteurs de risque (FDR) sont classiquement reconnus:

*FDR génétiques :

Les ATCD de PE chez la mère ou la sœur font augmenter l'incidence de la pré-éclampsie d'un facteur de 3 à 5.

*FDR immunologiques:

-Le fœtus représente l'équivalent d'une greffe semi-allogénique, dont sa survie requiert un état de tolérance immunitaire maternelle.

L'augmentation des antigènes des leucocytes humains-DR solubles (sHLA-DR) dans le sang maternel a été interprétée comme étant une réaction immunitaire de la mère contre la circulation des cellules fœtales qui expriment les antigènes paternels, mais pourrait également représenter les molécules sHLA-DR issues du fœtus. De ce fait, les primipares ont un risque 3 fois plus élevé de développer une PE par rapport aux femmes dont les grossesses antérieures ont évolué au delà du 5^{ème} mois.

-Une brève période d'exposition préalable au sperme du père.

-L'insémination à partir d'un donneur.

*FDR environnementaux:

La vie en altitude, le stress physique et psychologique.

*FDR maternels:

Les pathologies auto-immunes, l'HTA, les néphropathies chroniques, l'insulino-résistance, les thrombophilies, les ATCD de dysgravidie et l'âge maternel avancé.

*FDR liés à la grossesse:

L'intervalle long entre 2 grossesses, les grossesses multiples, les anomalies chromosomiques du fœtus, l'anasarque fœtale et l'infection urinaire.

V-PHYSIOPATHOLOGIE DE LA PE [10,11,13,14,17,21,22] :

La PE reste une maladie où le primum movens est une anomalie de la placentation et de l'invasion trophoblastique. Considérée comme la maladie des hypothèses, elle apparaît aujourd'hui comme étant la conséquence d'une décompensation de la réponse inflammatoire.

A- RAPPEL PHYSIOLOGIQUE :

Au cours des deux premiers trimestres d'une grossesse normale, il se produit une migration du trophoblaste en direction des artères spiralées entraînant ainsi de profonds remaniements, permettant leur transformation en lac vasculaire flaccide, qui assure une vascularisation placentaire et fœtale [23] (**figure 1**).

En effet, au cours du 1^{er} trimestre, cette migration endovasculaire affecte la quasi-totalité des artères spiralées présentes dans l'épaisseur de la caduque, vers la 15^{ème} SA. Une deuxième vague de migration affecte les segments myométriaux de ces artères ce qui est indispensable à l'établissement d'une circulation materno-foetale convenable.

Ces remaniements sont caractérisés par un œdème et une disparition de l'endothélium avec destruction de la tunique musculaire et des lames élastiques internes qui sont remplacés par du matériel fibreux et fibroïne.

Ainsi, ces artères échappent aux mécanismes de contrôle neuro-vasculaire et aux médiateurs du tonus vasculaire (PG, endothelline), on assiste alors à une transformation des artères spiralées en chenaux dont le diamètre est multiplié par 4 à 6, qui n'ont plus une fonction résistive mais seulement conductrice. Cette transformation des artères spiralées est manifestement une condition indispensable à une irrigation suffisante du placenta et du fœtus.

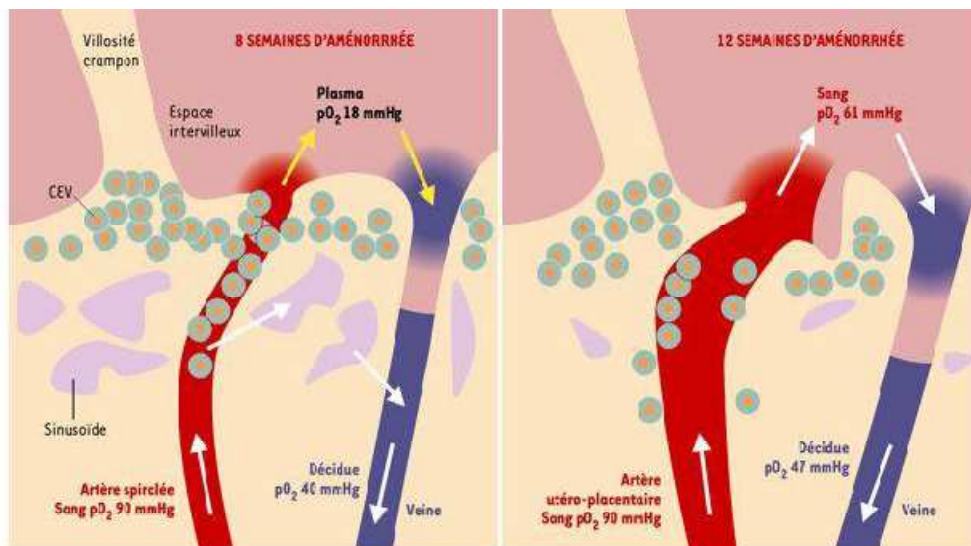


Figure 1. Circulation inter villose au premier trimestre. [24]

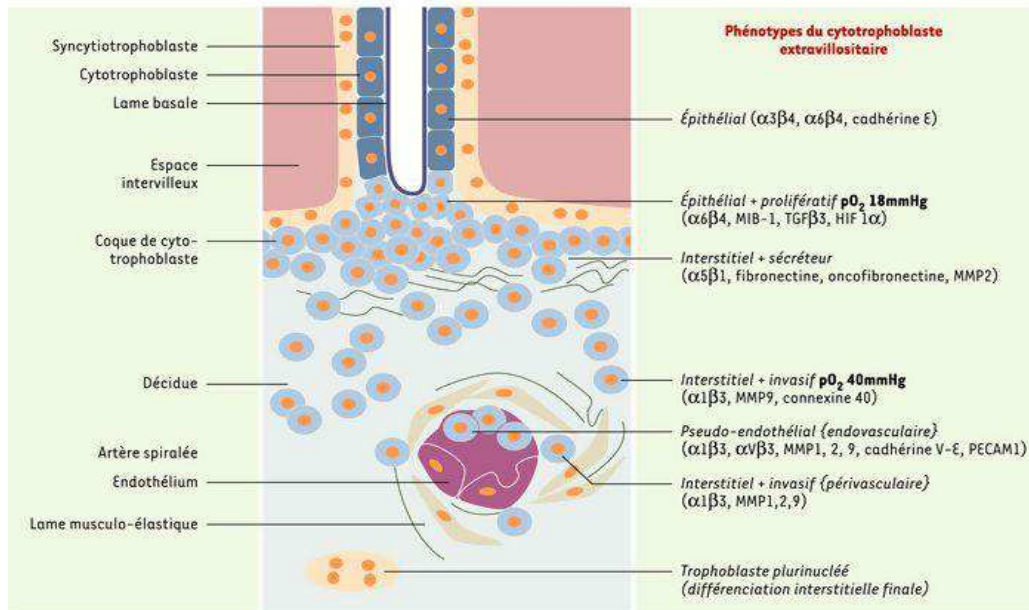


Figure 2. Invasion trophoblastique (8^{ème} semaine d'aménorrhée) [24]

B-PHYSIOPATHOLOGIE :

La pré-éclampsie est une pathologie spécifique de la grossesse et n'a été décrite que chez l'homme, hors conditions expérimentales. Elle se déclare au cours du 2^{ème} ou 3^{ème} trimestre de la grossesse à partir de la 20^{ème} SA. Des syndromes pré-éclamptiques ont été décrits plus précocement en cas de grossesse molaire, ou lors de grossesses abdominales.

Les mécanismes qui président à son installation sont mal connus car la physiopathologie est multifactorielle et complexe. Plusieurs théories ont été élaborées et toutes contribuent, directement ou indirectement, à des défauts de fonctionnement placentaires et des échanges materno-placentaires.

B-1/Théorie vasculaire :

La placentation humaine consiste en un processus d'invasion de la partie superficielle de l'utérus (endomètre devenu décidue). Au cours d'une deuxième

phase d'invasion trophoblastique ayant lieu vers la 14^{ème} SA, le cytotrophoblaste extravilleux envahit les artères spiralées de l'utérus (branches intra-parenchymateuses des artères utérines). Dans des conditions normales, cette invasion cytotrophoblastique engendre des modifications vasculaires visant à favoriser les échanges materno-placentaires [25].

Au cours de ce processus, on assiste notamment à une disparition de la couche musculaire lisse de la media des artères spiralées ayant pour conséquence une vasodilatation passive. La diminution simultanée de la sensibilité aux agents vasoconstricteurs concourt également à la vasodilatation passive. L'abaissement des résistances vasculaires au niveau de l'interface materno-placentaire aboutit à l'augmentation du débit utéro-placentaire nécessaire au développement fœtal. Les modifications vasculaires engendrées lors de la deuxième phase d'invasion trophoblastique induisent une augmentation de la sécrétion locale et systémique de VEGF (*vascular endothelial growth factor*) favorisant la prolifération vasculaire.

La pré-éclampsie provient d'un défaut d'invasion trophoblastique lors de cette deuxième phase, ne conduisant pas au remaniement nécessaire de la couche musculaire lisse des vaisseaux spiralés. Les branches des artères utérines sont alors de petit diamètre et conservent un potentiel vasoconstricteur important contribuant à l'hypoxie du placenta et à l'augmentation des résistances vasculaires. Les différentes théories élaborées aident à la compréhension des réactions conduisant à l'hypoxie placentaire et à ses conséquences maternelles mais aucune n'explique à elle seule les raisons du défaut d'invasion placentaire[32].

B-2/Théorie endothéliale :

Les modifications vasculaires liées à l'invasion trophoblastique concernent également l'endothélium des vaisseaux utero-placentaires. Dans un processus d'invasion normal, un équilibre est établi dans la voie du métabolisme de l'acide arachidonique entre la production endothéliale d'agents vasodilatateurs antiagrégants plaquettaires (prostacycline) et la production d'agents vasoconstricteurs proagrégants (thromboxane A2). Cet équilibre ne se met pas en place lorsque la phase d'invasion trophoblastique est défailante. On assiste alors à une surproduction locale de thromboxane A2 et à un défaut de libération de NO (monoxyde d'azote vasodilatateur). Il en résulte des microthromboses locales et une absence de vasodilatation concourant au défaut de perfusion placentaire entraînant des lésions locales ischémiques et inflammatoires. Ces processus prothrombotiques locaux sont également favorisés par l'activation systémique de la coagulation au cours de la grossesse d'une part et à la suractivation de l'inhibiteur plasminogène 1 d'autre part chez les femmes pré-éclamptiques [27].

La participation des phénomènes prothrombotiques permet de comprendre pourquoi les thrombophilies maternelles favorisent la survenue des pré-éclampsies en majorant les lésions ischémiques. Ces mécanismes physiopathologiques sont la cible des traitements préventifs utilisés chez les femmes à risque comme les antiagrégants plaquettaires ou les traitements anticoagulants [28].

Parallèlement l'absence de modifications endothéliales et vasculaires se traduit par une augmentation systémique de la sensibilité à la noradrénaline et à l'angiotensine.

La présence d'auto-anticorps stimulant les récepteurs à l'angiotensine I a même été rapportée comme favorisant la pré-éclampsie. Cet accroissement de la sensibilité aux substances vasopressives s'étend secondairement aux vaisseaux systémiques des femmes pré-éclamptiques et pourrait expliquer la survenue tardive (à partir de 20 SA) des symptômes.

B-3/Théorie des facteurs de croissance :

La croissance trophoblastique dépend très largement de l'angiogénèse. Elle est initiée et contrôlée par des facteurs de croissance parmi lesquels VEGF et PlGF (*placental growth factor*) qui occupent une place importante. Durant la grossesse normale, ces facteurs augmentent localement au niveau placentaire et dans la circulation systémique maternelle. Ils stimulent la croissance placentaire et jouent un rôle de vasodilatation dans la circulation systémique en se liant à un récepteur membranaire Flt-1 (fms-like tyrosine kinase 1). Il existe une forme soluble de ce récepteur, sFlt-1, qui se lie aux facteurs angiogéniques sans exercer leur effet (rôle inhibiteur de la croissance vasculaire). Normalement sFlt-1 est présent pendant la grossesse et diminue dans les derniers mois afin de ralentir de façon physiologique la croissance placentaire. Maynard *et al.* ont montré que l'augmentation de sFlt 1 en cas de pré-éclampsie, induisait une diminution des concentrations libres de VEGF et PlGF. Cette diminution de VEGF et PlGF libre pourrait être à l'origine des dysfonctions endothéliales observées en cours de pré-éclampsie [17].

Plus récemment, le rôle de l'endogline soluble (sEng ou CD105 pour sa forme membranaire, récepteur de TGF α -1 et TGF α -3) a été évoqué dans la physiopathologie de la dysfonction endothéliale pré-éclamptique. Le sEng est sécrété par le placenta en quantité anormalement élevée dans la circulation maternelle de femmes développant secondairement des pré-éclampsies ce qui

potentialiserait l'action de sFlt-1 au niveau placentaire et pourrait induire des anomalies systémiques comme les HELLP syndromes en majorant la perméabilité vasculaire [29].

Ces marqueurs ouvrent des perspectives intéressantes dans le dépistage précoce des pré-éclampsies.

B-4/Théorie du stress oxydatif :

La pré-éclampsie est également liée à un stress oxydatif, en lien avec un déséquilibre entre molécules pro-oxydantes et anti-oxydantes.

Les molécules pro-oxydantes provoquent des lésions endothéliales à l'origine de radicaux libres toxiques (augmentation de la peroxydation des lipides, diminution de la synthèse de prostacycline et de la synthèse endothéliale de NO entraînant une diminution de la vasodilatation endothéliale et donc une diminution de la perméabilité endothéliale).

Un déficit d'apport en vitamines anti-oxydantes (vitamine C et vitamine E) serait associé à un accroissement des risques de pré-éclampsie alors que la supplémentation en vitamines C et E diminuerait l'incidence de la maladie chez des sujets à risque accru. Néanmoins, il n'y a pas encore d'argument solide pour prouver l'efficacité de ce type de traitements préventifs [30, 31].

B-5/Théorie immunitaire :

La grossesse correspond à un état de semi-allogreffe puisque les cellules fœto-placentaires expriment des antigènes dont la moitié est d'origine paternelle.

La réponse immunitaire maternelle est néanmoins limitée pour éviter le rejet. Cette immunosuppression maternelle est complexe et mal connue. Elle repose principalement sur l'inhibition des lymphocytes NK (*natural killer*) maternels.

Cette inhibition est favorisée par deux mécanismes principaux : un mécanisme actif qui repose sur l'expression placentaire des antigènes HLA G qui inhibe les

lymphocytes NK et un mécanisme passif reposant sur la non-expression trophoblastique des antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité.

De nombreux arguments épidémiologiques illustrent l'importance de la réponse immunitaire qui serait plus fréquemment inadaptée et source de lésions inflammatoires dans certaines situations. Ainsi la pré-éclampsie est environ trois fois plus fréquente chez les nullipares ou en cas de première grossesse avec un nouveau conjoint chez la multipare. Le risque est également significativement augmenté dans les situations où le contact antigénique précédant la grossesse est inexistant ou limité (grossesse avec sperme de donneur, utilisation prolongée du préservatif ...) [32].

B-6/Théorie inflammatoire :

Des anomalies de la placentation sont indiscutablement à l'origine de la maladie. Des débris placentaires apoptotiques ou nécrotiques semblent constituer le stimulus principal d'une réaction inflammatoire maternelle généralisée exagérée ou inadaptée. Cette réponse inflammatoire biologique se traduit par l'élévation sanguine de nombreuses molécules dans la pré-éclampsie : cytokines (TNF α , IL6) [40], radicaux oxygène et dérivés des acides gras éicosanoïdes (thromboxane A2 notamment) majorant l'ischémie placentaire. La pré-éclampsie est également associée à un allongement de la durée de vie des polynucléaires neutrophiles contribuant à l'auto-entretien de cette réponse inflammatoire [33].

VI-FACTEURS ETIOLOGIQUES DE L'INSUFFISANCE PLACENTAIRE ET DU DEFAUT DE PLACENTATION [27,34,35,36,25] :

Le défaut d'invasion trophoblastique qui est à la base du développement de la PE pourrait être expliqué par plusieurs phénomènes :

❖ **Hypothèse mécanique :**

L'ischémie placentaire résulterait de la compression mécanique de l'aorte et/ou des artères utérines par l'utérus. Le rôle favorisant bien connu de la gémellité et de l'hydramnios serait ainsi facilement expliqué.

❖ **Pathologie vasculaire pré existante :**

Les lésions vasculaires préalables à la grossesse, probablement ubiquitaires constituent un obstacle majeur à une placentation normale.

❖ **Pathologie thrombophilique pré existante :**

Elle est très fréquente chez les femmes jeunes atteintes de PE précoce et sévère, représentée par un déficit en protéine C ou S, une résistance à la protéine C activée, la mutation du facteur II et de MTHFR (méthylènetétrahydrofolate réductase).

❖ **Facteurs génétiques :**

La fréquence de la PE chez les filles de mère atteinte est multipliée par 4. Le caractère familial est bien connu mais aucun gène n'est isolé jusqu'à présent.

❖ **Le système HLA :**

Une grande fréquence de la pré-éclampsie a été remarquée chez les femmes présentant un HLA DR4, or cet antigène est assez souvent corrélé à un risque accru de maladie auto-immune.

❖ **Autres causes d'ischémie placentaire :**

Elles sont représentées par les grossesses molaires ou abdominales

Les conséquences de l'ischémie placentaire :

La réduction de la perfusion placentaire consécutive d'une implantation défectueuse suivie d'une maladie maternelle systémique avec réduction de la perfusion de tous les organes ainsi que le risque potentiel d'une défaillance multiviscérale, sont le résultat d'une cascade d'anomalie qui témoignent d'une altération endothéliale ainsi on assiste :

- à une augmentation de la sensibilité aux hormones passives manifestée entre autre par la perte de l'état réfractaire à l'angiotensine, qui caractérise la grossesse normale.
- à une activation de l'hémostase avec activation plaquettaire précoce pouvant stimuler la coagulation et la fibrinolyse.
- à la production des prostacyclines peu ou non stimulées et celle des thromboxanes qui reste la même, faisant pencher la balance vers l'effet vasoconstricteur et péricoaquant.

Par ailleurs, la diminution des prostacyclines réduit la sécrétion de la rénine par le rein. Elle est même responsable d'une diminution de la sécrétion d'aldostérone, dont le déficit participe dans l'hypovolémie qui majore l'ischémie placentaire, créant ainsi un véritable cercle vicieux.

- à la diminution de la réponse vasculaire au NO ou de son taux circulant faisant augmenter le tonus vasculaire.
- à la libération de cellules trophoblastiques nécrosées par un placenta ischémique et inflammatoire qui est à l'origine des ruptures endothéliales majorées encore par l'activation des monocytes (et des PN via $TNF\alpha$) déclenchant la cascade classique de vasoconstriction et activation de l'hémostase.

Cette altération endothéliale s'auto entretient et se généralise avec l'évolution de la grossesse. Ceci explique l'atteinte potentielle de tous les organes maternels (rein, poumons, foie, SNC, coagulation), et est responsable de manifestations viscérales de la PE.

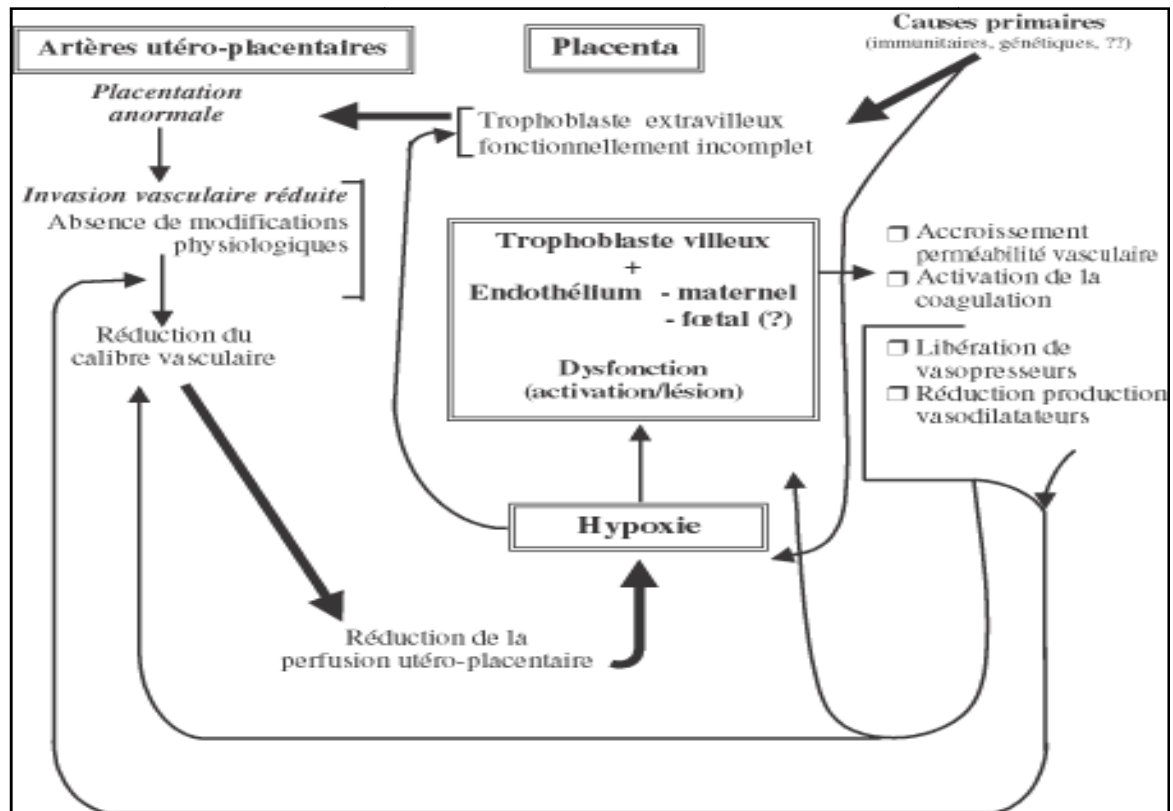


Figure 3 : Cercle vicieux de la pré-éclampsie. [10]

VII-DIAGNOSTIC POSITIF : [11,13,14,17,21]

A-CLINIQUE :

A-1/L'état maternel :

❖ **hypertension artérielle :**

La mesure de la TA est délicate chez la femme enceinte du fait de sa labilité. Elle doit être prise de manière itérative avec les conditions suivantes :

- la patiente doit être aussi détendue que possible, après quelques minutes de mise au calme, et de conservation à distance de tout examen gynécologique.
- la prise de la TA doit être faite en position assise.
- le brassard doit être adapté au morphotype de la patiente, avec prise de la tension artérielle au niveau des deux bras.

