

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

ANNEE: 2017

THESE N°: 117

LA PRE-ECLAMPSIE ET L'INTERET DES BIOMARQUEURS :
SYNTHESE GLOBALE DE LA LITTERATURE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. Safaa AMGHAR
Née le 14 Octobre 1990 à Aguelmous

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Pré-éclampsie – Eclampsie – Grossesse – Diagnostic – Biomarqueurs.

JURY

Mr. Y. BAMOU		PRESIDENT
Professeur de Biochimie-chimie		
Mr. L. BALOUCH		RAPPORTEUR
Professeur de Biochimie-chimie		
Mme. S. TELLAL	}	JUGES
Professeur de Biochimie		
Mme. S. AOUI		
Professeur de Parasitologie		
Mr. M. A. BABAHABIB		MEMBRE ASSOCIE
Professeur Assistant de Gynécologie-Obstétrique		

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحان الله العظيم

سورة البقرة



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
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 Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne – <u>Doyen de la FMPP</u>
Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

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

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA 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. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

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



Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques, **Doyen de la FMPA**
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique

Pr. HADRI Larbi*
 Pr. HASSAM Badredine
 Pr. IFRINE Lahssan
 Pr. JELTHI Ahmed
 Pr. MAHFOUD Mustapha
 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. CHAARI Jilali*
 Pr. DIMOU M'barek*
 Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
 Pr. EL MESNAoui Abbes
 Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
 Pr. HDA Abdelhamid*
 Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 Pr. SEFIANI Abdelaziz
 Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

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. OUADGHIRI Mohamed
 Pr. OUZEDDOUN Naima
 Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
 Pr. BEN SLIMANE Lounis
 Pr. BIROUK Nazha
 Pr. ERREIMI Naima
 Pr. FELLAT Nadia

Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie – Orthopédie
 Gynécologie – Obstétrique
 Dermatologie

Urologie
 Chirurgie – Pédiatrie
 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
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
 Urologie
 Ophtalmologie
 Génétique
 Réanimation Médicale

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Radiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie



Pr. HAIMEUR Charki*
 Pr. KADDOURI Nouredine
 Pr. KOUTANI Abdellatif
 Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 Pr. TAOUFIQ Jallal
 Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
 Pr. BENOMAR ALI
 Pr. BOUGTAB Abdesslam
 Pr. ER RIHANI Hassan
 Pr. BENKIRANE Majid*
 Pr. KHATOURI ALI*

Gastro-Entérologie
 Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Hématologie
 Cardiologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
 Pr. AIT OUMAR Hassan
 Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
 Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 Pr. EL FTOUH Mustapha
 Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 Pr. ISMAILI Hassane*
 Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 Pr. TACHINANTE Rajae
 Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Traumatologie Orthopédie- *Dir. Hop. Av. Marr*
 Anesthésie-Réanimation-*Inspecteur du SSM*
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne



Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
 Pr. AJANA Fatima Zohra
 Pr. BENAMR Said
 Pr. CHERTI Mohammed
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 Pr. EL HASSANI Amine
 Pr. EL KHADER Khalid
 Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 Pr. MAHASSINI Najat
 Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie *Directeur Hop. Chekikh Zaied*
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
 Pr. BENABDELJLIL Maria
 Pr. BENAMAR Loubna

Anesthésie-Réanimation
 Neurologie
 Néphrologie

Pr. BENAMOR Jouda
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOACHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. DAALI Mustapha*
 Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 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

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. BICHA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdelouhab*
 Pr. KRIOUILE Yamina

Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 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

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



Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU 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. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Noureddine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed

Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 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
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie



(mise en disponibilité)

Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie



Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHARCHIOU Abdelkader*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale

Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 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

Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 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 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Ophtalmologie

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*

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



Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 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. 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 *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 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. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*

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



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

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie

Pr. BENCHEBBA Driss*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal*
 Pr. RAISSOUNI Maha*

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 Pr. BENSEFFAJ Nadia
 Pr. BENSCHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*

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

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique
 Immunologie
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie



Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

***Enseignants Militaires**



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES**PROFESSEURS / PRs. HABILITES**

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. BARKYOU Malika
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

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

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*

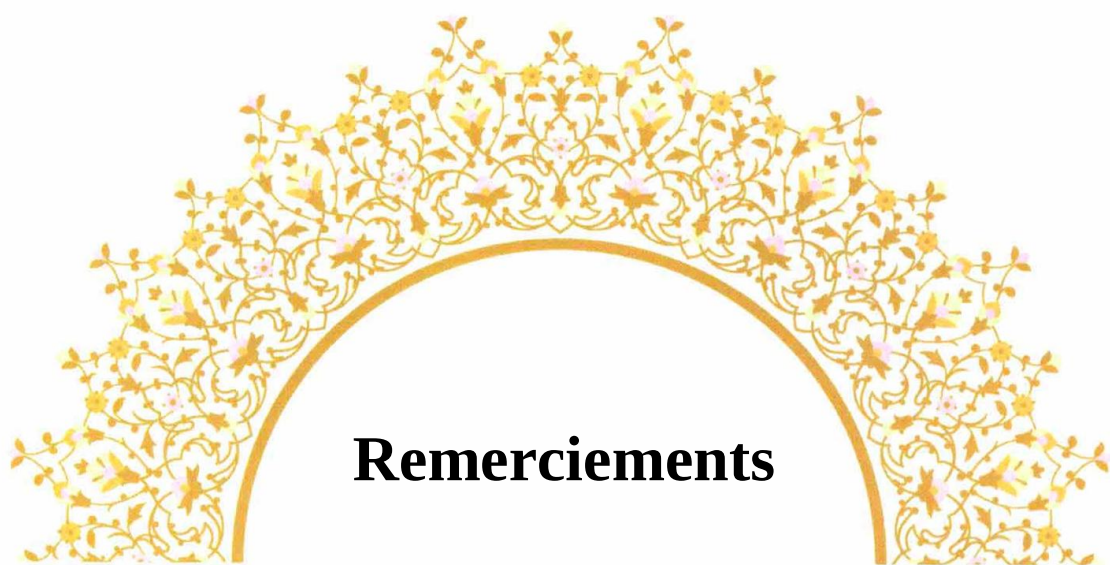




DÉDICACES

Au nom d'ALLAH, le TOUT MISERICORDIEUX,
le TRÈS MISERICORDIEUX.

Louange à ALLAH seigneur de l'univers qui m'a permis
de mener à bien ce travail que je dédie à :





À notre Maître et Président de thèse

Monsieur BAMOU Youssef

Professeur de Biochimie-chimie

Nous vous remercions du grand honneur que vous nous faites

En acceptant de présider notre jury de thèse.

Je vous en suis reconnaissante.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

Qu'il me soit permis, cher Maître, de vous exprimer

toute ma gratitude et mon estime.



À notre Maître et Rapporteur de thèse

Monsieur BALOUCH Lhousaine

Professeur de Biochimie-chimie

Vous nous avez fait le grand honneur de nous confier ce sujet de thèse.

J'ai eu la chance de compter parmi vos étudiants et de profiter
de votre savoir et compétence, ainsi que vos qualités humaines
qui vous valent l'admiration et le respect.

Nous garderons toujours de votre enseignement un souvenir indélébile.

Veillez croire, cher Maître, à l'assurance de notre profond respect.



À notre Maitre et juge de thèse

Madame TELLAL Saida

Professeur de Biochimie

Je vous remercie de l'intérêt que vous portez à ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de mon respect et de ma gratitude
d'avoir accepté de siéger dans le jury.

Je vous prie de trouver dans ce travail le témoignage de ma
reconnaissance et de mes sentiments respectueux.



À notre Maître et juge de thèse

Madame AOUI Sarra

Professeur de Parasitologie

Je tiens à vous remercier chaleureusement pour votre disponibilité
et votre gentillesse d'avoir accepté avec bienveillance de juger cette thèse.

Veuillez accepter, chère maître, l'expression de ma reconnaissance
et de mon profond respect.



À notre Maître et juge de thèse

Monsieur BABAHABIB My Abdellah

Professeur assistant de Gynécologie –Obstétrique

Membre associé au jury

Je vous remercie de l'intérêt que vous portez à ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de mon respect et de ma gratitude d'avoir
accepté de siéger dans le jury.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACOG	: The American College of Obstetricians and Gynecologists
ADAM12	: Protéine 12 de la famille des A disintegrin and metalloprotease
AFP	: Alpha foeto-protéine
AG	: Âge gestationnel
AT	: Antithrombine
BU	: Bandelette urinaire
C	: Créatininurie
CI	: Intervalle de confiance
CIVD	: Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée
CNGOF	: Collège national des gynécologues et obstétriciens français
CTEV	: Cytotrophoblastes extravilleux
CV	: Cardio-vasculaire
DAU	: Doppler des artères utérines
DFG	: Débit de filtration glomérulaire
DPR	: Débit plasmatique rénal
DSR	: Débit sanguin rénal
ELISA	: Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay
eNOS	: Oxyde nitrique synthase endothéliale
Flt-1	: Fms-like tyrosine kinase 1
free βhCG	: free beta human chorionic gonadotrophin
FT	: Facteur tissulaire
hCG	: human chorionic gonadotrophin
HELLP	: Hemolysis, Elevated Liver enzymes, and Low Platelet count
HRP	: Hématome Rétroplacentaire
HSCF	: Hématome Sous Capsulaire du Foie
HTA	: Hypertension Artérielle
IGF	: Insuline Growth Factor
IGFBP	: Insuline Growth Factor Binding Protein
PAPP-A	: Pregnancy associated plasma protein A
IMC	: Indice de masse corporel

IP : Index de pulsatilité

IRA : Insuffisance rénale aiguë

ISSHP : The International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy

LR– : Negative likelihood ratio (Rapport de vraisemblance négatif)

LR+ : Positive likelihood ratio (Rapport de vraisemblance positif)

MFIU : Mort fœtale in utero

MNNUP : Mortalité néonatale ultra-précoce

MoM : Multiples de la médiane

MPN : Mortalité Périnatale

NHBPEP: National High Blood Pressure Education Program Working on High Blood

OAP : Œdème Aigu Pulmonaire

Odds ratio (OR) : Risque relatif rapproché

OMS : Organisation Mondiale de Santé

P : Protéinurie

PA : Pression artérielle

PAD : Pression artérielle diastolique

PAPP-A : Pregnancy-associated plasma protein A

PAS : Pression artérielle systolique

PE : Pré-éclampsie

PIGF : Placental growth factor

PP-13 : Placental protein 13

PTX3 : Pentraxine 3

RCIU : Retard de croissance intra-utérin

RFEF : Recommandations Formalisées d'Experts Français

ROS : Reactive oxygen species (Dérivé réactif de l'oxygène)

RR : Risque relatif

SA : Semaine d'aménorrhée

SFA : Souffrance fœtale aiguë

SFAR : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation

SFHTA : Société Française d'Hypertension Artérielle

sFlt-1 : Soluble fms-like tyrosine kinase-1

SFMP : Société Française de Médecine Périnatale

SFNN : Société française de néonatalogie

SG	: Semaine de grossesse/ gestation
SOGC	: Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada
Sp	: spécificité
STBM	: Microparticules du syncytiotrophoblaste
sVCAM-1	: Soluble vascular cell adhesion molecule-1
sVEGFR-1	: Récepteur soluble au VEGF ;
TA	: Tension Artérielle
uPA	: Urokinase-type plasminogen activator
VEGF	: Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire
VEGFR	: Récepteur du facteur de croissance l'endothélium vasculaire
VPN	: Valeur prédictive négative
VPP	: Valeur prédictive positive

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Définitions de la pré-éclampsie et de la pré-éclampsie sévère selon différentes sociétés médicales.....	7
Tableau II : Définition de la pré-éclampsie atypique	9
Tableau III: Pré-éclampsie sans et avec critères de sévérité	10
Tableau IV: Incidence de la pré-éclampsie selon plusieurs études marocaines	19
Tableau V: Principaux facteurs de risque de la pré-éclampsie.....	20
Tableau VI: Sélection de facteurs de risque de la PE, évaluation du risque et contre -mesures potentielles	26
Tableau VII : Complications maternelles associées au HELLP syndrome	27
Tableau VIII: Manifestations cliniques et biologiques au cours du HELLP syndrome	28
Tableau IX: Disparité des taux de complications maternels dues à l'éclampsie, entre les pays développés et les pays en voie de développement	30
Tableau X : Activation pathologique de l'hémostase dans la PE et la CIVD	33
Tableau XI: Risque relatif de pathologies cardiovasculaires chez les femmes ayant eu une pré-éclampsie d'après Bellamy L et al.(2007).....	39
Tableau XII: Fréquence de prématurité selon des données de la littérature marocaines (thèses)	45
Tableau XIII: Facteurs sécrétés par le placenta dans la circulation maternelle et possiblement impliqués dans la physiopathologie de la pré-éclampsie	53
Tableau XIV: Marqueurs de l'activation endothéliale dans la pré-éclampsie.....	65
Tableau XV: Principales caractéristiques cliniques et biologiques permettant de différencier les hypertensions de la grossesse	73
Tableau XVI: Influences réciproques entre grossesse et néphropathie	74
Tableau XVII: Diagnostics différentiels du HELLP syndrome	76
Tableau XVIII: Signes cliniques et biologiques présents dans chaque diagnostic différentiel	77
Tableau XIX : Taux du VEGF et PlGF dans le sérum et le placenta chez le groupe témoin.....	108
Tableau XX : Taux de la PAPP-A en premier et deuxième trimestre chez les patientes avec une PE sévère légère d'après Moslemi et al. (2012).....	119
Tableau XXI : Valeurs de références de l'AFP dans le sang du nouveau-né en fonction de l'âge (µg/L)	140
Tableau XXII : Valeurs de référence de l'AFP dans le sang maternel en fonction de l'âge gestationnel (µg/L)	141

Tableau XXIII : Concentrations de l'ADAM- 12 d'après Poon et al.(2008), Spencer et al.(2008) et Laigaard et al.(2005).....	164
Tableau XXIV : Comparaison de la signification des différents paramètres des groupes étudiés d'après W. El-Sherbiny et al (2012)	165
Tableau XXV : Corrélation de l'ADAM 12-S avec d'autres marqueurs chez des patientes avec une PE (sévère et légère) et les témoins.....	166
Tableau XXVI : Valeurs normales et pathologiques d'homocystéine.....	172
Tableau XXVII : Taux sériques de l'ICAM-1 et du VCAM-1 chez des femmes enceintes normales et pré-éclamptiques d'après Attila M. et al. (2011)	180
Tableau XXVIII : Concentrations des molécules d'adhésion solubles dans le plasma maternel en (ng/ml) chez des femmes ; non enceintes, avec une grossesse normale et pré-éclamptiques d'après Chaiworapongsa et al. (2002)	181
Tableau XXIX : Valeurs prédictives de PE à 20 semaines de gestation chez les patientes pré-éclamptiques d'après Chavarría et al. (2008)	183
Tableau XXX : Valeurs prédictives à 20 semaines de gestation pour le développement de PE sévère d'après Chavarría et al. (2008)	184
Tableau XXXI : Études rapportant les niveaux de l'IGF-1 (ng / mL) chez des patientes pré-éclamptiques pendant et avant la PE par rapport aux témoins non affectées	191
Tableau XXXII : Médiane de l'IGF-1 dans le sérum maternel et de l'IP de l'artère utérine d'après Stavros et al. (2010)	192
Tableau XXXIII : Comparaison des taux sérique de leptine entre les deux groupes d'après El shahat. A et al. (2013)	199
Tableau XXXIV : Taux de leptine et adiponectine chez les femmes pré-éclamptiques et les contrôles normales d'après Song Y et al (2016)	200
Tableau XXXV : Induction de PTX3 par différentes cytokines dans les cellules humaines	204

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Distribution des désordres hypertensifs responsables de décès maternels dans le monde	16
Figure 2 : Évolution du taux de mortalité maternelle (pour 100 000 naissances vivantes)	17
Figure 3 : Principales causes des décès maternels	18
Figure 4 : Origines et conséquences de la pré-éclampsie	42
Figure 5 : Répartition de la prématurité aux États-Unis en 2002	46
Figure 6 : Artères spiralées en cas de grossesse normale et pré-éclamptique	50
Figure 7 : Étapes de la physiopathologie de la pré-éclampsie	55
Figure 8 : Différents mécanismes et stades de la pré-éclampsie d'après Lecarpentier et al. (2016).....	56
Figure 9 : Conséquences du défaut d'invasion et leurs marqueurs	58
Figure 10 : Balance PlGF - sFlt-1	59
Figure 11 : Effet d'une mauvaise placentation sur la vascularisation maternelle	63
Figure 12 : Analyses pour le diagnostic ou le suivi du bien-être maternel et fœtal en présence de pré-éclampsie.....	69
Figure 13 : États indésirables et complications graves de la PE	71
Figure 14 : Marqueurs de risque de pré-éclampsie	72
Figure 15 : Représentation schématique de la famille des VEGFs et de leurs récepteurs	85
Figure 16 : Organes et tissus du corps humain féminin produisant le PlGF. Figure traduite d'après Nikolaos et al.(2013)	86
Figure 17 : Mécanisme d'action des facteurs angiogéniques placentaires sur l'endothélium vasculaire maternel au cours de la grossesse normale et de la pré-éclampsie	89
Figure 18 : Percentile Test Elecsys (sFlt-1, PlGF et ratio sFlt-1/PlGF)	93
Figure 19 : Concentrations de PlGF chez les femmes avec une grossesse normale et avec une PE d'après Levine et al. en 2004	97
Figure 20 : Concentrations de sFlt-1 chez les femmes avec une grossesse normale et avec une PE d'après Levine et al. en 2004	98
Figure 21 : Ratio sFlt-1/PlGF : Probabilité de ne pas accoucher en fonction de la durée restante de grossesse d'après Rana et al. (2012)	104
Figure 22 : Test prédictif de la PE en 2ème et 3ème trimestre de grossesse (de 20 À 37 SA) d'après Eurofins Biomnis	105
Figure 23 : Stratégie de l'utilisation du rapport sFlt-1/PlGF dans la prédiction et le diagnostic de la PE selon Roche Diagnostics	106

Figure 24 : Taux du sEng sérique en ng/ml chez les femmes avec PE et les témoins avec une grossesse normale d'après Baumann et al.(2008)	109
Figure 25 : Taux du sEng sérique en MoM chez les femmes avec PE précoce et tardive et chez les témoins avec une grossesse normale d'après Foidart JM et al.(2010)	110
Figure 26 : Variations de sEng en fonction de l'âge gestationnel chez la population étudiée d'après Levine et al. En 2006	111
Figure 27 : Taux sériques maternels de sEng (ng/mL) en fonction des taux de sFlt-1(pg/mL) d'après Staff AC et al. en 2007.....	112
Figure 28 : Taux de sEng (ng/mL) dans le sérum maternel (A), le sérum fœtal (B) et le liquide amniotique (C) chez les patientes pré-éclamptiques et les témoins, d'après Staff AC et al. en 2007..	112
Figure 29 : Stratégie de l'utilisation de la PAPP-A dans le dépistage de la PE selon Roche Diagnostics	121
Figure 30 : PLACENTAL PROTEIN 13 ELISA KIT	124
Figure 31 : Niveaux de PP-13 sérique chez les femmes avec une grossesse normale	125
Figure 32 : PP-13 en MoM d'après Nicolaides et al. (2006) chez des patientes avec PE précoce et des témoins	127
Figure 33 : PP-13 en MoM d'après Romero et al. (2008) chez des patientes avec PE et des témoins	128
Figure 34 : Résultat de la méta-analyse de la PP-13 d'après Huppertz et al. (2013)	129
Figure 35 : Évolution du taux normal de l'hCG (UI/Litre) plasmatique pendant une grossesse normale	134
Figure 36 : Structure dimérique des inhibines et activines.....	150
Figure 37 : Évolution des concentrations plasmatiques de l'inhibine A au cours de la grossesse normale, selon le travail de Fowler et al. (1998)	152
Figure 38 : Concentrations de l'inhibineA et d'activineA dans le sérum maternel d'après Muttukrishna et al. (2000).....	154
Figure 39 : Concentrations de l'inhibine A et d'activine A dans le sérum maternel d'après Silver et al. (1999).....	155
Figure 40 : Structure de l'ADAM12 « A Desintegrin And Metalloprotease 12 »	159
Figure 41 : Métabolisme de l'homocystéine	169
Figure 42 : Niveaux d'homocystéine pendant la grossesse normale d'après Walker et al.	173
Figure 43 : Représentation schématique de la structure des sélécines	177
Figure 44 : Concentrations plasmatiques moyennes de molécules d'adhésion solubles chez les femmes enceintes, enceintes normales et pré-éclamptiques d'après Chaiworapongsa et al. (2002)	182
Figure 45 : Sécrétion de l'IGF-1 et les tissus cibles.....	186
Figure 46 : Variations de l'IGFI sérique en fonction de l'âge	188

Figure 47 : Comparaison des taux sériques d'adiponectine dans le cas de PE sévère, PE légère et chez les témoins d'après Song Y et al (2016) (496)	201
Figure 48 : Diagramme de dispersion de PTX3 chez des femmes enceintes en bonne santé, d'après Rovere-Querini (2006).....	207
Figure 49 : Niveaux de la PTX3 d'après Rovere-Querini (2006).....	208

SOMMAIRE

- INTRODUCTION1
- MATÉRIEL ET MÉTHODES3
- PARTIE I : DONNÉES GÉNÉRALES SUR LA PRÉ-ÉCLAMPSIE 4
 - SOUS PARTIE I : DÉFINITION, ÉPIDÉMIOLOGIE ET COMPLICATIONS5
 - CHAPITRE I : ÉLÉMENTS DE DÉFINITION6
 - I. La pré-éclampsie (PE)6
 - 1. La pré-éclampsie sévère 6
 - 2. La pré-éclampsie précoce 9
 - 3. La pré-éclampsie atypique9
 - II. La pré-éclampsie surajoutée à une hypertension artérielle chronique10
 - III. L'éclampsie11
 - IV. Autres troubles hypertensifs au cours de la grossesse13
 - 1. L'HTA chronique 13
 - 2. L'hypertension artérielle gestationnelle 13
 - CHAPITRE II : PROFIL ÉPIDÉMIOLOGIQUE DE LA PRÉ-ÉCLAMPSIE 15
 - I. INCIDENCE ET ÉVOLUTION 15
 - 1. Données internationales 15
 - 2. Données sur le Maroc 17
 - II. FACTEURS DE RISQUE DE LA PRÉ-ÉCLAMPSIE 20
 - 1. Facteurs génétiques 21
 - 2. Facteurs immunologiques21
 - 3. Facteurs physiologiques 22
 - a. Origine ethnique 22
 - b. Âge maternel 22
 - c. Terme et poids de naissance de la femme 22
 - 4. Facteurs liés à la grossesse 23
 - a. Grossesse multiple 23
 - b. Délai entre les grossesses 23
 - c. Anomalies congénitales, chromosomiques et môle hydatiforme23
 - d. Infection urinaire au cours d'une grossesse 23
 - 5. Pathologies maternelles23
 - a. Hypertension chronique et maladie rénale 23
 - b. Obésité, insulino-résistance et diabète 24

c. Thrombophilies et pathologie vasculaire	24
6. Facteurs environnementaux	25
a. Tabac	25
b. Altitude	25
c. Style de vie : activité physique, stress et travail	25
7. Facteurs nutritionnels	26
 CHAPITRE III : COMPLICATIONS DE LA PRÉ-ÉCLAMPSIE	 27
I. COMPLICATIONS MATERNELLES	27
1. HELLP syndrome	27
2. Éclampsie	29
3. Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)	31
4. Insuffisance rénale aiguë (IRA)	34
5. Hématome rétroplacentaire (HRP)	35
6. Œdème Aigu Pulmonaire (OAP)	36
7. Hématome sous capsulaire du foie (HSCF)	37
8. Le décollement de rétine	38
9. Maladies cardio-vasculaires	39
a. Pré-éclampsie et risque d'HTA future	40
b. Pré-éclampsie et risque de maladie cardiaque ischémique	40
c. Pré-éclampsie et risque d'accident vasculaire cérébral ischémique	41
10. Décès maternel	41
 II. COMPLICATIONS FŒTALES ET NÉONATALES	 43
1. Retard de croissance intra-utérin	43
2. Hypotrophie fœtale	44
3. Prématurité	44
4. Mortalité fœtale in utéro	46
5. Mortalité néonatale précoce	47
6. Souffrance fœtale aiguë	47
 SOUS PARTIE II : PHYSIOPATHOLOGIE : ASPECT ANATOMIQUE ET MOLÉCULAIRE DE LA PRÉ-ÉCLAMPSIE	 48
 CHAPITRE I : ÉTAPES DE LA PRÉ-ÉCLAMPSIE	 49
I. INTRODUCTION	49
II. DÉROULEMENT DE LA PRÉ-ÉCLAMPSIE	49
1. Étape préclinique : dysfonction placentaire	49
2. Étape clinique : dysfonction endothéliale secondaire aux facteurs solubles d'origine placentaire	52
 CHAPITRE II : APERCU SUR LES BIOMARQUEURS DANS LA PHYSIOPATHOLOGIE DE LA PRÉ-ÉCLAMPSIE	 57
I. Défaut de différenciation trophoblastique et d'invasion	57
II. Défaut de remodelage vasculaire utérin	57

III. Ischémie, dysoxie et stress placentaire	60
IV. Souffrance placentaire : Apoptose et nécrose	61
V. Réponse immuno-inflammatoire	62
VI. Dysfonction endothéliale	64
SOUS PARTIE III : DIAGNOSTIC DE LA PRÉ-ÉCLAMPSIE.....	66
CHAPITRE I : DIAGNOSTIC POSITIF	67
I. CLINIQUE ET PARACLINIQUE	67
1. Chez la mère	67
a. Mesure de la tension artérielle	67
b. Mesure de la protéinurie	68
2. Chez le fœtus	70
II. ÉTATS INDÉSIRABLES	70
CHAPITRE II : DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL	73
I. Hypertension artérielle essentielle	73
II. Hypertension artérielle secondaire	74
III. Hypertension gravidique compliquant une maladie rénale préexistante	74
IV. Pré-éclampsie sévère associée au HELLP syndrome	75
V. Autres diagnostics différentiels	78
CHAPITRE III : LES BIOMARQUEURS DANS LE DIAGNOSTIC DE LA	
PRÉ-ÉCLAMPSIE.....	79
PARTIE II : ÉTUDE DES BIOMARQUEURS DE LA PRÉ-ÉCLAMPSIE	80
INTRODUCTION	81
CHAPITRE I : FACTEURS ANGIOGÉNIQUES ET ANTI-ANGIOGÉNIQUES :	
VEGF-A, PlGF, sFlt-1 et sEng	83
I. Facteurs angiogéniques et anti-angiogéniques : structure, métabolisme, rôles	
physiologiques, indications du dosage et variations physiologiques	84
1. Facteurs angiogéniques : VEGF-A et PlGF.....	84
a. Structure et métabolisme	84
b. Rôles physiologiques	87
c. Indications du dosage	87
d. Variations physiologiques	87
2. Facteurs anti-angiogéniques : sFlt-1 et sEng	88
2.1 Le récepteur soluble au VEGF (sFlt-1)	88
a. Structure et métabolisme	88
b. Rôles physiologiques	88
c. Indications du dosage	89
d. Variations physiologiques	90

2.2	L'endogline soluble (s-Eng)	90
a.	Structure et métabolisme	90
b.	Rôles physiologiques	90
II.	Dosage des facteurs angiogéniques et anti-angiogéniques	91
1.	Facteur de croissance placentaire (PlGF)	92
a.	Phase pré-analytique	92
b.	Phase analytique	92
c.	Phase post-analytique	92
2.	Soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1)	94
a.	Phase pré-analytique	94
b.	Phase analytique	94
3.	Vascular endothelial growth factor (VEGF)	95
a.	Phase pré-analytique	95
b.	Phase analytique	96
4.	Endogline soluble (s-Eng)	96
a.	Phase pré-analytique	96
b.	Phase analytique	96
c.	Phase post-analytique	96
III.	Apport des facteurs angiogéniques et anti-angiogéniques pour la pré-éclampsie	97
1.	Le PlGF et son récepteur soluble (sFlt-1)	97
a.	Variations du PlGF et du sFlt-1 au cours de la pré-éclampsie	97
b.	Apport du PlGF et du sFlt-1 pour la pré-éclampsie	99
2.	Le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire A (VEGF)	108
a.	Variations du VEGF au cours de la pré-éclampsie	108
b.	Apport du VEGF pour la pré-éclampsie	108
3.	L'endogline soluble (sEng)	109
a.	Variations du sEng au cours de la pré-éclampsie	109
b.	Apport du sEng pour la pré-éclampsie	110
CHAPITRE II : Protéine Plasmatique Placentaire de type A (PAPP-A)		114
I.	Structure, métabolisme, rôles physiologiques, indications du dosage et variations physiologiques	115
1.	Structure et métabolisme	115
2.	Rôles physiologiques	115
3.	Indications du dosage	116
4.	Variations physiologiques	116
II.	Dosage de la PAPP-A	117
1.	Phase pré-analytique	117
2.	Phase analytique	117
3.	Phase post-analytique	118
III.	Apport de la PAPP-A pour la pré-éclampsie	119
1.	Variations de la PAPP-A au cours de la pré-éclampsie	119
2.	Apport de la PAPP-A pour la pré-éclampsie	120

CHAPITRE III : Protéine Placentaire 13 (PP-13)	122
I. Structure, métabolisme, rôles physiologiques, indications du dosage et variations physiologiques	123
1. Structure et métabolisme	123
2. Rôles physiologiques	123
3. Variations physiologiques	123
II. Dosage de la PP-13	124
1. Phase pré-analytique	124
2. Phase analytique	124
III. Apport de la PP-13 pour la pré-éclampsie	125
1. Variations de la PP-13 au cours de la pré-éclampsie	125
2. Apport de la PP-13 pour la pré-éclampsie	126
CHAPITRE IV : β-Hormone chorionique gonadotrope (β-hCG)	131
I. Structure, métabolisme, rôles physiologiques, indications du dosage et variations physiologiques	132
1. Structure et métabolisme	132
2. Rôles physiologiques	133
3. Indications du dosage	133
4. Variations physiologiques	134
II. Dosage de la β-hCG	135
1. Phase pré-analytique	135
2. Phase analytique	135
3. Phase post-analytique	136
III. Apport de la β-hCG pour la pré-éclampsie	137
1. Variations de la β -hCG au cours de la pré-éclampsie	137
2. Apport de la β -hCG pour la pré-éclampsie	137
CHAPITRE V : ALPHA FŒTO-PROTÉINE (AFP)	138
I. Structure, métabolisme, rôles physiologiques, indications du dosage et variations physiologiques	139
1. Structure et métabolisme	139
2. Rôles physiologiques	139
3. Indications du dosage	140
4. Variations physiologiques	140
II. Dosage de l'alpha-foetoprotéine	142
1. Phase pré-analytique	142
2. Phase analytique	142
3. Phase post-analytique	142
III. Apport de l'AFP pour la pré-éclampsie	143
1. Variations de l'AFP au cours de la pré-éclampsie	143
2. Apport de l'AFP pour la pré-éclampsie	143

CHAPITRE VI : ADN FŒTAL CIRCULANT	144
I. Structure, métabolisme, indications du dosage et variations physiologiques	145
1. Structure et métabolisme	145
2. Indications du dosage	145
3. Variations physiologiques	146
II. Dosage de l'ADN fœtal circulant	147
1. Phase pré-analytique	147
2. Phase analytique	147
III. Apport de l'ADN fœtal circulant pour la pré-éclampsie	148
1. Variations de l'ADN fœtal au cours de la pré-éclampsie	148
2. Apport de l'ADN fœtal pour la pré-éclampsie	148
CHAPITRE VII : INHIBINE A ET ACTIVINE A	149
I. Structure, métabolisme, rôles physiologiques, indications du dosage et variations physiologiques	150
1. Structure et métabolisme	150
2. Rôles physiologiques	151
3. Indications du dosage	151
4. Variations physiologiques	152
II. Dosage des inhibines et activines	153
1. Phase pré-analytique	153
2. Phase analytique	153
III. Apport de l'activine A et de l'inhibine A pour la pré-éclampsie	154
1. Variations de l'activine A et de l'inhibine A au cours de la PE	154
2. Apport de l'activine A et de l'inhibine A pour la pré-éclampsie	156
CHAPITRE VIII: A Disintegrin and Metalloproteinase-12 (ADAM 12)	158
I. Structure, métabolisme, rôles et variations physiologiques	159
1. Structure et métabolisme	159
2. Rôles physiologiques	160
3. Variations physiologiques	161
II. Dosage de l'ADAM12	162
1. Phase pré-analytique	162
2. Phase analytique	162
3. Phase post-analytique	163
III. Apport l'ADAM12 pour la pré-éclampsie	164
1. Variations de l'ADAM12 au cours de la pré-éclampsie	164
2. Apport de l'ADAM12 pour la pré-éclampsie	164
CHAPITRE IX: HOMOCYSTÉINE (Hcy)	167
I. Structure, métabolisme, rôles physiologiques, indications du dosage et variations physiologiques	168

1. Structure et métabolisme	168
2. Rôles physiologiques	170
3. Indications du dosage	170
4. Variations physiologiques	170
II. Dosage de l'homocystéine	171
1. Phase pré-analytique	171
2. Phase analytique	171
3. Phase post-analytique	172
III. Apport de l'homocystéine pour la pré-éclampsie	173
1. Variations de l'homocystéine au cours de la pré-éclampsie	173
2. Apport de l'homocystéine pour la pré-éclampsie	174
 CHAPITRE X: MOLÉCULES D'ADHÉRENCE CELLULAIRE :	
Intégrines, cadhérines, sélectines et immunoglobulines	175
I. Structure, métabolisme et rôles physiologiques	176
1. Structure et métabolisme	176
a. Les intégrines	176
b. Les cadhérines	176
c. Les sélectines	177
d. Les immunoglobulines	178
2. Rôles physiologiques	178
a. Les intégrines	178
b. Les cadhérines	178
c. Les sélectines	178
d. Les immunoglobulines	178
II. Dosage des molécules d'adhérence cellulaire	179
1. Phase pré-analytique	179
2. Phase analytique	179
III. Apport molécules d'adhérence cellulaire pour la pré-éclampsie	180
1. Variations des molécules d'adhérence cellulaire au cours de la PE	180
2. Apport des molécules d'adhérence cellulaire pour la pré-éclampsie	181
 CHAPITRE XI : Facteur de croissance apparenté à l'insuline (L'IGF-1)	
.....	185
I. Structure, métabolisme, rôles physiologiques, indications du dosage et variations	
physiologiques	186
1. Structure et métabolisme	186
2. Rôles physiologiques	187
3. Indications du dosage	187
4. Variations physiologiques	187
II. Dosage de L'IGF-1	189
1. Phase pré-analytique	189
2. Phase analytique	189
3. Phase post-analytique	189

III. Apport de l'IGF-1 pour la pré-éclampsie	191
1. Variations de l'IGF-1 au cours de la pré-éclampsie	191
2. Apport de l'IGF-1 pour la pré-éclampsie	192
CHAPITRE XII : LEPTINE ET ADIPONECTINE	193
I. Structure, métabolisme, rôles physiologiques, indications du dosage et variations physiologiques	194
1. Structure et métabolisme	194
2. Rôles physiologiques	194
3. Indications du dosage	195
4. Variations physiologiques	195
II. Dosage de la leptine et de l'adiponectine	197
1. Dosage de la leptine	197
a. Phase pré-analytique	197
b. Phase analytique	197
c. Phase post-analytique	197
2. Dosage de l'adiponectine	198
a. Phase pré-analytique	198
b. Phase analytique	198
c. Phase post-analytique	198
III. Apport de la leptine et de l'adiponectine pour la pré-éclampsie	199
1. La leptine	199
2. l'adiponectine	200
CHAPITRE XIII : PENTRAXINE 3(PTX3)	202
I. Structure, métabolisme et rôles physiologiques	203
1. Structure et métabolisme	203
2. Rôles physiologiques	203
II. Dosage de la pentraxine 3 (PTX3)	204
III. Apport de la pentraxine 3 pour la pré-éclampsie	207
1. Variations de la PTX3 au cours de la pré-éclampsie	207
2. Apport de la PTX3 pour la pré-éclampsie	209
CONCLUSION	210
RESUMES	212
BIBLIOGRAPHIE	215

INTRODUCTION :

La pré-éclampsie (PE) est une pathologie gravidique spécifique à l'espèce humaine, dont l'origine est le plus souvent une anomalie de la perfusion placentaire, responsable d'un désordre multi-viscéral. La définition consensuelle de la PE est l'apparition après 20 semaines d'aménorrhée d'une hypertension artérielle supérieure à 140mmHg/90mmHg et d'une protéinurie supérieure à 300 mg/24h. La pré-éclampsie est dite sévère lorsqu'elle est accompagnée des signes cliniques témoignant d'une souffrance viscérale (défaillance rénale, neurologique...).