La TA est classiquement supérieure ou égale à 160mmHg pour la systolique, et/ou 110mmHg pour la diastolique, au moins à 2 mesures séparées d'un intervalle de 4 heures (ou 20 minutes).

Une TAD supérieure ou égale à 120 mmHg, ne serait ce qu'une seule fois, permet de classer la pré-éclampsie comme sévère.

Une TA entre 140 et 159 mmHg pour la systolique, et /ou 90 à 109mmHg pour la diastolique n'élimine pas le diagnostic de sévérité puisqu'il y a d'autres critères de gravité à rechercher.

❖ **La protéinurie aux bandelettes réactives :**

Elle est supérieure ou égale à 300 mg /24h.

❖ **Œdèmes :**

Quand ils sont présents, les œdèmes sont mous, blancs, diffus, et prennent le godet.

Ils dépassent les zones déclives pour arriver au visage donnant l'aspect d'un faciès lunaire.

La pré-éclampsie se caractérise surtout par leur apparition brutale et la prise de poids rapide.

❖ **Signes neurologiques :**

* céphalées :

Elles sont violentes en casque ou frontales, pulsatiles, persistantes et invalidantes, avec adynamie, somnolence et vertiges.

* hyper-réflexe ostéo-tendineux:

Les réflexes sont vifs poly cinétiques, diffus aux deux membres avec même une irritation pyramidale.

❖ **Les signes visuels :**

Ils sont faits de phosphènes, de sensation de mouches volantes, de diminution de l'acuité visuelle ou d'amaurose, secondaire essentiellement au vasospasme cérébral. En principe l'atteinte oculaire est proportionnelle à l'élévation de la tension artérielle et la sévérité de la pré-éclampsie.

❖ **Les signes digestifs :**

Sont représentés par :

- nausées, vomissements
- douleur épigastrique en barre (signe de chauffier) précédant dans la majorité des cas le HELLP syndrome et dans 20% des cas les crises convulsives.

❖ **L'oligurie :**

C'est un signe de gravité quand elle est < 20 ml/h.

❖ **Signes hémorragiques :**

- Purpura pétéchial
- épistaxis

- gingivorragies
- hémorragie conjonctivale

C'est le stade de la CIVD clinique.

A-2-L'état fœtal :

A l'interrogatoire, on recherche la notion de diminution des mouvements actifs fœtaux (MAF) et de la hauteur utérine.

L'examen obstétrical recherche un éventuel oligoamnios ou un retard de croissance intra utérin.

B-PARACLINIQUE :

Le bilan initial para clinique a pour but de confronter le diagnostic d'HTA et de constituer un élément de référence pour la surveillance ultérieure.

B-1/BIOLOGIE :

❖ BILAN MATERNEL :

• **Créatininémie :**

Quand elle est supérieure ou égale à 8mg/l, elle reflète une diminution de la filtration glomérulaire due à l'atteinte rénale en rapport avec la pré-éclampsie.

• **Uricémie :**

Elle varie normalement entre 30 et 40 mg/l au cours de la grossesse. Quand elle dépasse 60mg/l ou si elle augmente rapidement, c'est un signe d'alarme. Au delà de 80mg/l, elle doit faire craindre la survenue de complications maternelles et fœtales (hématome rétroplacentaire (HRP), retard de croissance intra utérin (RCIU)). Cette hyperuricémie est liée à une atteinte tubulaire rénale.

Elle constitue également un marqueur biologique de l'hypovolémie.

- **Glycémie à jeun :**

Les troubles glycémiques doivent être recherchés systématiquement, puisque l'association diabète-HTA augmente le risque vasculaire.

- **Numération formule sanguine :**

- Hématocrite :

Il est classiquement augmenté, témoignant d'une hémococoncentration et donc d'une hypovolémie. Il précède de 4 semaines en moyenne la survenue de RCIU.

Par ailleurs, cette élévation peut être marquée par une anémie d'autres causes.

- Anémie hémolytique objectivée par :

- une diminution de l'hémoglobine
- une augmentation de la bilirubine
- une diminution de l'haptoglobine
- une augmentation de LDH et des schizocytes.

- Thrombopénie :

Elle est inférieure à $150.000/\text{mm}^3$, et c'est un signe de sévérité lorsqu'elle diminue au dessous de $100.000/\text{mm}^3$. La thrombopénie peut s'inscrire dans le cadre du HELLP syndrome ou d'une CIVD [14].

- **Bilan de crase :**

Il permet de rechercher l'existence d'une éventuelle CIVD par ses différents marqueurs TP, TCA, fibrinogène, D dimères, plaquettes, facteur de coagulation.

- **Cytolyse hépatique :**

Les transaminases hépatiques sont élevées par rapport à la normale et sont supérieures à 3 fois la normale, à cause de la cytolysé hépatique mais aussi en cas d'une hypoperfusion tissulaire périphérique avec lyse des hématies ou des

lésions du muscle strié squelettique, ce qui reflète la sévérité de la pré-éclampsie.

- **Protéinurie de 24h :**

Elle est supérieure à 300mg/24h. Elle constitue un signe de sévérité de la pré-éclampsie lorsqu'elle est supérieure à 350mg/24h.

- **ECBU :**

Pour éliminer une infection urinaire pouvant exagérer la protéinurie.

- **BILAN D'AUTO-IMMUNITE :**

Peut être demandé en présence d'antécédents évocateurs.

- **Le HELLP syndrome :**

Il est constitué par la triade : anémie hémolytique, thrombopénie et d'une cytolysé hépatique.

Il s'agit d'un syndrome biologique qui a été décrit pour la première fois par Weinstein en 1982. Il s'agit d'une atteinte hépatique compliquant la pré-éclampsie sévère dans 25% des cas, dont 30% des cas il apparaît dans les 6 jours du postpartum, et dans 10 à 20% des cas sans aucun signe de pré éclampsie [37]. Les données physiopathologiques du HELLP syndrome sont pauvres, cependant, il s'agit d'une microangiopathie due à des lésions endothéliales diffuses dont l'origine est multifactorielle.

Selon le degré de la thrombopénie, le HELLP syndrome peut être classé en 3 catégories [11] :

Classe1 : taux de plaquettes $< 50.000/\text{mm}^3$.

Classe2 : taux de plaquette entre 50.000 et $100.000/\text{mm}^3$.

Classe3 : taux de plaquettes $> 100.000/\text{mm}^3$.

Quoique que la définition du HELLP syndrome soit biologique, il peut être suspecté cliniquement devant la présence de douleur épigastrique en barre, ou de l'hypochondre droit (70 à 90%), de nausées et de vomissements dans 50%, d'HTA sévère dans 50% des cas, d'œdèmes dans 60% des cas ou d'ascite importante.

❖ BILAN FŒTAL :

Le rythme cardiaque fœtal (RCF) ou l'enregistrement cardiaque fœtal doit être réalisé chez un fœtus vivant (AG>25-26 SA). C'est l'examen de choix pour diagnostiquer la souffrance fœtale.

Des anomalies mêmes modérées peuvent être les seuls signes d'une souffrance fœtale sévère précédant de peu la mort fœtale. Ainsi, cet examen reste l'élément primordial et décisionnel de l'extraction fœtale avant le terme.

L'interprétation du RCF est basée sur la recherche de :

- Signes de souffrance fœtale aiguë (SFA):
 - Augmentation relative de la fréquence de base
 - Des décélérations DIP I, II, III
- Signes de souffrance chronique (SFC):
 - Diminution des oscillations
 - Diminution des réactivités
 - Aplatissement du tracé (<50 oscillations/min)

B-2/RADIOLOGIE :

❖ **Chez la mère :**

*échographie abdominale :

Elle doit être réalisée en cas de signe d'appel à la recherche d'hématome sous capsulaire du foie (HSCF), de stéatose, ou d'ascite.

*Radiologie de poumon :

Si nécessaire (OAP suspecté) avec cache avant la maturité.

*ECG :

Il fait partie du bilan systématique d'une HTA selon l'OMS, à la recherche de retentissements d'HTA chronique, s'il est réalisé précocement, ou ceux d'une PE sévère.

* TDM OU IRM cérébrales :

A la recherche des signes d'ischémie cérébrale, d'une hémorragie méningée ou d'hématome cérébral.

❖ **Chez le fœtus :**

Ces explorations auront pour but de rechercher un RCIU ou des signes de SFC ou de SFA.

*échographie obstétricale :

Elle permet de :

- confirmer la présence ou l'absence d'activité cardiaque.
- estimer la biométrie par le diamètre bipariétal, la longueur fémorale et le périmètre abdominal.
- estimer le poids fœtal ainsi que la mesure du diamètre transversal de l'abdomen qui peut suspecter un RCIU.
- rechercher les signes de maturation.
- quantifier le liquide amniotique pour avoir une idée sur la diurèse fœtale.

- chercher l'aspect du placenta y compris l'épaisseur à la recherche des signes indirects d'HRP.

- rechercher des malformations associées. En effet une association de certaines anomalies avec la pré-éclampsie a été rapportée, en particulier la trisomie 13, la triploïdie.

*le score biophysique de MANNING :

Il permet d'évaluer le bien-être fœtal, il combine les informations obtenues à la fois de l'enregistrement du RCF et l'échographie sur une durée d'au moins 30 minutes. Par ailleurs, le score modifié est plus simple, il est limité à la quantité du liquide amniotique.

*l'échodoppler obstétrical :

Elle a pour objectif de mesurer la vitesse du flux sanguin au niveau des différents vaisseaux afin de rechercher l'hypotrophie. Ainsi le doppler s'intéresse à l'artère utérine, l'artère ombilicale et l'artère cérébrale du fœtus.

*doppler utérin :

En cas de PE, l'examen doppler consiste à rechercher :

- l'augmentation des résistances qui témoigne de l'élasticité des artères utérines.

- la persistance de l'incisure protodiastolique recherchée après 24 SA. Sa présence permet de prédire à l'avance la survenue de RCIU et également de suspecter un HRP quelques semaines avant.

*doppler ombilical :

Il permet d'évaluer le retentissement fœtal des anomalies placentaires.

Au cours de la grossesse normale, le flux diastolique de l'artère ombilicale augmente régulièrement.

Ce flux est anormalement diminué en cas de pré-éclampsie en raison des résistances élevées.

Le flux diastolique peut aller de la diminution à la disparition voir à l'inversion du flux dans les cas extrêmes, ce dernier peut être à la base d'une décision d'extraction fœtale, puisque les risques fœtaux augmentent dans la semaine qui suit son apparition.

*doppler cérébral :

L'hypoxie est responsable d'une vasodilatation au niveau des vaisseaux cérébraux et cardiaques. L'évaluation du flux diastolique au niveau cérébral est prédictive du décès fœtal, lorsque l'index cérébro-aortique est anormal.

VIII-CRITERES DIAGNOSTIQUES [10,11,12,14,38]:

Il suffit d'un seul signe de gravité maternel ou fœtal, pour classer la pré-éclampsie comme sévère.

* Les Critères maternels sont représentés par :

- La gravité des chiffres tensionnels avec une TAS > 160mmHg et ou TAD>110mmHg

- Une TAS entre 140 et 160 mmHg et/ou une TAD entre 90 et 110mmHg mais en présence d'un seul ou de plusieurs des signes suivants :

- Douleurs épigastriques, nausées, vomissements

- Céphalées persistantes, hyper-réflexivité ostéo-tendineuse, troubles visuels.

- Oligurie < 20cc/h, protéinurie > 3.05g/24h

- Créatininémie > 100µmol/l ou 11mg/l

- Hémolyse, thrombopénie < 100.000/mm³

- ASAT > 3 fois à la norme du laboratoire.

- Soit devant des complications type:

*OAP.

*HRP

IX –DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL: [10,11 ,14]

Deux affections sont particulièrement concernées :

- L'HTA essentielle ou chronique, découverte pendant la grossesse. Dans ce cas, elle est en général diagnostiquée avant la 20^{ème} SA, la protéinurie est très inhabituelle et l'uricémie n'est pas augmentée.
- L'hypertension gravidique compliquant une affection rénale pré existante : une néphropathie préalable augmente d'un facteur de 20 le risque de survenue d'une PE pendant la grossesse. Généralement la protéinurie est constante. On note une ascension de la créatinine et une hématurie microscopique. Dans ce contexte une biopsie rénale peut être nécessaire.
- Par ailleurs, certaines pathologies peuvent prêter confusion avec la pré-éclampsie sévère, et notamment en présence du HELLP syndrome, dont le pronostic et la prise en charge sont différents. D'où l'intérêt de bien analyser les données cliniques et biologiques.

X- COMPLICATIONS :

Elles peuvent révéler la maladie ou compliquer son évolution.

A- complications maternelles:

1- les complications neurologiques associées à l'éclampsie [39,40,41,42,43] :

Les examens TDM cérébraux ou la résonance magnétique mettent en évidence 3 types de lésions cérébrales qui peuvent être associées à l'éclampsie.

1-1) L'œdème cérébral :

Il représente 50% des lésions macroscopiques. Son importance est proportionnelle à la durée des convulsions. Il se présente sous forme d'hypodensités parenchymateuses souvent bilatérales et symétriques siégeant le plus souvent dans les lobes pariéto-occipitaux, ainsi que les lobes frontaux, temporaux et dans les bars internes et externes de la capsule interne.

1-2) hématomes Intra cérébraux :

Moins fréquents, ils ne présentent que 10% des lésions macroscopiques, leurs caractères péjoratifs semblent bien démontrés. 60 à 80% des décès survenant moins de 48h après le début des crises convulsives sont associés à des lésions hémorragiques macroscopiques.

Au scanner, ils apparaissent sous forme d'hyperdensités avant et après injection du produit de contraste. Ils peuvent être soit sous forme de pétéchies diffuses au niveau de la substance blanche, ou sous la forme d'hémorragie du tronc cérébral rompu dans les ventricules.

1-3) les lésions cérébrales ischémiques :

Ce sont les lésions les plus fréquentes, mais non visibles à la TDM. Elles sont fréquemment associées à un tableau de cécité. Celle-ci est transitoire, mais nécessite la réalisation d'une résonance magnétique nucléaire. La cécité corticale est rare caractérisée par l'absence de poursuite, l'abolition du clignement à la menace contrastant avec la conservation des réflexes photo moteurs. Par contre les troubles oculaires ont comme lésion sous jacente un œdème rétinien, des décollements de rétine ou un spasme artériolaire qui entraîne une ischémie choroïdienne. En principe, l'atteinte rétinienne est proportionnelle à l'élévation de la tension artérielle et à la sévérité de PE [44].

L'existence de lésions atypiques à la TDM, comme une hémorragie méningée ou une lésion ischémique systématisée justifie le recours à la RMN ou à une angiographie, afin de rechercher un autre diagnostic.

La prise en charge des accidents vasculaires ischémiques associés à l'éclampsie n'est pas différente de celles des autres étiologies.

Elles nécessitent surtout la ventilation contrôlée avec hypocapnie modérée à 33 à 35 mmHg, la sédation par l'association midazolam - fentanyl, la diminution de

la consommation cérébrale en O₂, la prévention des crises convulsives, la position demi assise et la bonne gestion des facteurs responsables de l'agression cérébrale secondaire d'origine systémique (ACSOS).

2- Les complications hépatiques : [45,46,47,48,49,50]

Trois types d'atteintes hépatiques peuvent être associés à la PE, l'éclampsie représentée par le HELLP syndrome, la stéatose hépatique gravidique et l'hématome sous capsulaire du foie.

Le foie est exposé, comme tous les organes aux processus d'ischémie et de souffrance généralisée, les lésions micro thrombotiques des capillaires sinusoïdes sont à l'origine des signes fonctionnels comme la douleur en barre (signe de chauffier) ou de l'hypochondre droit, de nausées, vomissements et des perturbations biologiques telles que l'élévation des transaminases et de la bilirubine.

2-1) le HELLP syndrome :

Il se traduit par l'élévation des transaminases à laquelle s'associent une hémolyse et une thrombopénie.

Il n'existe pas dans la littérature de consensus concernant les valeurs retenues pour la thrombopénie qui peut varier de 75000/mm³ à 150000/mm³ ainsi que les indicateurs de l'atteinte hépatique utilisés.

La définition reste biologique mais il y a des controverses sur les critères diagnostiques, dont le choix a été fait dans un souci de reproductibilité et de comparaison des différentes séries.

Les critères retenus sont ceux de SIBAI :

- hémolyse : présence de schizocytes + Bilirubine totale > 12mg/l,

Ou LDH > 600 UI/L.

- augmentation des enzymes hépatiques ou cytolyse hépatique.

ASAT (SGOT) > 70 UI/L (3 fois la normale).

- thrombopénie : taux de plaquettes < 100 000 / mm³.

Le HELLP Syndrome augmente le risque de morbi-mortalité maternelle et fœtale. L'évolution se fait spontanément vers la guérison après l'accouchement.

Les données concernant la physiopathologie du HELLP Syndrome sont pauvres. Cependant, celle-ci n'est pas forcément superposable à celle de la PE. Il s'agit d'une micro angiopathie due à des lésions endothéliales diffuses, dont l'origine est multifactorielle (ischémie placentaire, migration de micro villosités syncytiales dans la circulation, activation des PNN) [51,11].

2-2- Hématome sous capsulaire du foie (HSCF) :

L'hématome sous capsulaire du foie touche essentiellement la multipare et la primipare âgée. Il survient dans 60% des cas au 3^{ème} trimestre, mais parfois dans le post partum. Tous les acteurs s'accordent sur la difficulté du diagnostic.

Dans les formes bénignes, les lésions sont le plus souvent asymptomatiques et leur prévalence est inconnue. Dans les formes sévères, le diagnostic est rarement fait avant l'intervention. Cependant, il importe d'évoquer le diagnostic d'hématome sous capsulaire du foie avant la rupture hépatique de gravité redoutable, devant un syndrome douloureux abdominal haut chez une multipare âgée, présentant un syndrome toxémique.

- La biologie montre un HELLP syndrome

- l'échographie abdominale est l'examen de choix. Elle permet de faire le diagnostic.

- La TDM permet de préciser l'étendue et d'assurer la surveillance ultérieure.

- L'artériographie mésentérique précise la topographie de la vascularisation artérielle hépatique de manière à faciliter le geste d'hémostase.

La conduite thérapeutique d'un hématome sous capsulaire du foie est la surveillance sous réserve:

- D'avoir une réserve de dérivés sanguins à la banque de sang.
- D'avis du chirurgien viscéraliste.
- D'éviter la manipulation directe ou indirecte du foie.
- D'un monitoring hémodynamique continu.
- D'un traitement médical bien conduit avec stabilisation tensionnelle et prévention des convulsions.

Si le HSCF est non rompu, le traitement doit rester conservateur avec transfusion de plasma frais congelé décongelé. La patiente sera soumise à une surveillance rigoureuse de l'évolutivité par des échographies hépatiques répétées ou des tomodensitométries.

La rupture de l'HSCF peut nécessiter une laparotomie en urgence, le geste va consister en :

- une application du spongel et de packing
- une ligature du segment hépatique qui saigne
- un drainage chirurgical.

Cette complication est responsable d'une lourde mortalité (50% dans la série de Sibai) [52].

Dans tous les cas, l'hospitalisation en réanimation en post opératoire s'impose.

2-3- La stéatose hépatique :

C'est une complication rare même très grave de la grossesse survenant le plus souvent au cours du 3^{ème} trimestre. Les signes cliniques sont peu spécifiques, associant nausées, vomissements, pyrosis, fatigue intense et douleur épigastrique.

Sur le plan biologique, le bilan hépatique est perturbé avec augmentation des enzymes hépatiques (LDH).

L'hypoglycémie et l'effondrement des facteurs de coagulation signent les formes évoluées. Elle pose le problème du diagnostic différentiel avec le HELLP Syndrome.

Le diagnostic est affirmé par l'histologie hépatique qui met en évidence des micro- vésicules graisseuses au sein des hépatocytes (**figure 4**).

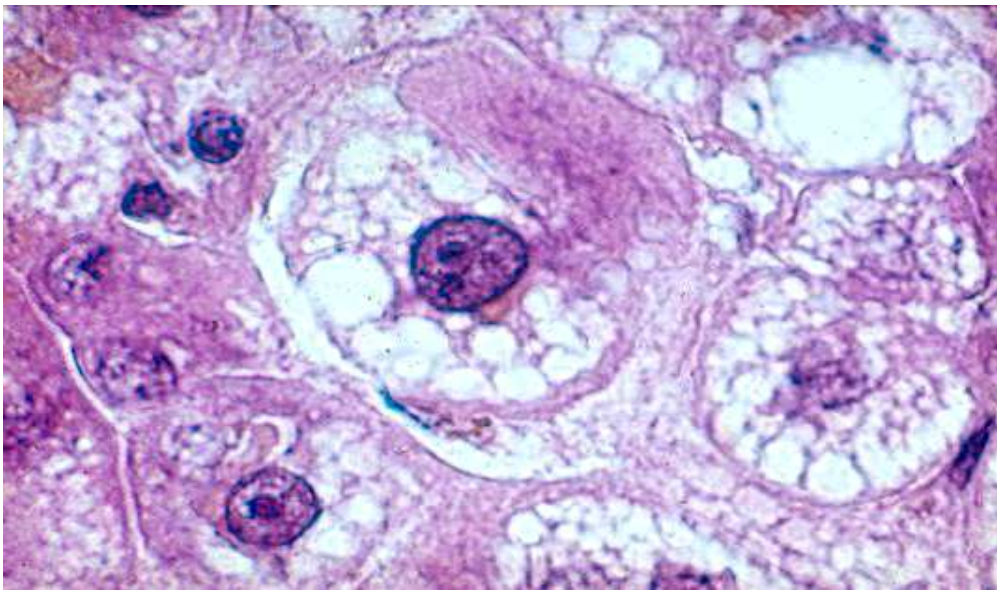


Figure 4 : *stéatose hépatique gravidique : le noyau reste au centre de l'hépatocyte et n'est pas refoulé par la stéatose micro vacuolaire [42].*

La gravité de l'association éclampsie – SHAG tient aux nombreuses défaillances viscérales associées, en particulier à l'encéphalopathie hépatique et aux troubles d'hémostase.

En post partum, les complications secondaires à la SHAG sont représentées essentiellement par :

- les hémorragies génitales

- l'insuffisance rénale aiguë
- le syndrome de rétention hydro sodée (ascite)
- l'infection
- l'hypoglycémie

La prise en charge après l'évacuation utérine n'est pas spécifique. Elle consiste en ;

- la correction des troubles hydro électrolytiques et l'apport de glucose.
- l'apport du plasma frais congelé (PFC) et de culots globulaires en fonction du bilan sanguin.
- un traitement symptomatique de l'encéphalopathie hépatique par le lactulose et le flumazénil (anexate)
- la relance de la diurèse par des diurétiques après remplissage voir hémodialyse.
- la prévention de l'infection nosocomiale par des règles d'asepsie stricte.

3-l'hématome rétro placentaire [49] :

C'est le décollement prématuré d'un placenta normalement inséré. Il complique 0,25 à 0,4 % de l'ensemble des grossesses et 3 à 5 % des PE sévères.

C'est une urgence materno-fœtale.

Le début est brutal et le plus souvent imprévisible marqué par des douleurs abdominales intenses en coup de poignard irradiant vers les lombes, le dos et les régions crurales, des métrorragies noirâtres peu abondantes et une hyperesthésie cutanée ou contracture utérine. Les battements cardiaques fœtaux (BCF) sont souvent négatifs. Le toucher vaginal trouve un col rigide et un segment inférieur eu sébile de bois. Les formes trompeuses sont loin d'être rares telles que souffrance fœtale, métrorragies isolées.

Le pronostic maternel est toujours mis en jeu vu l'état de choc qui est le plus souvent sous estimé, secondaire à l'hématome déciduale basal et accessoirement

à l'hémorragie externe. Ceci est d'autant plus grave que les troubles hémorragiques qui sont dus à la consommation importante des facteurs de coagulation au niveau de l'hématome et la libération des thromboplastines (substances pro coagulantes) dans la circulation maternelle, qui sont responsables de foyers disséminés de coagulation intra vasculaire. Dans certains cas, la situation reste quiescente jusqu'au moment de la délivrance avec une atonie utérine et des lésions des parties molles qui aggravent les pertes sanguines.

Le pronostic fœtal est également mis en jeu, le degré de la souffrance fœtale est en fonction de l'importance du décollement placentaire.

Dans 30 à 50 % des cas, le fœtus meurt et la morbidité néonatale reste élevée en rapport avec la prématurité.

4-L'insuffisance rénale [14] :

Elle complique 0,8 à 7,7 % des PES et 8% dans le HELLP Syndrome. L'insuffisance rénale est liée à la réduction de la filtration glomérulaire et du flux plasmatique rénal qui est très marqué dans la PE sévère.

Elle peut être due au volume plasmatique effondré, à la vasoconstriction artérielle et aux lésions endothéliales. Elle se voit essentiellement en cas d'éclampsie, d'HRP, de HELLP Syndrome mais également en dehors de ces complications.

Le diagnostic de l'IRA est retenu sur des :

- Critères cliniques :
 - oligurie : diurèse < 400 CC /24h
 - anurie : diurèse < 100 CC /24h.
- critères biologiques :
 - urée sanguine > 1 g / l

- clairance de la créatinine < 90 ml / mn.

Cette complication est associée à une mortalité périnatale dans 15 à 38 % des cas.

5-L'œdème aigu du poumon (OAP) [38] :

C'est une urgence médicale. Son incidence est de 2.9 % dans la pré-éclampsie contre 6 % dans le HELLP Syndrome. Il est souvent associée à d'autres lésions : une CIVD dans 49 % des cas, un sepsis dans 46 % des cas, un OAP dans 32 % des cas ou une insuffisance rénale. La mortalité est estimée à 10 %.

Il s'observe généralement chez les femmes les plus âgées, les multipares, en cas de grossesses multiples ou de pré éclampsie sévère surajoutée et au cours du post partum où la redistribution des compartiments liquidiens de l'organisme est un facteur favorisant.

Il est lié à une défaillance ventriculaire gauche souvent expliquée par une surcharge intra vasculaire importante surtout en cas de remplissage intempestif associé à un traitement anti HTA interférant avec l'inotropisme cardiaque ou à une accélération de la perméabilité des capillaires pulmonaires associée à une réduction majeure de la pression oncotique.

Le diagnostic est retenu devant une dyspnée, des râles crépitants pulmonaires, ou un syndrome alvéolo -interstitiel à la radiologie du poumon.

6-Les troubles de coagulation [53] :

Au cours de la grossesse, il existe un état d'hyper coagulabilité liée à l'inhibition de la fibrinolyse et à l'activation du système de coagulation. Cet état s'intensifie progressivement jusqu'à l'accouchement.

Les troubles d'hémostase retrouvés au cours de la pré-éclampsie et l'éclampsie sont représentés essentiellement par la thrombopénie due à la consommation et /ou la destruction par processus micro angiopathique de la grossesse.

La décompensation de cet état se voit quand il y a un dépassement des inhibiteurs physiologiques de la coagulation ou par leur défaut dans le cadre d'une thrombophilie. Ceci est appelé la coagulation intra vasculaire disséminée chronique, qui se voit la cause et la conséquence d'infarctissement, de nécrose et d'hémorragie au niveau des différents organes. Elle se manifeste cliniquement par des signes de micro thrombocytose (cytolyse, Sd HELLP, RCIU ...) et biologiquement par l'élévation du taux des D-dimères et des PDF.

7-Le syndrome de Mendelson (inhalation) [54] :

C'est une complication rare mais grave de l'éclampsie, faisant suite à une inhalation du liquide gastrique.

L'inhalation survient au cours des convulsions dans la majorité des cas ou lors de l'intubation. Sa prévention repose sur l'alcalinisation systématique par la cimétidine effervescente. L'inhalation du liquide gastrique peut entraîner un syndrome de détresse respiratoire aigu.

8-Les complications cardiaques [53] :

Des complications graves peuvent survenir au cours de la PE sévère à type d'ischémie myocardique, de nécrose ou de complications mécaniques (insuffisance ventriculaire gauche) secondaires à la labilité des chiffres tensionnels.

B-Complications fœtales [55] :

1- le retard de croissance intra utérin :

Le retard de développement du placenta et le défaut d'oxygénation du fœtus sont responsables du RCIU.

L'hypotrophie complique 7 à 20 % des grossesses avec HTA dont 30 % est secondaire à la PE. Cette hypotrophie apparaît tardivement au cours du 3^{ème} trimestre. Cliniquement, elle se traduit par une stagnation de la hauteur utérine

mais peut être suspectée précocement par l'arrêt de croissance fœtale échographique.

D'où l'importance de la surveillance clinique et échographique tous les 15 jours chez les toxémiques. Toute hypotrophie suspectée impose la réalisation du RCF doppler obstétrical et le score de Manning pour évaluer le bien-être fœtal.

2- La mort fœtale in utéro :

Elle complique 2 à 25 % des grossesses avec HTA. Elle survient après une longue période d'évaluation de la souffrance chronique qu'il importe de bien dépister et surveiller, soit brutalement sans aucun signe annonciateur, en particulier, à l'occasion d'un coup hypertensif ou HRP ou au décours d'une crise d'éclampsie.

3- La prématurité :

Elle concerne un nouveau né sur 10 issu d'une grossesse compliquée d'HTA. Généralement c'est une prématurité provoquée qui s'inscrit dans le cadre d'extraction pour sauvetage maternel (crise d'éclampsie ou HELLP syndrome) dans le cadre d'un sauvetage fœtal (souffrance fœtale aiguë, hypotrophie sévère associée à des troubles du RCF).

4- Le décès périnatal et néonatal précoce :

Il est la conséquence de la prématurité soit spontanée soit iatrogène (thérapeutique) dans un tableau de souffrance fœtale liée à :

- des troubles hépatiques :
 - Hématologiques expliqués par des troubles de coagulation prolongés avec diminution des facteurs II, VII et X non liée à une carence en vitamine K.
 - Métaboliques expliqués par une hypoglycémie : dans le cadre de la prématurité et de l'hypotrophie.

L'hypoxie chronique qui stimule la production fœtale d'érythropoïétine est à l'origine d'une polyglobulie avec érythroblastose et réticulocytose.

- des séquelles cérébrales :

C'est la complication la plus redoutable chez un nouveau né de mère pré-éclampsique, ce qui aggrave le pronostic neurologique ultérieur. Dans le cadre d'une souffrance fœtale chronique, L'anoxie cérébrale peut être responsable de lésions neurologiques irréversibles.

XI- PRISE EN CHARGE DE LA PRE ECLAMPSIE :

A-Prise en charge pré et inter hospitalière [10,11] :

Pour la pré-éclampsie et l'éclampsie, la prise en charge initiale peut se faire en pré hospitalier (à domicile à l'occasion d'un accident aigu), soit au sein d'un établissement hospitalier avec un éventuel transfert vers une structure de niveau supérieur.

Il est recommandé que les médecins seniors des structures impliquées dans le transfert (obstétricien, pédiatre, anesthésiste-réanimateur, urgentiste) se concertent et que les moyens adaptés soient mobilisés sans délai, selon les protocoles en vigueur au sein du réseau de périnatalité.

Il est recommandé de poursuivre le traitement de l'hypertension artérielle sévère pour la contrôler pendant le transport.

Il est possible de poursuivre la prévention primaire de l'éclampsie par le sulfate de magnésium (MgSO₄) pendant le transfert.

Il est recommandé, pendant le transport, d'effectuer une surveillance clinique de la conscience, et d'installer un monitoring de la fréquence cardiaque (électrocardioscope), de la fréquence respiratoire, de la saturation pulsée en

oxygène, de la mesure discontinue de la pression artérielle et, chez la patiente intubée, de la capnométrie en continu. [56]

En cas d'anomalies du rythme cardiaque fœtal (RCF), la naissance dans l'établissement initial d'accueil, quel qu'en soit le type, doit être envisagée.

B- Prise en charge hospitalière de la pré-éclampsie [56,57,58,59] :

L'enregistrement du RCF, la biométrie fœtale obtenue par échographie et les examens Doppler fœtaux sont recommandés pour l'évaluation fœtale.

Il est recommandé de débiter la corticothérapie, à un terme adapté, (deux fois 12 mg de bétaméthasone à 24 heures d'intervalle) pour maturation fœtale le plus précocement possible après le diagnostic, notamment avant un transfert.

Au cours de la PE sévère, il est recommandé de traiter l'HTA convenablement.

Lorsque la pression artérielle diastolique est supérieure à 110 mmHg ou la pression artérielle systolique supérieure à 160 mmHg, il est recommandé de débiter un traitement antihypertenseur.

L'expansion volumique systématique n'est pas recommandée car il n'a pas été démontré une amélioration du pronostic maternel ou néonatal et elle peut induire un OAP.

L'expansion volémique prudente est possible en cas de chute brutale et significative de la pression artérielle lors de l'introduction des médicaments vasodilatateurs.

Lorsqu'une exploration de la situation hémodynamique doit être effectuée chez la femme pré-éclamptique, l'échographie doit être privilégiée, le monitoring invasif de la pression artérielle pulmonaire n'est justifié qu'exceptionnellement.

En cas de PE sévère, la prévention de la crise d'éclampsie par du MgSO₄ est recommandée devant l'apparition de signes neurologiques (céphalées rebelles,

ROT polycinétiques, troubles visuels) et en l'absence de contre-indication (insuffisance rénale, maladies neuromusculaires).

Le schéma thérapeutique initial comporte un bolus (4 g) de MgSO₄ puis une perfusion IV continue de 1 g/h.

La surveillance du traitement par MgSO₄ doit reposer sur une évaluation répétée de la conscience (Glasgow = 15), de la présence des ROT, de la fréquence respiratoire (> 12 c/min) et de la diurèse (> 30 ml/h).

En cas de manifestations cliniques de surdosage, la perfusion doit être arrêtée, l'injection de gluconate de calcium doit être envisagée et la magnésémie doit être mesurée.

Une surveillance répétée de la numération plaquettaire est recommandée dans les formes sévères de PE.

C-Critères d'arrêt de la grossesse [58] :

A ce jour, le seul traitement efficace de pré-éclampsie est l'extraction placentaire, ce qui conduit souvent à un accouchement prématuré provoqué. Après l'élimination du placenta, les symptômes de pré-éclampsie disparaissent en quelques jours.

En cas de PE non sévère au-delà de 36 SA, il faut envisager d'interrompre la grossesse.

Une PE sévère au-delà de 34 SA est une indication à l'arrêt de la grossesse.

Les indications d'arrêt de la grossesse dans les PE sévères entre 24 et 34 SA peuvent être maternelle ou fœtale:

Les raisons maternelles peuvent être :

- immédiates : HTA non contrôlée, éclampsie, OAP, HRP, thrombopénie inférieure à 50 000/mm³, hématome sous-capsulaire hépatique.

- après corticothérapie pour maturation fœtale (si les conditions maternelles et fœtales permettent de prolonger la grossesse de 48 heures) : insuffisance rénale d'aggravation

D-Après la pré-éclampsie [58] :

1- Pronostic des enfants nés de mère en PE :

Il est recommandé d'informer les pédiatres des thérapeutiques administrées aux mères.

En cas de prématurité ou de RCIU, il est recommandé au pédiatre et à l'obstétricien d'informer conjointement les parents des risques encourus.

En cas de HELLP syndrome sévère et surtout en cas de SHAG, il est possible de discuter un dépistage néonatal du déficit en LCHAD. A défaut, il est conseillé une surveillance attentive du nourrisson et la réalisation d'un profil des acides gras à chaîne longue en cas d'altération clinique.

2- Suivi du postpartum précoce :

Après l'accouchement, il est recommandé d'effectuer une surveillance stricte clinique et biologique pendant au moins 48 heures. Elle comporte au minimum :

- Une surveillance rapprochée de la pression artérielle avec adaptation thérapeutique en fonction des chiffres tensionnels.
- L'évaluation quotidienne des apports hydriques, du poids et de la diurèse.

Pour les femmes présentant une défaillance organique, une hospitalisation en secteur de réanimation est recommandée.

Une surveillance tensionnelle bihebdomadaire et une consultation chez un médecin sont recommandées dans les deux à trois premières semaines du postpartum.

Lors de la consultation postnatale réglementaire, il est recommandé de vérifier la normalisation tensionnelle et la disparition de la protéinurie.

En l'absence de facteurs de risque et d'anomalies biologiques, il est possible de prescrire une contraception estroprogestative lors de la consultation postnatale.

3- Suivi à long terme :

Si l'HTA et/ou la protéinurie persistent trois mois après l'accouchement, il est recommandé de prendre un avis médical spécialisé.

Il ne faut pas pratiquer un examen histologique rénal en postpartum, sauf dans un des cas suivants :

- Insuffisance rénale persistante ;
- signes d'affection systémique ;
- protéinurie persistant plus de six mois après l'accouchement.

Il n'est pas recommandé de pratiquer un bilan de thrombophilie héréditaire, sauf dans l'un des cas suivants :

- Antécédents personnels ou familiaux de maladie veineuse thromboembolique.
- PE précoce ;
- Association à un RCIU sévère, à un HRP ou à une mort fœtale in utéro.

Un suivi spécialisé précoce (avant 14 SA) est recommandé pour les grossesses ultérieures, chez toute femme aux antécédents de PE précoce.

Il est recommandé de surveiller l'ensemble des facteurs de risque cardiovasculaires, rénaux et métaboliques au long cours après une PE sévère.

Au total, il apparaît qu'au cours de ces huit dernières années, si la compréhension de la physiopathologie de la PE a beaucoup progressé, peu de modifications de prise en charge ont fait la preuve de leur efficacité. Les avancées principales semblent concerner principalement l'organisation des soins en réseau et l'importance capitale d'une information de la mère et de son conjoint tout au long de la maladie. Cette information se conçoit au mieux de

manière prospective et collégiale permettant aux futurs parents de participer le plus possible aux décisions thérapeutiques.

E- Prise en charge des grossesses ultérieures [11-14-60] :

Le risque de récurrence dépend essentiellement de la précocité d'apparition du premier signe de pré éclampsie et du terrain.

Le développement précoce d'un hellp syndrome permet de prédire une récurrence dans 50% des cas. Un état thrombophilique, une hypertension artérielle chronique, une néphropathie persistante sont autant de facteurs de récurrence de la pré-éclampsie.

Un suivi précoce d'une grossesse ultérieure est nécessaire.

Un traitement préventif est proposé au début de grossesse. La positivité du bilan à la recherche d'une thrombophilie impose l'administration de l'héparine de bas poids moléculaire dès le premier trimestre.

*Apport des marqueurs
biochimiques dans la
prédiction précoce de la PE*

Un diagnostic précoce et rapide est crucial pour réduire la morbidité périnatale. L'identification des femmes à haut risque de développer la pré-éclampsie permettrait d'améliorer leur suivi et de les soumettre à des essais randomisés afin d'évaluer un traitement prophylactique. Pouvoir diagnostiquer les femmes susceptibles de développer une pré-éclampsie avant l'apparition de la maladie est donc une tâche importante. Cela permettrait non seulement d'identifier les femmes qui ont besoin d'une surveillance prénatale plus étroite, mais aussi aider à sélectionner celles les plus susceptibles de bénéficier de mesures thérapeutiques.

Au cours des dernières années, de grands efforts ont été déployés pour trouver des marqueurs biochimiques sériques qui permettraient de prédire le risque de pré-éclampsie chez les femmes enceintes.

I-INHIBINE A ET ACTIVINE A :

I-1/ Définition et rôle en placentation [61,62,63]:

Les inhibines sont des glycoprotéines hétérodimériques constituées de 2 sous-unités α et β , appartenant à la superfamille des facteurs de croissance transformant β (TGF- β). Cette famille regroupe d'autres facteurs intervenant également dans la régulation de la fonction gonadique: les activines, l'hormone anti-mullérienne (AMH), le GDF-9 (growth differentiation factor-9) et le BMP (bonemorphogenetic protein).

Pendant la grossesse, l'inhibine A est principalement synthétisée par le trophoblaste (syncytiotrophoblaste et cytotrophoblaste). On ne connaît pas son rôle exact au cours de la grossesse, mais il semble qu'elle pourrait jouer un rôle

dans l'implantation. Ceci pourrait permettre d'informer le couple sur les chances d'évolution de la grossesse obtenue.

Dans le cadre du diagnostic et de la prise en charge des complications obstétricales et fœtales comme la pré-éclampsie et le retard de croissance intra-utérin, le dosage des inhibines et des activines dans le sang maternel ou le liquide amniotique pourrait dans l'avenir offrir des perspectives intéressantes [64].

I-2/ Méthode de dosage :

Il y a encore quelques années, le dosage était réalisé grâce à une technique de radio-immunologie qui comportait un taux important de réactions croisées entre les différentes isoformes dimériques d'inhibine et les formes monomériques inactives; l'existence de telles réactions croisées rendait impossible toute interprétation ou donnait lieu à des interprétations erronées.

La technique actuelle est une ELISA (technique immunoenzymatique) utilisant deux anticorps spécifiques et permettant de doser séparément les divers types d'inhibines. On peut ainsi doser séparément et sans interférence l'inhibine A, l'inhibine B, les activines et la sous-unité A libre [65].