La pré-éclampsie est responsable avec ses complications d'une grande mortalité materno-fœtale, estimée à plus de 50 000 décès maternels dans le monde chaque année ([1], [2]) et elle complique 2% à 8 % des grossesses [3]. Elle est reconnue la principale complication de l'hypertension artérielle durant la grossesse, et reste la première cause de morbidité et de mortalité maternelle et fœtale avec une fréquence comprise entre 5 et 10 % des grossesses [4]. Les conséquences de la PE ne semblent pas circonscrites au péripartum car il pourrait y avoir une altération durable des fonctions circulatoires et métaboliques maternelles. Le terrain maternel est important puisque des facteurs génétiques, immunologiques, physiologiques, métaboliques, nutritionnels, environnementaux ou bien des pathologies maternelles semblent favoriser le développement de cette pathologie. Il n'existe actuellement pas de traitement curatif de la pré-éclampsie mis à part l'arrêt de la grossesse.

Au Maroc, la PE constitue un problème de santé et les complications maternelles ont été dominées par l'hématome rétroplacentaire et l'éclampsie, qui ont atteint chacun 10 % des cas selon certaines séries. Les complications périnatales ont été dominées par la mort fœtale in utero et la prématurité [5]. La pré-éclampsie est une pathologie difficile à dépister précocement et à diagnostiquer en raison d'un tableau clinique souvent incomplet et évolutif avec signes cliniques tardifs. Son diagnostic est le plus souvent fortuit avec majoration du nombre des grossesses non suivies au Maroc, ce qui témoigne une mauvaise prise en charge des femmes enceintes.

Actuellement, les éléments de diagnostic reposent essentiellement sur les critères cliniques et le dépistage prend en compte les facteurs de risque recueillis par l'interrogatoire et l'examen clinique. Ces éléments de diagnostic et de dépistage sont insuffisants et ne permettent pas l'évaluation de la sévérité ainsi que la prédiction de l'évolution de la PE, d'où l'intérêt de trouver des moyens qui identifient de façon fiable et précoce les patientes à risque.

Les marqueurs biochimiques de la pré-éclampsie sont impliqués dans le développement du processus pathologie de la PE, donc ils pourraient apporter une aide précieuse avant l'apparition des premières manifestations cliniques. Plusieurs biomarqueurs ont été étudiés dès le premier trimestre de la grossesse, certains retiennent actuellement l'attention et doivent être développés afin d'établir un modèle plus performant de prédiction de la PE pour prendre place en pratique clinique courante.

A travers ce travail, nous présenterons l'état des connaissances actuelles sur la PE et nous détaillerons l'utilité et l'intérêt des marqueurs biochimiques dans le dépistage, le diagnostic précoce et la prédiction des complications de cette pathologie. Les biomarqueurs de la PE seront étudiés isolés et en combinaison avec d'autres facteurs et marqueurs.

MATÉRIEL ET MÉTHODES :

Nous avons travaillé sur des publications scientifiques dans des revues spécialisées et que nous avons repéré en utilisant des mots clés : pré-éclampsie, éclampsie, grossesse, diagnostic, biomarqueurs. Après une première lecture nous avons sélectionné les articles les plus pertinents en rapport avec notre sujet. Ces articles ont été relis parfois à plusieurs reprises, ainsi on s'imprégnait de plus en plus par les données. A travers ce matériel bibliographique nous avons dégagé une synthèse de la littérature actuelle sur la pré-éclampsie et essentiellement sur les marqueurs de prédiction et de diagnostic de cette pathologie. La rédaction des informations de synthèse a permis d'avoir un substrat fait de parties qui se sont dégagées d'elles même. En fin nous avons organisé ces parties dans un ordre permettant la bonne compréhension de la pathologie. Ainsi ce travail s'organisera en deux grandes parties : la première comprendra les données générales sur la pathologie et la deuxième s'intéressera avec plus de détail aux biomarqueurs de la pré-éclampsie.

PARTIE I :

DONNÉES GÉNÉRALES SUR LA PRÉ-ÉCLAMPSIE

SOUS PARTIE I :
DÉFINITION, ÉPIDÉMIOLOGIE
ET COMPLICATIONS

CHAPITRE I : ÉLÉMENTS DE DÉFINITION

I. La pré-éclampsie (PE) :

La pré-éclampsie est définie par deux critères principaux ; l'apparition après 20 semaines d'aménorrhée (SA) d'une hypertension artérielle supérieure à 140mmHg/90mmHg et d'une protéinurie supérieure ou égale à 300 mg/24h (D'après : Le Collège américain de gynécologie-obstétrique (ACOG), la Société internationale pour l'étude de l'hypertension de la grossesse (l'ISSHP), la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC), le Programme national d'éducation sur l'hypertension artérielle (NHBPEP) et les Recommandations Formalisées d'Experts Français (RFEF)). L'ISSHP, le NHBPEP et la SOGC incluent dans leur définition de la pré-éclampsie les cas où l'HTA est associée à certains signes cliniques ou biologiques définis en l'absence de protéinurie significative (**Tableau I**). En cas d'HTA préexistante à la grossesse, le diagnostic de la PE sera posé en cas d'apparition ou d'aggravation d'une protéinurie ou en cas d'apparition de signes cliniques ou biologiques. L'ACOG et la SOGC incluent aussi dans leur définition de la PE surajoutée les cas où l'HTA préexistante s'aggrave au cours de la grossesse. On distingue plusieurs types de pré-éclampsie : sévère, précoce, atypique et surajoutée à une HTA.

1. La pré-éclampsie sévère :

La pré-éclampsie est dite **sévère** lorsqu'elle est accompagnée d'au moins d'un des signes cliniques, témoignant une souffrance viscérale (défaillance rénale, neurologique...). Selon l'ACOG, les critères aggravants d'une PE sont :

- Une PAS ≥ 160 mmHg ou PAD ≥ 110 mmHg à deux reprises en six heures au repos ;
- Des céphalées, troubles visuels, barre épigastrique, réflexes vifs ;
- Protéinurie > 5 g/24 heures ou 3+ de protéines dans les urines à deux reprises en quatre heures.
- Une oligurie < 500 ml/24 heures ;
- L'éclampsie, troubles visuels ;
- Un œdème aigu du poumon ou une cyanose ;
- Un hématome rétroplacentaire, insuffisance hépatocellulaire ;

- Une thrombopénie ;
- Un retard de croissance intra-utérin (RCIU) ;
- Le HELLP syndrome (hémolyse intra-vasculaire, cytolysé hépatique et thrombopénie) ;
- Un oligoamnios sévère.

Tableau I: Définitions de la pré-éclampsie et de la pré-éclampsie sévère selon différentes sociétés médicales

Sociétés médicales	La pré-éclampsie	La pré-éclampsie sévère
The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) [6]	Définie par : Une PAS $\geq$ 140 mm Hg, Ou PAD $\geq$ 90 mm Hg, après 20 semaines de gestation, chez une femme n’ayant pas présenté une hypertension artérielle auparavant en association avec P $\geq$ 300 mg/24h.	Définie par : - Une PAS $\geq$ 160 mm Hg ou une PAD $\geq$ 110 mm Hg et ce au moins à deux prises séparées d’au moins 4 heures chez une femme assise ou en DLG aussi détendue que possible. - P $\geq$ 5g/24H, BU $\geq$ 3+ à 2 reprises; - Oligurie < 500 mL/24H ; - Une thrombocytopénie ; - Insuffisance hépatocellulaire ; - Une douleur épigastrique ou de l’hypochondre droit ; - Progression d’IR ; - Œdème pulmonaire ; - Troubles cérébraux ou visuels.
Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada (SOGC) [7]	Définie par : Une HTA gestationnelle s’accompagnant d’au moins un des éléments suivants : - Protéinurie récente, ou - Au moins un état indésirable, ou une complication grave.	Définie par : La pré-éclampsie grave est définie comme une PE s’accompagnant d’au moins une complication grave.
Recommandations Formalisées d’Experts Français (RFEF) [8]	Définie par : HTA; PAS $\geq$ 140 mm Hg, Ou PAD $\geq$ 90 mm Hg, après 20 SG et une P $\geq$ 300 mg/24h.	Définie par : - PAS $\geq$ 140 mm Hg, Ou PAD $\geq$ 90 mm Hg ; - Atteinte rénale avec oligurie, créatininémie > 135 mmol /l ou PU > 5g/24h ; - Œdème pulmonaire ou barre

		épigastrique ou HELLP syndrome ; - Thrombopénie ; - Eclampsie ou troubles neurologiques rebelles ; - HRP ou retentissement fœtal.
The International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) [9]	Définie par : Une HTA après 20 semaines de gestation et en présence d'au moins un des critères suivants: - $P \geq 300$ mg/24h ou $C \geq 30$ mg/mmol ; - insuffisance rénale, l'élévation des enzymes hépatiques, des douleurs de l'hypochondre droit, une hémolyse, des troubles neurologiques, une CIVD ou un RCIU.	----
National High Blood Pressure Education Program Working on High Blood (NHBPEP) [10]	Définie par : Une HTA après 20 semaines de gestation ($PAS \geq 140$ mm Hg, Ou $PAD \geq 90$ mm Hg) et au moins un des critères suivant : - Protéinurie ≥ 300 mg/24h ; - Céphalées, troubles visuels ; - Douleur abdominale ; - Thrombopénie et cytolyse hépatique.	----
BU : Bandelette urinaire, C : Créatininurie, CIVD : Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée HRP : Hématome rétro-placentaire, IR : Insuffisance rénale, P : Protéinurie, PE : Pré-éclampsie. PAD : Pression artérielle diastolique, PAS : Pression artérielle systolique. RCIU : Retard de croissance intra-utérine.		

2. La pré-éclampsie précoce :

Selon la plupart des chercheurs, la pré-éclampsie précoce (early-onset preeclampsia), survient avant ou pendant la 34^{ème} semaine de grossesse et la PE tardive (late-onset preeclampsia) survient après la 34^{ème} semaine de grossesse [11]. La SOGC adopte cette définition qui a été proposée par von Dadelszen et al. en 2003 [12], contrairement aux RFEF qui limitent la PE précoce aux cas survenant avant 32 semaines de grossesse.

La notion de PE précoce a été proposée en réponse à des considérations épidémiologiques et physiopathologiques. L'étude de Jovinge et al.(1998) [13] a démontré la différence au niveau de la morphologie placentaire observée entre la PE précoce et tardive, cette dernière ayant une morphologie très semblable à celle d'une femme sans complications comparativement à la PE précoce, associée à une placentation anormale et à un poids réduit à la naissance. En plus, une augmentation de la quantité de microparticules du syncytiotrophoblaste (STBM) a été observée seulement chez les femmes avec PE précoce [14]. Les STBM sont connues pour leur rôle dans la dysfonction endothéliale. Cela appuie donc l'hypothèse de l'existence de deux sous-groupes de PE.

3. La pré-éclampsie atypique :

Le terme de pré-éclampsie atypique a été proposé par Sibai et Stella en 2006 [15]. Ils en ont défini quatre entités cliniques selon que l'atypie est : le terme d'apparition de la PE (avant 20 SA ou dans le post-partum) ou l'absence de l'un des signes cardinaux de la pré-éclampsie (**Tableau II**). L'incidence exacte de ces formes atypiques n'est pas connue, mais une étude de cohorte colombienne publiée en 2015 [16] laisse penser qu'elles représentent une part significative des pathologies vasculaires placentaires avec une nette prédominance de la forme non protéinurique.

Tableau II : Définition de la pré-éclampsie atypique [17]

Entité	Définition
PE non protéinurique	HTA gestationnelle et ≥ 1 des critères suivants : - Symptômes de pré-éclampsie, hémolyse ; - Thrombocytopénie ($< 100\ 000/\text{mm}^3$) - Elévation des tests hépatiques (2 fois limite supérieure à la normale)

PE normotensive	Protéinurie gestationnelle plus ≥ 1 des critères suivants : - Symptômes de pré-éclampsie ; - Hémolyse ; - Thrombocytopénie ; - Elévation des tests hépatiques.
PE - Eclampsie < 20 SA	PE-éclampsie survenant < 20 semaines d'aménorrhée.
PE – Eclampsie du post-partum (PP)	PE-éclampsie survenant > 48 h après l'accouchement (jusqu'à 6 semaines PP)

II. La pré-éclampsie surajoutée à une hypertension artérielle chronique :

Il s'agit d'une pré-éclampsie qui complique une HTA chronique, son pronostic materno-fœtal est très grave et elle est classifiée en : PE sans critères de sévérité et PE avec critères de sévérité (**Tableau III**).

Tableau III: Pré-éclampsie sans et avec critères de sévérité [18]

PE sans critères de sévérité	PE avec critères de sévérité
Exacerbation de l'HTA, mais la PAS ≤ 160 mmHg, ou/et la PAD ≤ 90 mmHg, avec protéinurie.	- HTA sévère ; - Baisse des plaquettes $\leq 100\,000/\mu\text{l}$; - Perturbation des tests hépatiques ; - Œdème pulmonaire ; - Troubles cérébraux et céphalées sévères ; - Douleur à l'hypochondre droit ; - Insuffisance rénale nouvelle, ou une augmentation importante de la protéinurie.

III. L'éclampsie :

L'éclampsie est définie par l'existence de convulsions généralisées et/ou des troubles de conscience, survenant au cours de la grossesse ou du post-partum, dans un contexte de pré-éclampsie, et ne pouvant être rapportés à un problème neurologique préexistant [19]. L'éclampsie est un accident aigu paroxystique caractérisé par un état convulsif évoluant en 4 phases :

I -Phase d'invasion	- Dure 30 secondes - Présence des : - Secousses fibrillaires localisées à la face - Oscillations de la tête.
II -Phase tonique	- Dure 20 à 30 secondes - Hypertonie au niveau de tout le corps atteignant les muscles respiratoires - La respiration est suspendue - Le faciès devient asphyxique.
III -Phase clonique	- Peut durer plus d'une minute - La convulsion intéresse surtout la moitié supérieure du corps - Le tronc et les membres inférieurs restent immobiles - La respiration est bruyante et saccadée.
IV-Phase résolutive	- Installation du coma - La résolution musculaire est complète - La respiration est stertoreuse.

Protéinurie :

Le dépistage, le dosage quantitatif et l'analyse qualitative d'une protéinurie font partie des examens urinaires de laboratoire les plus demandés aujourd'hui [20]. La protéinurie est définie comme la présence de protéines dans l'urine. Il existe une protéinurie physiologique dont le débit est en général inférieur à 50 mg/24 h. La protéinurie sera dite pathologique en fonction de trois critères : l'importance de la quantité éliminée (> 150 mg/L), la nature des protéines présentes (par exemple albumine, chaînes légères) et enfin son caractère permanent, intermittent ou transitoire [21].

Circonstances de découverte :

- Au cours d'un dépistage systématique par un examen avec une bandelette urinaire,
- Au cours de l'exploration d'un syndrome œdémateux,
- Au cours de la surveillance d'une grossesse,
- Au cours d'un bilan d'une hypertension artérielle ou d'une maladie générale.

Affirmation d'une protéinurie :

a. Examen par test des bandelettes (bandelette urinaire)

- basé sur la modification de coloration;
- la lecture se fait par comparaison, sur une échelle calorimétrique;
- l'examen doit être fait sur des urines fraîchement émises, recueillies après toilette génitale, dans un récipient soigneusement rincé, afin d'éviter la contamination par un détergent;
- les bandelettes doivent être conservées dans un récipient hermétiquement clos, à température ambiante ;
- les bandelettes détectent des protéinuries supérieures à 50 mg/l (0,05 g/l) ;
- les bandelettes peuvent réagir faussement (faux positifs) en cas de :
 - urines alcalines,
 - sels d'ammonium dans le récipient (désinfectant type Cétavlon®, Biocidan®).

b. Dosage de la protéinurie des 24 heures

Toute protéinurie dépistée lors d'un examen par bandelette urinaire devrait être confirmée par un dosage de la protéinurie des 24 heures.

- Le dosage de la protéinurie doit être fait sur les urines des 24 heures.
- La technique du recueil des urines des 24 heures doit être expliquée au patient.

IV. Autres troubles hypertensifs au cours de la grossesse

Il s'agit de l'hypertension artérielle chronique et de l'HTA gestationnelle :

1. L'hypertension artérielle chronique :

L'hypertension artérielle chronique est définie par une PAS ≥ 140 mmHg et/ou une PAD ≥ 90 mmHg, documentées avant la grossesse ou avant la vingtième semaine d'aménorrhée (SA).

L'hypertension artérielle préexistante à la grossesse n'est pas une conséquence directe de l'ischémie placentaire mais elle peut en favoriser son apparition par la dysfonction endothéliale souvent présente chez ces hypertendues chroniques [22].

Toute HTA découverte pour la première fois au cours de la grossesse et ne disparaissant pas en post-partum (> 12 semaines) est classée aussi comme HTA chronique. La connaissance du niveau de la pression artérielle avant la grossesse permet de différencier les hypertensions chroniques préexistantes, des hypertensions gestationnelles. Plusieurs études ont montré que les femmes ayant présenté une HTA chronique ont un risque élevé de développer une PE ou de présenter une forme grave d'HTA ([23],[24]).

2. L'hypertension artérielle gestationnelle :

L'hypertension se définit au cours de la grossesse par des chiffres de pression artérielle supérieure ou égale à 140 mmHg pour la PAS et/ou 90mmHg pour la PAD en fonction de la moyenne d'au moins deux mesures, effectuées à au moins 15 minutes d'intervalle, à partir du même bras [7]. Elle est constatée chez les femmes enceintes pour la première fois après 20 semaines de gestation sans élévation pathologique de la protéinurie ou atteinte d'organes. Lorsque la valeur de la pression artérielle régresse complètement dans les 12 semaines suivant l'accouchement, il s'agit d'une hypertension transitoire de la grossesse, qui en absence de normalisation en post-partum peut prédire une HTA chronique dans l'avenir. Le diagnostic de l'hypertension artérielle gestationnelle n'est établi qu'en post-partum.

Environ 10 % des femmes enceintes sont concernées par cette pathologie [25], dont 10 à 15 % de nullipares. La société européenne de cardiologie consacre tout un chapitre de ses recommandations aux conséquences à long terme de l'hypertension de la grossesse (chapitre 9.6.3) [26], elle souligne que les femmes ayant présenté une HTA gestationnelle ou une pré-éclampsie ont un risque majoré d'HTA chronique, d'AVC et d'accident coronaire.

CHAPITRE II : PROFIL ÉPIDÉMIOLOGIQUE DE LA PRÉ-ÉCLAMPSIE

I. INCIDENCE ET ÉVOLUTION :

La pré-éclampsie reste encore un problème de santé publique du fait de ses conséquences périnatales à la fois sur le fœtus et sur la mère. Les chiffres rapportés concernant l'incidence de la PE sont très variables. Des estimations précises sont difficiles à obtenir, en raison du manque de standardisation des critères diagnostiques dans les bases de données démographiques.

1. Données internationales :

La pré-éclampsie complique 2% à 8 % des grossesses [3], on estime qu'elle est responsable de 50000 à 76000 morts maternelles dans le monde et de 35000 crises d'éclampsie par an ([27],[28]). En Afrique, la prévalence de la pré-éclampsie est nettement élevée où elle est en moyenne de 4 % dans la population générale mais peut atteindre jusqu'à 18 % dans certaines ethnies. Dans les pays anglo-saxons, le taux de la PE est de 3 à 7 % chez les nullipares et de 1 à 3 % chez les multipares [29].

Aux États-Unis, les taux de pré-éclampsie ont augmenté de manière significative passant de 2,4% entre 1987 et 1988 à 2,9% entre 2003 et 2004. Autres études ont retrouvé un taux de 2.4% entre 1993 et 2002. Ce chiffre pourrait être lié à une augmentation de la prévalence des troubles prédisposants, certains groupes ethniques et le statut socioéconomique faible ([32],[33]). Wallis et al.[30] ont réalisé une étude sur les variations des taux de pré-éclampsie, ils ont retrouvé que les taux ont augmenté de manière significative entre 1987 et 2004, passant de 10.5‰ à 29.7‰. Cependant, le taux d'éclampsie a diminué sur la même période. Cette diminution peut s'expliquer également par l'amélioration de la prise en charge sur les dernières décennies.

L'amélioration s'est faite à différents niveaux :

- Le dépistage de l'hypertension est devenu systématique tout au long de la grossesse ;
- La surveillance des patientes pré-éclamptiques est devenue plus rigoureuse ;
- L'injection de sulfate de magnésium chez les patientes à haut risque permet de mieux prévenir les risques de crise d'éclampsie [31].

En Amérique latine l'incidence de la PE est deux fois plus importante selon l'étude rétrospective de Conde-Agudelo et al. entre 1985 et 1997 (4.9%) [34]. Les taux des décès maternels sont également élevés. Les données norvégiennes ont également affiché des taux croissants, passant de 3,7% entre 1988 et 1992 à 4,4% entre 1998 et 2002 [35].

En France, dans l'étude multicentrique sur la prévention de la PE sur plus de 3133 patientes à bas risque réalisée dans 17 centres, l'incidence de la PE était de 1,0 % [36]. L'enquête périnatale française rapporte qu'en 2010 : 2,1% des grossesses ont été compliquées de pré-éclampsie et 2,8% d'hypertension artérielle gravidique.

Dans les pays développés, la pré-éclampsie reste la première cause de morbidité et de mortalité foeto-maternelle. Son incidence générale dans la population obstétricale se situe aux alentours de 7 à 10% [37]. La méta-analyse de Khan et al. en 2006 a montré que les pays d'Amérique latine et des Caraïbes ont un taux de mortalité maternel lié aux désordres hypertensifs le plus élevé (25.8%) comparés aux pays développés (16.1%), d'Afrique (9.1%), et d'Asie (9.1%) ([38],[39]) (**Figure 1**).

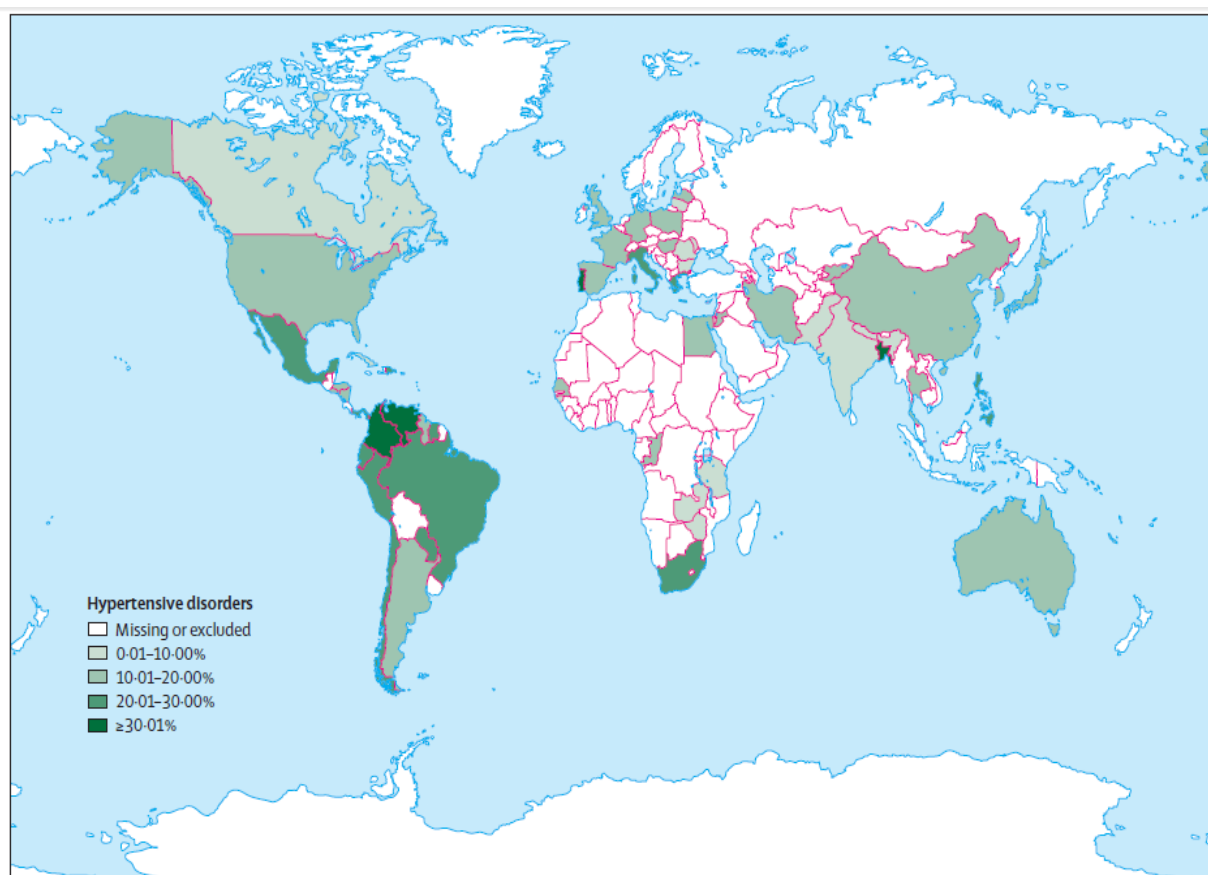


Figure 1: Distribution des désordres hypertensifs responsables de décès maternels dans le monde [38]

2. Données sur le Maroc :

Au Maroc, l'enquête nationale démographique à passages répétés 2009/2010 menée par le Haut-commissariat au Plan du Maroc a révélé que le taux de mortalité maternelle a diminué de près de 66 % en vingt ans, passant de 332 décès maternels pour 100 000 naissances vivantes en 1985-1991 à 112 en 2009-2010. Il est à signaler que l'objectif était de réduire de trois quarts, entre 1990 et 2015, le taux de mortalité maternelle.

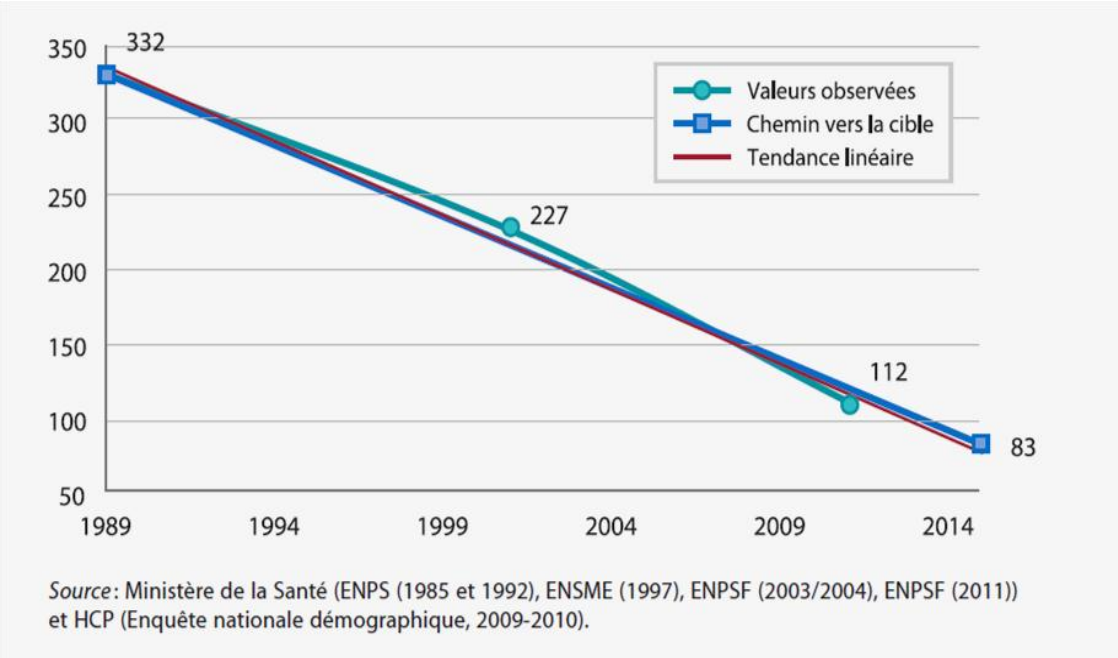


Figure 2 : Évolution du taux de mortalité maternelle (pour 100 000 naissances vivantes) [40]

Ce progrès est expliqué, en partie, par l'amélioration des soins prénataux. La proportion des femmes ayant bénéficié des consultations prénatales (CPN) est passé de 32% en 1992 à 58% en 1997 puis à 68% en 2004 pour atteindre 77,1% en 2011. En milieu rural, cette proportion a gagné 44,7 point entre 1992 et 2011(ENPSF, 2012) [41].

Malgré les progrès atteints, des iniquités persistent dans l'accès aux soins obstétricaux entre les régions, entre les milieux urbain et rural et entre les niveaux socio-économiques. En effet, le taux de mortalité maternelle en milieu rural est deux fois plus important qu'en milieu urbain (148 contre 73 décès pour 100 000 naissances vivantes), et la proportion des accouchements en milieu surveillé ne dépasse pas 55 % chez les femmes rurales [40].

Le taux de grossesses non suivies au Maroc est toujours élevé et surtout l'accouchement non médicalisé se voit dans plus de 30 % des cas. Ce groupe de population échappe aux statistiques nationales. Seule la mortalité intra-hospitalière peut être exploitée [5].

La pré-éclampsie et l'éclampsie constituent la seconde cause des décès maternels après l'hémorragie. D'après la Direction de la Population en 2008, l'éclampsie a représenté 25,7 % du total des décès maternels en intra-hospitalier [42]. Ce deuxième rang est confirmé par les données du rapport national de l'enquête confidentielle sur les décès maternels au Maroc de 2010 [43]. Ces données indiquent que les décès maternels par pré-éclampsie et éclampsie sont au nombre de 55 cas /303 soit 18 % des causes des décès (**Figure 3**).

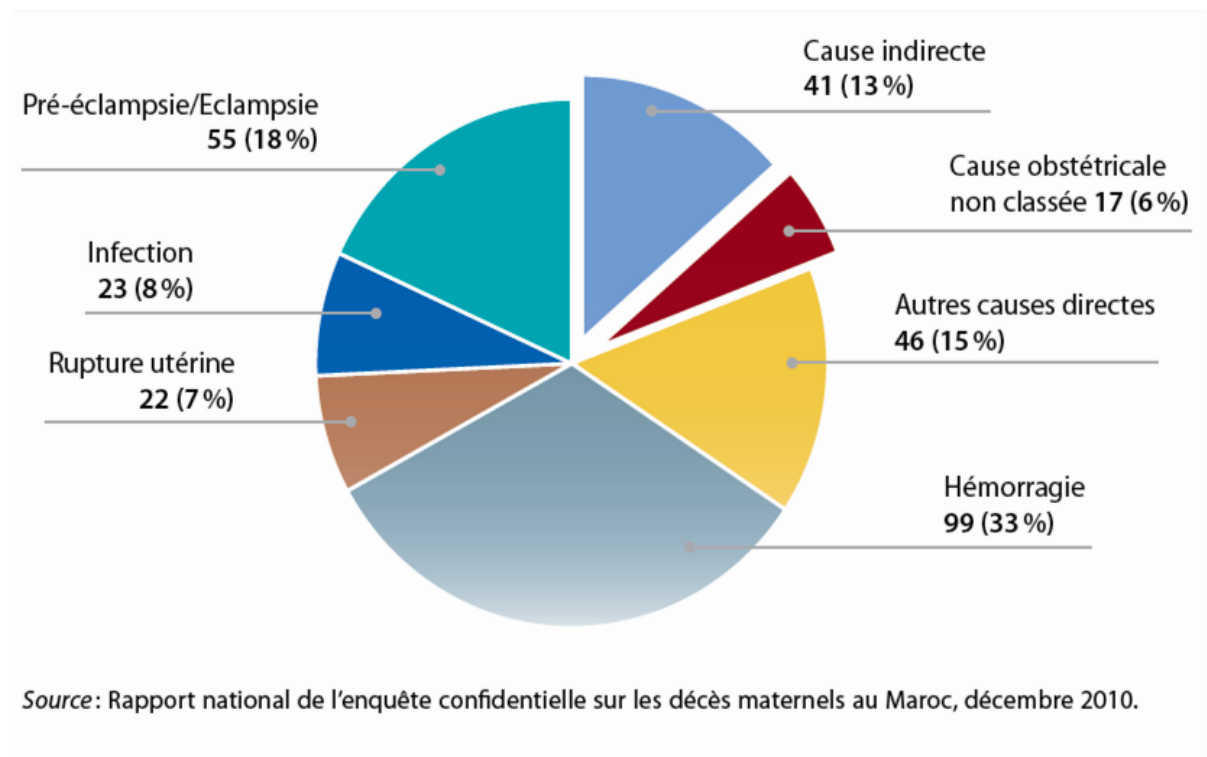


Figure 3 : Principales causes des décès maternels [40]

Estimation de l'incidence de la pré-éclampsie d'après les travaux des thèses des facultés de médecine et de pharmacie au Maroc :

La pré-éclampsie a été notée entre 0,61 % et 6,65 % des cas, surtout chez la jeune primipare selon l'étude rétrospective du M. LAGHZAoui (2010) [5] qui a exploité des travaux de thèses des facultés de médecine et de pharmacie du Maroc sur 10 ans (2001-2010). Les complications maternelles ont été représentées essentiellement par l'hématome rétroplacentaire et l'éclampsie qui ont atteint chacun 10 % des cas selon certaines séries. Les complications périnatales ont été représentées essentiellement par la mort fœtale in utero et la prématurité. De même, nous avons rassemblé les données de plusieurs travaux de thèses pour savoir l'incidence approximative de la PE au Maroc (**Tableau IV**).

Tableau IV: Incidence de la pré-éclampsie selon plusieurs études marocaines

Thèses	Lieux	Incidence en %
Yamoul S. (2015) [44]	L'hôpital régional de Kenitra	3.5
AHSAYAN M. (2011-2012) [45]	CHR ALFARABI- OUJDA	0.39
JAY S. (2005-2006) [46]	Maternité de l'Hôpital GHASSANI de FES	1.86
Moujahid H. (2004-2006) [47]	Centre Hospitalier Hassan II de FES	0.61
Bennani R. (2004-2005) [48]	Service de gynéco-obstétrique B du CHU MOHAMED VI de Marrakech	3.74
Barhmi M. (2001-2004) [49]	L'hôpital Hassan II de Khouribga	1.25
EL Falaki (2003) [50]	L'hôpital Hassan II de la Wilaya d'Agadir	4.56
Kaab K. (2003) [51]	CHU Ibn-Rochd de Casablanca	6.65
Rochdi Z. (2002-2008) [52]	Service de gynécologie obstétrique A, CHU Ibn-Rochd Casablanca	4.00
Bassar R. (1999-2001) [53]	Maternité Lalla Meryem de CHU Ibn-Rochd de Casablanca	5.20

II. FACTEURS DE RISQUE DE LA PRÉ-ÉCLAMPSIE :

Le tableau ci-dessous récapitule les principaux facteurs de risque de la PE. Il est fort probable que certains de ces facteurs soient interreliés tel que souligné par Duckitt et al.[54]. Leur accumulation peut faire pencher la balance vers l'apparition des symptômes comme indiqué par Williams et al. [55].

Tableau V: Principaux facteurs de risque de la pré-éclampsie

Principaux facteurs de risque de la pré-éclampsie	
1- Facteurs génétiques	Histoire familiale
2- Facteurs immunologiques	Nulliparité, primipaternité, changement de partenaire et sperm exposure
3- Facteurs physiologiques	Origine ethnique, âge maternel et terme et poids de naissance de la femme
4- Facteurs liés à la grossesse	Grossesse multiple, délai entre les grossesses, anomalies congénitales et chromosomiques, môle hydatiforme et infection urinaire
5- Pathologies maternelles	Hypertension chronique et maladie rénale, obésité, insulino-résistance et diabète, thrombophilies et pathologie vasculaire
6- Facteurs environnementaux	Tabac, altitude et style de vie : activité physique, stress et travail
7- Facteurs nutritionnels	Supplémentation en acide folique

1. Facteurs génétiques :

Avoir un antécédent familial de pré-éclampsie semble augmenter le risque de faire une pré-éclampsie. Une étude réalisée en Australie montre schématiquement qu'un antécédent familial de PE multiplie le risque par 3, et par 4 le risque de PE sévère.

Une grande étude suédoise réalisée sur plus de 22 700 sœurs aînées et 2900 sœurs cadettes montre que le risque est comparable pour ces femmes lorsque leur mère a eu une PE (OR (risque relatif rapproché) = 1,7) ; cependant, les auteurs concluent que même si ce risque est significatif et réel, la proportion de PE attribuables au facteur génétique reste faible [56]. Les autres arguments en faveur d'une origine génétique concernent l'étude des gènes sont en cours d'évaluation et de nombreuses études sont publiées chaque année sur le sujet. La mutation des gènes de l'angiotensine comme le M235T semble être associée à la diminution de la dilatation des artères spiralées maternelles ([57],[58]). Tous ces facteurs de risques sont additifs.

2. Facteurs immunologiques :

L'hypothèse d'une maladaptation immunologique comme étiologie de la PE est étayée par un certain nombre d'arguments concernant la nulliparité, le changement de partenaire, l'effet protecteur de l'exposition au sperme et l'augmentation du risque de PE en cas d'insémination avec donneur.

La pré-éclampsie est 4 à 5 fois plus fréquente chez la nullipare que chez la multipare, avec des conséquences souvent plus graves. L'hypothèse immunologique est que cette réaction plus fréquente et plus grave est due à la première exposition de la mère aux villosités trophoblastiques comportant des antigènes d'origine fœtale et donc paternelle. Un argument supplémentaire est fourni par l'effet protecteur des antécédents de fausses couches spontanées (FCS) ou d'interruption volontaire de grossesse (IVG) [56].

Il a été rapporté que le changement du père entraîne un retour du risque de PE équivalent à la première grossesse. Plusieurs auteurs estiment que ce n'est pas la nulliparité qui est le facteur de risque de PE mais la « primipaternité ».

Dans une étude cas-témoin, Klonoff-Cohen et al. [59] ont retrouvé chez des nullipares un risque de PE multiplié par 2,4 pour les couples qui utilisaient des préservatifs pendant la période préconceptionnelle. De plus, plusieurs études bien menées (cohortes, études cas témoin) ont confirmé que plus la durée de la période préconceptionnelle avec rapports sexuels (sperm exposure) était courte, plus le risque de PE était significativement élevé avec un facteur « dose-dépendant » ([56],[60],[61]).

En bref, l'hypothèse immunologique serait l'habituation de l'organisme maternel aux antigènes paternels, ce qui diminuerait la survenue d'une réaction immunologique maternelle lors de l'implantation de l'œuf.

3. Facteurs physiologiques :

a. Origine ethnique :

Tanaka et al. (2007) [34] ont montré qu'il existe une différence significative du taux de PE entre les patientes noires et les patientes blanches dans l'état de New York. Les femmes d'origine afro-caribéenne sont plus à risque de développer une pré-éclampsie que les femmes d'origine caucasienne. Les auteurs expliquent cette différence par l'augmentation de l'obésité qui était bien plus importante chez les patientes noires. Les auteurs ont conclu que si l'objectif d'une étude est d'identifier des facteurs de risque de PE, les femmes noires et blanches devraient être analysées de manière distincte.

b. Âge maternel :

Les femmes de 35 ans et plus ont un risque multiplié par 2 à 4 de développer une PE quelle que soit leur parité. Cette association pourrait être en partie expliquée par une augmentation du nombre de femmes présentant une HTA essentielle après 35 ans. Cependant, certaines études ont aussi mis en évidence un risque accru de PE chez les patientes âgées de moins de 18 ans ([30],[54]).

c. Terme et poids de naissance de la femme :

Innes KE et al. [62] ont mené une étude épidémiologique et ont montré que les femmes qui sont nées avant 34 semaines d'aménorrhée ou qui pesaient moins de 2500 g à la naissance avaient un risque de PE fortement augmenté, respectivement ; Odds ratio : OR (risque relatif rapproché) = 3,62 (95 % CI (Intervalle de confiance) = 1,27 –10,28) et OR = 5,16 (95 % CI = 1,24 –21,5).

4. Facteurs liés à la grossesse :

a. Grossesse multiple :

La pré-éclampsie est plus fréquente en cas de grossesses multiples. Le risque est multiplié par 3, comparativement à une grossesse monofœtale, aussi bien chez les nullipares que chez les multipares ([54],[56]).

b. Délai entre les grossesses :

Le risque de pré-éclampsie pendant la deuxième ou troisième grossesse semble directement corrélé au temps qui s'est écoulé depuis l'accouchement précédent. Après ajustement sur le changement ou non de partenaire et l'âge maternel, la probabilité de PE augmente de 1,12 pour chaque année d'intervalle entre les 2 grossesses ([63],[64]). Les femmes enceintes après un intervalle prolongé, se retrouveraient alors avec un risque élevé de PE.

c. Anomalies congénitales, chromosomiques et môle hydatiforme :

Dans une série de 8894 cas, Vesce et al. ont retrouvé un risque de PE multiplié par 1,34 en cas de malformation fœtale. Il semble également que le risque de PE soit augmenté en cas de trisomie 13 ou de triploïdie avec ou sans môle hydatiforme (hypothèse immunologique en raison d'un matériel génétique paternel important en cas de triploïdie) [56].

d. Infection urinaire au cours d'une grossesse :

Bien que le mécanisme exact soit inconnu, certaines études retrouvent l'infection urinaire comme facteur de risque de la PE.

5. Pathologies maternelles :

a. Hypertension chronique et maladie rénale :

En cas d'HTA chronique préexistante à la grossesse, la probabilité de développer une PE est augmentée [54]. Ainsi, dans une analyse multivariée, Sibai et al.(1995) [65] ont retrouvé que plus le poids maternel avant la grossesse et la pression artérielle moyenne (PAM) sont élevés, plus le risque de PE augmente.

Par ailleurs et même si le risque exact est difficile à estimer, le risque de PE surajoutée est augmenté en cas de maladie rénale. Des données récentes sur une large cohorte et après analyse multivariée confirment ce type d'association [66].

b. Obésité, insulino-résistance et diabète :

Les patientes obèses ou en surpoids avant la grossesse ont un risque multiplié par 2 de développer une PE. Lorsque l'indice de masse corporelle (IMC) est faible (inférieur à 20 kg/m²) il joue un rôle protecteur de l'occurrence d'une pré-éclampsie par rapport à un IMC normal ([54],[67]).

L'incidence de la PE est augmentée chez les patientes diabétiques, qu'il s'agisse de diabète gestationnel, de diabète de type 1 ou de type 2. Ainsi en cas de diabète insulino-dépendant, le risque de PE est presque multiplié par 4. Une étude sur registre à New-York regroupant près de 330 000 naissances a confirmé dans une analyse multivariée qu'il existait une association forte entre PE et obésité, prise de poids importante et diabète, et ce quelle que soit l'origine ethnique des femmes ([64],[56],[68]).

c. Thrombophilies et pathologie vasculaire :

Parmi les thrombophilies constitutionnelles, on distingue les déficits en inhibiteurs de la coagulation (Antithrombine III, Protéine C et Protéine S), la résistance à la protéine C activée par mutation du Facteur V Leiden (R506Q), la mutation G20210A du gène de la prothrombine et l'hyperhomocystéinémie impliquant un variant homozygote de la 5,10-méthylène-tétrahydrofolate réductase (MTHFR).

Durant les 20 dernières années, plusieurs études incluant des méta-analyses ont été menées pour essayer de définir l'association entre thrombophilie constitutionnelle et PE. Au total, ces études ont rapporté des résultats contradictoires (dépendent de la qualité méthodologique des études, des populations recrutées, l'origine géographique ...). Les études positives sont les plus anciennes souvent rétrospectives et elles ont surtout évalué l'influence de la mutation du F V Leiden sur des cohortes de PE de faible taille. Cependant, il y a absence de lien de causalité dans les études prospectives les plus récentes.

Mello et al.(2005)[69] ont conclu que la thrombophilie constitutionnelle n'apparaît pas être un facteur de risque de PE. En revanche, elle majore le risque de PE sévère et précoce. Les résultats d'études prospectives seront indispensables pour réévaluer les données actuellement disponibles et guider la prise en charge de ces patientes.

Les patientes qui avaient développé une pré-éclampsie lors de leur première grossesse ont un risque multiplié par 7 de présenter une PE lors de leurs grossesses ultérieures, de plus, plus la PE était apparue tôt au cours de la première grossesse plus le risque de récurrence est important [64].

6. Facteurs environnementaux :

a. Tabac :

Certaines études ont montré le rôle du tabagisme maternel dans la protection de la PE. Cet effet protecteur a été retrouvé quelle que soit la parité, le degré de sévérité de la pré-éclampsie et le type de grossesse (singleton ou multiple).

Une analyse multivariée dans une étude suédoise sur près de 130 000 grossesses confirme que les fumeuses modérées présentent une réduction importante du risque de PE par rapport aux non-fumeuses et également une réduction très importante de la prématurité associée à la PE [70]. Cependant, le tabac a des effets **adverses graves** comme une augmentation significative du retard de croissance intra-utérin, de l'hématome rétroplacentaire et des ruptures prématurées des membranes (RPM).

b. Altitude :

Des études montrent que les femmes enceintes vivant en altitude ont un risque augmenté de PE. Ainsi, dans le Colorado (US), les femmes vivant à 1600 m, 2410 m et 3100 m ont des risques de PE respectivement de 2,9, 4,3 et 12,0 % [71]. Ces observations confortent l'hypothèse que la PE est une maladie due à l'hypoxie placentaire.

c. Style de vie : activité physique, stress et travail :

Une majorité d'études ont montré une relation entre un travail stressant et une augmentation du risque de PE. De même, une activité physique régulière et un temps important consacré aux loisirs ont un effet protecteur sur le risque de PE, mais des études complémentaires seraient nécessaires ([56],[72],[73]).

7. Facteurs nutritionnels :

Une étude de cohorte prospective [74] élaborée au Danemark (2002) a rapporté que les facteurs nutritionnels seraient impliqués dans la survenue des pathologies vasculaires gravidiques. L'absence ou la faible consommation de poisson est, après analyse multivariée, un facteur de risque d'accouchement prématuré ou de petit poids de naissance. La supplémentation en acide folique diminue le risque d'hypertension lié à la grossesse, même si cet effet ne concerne pas spécifiquement la PE [56].

En conclusion, le tableau VI résume les facteurs de risque évitables et non évitables de la PE ainsi que l'évaluation du risque et contre-mesures potentielles.

Tableau VI: Sélection de facteurs de risque de la PE, évaluation du risque et contre - mesures potentielles [75]

Facteurs évitables	Mesure	Risque relatif
Néphropathie préexistante, dépendant de la sévérité de l'insuffisance rénale	Traiter/stabiliser la maladie rénale préexistante; éventuellement, planifier la conception après une transplantation rénale réussie	3-20x
Anticorps antiphospholipides	Délai d'attente, bilan hématologique, traitement	-9x
Maladies auto-immunes	Traitement, choisir une phase stable sans activité	7-9,7x
Obésité (indice de masse corporelle >30 kg/m ²)	Perte de poids avant la grossesse	3-5x
Diabète sucré non contrôlé	Contrôle optimal du diabète	3,6x
Hypertension chronique	Réduire les autres facteurs de risque, mise au point de l'hypertension, traitement de l'hypertension	1,4x
+ 1 facteur de risque		1,6x
+ 2 facteurs de risque		3x
Pression diastolique >110 mm Hg (<20 ^e semaine de grossesse)		3,2x
Age <18 ou >40 ans (paramètre continu)	Éviter les extrêmes d'âge	2x (>40 ^e année de vie)
Courte période de cohabitation prégestationnelle	Stratégies contraceptives	Accru
Infections non contrôlées (infection urinaire, maladies parodontales)	Hygiène dentaire, traitement conséquent et prévention des infections	Accru
Diabète gestationnel non contrôlé	Diagnostic, contrôle optimal du diabète	Accru
Psychotropes vasoconstricteurs (cocaïne, méthamphétamine)	Éviter la prise de ces substances	Accru
Long intervalle entre les grossesses (>10 ans)	Envisager des intervalles plus courts entre les grossesses	Accru
Facteurs non évitables		
Néphropathie préexistante ne pouvant être traitée/stabilisée	Planifier la conception après une transplantation rénale réussie	3-20x
Antécédents de pré-éclampsie	Acide acétylsalicylique, calcium	-7,9x
Poids de naissance de la mère (<2,5 kg)	Prédiction, vigilance, auto-mesures de la pression artérielle	-5,2x
Prématurité de la mère	Prédiction, vigilance, auto-mesures de la pression artérielle	-3,6x
Antécédents familiaux	Prédiction, vigilance, auto-mesures de la pression artérielle	3x
Primiparité	Mesures générales	2,5-3x
Origine ethnique (afro-américaine)	Mesures générales	2x
Nouveau partenaire	Mesures générales	Accru
Fécondation in vitro/ don d'ovocytes	Prédiction, vigilance, auto-mesures de la pression artérielle, concertation avec un spécialiste en médecine de la reproduction	Accru

CHAPITRE III : COMPLICATIONS DE LA PRÉ-ÉCLAMPSIE

I. COMPLICATIONS MATERNELLES :

Dans les formes sévères de la PE, les complications maternelles, fœtales et / ou néonatales évoluent de manière rapide et imprévisible. Outre l'éclampsie, la pré-éclampsie peut être à l'origine de nombreuses complications chez la femme enceinte, telle l'insuffisance rénale aiguë, le HELLP syndrome, l'hématome retro placentaire (HRP), l'hématome sous capsulaire du foie, l'œdème aigu pulmonaire, le décollement de rétine, les accidents vasculo-cérébraux et les troubles de l'hémostase. Les femmes pré-éclamptiques ont un risque de 3 à 25 fois plus élevé de complications sévères comme l'HRP, la thrombopénie, la coagulation intravasculaire disséminée, l'œdème pulmonaire et l'inhalation bronchique [76].

1. HELLP syndrome :

Le HELLP syndrome (Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets) a été décrit pour la première fois par Pritchard et al. (1954) [77] et l'acronyme (HELLP) a été inventé en 1982 par Weinstein [78]. C'est une complication sévère de la deuxième moitié de la grossesse qui associe une hémolyse, une élévation des enzymes hépatiques et une thrombopénie. Le HELLP syndrome est observé généralement chez les patientes ayant une pré-éclampsie sévère, bien qu'il puisse se manifester en l'absence de PE dans 10% des cas. Son incidence varie entre 0,5 à 0,9% de l'ensemble des grossesses et entre 10 à 20% des PE sévère [79]. Les patientes ayant un HELLP syndrome ont des complications sévères.

Tableau VII : Complications maternelles associées au HELLP syndrome [80]

	Sibai [81] (n = 442)	Martin [82] (n = 501)	Haddad [83] (n = 183)
Éclampsie (%)	9	12	6
HRP (%)	16	-	10
CIVD (%)	21	12	8
Transfusion (%)	55	29	22
Insuffisance rénale (%)	7	1	5
OAP (%)	6	15	10

La triade biologique du HELLP syndrome représente toujours un signe de gravité et impose une prise en charge materno-fœtale précoce et adaptée dans des unités de réanimation obstétricale et néonatale. Les manifestations cliniques et biologiques sont présentées dans le tableau suivant :

Tableau VIII: Manifestations cliniques et biologiques au cours du HELLP syndrome
([84],[85],[81],[86],[87])

Manifestations cliniques	- Douleur épigastrique en barre de Chauffier, qui irradie vers le dos et évolue par des crises souvent nocturnes - HTA gravidique - Œdème et prise de poids - Troubles digestifs hauts, à type de nausées et de vomissements - Céphalées - Troubles visuels à type de flou visuel.		
Manifestations biologiques	Hémolyse	Cytolyse hépatique	Thrombopénie
	- Anémie schizocytaire - Haptoglobine effondrée - Diminution de l'haptoglobine (inférieure à 0,4 g/l) - Bilirubine totale > 12 mg/dL - élévation des LDH> 600 UI/L - Baisse de l'hématocrite et de l'hémoglobine - Présence d'une hémoglobinurie.	Aspartates aminotransférases (ASAT)> 70UI/L	Thrombopénie : PLQ < 100 000/mm ³ PLQ : Plaquettes

La prise en charge thérapeutique du HELLP syndrome vise à lever la vasoconstriction systémique afin de permettre d'effectuer dans des conditions optimales le traitement étiologique qui repose sur l'interruption de la grossesse qui s'impose immédiatement dans les circonstances suivantes d'après Audibert et al.[88] :

- Signes de souffrance fœtale aiguë avec anomalies du rythme cardiaque fœtal ;
- HRP;
- Thrombopénie inférieure à 50 000/mm³ ;
- Signes de CIVD ;
- Hématome sous capsulaire du foie (HSCF) diagnostiqué par échographie ou scanner.

Lorsque cette décision est prise, une césarienne est le plus souvent réalisée. L'accouchement par voie basse peut être possible sous réserve de l'absence de thrombopénie sévère et si les conditions obstétricales sont favorables [89].

2. Éclampsie :

L'éclampsie complique une pré-éclampsie sévère dans 0,5% des cas [90] et elle est associée à une forte morbidité et mortalité materno-fœtales. La mortalité maternelle varie entre 0 et 1,8 % dans les pays développés et entre 14 et 15,6 % dans les pays en voie de développement. L'éclampsie reste aujourd'hui une pathologie obstétricale, dont les mécanismes physiopathologiques restent mal connus ([91],[92],[93]). Une étude marocaine élaborée par Miguil M. et al. (2008) [94] et qui a duré 4 ans sur 342 cas d'éclampsie a retrouvé une mortalité de 6,7 %. Les facteurs pronostiques péjoratifs étaient une PAD > 115 mmHg, un score de Glasgow à 8, une thrombopénie, des troubles de la coagulation, une cytolyse hépatique, une IRA, et la survenue d'un œdème cérébral ou pulmonaire.

La morbidité maternelle reste importante et les complications maternelles sont significativement plus fréquentes dans les éclampsies du péripartum dues au HELLP syndrome (10–15 %), à l'hématome rétroplacentaire (HRP) (7–10 %), à la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) (7–11 %) et à l'insuffisance rénale aiguë (IRA) (5–9 %). Cependant, la mortalité périnatale variant entre 6 et 11,8 % est essentiellement liée aux complications de la prématurité induite, des HRP et des retards de croissance intra-utérin (RCIU) [95].

La disparité, de complications maternelles dues à l'éclampsie, entre les pays développés et les pays en voie de développement a été indiquée dans la revue de Ghulmiyya et al. (2012) [1], les taux retrouvés sont indiqués dans le tableau suivant :

Tableau IX: Disparité des taux de complications maternels dues à l'éclampsie, entre les pays développés et les pays en voie de développement [1]

Complications maternelles	Complications %
Décès	0 - 15
Pneumopathie acquise sous ventilation assistée (PAVM)	2 - 10
Œdème aigu du poumon (OAP)	3 - 12
Hématome rétro placentaire (HRP)	7 - 10
Insuffisance rénale aiguë (IRA)	5 - 10
Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)	7 - 20
Arrêt cardio respiratoire (ACR)	2 - 10
Accident vasculaire cérébral (AVC)	1 - 10

Les bas pourcentages dans les pays développés et les hauts pourcentages dans les pays en voie de développement.

Les crises convulsives surviennent majoritairement avant l'accouchement mais peuvent se manifester dans le postpartum jusqu'au 23^{ème} jour après l'accouchement, bien que la majorité des éclampsies du post-partum ait lieu dans les 48 premières heures. Les crises convulsives sont le plus souvent précédées de prodromes, le symptôme le plus fréquemment retrouvé étant les céphalées.

Malgré les moyens modernes de suivi de la grossesse, l'éclampsie peut se manifester de manière atypique et demeure donc encore imprévisible chez des femmes bien suivies, sans facteur de risque, avec une pression artérielle normale ou sans prodromes céphalées, voire chez des patientes hospitalisées pour PE. Le diagnostic d'éclampsie doit alors être posé rapidement pour une prise en charge rapide et adaptée [95].

3. Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) :

En réanimation, de multiples pathologies de causes différentes peuvent se compliquer d'une CIVD (sepsis, pancréatite, traumatisme, syndrome post-arrêt cardiaque...). Parmi eux, la pré-éclampsie est également associée, avec une fréquence de l'ordre de 10 % dans les pré-éclampsies sévères [96]. Les anomalies de l'hémostase de la PE sont associées aux formes sévères, précoces et compliquées de la maladie.

La grossesse s'accompagne de modifications physiologiques de l'hémostase allant dans le sens d'une hypercoagulabilité et d'une réduction de la fibrinolyse [97]. Il a été montré, chez les femmes pré-éclamptiques, que le placenta présente une expression anormalement élevée du facteur tissulaire (FT), et que leur sérum contient des auto-anticorps anti-récepteurs à l'angiotensine-1 induisant l'expression de FT par les cellules endothéliales. Il existe une élévation des marqueurs de génération de thrombine (Fibrinopeptide A (FPA), complexes T-AT) d'autant plus significative que la toxémie est sévère. Les taux d'Antithrombine (AT) sont significativement plus bas, même si leur diminution est modérée, se situant en moyenne vers 90 %. Les taux de la protéine C (PC) sont réduits en cas de toxémie sévère. Il existe une augmentation de l'activité de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1 (PAI-1) alors que les concentrations antigéniques du t-PA (Tissue plasminogen activator) ne semblent pas être accrues, les D-dimères augmentent modérément ([98], [99], [100], [101], [102], [103]).

La CIVD aiguë hémorragique peut compliquer également l'hématome rétroplacentaire, le HELLP, l'éclampsie et certaines CIVD chroniques à l'occasion d'une hémorragie. Elle se poursuit par l'apparition de troubles biologiques puis cliniques de l'hémostase qui peuvent engager le pronostic vital. Elle se manifeste soit sous forme asymptomatique ou sévère fulminante en fonction de plusieurs variables, à savoir : l'intensité, la CIVD décompensé ou compensé, la forme aiguë ou chronique et les maladies sous-jacentes.

La CIVD est caractérisée par l'effondrement de l'activité des facteurs de coagulation (20 à 80 %), du fibrinogène ($< 1\text{g/L}$), des plaquettes ($< 50\,000$ éléments par mm^3), et de l'antithrombine ($< 70\%$), ainsi que l'apparition de complexes solubles, avec augmentation de la concentration en complexes thrombine-antithrombine (TAT), des complexes plasmine-antiplasmine, des produits de dégradation du fibrinogène et des D-Dimères, avec parfois raccourcissement du temps de lyse des euglobulines (**Tableau X**).

Tableau X : Activation pathologique de l'hémostase dans la PE et la CIVD [104]

Marqueurs	VALEUR FEMME NON ENCEINTE	VALEUR FEMME ENCEINTE	PREECLAMPSIE SEVERE SANS RCIU, NI SIGNE DE SOUFFRANCE VISCERALE	PREECLAMPSIE SEVERE AVEC RCIU OU SIGNES D'ISCHEMIE VISCERALE	CIVD HEMORRAGIQUE ET FIBRINOLYTIQUE
	Activation physiologique de la coagulation sur lésion vasculaire vasculaire	Activation physiologique gravidique	Activation pathologique de la coagulation compensée	Activation pathologique de la coagulation décompensée	Activation pathologique de la coagulation décompensée et dépassée
	Endothélium coagulolytique vasodilatateur Sous- Endothélium hémostatique vasospasme	Augmentation des facteurs de coagulation Diminution des inhibiteurs physiologiques, Diminution de la fibrinolyse	Lésion endothéliale, Activation plaquettaire, excès de formation de thrombine, Consommation des inhibiteurs physiologiques	Défaut (thrombophilie) ou dépassement des inhibiteurs physiologiques, microthrombose, microangiopathie, vasospasme, microischémie	Consommation des facteurs de coagulation, excès de fibrinolyse, Micro et macro- hémorragies
Numération plaquettaire (/mm ³)	100 à 450 000	100 à 300 000	20 à 150 000	20 à 150 000	
TP (%)	70 à 100	80 à 100	90 à 100	90 à 100	20 à 60
Tca (s)	< 40	< 40	<40	25 à 32	> 40
Fibrinogène (g/l)	2 à 4	3 à 4,5	3,5 à 5	4 à 5,5	< 3
PDF (µg/ml)	0	<10	<10	10 à 20	> 20
D-Dimères (µg/ml)	< 500	500 à 1000	1000 à 1500	4000 à 6000	> 10 000
Complexes solubles	0	0	0	+	+++
F II (%)	70 à 100	100 à 140	100 à 140	100 à 140	60 à 80
F V (%)	70 à 100	100 à 140	100 à 140	100 à 140	20 à 60
F VII+X (%)	70 à 100	100 à 140	100 à 140	100 à 140	60 à 80
Complexes TAT	0	+	++	+++	++++
AT (%)	80 à 100	80 à 120	70 à 90	< 70	< 70

4. Insuffisance rénale aiguë (IRA):

L'insuffisance rénale aiguë liée à la grossesse est une complication grave et qui reste relativement rare. Elle résulte de multiples causes dont la PE et le HELLP syndrome et survient dans environ 1 % des PE sévères et dans 3 à 15 % des HELLP syndrome ([81],[105],[106]).

Au cours de la pré-éclampsie, de récentes avancées ont permis de mettre en évidence la fms-like tyrosine kinase 1 soluble (sFlt-1) qui est produit en excès par le placenta et libéré ensuite dans la circulation maternelle. Il bloque l'action du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) en inhibant sa fixation sur son récepteur à la surface des cellules endothéliales, ce qui génère un état de carence relative en facteurs de croissance endothéliaux. Le VEGF qui est exprimé à la surface des podocytes glomérulaires (principale source de VEGF dans le glomérule) et sur les cellules endothéliales vasculaires est d'autant plus important au niveau rénal qu'il participe à la régulation de la pression artérielle et permet le maintien et le fonctionnement d'une barrière de filtration glomérulaire intacte avec la formation des fenêtres de filtration ([107],[108]).

Pendant la grossesse normale, l'activité du rein croît, comme l'ensemble des autres fonctions, dès les premières semaines d'aménorrhée et se fixe à un niveau de régulation au dessus du seuil des valeurs de la femme non gravide. Le débit sanguin rénal (DSR) et le débit de filtration glomérulaire (DFG) augmentent progressivement pour atteindre un pic d'environ 50 % des valeurs normales à la fin du premier trimestre de grossesse, cette hyperfiltration glomérulaire a pour conséquence la diminution de la concentration de la créatinine plasmatique au-dessous de 50 mmol/l, ce qui peut masquer une altération précoce de la fonction rénale. Au cours du deuxième trimestre, une créatininémie de 90 mmol/l témoigne d'une altération importante de la fonction rénale. Le retour à la normale du DFG est observé dans les trois mois suivant l'accouchement. Le débit plasmatique rénal (DPR) augmente également d'environ 60 %, soit légèrement plus que la filtration glomérulaire, expliquant une baisse initiale de la fraction filtrée, traduisant une baisse des résistances intrarénales.

En fin de grossesse, le DPR chute plus vite que le DFG et la fraction filtrée redevient supérieure à ce qui est observé chez la femme non enceinte. L'hypertension glomérulaire associée à une vasodilatation préglomérulaire est considérée comme l'un des processus importants de la progression des maladies rénales chroniques [109].

En cas de pré-éclampsie, le DFG et le DPR diminuent, bien que restant supérieurs au début aux valeurs de la femme non enceinte. L'endothélium est une cible importante dès le stade précoce de la PE et des modifications de l'endothélium glomérulaire aboutissent à une perte des fonctions de sélectivité du filtre glomérulaire sur la taille et la charge des protéines. Chez les femmes pré-éclaptiques et au cours de l'IRA du post-partum, il y'a présence des lésions rénales spécifiques, principalement glomérulaires, témoignées par une protéinurie habituellement modérée de l'ordre de 1-2 g/24h qui peut être plus abondante (> 5 g/j), entraînant un syndrome néphrotique qui est un indicateur de mauvais pronostic.

Plusieurs outils diagnostiques existent afin de déterminer et de quantifier le degré d'une insuffisance rénale aiguë, mais aucun n'a été établi spécifiquement pour la femme enceinte ni adapté en fonction des modifications physiologiques liées à la grossesse. Les scores de RIFLE (Risk of renal failure, Injury to kidney, Failure of kidney function, Loss of kidney function, et End-stage renal failure) et AKIN (Acute Kidney Injury Network) étaient initialement utilisés et approuvés en dehors de la grossesse. Silva et al.[110] ont évalué leur pertinence au cours de l'IRA pendant la grossesse et ont conclu à leur fiabilité [111]. Cependant, la meilleure manière d'évaluer le DFG chez la femme enceinte reste la clairance de la créatinine sur les urines des 24h.

L'insuffisance rénale au cours de la PE est définie par des concentrations de créatinine dépassant 90 $\mu\text{mol/l}$ et d'urée supérieures à 7 mmol/l [109]. À l'heure actuelle, le seul traitement efficace, notamment en cas d'IRA, reste l'interruption immédiate de la grossesse pour permettre la réversion de l'endothéliopathie glomérulaire [111].

5. Hématome rétroplacentaire (HRP) :

L'hématome rétroplacentaire correspond au décollement prématuré d'un placenta normalement inséré (DPPNI). Il est caractérisé sur le plan anatomique par un hématome décidual basal, dû à la rupture d'une artère utéro-placentaire ce qui entraîne des troubles hémodynamiques associés à une souffrance fœtale et des anomalies de la coagulation. Une étude rétrospective de 265 cas d'HRP, a montré que 54 fois d'HRP survenait dans un contexte de pré-éclampsie et 29 fois dans un contexte de d'hypertension chronique [112].

L'hématome rétroplacentaire complique 3 à 5% des PE sévères. C'est un accident de survenue brutale et le plus souvent imprévisible, dont la symptomatologie clinique est trompeuse : métrorragies isolées, souffrance fœtale ou d'hypertonie-hypercinésie utérine.

Les paramètres cliniques, biologiques et échographiques permettant de suspecter le risque d'HRP sont l'hémoconcentration et l'apparition de Notch sur les dopplers utérins dans les semaines qui précèdent l'accident et l'élévation des D-dimères et la tachycardie fœtale dans les jours qui précèdent l'accident [104]. Les facteurs de risque associés à la survenue d'un HRP sont: l'âge maternel, la multiparité, le tabac, la race noire, les mauvaises conditions socio-économiques, l'hypertension artérielle et la malnutrition.

Sur le plan clinique, le début est brutal marqué par l'apparition d'une douleur en coup de poignard, permanente et qui peut s'associer à des métrorragies faites de sang noirâtre, peu abondantes lorsque le saignement est extériorisé. L'utérus est extrêmement tonique «utérus de bois» et douloureux; la contracture est permanente sans relâchement. Sur le plan anatomique il existe un hématome décidual basal interrompant la circulation materno-fœtale. L'examen macroscopique du placenta retrouve un caillot noirâtre sur la face maternelle placentaire avec une cupule en regard. Les complications maternelles comprennent l'hémorragie au 3^{ème} trimestre ou de la délivrance avec le risque de transfusion sanguine, d'hystérectomie d'hémostase, de CIVD ou d'insuffisance rénale (IR). Sur le plan périnatal, le décollement prématuré d'un placenta normalement inséré est volontiers associé à une hypotrophie et peut se compliquer d'accouchement prématuré, d'asphyxie, de mort in utero et de décès périnatal.

La prise en charge est fonction de la gravité du tableau clinique et de l'âge gestationnel. Lors d'une nouvelle grossesse, des traitements préventifs par acide acétylsalicylique et/ou héparines de bas poids moléculaire peuvent être discutés selon qu'il existait une pré-éclampsie associée et/ou qu'une thrombophilie a été mise en évidence. La surveillance d'une nouvelle grossesse doit comprendre les échographies-Doppler qui permettent de repérer les patientes les plus à risque de présenter de nouvelles complications [113].

6. Œdème Aigu Pulmonaire (OAP) :

L'œdème aigu du poumon (OAP) est défini par la présence de liquide dans l'espace interstitiel et les alvéoles pulmonaires, liée à une pression capillaire pulmonaire excessive ou à une augmentation de la perméabilité capillaire.

L'OAP est une complication de la grossesse favorisée par la prise de bêtamimétiques, une pathologie cardiaque préexistante, une infection maternelle sévère, un excès de remplissage vasculaire ou par l'existence d'une pré-éclampsie [114]. Elle s'observe généralement chez les femmes les plus âgées, les multipares, en cas de grossesse multiple ou de pré-éclampsie sévère surajoutée, et au cours du post partum. L'OAP complique 2,9 % des pré-éclampsies et 6 % du HELLP syndrome. Elle est souvent associée à d'autres lésions : CIVD dans 49 % des cas, une sepsis dans 46 % des cas, un HRP dans 32 % des cas ou une IR.

Les mécanismes évoqués sont une altération de la perméabilité des capillaires pulmonaires associée à une réduction majeure de la pression oncotique, ou une origine cardiogénique expliquée par la surcharge intra-vasculaire importante surtout en cas de remplissage intempestif associé à un traitement anti HTA interférant avec l'inotropisme cardiaque [115]. L'OAP est une urgence médico-obstétricale qui met en jeu le pronostic maternel et /ou fœtal. Le tableau clinique associe une orthopnée, des signes de lutte respiratoire, une toux quinteuse ramenant une expectoration mousseuse abondante, blanche comme du blanc d'œuf battu parfois hémoptoïque (expectoration saumonée) et la présence de crépitations en marée montante. Le diagnostic est parfois difficile, mais la réalisation d'une radiographie de thorax, examen simple et peu coûteux, suffit à l'affirmer. Une fois établi, l'accouchement s'impose le plus souvent, associé aux mesures de réanimation maternelle.

7. Hématome sous capsulaire du foie (HSCF) :

L'hématome sous capsulaire du foie (HSCF) est une complication rare et gravissime responsable d'une mortalité materno-fœtale élevée (estimée à 1 pour 45000 naissances à 1 pour 250 000 naissances) [116]. Le plus souvent il s'agit d'une complication de la pré-éclampsie, compliquée ou non d'éclampsie ou d'un HELLP syndrome. Elle survient préférentiellement au troisième trimestre de la grossesse et en post-partum (15 à 30 % des cas) ([117],[81]). En dehors de la pré-éclampsie, l'HSCF peut survenir lors d'un traumatisme direct ou sur une lésion focale hépatique préexistante (hémangiome, adénome, hyperplasie nodulaire focale) [118].