I-3/Apport dans la prédiction de la pré-éclampsie :

Un certain nombre d'études ont évalué l'inhibine A et l'activine A comme marqueurs prédictifs de la pré-éclampsie. Dans les grossesses normales, les concentrations sériques de ces deux hormones augmentent durant le troisième trimestre. Des niveaux nettement élevés ont été observés chez les patientes pré-éclamptiques par rapport aux témoins [66]. Néanmoins, une corrélation entre les concentrations sériques et la gravité de la pré-éclampsie ne pouvait pas être

documentée. Ni la cause de cette augmentation, ni la question de savoir si l'activine A ou l'inhibine A contribuent à l'étiologie de la pré-éclampsie ne sont encore entièrement comprises. Des études *in vitro* ont suggéré que l'activine A augmente la sécrétion de gonadotrophine chorionique humaine (HCG) et l'HCG stimule, à son tour, la production de l'inhibine A [67,68]. Cette chaîne de causalité pourrait expliquer l'augmentation simultanée de l'activine A et l'inhibine A. En outre, il a été montré que l'activine A est exprimée par des cellules inflammatoires circulantes, qui pourrait être stimulée dans la pré-éclampsie en raison de l'inflammation systémique prononcée (caractère inflammatoire de la maladie) [69,70]. Dans une étude transversale et une autre longitudinale, les concentrations sériques chez des femmes enceintes asymptomatiques, qui par la suite ont développé une pré-éclampsie, ont été analysées. Il a été constaté des taux sériques augmentés de l'inhibine A et l'activine A en comparaison avec les témoins aux 12^{ème} et 13^{ème} semaines d'aménorrhée [71]. Ces résultats sont en accord avec ceux d'une autre étude montrant des niveaux plus élevés de l'inhibine A aux 7^{ème} et 13^{ème} semaines chez des femmes ayant développé ultérieurement une pré-éclampsie par rapport aux témoins [72]. Les conclusions tirées de ces études sont en faveur de justifier que l'inhibine A et l'activine A servent de marqueurs de prédiction de pré-éclampsie dès le premier trimestre.

Dans une autre étude longitudinale, les taux sériques de l'inhibine A et de l'activine A ont été analysés chez 1496 nullipares en bonne santé [73]. Les dosages ont été réalisés à la 15^{ème} et la 19^{ème} semaine et à la 21^{ème} et 25^{ème} semaine. Dans ce travail, l'activine A sérique a été jugée plus efficace dans la prédiction de la pré-éclampsie que l'inhibine A. Néanmoins, la sensibilité des deux marqueurs était faible (16-59%) et comparable à la sensibilité prédictive

évaluée par la mesure de la pression artérielle seule au deuxième trimestre [60]. D'autre part, la sensibilité de l'inhibine A et l'activine A pour prédire l'apparition précoce de la pré-éclampsie était plus élevée que pour prédire le terme de son apparition.

II- FACTEUR DE CROISSANCE PLACENTAIRE (PlGF), FACTEUR DE CROISSANCE ENDOTHELIAL VASCULAIRE (VEGF), RECEPTEUR SOLUBLE DU FACTEUR DE CROISSANCE ENDOTHELIAL VASCULAIRE -1 (SVEGFR-1) OU SOLUBLE fms-LIKE TYROSINE KINASE-1 (SFLT-1) :

II-1/Définition et rôle physiologique :

Le VEGF est une molécule multifonctionnelle qui est impliquée dans de nombreux processus biologiques.

La famille de VEGF chez les mammifères est composée de VEGF-A, VEGF-B, le VEGF-C et VEGF-D, et de facteur de croissance placentaire (PlGF). La forme prédominante, VEGF-A, est un épissage alternatif dans les différentes isoformes qui ont des propriétés pro-et anti-angiogéniques [75].

Trois types de récepteurs du VEGF sont activés lors de la liaison du ligand, à savoir Flt-1, Flk-1 (VEGFR-2) et Flt4 (VEGFR-3). Les co-récepteurs, tels que neuropilines et héparane sulfate protéoglycanes modifient les activités de VEGFR. Le Flt-1 lie VEGF-A, VEGF-B et PlGF, alors que Flk-1 se lie au VEGF-A et VEGF-C et Flt-4 lie VEGF-C et VEGF-D [12,76]. Les VEGF et leurs récepteurs sont essentiels pour le développement vasculaire et la formation des vaisseaux lymphatiques. Les VEGFR sont constitués d'un domaine extracellulaire, un domaine transmembranaire et un domaine intracellulaire de la protéine-tyrosine-kinase. La fixation du ligand conduit à la dimérisation de

VEGFR et l'activation de la tyrosine kinase ; diverses voies de signalisation intracellulaire sont alors initiées pour moduler les fonctions biologiques vasculaires [77].

Le PlGF se lie directement à Flt-1 et amplifie l'angiogenèse de VEGF-driven par Flk-1 [78]. L'ensemble partage un domaine extracellulaire suivi d'une courte queue C-terminale [79,80]. Différent des autres variantes, le sFlt-1 a été signalé être fortement exprimé dans les tissus placentaires comme une forme de cellules non endothéliales. Le Flt-1 et sFlt-1 sont fortement exprimés dans les tissus placentaires, en particulier dans le trophoblaste et peuvent être libérés dans la circulation maternelle [81].

II-2/ Méthode de dosage :

Le dosage est effectué par méthode immunoenzymatique (ELISA)

II-3/Apport dans la prédiction de la pré-éclampsie :

La différenciation trophoblastique et, plus précisément la pseudovasculogénèse au début de la grossesse, est essentielle pour une placentation normale et un bon fonctionnement de l'interface materno-fœtale [82]. En pré-éclampsie, le trophoblaste ne parvient pas à imiter un phénotype d'adhérence vasculaire, provoquant une déficience de l'invasion des artères spiralées. Le PlGF et le VEGF, qui partagent un acide aminé proche, sont des agents angiogéniques ; Ils sont inhibés par la forme soluble du récepteur du facteur de croissance endothélial vasculaire 1 (sVEGFR-1 ou la dite soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1)), une forme sécrétée endogène de VEGFR-1 /Flt-1 produite par épissage alternatif. Le Flt-1 soluble empêche les interactions de PlGF et VEGF avec une membrane liée, le Flt-1 fonctionnel dans les tissus vasculaires conduit à la dysfonction

endothéliale [83]. Le Flt-1, sFlt-1, ainsi que leurs ligands PlGF et VEGF-A sont exprimés par le trophoblaste. Ils ont montré des profils d'expression altérés dans la pré-éclampsie par rapport aux sérums témoins, en particulier le PlGF qui était plus faible [84].

En 2003, les premières études ont été publiées et ont démontré des niveaux clairement augmentés de sFlt-1 dans le sérum de femmes avec pré-éclampsie par rapport aux femmes enceintes normotendues [85,86]. Aussi, les niveaux de VEGF libre et de PlGF étaient plus faibles dans le sang de patientes pré-éclamptiques par rapport au groupe de femmes enceintes normotendues [85,87], confirmant ainsi les effets antagonistes de sFlt-1 sur le système VEGF. Plus important encore, l'augmentation de la sFlt-1 a été détectée 5 semaines avant l'apparition des signes cliniques de la pré-éclampsie [88,89].

En raison de l'augmentation de sFlt-1 accompagnée d'une diminution du taux de PlGF, l'équilibre angiogénique a probablement été déplacé vers l'inhibition chez les femmes ayant un risque élevé de développer une pré-éclampsie. Ce statut antiangiogénique subverti chez les patientes pré-éclamptiques est corroboré par une étude de biopsie rénale, qui a montré une endothéliose glomérulaire légère dans une grossesse normale, mais plutôt des lésions sévères dans la pré-éclampsie [90].

Par ailleurs, l'augmentation des taux sériques de sFlt-1 en cas de pré-éclampsie, est corrélée à la gravité de la maladie [91]. Il est intéressant de noter que, dans un modèle de rat, il a été montré que la surexpression de sFlt-1 déclenche un phénotype pré-éclampsie-like [92]. Cependant, pour établir la pertinence de ce résultat pour l'homme d'autres recherches seraient nécessaires.

Prises ensemble, ces données suggèrent que des taux élevés de sFlt-1 et, consécutivement réduits de VEGF et PlGF, peuvent jouer un rôle pathogène dans le développement de la pré-éclampsie.

En outre, les présents résultats ont montré que les facteurs angiogéniques déprimés sont liés à un retard de croissance du fœtus au cours de la pré-éclampsie et non aux grossesses pré-éclamptiques [93].

Dans une étude cas-témoins, le sFlt-1 total, le PlGF libre, et le VEGF libre ont été dosés mensuellement et les données ont été analysées. Il a été constaté que dans le sérum des patientes à grossesse normale, la concentration de PlGF a diminué, alors que la concentration de sFlt-1 a augmenté constamment au cours du dernier trimestre [94]. Dans les grossesses avec PE ultérieure, ces changements étaient détectables plutôt et plus prononcés, ce qui a permis la prédiction de l'apparition de la maladie environ 5 semaines avant l'apparition des manifestations cliniques. Le niveau faible de PlGF en début de grossesse était corrélé à un risque élevé de développement précoce de la pré-éclampsie. Par rapport aux contrôles, les taux sériques de VEGF étaient diminués 5 semaines avant le début de la pré-éclampsie. Des résultats similaires ont été rapportés par d'autres chercheurs [95]. Une autre étude prospective cas-témoins, nichée sur la mesure des taux sériques de sFlt-1 et PlGF au plutard à la 12^{ème} semaine de gestation, a montré des taux sériques plus faibles de PlGF chez les femmes développant par la suite une pré-éclampsie par rapport aux témoins, alors qu'aucune différence en concentrations de sFlt-1 n'a été détectée [96].

Une analyse multivariée ajustée pour les taux sériques de sFlt-1 a montré une augmentation de 3,7 fois du risque pour le développement de pré-éclampsie pour

chaque diminution d'une unité logarithmique des taux sériques de PlGF. Sur la base de ces résultats, les auteurs ont conclu que le PlGF sérique et le sFlt-1 pourrait prévoir la pré-éclampsie dès le premier trimestre. En revanche, un autre travail n'a signalé aucun changement dans les concentrations sériques de PlGF au premier trimestre de grossesse chez les femmes enceintes avec ou sans PE ultérieure.

Enfin, dans une vaste étude rétrospective de cohorte portant sur 129 290 grossesses, il a été trouvé une association entre les maladies cardiovasculaires et le risque de développer une pré-éclampsie ultérieurement [97].

III- PROTEINE PLACENTAIRE 13 (PP 13) :

III-1/Définition et rôle en placentation :

La protéine placentaire 13 (PP13) est une protéine dimérique de 32 KD appartenant à la famille des protéines galectines et est exprimée sur les trophoblastes placentaires. La galectine 1 a été prouvée être importante dans divers mécanismes de tolérance foeto-maternelle [98].

La protéine placentaire 13 est l'une de plus de 50 protéines connues synthétisées par le placenta. La fonction de PP 13 pendant la grossesse normale et son rôle dans la pathogenèse de la pré-éclampsie ne sont pas encore connus [99].

III-2/Méthode de dosage :

La majorité des études utilise un dosage immuno-enzymatique ELISA type sandwich manuel pour la quantification de la PP13 [100].

III-3/Apport dans la prédiction de la pré-éclampsie :

Au cours du deuxième trimestre, la PP13 a été détectée seulement dans des cas précoces de PE sévère [101]. Au cours du premier trimestre, une diminution plus nette des concentrations sériques de cette protéine a été trouvée [102,103]. Comme il a été démontré aussi pour la PAPP- A ; une récente étude longitudinale a objectivé une augmentation plus forte des taux sériques de la PP13 en fonction de l'âge gestationnel des grossesses à risque de PE par rapport aux contrôles sains [104]. En dépit de l'utilité limitée pour les cas « non sévères », la PP13 semble être actuellement l'un des marqueurs du premier trimestre de grossesse les plus prometteurs. A noter tout de même que le dosage n'est pas encore largement disponible.

IV- PROTEINE PLASMATIQUE A ASSOCIEE A LA GROSSESSE (PAPP-A)

IV-1/ Définition et rôle en placentation :

La *pregnancy-associated plasma protein A* (PAPP-A) est une glycoprotéine d'origine placentaire de grande taille décrite dès 1974 par Lin et al. Dans le placenta humain et présente dans le sérum des femmes jusqu'à la fin de la grossesse mais également dans de nombreux tissus biologiques [105].

L'activité biologique est restée imprécise pendant 25 ans mais, depuis les années 1990, son activité de protéase vis-à-vis de l'*insulin-like growth factor binding protein 4* (IGFBP-4) a été démontrée dans de nombreux processus biologiques [106].

Du fait de la position du placenta, la PAPP-A est directement excrétée dans la circulation maternelle où sa concentration augmente jusqu'à la fin de la grossesse.

La synthèse de la PAPP-A a été rapportée, chez la femme, en dehors de la grossesse, dans le corps lutéal, les follicules ovariens, les cellules de la granulosa, et 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 et la moelle osseuse [107,108,109].

L'application la plus courante du dosage de la PAPP-A se fait actuellement dans le cadre du dépistage prénatal de la trisomie 21 fœtale au premier trimestre de la grossesse où elle est anormalement basse, et cela, en association avec le dosage de l'hCG-libre (augmentée). Au cours de la grossesse, elle peut être utilisée également comme marqueur de pré-éclampsie. Par ailleurs, le dosage de ce marqueur a été proposé, il y a quelques années, comme marqueur d'instabilité des plaques d'athérome et serait un facteur prédictif de complications en cardiologie.

IV-2/ Méthode de dosage [110,111,112,113] :

- Les radio-immunodosages :

Les premiers à avoir été développés utilisaient une PAPP-A purifiée et marquée, de demi-vie courte et de spécificité moyenne avec un anticorps (Ac) polyclonal anticomplexe PAPP-A/pro-MBP. Les Ac polyclonaux donnent des réactions croisées avec la glycoprotéine spécifique de grossesse (SP1), la pro-MBP et l'haptoglobine.

- Les techniques froides :

Les techniques froides sont de deux types :

- Les techniques manuelles ELISA ont permis de tester différents Ac polyclonaux puis monoclonaux contre différents sites de la protéine [114] ;

- Les techniques automatisées, différentes par leur mode de détection, se sont ensuite développées. Elles utilisent des Ac monoclonaux. Le plus spécifique est la paire d'Ac Hyb234-5 et mAbs10E1. Les limites de détection sont respectivement 0,5 mUI/L pour Delfia Perkin Elmer®, 4 mUI/L pour Kryptor B·R·A·H·M·S®, 25 mUI/L pour Immulite iemen® et 4 mUI/L pour Elecsys Roche.

IV-3/ Apport dans la prédiction de la pré-éclampsie :

Dans la pré-éclampsie, une valeur basse de la PAPP-A sérique au premier trimestre de grossesse peut être prédictive de souffrance fœtale (retard de croissance, pré-éclampsie, accouchement prématuré) [112,114,115]. Mais ce marqueur seul manque de spécificité et de sensibilité. Le dosage isolé de la PAPP-A ne permet de détecter que 14% des pré-éclampsies. Le taux de détection passe à 62 % si on combine une concentration abaissée de PAPP-A entre 11 et 14 SA et une augmentation de l'index de pulsatilité de l'artère utérine entre 22 et 24 SA [116]. En revanche, aux deuxième et troisième trimestres de la grossesse, les concentrations de PAPP-A en cas de pré-éclampsie sont similaires aux valeurs observées lors des grossesses normales [117]. Cependant, une analyse univariée a objectivé une association entre le risque accru de pré-éclampsie et les niveaux réduits de PAPP-A [118].

Une étude longitudinale a montré que les concentrations sériques de PAPP-A étaient diminuées à un stade précoce de grossesse chez les femmes qui ont développé ultérieurement une pré-éclampsie [119]. Cette étude a révélé une diminution de PAPP-A plus marquée que celle des taux sériques de PlGF chez les mêmes femmes [120]. Mais la sensibilité relativement élevée s'est accompagnée

d'une spécificité réduite dans la mesure où les grossesses avec retard de croissance fœtal ont également montré des taux faibles de PAPP-A [121].

V- GONADOTROPHINE CHORIONIQUE HUMAINE (hCG) :

V-1/ Définition et rôle physiologique :

L'hormone chorionique gonadotrope (hCG) est une hormone glycoprotéique de 145 acides aminés (masse relative : 36 kDa) synthétisée par les cellules syncytiotrophoblastiques au cours de la grossesse.

Elle est formée de deux sous-unités liées entre elles par des liaisons non covalentes: une chaîne α identique à celle des autres hormones hypophysaires humaines (LH, FSH et TSH) pour laquelle il n'existe qu'une spécificité d'espèce et une chaîne β spécifique de l'hCG : cette sous-unité β est responsable de l'activité hormonale. Sa structure diffère de celles des autres hormones glycoprotéiques, mais ressemble beaucoup à celle de la LH (la β hCG est plus longue que la β LH de 24 acides aminés et ses 32 derniers acides aminés lui sont propres). Les sécrétions des deux chaînes α et β par les cellules trophoblastiques ne sont pas strictement couplées, expliquées en partie par l'origine génétique distincte et indépendante : on peut observer à l'état normal comme à l'état pathologique des dissociations de ces sécrétions, une sécrétion dans le sérum de sous-unités à l'état libre α et β en plus de la molécule d'hCG dimérique, qui est seule biologiquement active. L'existence de nombreuses formes moléculaires est bien établie (fragment C terminal de la sous unité β , β core); mais aucune corrélation avec des situations physiopathologiques n'a été établie. Cette structure hétérogène peut influencer les dosages avec des anticorps monoclonaux.

Le rôle biologique de l'hCG n'est bien connu que pour le premier trimestre de la grossesse, durant lequel elle assure le maintien du corps jaune gravidique et la sécrétion par celui-ci des estrogènes et de la progestérone [122].

V-2/ Méthode de dosage :

Les méthodes de dosage actuelles de l'hCG sont immunologiques. On dispose de tests qualitatifs pour la recherche de l'hCG dans le sang ou dans l'urine. Les techniques quantitatives sont essentiellement réalisées dans le sang. De très nombreuses méthodes de dosage de l'hormone chorionique gonadotrope existent : outre les différences techniques (RIA, IRMA, EIA, FIA...) elles varient en fonction des anticorps utilisés. Il est très important que le clinicien et le biologiste s'entendent sur la technique appropriée à choisir en fonction des contextes cliniques :

- certaines techniques reconnaissent la molécule entière par sa chaîne α et doivent être évitées du fait des réactions croisées avec les autres hormones hypophysaires.
- les techniques abusivement appelées β hCG sont en fait spécifiques de la chaîne β de l'hCG par l'utilisation d'un anticorps monoclonal anti- β qui la reconnaît avec une sensibilité de l'ordre de 5 UI/l.

Les taux usuels d'hCG dans le sérum varient en fonction de l'âge et du sexe (hors grossesse) :

- femmes : < 8 UI/l ;
- hommes : < 7 UI/l.

Au cours de la grossesse, les taux sériques d'hCG sont significatifs dès le 6^{ème} jour suivant la fécondation (12^{ème} jour après une fécondation *in vitro* dont l'ovulation a été déclenchée par de l'hCG exogène). Ils doublent ensuite tous les 2 à 3 jours et atteignent un maximum à la fin du premier trimestre pour redescendre et rester en plateau jusqu'au terme [122].

V-3/ Apport dans la prédiction de la pré-éclampsie :

Les études antérieures ont signalé des concentrations sériques élevées de l'HCG chez les femmes enceintes avec pré-éclampsie [123]. Par la suite, plusieurs travaux rétrospectifs, en utilisant les données de dépistage de la trisomie 21, ont étudié les concentrations sériques de l'hCG et le risque de développement de troubles hypertensifs. Dans une étude établie chez 5776 femmes enceintes, les taux sériques de HCG à la 15^{ème} semaine ont été analysés; les valeurs élevées de la HCG au deuxième trimestre ont été associés à un risque plus élevé de pré-éclampsie [124], qui a été confirmé par d'autres groupes de recherche [125]. Une autre étude rétrospective de 6286 grossesses a trouvé une corrélation entre le taux sérique d'hCG au premier trimestre et le risque d'apparition de pré-éclampsie chez les multipares, mais pas chez les nullipares [126]. Malheureusement, la faible sensibilité et la faible positivité des valeurs prédictives (tous les deux à environ 15%), limitent l'utilité clinique de HCG comme marqueur précoce de prédiction de la pré-éclampsie.

VI- ENDOGLINE SOLUBLE (sEng) :

VI-1/Définition et rôle en gestation :

L'Endogline (ou CD105) est une glycoprotéine membranaire qui fonctionne comme un auxiliaire / co-récepteur pour les membres de la super-famille TGF- β [127]. La superfamille TGF- β inclut TGF-B, les activines et les protéines morphogénétiques osseuses (BMP); ils affectent non seulement les cellules vasculaires, mais aussi de nombreux autres types de cellules. L'endogline contient un domaine extracellulaire, un domaine transmembranaire unique et un court domaine cytoplasmique [128]. Le domaine extracellulaire de l'endogline abrite un peptide signal, un domaine orphelin et un domaine pellucide zona (ZP). Le domaine ZP est impliqué dans l'oligomérisation de l'endogline, les domaines extracellulaires et intracellulaires sont impliqués dans la médiation et les interactions des hétéromères avec les récepteurs TGF- β I et II [129]. L'endogline est étroitement liée à la bétaglycane qui est un co-récepteur de TGF- β . Il se lie au TGF-B1 et B3, tandis que le bétaglycane interagit avec les trois isoformes de TGF- β [130].

VI-2/Méthode de dosage :

Le dosage s'effectue par une technique immuno-enzymatique (ELISA).

Les kits de dosage sont actuellement disponibles pour la détection de sEng et sont constitués d'anticorps qui ne distinguent pas les différentes isoformes. L'utilisation d'anticorps qui sont discriminatoires entre les différents sous-types pourrait évaluer plus précisément les rôles potentiels des différentes isoformes dans la pathogenèse de la pré-éclampsie.

VI-3/Apport dans la prédiction de la pré-éclampsie :

Récemment, le sEng était identifié comme un facteur possible provoquant le développement de la pré-éclampsie [131]. Les taux sériques de sEng provenant de placenta ont été montrés élevés dans la pré-éclampsie. En outre, sa surexpression chez des femmes enceintes a été associée à une augmentation de la perméabilité vasculaire et l'hypertension.