Sur le plan clinique, on peut distinguer le tableau de l'HSCF non rompu qui correspond à un tableau de pré-éclampsie plus ou moins sévère, associé à un syndrome douloureux abdominal épigastrique et/ ou de l'hypochondre droit.

Il s'y associe souvent des signes peu spécifiques tels que des céphalées, des nausées voire des vomissements qui peuvent retarder le diagnostic. En cas de l'HSCF non rompu, l'extraction du bébé s'impose, après correction de la coagulopathie, pour stopper l'évolution des lésions hépatiques liées à la pré-éclampsie et la stéatose hépatique aiguë gravidique. En postopératoire, l'hématome est surveillé étroitement afin de diagnostiquer toute fissure ou rupture [119]. La rupture secondaire de l'HSCF est l'une des plus graves complications obstétricales avec une mortalité maternelle estimée à 50 à 75 % et une mortalité fœtale à 60 à 80 % [120].

L'hématome rompu réalise un tableau d'urgence abdominale avec aggravation du syndrome douloureux abdominal et l'installation d'un état de choc hypovolémique. Malgré son aspect stéréotypé, la non-spécificité du tableau clinique entraîne souvent un retard diagnostique préjudiciable aux patientes. Le diagnostic doit être évoqué tout au long de la grossesse et dans la période du post-partum devant une douleur de l'hypochondre droit, nausée et vomissements ou ictère dans un contexte d'HTA. Devant ces signes une échographie hépatique est systématique. L'hématome hépatique paraît sous forme d'image hétérogène hypoéchogène par rapport au reste du parenchyme. L'association avec un épanchement intrapéritonéal fait suspecter une fissure voir une rupture de l'hématome. L'échographie hépatique permet en outre le suivi de l'hématome non rompue si abstention chirurgicale.

Le suivi des grossesses, la médicalisation des accouchements, le dépistage des grossesses compliquées de pré-éclampsie et l'éducation de la population sont essentiels pour la prévention de l'HSCF [118].

8. Le décollement de rétine :

Le décollement séreux rétinien (DSR) est une complication très rare de la pré-éclampsie, d'évolution favorable sans traitement. Elle se caractérise par un soulèvement de la neurorétine par rapport à l'épithélium pigmentaire à cause d'une accumulation d'eau [121]. Les signes ophtalmologiques chez les femmes pré-éclamptiques varient entre 30% et 50% et l'incidence du décollement séreux rétinien est autour de 1% pour les pré-éclampsies sévères et de 10% pour les patientes éclamptiques [122].

Selon une revue récente de la littérature [123], le DSR de la pré-éclampsie est le plus souvent bilatéral (89 %) et est plus fréquent chez des femmes primipares (60 %). En présence du HELLP syndrome, la femme pré-éclamptique aurait sept fois plus de risque de développer un DSR.

Le diagnostic de la DSR de la pré-éclampsie doit être évoqué chez toute patiente pré-éclamptique et faire suspecter une aggravation imminente de son état général. Inversement, une pré-éclampsie doit toujours être suspectée chez une patiente présentant un DSR, même asymptomatique, au cours du troisième trimestre de grossesse [124].

9. Maladies cardio-vasculaires :

La pré-éclampsie est un facteur de risque spécifique des maladies cardio-vasculaires qui demeurent la principale cause de décès dans le monde [125]. Deux revues systématiques et méta-analyses de McDonald SD et al. (2008) [126] et Bellamy L et al. (2007) [127] ont rapporté que chez les femmes avec un antécédent de PE, le risque absolu de développer une pathologie cardiovasculaire à l'âge de 50-59 ans, est de 17,8% comparativement à 8,3% chez les femmes sans antécédent.

La méta-analyse de Bellamy et al. [128] a rapporté que chez une femme atteinte de PE, il y'a un risque de 1,81 de développer un accident vasculaire cérébral (AVC) après 10,4 ans. De même, Magnussen et al. en 2009 ont retrouvé que, à distance d'une PE, le risque relatif de développer d'AVC est multiplié par 2, cependant, la PE précoce est associée à un risque relatif de 7 fois de décès par maladie cardiovasculaire [129].

Le **tableau XI** montre le risque relatif de pathologies cardiovasculaires chez les femmes ayant eu une pré-éclampsie d'après Bellamy L et al. (2007) [128].

Tableau XI: Risque relatif de pathologies cardiovasculaires chez les femmes ayant eu une pré-éclampsie d'après Bellamy L et al.(2007)

Pathologie	RR	IC 95 %
Hypertension ultérieure	3,70	2,70 à 5,05
Cardiopathie ischémique	2,16	1,86 à 2,52
AVC	1,81	1,45 à 2,27
Mortalité toutes causes	1,49	1,05 à 2,14

a. Pré-éclampsie et risque d'HTA future :

Dans les treize études analysées portant sur 21 030 femmes, 3658 ont développé une PE, parmi lesquelles 1885 ont développé par la suite une HTA. Le risque d'HTA chronique après une pré-éclampsie est de 50% dans les premiers quinze ans de suivi avec un risque relatif (RR) de 3,7 (intervalle de confiance (IC) 95% : 2,7-5,5). Après ajustement de l'analyse pour la parité, un RR plus important d'hypertension est mis en évidence chez les multipares par rapport aux primipares [130]. Ce risque est d'autant plus élevé que la pré-éclampsie a été sévère, et qu'elle a été précoce.

b. Pré-éclampsie et risque de maladie cardiaque ischémique :

Diverses revues de la littérature montrent que le risque relatif d'une maladie cardiovasculaire associée à un syndrome vasculo-rénal de la grossesse va de 1,3 à 7 suivant les études, les populations et les critères retenus. Le travail le plus exhaustif est celui de Bellamy et al. [127]. Sur 117 articles identifiés, 38 étaient conformes aux critères de sélection, et les auteurs en ont retenu 25 pour leur méta-analyse. Il s'agissait d'une population totale de 3 488 160 femmes, parmi lesquelles 198 252 avaient eu une hypertension gravidique ou une pré-éclampsie. Celles-ci ont été comparées à la masse des femmes n'ayant pas eu une telle pathologie. Les femmes ayant eu une HTA gravidique ou une PE ont un risque fortement accru de morbi-mortalité cardiovasculaire, avec un suivi moyen dans ce travail de l'ordre de 11 ans. Les accidents semblaient plus fréquents et plus graves pour les femmes ayant eu une pré-éclampsie que pour celles ayant eu une hypertension gravidique simple. Les accidents semblaient également plus fréquents et plus graves lorsque la pré-éclampsie avait été précoce que lorsqu'elle avait été tardive [128].

La revue systématique et méta-analyse de McDonald et al. [126] a cité les résultats de plusieurs études qui ont analysé le risque fatal ou non fatal d'infarctus du myocarde (IDM) chez les patientes pré-éclamptiques. Sur une durée de 11,7 ans, le risque relatif d'IDM était plus que doublé par rapport aux femmes sans complications hypertensives pendant la grossesse.

Le risque de maladie cardiaque ischémique était comparable dans le groupe primipare versus multipare. La même revue, après analyse de quatre autres études a trouvé que le RR des accidents cardiaques fatals et non fatals est augmenté en cas de PE d'apparition précoce ou sévère accompagnée par un ou plusieurs signes d'atteinte multi-systémique. En plus, en cas d'apparition précoce de la PE ou en présence de complications placentaires (détachement placentaire, mort fœtale in utero (MFIU) ou retard de croissance intra-utérin (RCIU), ce risque est encore plus important.

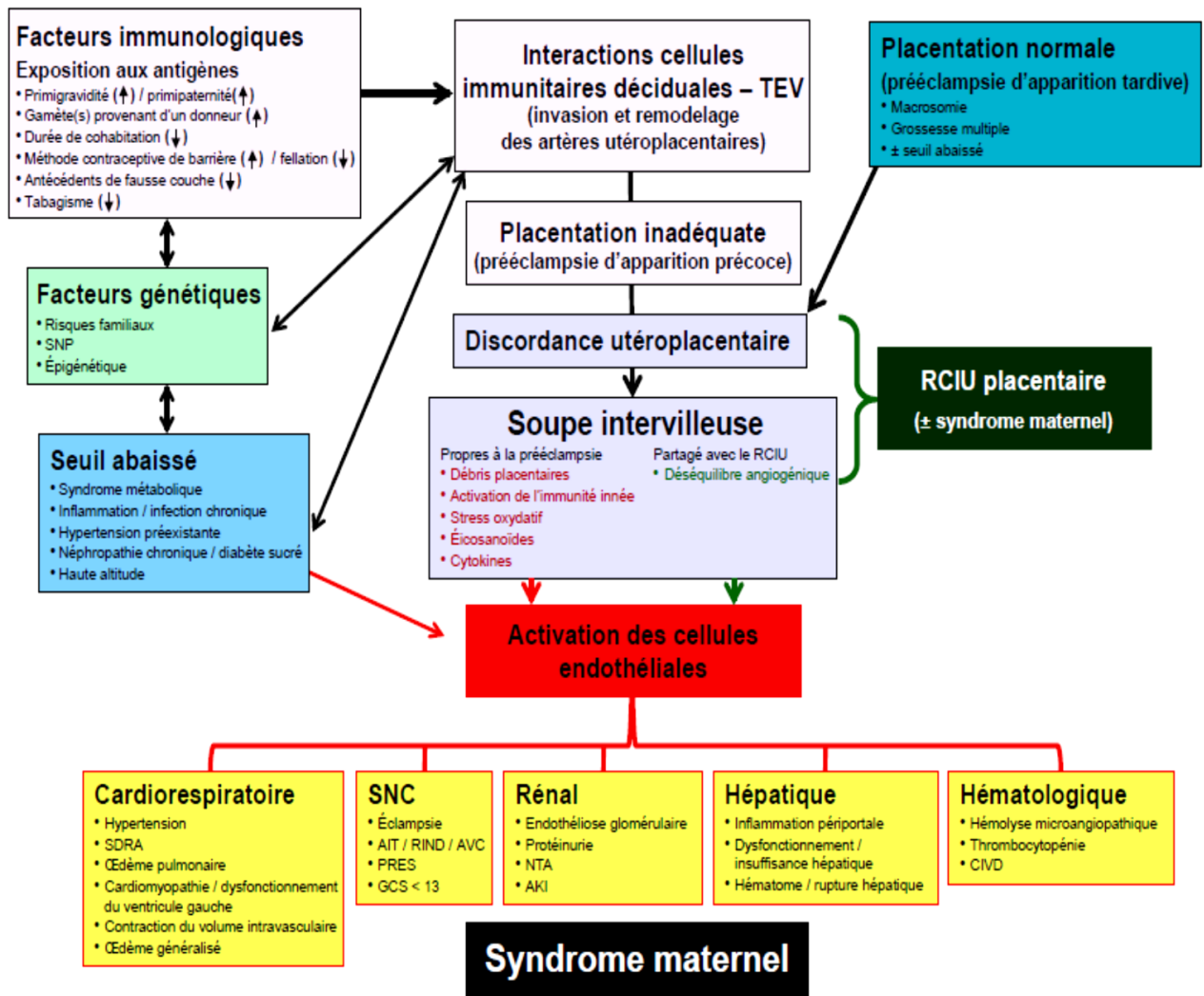
c. Pré-éclampsie et risque d'accident vasculaire cérébral ischémique :

On dénombre quatre études portant sur 1 671 578 femmes, dont 64 551 pré-éclampsiques, 907 femmes ayant développé des accidents vasculaires cérébraux (AVC). Le suivi était conduit sur 10,4 ans. Le risque relatif (RR) d'un AVC fatal ou non était de 0,2%, avec un RR de 1,81 (1,45-2,27), par rapport aux femmes sans antécédent de complications hypertensives de la grossesse. Le risque d'AVC fatal était plus important (RR : 2,98 ; IC 95% : 1,11-7,96) par rapport à l'AVC non fatal (RR : 1,76 ; IC 95% : 1,40-2,22). L'apparition plus précoce de la PE, avant 37 semaines d'aménorrhée est également associée à un risque augmenté d'AVC avec un RR de 5,08 et un IC 95% de 2,09-12,35 ([131],[126]).

10. Décès maternel :

Sur les 500000 cas de décès maternels survenant chaque année dans le monde, la pré-éclampsie est à l'origine de 50000 décès [132].

Cette figure résume les origines et les conséquences de la pré-éclampsie :



AIT : accident ischémique transitoire; AKI : atteinte rénale aiguë;
 AVC : accident vasculaire cérébral;
 CIVD : coagulation intravasculaire disséminée ; GCS : échelle de Glasgow;
 NTA : néphrite tubulaire aiguë;
 PRES : syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible;
 RIND : accident ischémique cérébral régressif;
 SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë;
 SNC : système nerveux central; SNP : polymorphisme mononucléotidique;
 TEV : trophoblaste extravilleux;

Figure 4 : Origines et conséquences de la pré-éclampsie [7]

II. COMPLICATIONS FŒTALES ET NÉONATALES :

Les complications périnatales sont dominées en général par le retard de croissance intra-utérin (RCIU), la prématurité, la mort fœtale in utéro (MFIU) et la mort néonatale précoce.

1. Retard de croissance intra-utérin (RCIU) :

Le retard de croissance étant défini comme une croissance réduite du fœtus par rapport à son potentiel de croissance [133], ce fœtus aura un poids insuffisant selon des courbes de référence pour l'âge gestationnel.

Le RCIU est considéré comme la deuxième cause de mortalité et de morbidité périnatale [134]. Le taux de RCIU est de 58 % dans la série de Haddad et al.[135], 39 % dans la série de Weiler et al. [136] et 18 % parmi les PE sévères pour JC Hauth et al.[137]. Le processus commun entre RCIU et PE précoce est la placentation anormale.

Les PE peuvent être associées ou non à un RCIU. Les PE associées (RCIU harmonieux) sont plus précoces et plus sévères que les PE sans retentissement sur la croissance fœtale (RCIU disharmonieux). Weiler et al. Ont retrouvé une mortalité néonatale et périnatale augmentée significativement chez les patientes présentant une PE et un RCIU avant 34 SA. En effet, Shear et al.[138] en 2005, affirment que seul l'âge gestationnel inférieur à 32 SA influence l'issue périnatale chez les patientes avec PE, et recommandent le traitement expectatif même en cas de RCIU avant 32 SA.

Pour de nombreux auteurs ([139],[140],[141] [142] [143]) , la présence d'un RCIU chez une patiente pré-éclamptique reste une indication d'extraction fœtale après maturation pulmonaire (fœtale), malgré les progrès de la prise en charge réanimatoire des patientes pré-éclamptiques.

Les recommandations d'experts formulées par la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR), le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF), la Société Française de Médecine Périnatale (SFMP) et la Société française de néonatalogie (SFNN) en janvier 2009, indiquent l'extraction fœtale sans retard après 34 SA s'il existe un RCIU sévère, après corticothérapie pour maturation fœtale. L'expectative étant autorisée auparavant sous condition d'une surveillance materno-fœtale rigoureuse [144].

2. Hypotrophie fœtale :

La naissance d'un enfant d'un poids inférieur à la normale pour le terme gestationnel considéré définit l'hypotrophie fœtale, qui correspond à un RCIU du fait d'une malnutrition. L'hypotrophie est défini et classé selon des normes statistiques. Ce diagnostic n'indique pas nécessairement la présence d'anomalies de croissance pathologiques et pourrait simplement décrire un fœtus se situant dans la partie inférieure de la plage normale.

Le versant maternel du RCIU correspond en effet à une atteinte vasculaire s'intégrant dans le large cadre de ce qu'on appelle habituellement le syndrome de pathologie vasculaire placentaire (PVP) qui est caractérisé par un grand polymorphisme. En effet, il comprend sur le plan maternel la PE- éclampsie, le syndrome HELLP, l'HRP, et sur le plan fœtal, le RCIU d'origine vasculaire et la MFIU ou néo-natale [145].

3. Prématurité :

Selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) (1961), une naissance est prématurée si elle a lieu avant le 259^{ème} jour suivant le premier jour des dernières règles, soit avant 37 SA révolues. L'âge gestationnel exprimé en SA est défini de façon chronologique à partir du premier jour des dernières règles jusqu'à la naissance.

Le nombre des décès des bébés prématurés est très alarmant au Maroc : « Au total, 16.700 décès de prématurés sont recensés annuellement au niveau des hôpitaux publics. Il faut savoir que 60% des décès infantiles sont observés durant la période néonatale précoce (28 premiers jours de vie) », indique-t-on auprès du ministère de la Santé [146].

La prématurité est responsable de 27 % des décès périnataux avec un taux de mortalité périnatale (MPN) de 10‰. Elle est la première cause responsable de la mortalité néonatale ultra-précoce (MNNUP) (51 %). Les autres causes sont par ordre d'importance : MFIU: 13% ; Malformation : 7 % ; Pré-éclampsie-éclampsie : 4 % ; HRP: 3 % ; Hydramnios : 3 % ; Grossesse Gémellaire : 2 % ; Rupture Utérine : 2 % ; Diabète : 1 % ; Infection du Nouveau Né : 1 % Infection maternelle : 1 % ; Placenta Préviae : 1 % ; inconnue 3% [147].

Le tableau suivant montre la fréquence de prématurité selon certaines études marocaines :

Tableau XII: Fréquence de prématurité selon des données de la littérature marocaines (thèses)

Études (Thèses)	Lieux	% de prématurité
Bassar R. (2002) [53]	Maternité Lalla Meryem de CHU Ibn-Rochd de Casablanca	8,60
Barhmi M. (2005) [49]	L'hôpital Hassan II de Khouribga	4
Bennani R. (2005) [48]	Service de gynéco-obstétrique B du CHU MOHAMED VI de Marrakech	8
Rochdi Z. (2009) [52]	Service de gynécologie obstétrique A, CHU Ibn-Rochd Casablanca	16,88

Dans la plupart des pays industrialisés, la prématurité a augmenté au cours des trois dernières décennies. Il s'agit d'un réel problème de santé publique responsable d'une grande morbidité et mortalité néonatale. En 2005, aux États-Unis, 68,6 % de la mortalité infantile était liée à la prématurité.

La prématurité correspond à une large période de gestation. On parle de prématurité moyenne (entre 33 et 36 SA + 6 jours), de grande prématurité (entre 28 et 32 SA + 6 jours) et d'extrême prématurité (avant 28 SA). Les naissances entre 28 et 32 SA + 6 jours représentent environ 1 % de l'ensemble des naissances et 10 % des naissances prématurées. Moins de 5 % des prématurés ont un âge gestationnel inférieur à 28 SA. Enfin, le groupe des prématurés dits « proches du terme » (late preterm) nés entre 34 et 36 SA + 6 jours retient actuellement l'attention du fait d'un nombre croissant de patients et d'une morbidimortalité significative [148].

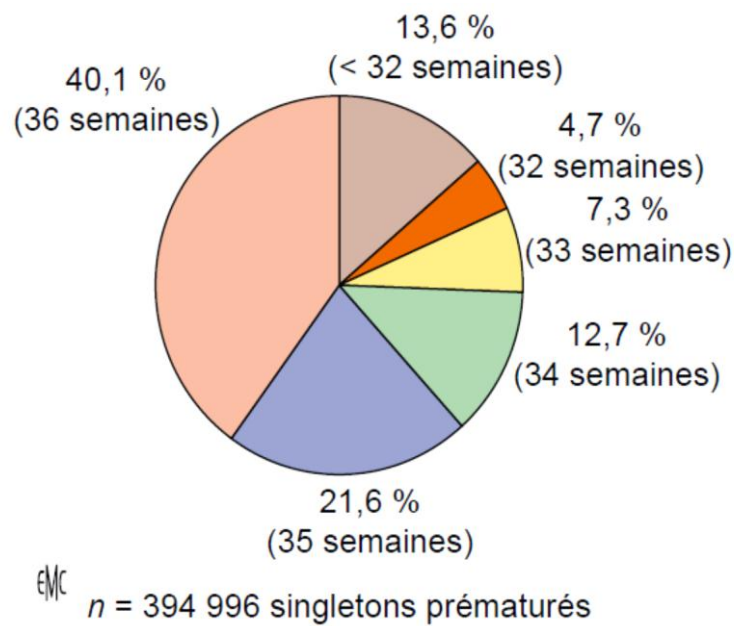


Figure 5: Répartition de la prématurité aux États-Unis en 2002 [149]

D'après Connealy et al. (2013) [150], les femmes ayant une pré-éclampsie précoce ont un risque élevé de naissance prématurée (naissance prématurée spontanée ou médicalement indiquée), en particulier ; la naissance prématurée tardive, ainsi qu'un risque accru de faible poids de naissance pour l'âge gestationnel (SGA : Small for gestational age).

4. Mortalité fœtale in utéro (MFIU) :

La Mortalité fœtale in utéro peut survenir brutalement, lors d'une crise d'éclampsie ou d'HRP. Selon les études nationales ([51],[48],[48],[52],[151]), le taux de MFIU est variable de **9,1 %** [151] , **12,35 %** [44] à **14,66%** [49]. Les facteurs de risque de MFIU les plus importants sont les suivants : poids maternel, âge maternel, tabagisme maternel, primiparité, RCIU, décollement placentaire, diabète et hypertension artérielle. L'HTA chronique ou gravidique est un facteur de risque connu de complication vasculaire, maternelle à type de pré-éclampsie, et fœtale à type notamment de RCIU.

Dans une méta-analyse de 96 études publiées, Flenady et al. (2011) [152] ont conclu qu'il y a une forte association entre l'HTA chronique et le risque de MFIU, avec un risque de MFIU qui est plus que doublé (2,6, IC 95 % 2,1–3,1). De la même manière, les complications maternelles vasculaires de la grossesse sont aussi associées à une augmentation du risque de MFIU.

En effet, les mêmes auteurs ont retrouvé un risque croissant de MFIU en rapport avec une hypertension artérielle gravidique (RR = 1,3 ; IC 95 % 1,1–1,6), la pré-éclampsie (RR= 1,6 ; IC 95 % 1,1–2,2) et l'éclampsie (RR = 2,2 ; IC 95 % 1,5–3,2).

5. Mortalité néonatale précoce :

A l'heure actuelle sur les 130 millions de naissances annuelle, on compte 4 millions de décès de nouveau-nés dont 75% meurent au cours de la première semaine de leur vie. 98% des nouveaux nés concernés vivent dans les pays à faible revenus ou les taux de mortalités néonatales restent élevés de plus de 45% en moyennes contre 4% dans les pays développés [153]. La mortalité néonatale touche généralement les prématurés.

6. Souffrance fœtale aiguë (SFA) :

La souffrance fœtale aiguë (SFA) est définie comme une hypoxie capable d'entraîner la mort du fœtus ou des lésions neurologiques définitives. Selon les études nationales qui étudient la PE ([51],[49],[48],[52],[151]), la fréquence de la souffrance néonatale varie de 2 % [51] à 26,6% ([151],[44]).

Les conséquences de la SFA sont :

- Acidose : due à l'anoxie.
- Hypoxie et acidose: utilisation du système circulatoire préférentiel assurant une oxygénation des organes nobles (cœur, cerveau).
- L'hypoxie entraîne:
 - o Un ralentissement du rythme cardiaque fœtal.
 - o Une expulsion de méconium dans le liquide amniotique.
 - o Des troubles vasomoteurs cérébraux responsables d'ischémie et d'hémorragie cérébro- méningées.

SOUS PARTIE II :
**PHYSIOPATHOLOGIE : ASPECT ANATOMIQUE
ET MOLÉCULAIRE DE LA PRÉ-ÉCLAMPSIE**

CHAPITRE I : ÉTAPES DE LA PRÉ-ÉCLAMPSIE

I. INTRODUCTION :

La pré-éclampsie a donné lieu à une floraison d'hypothèses, elle est désignée par « maladie des hypothèses » ou « maladie des dogmes ». Sa physiopathologie, complexe et multifactorielle, reste imparfaitement comprise même si la dysfonction placentaire liée à une implantation anormale du placenta en début de grossesse semble en être la cause principale [154]. La pré-éclampsie est une maladie de l'endothélium maternel dont l'origine est placentaire. Les arguments en faveur de l'origine placentaire de cette pathologie sont : sa survenue exclusive pendant la grossesse, sa disparition après l'ablation du placenta, sa survenue possible en l'absence d'embryon comme en témoignent des cas de pré-éclampsie compliquant une grossesse molaire et enfin, l'absence de lien avec l'environnement utérin puisqu'elle peut survenir en cas de grossesse abdominale [155].

II. DÉROULEMENT DE LA PRÉ-ÉCLAMPSIE :

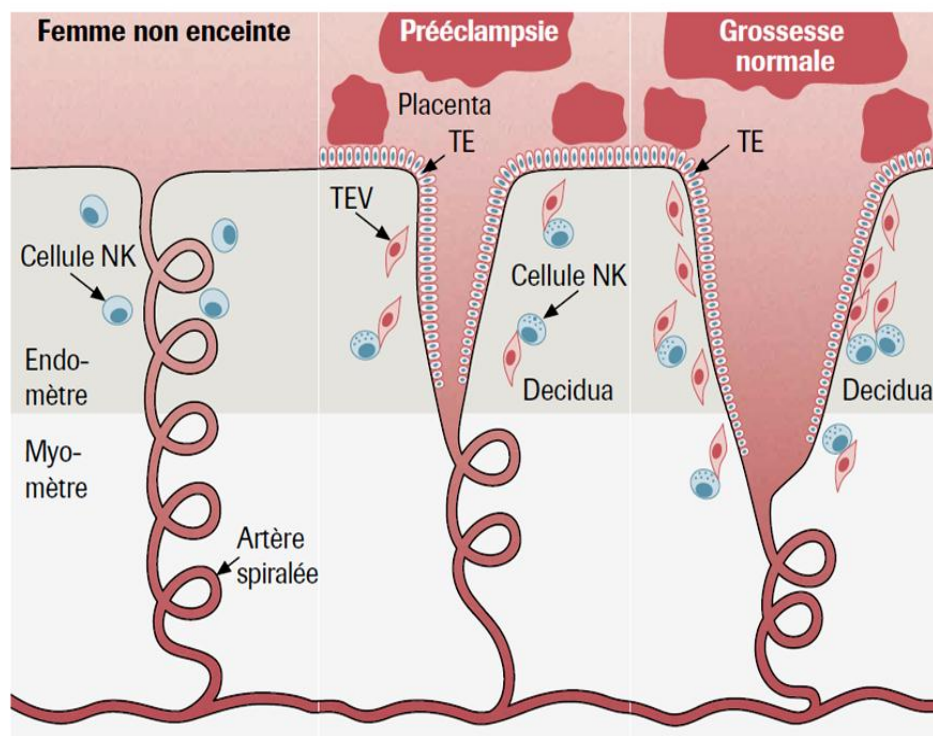
Un modèle physiopathologique de la PE a été proposé en deux étapes par Redman et al. [156] et Roberts et al. [157] :

- Une étape préclinique qui correspond à un défaut d'invasion trophoblastique et de remodelage vasculaire utérin responsable notamment d'un stress oxydant.
- Une étape clinique (symptomatique) au cours de laquelle la patiente développe une réaction inflammatoire systémique avec dysfonction endothéliale généralisée.

1. Étape préclinique : dysfonction placentaire

Au cours d'une grossesse normale, le processus d'invasion de la partie superficielle de l'utérus par des cytotrophoblastes extravilloux a plusieurs conséquences physiologiques. Premièrement, le calibre des artères spiralées s'élargit, ce qui permet l'augmentation progressive et adaptée du débit sanguin maternel, utéroplacentaire, et également de diminuer les vitesses sanguines à l'entrée de la chambre intervillieuse. Deuxièmement, la tunique de l'artère devient atone et insensible aux éléments vaso-actifs permettant ainsi une perfusion facilitée et constante de la chambre intervillieuse.

En effet, au cours du premier trimestre, cette migration endovasculaire affecte la quasi-totalité des artères spiralées présentes dans l'épaisseur de le caduque, vers la 15ème SA. Une deuxième vague de migration affecte les segments myométriaux de ces artères ce qui est indispensable à l'établissement d'une circulation materno-fœtale convenable (**Figure 6**).



Cellule NK: Cellule tueuse naturelle; TE: Trophoblaste endovasculaire;

TEV: Trophoblaste extravilloux;

Decidua : couche fonctionnelle de l'utérus au cours de la grossesse

Figure 6 : Artères spiralées en cas de grossesse normale et pré-éclampsique

Au cours de la pré-éclampsie, l'invasion trophoblastique est altérée pendant que l'invasion de la portion interstitielle de l'utérus reste relativement préservée, mais l'invasion endo- et périvasculaire des artères utérines est fortement diminuée ([158],[159],[160]). Meekins et al.[161] ont montré qu'en cas de pré-éclampsie, l'invasion des artères déciduales par les cytotrophoblastes extravilloux diminue de 56% et que l'invasion des artères myométriales passe de 76 à 18%. À ce défaut d'invasion des artères maternelles s'ajoute un défaut de leur remodelage par les cytotrophoblastes extravilloux [162]. Ainsi les artères utérines, lors de pré-éclampsie, ont un diamètre plus petit et conservent leur potentiel vasoconstricteur. La conséquence de cette perfusion inadéquate est une hypoxie intermittente au niveau de la chambre intervillouse et la génération d'un stress oxydant, avec en aval la libération de protéines anti-angiogéniques ou l'activation des voies de l'inflammation. Ces observations sont cohérentes avec les anomalies de résistance et de pulsatilité observées par le doppler des artères utérines à la fin du premier trimestre chez les femmes qui vont par la suite développer une PE.

Une des hypothèses de l'étiologie de la pré-éclampsie repose sur l'activation des cellules immunitaires. En effet, au cours de la grossesse normale, la non-reconnaissance des trophoblastes par les cellules immunitaires limite l'activation de ces dernières et, par conséquent, la lyse des trophoblastes de la décidue. À l'inverse, au cours de la pré-éclampsie le nombre de cellules immunitaires activées est accru ce qui explique le défaut d'invasion trophoblastique.

Les données récentes suggèrent que les modifications au niveau du syncytiotrophoblaste induites par tous ces mécanismes aboutissent à une fragmentation de sa surface. L'altération des fonctions endocrines et métaboliques du placenta ainsi que les phénomènes d'apoptose et de nécrose placentaire favorisent la libération des facteurs responsables du syndrome maternel: débris syncytiaux et placentaires toxiques (STBM) et de leur contenu (ARN, ADN et protéines), radicaux libres, facteurs angiogéniques et anti-angiogéniques, hormones placentaires, cytokines pro-inflammatoires, etc. Ces débris placentaires sont à l'origine d'une altération de la fonction endothéliale maternelle et d'une augmentation de la réponse inflammatoire liée à la grossesse ([163],[164]).

Le remodelage de l'invasion trophoblastique est assuré également par différents facteurs angiogéniques ou vasoactifs sécrétés par le syncytiotrophoblaste au niveau systémique sur l'endothélium maternel. Le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) et le facteur de croissance placentaire (PLGF) sont des facteurs angiogéniques les plus importants, ils sont responsables de réguler la vasculogénèse, d'induire la prolifération cellulaire et l'angiogénèse et augmenter la perméabilité vasculaire. L'équilibre entre les formes pro-angiogéniques (VEGF, PLGF) et anti-angiogéniques (sFlt-1 et l'endogline soluble (sEng)) est un élément capital pour le bon déroulement de la grossesse. Le plasma des patientes atteintes de pré-éclampsie présente des concentrations anormales de facteurs tels le VEGF, PLGF, sFlt-1, et sEng.

2. Étape clinique : dysfonction endothéliale secondaire aux facteurs solubles d'origine placentaire

La dysfonction endothéliale se définit comme étant l'incapacité des cellules endothéliales vasculaires de répondre adéquatement à un agent vasomoteur en induisant une contraction ou une relaxation du muscle lisse vasculaire [165]. Le dysfonctionnement de l'endothélium maternel est lié à diverses substances libérées par le placenta dans la circulation maternelle et conduisant aux signes cliniques et biologiques de la maladie. Au cours de la pré-éclampsie, l'endothélium vasculaire maternel subit des modifications structurales et fonctionnelles conduisant à une altération de la réactivité vasculaire aux substances vasomodulatrices, à une activation de la cascade de la coagulation et à une augmentation de la perméabilité capillaire.

Le dysfonctionnement endothélial se manifeste par la forte concentration de marqueurs de l'activation endothéliale dans la circulation ou les urines maternelles. Parmi ceux-ci, le facteur von Willebrand, la fibronectine cellulaire, l'endothéline, et le VECAM. La dysfonction endothéliale peut parfois être associée à un processus de lésion endothéliale comme en témoigne l'augmentation de la thrombomoduline soluble. On note une augmentation progressive de l'activité de la NOS endothéliale (eNOS) et de la cyclo-oxygénase responsables d'une production accrue de NO, de prostacycline (PGI₂) et de l'endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF).

En cas de pré-éclampsie, les cytokines sécrétées par le placenta dans la circulation maternelle inhibent les facteurs myorelaxants précédemment décrits et augmentent la production de facteurs responsables d'une contraction des cellules musculaires lisses comme les endothélines (ET-1), le thromboxane (TXA2) [162]. Des études cliniques récentes montrent que les biomarqueurs PlGF et sFlt-1 et notamment le ratio PlGF/sFlt-1 dosé dans le sang maternel puissent avoir une relevance clinique pour la prise en charge des femmes à haut risque de pré-éclampsie [166]. L'endogline soluble a été mis en évidence dans la physiopathologie de la dysfonction endothéliale de la pré-éclampsie.

Une dysfonction endothéliale généralisée pourrait expliquer une grande partie des aspects cliniques de la pré-éclampsie : l'hypertension artérielle par anomalie du contrôle endothélial du tonus vasculaire, ces modifications sont responsables d'une relaxation des cellules musculaires lisses, d'une diminution des résistances vasculaires périphériques et de la pression artérielle. La protéinurie pourrait être expliquée par une augmentation de la perméabilité glomérulaire, la coagulopathie comme résultante de l'expression anormale de facteurs procoagulants et la dysfonction hépatique secondaire à l'ischémie.

Par ailleurs, la dysfonction placentaire génère d'autres facteurs qui sont libérés dans la circulation maternelle et qui sont impliqués dans les lésions endothéliales maternelles. Une liste non exhaustive de ces facteurs est présentée dans le tableau suivant :

Tableau XIII: Facteurs sécrétés par le placenta dans la circulation maternelle et possiblement impliqués dans la physiopathologie de la pré-éclampsie [167]

Facteurs de croissance	Cytokines	Enzymes	Autres
EGF	TNF- α	PAI-1	Lipides oxydés
VEGF	IL-1	PAI-2	Phospholipides
sVEGFR-1	IL-6	MMP-2	Acides gras
sVEGFR-2	IL-10	MMP-9	Endothélines
Endogline soluble	IFN		
IGF-II	LIF		
TGF α/β	Prostaglandines		

L'hypoxie placentaire :

La diminution de la perfusion placentaire secondaire au mauvais remodelage vasculaire utérin engendre progressivement une dysfonction placentaire. Il est classiquement admis qu'il s'agit d'une hypoxie placentaire, mais il n'y a actuellement pas de preuve directe en faveur de cette hypoxie.