Ces symptômes se sont aggravés considérablement dans les cas où sFlt-1 a été surexprimé; ils ont entraîné un phénotype pré-éclamptique sévère avec protéinurie et les caractéristiques de HELLP syndrome (hémolyse, élévation des enzymes hépatiques, thrombopénie). Les taux d'Eng soluble ont été analysés dans le contexte des essais de prévention précoce de pré-éclampsie et ont montré une augmentation au cours des 2 derniers mois de grossesse normale [132]. L'augmentation des concentrations de sEng a eu lieu plus tôt et était plus nette dans les grossesses ayant développée par la suite une pré-éclampsie et particulièrement prononcée dans les grossesses ayant développé une pré-éclampsie plus précoce.

VII- ALPHA-FOETO-PROTEINE (AFP) :

VII-1/ Définition et rôle physiologique :

L' α -foetoprotéine (AFP) est une grande glycoprotéine de masse relative de 67 kDa. Elle est caractérisée par une grande hétérogénéité moléculaire liée à sa taille, sa charge électrique et sa structure polycyclique. Elle est présente normalement dans le sérum fœtal ; sa synthèse étant localisée au foie fœtal, au sac vitellin et, à un moindre degré, à la muqueuse gastrointestinale. Chez le fœtus, elle a un rôle de transporteur. Le pic de production maximal se situe entre la 12^{ème} et la 16^{ème} semaine de grossesse. Dans le sang maternel, l'AFP provient du transfert placentaire. Le taux augmente jusqu'à la 32^{ème} semaine de grossesse, puis diminue. Les concentrations sériques sont élevées à la naissance, tout particulièrement chez le prématuré (le taux est inversement proportionnel à la prématurité de l'enfant), puis diminuent pour atteindre les valeurs normales vers l'âge de 8 mois.

Les taux de l'AFP maternels ou dans le liquide amniotique font partie du bilan anténatal. Des taux élevés sont retrouvés dans des cas de non-fermeture du tube neural, de diabète gestationnel ou d'incompatibilité fœto-maternelle. Les taux maternels bas sont observés dans les cas de réduction embryonnaire, de mole hydatiforme et de trisomie 21 [133].

L'AFP a attiré une attention considérable car il a été montré que le changement de son taux sérique pendant la grossesse est une caractéristique du développement de nombreux troubles embryonnaires, tandis que l'augmentation de sa teneur dans le plasma des adultes est en corrélation avec l'apparition de plusieurs pathologies.

VII-2/ Méthodes de dosage :

Les dosages d'AFP sont possibles dans le sérum, le liquide amniotique et, parfois, les liquides de ponction. Il est dosé par des techniques immunométriques utilisant des anticorps monoclonaux. Le standard international, *the WHO standard 72/225*, dont 1 UI correspond à 1,21 ng, est utilisé pour la calibration. Les résultats peuvent être rendus en kUI/l ou en ng/ml. Les taux augmentent légèrement avec l'âge.

La limite supérieure de la normale est en général comprise entre 10 et 20 ng/ml.

Des taux élevés d'AFP sont rencontrés lors de pathologies hépatiques (dans 30 à 50% des hépatites virales aiguës et dans 10 à 30 % des hépatites chroniques et des cirrhoses), mais aussi en cas de grossesse et de mucoviscidose [133].

VII-3/ Apport dans la prédiction de la pré-éclampsie :

Après avoir identifié les niveaux sériques de l'AFP comme un outil de dépistage pour le spina bifida, son potentiel en tant que marqueur pour la pré-éclampsie a été évalué. Cependant, les données sont contradictoires ; plusieurs études documentées ont montré des taux élevés d'AFP chez des femmes susceptibles de développer une pré-éclampsie [134], tandis qu'un autre travail n'a trouvé aucune variation [135]. Le rapport de sensibilité modérée de l'AFP a aussi limité son utilisation clinique.

VIII-FACTEUR DE LIBERATION DE CORTICOTROPINE (CRF) ET PROTEINE DE LIAISON DE CRF (CRFBP) :

VIII-1/ Définition et rôle physiologique :

La CRH ou CRF (corticotropin releasing hormone ou corticotropin releasing factor ou corticoréline) est un peptide de 41 acides aminés synthétisé au niveau hypothalamique et acheminé par le système porte à l'hypophyse. Elle stimule la sécrétion de l'ACTH par les cellules corticotropes de l'hypophyse et donc la sécrétion de cortisol à partir de la corticosurrénale. Cette stimulation peut être également exercée à ce niveau par un autre mécanisme non AMPc-dépendant, mettant en cause l'arginine-vasopressine (hormone antidiurétique), l'angiotensine II et l'adrénaline [136].

Le CRF et le CRFBP sont des neurohormones placentaires. Le CRF a un effet vasodilatateur via la relaxation des muscles lisses vasculaires. Pendant la grossesse, il est sécrété principalement par le placenta, provoquant une augmentation exponentielle des taux sériques maternels et fœtaux [137]. Etant donné que la circulation placentaire est incapable de s'autoréguler, le CRF a été suggéré fonctionner comme un régulateur local du tonus vasculaire.

VIII-2/ Méthode de dosage [138] :

Le dosage est réalisé par des techniques immunochimiques.

VIII-3/ Apport dans la prédiction de la pré-éclampsie :

Dans une étude prospective concernant 58 femmes enceintes atteintes d'hypertension induite par la grossesse (28-29 semaines), le CRF-BP et le CRF ont été mesurés et le risque de développement de la pré-éclampsie a été évalué

[139,140]. Il a été constaté que les taux sériques de CRF-BP étaient augmentés et ceux de CRF diminués chez les patientes qui ont développé ultérieurement une pré-éclampsie. En se basant uniquement sur le CRF ou le CRF-BD, les valeurs prédictives pour le développement de la pré-éclampsie étaient de 82% et 80% respectivement. En outre, dans les échantillons à haut risque de pré-éclampsie ultérieure, la probabilité de développer la maladie est passée à 94% lorsque les deux valeurs de CRF et de CRF-BP ont été modifiées.

Toutefois, il n'est toujours pas prouvé que ces paramètres soient des causes ou des effets de la pré-éclampsie. Des recherches plus poussées de l'évaluation de CRF et de CRF-BP en tant que marqueurs prédictifs de pré-éclampsie sont nécessaires.

IX- LEPTINE :

IX-1/ Définition et rôle physiologique :

La leptine est une cytokine adipocyte. Elle est impliquée dans la régulation du poids corporel par ses effets sur le système nerveux central. Par exemple, pendant le jeûne, les niveaux de la leptine sont réduits chez les femmes non enceintes [141]. Pendant la grossesse, le placenta contribue aux concentrations sériques de leptine.

Chez les femmes non enceintes, l'expression et l'action de la leptine sont altérées dans les troubles métaboliques qui sont associés à la résistance à l'insuline, tels que l'obésité et le diabète sucré [142]. Pendant la grossesse, l'homéostasie de la leptine maternelle et fœtale est modifiée dans plusieurs conditions pathologiques associées à des anomalies de la croissance ou le développement du fœtus. Les modifications de la leptine au cours des grossesses diabétiques avec ou sans

hypertrophie fœtale et les grossesses pré-éclamptiques avec ou sans restriction de croissance fœtale ont fait l'objet d'abondantes études descriptives [143,144].

IX-2/ Méthode de dosage :

Le dosage est réalisé par une méthode immunoenzymatique utilisant la technique ELISA de type Sandwich.

IX-3/ Apport dans la prédiction de la pré-éclampsie :

Une étude cas-contrôle a mis en évidence une étroite corrélation entre l'indice de masse corporelle au premier trimestre (IMC) et les concentrations sériques de leptine [145]. Chez les patientes pré-éclamptiques avec un IMC inférieur à 25 kg / m², les taux de leptine étaient élevés, tandis que chez les patients pré-éclamptiques avec un IMC supérieur à 25 kg / m², les niveaux étaient plus faible que chez les témoins. D'autre part une autre étude transversale a montré des taux sériques de leptine élevés en cas de pré-éclampsie [146], tandis qu'un autre travail de recherche n'a documenté aucune différence dans les taux sériques de leptine lorsque les femmes enceintes pré-éclamptiques et normotendues ont été comparées [147]. Dans une étude longitudinale, les femmes enceintes atteintes par la suite de pré-éclampsie présentaient des concentrations de leptine constamment élevée entre la 20^{ème} et la 36^{ème} semaine de gestation [148]. Ce résultat a été confirmé plus tard par une autre étude [149].

X- INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-1 (IGF-1) ET IGF-1 BINDING PROTEIN (IGFBP-1) :

X-1/ Définition et rôle physiologique :

L'Insulin-like growth factor 1(IGF-1) est une protéine nutritionnelle sensible que l'on croit moduler la croissance du fœtus et du placenta [150]. IGF-1 agit par l'intermédiaire du récepteur à l'insulin-like growth factor de type 1 (IGF-1R) pour initier la prolifération, la différenciation et le métabolisme cellulaire [151]. L'IGF-1R est structurellement similaire au récepteur de l'insuline, constitué de deux sous-unités, qui se combinent pour former un hétérodimère [152]. Un type d'insulin-like growth factor binding protein-2 (IGF- 2R) a également été identifié. Son rôle est d'éliminer l'excès d'IGF-2 de la circulation. Ce récepteur, qui est identique au récepteur du mannose-6-phosphate, a été isolé à l'origine à partir de placenta comme la molécule pouvant lier l'IGF-2, mais pas l'IGF-1[153]. L'IGF agit comme facteur de progression dans le cycle cellulaire augmentant la synthèse d'ADN et de la différenciation des cellules en culture de l'embryon et de plusieurs lignes de cellules fœtales différentes in vitro [154].

Le rôle de l'insulin-like growth factor dans la croissance placentaire est maximal durant la première moitié de la grossesse. La confirmation que le système IGF peut contrôler la croissance placentaire provient d'études de délétion de gènes qui a montré un déficit de croissance placentaire d'embryon chez des souris portant des mutations nulles pour le gène de l'IGF- 2 [155].

X-2/ Méthode de dosage :

Dans le sérum, la majorité de l'IGF-1 et de l'IGF-2 circule liée aux protéines porteuses d'IGF-BP 3 selon un complexe ternaire.

Le dosage de l'IGF-1 est effectué initialement par une technique radioimmunologique par compétition. La synthèse d'IGF-1 recombinat a permis l'obtention d'anticorps monoclonaux et le développement de techniques immunoradiométriques de type sandwich très spécifiques de l'IGF-1. Le dosage est délicat, étant donné la grande affinité de l'IGF-1 pour les IGF-BP. Plusieurs techniques sont utilisées pour libérer l'IGF-1 de ses protéines de liaison : chromatographie d'exclusion sur gel (méthode de référence), extraction sur phase solide, extraction acide-alcool ou dissociation par addition d'un excès d'IGF-2. Ce mode de prétraitement des échantillons est principalement à l'origine des disparités de résultats entre les différentes trousse de dosage.

La concentration sérique d'IGF-1 varie physiologiquement avec l'âge, le stade pubertaire, l'état nutritionnel, le statut hormonal et la génétique. Il existe également des variations en fonction des réactifs utilisés [156].

X-3/ Apport dans la prédiction de la pré-éclampsie :

L'IGFBP-1 est censé être impliqué dans le processus d'implantation embryonnaire [157]. Son potentiel d'inhiber l'envahissement du trophoblaste a été démontré in vitro [158]. Une étude transversale a suggéré une association entre le risque de développer une pré-éclampsie et les taux sériques bas à la fois de l'IGF-1 et l'IGFBP-1 à la 13^{ème} semaine d'aménorrhée [159]. Une étude longitudinale a comparé la concentration sérique de l'IGFBP-1, mesurée à 16, 20, 24, 28, 32 et 36 semaines de grossesses normotendues et de grossesses développant ultérieurement une pré-éclampsie. Les grossesses affectées par la suite par la pré-éclampsie ont montré des concentrations d'IGFBP faibles à 16 semaines, 20 semaines et 24 semaines par rapport aux grossesses normales. Ce résultat a été

confirmé par une étude transversale à 17 semaines. Au bout de 28 à 32 semaines, aucune modification n'a été trouvée, mais à 36 semaines, les concentrations ont augmenté par rapport aux témoins [160]. Malheureusement, les valeurs statistiques des taux d'IGFBP-1 pour prédire la pré-éclampsie n'ont pas été calculées. Cependant, la diminution de près de trois fois le taux d'IGFBP-1 à 16 semaines de grossesses ultérieurement affectées par la pré-éclampsie par rapport aux témoins confère à ce marqueur un rôle prédictif au cours du premier trimestre de grossesse.

Une autre étude transversale a suggéré une association entre le risque de développer une pré-éclampsie et les niveaux sériques faibles d'IGF-1 et d'IGFBP-1 à 13 semaines d'aménorrhée [161].

Toutefois, les informations à jour sont rares et d'autres études sont nécessaires pour évaluer l'IGF-1 et l'IGFBP-1 comme marqueurs prédictifs de la pré-éclampsie.

XI- HOMOCYSTEINE :

XI-1/ Définition et rôle physiologique :

L'Homocystéine est un acide aminé soufré endogène, qui est généré par la déméthylation de la méthionine. Une fois formé, l'homocystéine est soit irréversiblement catabolisée par transsulfuration à la cystéine ou reméthylé en méthionine [162,163].

Ces transformations sont contrôlées par des réactions enzymatiques.

La méthionine peut être régénérée par la voie de reméthylation, sous l'action de la méthionine transférase. Ces réactions sont également dépendantes de la quantité

de méthylènetétrahydrofolate, qui est sous le contrôle d'une autre enzyme, la méthylènetétrahydrofolate réductase (MTHFR) et le co-facteur méthylcobalamine (vitamine B12).

Chez l'homme, 15 à 20 mmol d'homocystéine sont synthétisés chaque jour, mais la plupart d'entre eux sont convertis en cystéine, sous le contrôle enzymatique de la cystathionine beta-synthase (CBS), ou en méthionine. Ainsi, le taux d'homocystéine plasmatique est régulé et les niveaux de concentration basale normale sont de 5 à 15 mmol, avec un niveau moyen d'environ 10 mmol [164,165]. L'hyperhomocystéinémie est dite modérée lorsqu'elle est comprise entre 15 et 30 mmol/l, intermédiaire quand elle est entre 30 et 100 mmol/l et sévère lorsqu'elle est supérieure 100 mmol/l [165]. Un niveau élevé d'homocystéine plasmatique ne peut être que le résultat de troubles héréditaires des principales enzymes de son métabolisme (principalement les mutations sur la MTHFR), mais aussi le résultat de carences nutritionnelles des co-facteurs des vitamines B6 , B12 et principalement des folates, de maladies (insuffisance rénale chronique, tumeurs malignes, leucémie lymphoblastique aiguë, anémie, hypothyroïdie, diabète), de facteurs physiologiques (âge , sexe), médicamenteux (méthotrexate, phénytoïne, carbamazépine, théophylline, metformine, niacine, penicillamine, diurétiques thiazidiques...) ou de mode de vie déterminant (tabagisme, consommation de café, alcoolisme, activité physique) [166] .

XI-2/ Méthode de dosage :

❖ Choix de l'anticoagulant

Presque toutes les déterminations d'homocystéine dans le sang sont effectuées sur le plasma. En raison de la production en continu de l'homocystéine dans les

érythrocytes, qui est libéré vers le compartiment extracellulaire [167], une centrifugation rapide est requise. L'anticoagulant le plus utilisé est l'EDTA. Les données de la littérature montrent de faibles variations de concentration d'homocystéine dans le plasma en fonction de sang prélevé sur EDTA, citrate de sodium, héparinate de lithium [168,169].

❖ **Méthode d'analyse**

Les méthodes chromatographiques ont été largement utilisées pour la détermination d'homocystéine jusqu'à l'introduction récente de tests immunologiques. Parmi les méthodes chromatographiques, celle couplée à la spectrométrie de masse (Chromatographie phase gazeuse ou chromatographie liquide), la chromatographie liquide à haute pression (HPLC) et la chromatographie liquide à échange d'ions ont été distinguées.

Les méthodes de chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS) sont limitées aux laboratoires spécifiques parce que ces méthodes sont lourdes et un spectromètre de masse est essentiel. Cependant GC-MS et en particulier, GC-MS avec dilution isotopique (ID) sont des méthodes de référence (meilleures exactitude et précision).

XI-3/ Apport dans la prédiction de la pré-éclampsie :

L'homocystéine est impliquée dans des processus tels que la peroxydation lipidique et le stress oxydatif. Pendant la grossesse, sa concentration sérique a été démontrée diminuée [170], alors qu'une autre étude cas-témoins a signalé une augmentation précoce des niveaux d'homocystéine au deuxième trimestre chez les femmes ultérieurement atteintes de pré-éclampsie sévère ou modérée [171]. En revanche, d'autres travaux n'ont détecté aucune différence dans les taux sériques

d'homocystéine au deuxième trimestre entre les femmes qui développeront une pré-éclampsie et les cas contrôles [172]. Ces résultats contradictoires diminuent le potentiel de l'homocystéine en tant que marqueur de pré-éclampsie.

XII- DIMETHYLARGININE ASYMETRIQUE (ADMA) :

XII-1/ Définition et rôle physiologique :

L'ADMA est un inhibiteur endogène d'oxyde nitrique synthase endothéliale (NOS). Le NOS produit de l'oxyde nitrique (NO) à partir de l'arginine [173]. Le NO est un vasodilatateur endogène puissant qui joue un rôle important dans la régulation du débit sanguin et la pression sanguine pendant la grossesse. En outre, le NO inhibe les agrégats plaquettaires, l'adhérence des leucocytes à l'endothélium vasculaire, et la prolifération des cellules musculaires lisses. L'ADMA a été proposée comme un nouveau facteur de risque de la maladie vasculaire et la dysfonction endothéliale. L'accumulation de preuves des liens entre l'ADMA et les troubles vasculaires a mené l'observation des concentrations élevées plasmatiques d'ADMA chez les patients atteints d'athérosclérose, d'hypertension, d'hypercholestérolémie et de diabète [174].

XII-2/ Méthode de dosage :

Les techniques d'analyse pour la détermination quantitative de l'ADMA comprennent la chromatographie liquide haute performance (HPLC), la spectrométrie de masse (MS), la chromatographie en phase gazeuse couplée à la MS, la chromatographie liquide LC-MS, la LC-MS en tandem et dosage immunoenzymatique (ELISA). Les méthodes HPLC sont basées sur les techniques les plus couramment utilisées pour mesurer l'ADMA dans les fluides biologiques tels que plasma, urine et homogénat de tissu. Toutefois, le dosage

immuno-enzymatique n'est pas aussi fiable que les méthodes LC-MS et HPLC, actuellement disponibles et validées pour détecter l'ADMA circulant [175].

XII-3/ Apport dans la prédiction de la pré-éclampsie :

Plusieurs études ont montré que l'ADMA est augmentée dans la pré-éclampsie. Certaines études ont suggéré que ce marqueur peut non seulement être un marqueur d'une telle maladie mais jouer un rôle notable dans son origine. Chez des volontaires humains, la perfusion de l'ADMA a démontré qu'il nuit à la vasodilatation dépendante de l'endothélium, augmente la résistance vasculaire systémique et rénale et diminue le débit cardiaque. Ces données suggèrent que l'élévation chronique de l'ADMA peut promouvoir directement la maladie vasculaire [176].

Les niveaux d'ADMA diminuent au cours de la grossesse normale. Ils restent stables jusqu'à la fin du deuxième pour subir une ascension au cours du troisième trimestre, ces taux sont encore plus élevés dans les grossesses compliquées par la pré-éclampsie. Il a été montré que les taux sériques d'ADMA sont augmentés avant même le développement de la pré-éclampsie et RCIU, suggérant que ce paramètre pourrait fournir un nouveau marqueur pour la détection précoce des femmes à risque élevé [177].

XIII- ÉRYTHROBLASTES FŒTAUX SÉRIQUES ET ADN FŒTAL LIBRE :

XIII-1/ Définition et rôle physiologique :

L'analyse de l'ADN fœtal circulant dans le sang maternel fait partie intégrante des outils de diagnostic prénatal. L'origine placentaire de l'ADN fœtal circulant dans le plasma/sérum maternel ne fait plus aucun doute, même si elle n'est pas exclusive. Le nombre de cellules fœtales intactes circulant dans le sang maternel a été évalué à environ 1 cellule par millilitre de sang, et ne peut donc pas expliquer la quantité d'ADN fœtal plasmatique et sérique observée. L'hypothèse que l'état apoptotique de ces cellules peut être à l'origine de cet ADN libre a donc été évoquée. Il a été en effet confirmé qu'environ 50% des érythroblastes (EB) fœtaux présents dans la circulation maternelle sont en état d'apoptose. Cependant, ces érythroblastes fœtaux ne sont pas la source cellulaire essentielle de l'ADN fœtal plasmatique ; en effet, il n'est pas retrouvé de corrélation entre le nombre d'EB fœtaux et la quantité d'ADN fœtal circulant, notamment chez les patientes ayant accouché prématurément, alors que chez celles-ci, la quantité d'ADN fœtal circulant est significativement élevée. Le placenta est donc la source logique d'ADN fœtal, en raison de sa taille et de son activité cellulaire importante [178].

XIII-2/ Méthode de dosage :

La technique de choix est indiscutablement aujourd'hui l'amplification génique par PCR en temps réel (avec utilisation de sondes d'hybridations spécifiques), en raison de sa sensibilité et de sa spécificité, mais surtout en raison de l'importante sécurité d'analyse qu'elle procure. Associée à des procédés automatiques d'extraction des acides nucléiques, la PCR en temps réel a une fiabilité jamais égalée par les méthodes conventionnelles qui devraient être proscrites dans

l'analyse de l'ADN fœtal circulant, plus particulièrement celles utilisant une *nested-PCR*, source de faux positifs [178].