Il existe néanmoins des éléments indirects en faveur de l'hypoxie placentaire dans la PE comme l'augmentation de l'index mitotique, l'augmentation de l'épaisseur du syncytium, l'augmentation de marqueurs moléculaires d'hypoxie comme HIF-1 α . Ce statut hypoxique du placenta est responsable de la production massive de sFlt-1 et du déséquilibre de la balance PlGF/sFlt-1 [162]. Plus récemment, l'équipe de Burton [168] a proposé une autre hypothèse selon laquelle la dysfonction placentaire serait secondaire à des phénomènes d'hypoxie ré-oxygénation de la chambre intervillieuse qui induisent in stress oxydatif placentaire.

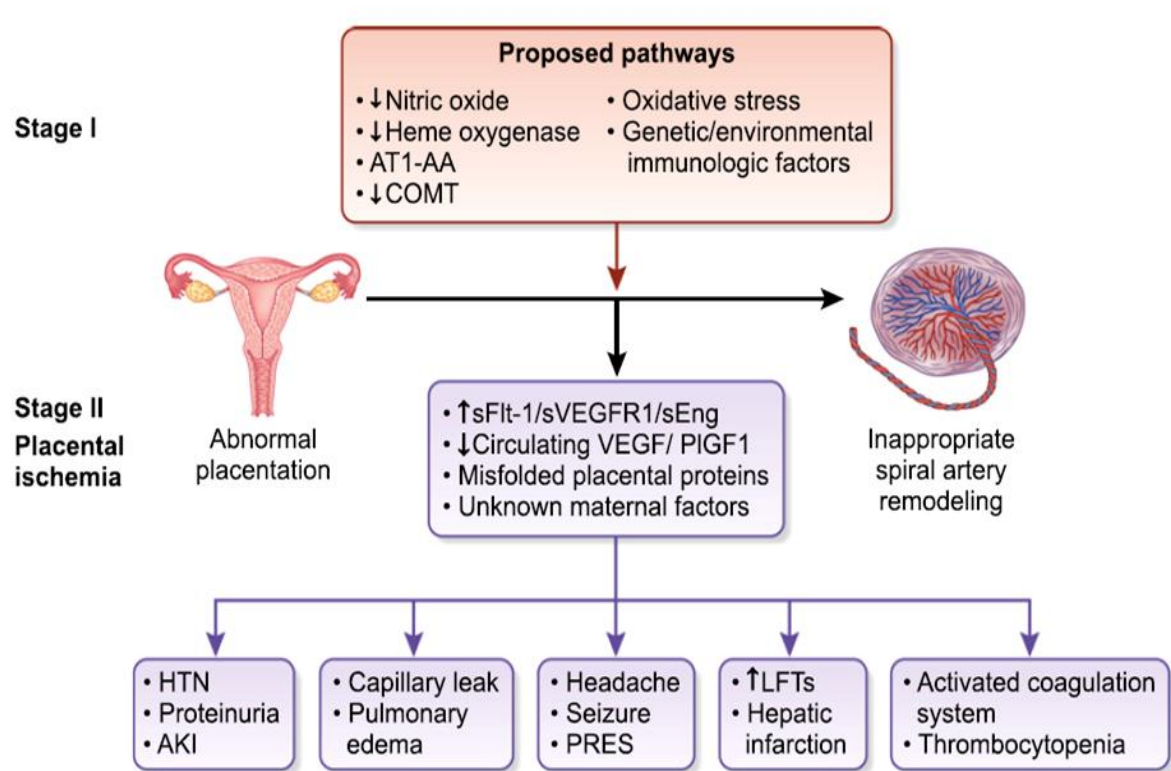
Le stress oxydatif :

Le stress oxydatif survient lorsqu'il y a un débalancement entre la formation des espèces réactives d'oxygène et la capacité à neutraliser celles-ci. Le stress oxydatif a été impliqué dans les maladies cardiovasculaires telles l'hypertension, l'artériosclérose et le diabète [169]. Il intervient dans les deux phases de la pré-éclampsie (préclinique et clinique).

Différents marqueurs de stress oxydant seraient majorés au cours de la PE alors que les réserves antioxydantes diminueraient. Ce stress oxydant contribuerait à l'établissement et au maintien de la maladie, les ROS (Dérivé réactif de l'oxygène) sont générés à la fois par le placenta hypoxique et par le système vasculaire systémique au cours de la 2ème étape. Les homogénats placentaires issus de patientes PE produisent davantage de peroxyde d'hydrogène que ceux issus de grossesses non compliquées [163]. Les radicaux libres activent les monocytes et les neutrophiles qui produisent des cytokines pro inflammatoires, telles que le TNF- α , l'IL-6, des facteurs anti angiogéniques et des microparticules.

Conclusion :

Le syndrome maternel dans la pré-éclampsie correspond à un état de dysfonction endothéliale généralisée secondaire à un excès de facteurs circulants toxiques pour l'endothélium qui sont relargués par le placenta pathologique (**Figure 7**).



AT1-AA : Autoantibodies to angiotensin receptor 1;

COMT : Catechol-O-methyltransferase;

HTN : Hypertension;

LFT : Liver function test;

PRES : Posterior reversible encephalopathy syndrome.

Figure 7 : Étapes de la physiopathologie de la pré-éclampsie [170]

Dans l'état actuel des connaissances, les étapes de la PE sont présentées schématiquement dans la **figure 8**.

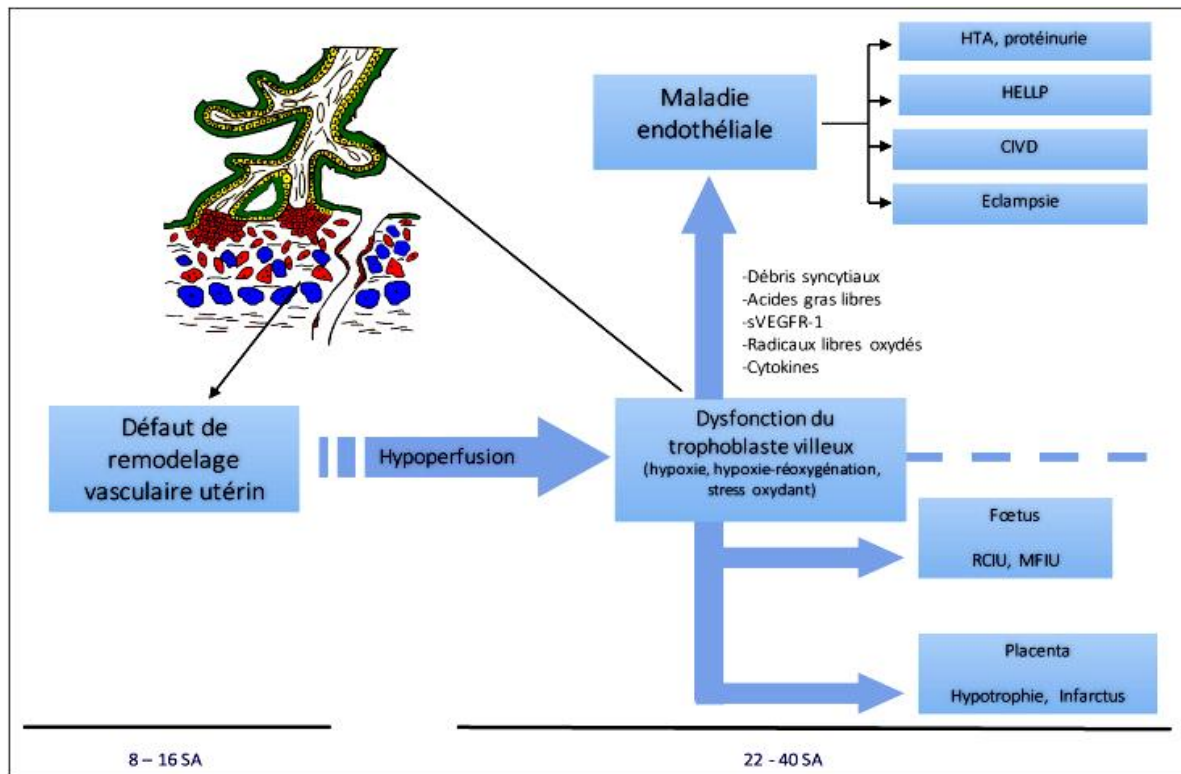


Figure 8 : Différents mécanismes et stades de la pré-éclampsie d'après Lecarpentier et al. (2016)

CHAPITRE II : APERCU SUR LES BIOMARQUEURS DANS LA PHYSIOPATHOLOGIE DE LA PRÉ-ÉCLAMPSIE

Le développement placentaire et l'adaptation de l'organisme maternel sont perturbés dans la pré-éclampsie. Les mécanismes sous-jacents et leur chronologie font débat. Ils ne sont pas univoques mais multiples, évolutifs, intriqués voire synergiques.

I. Défaut de différenciation trophoblastique et d'invasion : ([171],[172],[173])

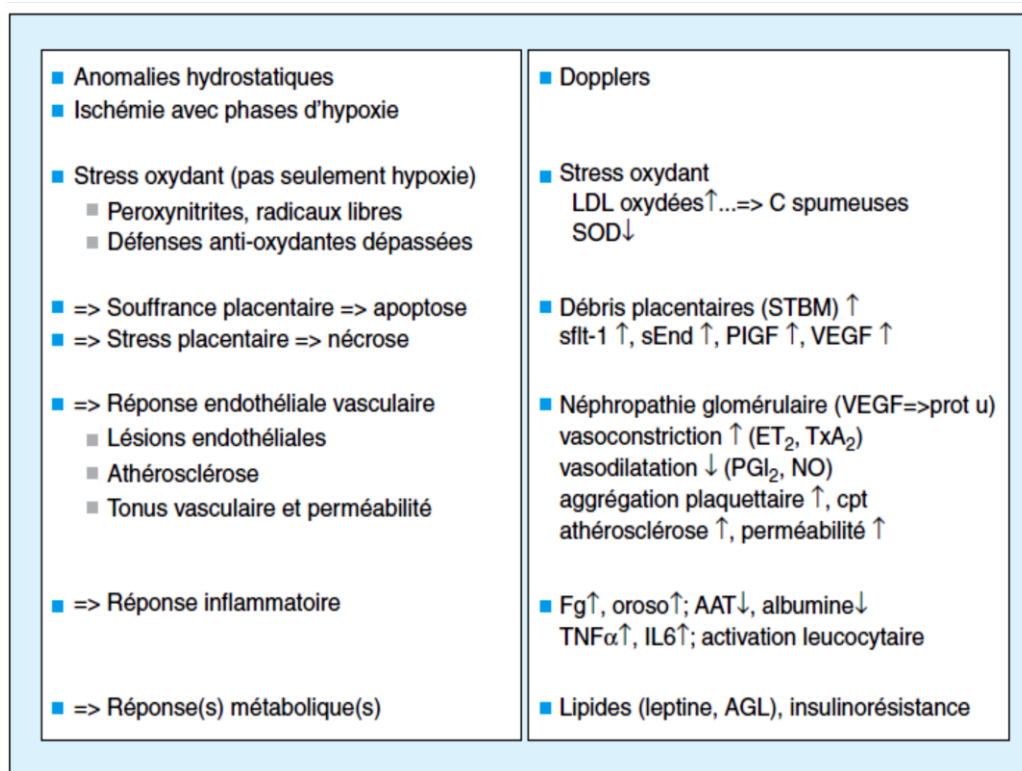
Au cours de la pré-éclampsie, les cytotrophoblastes extravilleux (CTEV) conservent un phénotype prolifératif sans acquérir de phénotype ni invasif ni endovasculaire. Le phénotype invasif est associé à l'expression de protéases qui permettent de détruire la matrice extracellulaire : des métalloprotéases (MMP-2, 7 et 9), l'uPA, la PAPP-A, une désintégrine et métalloprotéase 12 (ADAM-12) ; leurs inhibiteurs (PAI-1, TIMPs, PRO-MBP). Dans la PE, on observe une diminution de ces protéases : de l'uPA alors que PAI-1 augmente, de la MMP-9 alors que TIMP-2 et 3 augmentent, de la PAPP-A et de l'ADAM-12.

La pré-éclampsie est donc associée à un déséquilibre d'expression ou d'activité des protéases trophoblastiques, et de leurs inhibiteurs trophoblastiques ou déciduaux. Il en résulte un défaut de dégradation de la matrice extracellulaire utérine et d'invasion. Le dosage sérique de ces molécules comme celui de la PAPP-A et de l'ADAM 12 semble prometteur. De plus, on observe une augmentation de l'activation macrophagique et de l'apoptose des CTEV à proximité des artères utérines. Les CTEV seraient plus exposés à l'action cytotoxique des cellules u-NK en raison d'une diminution de l'expression du HLAG.

II. Défaut de remodelage vasculaire utérin : ([173],[162])

L'altération de l'invasion s'accompagne d'un défaut de remodelage de la paroi des artères utérines impliquant lui aussi protéases et cytokines. L'hypothèse d'un déséquilibre de la balance angiogéniques PlGF/sFlt-1 constitue l'une des avancées les plus importantes de la dernière décennie. Des modèles animaux ont montré que l'augmentation des taux circulants de sFlt-1 provoquait non seulement les signes cardinaux de la pré-éclampsie (HTA, protéinurie, œdèmes) mais également les complications sévères associées (atteinte pulmonaire, rénale, hépatique, hématologique et cérébral).

Le CTEV produit dès le début de la grossesse des quantités croissantes de différents facteurs de croissance et leurs antagonistes : le VEGF-A et C et le PlGF, son récepteur membranaire et sa fraction sFlt-1 (sVEGFR-1) ; le TGFβ1 et son récepteur sEng, et apparentés (activine A et inhibine A) ; des glycoformes hyperglycosylées de l'hCG. Tous sont impliqués dans l'angiogenèse utéroplacentaire (**Figure 9**).



SOD : Superoxyde dismutase ;
 Prot u : protéinurie ;
 Fg : fibrinogène ;
 oroso : orosomucoïde ;
 AAT: alpha-1 antitrypsine.

Figure 9 : Conséquences du défaut d'invasion et leurs marqueurs

Le PlGF est produit en grande quantité par le placenta permettant une irrigation sanguine suffisante au développement du fœtus. Les taux circulants de PlGF évoluent, avec un pic de concentration plasmatique vers 30 SA ; les valeurs moyennes selon la technique de dosage Elecsys® sont de 30 pg/mL à 10 SA, 300 pg/mL à 20 SA, 500 pg/mL à 30 SA et 200 pg/mL à 40 SA.

Le facteur sFlt-1 forme une barrière moléculaire contre la perméabilité vasculaire et l'angionénèse anormales. Il est produit de manière excessive au cours d'une PE, sa forte affinité de liaison au PlGF pro-angiogénique engendre une chute des concentrations en PlGF et donc un déséquilibre pouvant entraîner une inhibition de la formation des vaisseaux sanguins placentaires et donc une sous-alimentation du fœtus ([174],[175]) (**Figure 10**).

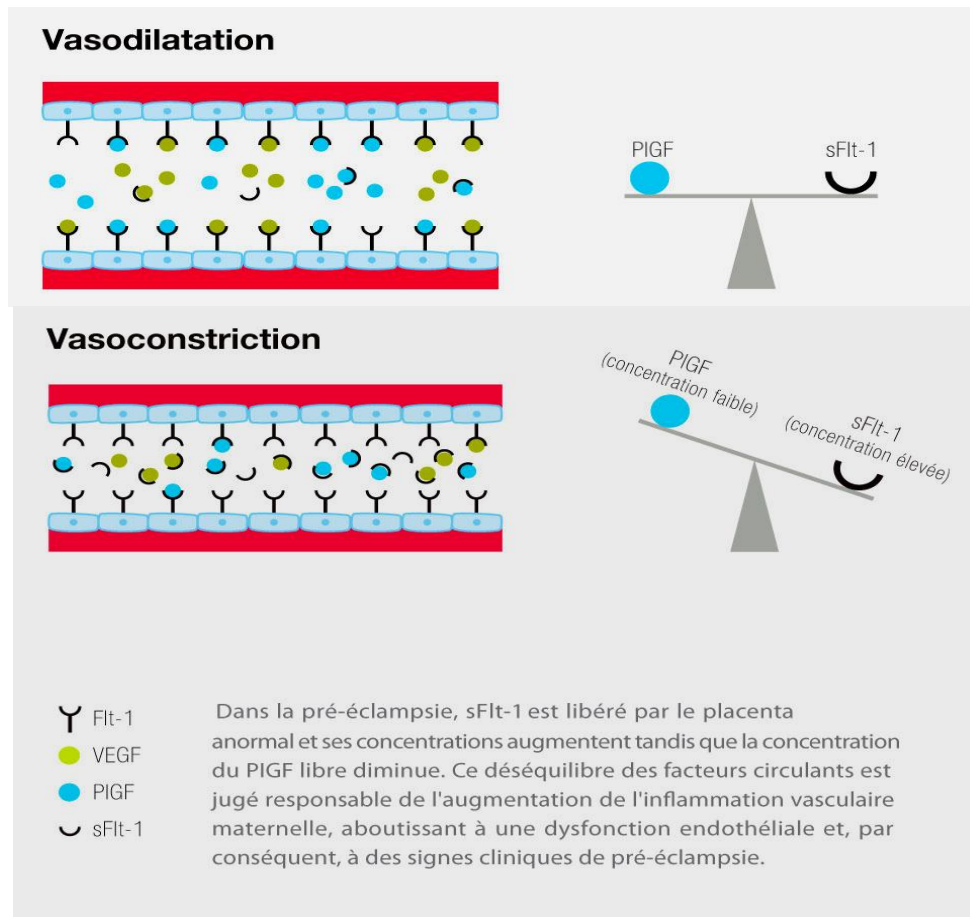


Figure 10 : Balance PlGF - sFlt-1

III. Ischémie, dysoxie et stress placentaire : (Figure 9) [173]

L'oxygénation et le statut rédox du syncytiotrophoblaste s'en trouvent perturbés avec alternance d'hypoxie et d'hyperoxie relative. L'hypoxie serait une des causes de l'augmentation de l'index mitotique du cytotrophoblaste villositaire (CTV), de l'épaisseur du syncytium, de la production d'espèces réactives dans l'oxygène (ROS) et de la surexpression de l'« Hypoxia-inducible factor 1-alpha » (HIF-1 α).

Les ROS augmentent et les capacités antioxydantes (xanthine réductase, superoxyde dismutase) du placenta vont être dépassées dans la pré-éclampsie. On observe une diminution des concentrations sériques vitamine C et E et une perturbation de la production du NO. Il en résulte une production de peroxynitrite et peroxydes lipidiques, d'isoprostanes qui favorisent la vasoconstriction et l'agrégation plaquettaire. Les ROS activent les leucocytes qui produisent des cytokines pro-inflammatoires dont le facteur de nécrose tumorale (TNF α) et des radicaux libres, amplifiant le processus. Ils perturbent également le système rénine angiotensine (SRA).

Divers mécanismes sont impliqués dans la génération des ROS : [163]

1. Au cours de la pré-éclampsie, le défaut de remodelage vasculaire entraîne une réduction de l'oxygénation placentaire, d'où une majoration du stress oxydant avec augmentation de la production de ROS et de peroxydes lipidiques toxiques, en particulier pour les cellules endothéliales. La production de ROS est modulée par l'antithrombine-1 et TNF α dont la génération augmente en cours de la PE.

2. Les radicaux libres activent les monocytes et les neutrophiles, qui produisent des cytokines pro-inflammatoires, tels le TNF α et l'IL-6, des facteurs anti-angiogéniques et des microparticules. Les polynucléaires neutrophiles sont une source importante de ROS.

Les neutrophiles activés produisent des ROS, par l'action de plusieurs enzymes, incluant la NADPH oxydase, la xanthine oxydase (XO) et le découplage de la eNOS qui produirait des ROS à la place du monoxyde d'azote (NO). Le taux de neutrophiles augmente significativement dans la circulation périphérique chez les patientes pré-éclamptiques, ce qui place ces cellules au centre des systèmes générateurs de ROS au cours de la PE.

3. La NADPH oxydase est une enzyme ubiquitaire, très fortement exprimée dans les neutrophiles et les cellules endothéliales. Les doses modérées de ROS produites par la NADPH oxydase participent à la régularisation du tonus vasculaire. Cependant le stress oxydant induit par des doses fortes de ROS contribue au dysfonctionnement vasculaire.

4. L'activité NADPH oxydase serait augmentée au cours de la PE, ce qui suggère un rôle pour cet enzyme et pour les neutrophiles dans la pathogenèse du stress oxydant au cours de cette pathologie.

5. L'expression et l'activité de la xanthine oxydase (XO) seraient augmentées au cours de la PE, dans les cytotrophoblastes, le sang maternel et fœtal, ce qui pourrait contribuer à la production de ROS et à l'hyperuricémie.

6. Chez les patientes pré-éclamptiques, une diminution des taux circulants d'agents antiradicalaires tels que l'ascorbate et la vitamine E, ce qui, est associé à une augmentation des taux plasmatiques de TNF α et d'acide urique, favorise le stress oxydant et les lésions cellulaires. L'induction du stress oxydant au cours de la PE impliquerait principalement la production de ROS suite à l'activation de la xanthine oxydase et la NADPH oxydase, avec en conséquence une peroxydation lipidique.

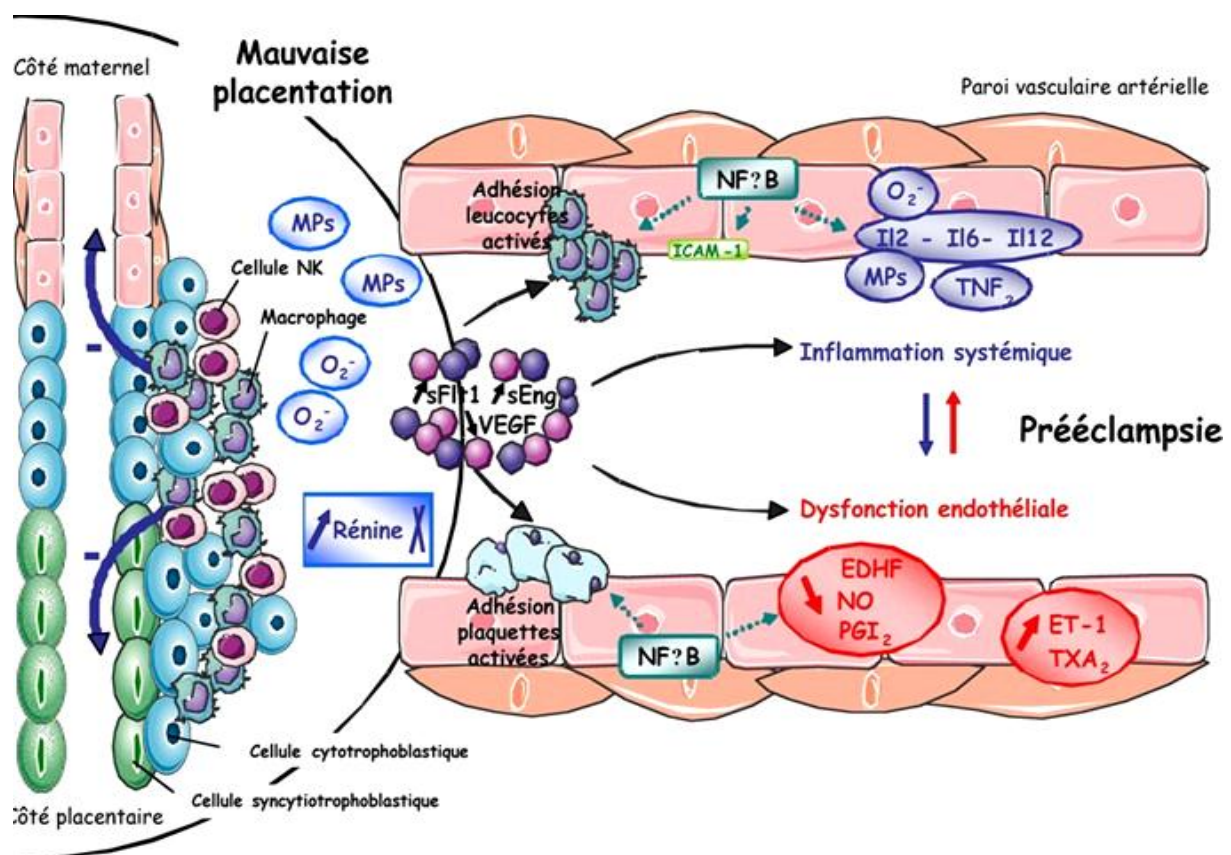
IV. Souffrance placentaire : Apoptose et nécrose (figure 9)

L'hypoxie et le stress oxydant amplifient l'apoptose physiologique et induisent une nécrose pathologique. Il en résulte une majoration de la libération dans la circulation maternelle d'exosomes et de fragments de membrane microvillositaire syncytiale (STBM) augmentés en quantité voire en taille, et de leur contenu (ADN, miRNA, facteurs angiogéniques...). On observe une insuffisance placentaire avec l'augmentation de production d'hCG. Les produits et facteurs du stress oxydatif, de l'apoptose (système Fas, Bcl-2) et de la nécrose vont généraliser la maladie à l'ensemble du compartiment maternel.

V. Réponse immuno-inflammatoire : (figure 9) ([173],[176],[165])

La réponse immunitaire innée est diminuée afin de prévenir un rejet du fœtus. La production de cytokines pro-inflammatoires est alors modifiée. Par conséquent, l'immunité humorale prédomine l'immunité à médiation cellulaire (Lymphocyte T). L'équilibre revient progressivement vers une prévalence de l'immunité à médiation cellulaire en fin de grossesse. Toutefois, en pré-éclampsie, l'inverse se produit et l'équilibre est déplacé vers une prépondérance de l'immunité à médiation cellulaire, soit à une augmentation de l'expression de cytokines pro-inflammatoires, soit le TNF- α , les interleukines 1, 2, 6, 12, 15, 18 (IL1, IL2, IL6, IL15, IL18), ainsi que l'interféron gamma (INF- γ). La pré-éclampsie a été associée à une réponse immunologique de la mère au fœtus et plusieurs études ont appuyées cette hypothèse.

Au contact des peroxydes lipidiques générés par le tissu trophoblastique, les leucocytes et les macrophages maternels sont activés et produisent des médiateurs pro-inflammatoires (TNF α , IL-6) et leurs récepteurs. On observe une activation du complément et de la production d'anticorps. Ce processus immuno-inflammatoire associé à la libération de STBM va altérer les fonctions endothéliales (**Figure 11**).



Effet d'une mauvaise placentation (à gauche) sur la vascularisation maternelle (à droite). L'interaction cellulaire à l'origine de l'implantation placentaire est anormale conduisant à une inflammation accrue, une hypoxie locale et un stress oxydant. La généralisation de ce phénomène est sous la dépendance de protéines anti-angiogéniques, de microparticules d'origine placentaire ainsi que de cytokines. Le syndrome inflammatoire systémique entraîne une dysfonction vasculaire généralisée avec une atteinte endothéliale.

Figure 11 : Effet d'une mauvaise placentation sur la vascularisation maternelle [177]

VI. Dysfonction endothéliale : (Figure 9) [173]

La pré-éclampsie est caractérisée par une dysfonction endothéliale avec inflammation et stress oxydant. Elle va s'amplifier et se manifester cliniquement dès la seconde moitié de la grossesse.

L'endothélium vasculaire maternel subit ainsi des altérations structurales et fonctionnelles :

1. Activation endothéliale : augmentation des marqueurs de l'activation endothéliale (facteur de Von Willebrand, endothéline-1. . .) et de la fraction soluble des molécules d'adhésion (VCAM-1), production de cytokines inflammatoires (IL-6, IL-8. . .) et de pentraxin (PTX3).
2. Activation de la coagulation : augmentation de la thrombomoduline.
3. Altération de la réponse au tonus vasculaire et résistance périphérique : chute de la prostacycline (PGI₂) et du NO, augmentation du thromboxane (TxA₂, TxB₂).
4. Athérosclérose localisée dans certains organes ou généralisée avec activation plaquettaire (production de TxA₂), dépôts de fibrine et de complément, présence de cellules spumeuses;
5. Perturbation de l'homéostasie endothéliale consécutive à la dysrégulation des facteurs angiogéniques : au niveau rénal, sous l'action des facteurs angiogéniques, les cellules endothéliales croissent, accumulent des lipides, obstruent la lumière capillaire d'où endothéliose glomérulaire et altération de la fonction rénale (protéinurie, uricémie).

En résumé, le tableau en dessous indique les marqueurs de dysfonction endothéliale identifiés dans la pré-éclampsie.

Tableau XIV: Marqueurs de l'activation endothéliale dans la pré-éclampsie

- ↑ du vWF circulant
- ↑ de l'endothéline
- ↑ du VCAM circulant
- ↑ des Cytokines inflammatoires et PTX3
- ↑ de la thrombomoduline
- ↓ de l'excrétion de prostacycline
- ↓ de l'excrétion d'oxyde nitrique (NO)
- ↑ du rapport thromboxane/prostacycline dans la circulation
- ↑ de la fibronectine cellulaire
- ↑ de l'activité des facteurs de croissance
- ↑ du renouvellement plaquettaire

SOUS PARTIE III :
DIAGNOSTIC DE LA PRÉ-ÉCLAMPSIE

CHAPITRE I : DIAGNOSTIC POSITIF

I. CLINIQUE ET PARACLINIQUE :

1. Chez la mère :

Les manifestations maternelles les plus courantes sont celles qui servent à définir cliniquement la pré-éclampsie : l'HTA supérieure à 140mmHg/90mmHg et une protéinurie supérieure à 300 mg/24h à ou après 20 semaines d'aménorrhée.

Selon la directive clinique de la SOGC (2014) [7], les recommandations de la mesure de la tension artérielle (TA) et de la protéinurie sont :

a. Mesure de la tension artérielle :

- La TA devrait être mesurée lorsque la femme est assise et que son bras est situé au niveau du cœur. (II-2A)
- Un brassard de taille adéquate devrait être utilisé. (II-2A)
- Le bruit de Korotkoff de phase V devrait être utilisé pour définir la tension artérielle diastolique. (I-A)
- Lorsque la TA est invariablement plus élevée dans un des bras, toutes les mesures de la tension artérielle devraient être effectuées à partir de ce bras. (III-B)
- La tension artérielle peut être mesurée au moyen d'un sphygmomanomètre au mercure, d'un dispositif anéroïde étalonné ou d'un tensiomètre automatisé dont l'utilisation en présence d'une PE a été validée. (II-2A)
- La TA peut être mesurée avec un sphygmomanomètre au mercure, un dispositif anéroïde étalonné ou un appareil électronique. (Grade A, classe 2)
- Lorsque la hausse de la tension artérielle constatée en cabinet est bénigne et que la présence d'une pré-éclampsie n'est pas soupçonnée, il s'avère utile d'avoir recours à la surveillance ambulatoire ou à domicile de la tension artérielle afin de confirmer la présence d'une hausse persistante de la tension artérielle. (II-2C)
- Lorsque l'on a recours à la surveillance à domicile de la tension artérielle, les fournisseurs de soins de maternité devraient s'assurer que les patientes disposent d'une formation adéquate pour ce qui est de la mesure de leur tension artérielle et de l'interprétation des résultats de celle-ci. (III-C)

- La précision de tous les dispositifs de mesure de la tension artérielle utilisés à l'hôpital ou en cabinet devrait régulièrement faire l'objet d'une vérification au moyen d'un dispositif étalonné. (II-3C)
- La précision de tous les dispositifs automatisés utilisés à des fins de surveillance à domicile de la tension artérielle devrait régulièrement faire l'objet d'une vérification au moyen d'un dispositif étalonné. (III-C)

b. Mesure de la protéinurie :

- Il est recommandé de rechercher une protéinurie par bandelette au moins une fois par mois chez toute femme enceinte. (Grade B, Classe 1)
- Un résultat supérieur ou égal à 1+ à la bandelette nécessite une confirmation au laboratoire sur un échantillon matinal ou sur un recueil urinaire des 24 heures. (Grade B, Classe 1)
- Une protéinurie supérieure ou égale à 300 mg/24h est pathologique. (Grade B, Classe 1)

Parmi les autres manifestations, on trouve les scintillements visuels et les scotomes, qui témoignent d'une ischémie corticale occipitale; un mal de tête persistant, signe d'une ischémie cérébrale; et/ou un œdème, une douleur épigastrique ou du quadrant supérieur droit qui reflète une irritation capsulaire consécutive à une nécrose hépatique et/ou à un hématome; ainsi que la dyspnée et/ou une douleur thoracique indicative d'un œdème pulmonaire non cardiogène. Aucune de ces affections ne sont propres à la PE. Les autres analyses prescrites pour le diagnostic de la pré-éclampsie sont indiquées dans la **figure 12**.

Analyses pour le diagnostic	Analyses pour le pronostic	Description chez les femmes prééclampsiques
Mère		
Hémoglobine	Hémoglobine	Plus élevée (en raison d'une hémococoncentration), à moins qu'il y ait anémie hémolytique microangiopathique
GB et formule leucocytaire	GB et formule leucocytaire	Plus élevés (surtout à cause d'une neutrophilie exagérée)
Numération plaquettaire	Numération plaquettaire	Plus faible
Frottis sanguin		Microangiopathie avec fragments de GR
RIN et TPTA	RIN et TPTA *	Plus élevés en présence d'une CIVD
Fibrinogène	Fibrinogène*	Plus faible
Créatinine sérique	Créatinine sérique	Plus élevée (en raison d'une hémococoncentration et/ou d'une insuffisance rénale)
Acide urique sérique	Acide urique sérique	Plus élevé
Glucose		Faible en cas de stéatose hépatique aiguë gravidique
SGOT	SGOT	Plus élevé
SGPT	SGPT	Plus élevé
LDH	LDH	Plus élevée
Albumine	Albumine	Plus faible
Bilirubine	Bilirubine	Plus élevée (indirecte, par l'hémolyse, ou directe, consécutivement à un trouble hépatique)
Analyse d'urine (courante et microscopie)		
Protéinurie (évaluée par une bandelette réactive destinée aux protéines urinaires, un prélèvement ponctuel ou un prélèvement sur 24 heures)	Protéinurie	Plus élevée (abordée ailleurs)
Fœtus		
Décompte des mouvements du fœtus	Décompte des mouvements du fœtus	Diminué
Examen de réactivité fœtale	Examen de réactivité fœtale	FCF inquiétante
Profil biophysique	Profil biophysique	Score plus faible (associé à des issues périnatales indésirables, mais à cause de la poche de liquide amniotique la plus profonde)
Poche de liquide amniotique la plus profonde	Poche de liquide amniotique la plus profonde	Plus faible
Évaluation échographique de la croissance fœtale	Évaluation échographique de la croissance fœtale	Croissance fœtale intra-utérine habituellement asymétrique
Doppler de l'artère ombilicale	Doppler de l'artère ombilicale	Résistance accrue, débit absent ou inversé de l'artère ombilicale en fin de diastole

*On recommande la réalisation de tests de coagulation en présence

de thrombocytopénie ou de décollement placentaire.

CIVD : coagulation intravasculaire disséminée;

GB : globule blanc; **GR** : globule rouge; **LDH** : lactate-déshydrogénase;

RIN : Rapport international normalisé;

SGOT : sérum glutamo-oxalacétique transaminase;

SGPT : sérum glutamopyruvique transaminase;

TPTA : temps partiel de thromboplastine activée.

Figure 12 : Analyses pour le diagnostic ou le suivi du bien-être maternel et fœtal en présence de pré-éclampsie

2. Chez le fœtus (figure 12) :

Les manifestations fœtales peuvent survenir en même temps que les manifestations maternelles, les précéder ou se produire en leur absence. Le syndrome fœtal consiste en l'oligohydramnios (une quantité faible de liquide amniotique), le RCIU, en une anomalie constatée par une vélocimétrie Doppler de l'artère ombilicale (mesurée par le rapport S/D, l'indice de pulsatilité ou l'indice de résistance), en une moins grande résistance au débit de l'artère cérébrale moyenne fœtale (témoignant d'une redistribution du débit sanguin vers le système nerveux central), en une forme d'onde anormale dans le canal veineux d'Arantius et/ou en la mortinaissance [7].

II. ÉTATS INDÉSIRABLES:

La gravité de la pré-éclampsie est généralement en corrélation avec le degré et le nombre des dysfonctionnements d'organes. On entend par « états indésirables » les symptômes et les résultats de laboratoire anormaux chez la mère, ainsi que les résultats anormaux de la surveillance fœtale, qui pourraient annoncer l'apparition de complications maternelles ou fœtales graves (y compris la mortinaissance). Les états indésirables sont ceux auxquels des mesures sont mises en œuvre (p. ex. faible saturation en oxygène) pour pouvoir entièrement éviter les complications graves (p. ex. œdème pulmonaire) (**Figure 13**).

Les femmes enceintes sont classées comme étant exposées à un risque faible ou accru de pré-éclampsie, habituellement en fonction de la présence d'un ou de plusieurs des marqueurs de risque qui apparaissent dans la **figure 14**. Il existe de nombreux marqueurs de risque de PE, dont les caractéristiques démographiques maternelles; les antécédents médicaux, obstétricaux et familiaux; et les caractéristiques de la grossesse en cours [7].

Système organique affecté	États indésirables (qui entraînent la hausse du risque de complications graves)	Complications graves (qui justifient la tenue de l'accouchement)
Système nerveux central	Maux de tête / symptômes visuels	Éclampsie PRES Cécité corticale ou décollement rétinien Échelle de Glasgow < 13 AVC, AIT ou RIND
Cardiorespiratoire	Douleur thoracique / dyspnée Saturation en oxygène < 97 %	Hypertension grave non maîtrisée (sur une période de 12 h, malgré l'utilisation de trois antihypertenseurs) Saturation en oxygène < 90 %, nécessité d'avoir recours à ≥ 50 % d'oxygène pendant > 1 h, intubation (pour des raisons autres que la tenue d'une césarienne), œdème pulmonaire Soutien inotrope positif Ischémie ou infarctus du myocarde
Hématologique	Hausse de la leucocytémie Hausse du RIN ou du TCA Faible numération plaquettaire	Numération plaquettaire < 50 × 10 ⁹ /l Transfusion de tout produit sanguin
Rénal	Hausse du taux sérique de créatinine Hausse du taux sérique d'acide urique	Atteinte rénale aiguë (créatinine > 150 µM sans antécédents de néphropathie) Nouvelle indication pour ce qui est de la dialyse
Hépatique	Nausée ou vomissements Douleur épigastrique ou au QSD Hausse des taux sériques d'ASAT, d'ALAT, de LDH ou de bilirubine Faible taux plasmatique d'albumine	Dysfonctionnement hépatique (RIN > 2 en l'absence de CIVD ou de warfarine) Hématome ou rupture hépatique
Fœto-placentaire	FCF anormale RCIU Oligohydramnios Absence ou inversion du débit en fin de diastole déterminée par vélocimétrie Doppler	Décollement s'accompagnant de symptômes indiquant un danger grave pour la mère ou le fœtus Négativité de l'onde alpha du <i>ductus venosus</i> Mortinaissance

Figure 13 : États indésirables et complications graves de la PE [7]

AIT : Accident ischémique transitoire;

ALAT : Alanine aminotransférase; **ASAT** : Aspartate aminotransférase;

CIVD : Coagulation intravasculaire disséminée. **FCF** : Fréquence cardiaque fœtale.

LDH: Lactico-déshydrogénase; **PRES** : Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible;

QSD : Quadrant supérieur droit;

RIN : Rapport international normalisé; **RIND** : Accident ischémique cérébral régressif (< 48 h);

TCA : Temps de céphaline activée;

Marqueurs du premier trimestre			Marqueurs du deuxième ou du troisième trimestre
Facteurs démographiques	Antécédents	Grossesse actuelle	
	Antécédents de prééclampsie Antiphospholipides Pathologie(s) préexistante(s) <i>Hypertension préexistante ou TA diastolique ≥ 90 mm Hg lors de la première consultation</i> <i>Néphropathie préexistante ou protéinurie lors de la première consultation</i> <i>Diabète sucré préexistant</i>	Grossesse multiple Première grossesse en cours Intervalle de ≥ 10 ans ou plus entre les grossesses TAs ≥ 130 mm Hg ou TAd ≥ 80 mm Hg lors de la première consultation	
Âge maternel ≥ 40 ans Ethnicité : <i>nordique, noire, Asie du Sud ou îles du Pacifique</i> Statut économique inférieur	Obésité (IMC ≥ 35 kg/m ²) Antécédents familiaux de prééclampsie (mère ou sœur) Non-fumeuse Thrombophilies héréditaires [†] ¹⁰³⁻¹⁰⁶ Augmentation des triglycérides avant la grossesse Antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire précoce ¹⁰⁷ Consommation de cocaïne et de métamphétamines	Intervalle de < 2 ans entre les grossesses Techniques de reproduction [§] Nouveau partenaire Maladie trophoblastique gravidique Prise de poids excessif durant la grossesse Infection durant la grossesse (p. ex. infection urinaire, maladie périodontique)	TA élevée [†] Résultats anormaux du DSM Résultats anormaux de la vélocimétrie Doppler de l'artère utérine [¶] Débit cardiaque $> 7,4$ l/min Concentration élevée d'acide urique Marqueurs de laboratoire d'analyse [#]

[†]Les marqueurs de risque les plus importants sont surlignés en gris. Les femmes qui courent un plus gros risque (dont on devrait envisager l'orientation vers un spécialiste) sont celles qui présentent l'un des facteurs en caractères gras (et surlignés) ou au moins deux des marqueurs en caractères ordinaires (et surlignés)¹⁰⁸.

[‡]La TA élevée se définit comme une TAd ≥ 110 mm Hg avant 20 semaines⁸⁸, une tension artérielle moyenne ≥ 85 mm Hg durant le 2e trimestre ou une TAs ≥ 120 mm Hg pendant le 2e trimestre¹⁰⁹. On n'a pas établi de valeurs limites normalisées pour la surveillance ambulatoire de la TA sur 24 heures ni pour la surveillance de la TA à domicile.

[§]Parmi les thrombophilies héréditaires, on trouve la mutation du gène du facteur V de Leiden et la carence en protéine S.

^{||}L'hypofertilité et son traitement (surtout le recours à des œufs, à du sperme et/ou à des gamètes provenant de donneurs), après correction en ce qui concerne les gestations multiples.

[¶]Baisse du taux de PAPP-A (protéine plasmatique A associée à la grossesse) ≤ 5 e centile pendant le premier trimestre¹¹⁰, hausse inexpliquée de taux d'AFP (alphafoetoprotéine) durant le deuxième trimestre¹¹¹⁻¹¹⁶, hausse du taux d'hCG pendant le deuxième trimestre¹¹⁴⁻¹¹⁷, hausse du taux d'inhibine A durant le premier ou le deuxième trimestre^{115,118-121}, hausse du taux d'activine pendant le deuxième trimestre¹²².

[#]L'anomalie se définit pratiquement à 22-24 semaines comme une incisure (notching) bilatérale avec un indice de résistance (IR) moyen $> 0,55$ (c.-à-d. > 50 e centile), une incisure unilatérale avec un IR moyen $> 0,65$ (> 90 e centile) ou aucune incisure avec un IR moyen $> 0,70$ (> 95 e centile)¹²³.

^{##}Parmi les marqueurs d'analyse, on trouve un taux élevé pour ce qui est du rapport sFlt-1/PlGF (tyrosine kinase 1 de type fms soluble, facteur de croissance placentaire)¹²⁴⁻¹²⁶, du rapport PAI-1/PAI-2 (inhibiteurs des activateurs du plasminogène)^{124,127}, du facteur de von Willebrand¹²⁸ et de la leptine^{122,125,129}.

DSM : dépistage par le sérum maternel

Figure 14 : Marqueurs de risque de pré-éclampsie [178]

CHAPITRE II : DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Un certain nombre de situations pathologiques préexistantes à la grossesse peuvent prendre le masque d'une PE et poser des problèmes diagnostiques ou thérapeutiques difficiles. Le diagnostic différentiel se fait en premier lieu avec les autres types d'HTA et grossesse surtout.

I. Hypertension artérielle essentielle [179] :

L'HTA essentielle constitue un facteur de risque important pour la survenue d'une pré-éclampsie surajoutée (RR = 10) [180]. En l'absence d'antécédent connu d'HTA, la distinction entre la PE et l'hypertension essentielle peut être difficile. En effet, la pression artérielle diminuant au cours des deux premiers trimestres, une femme enceinte ayant une hypertension préexistante peut être normotendue lorsqu'elle est vue pour la première fois au deuxième trimestre de la grossesse. Différents critères cliniques peuvent aider à rétablir le diagnostic (Tableau XV).

Tableau XV: Principales caractéristiques cliniques et biologiques permettant de différencier les hypertensions de la grossesse

Symptômes cliniques et biologiques	HTA essentielle		Néphropathie		PE	
Chronologie	Début G	Fin G	Début G	Fin G	Début G	Fin G
Hypertension	±	+	±	+	-	+
Protéinurie	-	-	+	+	-	+
Hématurie microscopique	-	-	±	±	-	-
Créatininémie augmentée (>80 µmol/l)	-	-	±	±	-	±
Uricémie >350 µmol/l	-	-	-	-	-	+
Anomalies de la coagulation	-	-	-	-	-	±

Une hypertension survenant avant la 20^e semaine évoque plutôt une hypertension préexistante. La PE est habituellement plus fréquente chez les primigestes très jeunes (< 20 ans) ou plus âgées (> 35 ans) pendant que l'hypertension essentielle sous-jacente est plus fréquente chez des femmes plus âgées.

Au cours de la PE, la protéinurie est présente et augmente avec le temps alors qu'elle est inhabituelle au cours d'une hypertension essentielle. De même, la PE est marquée par une hyperuricémie à l'inverse de l'hypertension essentielle pendant la grossesse où l'uricémie reste dans les zones de normalité. En plus, l'hypertension tend à se corriger dans les 2 à 6 semaines suivant l'accouchement après une PE alors que les valeurs de pression artérielle restent élevées en cas d'hypertension essentielle.

II. Hypertension artérielle secondaire :

Elle peut être révélée par la grossesse sur un mode souvent atypique. L'hyperaldostéronisme primaire est difficile à détecter, la progestérone s'opposant aux effets kaliurétiques de l'aldostérone. Le phéochromocytome est une situation rare mais gravissime avec une mortalité fœtale et maternelle de 25 % environ. Le diagnostic doit être assuré précocement et le traitement approprié par labétalol permet de réduire le risque maternel. Enfin, la sténose d'une artère rénale secondaire à une fibrodysplasie doit être systématiquement évoquée, notamment en cas de persistance de l'HTA après la grossesse chez une femme jeune n'ayant pas de syndrome urinaire [179].

III. Hypertension gravidique compliquant une maladie rénale préexistante [179] :

Une maladie rénale préexistante prédispose au développement d'un syndrome pré-éclampique surajouté (RR = 20) et surtout de survenue précoce (2^e trimestre).

Tableau XVI: Influences réciproques entre grossesse et néphropathie

Influence de la grossesse sur la maladie rénale	Influence de la maladie rénale sur la grossesse
Modifications hémodynamiques → hyperfiltration	Risque augmenté de PE
Augmentation de la protéinurie	Prématurité, RCIU
Maladie rénale induite par la grossesse (PE)	
Aggravation de l'atteinte rénale d'une maladie systémique (lupus)	
Aggravation de l'insuffisance rénale	
RCIU: retard de croissance intra-utérin.	

Si une présentation associant une HTA, un HELLP syndrome et une souffrance fœtale plaide en faveur du diagnostic de PE primitive, la distinction entre les deux situations peut être rendue d'autant plus difficile que la patiente n'a pas été examinée avant ou au début de la grossesse. Des modifications mineures de la fonction rénale peuvent être responsables d'une hypertension gravidique.

Un syndrome urinaire (protéinurie $\pm$ hématurie) peut orienter vers une néphropathie, notamment s'il est identifié en début de grossesse. La protéinurie est alors supérieure à 300 mg/24h. Compte tenu des conséquences thérapeutiques, une biopsie rénale peut être nécessaire dans le post-partum, notamment devant une IRA ou un syndrome néphrotique dont l'étiologie reste inconnue.

IV. Pré-éclampsie sévère associée au HELLP syndrome :

Plusieurs pathologies peuvent avoir une confusion avec la PE sévère notamment en présence de HELLP syndrome qui associe souvent des symptômes aspécifiques, raison pour laquelle il est appelé le grand imitateur.

Le diagnostic différentiel se pose avec les grandes pathologies liées à la grossesse, s'accompagnant d'une thrombopénie ou d'une cytolyse, ou bien associant les deux troubles biologiques qui définissent principalement le syndrome HELLP [181]. Il existe une similitude entre les signes du HELLP syndrome et ceux du purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT), du syndrome hémolytique et urémique (SHU) et de la stéatose hépatique aiguë gravidique (SHAG). Ces trois principaux diagnostics différentiels doivent être évoqués. Ils sont reportés dans le **tableau xvii**. De plus le tableau XVIII montre les signes cliniques et biologiques présents dans chaque diagnostic différentiel du HELLP syndrome (%).

Tableau XVII: Diagnostics différentiels du HELLP syndrome [182]

	HELLP	PTT	SHU	SHAG
Organe atteint	Foie	SNC	Rein	Foie
Terme de grossesse	T2 + T3	T1 + T2 + T3	PP	T3
Taux de PLQ	Diminué	Diminué	Diminué	Normal/ ↓
TP	Normal	Normal	Normal	Diminué
Facteur V	Normal	Normal	Normal	Diminué
Hémolyse	Oui	Oui	Oui	Non
Transaminases	Augmentées	Normales	Normales	Augmentées
PLQ : Plaquettes PP : Post-partum PTT : Purpura thrombotique thrombocytopénique SHAG : Stéatose hépatique aiguë gravidique SHU : Syndrome hémolytique et urémique TP : Taux de prothrombine				

Tableau XVIII: Signes cliniques et biologiques présents dans chaque diagnostic différentiel du HELLP syndrome (%) d'après Sibai (2007)

	HELLP	SHAG	PTT	SHU	Poussée de LED
HTA	85	50	20-75	80-90	80 (si APL ou néphrite)
Protéinurie	90-95	30-50	Avec hématurie	80-90	100 (si néphrite)
Nausées, vomissements	40	50-80	Fréquent	Fréquent	Si APL
Douleurs abdominales	60-80	35-50	Fréquent	Fréquent	Si APL
Signes neurologiques	40-60	30-40	60-70	NR	50 si APL
Fièvre	Absente	25-32	20-50	NR	Fréquente
Ictère	5-10	40-90	Rare	Rare	Absente
Thrombopénie $\square$ 100 000/mm ³	100	Fréquente	100	100	Fréquente
Hémolyse	50-100	15-20	100	100	14-23 si APL
Anémie	50	Absente	100	100	14-23 si APL
CIVD	20	50-100	Rare	Rare	Rare
Insuffisance rénale	50	90-100	30	100	40-80
Cytolyse hépatique	100	100	Modérée	Modérée	Si APL
Elévation bilirubine	50-60	100	100	NR	10
Hypoglycémie	Absente	50-100	Absente	Absente	Absente

LED : Lupus érythémateux disséminée ;

APL : Anticorps antiphospholipides ;

CIVD : Coagulation intravasculaire disséminée ;

NR : Non renseigné.

V. Autres diagnostics différentiels :

Ainsi, il reste important d'établir un diagnostic différentiel en cas d'une :

1. Atteinte hépatique : cholestase gravidique, stéatose aigue gravidique, hépatite virale.
2. Atteinte cardio-vasculaire : cardiomyopathie du péripartum, infarctus du myocarde.
3. Atteinte pulmonaire : embolie pulmonaire, un OAP.
4. Atteinte neurologique : épilepsie, décollement rétine, thrombose veine ou artère de la rétine.

CHAPITRE III : LES BIOMARQUEURS DANS LE DIAGNOSTIC DE LA PRÉ-ÉCLAMPSIE

Nous avons réservé toute une partie de ce travail au biomarqueurs de la pré-éclampsie à fin de s'étaler sur leurs apport dans cette pathologie y compris le diagnostic.

PARTIE II :

ÉTUDE DES BIOMARQUEURS DE LA PRÉ-ÉCLAMPSIE

INTRODUCTION

La pré-éclampsie est une pathologie difficile à dépister précocement et à diagnostiquer en raison d'un tableau clinique souvent incomplet et évolutif avec des signes cliniques tardifs. Actuellement, les éléments de diagnostic reposent essentiellement sur les critères cliniques et le dépistage prend en compte les facteurs de risque recueillis par l'interrogatoire et l'examen clinique. Ces éléments de diagnostic et de dépistage sont insuffisants et ne permettent pas la prédiction de l'évolution de la PE ainsi que l'évaluation de sa sévérité, d'où l'intérêt de trouver des moyens qui identifient de façon fiable et précoce les patientes à risque de cette pathologie. Le nombre d'études cliniques analysant la pertinence des biomarqueurs de la PE est important avec une disparité de méthodologies donnant une variabilité des résultats.

En 2004, après avoir réalisé une revue systématique des tests de dépistage de PE, l'OMS a affirmé qu'« il n'y a pas de test de dépistage cliniquement utile pour prédire le développement d'une pré-éclampsie chez les populations à bas ou haut risque. Des études prospectives et longitudinales supplémentaires sont indispensables » [183]. Plusieurs études ont été élaborées afin de trouver le test ou la combinaison des tests la plus performante pour prédire la pré-éclampsie. L'approche générale a été de combiner les biomarqueurs de la pré-éclampsie en complément des outils échographiques et des signes cliniques. Ces biomarqueurs pourraient permettre de guider les choix du clinicien tout au long de la grossesse et de prédire les complications [172]. Les biomarqueurs de la PE pourraient apporter une aide précieuse jouant le rôle des indicateurs du processus pathologique, avant l'apparition des premières manifestations cliniques.

Les trois principales indications sont le dépistage, le diagnostic et la prédiction. Le biomarqueur est meilleur s'il est simple, non invasif, rapide et peu coûteux avec une détection précoce avant l'apparition des premières manifestations cliniques, une spécificité et une sensibilité importantes.

À travers cette deuxième partie nous allons exposer une synthèse des études qui se sont intéressées à ces biomarqueurs pour tenter de dégager celui/ou une combinaison qui donne satisfaction à ces critères de meilleurs.

CHAPITRE I :
FACTEURS ANGIOGÉNIQUES
ET ANTI-ANGIOGÉNIQUES
(VEGF-A, PlGF, sFlt-1 et sEng)

I. Facteurs angiogéniques et anti-angiogéniques : structure, métabolisme, rôles physiologiques, indications du dosage et variations physiologiques

Le VEGF et le PlGF sont des facteurs angiogéniques qui appartiennent à la famille des facteurs de croissance de l'endothélium (VEGFs). Le sFlt-1 qui est la forme soluble du récepteur VEGFR-1 et l'endogline soluble sont des facteurs anti-angiogéniques produits par le placenta. Chez les patientes pré-éclampsiques, il a été mis en évidence un excès de production placentaire de sFlt1 et de sEng, ainsi qu'un déséquilibre des taux circulants du VEGF. Cet excès altère le PlGF, ainsi que l'angiogenèse.

1. Facteurs angiogéniques : VEGF-A et PlGF

a. Structure et métabolisme :

Les VEGFs ont une spécificité distincte, ils lient trois récepteurs tyrosine kinase de type III, appelés récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire 1,2, et 3 (VEGFRs), cette liaison induit l'activation de plusieurs voies de signalisation qui favorisent l'angiogenèse ou la lymphangiogenèse ou les deux, en fonction des ligands et récepteurs impliqués. Les trois récepteurs tyrosines kinases VEGFR-1, VEGFR-2 et VEGFR-3 sont des protéines transmembranaires formées de sept domaines «Immunoglobuline-like» extracellulaires et deux domaines intracellulaires à activité tyrosine kinase.

Au niveau de l'endothélium vasculaire sanguin, le **VEGFR-1**(fms-like tyrosine kinase-1, Flt-1) lie le VEGF-A et B et le PlGF et le **VEGFR-2** (fetal liver kinase-1, Flk-1 pour sa version murine ou kinase insert domain containing receptor, KDR, pour son homologue humain) se lie au VEGF-A ,C et D, alors que le **VEGFR-3** (fms-like tyrosine kinase-4, Flt-4, est un récepteur de haute affinité pour le VEGF-C et le VEGF-D au niveau de l'endothélium lymphatique (**Figure 19**) ([185],[186],[187],[188],[189],[190]).

Le facteur de croissance endothéliale vasculaire A (VEGF-A) est généralement nommé simplement VEGF, il a été isolé en 1989 par plusieurs groupes de recherche : Connolly et al., Plouet et al., Ferrara et Henzel, Leung et al., Gospodarowicz et al., Keck et al. et Nagy et al. Le gène du VEGF humain est localisé sur le chromosome 6 [191] et l'épissage alternatif de son ARNm aboutit à la formation de plusieurs isoformes dont le VEGF165 est la forme la plus abondante [192].

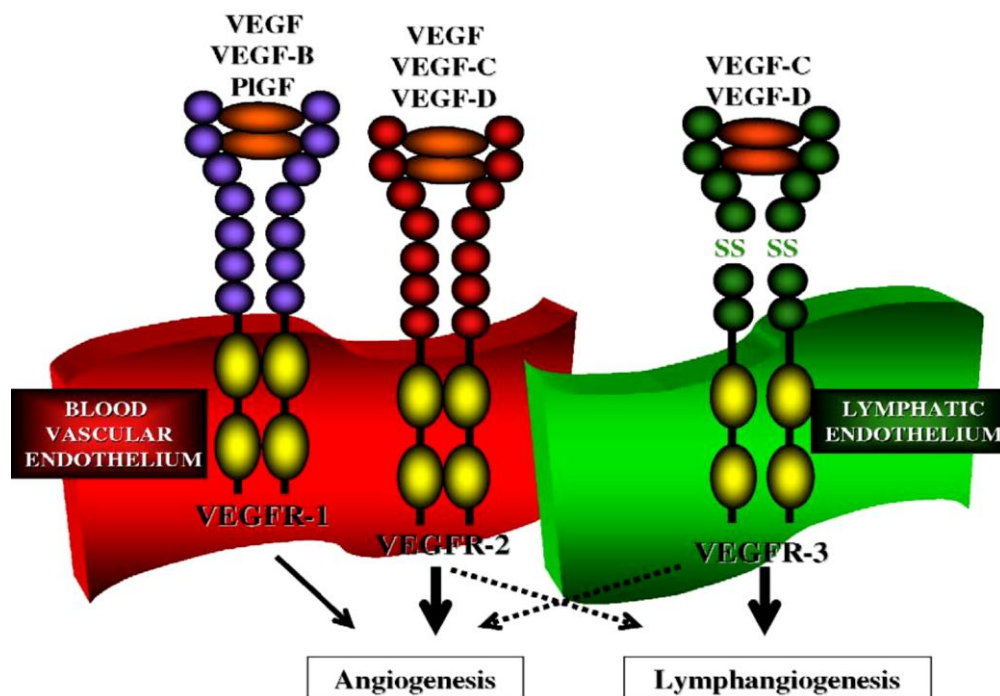


Figure 15: Représentation schématique de la famille des VEGFs et de leurs récepteurs [193]

Le VEGF est impliqué dans la régulation de l'angiogenèse normale et pathologique par sa fixation sur le récepteur VEGFR-2 ou KDR (pour «kinase- insert domain-containing receptor»). L'activité induite par le VEGF peut être amplifiée par l'activation des neuropilines 1 et 2 (NRP-1 et NRP-2). Il est sécrété essentiellement par les cellules endothéliales ainsi que par d'autres cellules différenciées telles que les monocytes et les macrophages. Hunter A et al.[194] ont remarqué qu'après l'accouchement, les concentrations de VEGF tombent chez les femmes avec une PE traitée et chez les femmes témoins, ce qui suggère que le placenta est la principale source de production du VEGF.

Le PlGF (Placental Growth Factor) est une molécule libérée principalement par le placenta au cours de la grossesse, elle a été clonée pour la première fois en 1991 à partir d'une bibliothèque d'ADN cyclique de placenta humain, et elle se localise sur le chromosome 14. [195]. Le PlGF existe sous 4 isoformes (PlGF-1, PlGF-2, PlGF-3 et PlGF-4) et les formes majoritaires étant le PlGF-1 et le PlGF-2. Il ne se lie qu'au récepteur VEGFR-1 et aux neuropilines (Park et al., 1994).

En plus du placenta et du trophoblaste, le PlGFmRNA est également présent dans les cellules endothéliales et épithéliales, la peau et dans certaines tumeurs. De plus, le PlGF est également détecté à des niveaux inférieurs dans le cœur, le poumon, la thyroïde et le muscle squelettique.

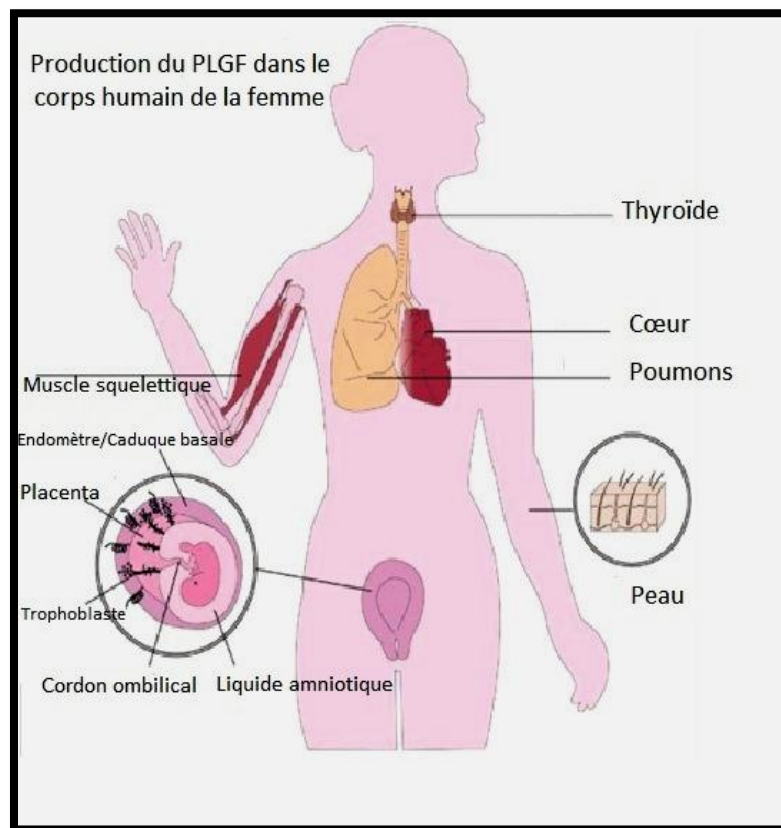


Figure 16 : Organes et tissus du corps humain féminin produisant le PlGF. Figure traduite d'après Nikolaos et al.(2013) [196]

b. Rôles physiologiques :

Le VEGF est un facteur de croissance pour l'endothélium : il est capable de favoriser la migration et la prolifération des cellules endothéliales, et de moduler l'apoptose [197]. Il joue un rôle central et critique au cours du développement embryonnaire et également chez l'adulte dans la fermeture des plaies et la restauration du flux sanguin vers les tissus endommagés.

Le PlGF possède des propriétés angiogéniques au cours de diverses pathologies (ischémiques, tumorales, polyarthrite) et des propriétés pro-inflammatoires responsables de l'activation des monocytes et lymphocytes [198]. De plus, le PlGF est impliqué dans l'angiogenèse tumorale (Luttun et al., 2002) et il augmente l'angiogenèse induite par le VEGF en déplaçant la liaison du récepteur VEGFR-1 vers le VEGFR-2 (Carmeliet, 2003). Mais dans certaines conditions, il agit comme un antagoniste naturel du VEGF (Eriksson et al. (2002)) [199].

c. Indications du dosage :

- Le dosage du VEGF est indiqué dans les affections non tumorales : Il interviendrait au cours de la rétinopathie diabétique et de certaines autres rétinopathies à composante ischémique, telle la dégénérescence maculaire [200].
- Le PlGF est indiqué pour le dépistage du risque de pré-éclampsie, il peut être utilisé conjointement avec le PAPP-A, les données d'anamnèse, la tension artérielle et les facteurs échographiques pour calculer les risques d'une pré-éclampsie. Un taux de PLGF trop bas (en fonction de la semaine de grossesse) peut indiquer un risque de pré-éclampsie [201]. De plus le ratio sFlt-1/PlGF permet le diagnostic et la prédiction d'une PE.

d. Variations physiologiques :

Au cours d'une grossesse normale, la concentration sérique en PlGF augmente progressivement dès 12^{ème} SA avec une petite stagnation entre la 22^{ème} et 26^{ème} SA, pour atteindre le maximum à 30 SA et décroître ensuite (**Figure 22**).

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

2.1 Le récepteur soluble au VEGF (sFlt-1) :

a. Structure et métabolisme :

Le VEGFR-1 (Flt-1) est un récepteur de haute affinité pour VEGF-A, VEGF-B, PlGF. Cette protéine de 180 kD est exprimée non seulement par les cellules endothéliales, mais aussi par les péricytes, les cellules trophoblastiques placentaires, les cellules musculaires lisses vasculaires, les ostéoblastes, les cellules du système monocyttaire macrophagique, les cellules mésangiales du rein, certaines cellules souches hématopoïétiques et des cellules tumorales. L'expression génique du VEGFR-1 est stimulée par l'hypoxie et l'activation de la voie de HIF-1 [200].

Le sFlt-1 (Soluble Fms-like tyrosine kinase-1) ou sVEGFR-1 est une protéine tyrosine kinase anti-angiogénique, il s'agit d'un variant d'épissage du récepteur 1 de VEGF (Flt-1) qui est produit par une variété de tissus. Le sFlt-1 et le VEGFR-1 se lient tous les deux au VEGF, mais cette liaison a des conséquences différentes. Le VEGFR-1 par son activité tyrosine kinase intrinsèque permet au VEGF d'exercer son action biologique.

b. Rôles physiologiques :

Le VEGFR-1 (Flt-1) exerce un rôle dans la migration des cellules endothéliales et des cellules monocytaires macrophagiques, dans le recrutement des cellules souches hématopoïétiques et dans l'angiogenèse pathologique. Par ailleurs, son rôle principal est d'exercer une régulation négative sur la mise en place des vaisseaux. Ce contrôle négatif est facilité par sa forte affinité pour le VEGF (10 fois supérieure à celle de VEGFR2) couplé à une faible capacité d'activation [202]. Le sFlt-1 bloque l'action pro-angiogénique et vasodilatatrice du VEGF et du PlGF [203].

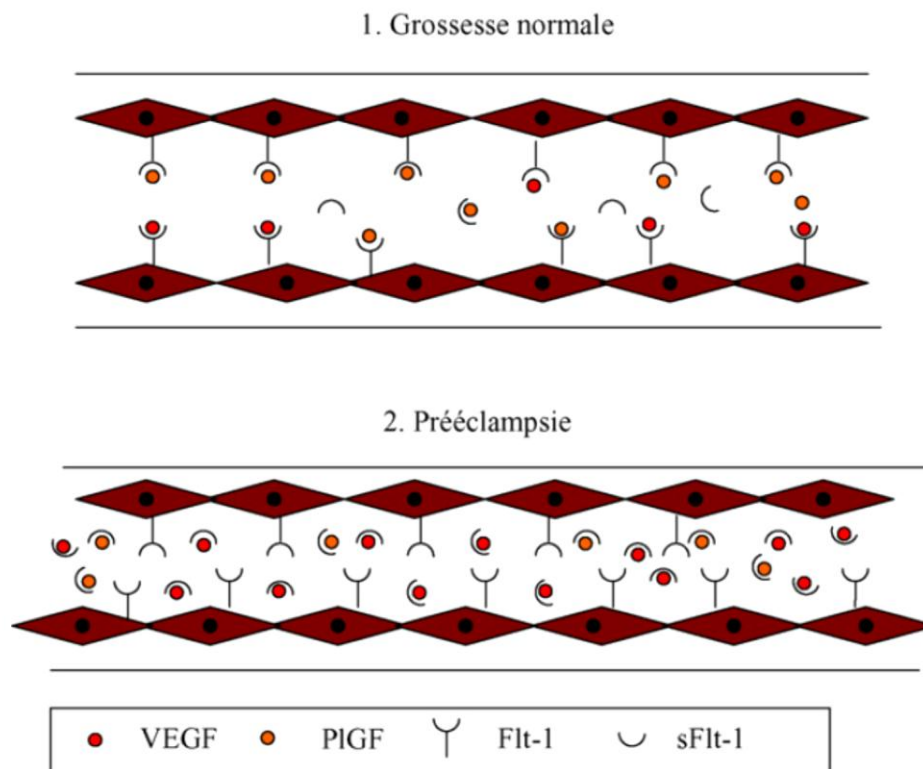


Figure 17 : Mécanisme d'action des facteurs angiogéniques placentaires sur l'endothélium vasculaire maternel au cours de la grossesse normale et de la pré-éclampsie [204]

1. Au cours de la grossesse normale : la forme soluble de sFlt-1 est peu produite. Les facteurs angiogéniques peuvent exercer leur effet vasodilatateur NO dépendant en se fixant sur les récepteurs endothéliaux Flt-1 ;

2. Au cours de la pré-éclampsie : le sFlt-1 est en revanche produit en excès dans la circulation. Les facteurs angiogéniques ne peuvent plus exercer leur action vasodilatatrice sur l'endothélium vasculaire. Cette situation entraîne, à l'inverse de la grossesse normale, une vasoconstriction et un dysfonctionnement endothélial.

c. Indications du dosage sFlt-1 :

- Le test sFlt-1 est indiqué pour la détermination quantitative in vitro de la fraction soluble du récepteur membranaire du VEGF de type 1 (fms-like tyrosine kinase 1 ou sFlt-1) dans le sérum humain.
- Le ratio sFlt-1/PlGF permet le diagnostic de PE et de prédire à court terme le risque de survenue de PE chez les femmes enceintes suspectées de PE.

d. Variations physiologiques :

Au cours de la grossesse normale, les taux plasmatiques de sFlt-1 sont relativement stables entre 10 et 25 SA (1000—2000 pg/mL), puis augmentent progressivement jusqu'au terme (5000 pg/mL), selon la technique de dosage Elecsys® [106].

2.2 L'endogline soluble (s-Eng) :

a. Structure et métabolisme :

L'endogline (Eng) ou CD105 est un co-récepteur de surface du TGF- β , très exprimé dans les cellules endothéliales dans les syncytiotrophoblastes, c'est une glycoprotéine transmembranaire homodimérique principalement associée à l'endomètre humain, lie les facteurs de croissance TGF- β 1 et β 3 (tumor growth factors), et module les actions vasculaires des TGF- β 1/ 3.