XIII-3/ Apport dans la prédiction de la pré-éclampsie :

Physiologiquement, l'échange des cellules du fœtus a lieu à travers le placenta pendant la grossesse. Cet échange cellulaire fœto-maternel est plus élevé en cas de placentation anormale comme dans la pré-éclampsie. Il a été suggéré que l'afflux accru des cellules effectrices immunitaires allogéniques ou de leurs cellules précurseurs dans la circulation maternelle pourrait contribuer à l'étiologie de la maladie [179]. L'hypothèse d'érythroblastes fœtaux élevés dans le sérum maternel avant de développer une pré-éclampsie a été testée et confirmée [180]. Des études antérieures ont documenté des concentrations sériques d'ADN fœtal libre supérieures chez les patientes pré-éclamptiques par rapport aux grossesses normotendues appariées [181]. Ces résultats ont été confirmés par une vaste étude cas-témoins dans laquelle, il a été constaté qu'avant le développement d'une pré-éclampsie, une augmentation en deux étapes de l'ADN fœtal libre dans le sérum maternel a été observée. Les auteurs soutiennent que la première augmentation pourrait s'expliquer par une nécrose placentaire et une apoptose, tandis que la seconde élévation pourrait être due à des facultés affaiblies d'élimination de l'ADN. Cela a en outre suggéré que par la mesure de l'ADN fœtal libre dans la circulation maternelle, il pourrait être possible de prédire la pré-éclampsie. L'inconvénient de ces tests comme outils de dépistage est que l'analyse des érythroblastes fœtaux ou d'ADN fœtal libre est complexe et coûteuse. Ceci pourrait également expliquer le manque de données prospectives de cohorte à grande échelle pour déterminer les véritables valeurs prédictives dans une population à faible risque [182].

XIV- COMBINAISON DE MARQUEURS BIOCHIMIQUES AU DOPPLER DE L'ARTERE UTERINE :

Comme il a été constaté, à ce jour, une variété de marqueurs biochimiques pour prédire la pré-éclampsie a été proposée. Toutefois, leur utilité pour prédire la pré-éclampsie dans la pratique clinique est limitée. Tout d'abord, jusqu'à présent, les données sur l'efficacité des différents marqueurs sont minimales et souvent contradictoires. Deuxièmement, les sensibilités et les valeurs prédictives de ces paramètres sont souvent pauvres. Afin d'améliorer les performances prédictives, certains groupes de recherche ont essayé de combiner différents marqueurs.

Rappelons que la pré-éclampsie est une maladie multifactorielle, capable de se manifester sous divers aspects physiopathologiques. Au cours de cette pathologie, la placentation anormale pourrait être mise en parallèle avec les facultés de perfusion qui se caractérise par une augmentation des résistances vasculaires au sein de l'unité materno-placentaire.

Plusieurs études, qui combinent différents marqueurs, ont mis l'accent sur le flux sanguin de l'artère utérine et, en particulier, sa forme d'onde. Une forme d'onde pathologique est identifiée par un indice élevé de résistance ainsi que d'une encoche diastolique précoce. Évalués au cours de deuxième trimestre, ces résultats Doppler anormaux indiquent un risque considérablement accru pour développer une pré-éclampsie [183]. Au cours des essais contrôlés randomisés utilisant un traitement par l'aspirine pour prévenir la pré-éclampsie chez les femmes ayant des résultats anormaux du Doppler de l'artère utérine au deuxième trimestre, le "Doppler criblage" de prédiction de pré-éclampsie a donné une sensibilité allant jusqu'à 60% et des valeurs prédictives positives jusqu'à 40% [184]. Cependant, chez les femmes avec des mesures Doppler anormales au

deuxième trimestre, le traitement à l'aspirine n'a pas modifié l'issue de la grossesse par rapport aux témoins. Par conséquent, les auteurs de ces essais n'attribuent qu'une utilité clinique limitée au dépistage de la pré-éclampsie par Doppler. Cette conclusion est en accord avec une grande revue : 27 études portant sur 12 994 grossesses [185].

Récemment, une étude longitudinale prospective a analysé le volume placentaire à 11 et à 13 semaines ainsi que des mesures de Doppler des artères utérines à 22 semaines. Ces deux méthodes de dépistage ont été comparées afin de prédire les troubles hypertensifs de la grossesse. Le volume placentaire à 12 semaines et le Doppler de l'artère utérine à 22 semaines avaient des sensibilités similaires pour prédire la pré-éclampsie, soit 39% et 45%, respectivement. Cependant, les auteurs ont conclu que les valeurs statistiques étaient trop faibles pour justifier ces tests comme marqueurs prédictifs de la pré-éclampsie dans une population à faible risque.

Pour augmenter la sensibilité prédictive, plusieurs études ont analysé la combinaison de l'examen Doppler aux différents marqueurs biochimiques: Il a été conclu que la combinaison des mesures, au deuxième trimestre, de Doppler de l'artère utérine et de l'inhibine A du sérum maternel [186], ou de la PAPP-A [187], améliorent la prédiction de la pré-éclampsie. Une autre étude a évalué les artères utérines par les mesures Doppler et les taux sériques de PAPP-A, bêta-HCG, activine A et inhibine A à 22 et 25 semaines de gestation [188,189]. Chez les femmes avec future PE par comparaison aux femmes à grossesse normale et pour un taux de faux positif de 5%, le taux de détection de la pré-éclampsie était de 50% pour les mesures de Doppler de l'artère utérine, 44% pour les tests de

niveau sérique de l'activine A, 35% pour l'inhibine A, 10% pour la bêta-HCG, et 5% pour la PAPP-A.

En combinant les résultats de Doppler avec les taux sériques de l'activine A et de l'inhibine A, le taux de détection du risque de pré-éclampsie augmente à 75% pour un taux de faux positif de 5%.

Dans une autre étude prospective de cohorte au deuxième trimestre, les niveaux de sFlt-1 et PlGF ont été comparés chez les femmes avec et sans résultats anormaux de Doppler de l'artère utérine. Les niveaux sériques de sFlt-1 et PlGF n'ont pas été modifiés chez les femmes avec l'examen Doppler de l'artère utérine anormal suggérant que ces marqueurs sériques ne sont pas associés à l'altération de la résistance placentaire évaluée par Doppler de l'artère utérine [190,191]. Ces résultats sont en accord avec une autre étude prospective, qui a analysé les taux sériques de sFlt-1 et VEGF au deuxième trimestre chez les femmes avec et sans résultats anormaux de Doppler ainsi que chez les femmes avec Doppler anormal en combinaison avec un retard de croissance fœtal établi. Chez les femmes présentant des résultats anormaux à l'examen Doppler, les concentrations de VEGF et de sFlt-1 n'étaient pas différentes dans les grossesses qui se sont compliquées ultérieurement par une pré-éclampsie comparativement à des grossesses avec des résultats normaux. Une autre étude prospective a évalué les mesures de Doppler artériels de l'utérus à 20 semaines de gestation en combinaison avec les niveaux d'homocystéine sériques maternels au deuxième trimestre. La sensibilité de prédiction de la pré-éclampsie a été observée chez 60% des cas, avec un taux de faux positif de 3% [192].

La pression artérielle moyenne en combinaison avec les taux sériques de l'activine A et l'inhibine A peuvent être utiles pour prédire le risque de différents types de maladies d'hypertension pendant la grossesse [193]. Des mesures supplémentaires de marqueurs sériques, effectuées également au début du deuxième trimestre, serait pratiquement et financièrement justifiable. Il a été, en effet, noté que dans un échantillon de femmes enceintes sans antécédant de pré-éclampsie, les marqueurs de "quadruple test", y compris AFP, HCG et inhibine A ont atteint une sensibilité de 42% dans la prédiction de l'apparition de la pré-éclampsie [194]. L'index de pulsatilité du flux sanguin de l'artère utérine et la concentration en PP 13 du sérum maternel ont été déterminés et évalués pour prédire la pré-éclampsie nécessitant un accouchement avant 34 semaines. En cas de grossesse par la suite affectées par la pré-éclampsie, les concentrations sériques de PP 13 étaient inférieures, alors que les indices de pulsatilité étaient supérieurs par rapport aux témoins. Pour un taux de détection de 90%, la combinaison de ces deux essais a diminué le taux de faux positifs à 9%. Ces données suggèrent que le dépistage au premier trimestre avec le Doppler de l'artère utérine combiné à des marqueurs sériques pourrait être la méthode la plus efficace pour prédire la pré-éclampsie; il n'a pas seulement un taux de détection relativement élevé, mais serait probablement capable d'identifier les patientes pouvant faire l'objet d'une prévention assez tôt. Une autre étude prospective cas-témoins axée sur 44 cas avec pré-éclampsie précoce et 44 autres grossesses avec pré-éclampsie tardive avec accouchement à terme [195], a montré que pour une spécificité de 80%, le PP 13, la PAPP-A et l'indice de pulsatilité ont des sensibilités allant jusqu'à 50%, 24% et 76%, respectivement. La combinaison PP-13 sérique et indice de pulsatilité augmenté a donné une sensibilité qui pourrait

aller jusqu'à 79%, tandis que la combinaison PAPP-A au PP-13 indice de pulsatilité n'a pas amélioré la sensibilité.

Ainsi, l'état actuel de la recherche ne fournit pas une justification suffisante pour l'utilisation de marqueurs spécifiques comme outils de dépistage utilisés en clinique actuelle. En outre, à ce jour, les tentatives pour identifier le traitement prophylactique de la pré-éclampsie ont largement échoué. De grandes études multicentriques ont évalué si le traitement à l'aspirine, commencé à 22-24 semaines de gestation, serait bénéfique chez les femmes avec résultats anormaux de Doppler de l'artère utérine au premier trimestre de grossesse [196]. Ces résultats pourraient refléter le fait que le Doppler l'artère utérine à 20 et 22 semaines -tout en étant capable d'identifier une proportion importante de femmes qui développeront plus tard une pré-éclampsie- ne peut identifier une population à haut risque qui pourrait bénéficier d'un traitement préventif à cet âge gestationnel. En effet, en ce qui concerne l'invasion du trophoblaste, qui a lieu entre la 8^{ème} et 16^{ème} semaine de gestation, un traitement préventif devrait être lancé au cours du premier trimestre. Par conséquent, la prédiction individuelle de la pré-éclampsie devrait se concentrer sur les premiers tests, tels que le PP 13, le sFlt-1 et le Doppler de l'artère utérine au premier trimestre de grossesse.

Les traitements préventifs autres que les agents anti-agrégants plaquettaires sont actuellement à l'étude. Malheureusement, la stratégie préventive de l'administration de vitamines antioxydantes, n'a pas réussi à démontrer un avantage dans une grande catégorie d'essais randomisés [197]. Les données positives sur le traitement préventif encouragent fortement les efforts de recherche pour identifier des marqueurs pour la prédiction précoce de la pré-éclampsie pendant la grossesse.

En résumé, au cours des dernières années, un nombre croissant de paramètres biochimiques ont été évalués en tant que marqueurs pour prédire la pré-éclampsie. Aucun d'eux n'a encore été prouvé revêtir une valeur clinique. Beaucoup d'efforts ont été déployés pour évaluer leur potentiel et leur combinaison avec d'autres méthodes de dépistage telles que l'échographie Doppler. Les marqueurs biochimiques les plus prometteurs, à ce jour, sont PP 13 ainsi que sFlt-1, PlGF et sEng. Ils permettent le dépistage de la PE, en montrant des valeurs prédictives relativement élevées. Les performances du diagnostic sont améliorées si ces marqueurs sont combinés à l'échographie Doppler au premier trimestre.

D'autres études sont importantes pour justifier leur utilisation clinique, toujours dans le but de réduire la morbidité maternelle et périnatale et de soulager du « lourd fardeau » de la pré-éclampsie [198].

CONCLUSION :

La pré-éclampsie qui est un trouble spécifique de la grossesse reste encore plus fréquente dans les pays en voie de développement, elle contribue substantiellement à une morbidité et mortalité périnatale de la mère et du nouveau-né. La physiopathologie de la maladie et l'étiologie sous jacente restent encore mal connues.

La prise en charges de ses complications nécessite une équipe multidisciplinaire avec une participation plus renforcée des anesthésistes réanimateurs et surtout la création des structures spécialisées en réanimation obstétricale et néonatale.

Un nombre croissant d'agents biochimiques ont été évalués comme marqueurs pour prédire la pré-éclampsie. Jusqu'à présent, les marqueurs les plus prometteurs sont :

La protéine placentaire 13 (PP13) et le facteur de croissance placentaire (PlGF) qui ont montré des taux sériques diminués chez les femmes enceintes qui ont développé par la suite une pré-éclampsie ;

La protéine plasmatique A associé à la grossesse (PAPP-A), le soluble fms-like tyrosine kinase-1 et l'endogline soluble qui sont révélés augmentés chez les patientes pré-éclamptiques par rapport aux témoins normotendues.

Ces marqueurs permettent le dépistage à un stade relativement précoce et, surtout, de montrer des valeurs prédictives relativement élevées, et une meilleure performance diagnostique s'ils sont combinés avec l'échographie Doppler au premier trimestre.

Des études prospectives à grande échelle d'évaluation de ces marqueurs, sont importantes pour justifier leur utilisation clinique en vue d'une intervention précoce pour prévenir la pré-éclampsie dans le futur.

Résumé :

Titre : Pré-éclampsie : apport des marqueurs biochimiques dans sa prédiction précoce

Auteur : Es-sahli Khadija

Mots clés : Grossesse; Pré-éclampsie; Prédiction; Marqueurs biologiques; Echographie Doppler

La pré-éclampsie, généralement définie par une pression artérielle supérieure à 140mmHg/90mmHg et une protéinurie supérieure à 300 mg/24h à ou après 20 semaines d'aménorrhée, est une complication redoutable de la grossesse, grevée d'une lourde morbidité et mortalité materno-fœtale. Elle complique 2 à 8% des grossesses. Elle touche 3-8% des nullipares et 1-4% des multipares selon les pays.

Les mécanismes qui président à son installation sont mal connus car la physiopathologie est multifactorielle et complexe. Plusieurs théories ont été élaborées et toutes contribuent, directement ou indirectement, à des défauts de d'invasion trophoblastique qui contribue à un dysfonctionnement placentaires et des échanges materno-placentaires.

Son diagnostic est essentiellement basé sur l'évaluation des signes cliniques et paracliniques.

Un nombre croissant d'agents biochimiques ont été évalués comme marqueurs prédictifs de la pré-éclampsie. Beaucoup d'efforts ont été mis dans l'évaluation de nouveaux marqueurs potentiels et leur combinaison avec d'autres méthodes de dépistage comme l'échographie Doppler. Le but de ce travail est de faire la mise au point sur les connaissances actuelles concernant les marqueurs sériques prédictifs de la pré-éclampsie. Jusqu'à présent, les marqueurs biologiques les plus prometteurs sont la protéine placentaire 13 (PP-13), le soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1), facteur de croissance placentaire (PlGF) et l'endogline soluble (sEng). Ces marqueurs permettent le dépistage à un stade relativement précoce et, surtout, de montrer des valeurs prédictives relativement élevées et une meilleure performance diagnostique s'ils sont combinés avec l'échographie Doppler au premier trimestre de grossesse. Des études prospectives à grande échelle d'évaluation de ces marqueurs, sont importantes pour justifier leur utilisation clinique en vue d'une intervention précoce pour prévenir la pré-éclampsie dans le proche avenir.

Abstract

Title: Pre-eclampsia : contribution of biochemical markers in the early prediction

Author: Es-sahli Khadija

Keywords: Pregnancy; Pre-eclampsia; Prediction; Biomarkers; Doppler ultrasound

Preeclampsia, usually defined by a blood pressure greater than 140mmHg/90mmHg and proteinuria greater than 300 mg/24h at or after 20 weeks of gestation, is a serious complication of pregnancy, burdened with a high morbidity and mortality maternofetal. It complicates 2-8% of pregnancies. It affects 3-8% of nulliparous and multiparous 1-4% depending on the country.

Mechanisms that govern the installation are poorly known because the pathophysiology is multifactorial and complex. Several theories have been developed and all contribute, directly or indirectly, by faults of trophoblastic invasion that contributes to placental dysfunction and maternal-placental exchange.

Its diagnosis is mainly based on the evaluation of clinical signs, such as the measurement of arterial blood pressure and for proteinuria at or after 20 weeks of gestation, and laboratory highlighting biological and radiological conditions.

An increasing number of biochemical agents were evaluated as predictors of pre-eclampsia. Many efforts have been made in the evaluation of potential new markers and their combination with other screening methods such as ultrasound Doppler. The purpose of this work is to focus on the current knowledge of predictive serum markers of pre-eclampsia. So far the most promising biomarker are placental protein 13, soluble fms-like tyrosine kinase-1, placental growth factor and soluble endoglin. These markers allow testing at a relatively early stage and, more importantly, show relatively high predictive values and improved diagnostic performance when combined with Doppler ultrasound in the first trimester of pregnancy. Prospective large-scale studies evaluating these markers are important to justify their clinical use for early intervention to prevent pre-eclampsia in the near future.

ملخص

العنوان: تسمم الحمل: مساهمة العلامات البيوكيميائية في التنبؤ المبكر

المؤلف: السهلي خديجة

الكلمات الرئيسية: الحمل؛ تسمم الحمل، التنبؤ، العلامات الحيوية، دوبلر بالموجات فوق الصوتية

تسمم الحمل، الذي يعرف عادة عن طريق ضغط الدم أكبر من 140 ملم الزئبق/90 ملم الزئبق وبروتينية أكبر من 300 ملغ/ 24 ساعة عند أو بعد 20 أسبوعاً من الحمل، هو من مضاعفات خطيرة للحمل، متقلة بارتفاع معدلات المراضة والوفيات بالنسبة للأم وجنينها، ويصيب 2 إلى 8٪ من حالات الحمل، ويؤثر على 3 إلى 8٪ من عديمة الولادة و1 إلى 4٪ من متكررة الولادات تبعا للبلد المعني.

الآليات التي تحكم عملية التثبيث غير معروفة جيداً لأن الفيزيولوجيا المرضية معقدة. وقد وضعت عدة نظريات وكلها عوامل تؤدي بشكل مباشر أو غير مباشر، إلى أخطاء في غزو الأوردة المغذية التي تساهم في ضعف المشيمة وتبادل الأم والمشيمة.

ويستند تشخيصه أساساً على تقييم العلامات السريرية والمختبرية.

تم تقييم عدد متزايد من العوامل البيوكيميائية التي تمكن من التنبؤ بتسمم الحمل. وقد بذلت الكثير من الجهود في تقييم علامات جديدة محتملة والجمع بينهما مع أساليب الفحص الأخرى مثل دوبلر بالموجات فوق الصوتية. الهدف من هذا العمل هو التركيز على المعرفة الحالية بعلامات المصل التنبؤية لتسمم الحمل. حتى الآن العلامات البيولوجية الواعدة هي بروتين المشيمة 13، قابل للذوبان ف.م. زمثل التيروزين كيناز-1، عامل نمو المشيمة والأندوكالين القابلة للذوبان. تسمح هذه العلامات الاختبار في مرحلة مبكرة نسبياً، والأهم من ذلك، تظهر القيم التنبؤية العالية نسبياً وتحسن الأداء التشخيصي عندما تقترن بدوبلر بالموجات فوق الصوتية في الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل. دراسات واسعة النطاق مهمة لتقييم هذه العلامات وتبرير استخداماتها السريرية للتدخل المبكر لمنع تسمم الحمل في المستقبل القريب.

Références bibliographiques

- [1]- KS. KHAN, D. WOJDYLA, L. SAY, AM. GULMEZOGLU, PFA. VAN LOOK. who analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006; 367: 1066–74.
- [2]- L.DULEY. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol* 2009; 33: 130–37.
- [3]- CJ. BERG, AP. MACKAY, C. QIN, WM. CALLAGHAN. Overview of maternal morbidity during hospitalization for labor and delivery in the United States: 1993–1997 and 2001–2005. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 1075–81.
- [4]- AB. WALLIS, AF. SAFTLAS, J. HSIA, HK. ATRASH. Secular trends in the rates of preeclampsia, eclampsia, and gestational hypertension, United States, 1987–2004. *Am J Hypertens* 2008; 21: 521–26.
- [5]- AB. CAUGHEY, NE. STOTLAND, AE. WASHINGTON, GJ. ESCOBAR. Maternal ethnicity, paternal ethnicity, and parental ethnic discordance: predictors of preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 156–61.
- [6]- AK. RAO, YW. CHENG, AB. CAUGHEY. Perinatal complications among different Asian-American subgroups. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: e39–41.
- [7]- LM. SILVA, M. COOLMAN, EA. STEEGERS et AL. Low socioeconomic status is a risk factor for preeclampsia: the Generation R Study. *J Hypertens* 2008; 26: 1200-08.

- [8]- F. MILNE, C. REDMAN, J. WALKER et AL. The pre-eclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of preeclampsia in the community. *BMJ* 2005; 330: 576–80.
- [9]- U. MARC, BAUMANN, A. NICK, BERSINGER, V. DANIEL. Surbek Serum markers for predicting pre-eclampsia; Department of Obstetrics and Gynecology, University of Berne, Effingerstrasse 102, CH-3010 Berne, Switzerland Received 18 April 2007; accepted 18 April 2007.
- [10]- C. MOIGNET, P. DIEMUNSCH, POTTECHERT. Anesthésie réanimation et pré éclampsie. Conférences d’actualisation. 2003 : 387-406.
- [11]-CHAOUI A, TYANE M, BELOUALI R. Prise en charge de la pré-éclampsie et de l’éclampsie. 2eme conférence nationale de consensus MAROC. Marrakech, 19-20-21 Avril 2002.
- [12]-EDOUARD D, Pré éclampsie, éclampsie. *Encycl. Med Chir. Anesthésie-réanimation*.2003 ; 36-980-A-10, *Obstétrique* ; 5-071-B-30 :1-15.
- [13]-PALOT M, KESLEER P, VISSEAU H, BOTMANS C. Toxémie gravidique. Département d’anesthésie –réanimation, CHU de Reims. Conférences d’actualisation 1997 :
- [14]- MATTAR F. SIBAI B.M. Preeclampsia (clinical characteristics and pathogenesis). *Clinical in liver disease*, 1999, 3, n°1: 1-12.
- [15]- SOYDEMIR F, KENNY. Hypertension in pregnancy. *Current Obstetrics-Gynaecology*. 2006; 16:315-320.
- [16]- EDOUARD D. Toxémie gravidique. In: Karman S, editor. *Anesthésie réanimation chirurgicale*. 3e édition. Paris : Flammarion .2003 : 1211–21.
- [17]- POTTECHER.TH (SFAR). Réanimation des formes graves de pré éclampsie. Conférence d’experts.2000 :1-16.

[18]- MLLE. MOUJAHID HIND; prise en charge de la pré-éclampsie sévère et l'éclampsie en réanimation chirurgicale (a propos de 97 cas) ; thèse pour l'obtention du doctorat en médecine 2007

[19]-El YOUSSEFI S, SALMI S, MIGUIL M. Facteurs de risque de morbidité et mortalité maternelle de l'éclampsie. Service d'anesthésie –réanimation Maternité Lala Meryem CHU Ibn Rochd –Casablanca. Annales françaises d'anesthésie et de réanimation .2002; 21 :214-218.

[20]-JAEGER F. SCHNEIDER, TARANTINO M, MEZIANI F, BARTHOLIN F, B. VIVILLE, Hypertension artérielle de la grossesse : pas de révolution... mais des avancées à petits pas. Réanimation .2002 ; 11 : 516-23.

[21]-BRESSION S-JUST, HOUFFLIN V-DEBARGE, HERCHIN-DECOBERT, MORANNEO, CODACCIONI X SUBTIL D. Elévation majeure de l'uricémie associée à des vomissements au cours du troisième trimestre de la grossesse. Gynécologie Obstétrique- Fertilité. 2004; 32 : 713-715.

[22]-BEAUFILS M, HADDAD B, BAVOUX. Hypertension artérielle pendant la grossesse : aspects physiopathologiques et pronostic à long terme. Encycl. Med Chir. Obstétrique (5-036-A-10).

[23]-BORZYCHOWSKI A.M, SARGENT I.L, REDMAN C.W.G. Inflammation and pre-eclampsia. Seminars in Fetal - Neonatal Medicine. 2006; 11:309-316.

[24]-CHALIER JC Physiopathologie de l'Implantation et du Développement, Université Pierre et Marie Curie, Faculté de médecine Saint-Antoine,

[25]-BENJAMIN D, HAMAR MD, IRINA A, BUHIMSCHI MD, ANNA K. SFAKIANAKI MD, Sérum and urine inhibin A but not free activin A are endocrine biomarkers of severe pre-eclampsia. Américain journal of obstetrics and gynecology. 2006 ; 195 :1636-45.

[26]-REDMAN CW. Current topic: preeclampsia and the placenta. Placenta 1991; 12:301-8.

- [27]- RAULT PH. Hypertension gravidique. Anesthésie réanimation obstétricale-BECAR-Ed.Arnette. 2005.
- [28]- DULEY L, HENDERSON-SMART D, KNIGHT M, et AL. Antiplatelet drugs for prevention of pre-eclampsia and its consequences: systematic review. BMJ. 2001; 10-322(7282):329-33.
- [29]-LIM JH, KIM SY, PARK SY, et AL. Soluble endoglin and transforming growth factor-beta1 in women who subsequently developed preeclampsia. Prenat Diagn 2009; 29(5): 471-6.
- [30]- VILLAR J, PURWAR M, MERIALDI M et AL. World Health Organisation multicentre randomised trial of supplementation with vitamins C and E among pregnant women at high risk for pre-eclampsia in populations of low nutritional status from developing countries. BJOG. 2009; 116(6):780-8.
- [31]-RUMBOLD A, CROWTHER CA. Vitamin C supplementation in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2005;18(2):CD004072.
- [32]- BRETELLE F, SABATIER.F, SHOJAIR, AGOSTINI .A, DIGNAT-GEORGE.F. Avancées dans la physiopathologie de la pré éclampsie : Place de la réponse inflammatoire. Gynécologie obstétrique -fertilité. 2004 .32 : 482-489.
- [33]-VON DADELSZEN P, WATSON RW, NOORWALI F, et AL. Maternal neutrophil apoptosis in normal pregnancy, preeclampsia, and normotensive intrauterine growth restriction. Am J Obstet Gynecol. 1999;181(2):408-14.
- [34]- SCHAPPES JP, JHUSTIN J, THOUMSIN HJ. Physiopathologie placentaire. Encyclopédie Med Chir., obstetrique.1990; 10 : 5037A10 .
- [35]- ANORLU R.I, NMANDI C, IWUALA AND CÉLESTINE U.ODUM. Risk factors for pré eclampsia in logos, Nigeria.
- [36]-GORDEN SMITH, JENNIFER CROSSLEY, DAVID AITKEN, FIONA LYALL, ALAN CAMERON. Circulating angiogenic factors in Early pregnancy and the risk of pré eclampsia. Américain journal of obstetrics end gynecology. 2006 ; 10 :532.

- [37]-BEYE M , DIOUF E, KANE O, NDOYE MD, SEYDI A, NDIAYE PI, SALL BK. Prise en charge de l'éclampsie grave en réanimation en milieu Tropical africain. A propos de 28 cas.
Annales Françaises d'anesthésie et de réanimation. 2003 ; 22 :25-29.
- [38]-BORZYCHOWSKI A.M, SARGENT I.L, REDMAN C.W.G. Inflammation and pre-eclampsia Seminars in Fetal - Neonatal Medicine. 2006; 11:309-316.
- [39]- BEAUFILS M, Hypertension gravidique, Encycl. Méd. Chir., néphrologie urologie. 2001; 18-058-D-10, gynécologie/obstétrique, 5-036-A-10, cardiologie, 11-302-K-10 :1-15,
- [40]-GIRARD F, BUREAU G, BAYOUMEU F, FRESSON J, BOUVIER-COLLE M. H, BOUTROY JL. LES complications sévères de la grossesse et de l'accouchement : état des lieux en lorraine dans le cadre de l'enquête européenne.
J Gynécol Obstet Biol reprod. 2001; 30(suppl. au n°6) : 210-217.
- [41]-KNAPEN MF, VAN ALTENA AM, PETERS WH, MERKUS HM, JANSEN JB, STEEGERS EA. Liver function following pregnancy complicated by the HELLP syndrome. Br J Obstet Gynaecol. 1998; 105:11.
- [42]-RASPOLIINI MR, MD, PH D, TADDEI G.L, MD. Histologic features of maternal vasculopathy and clinical manifestations of preeclampsia.
A mericain Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2006.
- [43]-KADDOUR C, NEFAA MN, BOUSSOFFARA M, BELHADJ N, MAGHREBI H, SKANDARANI L. L'éclampsie : prise en charge en milieu de réanimation. XVII Congrès de la société Tunisienne d'Anesthésie Réanimation, Tunis, 1999.
- [44]-PARISAEI M, MRCOG. Posterior reversible leukoencephalopathy in a case of post partum eclampsia. Département of Obstetrics and Gynaecology publication. february 9. 2005.
- [45]-HADDAD BASSAM ,MD, BART RJ, JEFFREY C, LIVINGSTONE MD, CHAHINE R, MD, AND BAHA M, SIBAI MD. Risk factors for adverse

maternal outcomes among women with HELLP. From. The division of maternal fetal medicine .

university of Tennessee the perinatal diagnostic center central baptist hospital and the département of Obstetrics and gynecology, university of Cincinnati.

[46]-HADDAD BASSAM, MD, JEFFREY C, LIVINGSTON, MD, RABIH CHAHINE, MD, BABA M.SIBAI, MD. HELLP syndrome versus severe pré éclampsie. The division of maternal fetal médecine, university of Tennessee the perinatal diagnostic center, central baptist hospital and the department of obstetrics and gynecology university of Cincinnati collège of médecine.

[47]-BEYE.M.D, DIOUF E, BAH MD, NDOYE M, KANE O, SALL-KA B. Prise en charge du HELLP syndrome en réanimation à Dakar. Annales Françaises d'anesthésie et de réanimation. 2006.25 :291-295.

[48]-CORINNA WICKE MD, PHILIPPE L. PEREIRA MD, EVA NEESER MD, INGO FLESCHE C, Subcapsular liver hematoma in HELLP syndrome:Evaluation of diagnostic and therapeutic optionsA unicenter study American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2004; 190: 106-112

[49]-SIBAI B.M SARINOGLU C, MERCERBM, Eclampsia. VII. Pregnancy outcome after eclampsia and long-term prognosis. Am. J . Obstet. Gynecol. 1992, 166 : 1757-63.

[50]-SURESH MS, The high-risk obstetric patient : hellp syndrome (An anesthesiologist's perspective). Anesthesiol. Clin. North Am. 1998, 16(2): 331-348.

[51]-MARGARIA E, GOLLO E, CASTELLITTI I. Which patients must be admitted to the intensive care unit ? Anesthésie - réanimation en obstétrique. J.E.P.U. 1994 : 175-183.

[52] -BACQ Y. Foie et grossesse. Encycl. Méd. Chir, Hépatologie. 1996; 7-041-G-15, Gynécologie/obstétrique, 5-045-E-10 :8p.

[53]-MBBS J-S, GUSTAFF DEKKER, MD, FRANZCOG PHD.
Preeclampsia and thrombophilia. June 2003 ; 17:441-458.

[54]-RAGHEB T.

La pré-éclampsie de point de vue de l'obstétricien. Thèse Med. 2002, n° 26.
Casablanca.

[55]-JAYI S. La pré éclampsie sévère. Thèse Med 2005 n° 50 Fès.

[56]-ATKINS D, BRISS PA, ECCLES M, FLOTTORP S, GUYATT GH, HARBOUR RT, et AL. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations II: pilot study of a new system. BMC Health Serv Res 2005; 23:25.

[57]-B. MOULIN, S. BRAIG, V. ZUPAN, G. DUCARME, J. BERNUAU, F. PERROTIN C. BOHEC; Prise en charge multidisciplinaire de la prééclampsie. Recommandations formalisées d'experts communes Multidisciplinary management of severe pre-eclampsia(PE). Experts' guidelines 2008, information professionnelle; Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 28 (2009) 275–281

[58] -ATKINS D, ECCLES M, FLOTTORP S, GUYATT GH, HENRY D, HILL S, ET AL. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group. BMC Health Serv Res 2004; 22:38.

[59] GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2004; 328:1490.

[60]-FOURRIER F, THEVENOT-MARTINEZ F, DUCLOY-BOUTHORS A.S.
Eclampsie en réanimation.
Actualité en réanimation et urgence. 2001 : 1159-176

[61]-Fraser HM, Groome NP,McNeilly AS. Follicle-stimulating hormoneinhibin B interactions during the follicular phase of the primate menstrual cycle revealed by gonadotropin-releasing hormone antagonist and anti-estrogen treatment. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84:1365–9.

[62]-MOHAN A, ASSELIN J, SARGENT IL, GROOME NP, MUTTUKRISHNA S. Effect of cytokines and growth factors on the secretion of inhibin A, activinA and follistatin by term placental villous trophoblasts in culture. *Eur J. Endocrinol* 2001;145:505–11.

[63]-Caniggia I, Lye SJ, Cross JC. Activin is a local regulator of human cytotrophoblasts cell differentiation. *Endocrinology* 1997; 138:3976–86.

[64]-Florio P, Cobellis L, Luisi S, Ciarmela P, Severi FM, Bocchi C, Petraglia F. Changes in inhibins and activin secretion in healthy and pathological pregnancies. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 180:123–30.

[65]-GROOME NP, ILLINGWORTH PJ, O'BRIEN M, PAIR, RODGER FE, MATHER JP, ET AL. Measurement of dimeric inhibin B throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1404–5.

[66]-FRASER II ET AL, R.F. MCASEY, M.E. CONEY, P. 1998. Inhibin-A and pro-alpha C are elevated in preeclamptic pregnancy and correlate with human chorionic gonadotropin. *Am. J. Reprod. Immunol.* 40, 37–42.

Muttukrishna , S., Knight, P.G., Groome, N.P., et al., 1997. Activin A and inhibin A as possible endocrine markers for pre-eclampsia. *Lancet* 349, 1285–1288.

[67]-PETRAGLIA, F., VAUGHAN, J., VALE, W. 1989. Inhibin and activin modulate the release of gonadotropinreleasing hormone, human chorionic gonadotropin, and progesterone from cultured human placental cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86, 5114–5117.

[68]- BANDIVDEKAR, A.H. VARADKAR, A.M. SHETH, A.R. et AL, 1985. Endocrine control of inhibin biosynthesis by human placenta. *Biol. Res. Pregnancy Perinatol.* 6, 128–132.

[69]- YU, J. SHAO, L.E. FRIGON JR. N.L. et AL. 1996. Induced expression of the new cytokine, activin A, in human monocytes: inhibition by glucocorticoids and retinoic acid. *Immunology* 88, 368–374.

- [70]- SARGENT, I.L. GERMAIN, S.J. SACKS, G.P. et AL. 2003. Trophoblast deportation and the maternal inflammatory response in pre-eclampsia. *J. Reprod. Immunol.* 59, 153–160.
- [71]- ZWAHLEN, M. GERBER, S. BERSINGER, N.A. 2006. First trimester markers for pre-eclampsia: placental vs. non-placental protein serum levels. *Gynecol. Obstet. Invest.* 63, 15–21.
- [72]- SALOMON, L.J. BENATTAR, C. AUDIBERT, F. et AL. 2003. Severe preeclampsia is associated with high inhibin A levels and normal leptin levels at 7 to 13 weeks into pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 189, 1517–1522.
- [73]- MUTTUKRISHNA, S. NORTH, R.A. MORRIS, J. et AL. 2000. Serum inhibin A and activin A are elevated prior to the onset of pre-eclampsia. *Hum. Reprod.* 15, 1640–1645.
- [74]- CARITIS, S. SIBAI, B. HAUTH, J. et AL. 1998. Predictors of pre-eclampsia in women at high risk. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal–Fetal Medicine Units. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 179, 946–951.
- [75]-WOOLARD J, BEVAN HS, HARPER SJ, et AL. Molecular diversity of VEGF-A as a regulator of its biological activity. *Microcirculation* 2009; 16:572–92.
- [76]- ZWAHLEN M, GERBER S, BERSINGER NA. First trimester markers for pre-eclampsia: placental vs. non-placental protein serum levels. *Gynecol Obstet Invest* 2007;63:15—21.
- [77]- HERZOG B, PELLET-MANY C, BRITTON G, et AL. VEGF binding to NRP1 is essential for VEGF stimulation of endothelial cell migration, complex formation between NRP1 and VEGFR2, and signaling via FAK Tyr40 phosphorylation. *Mol Biol Cell* 2011; 22:2766–76.
- [78]- AUTIERO M, WALTENBERGER J, COMMUNI D, et AL. Role of PlGF in the intra- and intermolecular cross talk between the VEGF receptors Flt1 and Flk1. *Nat Med* 2003; 9(7):936–43.

- [79]- HEYDARIAN M, MCCAFFREY T, FLOREA L, et AL. Novel splice variants of sFlt1 are upregulated in preeclampsia. *Placenta* 2009; 30: 250–5.
- [80]- SELA S, ITIN A, NATANSON-YARON N, et AL. A novel human-specific soluble vascular endothelial growth factor receptor 1: cell-typespecific splicing and implications to vascular endothelial growth factor homeostasis and preeclampsia. *Circ Res* 2008; 102:1566–74.
- [81]- JEBBINK J, KEIJSER R, VEENBOER G, VAN DER POST J, et AL. Expression of placental FLT1 transcript variants relates to both gestational hypertensive disease and fetal growth. *Hypertension* 2011; 58:70–6.
- [82]- ZHOU, Y. FISHER, S.J. JANATPOUR, M., et AL. 1997. Human cytotrophoblasts adopt a vascular phenotype as they differentiate. A strategy for successful endovascular invasion? *J. Clin. Invest.* 99, 2139–2151.
- [83]-AUTIERO, M. LUTTUN, A. TJWA, M. et AL. 2003. Placental growth factor and its receptor, vascular endothelial growth factor receptor-1: novel targets for stimulation of ischemic tissue revascularization and inhibition of angiogenic and inflammatory disorders. *J. Thromb. Haemost.* 1, 1356–1370.
- [84]- CLARK, D.E. SMITH, S.K. HE, Y. et AL. 1998. A vascular endothelial growth factor antagonist is produced by the human placenta and released into the maternal circulation. *Biol. Reprod.* 59, 1540–1548.
- [85]- MAYNARD SE, MIN JY, MERCHAN J, et AL. Excess placental soluble fmslike tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003; 111:649–58.
- [86]- KOGA K, OSUGA Y, YOSHINO O, et AL. Elevated serum soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 (sVEGFR-1) levels in women with preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2348–51.
- [87]-TSATSARIS V, GOFFIN F, MUNAUT C, et AL. Overexpression of the soluble vascular endothelial growth factor receptor in preeclamptic patients: pathophysiological consequences. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5555–63.

- [88]-LEVINE RJ, LAM C, QIAN C, et AL. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med* 2006; 355:992–1005.
- [89]-TAYLOR RN, GRIMWOOD J, TAYLOR RS, et AL. Longitudinal serum concentrations of placental growth factor: evidence for abnormal placental angiogenesis in pathologic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:177–82.
- [90]-STREVEENS H, WIDE-SWENSSON D, HANSEN A, et AL. Glomerular endotheliosis in normal pregnancy and pre-eclampsia. *BJOG* 2003; 110:831–6.
- [91]-CHAIWORAPONGSA, T. ROMERO, R. ESPINOZA, J. et AL. 2004. Evidence supporting a role for blockade of the vascular endothelial growth factor system in the pathophysiology of preeclampsia. Young Investigator Award. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 190, 1541–1547, discussion 1547–1550, 2004.
- [92]-MAYNARD, S.E. VENKATESHA, S. THADHANI, R. et AL. 2005. Soluble fms-like tyrosine kinase 1 and endothelial dysfunction in the pathogenesis of preeclampsia. *Pediatr. Res.* 57, 1R–7R.
- [93]- BERSINGER, N.A. ODEGARD, R.A. 2004a. Second- and third-trimester serum levels of placental proteins in preeclampsia and small-for-gestational age pregnancies. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 83, 37–45.
- [94]-LEVINE, R.J. MAYNARD, S.E. QIAN, C. et AL. 2004a. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N. Engl. J. Med.* 350, 672–683.
- [95]-POLLIOTTI, B.M. FRY, A.G. SALLER, D.N. ET AL. 2003. Second-trimester maternal serum placental growth factor and vascular endothelial growth factor for predicting severe, early-onset preeclampsia. *Obstet.Gynecol.* 101, 1266–1274.
- [96]-THADHANI, R. MUTTER, W.P. WOLF, M. ET AL. 2004. First trimester placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 and risk for preeclampsia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89, 770–775.

- [97]- SMITH, G.C. PELL, J.P. WALSH, D. 2001. Pregnancy complications and maternal risk of ischaemic heart disease: a retrospective cohort study of 129,290 births. *Lancet* 357, 2002–2006.
- [98]-THAN NG, PICK E, BELLYEI S, SZIGETI A, BURGER O, BERENTE Z, et AL. Functional analyses of placental protein 13/galectin-13. *Eur J Biochem* 2004 Mar; 271(6):1065e78.
- [99]-BLOIS SM, ILARREGUI JM, TOMETTEN M, GARCIA M, ORSAL AS, CORDO-RUSSO R, et AL. A pivotal role for galectin-1 in fetomaternal tolerance. *Nat Med* 2007 Dec; 13 (12):1450e7.
- [100]-BURGER O, PICK E, ZWICKEL J, KLAYMAN M, MEIRI H, SLOTKY R, et AL. Placental protein 13 (PP-13): effects on cultured trophoblasts, and its detection in human body fluids in normal and pathological pregnancies. *Placenta* 2004 Aug; 25(7):608e22.
- [101]- SPENCER K, COWANS NJ, CHEFETZ I, TAL J, KUHNREICH I, MEIRI H. Second-trimester uterine artery Doppler pulsatility index and maternal serum PP13 as markers of pre-eclampsia. *Prenat Diagn* 2007; 27:258-63.
- [102]-PAPAGEORGHIU AT, CAMPBELL S. First trimester screening for preeclampsia. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006; 18:594-600.
- [103]- ROMERO R, KUSANOVIC JP, THAN NG, EREZ O, GOTSCH F, ESPINOZA J, et AL. First-trimester maternal serum PP13 in the risk assessment for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199, 122.e1-122.e11.
- [104]-HUPPERTZ B, SAMMAR M, CHEFETZ I, NEUMAIER P, BARTZ C, MEIRI H. Longitudinal determination of serum placental protein 13 during development of preeclampsia. *Fetal Diagn Ther* 2008; 24:230-6.
- [105]-LIN TM, GALBERT SP, KIEFER D, SPELLACY WN, GALL S. Characterization of four human pregnancy-associated plasma proteins. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 118(2):223-36.
- [106] -CONOVER CA, KIEFER MC, ZAPF J. Posttranslational regulation of insulin-like growth factor binding protein-4 in normal and transformed human

fibroblasts insulin-like growth factor dependence and biological studies. *J Clin Invest* 1993; 91(3):1129-37.