Récemment, l'endogline a été localisée, dans les cavéoles comme le récepteur VEGFR1, où elle peut s'associer à la synthase endothéliale du NO (eNOS). Cette association contrôle l'activité de la NO synthase et le tonus vasculaire local ([205],[206],[207]). Venkatesha et al. (2006) [208] ont décrit une nouvelle forme soluble d'endogline-65KD dérivée du placenta (sEng) et présente dans le sérum des femmes pré-éclamptiques. Les taux de sEng sont fortement élevés, corrélés à la sévérité de la maladie et tombent après l'accouchement

Les mutations du gène Eng sont la cause de la télangiectasie héréditaire hémorragique de type 1(HHT1), une maladie autosomique dominante caractérisée par des malformations artério-veineuses [209]. La surexpression expérimentale d'endogline entraîne chez l'animal gravide les signes du HELLP syndrome et un retard de croissance intra-utérine.

b. Rôles physiologiques [167] :

L'Eng joue un rôle dans le développement et l'homéostasie vasculaire en grande partie par le biais de l'activation de la NO synthase endothéliale (eNOS). Comme pour le sFlt-1, le placenta humain produit une forme soluble de l'endogline qui est libérée dans la circulation maternelle et dont les taux sont accrus en cas de PE. Le sEng potentialise la dysfonction endothéliale induite par sFlt-1, et a pour effets, une activation et une lésion endothéliale ainsi que augmentation de la perméabilité vasculaire. L'endogline soluble est également impliquée dans la survenue du HELLP syndrome.

II. Dosage des facteurs angiogéniques et anti-angiogéniques :

De nombreuses firmes ont développé le dosage du PlGF et ou de sFlt-1 sur automate. L'hétérogénéité des kits d'immunodosage utilisés est grande : kits Elecsys® de Cobas commercialisé par Roche Diagnostics®, kits Quantikine® et kits Luminex® commercialisés par R&D System®, kits Triage® commercialisé par Alere®, DELFIA Xpress System® commercialisé par Perkin Elmer®, kits prototype Access® commercialisés par Beckman Coulter®. Pour ces raisons, les résultats sont normalisés, puis exprimés en multiples de la médiane (MoM), en percentiles pour des tranches d'âge gestationnel, ou encore en ratios sFlt-1/PlGF. Certaines firmes ont développé des dosages délocalisés type « bed-side test » (Alere®), mais leur diffusion reste limitée car le dosage sur sang total est impossible et donc une étape de centrifugation demeure indispensable.

D'autres firmes ont développé le dosage simultané des deux marqueurs PlGF et sFlt-1 sur leurs automates pour proposer un ratio sFlt-1/PlGF à l'image de la société Roche sur Elecsys ([210],[211]) ou Beckman Coulter sur Access ([212],[213]) ou plus récemment Abbott sur Architect [214]. À ce jour, seules les sociétés Roche et Brahms commercialisent en France le dosage automatisés de ces deux marqueurs en proposant un ratio sFlt-1/PlGF utilisable en pratique clinique. Une étude récente comparant les dosages Roche Elecsys et Brahms Kryptor conclue à des performances techniques similaires [215]. Les valeurs en pg/mL des dosages de PlGF et de sFlt-1 ainsi que la valeur du ratio sFlt-1/PlGF ne sont cependant pas transposables d'un kit de dosage à un autre [216].

1. Facteur de croissance placentaire (PIGF)

a. Phase pré-analytique :

- **Prélèvements :** Sérum
- **Conservation et stabilité :**

L'échantillon prélevé doit être conservé entre 2 et 8 °C (Jamais congelé). Le coffret de réactifs Elecsys en position verticale doit être rangé de manière à ce que toutes les microparticules soient rassemblées pour l'homogénéisation qui précède l'analyse.

Stabilité	
Non ouvert à 2-8 °C	Jusqu'à la date d'expiration indiquée
Sur l'analyseur cobas e 801	16 semaines

b. Phase analytique :

L'immunodosage est effectué par électrochimiluminescence "ECLIA" utilisé sur l'analyseur d'immunodosage cobas e 801.

c. Phase post-analytique :

Plage de mesure : 3-10000 pg / mL (définie par la limite de détection et le maximum de master curve). Les valeurs inférieures à la limite de détection sont < 3 pg / mL. Les valeurs supérieures à la plage de mesure sont > 10000 pg / mL.

Le diagnostic de la PE est effectué actuellement au moyen du test Elecsys sFlt-1 et du test Elecsys PIGF, de Roche. Les taux de sFlt-1 et de PIGF ont été déterminés en parallèle et le ratio sFlt-1/PIGF a été calculé. Les résultats suivants ont été obtenus (**Figure 18**). Depuis sa commercialisation en 2010, le test de pré-éclampsie Elecsys de Roche aide les professionnels de santé à identifier les femmes atteintes de PE en calculant le quotient sFlt-1/PIGF dans le sang maternel. Ce test est disponible dans tous les pays **d'Europe, d'Amérique latine, du Moyen-Orient, d'Afrique et d'Asie 3/4**. Pour l'heure, ce test n'est pas disponible aux Etats-Unis et au Japon.

Percentile Test Elecsys sFlt-1 (pg/mL)

Semaine de grossesse							
	10+0 à 14+6	15+0 à 19+6	20+0 à 23+6	24+0 à 28+6	29+0 à 33+6	34+0 à 36+6	37+0 à accouchement
5ème percentile	652	708	572	618	773	992	1533
50ème percentile	1328	1355	1299	1355	1742	2552	3485
95ème percentile	2501	2807	2997	3205	5165	7363	9184
N (visites)	246	157	217	346	319	224	176

Percentile Test Elecsys PIGF (pg/mL)

Semaine de grossesse							
	10+0 à 14+6	15+0 à 19+6	20+0 à 23+6	24+0 à 28+6	29+0 à 33+6	34+0 à 36+6	37+0 à accouchement
5ème percentile	28.8	66.2	119	169	114	78.0	54.4
50ème percentile	52.6	135	264	465	471	284	191
95ème percentile	122	289	605	1117	1297	984	862
N (visites)	246	157	217	346	319	224	176

Percentile ratio Elecsys sFlt-1/PIGF

Semaine de grossesse							
	10+0 à 14+6	15+0 à 19+6	20+0 à 23+6	24+0 à 28+6	29+0 à 33+6	34+0 à 36+6	37+0 à accouchement
5ème percentile	9.27	3.51	1.82	0.945	0.941	1.23	2.18
50ème percentile	24.8	10.5	4.92	3.06	3.75	9.03	19.6
95ème percentile	54.6	25.7	14.6	10.0	33.9	66.4	112
N (visites)	246	157	217	346	319	224	176

Figure 18 : Percentile Test Elecsys (sFlt-1, PIGF et ratio sFlt-1/PIGF) [217]

Chaque laboratoire devra vérifier la validité de ces valeurs et établir au besoin ses propres domaines de référence selon la population examinée.

2. Soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) [217],[218]:

a. Phase pré-analytique :

Prélèvement et préparation des échantillons : Le sérum est recueilli sur tubes de prélèvement standard ou contenant un gel séparateur. Après centrifugation, l'échantillon de sérum séparé doit être conservé entre 2 et 8 °C pour une durée maximale de 48 heures (temps de transport inclus). Les échantillons doivent être immédiatement analysés ou congelés à -20 °C ou moins pour une durée maximale de 6 mois. Une seule congélation possible.

Les échantillons qui contiennent un précipité doivent être centrifugés avant l'analyse. En raison des risques d'évaporation, il est recommandé de doser les échantillons, les contrôles et les calibrateurs dans les 2 heures qui suivent leur mise en place sur les analyseurs.

Conservation et stabilité :

- Conservation entre 2 et 8 °C.
- Ne pas congeler.
- Ranger le coffret de réactifs Elecsys en position verticale, de manière à ce que toutes les microparticules soient rassemblées pour l'homogénéisation qui précède l'analyse.

Stabilité:	
avant ouverture, entre 2 et 8 °C	jusqu'à la date de péremption indiquée
après ouverture, entre 2 et 8 °C	12 semaines
sur tous les analyseurs	6 semaines

b. Phase analytique :

Le dosage est effectué par la Méthode « sandwich », électrochimiluminescence « ECLIA ». La Durée totale du cycle analytique : 18 minutes

- **1ère incubation:** 20 µL d'échantillon sont mis en présence d'un anticorps monoclonal spécifique de sFlt-1 biotinylé et d'un anticorps monoclonal spécifique de sFlt-1 marqué au ruthénium. Il se forme un « sandwich ».
- **2ème incubation:** les microparticules tapissées de streptavidine sont ajoutées dans la cuvette réactionnelle. Le complexe immunitaire est fixé à la phase solide par une liaison streptavidine-biotine.

Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure, les microparticules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant. L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage de ProCell ou ProCell M. Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.

Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration. Celle-ci est générée, pour l'analyseur utilisé, par une calibration en 2 points et une courbe de référence mémorisée dans le code-barres du réactif.

3. Vascular endothelial growth factor (VEGF) [218] :

a. Phase pré-analytique :

- **Prélèvements :** Surnageant de cultures cellulaires ; Sérum ; Plasma
- **Préparation et conservation :**
 - Surnageant de cultures cellulaires :
 - doivent contenir au moins 1% de sérum de veau fœtal pour la stabilité du VEGF.
 - doser immédiatement ou aliquoter les échantillons et les congeler à ≤ -20 °C.
 - Éviter des cycles répétés de congélation et décongélation.
 - Sérum :
 - Utiliser un tube de séparation de sérum (SST)
 - Laisser les échantillons coaguler pendant 30 minutes avant centrifugation pendant 15 minutes à 1000 tours/min.
 - Doser immédiatement ou aliquoter échantillons et stocker à ≤ -20 °C.
 - Éviter des cycles répétés de congélation et décongélation.
 - Plasma :
 - Recueillir plasma en utilisant l'EDTA, l'héparine, ou le citrate comme anticoagulant.
 - Centrifuger pendant 15 minutes à 1000 tours/min dans les 30 minutes suivant le prélèvement.
 - Dosage immédiatement ou échantillons aliquotes et stockage à ≤ -20 °C. Éviter des cycles répétés de gel-dégel.

b. Phase analytique :

La technique actuelle est une technique ELISA utilisant des anticorps monoclonaux spécifiques.

4. Endogline soluble (s-Eng) :

Human sENG (Soluble Endoglin) ELISA Kit est un test qui est utilisé seulement à la recherche et n'est pas encore exploité au diagnostic clinique.

a. Phase pré-analytique [219] :

Les échantillons doivent être clairs, transparents et centrifugés.

- **Sérum:** Permettre aux échantillons de coaguler pendant 2 heures à température ambiante ou pendant une nuit à 4 °C avant la centrifugation pendant 15 minutes à 1000 × g (unité de centrifugation) Recueillir le surnageant et effectuer le dosage immédiatement. Les tubes de collecte de sang devraient être jetables, non pyrogènes et non endotoxiques.
- **Plasma:** recueillir du plasma sur des tubes à EDTA ou héparine comme anticoagulant. Centrifuger les échantillons pendant 15 minutes à 1000 × g à 2 - 8 °C dans les 30 minutes suivant la collecte. Recueillir le surnageant et effectuer le dosage immédiatement.
- **Homogénéats tissulaires:** Le sang d'hémolyse peut affecter le résultat, il faut éliminer complètement l'excès de sang. Les morceaux de tissus doivent être pesés puis homogénéisés dans du PBS (Tampon phosphate salin) (le volume dépend du poids du tissu) avec un homogénéisateur de verre sur glace. Les homogénats sont ensuite centrifugés pendant 5 minutes à 5000 × g pour obtenir le surnageant.

b. Phase analytique : Le dosage s'effectue par une technique immuno-enzymatique (ELISA).

c. Phase post- analytique : Plage de détection : 0.156-10ng / mL

III. Apport des facteurs angiogéniques et anti-angiogéniques pour la pré-éclampsie :

1. Le PlGF et son récepteur soluble (sFlt-1)

a. Variations du PlGF et du sFlt-1 au cours de la pré-éclampsie :

Les taux sériques de PlGF et de sFlt-1 sont modifiés chez les femmes atteintes de PE. Par ailleurs, l'évolution des taux de PlGF et de sFlt-1 circulants peuvent permettre de distinguer une grossesse normale d'une PE avant l'apparition de symptômes cliniques.

Levine et al. [220] en 2004 ont élaboré une étude de cohorte, ils ont observé que chez les femmes avec une grossesse normale (**Figure 19**, courbe en bleu), le PlGF augmente durant les deux premiers trimestres et diminue vers la fin de la grossesse. Les femmes avec une PE (courbe en rouge) ont connu une réduction du PlGF pendant le premier trimestre et une augmentation de son inhibiteur soluble (sFlt-1) dès 5 SA (**Figure 20**, courbe en rouge). Ces données sont confirmées par plusieurs autres études ([221],[222],[223],[210]).

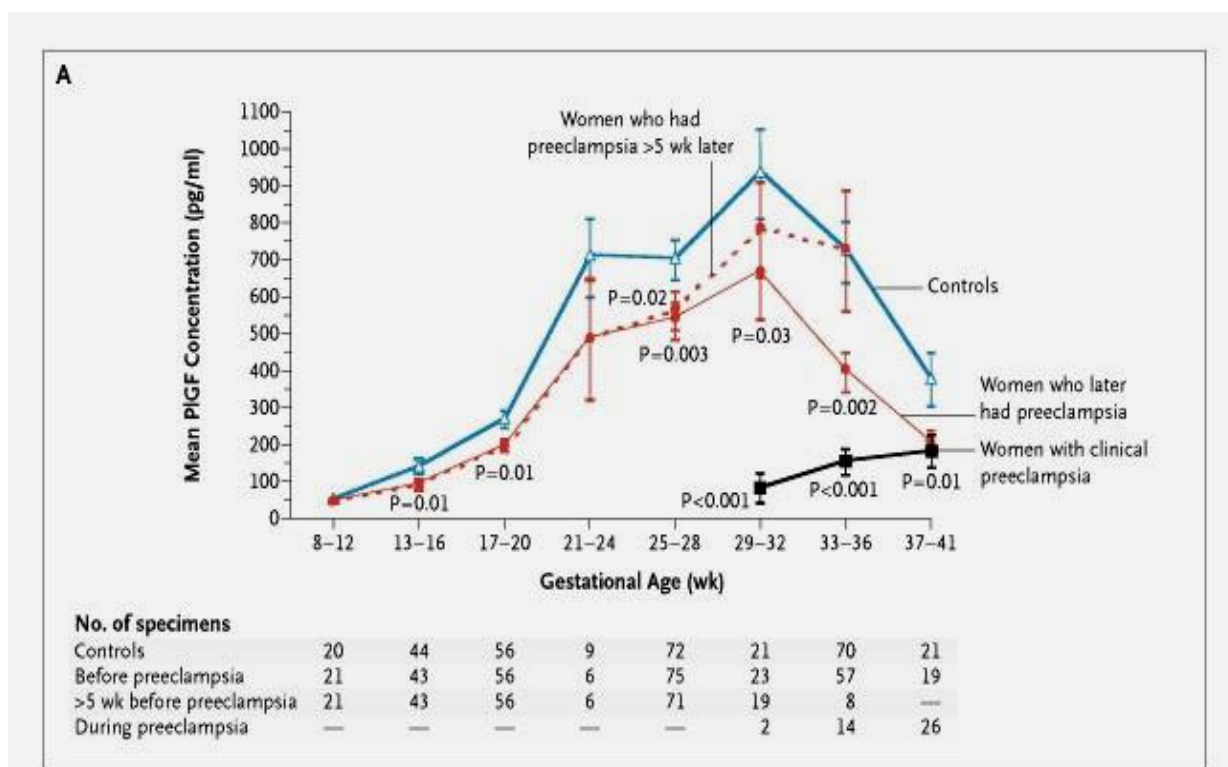


Figure 19 : Concentrations de PlGF chez les femmes avec une grossesse normale et avec une PE d'après Levine et al. en 2004 [220]

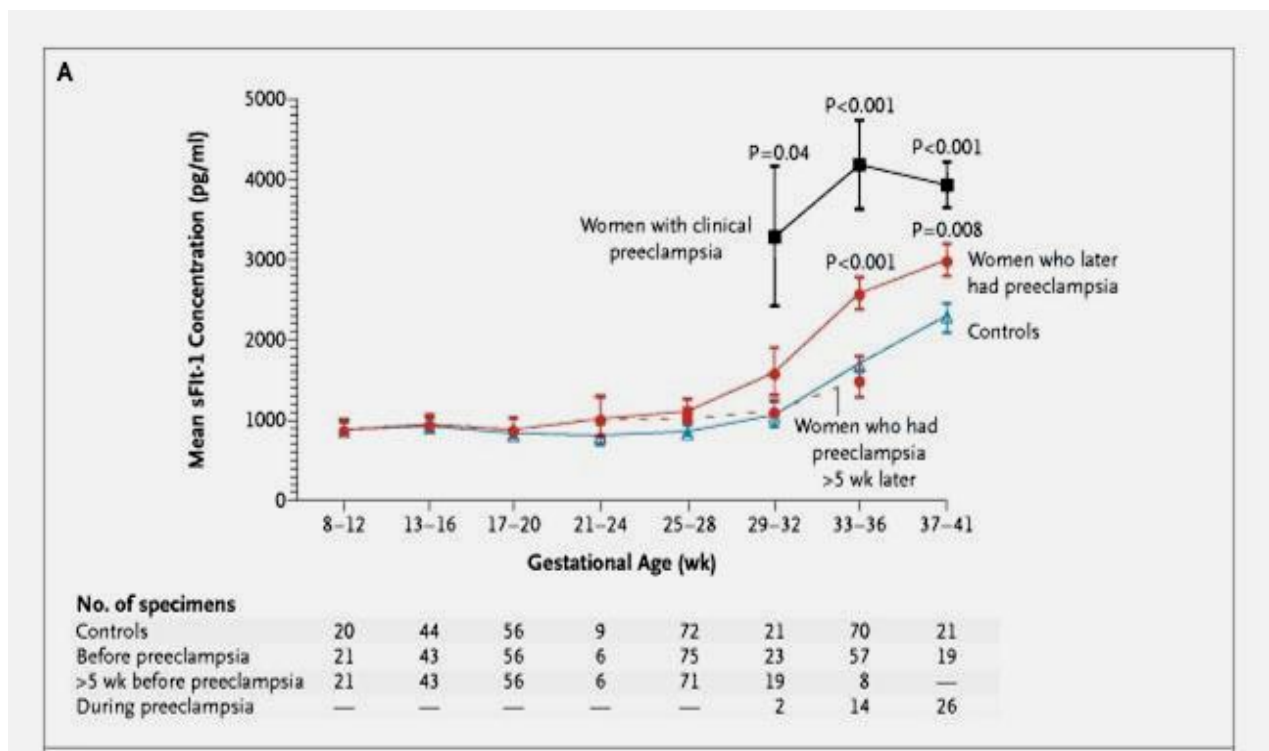


Figure 20 : Concentrations de sFlt-1 chez les femmes avec une grossesse normale et avec une PE d'après Levine et al. en 2004 [220]

L'augmentation des taux maternels circulants de sFlt-1 chez les femmes atteintes de PE a été démontré également par Levine et al.(2004) [220], Levine et al.(2006) [224], Palmer et al.(2015) [225], Shibata et al.(2005) [226] et Souders et al.(2015) [227], ces taux diminuent de façon spectaculaire dans les 48 heures suivant l'accouchement (Chaiworapongsa et al.[228] et McKeeman et al.[229] en 2004), ce qui confirme l'idée que le placenta est la principale source du sFlt-1 dans la pré-éclampsie. En effet, la masse placentaire accrue due aux grossesses multiples et molaires présente un risque élevé de PE. L'expression de sFlt-1 est significativement augmentée dans ces conditions comparativement aux grossesses simples (Bdolah et al. (2008) [230], Maynard SE et al. (2008) [231] et Koga et al.(2010) [232]).

b. Apport du PlGF et du sFlt-1 pour la pré-éclampsie :

■ Prédiction précoce en population à bas risque :

Poon et al. en 2009 [233] ont élaboré une étude cas-témoin nichée de 627 patientes à partir d'une cohorte prospective de 7797 grossesses mono-fœtales. Le dosage du PlGF a été réalisé au premier trimestre entre 11 et 13 SA dans le sérum maternel à l'aide de la technique ELISA quantitative (Quantikine human PlGF immunoassay, R&D ®Systems Europe Ltd). La pré-éclampsie représente 2 % de la population étudiée. En plus du dosage du PlGF, l'algorithme adopté intègre la pression artérielle moyenne, l'index de pulsatilité des artères utérines et le dosage de la PAPP-A. À un taux de faux positifs de 5%, les taux estimés de la PE précoce et tardive (après 34 SA) sont respectivement ; 93,1% et 35,7% en utilisant l'algorithme pour la PE précoce et 82,8% et 44,9% en utilisant l'algorithme pour la PE tardive. En effet, la cohorte de 7797 présente un test positif pour 476 patientes, parmi lesquelles 32 (93,1% de 34) patientes ont développé une PE précoce, 44 (35,7% de 123) patientes présentaient une PE tardive, 25 (18,3% de 136) avaient des troubles hypertensifs de la grossesse et 375 (5% de 7504) patientes ne présentaient aucun désordre hypertensif. Enfin, il reste discutable de proposer un algorithme pour lequel le taux fixé de faux positif (5 %, soit environ 40 000 grossesses par an) est supérieur à l'incidence de la pathologie que l'on cherche à prédire en population générale (2 %, soit environ 16 000 grossesses par an) [216].

Kenny LC et al. en 2014 [234] ont proposé l'étude SCOPE. Il s'agit d'une étude de cohorte prospective multicentrique internationale sur une population de 5623 nullipares, à bas risque de pré-éclampsie et prélevées entre 14 et 16 SA. La méthode adoptée se fonde sur une combinaison des facteurs cliniques (IMC, pression artérielle moyenne...) et des mesures des biomarqueurs (y compris le PlGF) chez les femmes recrutées au dépistage. Quatre modèles distincts ont été construits : (1) biomarqueurs mesurés uniquement à 14 à 16 SA; (2) les facteurs de risque cliniques pendant la grossesse entre 14 à 16 SA ; (3) combinaison de biomarqueurs et de facteurs de risque cliniques entre 14 et 16 SA et (4) des combinaisons de facteurs de risque cliniques (14-16 semaines), de biomarqueurs (14-16 semaines) et de variables d'échographie mesurées entre 19 et 21 semaines. L'incidence de la pré-éclampsie était de 4,9 % (avec 0.5% de PE précoce) et parmi 47 biomarqueurs dosés chez toutes les patientes, **le PlGF** est celui qui présente la meilleure performance prédictive (AUC 0,61 [0,52—0,59]). Cependant, le sFlt-1 n'était pas retenu, son dosage dans le sérum maternel n'a aucune valeur prédictive au premier trimestre.

Crovetto F. et al. en 2015 [235] ont effectué une étude cas témoin de 1156 patientes, nichée dans une cohorte prospective de 9462 patientes. Ils ont proposé un algorithme qui combine le risque a priori (caractéristiques maternelles : âge maternel, origine raciale, nulliparité, méthode de conception, antécédents médicaux et obstétricaux...), la pression artérielle moyenne, l'échographie Doppler des artères utérines (index de pulsatilité) et le dosage du PlGF, sFlt-1, PAPP-A et l'hCG chez les patientes en premier trimestre de grossesse.

L'incidence de la PE était de 3,2 % et de 0,6 % pour la PE précoce (< 34 SA). Les prélèvements maternels étaient pratiqués entre 8 et 13 + 6 SA (Elisa kits, R&D Systems). Les taux de PlGF sont significativement plus bas chez les patientes présentant une PE < 34 SA par rapport au groupe témoin (16,6 pg/mL versus 21,4 pg/mL). Les taux de sFlt-1 dans le groupe PE < 34 SA et dans le groupe PE > 34 SA sont significativement plus élevés par rapport au groupe témoin (respectivement 1463 pg/mL, 1552 pg/mL et 1146 pg/mL).

Cette étude a montré clairement que le taux de détection de la PE précoce en premier trimestre (< 34 SA) pour 5 % de faux positifs est de 82,5 % (81,7—83,3 AUC 0,838) pour le ratio sFlt-1/PlGF comparativement à 70,2 % pour le PlGF seul et 47,4 % pour le sFlt-1 seul. L'étude a conclu que la prédiction de la PE est possible chez les populations obstétricales générales à faible risque de PE, par des algorithmes combinés avec une grande précision. Les facteurs angiogéniques ont considérablement amélioré la prédiction de la PE.

Il est intéressant de noter qu'une augmentation des taux sériques de sFlt-1 semble précéder l'apparition des signes cliniques de la maladie, avec des niveaux plus élevés que la normale cinq semaines avant les premiers signes cliniques de la PE (Levine et al. (2004) et Powers RW et al. (2005) [236]).

■ Prédiction précoce en population à risque élevé:

Chez 96 patientes (58 pour suspicion de PE et 38 pour suspicion d'un RCIU), Sibiude et al.(2012) [237] ont analysé les performances prédictives du dosage du PlGF seul au niveau sérique pour la survenue d'évènements **sévères** (PE sévère, RCIU < 10e percentile (suspect de RCIU ou RCIU peu sévère), césarienne d'indication maternelle ou fœtale ; (n = 58)) et d'évènements **très sévères** (HELLP syndrome, éclampsie, MFIU, interruption médicale de grossesse (IMG) pour RCIU très sévère, RCIU < 3e percentile, décision d'extraction avant 34 SA ; n = 31). La plupart des patientes (82/96, 85%) avaient des grossesses simples et 55, 57% étaient des nullipares.

Chez les 34 patientes ayant un PlGF < 12 pg/mL (5e percentile), 31 patientes vont présenter un évènement sévère, la valeur prédictive de ce seuil est de 91 % et le LR+ est de 4,47. Pour les 25 patientes incluses avant 34 SA, 24 vont présenter un évènement très sévère et la valeur prédictive de ce seuil est de 96 % et le LR+ de 16. Un taux de PlGF supérieur au 5e percentile permettait d'exclure la survenue d'un évènement sévère dans les 2 semaines qui succédaient le prélèvement, la valeur prédictive négative était de 95 % et le LR- de 0,1.

Chappell et al. (2013) [238] ont réalisé une étude multicentrique prospective observationnelle plus large, incluant uniquement les patientes qui présentaient des symptômes cliniques ou biologiques faisant suspecter une pré-éclampsie. L'analyse principale a consisté en une précision diagnostique du faible taux plasmatique de PlGF (< 5e percentile pour l'âge gestationnel) afin de prédire la nécessité de la délivrance dans les 14 jours suivant le dépistage chez les femmes incluses avant 35 semaines de gestation. Au total, 287 patientes ont été incluses entre 20 et 35 SG ; 176 avaient une PE confirmée (61 %) avec 25 PE modérées (9 %), 79 PE sévère (26 %), 40 PE surajoutées (11 %) et 32 avec PE atypiques (14 %).

Pour un taux de PlGF inférieur à 12 pg/mL, la sensibilité est de 63 %, la spécificité de 90 %, la VPP de 70 %, la VPN de 87 %, le LR+ de 6,4 et le LR- de 0,41. Pour un PlGF inférieur à 100 pg/mL, la sensibilité est de 96 %, la spécificité de 56 %, la VPP de 44 %, la VPN de 98 %, le LR+ de 2,2 et le LR- de 0,07 [216]. Le taux faible de PlGF correspond à une spécificité et une valeur prédictive négative élevée pour la PE dans les 14 jours après l'inclusion.

L'étude MOMA [239] (MORbiMortality Amelioration in preeclamptic primiparas) a été conçue pour déterminer si la prédiction de la PE grâce au dosage de sFlt1 au sixième mois de grossesse permettrait de diminuer la morbi-mortalité maternelle et fœtale. Il s'agit d'une étude interventionnelle, prospective et randomisée ayant inclus des patientes adultes primipares, ayant accepté le dosage de sFlt-1 entre 24 et 29 semaines d'aménorrhée (SA), et un Doppler aux artères utérines à 22 SA $\pm$ 10 jours. Le risque de PE était d'abord stratifié sur la base du Doppler, puis calculé sur la base de la concentration de sFlt-1 (> 957 ng/mL), et communiqué à l'obstétricien dans un cas sur 2. En cas de risque jugé élevé de PE (sFlt-1 élevé), les patientes étaient soumises à une surveillance accrue. L'étude a conclu que la mesure de la concentration de sFlt-1 dans le sang maternel entre 24 et 29 SA ne permet pas de diminuer la morbidité due à la pré-éclampsie.

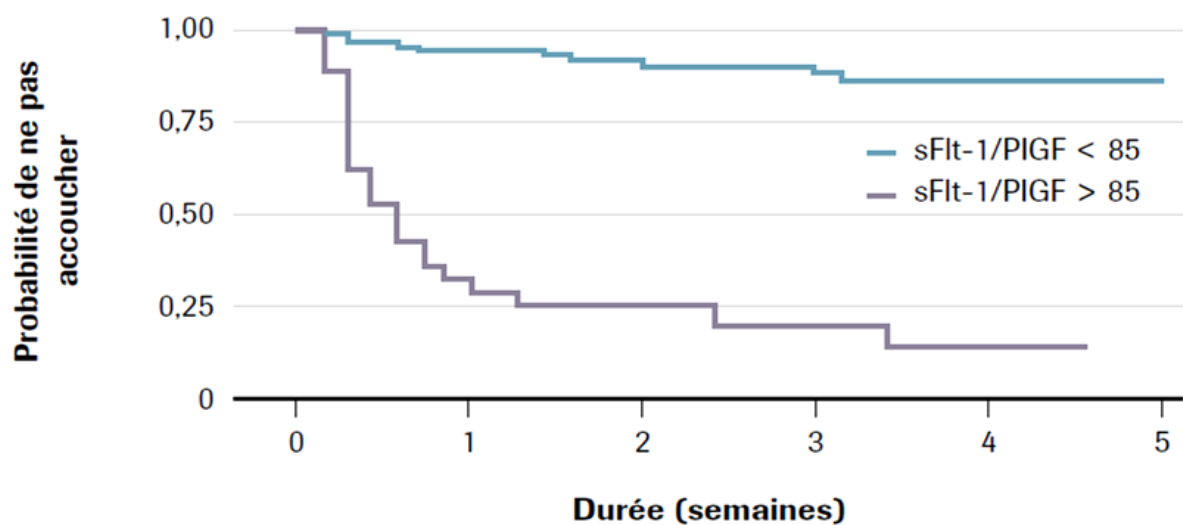
Apport du ratio sFlt-1/PlGF pour la pré-éclampsie :

Rana et al. (2012) [240] ont mené une étude prospective chez 616 patientes référées pour suspicion de pré-éclampsie au troisième trimestre de grossesse. Le sFlt-1 et le PlGF ont été mesurés lors de la présentation des patientes à l'aide des kits de dosage Elecsys® de Cobas commercialisés par Roche Diagnostics®. L'incidence des complications survenues dans les deux semaines qui suivaient l'inclusion était de 43,5 % ($n = 268/616$). Le critère de jugement principal de l'étude était composite et comprenait l'association d'une HTA avec une cytolysé hépatique et/ou une thrombopénie, une CIVD, un HRP, un œdème aigu du poumon, une éclampsie, une insuffisance rénale aiguë, une MFIU, une indication d'extraction fœtale, un décès maternel ou un décès néonatal.

Cette étude qui a été étalée du juillet 2009 à octobre 2010 a montré que le ratio sFlt1/PlGF plasmatique ≥ 85 lors de la présentation était associé à des résultats défavorables et à un accouchement imminent dans les 2 semaines suivant la présentation (la médiane du ratio est de 47 [15,5—112,2] versus 10,8 [4,1—28,6], $p < 0,0001$). Les résultats étaient plus frappants chez les patientes avant 34 SA ($n = 167$) ; 226,6 [50,4—547,3] versus 4,5 [2—13,5], $p < 0,0001$). En plus, l'addition du ratio sFlt1 / PlGF à l'hypertension et à la protéinurie a significativement amélioré la prédiction des effets indésirables ultérieurs (aire sous la courbe, 0,93 pour l'hypertension, la protéinurie et sFlt1 / PlGF versus 0,84 pour l'hypertension et la protéinurie seule). Une extraction fœtale a eu lieu dans les 2 semaines suivant l'hospitalisation dans 86,0% des femmes avec un rapport sFlt-1/PlGF ≥ 85 comparé à 15,8% chez les femmes avec un rapport sFlt-1/PlGF < 85 .

Chez les femmes suspectées d'une PE avant 34 SA, le ratio sFlt1 / PlGF permettrait de prédire les effets indésirables se produisant dans les 2 semaines prochaines. Le ratio sFlt-1 / PlGF était inversement corrélé avec la durée restante de la grossesse (**Figure 21**).

La précision de ce test est nettement meilleure et peut être utile pour le triage de femmes soumises à une évaluation initiale en cas de suspicion de PE, notamment chez les femmes présentant des pressions sanguines relativement normales ou sans protéinurie.



Patientes à risque (n)						
sFlt-1/PlGF < 85	118	89	66	53	41	32
sFlt-1/PlGF > 85	35	8	4	3	2	0

Figure 21 : Ratio sFlt-1/PlGF : Probabilité de ne pas accoucher en fonction de la durée restante de grossesse d'après Rana et al. (2012) [240]

D'après : Schiettecatte et al. (2010), Verlohren et al. (2012), Villa et al. (2013), Liu et al. (2015), Zeisler et al. (2016) et Andersen et al. (2016), le rapport sFlt-1/PlGF est capable de diagnostiquer et même de prédire le développement d'une PE précoce, cependant, la précision diagnostique de ce test pour la PE tardive reste faible ([241],[242],[210],[243],[244]).

Dans le but d'évaluer l'impact économique de l'introduction du ratio sFlt-1/PlGF comme test dans la pratique clinique (Royaume-Uni), Vatish et al. (2016) [245] ont procédé par un modèle économique qui a estimé les coûts associés au diagnostic et à la prise en charge de la PE chez les femmes enceintes entre 24 + 0 et 36 + 6j SG. L'étude a conclu que l'introduction de ce test s'est révélée être une économie de coûts en réduisant **l'hospitalisation inutile** des femmes à faible risque de développer une pré-éclampsie. En outre, le test permet d'identifier et de gérer de façon appropriée les femmes à haut risque de PE. La même conclusion a été retrouvée récemment par Frusca et al. en 2017 [246].

Vingt études portant sur 28 groupes de populations ont été incluses dans la méta-analyse de Yuxiu Liu et al. (2015) [247] dans le but d'évaluer la précision du ratio sFlt-1/PlGF pour prédire la PE. La sensibilité globale et la spécificité du ratio étaient de 0,78 (IC 95% 0,67-0,86) et 0,84 (IC 95% 0,77-0,89), respectivement.

L'intérêt du dépistage précoce de la pré-éclampsie est la possibilité d'instaurer un **traitement par aspirine à faible dose** (150-160 mg) avant 16 SA et/ou de mettre en place un **suivi rapproché en ambulatoire** et le diagnostic précoce de la PE permettrait la **prise des décisions thérapeutiques** adaptées à la gravité pathologique de chaque patiente. L'objectif d'une stratégie prédictive de la PE est **d'anticiper la prise en charge des patientes** avec suspicion de PE, dès les premiers signes (céphalées, troubles visuels, œdèmes, douleurs abdominales...) et d'orienter ces patientes vers le **bon circuit de soins**.

« Roche » et « Eurofins Biomnis » ont lancé le test automatisé de la PE. Le test d'Eurofins Biomnis (TPREE) est un test prédictif qui concerne les patientes entre 20 et 37 SA à risque de PE avec au moins un signe d'appel. Un ratio faible de sFlt-1/PlGF (< 38) permet de prédire l'absence de PE (et complications) à 1 semaine (VPN à 99,1 %). Ce ratio oriente le clinicien sur l'évolution possible vers une pré-éclampsie (Figure 22).