[107]-BAYES-GENIS A, CONOVER CA, OVERGAARD MT, BAILEY KR, CHRISTIANSEN M, HOLMES DR JR, et AL. Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001 4; 345(14):1022-9.

[108]-RHOTON-VLASAK A, GLEICH GJ, BISCHOF P, CHEGINI N. Localization and cellular distribution of pregnancy-associated plasma protein-a and major basic protein in human ovary and corpora lutea throughout the menstrual cycle. *Fertil Steril* 2003; 79(5):1149-53.

[109]-QIN QP, CHRISTIANSEN M, PETTERSSON K. Point-of-care timeresolved immunofluorometric assay for human pregnancyassociated plasma protein A: use in firsttrimester screening for Down syndrome. *Clin Chem* 2002; (3):473—83.

[110]-WITTFORTH S, QIN QP, LUND J, TIERALA I, PULKKI K, TAKALO H, et AL. Immunofluorometric point-of-care assays for the detection of acute coronary syndrome-related noncomplexed pregnancyassociated plasma protein A. *Clin Chem* 2006;52(9):1794-801.

[111]-COSKUN A, OZDEMIR I, YAVUZ O, GÜLER S, et SAHIN I. In vitro stability of pregnancy-associated plasma protein-A. *Türkisch Ger Gynecol Assoc* 2005; 6:235-7.

[112]-GAILLARD O. La PAPP-A. *IBS* 2003; 18:338-40.

[113]-ROSSEN M, IVERSEN K, TEISNER A, TEISNER B, KLIEM A, GRUDZINSKAS G. Optimisation of sandwich ELISA based on monoclonal antibodies for the specific measurement of pregnancy-associated plasma protein (PAPP-A) in acute coronary syndrome. *Clin Biochem* 2007; 40(7):478-84.

[114]- CANINI S, PREFUMO F, PASTORINO D, CROCETTI L, AFFLITTO CG, VENTURINI PL, et AL. Association between birth weight and first-trimester free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A. *Fertil Steril* 2008; 89(1):174-8.

[115]-SPENCER CA, ALLEN VM, FLOWERDEW G, DOOLEY K, DODDS L. Low levels of maternal serum PAPP-A in early pregnancy and the risk of adverse outcomes. *Prenat Diagn* 2008; 28(11):1029-36.

[116]-SPENCER K, YU CK, COWANS NJ, OTIGBAH C, NICOLAIDES KH. Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free beta-hCG and with second-trimester uterine artery Doppler. *Prenat Diagn* 2005; 25(10):949—53.

[117]-BERSINGER NA, BAUMANN MU. Les marqueurs sériques de la prééclampsie: le point sur les molécules à déterminer au premier, deuxième et troisième trimestre. *IBS* 2009; 24:58-68.

[118]- N.A. BERSINGER, M.U. Baumann Serum markers for pre-eclampsia: An update on the analytes to be determined in the first, second, and third trimester. *Immuno-analyse et biologie spécialisée* (2009) **24**, 58-68; Page 6

[119]- LAURSEN, L.S. OVERGAARD, M.T. SOE, R. et AL. 2001. 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 Lett.* 504, 36—40.

[120]-TOOP, K. KLOPPER, A. 1981. Concentration of pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) in patients with pre-eclamptic toxemia. *Placenta Suppl.* 3, 167—173.
Bersinger, N.A., Smarason, A.K., Muttukrishna, S. et al. 2003. Women with preeclampsia have increased serum levels of pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A), inhibin A, activin A and soluble E-selectin. *Hypertens. Pregnancy* 22, 45—55.

[121]-SMITH, G.C. STENHOUSE, E.J. CROSSLEY, J.A. et AL. 2002. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein A and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87, 1762—1767.

[122]- L'hCG ; Cours de gynécologie 5ème année médecine ; faculté de médecine et de pharmacie de Rabat ; 2011/2012.

[123]-CROSIGNANI, P.G. TROJSI, L. ATTANASIO, A.E. et AL. 1974. Value of HCG and HCS measurement in clinical practice. *Obstet. Gynecol.* 44, 673—681.

- [124]-MULLER, F. SAVEY, L. LE FIBLEC, B. ET AL. 1996. Maternal serum human chorionic gonadotropin level at fifteen weeks is a predictor for preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 175, 37–40.
- [125]-AUDIBERT, F. BENCHIMOL, Y. BENATTAR, C. et AL. 2005. Prediction of preeclampsia or intrauterine growth restriction by second trimester serum screening and uterine Doppler velocimetry. *Fetal Diagn. Ther.* 20, 48–53.
- [126]-ASHOUR, A.M. LIEBERMAN, E.S. HAUG, L.E. et AL. 1997. The value of elevated second-trimester betahuman chorionic gonadotropin in predicting development of preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 176, 438–442.
- [127]-LEBRIN F, GOUMANS MJ, JONKER L, et AL. Endoglin promotes endothelial cell proliferation and TGF- β /ALK1 signal transduction. *EMBO J* 2004; 23:4018–28.
- [128]-GOUGOS A, LETARTE M. Identification of a human endothelial cell antigen with monoclonal antibody 44G4 produced against a pre-B leukemic cell line. *J Immunol* 1988; 141:1925–33.
- [129]-GUERRERO-ESTEO M, SANCHEZ-ELSNER T, LETAMENDIA A, BERNABEU C. Extracellular and cytoplasmic domains of endoglin interact with the transforming growth factor- β receptors I and II. *J Biol Chem* 2002; 277:29197–209.
- [130]-TEN DIJKE P, GOUMANS MJ, PARDALI E. Endoglin in angiogenesis and vascular diseases. *Angiogenesis* 2008; 11:79–89.
- [131]- VENKATESHA, S. TOPORSIAN, M. LAM, C. et AL. 2006. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat. Med.* 12, 642–649.
- [132]-LEVINE, R.J. LAM, C. QIAN, C. et AL. 2006. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N. Engl. J. Med.* 355, 992–1005.
- [133]- Guide des analyses spécialisées page 143-144-145
- [134]-AUDIBERT, F. BENCHIMOL, Y. BENATTAR, C. et AL. 2005. Prediction of preeclampsia or intrauterine growth restriction by second trimester serum screening and uterine Doppler velocimetry. *Fetal Diagn. Ther.* 20, 48–53.
- LEUNG, T.N. CHUNG, T.K. MADSEN, G. et AL. 2000. Analysis of mid-trimester corticotrophin-releasing hormone and alpha-fetoprotein concentrations for predicting pre-eclampsia. *Hum. Reprod.* 15, 1813–1818.

[135]-WALD, N.J. MORRIS, J.K. IBISON, J. ET AL. 2006. Screening in early pregnancy for pre-eclampsia using Down syndrome quadruple test markers. *Prenat. Diagn.* 26, 559–564.

[136]- Guide des analyses spécialisées ; pages 884-885-886.

[137]-FLORIO, P. SEVERI, F.M. CIARMELA, P. et AL. 2002. Placental stress factors and maternal–fetal adaptive response: the corticotropin-releasing factor family. *Endocrine* 19, 91–102.

[138]- Cours de biochimie clinique : 3^{ème} année pharmacie ; exploration de la fonction corticosurrénalienne ; 2011/2012

[139]-PERKINS, A.V. LINTON, E.A. EBEN, F. et AL. 1995. Corticotrophin-releasing hormone and corticotrophinreleasing hormone binding protein in normal and pre-eclamptic human pregnancies. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 102, 118–122. PETRAGLIA, F. FLORIO, P. BENEDETTO, C. et AL. 1996. High levels of corticotropin-releasing factor (CRF) are inversely correlated with low levels of maternal CRF-binding protein in pregnant women with pregnancy-induced hypertension. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 81, 852–856.

[140]-FLORIO, P. IMPERATORE, A. SANSEVERINO, F. et AL. 2004. The measurement of maternal plasma corticotropin-releasing factor (CRF) and CRF-binding protein improves the early prediction of preeclampsia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89, 4673–4677.

[141]-WEIGLE, D.S. DUELL, P.B. CONNOR, W.E. et AL. 1997. Effect of fasting, refeeding, and dietary fat restriction on plasma leptin levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 82, 561–565.

[142]-BODARY PF, WESTRICK RJ, WICKENHEISER KJ, SHEN Y, EITZMAN DT. Effect of leptin on arterial thrombosis following vascular injury in mice. *JAMA* 2002; 287:1706–9.

[143]- SIERRA-HONIGMANN M, NATH A, MURAKAMI C, GARCIA-CARDENA G, PAPAPETROPOULOS A, SESSA W, et AL. Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Science* 1998; :1683–6.

- [144]-BI C, GAVRILOVA O, GONG DW, MASON M, REITMAN M. Identification of a placental enhancer for the human leptin gene. *J Biol Chem* 1997; 272: 30583–8.
- [145]-WILLIAMS, M.A. HAVEL, P.J. SCHWARTZ, M.W. et AL. 1999. Pre-eclampsia disrupts the normal relationship between serum leptin concentrations and adiposity in pregnant women. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 13, 190–204.
- [146]-CHAPPELL, L.C. SEED, P.T. BRILEY, A. et AL. 2002. A longitudinal study of biochemical variables in women at risk of preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 187, 127–136.
- [147]-MARTINEZ-ABUNDIS, E. GONZALEZ-ORTIZ, M. PASCOE-GONZALEZ, S. 2000. Serum leptin levels and the severity of preeclampsia. *Arch. Gynecol. Obstet.* 264, 71–73.
- [148]-ANIM-NYAME, N. SOORANNA, S.R. STEER, P.J. et AL. 2000a. Longitudinal analysis of maternal plasma leptin concentrations during normal pregnancy and pre-eclampsia. *Hum. Reprod.* 15, 2033–2036.
- [149]-MARUNA P, GÜRLICH R, FRASKO R, HALUZIK M. Serum leptin levels in septic men correlate well with C-reactive protein (CRP) and TNF-alpha but not with BMI. *Physiol Res* 2001; 50:589—94.
- [150]- BAKER, J., LIU, J.-P. ROBERTSON, E.J, EFSTRATIADIS, A. 1993. Role of insulin-like growth factors in embryonic and post-natal growth. *Cell* 75, 73–82.
- [151]-JONES, J.I. CLEMMONS, D.R. 1995. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr. Rev.* 16, 3–34.
- [152]-LEROITH, D. WERNER, H. BEITNER-JOHNSON, D. ROBERTS, C.T. 1995. Molecular and cellular aspects of the insulin-like growth factor 1 receptor. *Endocr. Rev.* 16, 143–163.
- [153]-BRAULKE, T. 1999. Type-2 IGF receptor: a multi-ligand binding protein. *Horm. Metab. Res.* 31, 242–246.

[154]-HAN, V.K.M. FOWDEN, A.L. 1994. Paracrine regulation of fetal growth. In: Ward, R.H.T., Smith, S.K., Donnai, D. (Eds.), Early Fetal Growth and Development. RCOG Press, London, pp. 275–292.

[155]- DECHIARA, T.M. ROBERTSON, E.J. EFSTRATIADIS, A. 1991. Parental imprinting of the mouse insulin-like growth factor II gene. *Cell* 64, 849–859.

Baker, J., Liu, J.-P., Robertson, E.J., Efstratiadis, A., 1993. Role of insulin-like growth factors in embryonic and post-natal growth. *Cell* 75, 73–82

[156]- Guide des analyses spécialisées; pages 606-607-608

[157] IRWIN, J.C. SUEN, L.F. FAESSEN, G.H. et AL. 2001. Insulin-like growth factor (IGF)-II inhibition of endometrial stromal cell tissue inhibitor of metalloproteinase-3 and IGF-binding protein-1 suggests paracrine interactions at the decidua:trophoblast interface during human implantation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86, 2060–2064.

[158]- IRWIN, J.C. GIUDICE, L.C. 1998. Insulin-like growth factor binding protein-1 binds to placental cytotrophoblast $\alpha 5 \beta 1$ integrin and inhibits cytotrophoblast invasion into decidualized endometrial stromal cultures. *Growth Horm. IGF Res.* 8, 21–31.

[159]- NING, Y. WILLIAMS, M.A. VADACHKORIA, S. et AL. 2004. Maternal plasma concentrations of insulinlike growth factor-1 and insulinlike growth factor-binding protein-1 in early pregnancy and subsequent risk of preeclampsia. *Clin. Biochem.* 37, 968–973.

[160]- BERSINGER, N.A. ODEGARD, R.A. 2004b. Early biochemical detection of pre-eclampsia: the role of placental proteins. *Immunoanal. Biol. Spec.* 19, 47–53.

[161]- NING Y, WILLIAMS MA, VADACHKORIA S, MUY-RIVERA M, FREDERICK IO, LUTHY DA. Maternal plasma concentrations of insulinlike growth factor-1 and insulinlike growth factor-binding protein-1 in early pregnancy and subsequent risk of preeclampsia. *Clin Biochem* 2004; 37:968—73.

- [162]- G.J. HANKEY, J.W. EIKELBOOM, *Lancet* 354 (1999) 407.
- [163]- D.A.J. BROUWER, H.T.M.E. WELTEN, D.J. REIJNGOUD, J.J. VAN DOORMAAL, F.A.J. MUSKIET, *Clin. Chem.* 44 (1998) 1545.
- [164]- H. REFSUM, P.M. UELAND, O. NYGARD, S.E.VOLLET, *Annu. Rev. detection. But knowing Med.* 49 (1998) 31.
- [165]- P.M. UELAND, H. REFSUM, S.P. STABLER, M.R. MALINOW, A. ANDERSSON, R.H. ALLEN, *Clin. Chem.* 39 (1993) 1764.
- [166]- T. FISKESTRAND, H. REFSUM, G. KVALHEIM, P.M. UELAND, *Chem.* 39 (1993) 263.
- [167]- V. DUCROS, M. CANDITO, E. CAUSSE', R. COUDERC, K. DEMUTH M.E. DIOP, J. DRAI, A.M. GACHON, I. GARCIA, M.F. GERHARDT, C. PHILIPPE-BOURGEOIS, M.H. READ, M.P. Sauvart, *Ann. Biol. Clin.* 59 (2001) 33.
- [168]- MURPHY, M.M. SCOTT, J.M. MCPARTLIN, J.M. et AL. 2002. The pregnancy-related decrease in fasting plasma homocysteine is not explained by folic acid supplementation, hemodilution, or a decrease in albumin in a longitudinal study. *Am. J. Clin. Nutr.* 76, 614–619.
- [169]- COTTER, A.M. MOLLOY, A.M. SCOTT, J.M. et AL. 2003. Elevated plasma homocysteine in early pregnancy: a risk factor for the development of nonsevere preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 189, 391–394, discussion 394–396.
- [170]- YU, C.K. LAKASING, L. PAPAGEORGHIU, A.T. et AL. 2004. Uterine artery Doppler and mid-trimester maternal plasma homocysteine in subsequent pre-eclampsia. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 16, 134–139.
- [171]- TALLEDO, O.E. 1966. Renin–angiotensin system in normal and toxemic pregnancies. I. Angiotensin infusion test. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 96, 141–143.

- [172]- KIELSTEIN, J.T. IMPRAIM, B. SIMMEL, S. et AL. 2004. Cardiovascular effects of systemic nitric oxide synthase inhibition with asymmetrical dimethylarginine in humans. *Circulation* 109, 172–177.
- [173]- Clinical Applications in Pediatric Medicine Tsikas D. A critical review and discussion of analytical methods in the L-arginine/nitric oxide area of basic and clinical research. *Anal Biochem* 2008; 379:139–63.
- [174]- SAVVIDOU, M.D. HINGORANI, A.D. TSIKAS, D. ET AL. 2003. Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop preeclampsia. *Lancet* 361, 1511–1517.
- [175]- SAVVIDOU, M.D. HINGORANI, A.D. TSIKAS, D. et AL. 2003. Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop preeclampsia. *Lancet* 361, 1511–1517.
- [176]- Guide des analyses spécialisées pages : 141-142-143
- [177]- HOLZGREVE, W. GHEZZI, F. DI NARO, E. et AL. 1998. Disturbed feto-maternal cell traffic in preeclampsia. *Obstet. Gynecol.* 91, 669–672.
- [178]- HOLZGREVE, W. LI, J.J. STEINBORN, A. et AL. 2001. Elevation in erythroblast count in maternal blood before the onset of preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 184, 165–168.
- [179]- LO, Y.M. LEUNG, T.N. TEIN, M.S. et AL. 1999. Quantitative abnormalities of fetal DNA in maternal serum in preeclampsia. *Clin. Chem.* 45, 184–188.
- [180]- LEVINE, R.J. QIAN, C. LESHANE, E.S. et AL. 2004b. Two-stage elevation of cell-free fetal DNA in maternal sera before onset of preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 190, 707–713.
- [181]-CONDE-AGUDELO, A. VILLAR, J. LINDHEIMER, M. 2004. World Health Organization systematic review of screening tests for preeclampsia. *Obstet. Gynecol.* 104, 1367–1391.

[182]-YU, C.K. PAPAGEORGHIU, A.T. PARRA, M. et AL. 2003. Randomized controlled trial using low-dose aspirin in the prevention of pre-eclampsia in women with abnormal uterine artery Doppler at 23 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 22, 233–239.

[183]-CHIEN, P.F. ARNOTT, N. GORDON, A. ET AL. 2000. How useful is uterine artery Doppler flow velocimetry in the prediction of pre-eclampsia, intrauterine growth retardation and perinatal death? An overview. *BJOG* 107, 196–208.

[184]-AQUILINA, J. THOMPSON, O. THILAGANATHAN, B. ET AL. 2001. Improved early prediction of pre-eclampsia by combining second-trimester maternal serum inhibin-A and uterine artery Doppler. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 17, 477–484.

[185]-SPENCER, K. YU, C.K. COWANS, N.J. ET AL. 2005. Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free beta-hCG and with second-trimester uterine artery Doppler. *Prenat. Diagn.* 25, 949–953.

[186]- SPENCER, K. YU, C.K. SAVVIDOU, M. ET AL. 2006A. Prediction of pre-eclampsia by uterine artery Doppler ultrasonography and maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A, free beta-human chorionic gonadotropin, activin A and inhibin A at 22 + 0 to 24 + 6 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 27, 658–663.

[187]- MULLER, P.R. JAMES, A.H. MURTHA, A.P. et AL. 2006. Circulating angiogenic factors and abnormal uterine artery Doppler velocimetry in the second trimester. *Hypertens. Pregnancy* 25, 183–192.

[188]- SAVVIDOU, M.D. YU, C.K. HARLAND, L.C. et AL. 2006. Maternal serum concentration of soluble fms-like tyrosine kinase 1 and vascular endothelial growth factor in women with abnormal uterine artery Doppler and in those with fetal growth restriction. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 195, 1668–1673.

[189]-ONALAN, R. ONALAN, G. GUNENC, Z. et AL. 2006. Combining 2nd-trimester maternal serum homocysteine levels and uterine artery Doppler for

prediction of preeclampsia and isolated intrauterine growth restriction. *Gynecol. Obstet. Invest.* 61, 142–148.

[190]-HANISCH, C.G. PFEIFFER, K.A. SCHLEBUSCH, H. et AL. 2004. Adhesion molecules, activin and inhibin – candidates for the biochemical prediction of hypertensive diseases in pregnancy? *Arch. Gynecol. Obstet.* 270, 110–115.

[191]-WALD, N.J. MORRIS, J.K. IBISON, J. et AL. 2006. Screening in early pregnancy for pre-eclampsia using Down syndrome quadruple test markers. *Prenat. Diagn.* 26, 559–564.

[192]-CHAPPELL, L.C. SEED, P.T. BRILEY, A. et AL. 2002. A longitudinal study of biochemical variables in women at risk of preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 187, 127–136.

[193]- YU, C.K. PAPAGEORGHIU, A.T. PARRA, M. et AL. 2003. Randomized controlled trial using low-dose aspirin in the prevention of pre-eclampsia in women with abnormal uterine artery Doppler at 23 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 22, 233–239.

[194]- POSTON, L, BRILEY, A.L. SEED, P.T. ET AL. 2006. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 367, 1145–1154.

[195]- SHOJAATI, K. CAUSEVIC, M. KADEREIT, B. et AL. 2004. Evidence for compromised aldosterone synthase enzyme activity in preeclampsia. *Kidney Int.* 66, 2322–2328.

[196]- NICOLAIDES, K.H. BINDRA, R. TURAN, O.M. et AL. 2006. A novel approach to first-trimester screening for early pre-eclampsia combining serum PP-13 and Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 27, 13–17.

Serment de Galien

- *Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*
- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



قسم الصيدلي
بسم الله الرحمن الرحيم
أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفيّاً لتعاليمهم.
- أن أزاوّل مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"



تسمم الحمل:

مساهمة العلامات البيوكيميائية في التنبؤ المبكر أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم.....

من طرف

الآنسة: السهلي خديجة

المزداة في : 24 غشت 1986 بوزان

المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية الحمل، تسمم الحمل، التنبؤ، العلامات الحيوية، دوبلر بالموجات الصوتية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيد: الموساوي الرحالي إدريس
أستاذ في طب النساء والتوليد

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية

السيدة: سكيمة الحمزاوي

أستاذة في علم الجراثيم

السيدة: نزهة مسعودي

أستاذة في علم الدم

السيدة: أمال تهيمو إزكا

أستاذة في طب الأطفال