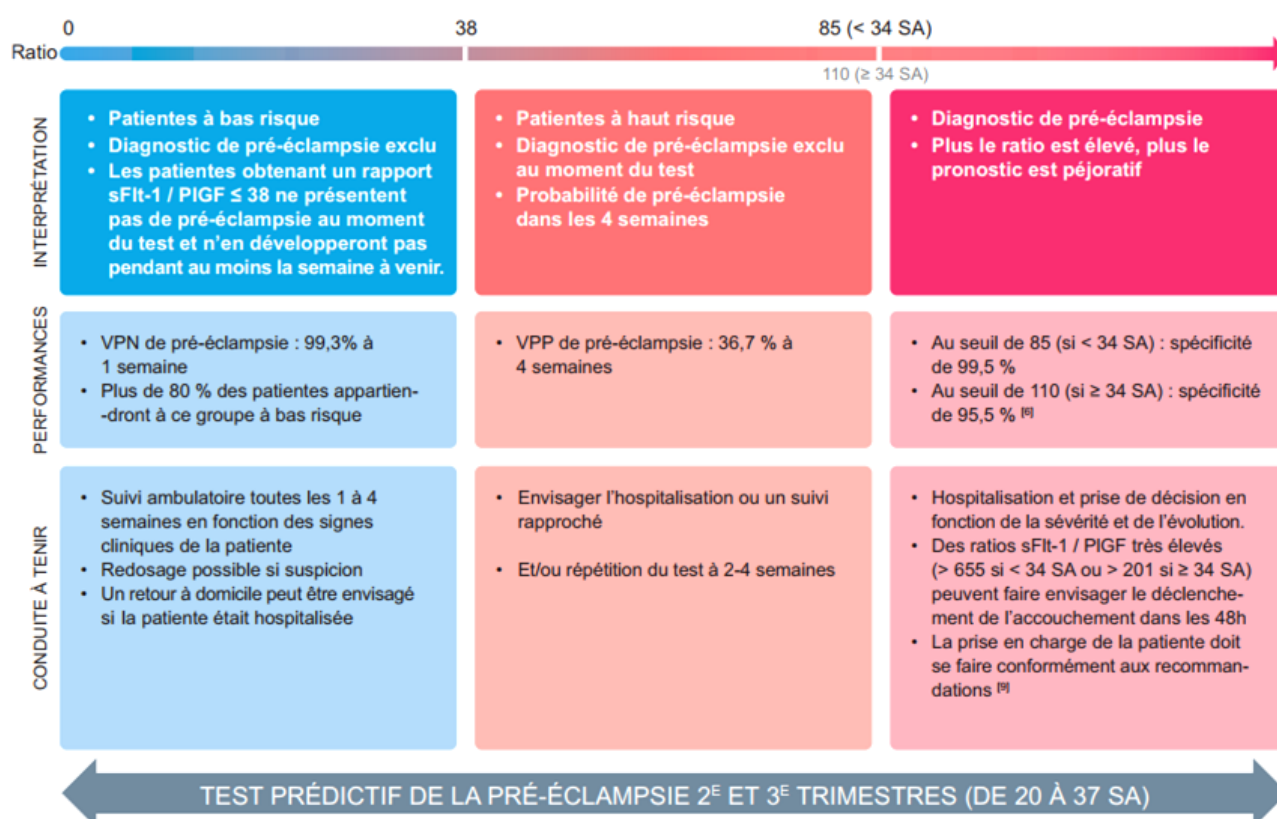


Figure 22 : Test prédictif de la PE en 2ème et 3ème trimestre de grossesse (de 20 À 37 SA) selon Eurofins Biomnis

Le test de PE Elecsys (Roche) mesure la quantité du sFlt-1 et du PlGF dans le sang maternel en association dans le diagnostic de la PE avec d'autres informations cliniques et diagnostiques pendant le 2^{ème} et 3^{ème} trimestre de grossesse. (**Figure 23**).

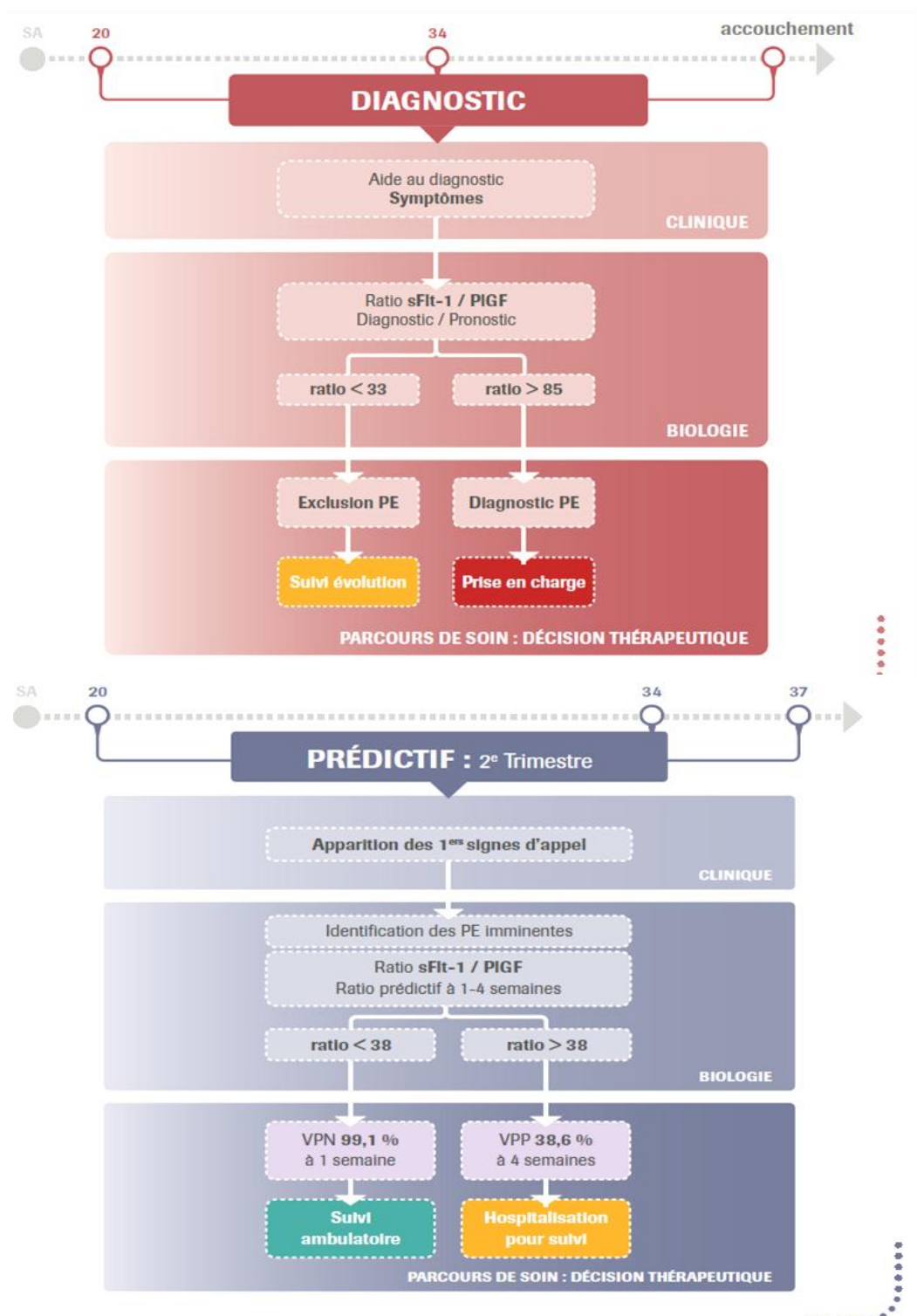


Figure 23 : Stratégie de l'utilisation du rapport sFlt-1/PlGF dans la prédiction et le diagnostic de la PE selon Roche Diagnostics [307]

En conclusion, de nombreux résultats expérimentaux et cliniques suggèrent qu'un déséquilibre de la balance sFlt-1/PlGF est impliqué dans la physiopathologie de la pré-éclampsie. Au cours du premier trimestre de la grossesse, le test de PlGF constitue actuellement un complément innovant qui permettrait l'identification des patientes à haut risque de développer une PE, avant l'apparition des symptômes cliniques contrairement au sFlt-1 qui n'a aucune valeur prédictive. Il a été démontré que le ratio sFlt-1/PlGF est un meilleur modèle prédictif de PE que lorsque ces deux biomarqueurs sont dosés séparément en population à bas risque. De plus, ce ratio permet de diagnostiquer la PE précoce avec une précision beaucoup plus importante que dans le cas d'une PE tardive. Le ratio sFlt-1/PlGF présente un intérêt potentiel comme biomarqueur pronostic de PE et pourrait permettre de prévenir diverses complications liées à la PE, d'établir une stratification du risque et d'améliorer le suivi évolutif de la PE. Au second trimestre de la grossesse, le ratio sFlt-1/PlGF serait prédictif des complications maternelles chez les femmes se présentant avec des symptômes de PE et permettrait d'anticiper le traitement thérapeutique. Son utilisation en pratique clinique pourrait réduire la morbidité et la mortalité fœtales et maternelles, et éviter des hospitalisations inutiles.

2. Le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire A (VEGF) :

a. Variations du VEGF au cours de la pré-éclampsie :

Chez les femmes pré-éclamptiques, des taux anormalement élevés de VEGF ont été décrits dans le plasma et le sérum ([248],[249]) , le liquide amniotique [250] ,le sérum du cordon ombilical [251] et l'urine [252] en utilisant le dosage radio-immunologique (RIA) ou le dosage immuno- enzymatique compétitif. Cependant, certaines études montrent une diminution des taux de VEGF ([253],[254]), cette divergence n'a jamais été qu'une hypothèse ([106],[255]), et est contredite par des études démontrant l'activité biologique du VEGF dans le plasma des patientes pré-éclamptiques ([256],[257],[258]).

b. Apport du VEGF pour la pré-éclampsie :

Kurtoglu et al. (2015) [259] ont élaboré une étude pour évaluer le taux VEGF dans la prédiction de la pré-éclampsie et son niveau de sévérité. Ils ont dosé le VEGF au niveau sérique et placentaire chez 25 femmes enceintes (15 PE sévères, 10 PE légères) et 15 témoins. Les taux retrouvés de VEGF étaient significativement plus élevés chez les patientes pré-éclamptiques par rapport aux témoins. La sensibilité du test était de 64% et la spécificité était de 100%. Les taux du PlGF étaient plus faibles chez les femmes atteintes de PE que chez les témoins soit dans le sérum ou bien dans le placenta (Tableau XIX).

Tableau XIX : Taux du VEGF et PlGF dans le sérum et le placenta chez le groupe témoin et pré-éclamptique d'après E. Kurtoglu et al. en 2015

Variables	Cases	Controls	<i>p</i> value†
Serum			
VEGF	771.0 (289.9–1176.3)	436.6 (280.5–550.6)	<0.001
PGF	16.6 (2.6–40.3)	20.5 (11.6–27.1)	0.053
Placenta			
VEGF	0.17 (0.002–0.42)	0.15 (0.06–0.31)	0.332
PGF	0.05 (0.02–0.07)	0.07 (0.01–0.11)	0.002

†Mann–Whitney *U*-test.

Mann–Whitney U test: Test de Wilcoxon-Mann-Whitney (test statistique non paramétrique)

L'étude a retrouvé également qu'il y avait une augmentation significative du VEGF au niveau sérique chez les cas graves de PE comparativement aux patientes avec une PE légère et aux témoins. L'équipe de recherche a conclu que le VEGF peut être utile comme un marqueur prédictif de la PE et de sa sévérité mais des recherches supplémentaires sont nécessaires pour le prouver.

3. L'endogline soluble (sEng) :

a. Variations du sEng au cours de la pré-éclampsie :

Depuis l'identification de l'endogline soluble en 2006 par Venkatesha et al. [208], plusieurs études cliniques ont rapporté que ses niveaux sériques maternels sont augmentés à la fois avant et au début des manifestations cliniques de la PE. Ces changements ont été décrits à partir du premier trimestre (Baumann MU et al. (2008) [260], Foidart JM et al. (2010) [261]) (**Figure 24 et 25**) et les niveaux reviennent à la normale après l'accouchement (Yinon et al. (2010) [262], NooriM et al. (2010) [263]). Ceci a conduit à un enthousiasme pour le sEng, seul ou en combinaison avec le sFlt1 et le PlGF ou d'autres tests, comme prédicteur de la PE.

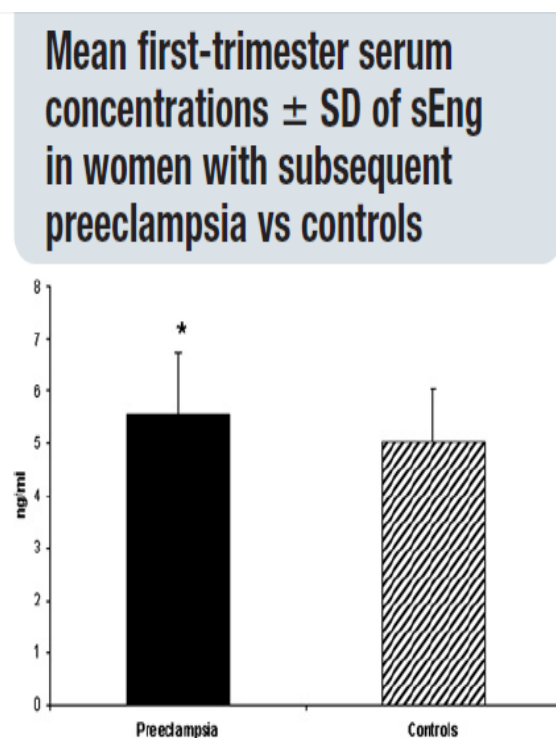


Figure 24 : Taux du sEng sérique en ng/ml chez les femmes avec PE et les témoins avec une grossesse normale d'après Baumann et al.(2008) [260]

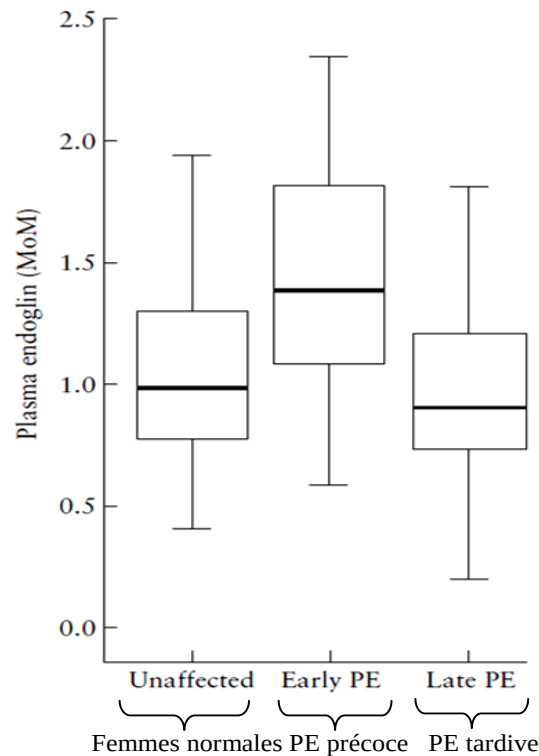


Figure 25 : Taux du sEng sérique en MoM chez les femmes avec PE précoce et tardive et chez les témoins avec une grossesse normale d'après Foidart JM et al.(2010) [261]

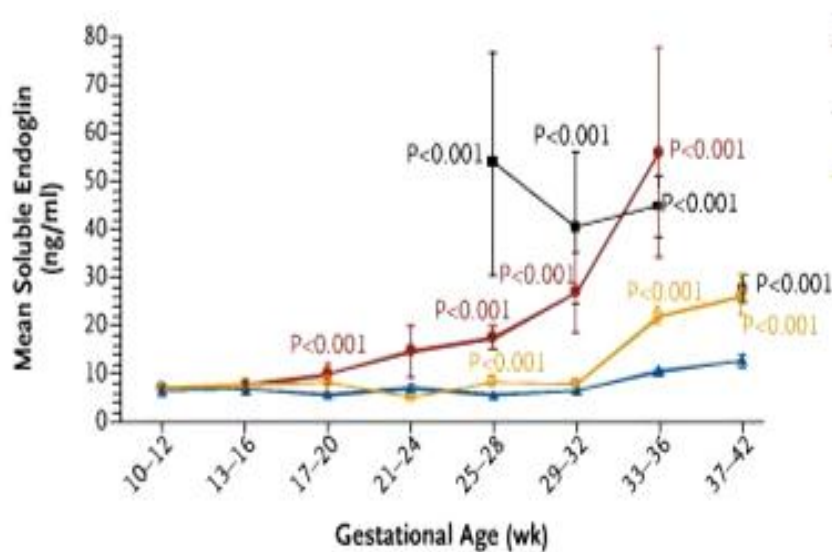
b. Apport du sEng pour la pré-éclampsie :

La plupart des études élaborées sont transversales et se sont concentrées sur des fenêtres spécifiques de l'âge gestationnel ; entre 11-13, 20-24 et 30-33 semaines de gestation (Baumann MU et al. (2008) [260], Foidart JM et al. (2010) [261], Savvidou MD et al. (2008) [264] et Lai J et al. (2013) [265]) et peu sont longitudinales chez les femmes qui continuent à développer la PE ; Rana S et al. (2007) [266], Romero R et al. (2008) [267] et Myatt L et al. (2013) [268].

Levine et al.(2006) [269] ont étudié les niveaux de sEng dans une large série de patientes, il s'agit d'une étude de cas-témoins nichée chez des femmes nullipares saines, qui comprenait 72 patientes avec une PE précoce (< 37 SG) et 480 femmes sont sélectionnées au hasard comprenant ; 120 femmes ayant une PE à terme (à > 37 SG), 120 femmes avec une hypertension gestationnelle, 120 femmes sont normotendues chez qui les fœtus avaient un petit poids pour l'âge gestationnel (PAG) et 120 contrôles (femmes avec grossesses normales).

L'étude a rapporté qu'une augmentation marquée a été observée dans les niveaux circulants d'endogline soluble commençant 2 à 3 mois avant le début de la PE.

Après le début clinique de la maladie, le niveau sérique moyen de sEng chez les femmes ayant une PE précoce était de 46,4 ng/ml, contre 9,8 ng/ml chez le groupe témoin ($P < 0,001$). Le taux sérique moyen chez les femmes ayant une pré-éclampsie à terme était de 31,0 ng/ml, contre 13,3 ng/ml chez les témoins ($P < 0,001$). Entre 17 et 20 SG, les taux de sEng étaient significativement plus élevés chez les femmes qui développaient une PE précoce plus tard comparativement aux témoins (10,2 ng/ml contre 5,8 ng/ml, $P < 0,001$). Chez les femmes avec une PE à terme, les taux de sEng étaient plus élevés entre 25 et 28 SG (8,5 ng/ml contre 5,9 ng/ml, $P < 0,001$) (**Figure 26**).



En bleu : Femmes témoins avec grossesse normale
 En rouge : Patientes qui ont développé ultérieurement une PE précoce
 En noir : Patientes avec une PE précoce
 En orange : Patientes qui ont développé ultérieurement une PE tardive

Figure 26 : Variations de sEng en fonction de l'âge gestationnel chez la population étudiée d'après Levine et al. En 2006

Les niveaux accrus de sEng sont corrélés positivement aux taux de sFlt-1 (Venkatesha et al. en 2006) [208] et au ratio sFlt-1/PlGF, cette association permet d'annoncer l'apparition de la pré-éclampsie. Staff et al. en 2007 [270] ont conclu cette corrélation positive entre le sEng et le taux de sFlt-1 (**Figure 27**). De plus, ils ont retrouvé que le fœtus semble ne pas contribuer à l'élévation des concentrations de sEng circulantes chez les patientes pré-éclamptiques. Les dosages ont été effectués par la méthode immuno-enzymatique dans le sérum de la veine ombilicale, le liquide amniotique et le sérum maternel (**Figure 28**).

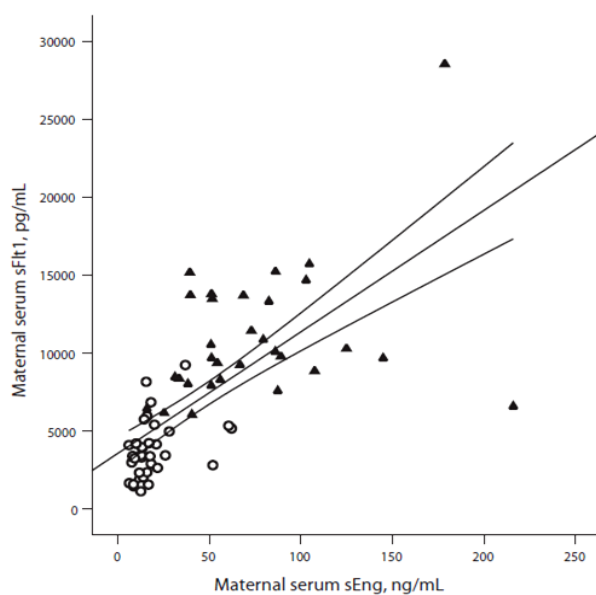


Figure 27 : Taux sériques maternels de sEng (ng/mL) en fonction des taux de sFlt-1(pg/mL) d'après Staff AC et al. en 2007.

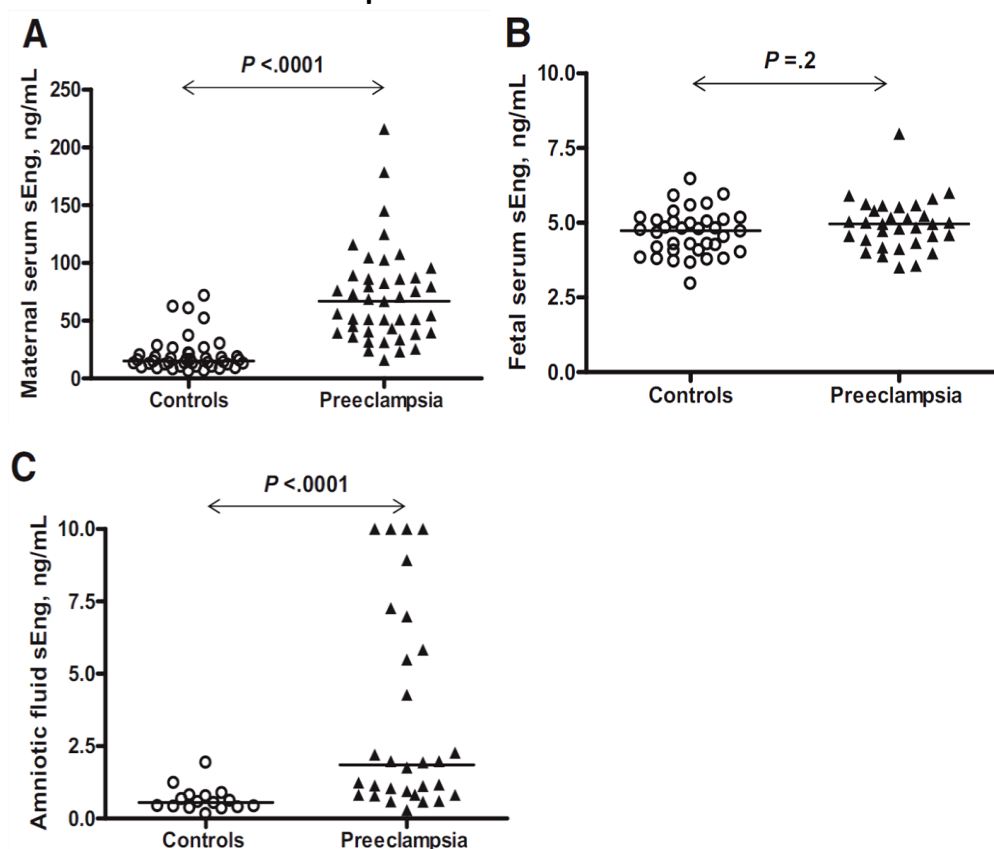


Figure 28 : Taux de sEng (ng/mL) dans le sérum maternel (A), le sérum fœtal (B) et le liquide amniotique (C) chez les patientes pré-éclampsiques et les témoins, d'après Staff AC et al. en 2007

Le sEng sérique a été dosé par Robinson et al.[271] pendant le deuxième trimestre de grossesse chez des femmes qui vont développer une PE et des femmes avec des grossesses normales. L'étude a retrouvé que le sEng sérique maternel est élevé chez les patientes destinées à développer une PE sévère.

Sharon E. et al.[272] ont proposé pour la première fois une étude (Entre mai 2004 et janvier 2006) qui rapporte l'endogline soluble comme prédicteur de la pré-éclampsie dans le cas des grossesses à haut risque. Les critères d'inclusion étaient ; une grossesse < 24 SG au moment de l'inscription et au moins un des facteurs de risque de PE suivants : diabète sucré pré-gestationnel, hypertension chronique, IRC, âge maternel ≤ 18 ans, obésité, lupus érythémateux systémique, syndrome des anti-phospholipides, grossesse multiple ou des antécédents de PE. Les auteurs ont rapporté que l'endogline soluble est augmenté proportionnellement avec la masse placentaire chez les femmes ayant des grossesses multiples. Cela n'est pas surprenant, puisque le sEng est produit par le placenta et suit un modèle gestationnel similaire au sFlt1. Cette observation confirme l'hypothèse qui relie la masse placentaire accrue aux protéines placentaires circulantes chez les femmes ayant des grossesses multiples. De plus, les taux sériques maternels de sEng sont augmentés avant l'apparition de la PE chez cette population à risque élevé.

Dans le but d'évaluer les rôles des facteurs pro-angiogéniques, anti-angiogéniques et la gravité de la pré-éclampsie tardive, Cim N et al. en 2016 [273] ont effectué une étude en dosant plusieurs biomarqueurs y compris le VEGF, le sEng et le sFlt1. L'étude a inclus un groupe de 40 patientes avec PE tardive ≥ 32 semaines de gestation et un groupe témoin de 40 femmes enceintes saines qui sont présentées à la clinique pour l'examen de routine de la grossesse. Le groupe témoin était en même âge et période de gestation avec celui des patientes avec PE. Les deux groupes ont été comparés en termes d'âge maternel, de parité, de semaine de gestation, de tension artérielle systolique/diastolique, de protéinurie de 24 heures, de globules blancs, d'hémoglobine (Hgb), du taux de plaquettes, de l'urée, de la créatinine, des tests de la fonction hépatique (ASAT, ALAT, LDH), des biomarqueurs sEng, sFlt1 et VEGF et enfin en terme du poids du nourrisson et du score d'APGAR à 1 et 5 min après l'accouchement. L'étude a conclu que les taux de sEng et du sFlt1 sont remarquablement élevés chez les patientes ayant une PE tardive et peuvent être utilisés comme marqueurs prédictifs dans le diagnostic de la PE; Cependant, **seul le sEng** peut être un outil utile dans la détermination de la gravité de la PE.

CHAPITRE II :
Protéine Plasmatique Placentaire de type A
(PAPP-A)

I. Structure et métabolisme, rôles physiologiques, indications du dosage et variations physiologiques

1. Structure et métabolisme :

La PAPP-A ou Pregnancy Associated plasma Proteine A (Protéine Plasmatique Placentaire de type A), a été décrite pour la première fois en 1974 par Lin et al.[274] dans le placenta humain. C'est une zinc métalloprotéinase monomérique avec un motif zinc putatif qui est le site actif de la famille des metzincin superfamille des métalloprotéases, motif similaire dans toute la famille (astacine, reprolysine, serralysines et matrixmétalloprotéases). La PAPP-A circule sous forme complexée : deux molécules de PAPP-A s'associent entre elles et à deux molécules de précurseur de la protéine basique majeure du polynucléaire éosinophile (pro-MBP) [275]. La PAPP-A est aussi une protéase d'IGFBP (Insulin-like growth factor-binding protein) responsable alors de son clivage, permettant d'augmenter la biodisponibilité de l'hormone peptidique IGF (Insulin-like growth factor) jouant un rôle fondamental dans la croissance fœtale en contrôlant la consommation du glucose et des acides aminés par le trophoblaste. Chez l'humain, le gène de la PAPP-A est situé sur le chromosome 9q33.1 [276].

Le site majeur de la synthèse de la PAPP-A est le placenta où l'ARNm a été localisé dans le syncytiotrophoblaste et les cellules déciduales [277]. 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. Elle est détectée dans le sang maternel à partir de la cinquième semaine de grossesse. La synthèse de la PAPP-A a été rapportée également au niveau des cellules vasculaires du muscle lisse, des fibroblastes, des ostéoblastes, des ovaires humains, des testicules ainsi que chez différentes espèces animales, où elle assure une fonction de régulation de l'IGF ([278],[279],[280],[281],[282],[283]). D'autres tissus peuvent produire de la PAPP-A comme le foie, le pancréas, la rate et la moelle osseuse.

2. Rôles physiologiques :

En plus de l'activité métalloprotéinase dans la folliculogénèse, la PAPP-A présente une activité protéolytique vis-à-vis de l'IGFBP-4 en présence des protéines liantes (IGFBP), son activité est inhibée par le pro-MBP [284].

Il a été montré que la PAPP-A clive par protéolyse l'IGFBP-4 (IGFBPase) en présence d'IGF. L'IGF et L'IGFBP-4 sont connus pour jouer un rôle clé dans le développement folliculaire ovarien, en particulier en régulant l'action de la FSH. Pendant la grossesse, la PAPP-A serait impliquée dans la diminution de la concentration en IGFBP-4 dans le sang maternel. Par ailleurs, Qin et al. ont montré que la PAPP-A avait un effet anabolisant in vivo sur les ostéoblastes. De plus, elle augmente la croissance des ostéoblastes in vitro [285]. L'inactivation du gène PAPP-A entraînerait un sévère retard de croissance, ce pouvoir anabolisant jouerait un rôle dans la régulation de la croissance et du développement de nombreux tissus. Après une blessure, l'implication de la PAPP-A dans les phases de cicatrisation de la peau est effective grâce à son intégration dans un système intégrant l'IGF. Par ailleurs, lors de réactions inflammatoires, les cytokines stimulent l'expression de la PAPP-A par l'intermédiaire de cellules cibles et du clivage de l'IGFBP-4, ce qui augmente la biodisponibilité de l'IGF durant la phase de réparation [275].

3. Indications du dosage :

- Dépistage prénatal de la trisomie 21 fœtale : Il a été montré dès 1992 qu'au premier trimestre de la grossesse, la concentration sérique de PAPP-A est diminuée chez les femmes avec un fœtus trisomique 21. Cette valeur anormalement abaissée, associée à d'autres marqueurs échographique (augmentation de la clarté nucale) et biochimique (augmentation l'hCG_{-libre}) permet de dépister les femmes à risque accru de trisomie 21.
- En cardiologie : Le dosage de la PAPP-A sérique permet la stratification du risque après un syndrome coronarien aigu (SCA) ou chez des patients à haut risque de maladie coronaire

4. Variations physiologiques :

En dehors de la grossesse, les concentrations de PAPP-A sont très faibles, en dessous des seuils de détection et majoritairement constituées du complexe (PAPP-A—pro-MBP) [286]. Chez la femme enceinte la PAPP-A circule sous la même forme complexée. Elle est détectable à partir de six semaines d'aménorrhée (SA), la concentration varie selon les techniques et en fonction de l'âge gestationnel (100 000 mUI/L maximum en fin de grossesse) et diminue après l'accouchement.

II. Dosage de la PAPP-A :

1. Phase pré-analytique :

- **Prélèvement sanguin** : Le dosage doit être effectué sur du sérum en raison du complexe possible de l'EDTA avec le zinc et le calcium. L'héparine peut se lier à la PAPP-A, mais l'utilisation d'anticorps (Ac) monoclonaux a minimisé cette réaction croisée.
- **Stabilité** : La PAPP-A est une molécule stable 18 jours à +4 °C et peut être conservée sur différentes matrices selon l'étude détaillée de Qin en 2002. Neuf cycles de congélation-décongélation sont possibles [275].

2. Phase analytique : techniques et méthodes

- **Les radio-immunosdosages** : les premiers à avoir été développés utilisaient une PAPP-A purifiée et marquée, de demi-vie courte et de spécificité moyenne avec un 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 :
 - Des techniques manuelles Elisa ont permis de tester différents Ac polyclonaux puis monoclonaux contre différents sites de la protéine [287].
 - Des 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 [288]. Ceux-ci sont étalonnés par rapport à la préparation internationale de référence 78/610 du World Health's Organisation International, mais il n'existe pas de standardisation et la réactivité des différents Ac est différente selon les appareils. Les contrôles interlaboratoires (Neqas, Probioqual) montrent bien ces biais intertechniques. 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 Siemens® et 4 mUI/L pour Elecsys Roche®.
 - La technique DRG Co. (Germany), technique Elisa utilisant un Ac polyclonal anti-PAPP-A, présente un seuil de détection de 0,04 mUI/L ;
 - La technique DSLWebster Tx, qui a été la plus utilisée dans les études publiées, a un seuil de détection 0,06 mUI/L.

- **L'immuno-histochimie** : Ces techniques utilisent des Ac polyclonaux ou monoclonaux dirigés contre la PAPP-A. La détection se fait, soit par contre-coloration (hématoxyline), soit par immunofluorescence. Elles permettent la localisation de la PAPP-A dans divers tissus biologiques (tissus ovariens, peau, ostéoblastes. . .) [275].

3. Phase post-analytique :

Valeurs de référence : Chez la femme enceinte la concentration varie selon les techniques et en fonction de l'âge gestationnel (100 000 mUI/l maximum en fin de grossesse) et diminue après l'accouchement.

III. Apport de la PAPP-A pour la pré-éclampsie :

1. Variations de la PAPP-A au cours de la pré-éclampsie :

La PAPP-A est couramment utilisée pour le dépistage prénatal des trisomies 21, 13 et 18 en combinaison avec la clarté nucale et le β -hCG (Irwin JC et al. (1999)) [289]. Durant la grossesse normale, la concentration sérique maternelle de la PAPP-A augmente en fonction de l'âge gestationnel, une valeur basse de PAPP-A sérique au premier trimestre de la grossesse augmente significativement le risque de prématurité, de RCIU et de PE selon Canini et al. (2008) [290], Spencer et al. (2008) [291], Hourrier S. et al. (2010) [292] et Ranta JK et al. (2011) [293].

D'après Moslemi et al. (2012) [294], les taux sériques moyens de la PAPP-A étaient significativement plus faibles dans le premier et deuxième trimestre de grossesse chez les patientes pré-éclaptiques, comparativement au groupe témoin. Dans le cas d'une PE sévère, les taux de la PAPP-A sont significativement diminués comparativement à la PE légère (Tableau XX).

Tableau XX : Taux de la PAPP-A en premier et deuxième trimestre chez les patientes avec une PE sévère légère d'après Moslemi et al. (2012)

Taux de PAPP-A	Contrôles	PE légère	PE sévère	F factor	Valeur P
Premier trimestre	2.7 $\pm$ 1.4	1.7 $\pm$ 0.4	0.99 $\pm$ 0.4	38.0	< 0.001
Deuxième trimestre	113.2 $\pm$ 14.3	97.2 $\pm$ 16.8	90.0 $\pm$ 12.8	38.8	< 0.001

Les résultats de cette étude ont confirmé les résultats de plusieurs autres études selon lesquelles une concentration sérique faible de la PAPP-A chez la mère entre 11-13 SG est associée à un risque accru de développement ultérieur de PE (Ong et al., 2000 [295]; Smith et al., 2002 [296]; Yaron et al., 2002 [297]; Dugoff et al., 2004 [298] et Pilalis et al., 2007 [299]).

2. Apport de la PAPP-A pour la pré-éclampsie :

Les taux de la PAPP-A chez les patientes pré-éclamptiques en deuxième et troisième trimestres de la grossesse ne semblent pas avoir d'intérêt dans la prédiction précoce de la PE, car ils donnent des valeurs similaires aux valeurs observées lors des grossesses normales (**Bersinger et al.**, 2009 [300]). Les études se sont concentrées alors sur le **premier trimestre** de grossesse, la PAPP-A a été identifiée comme marqueur de dépistage de la PE avant 16 SA.

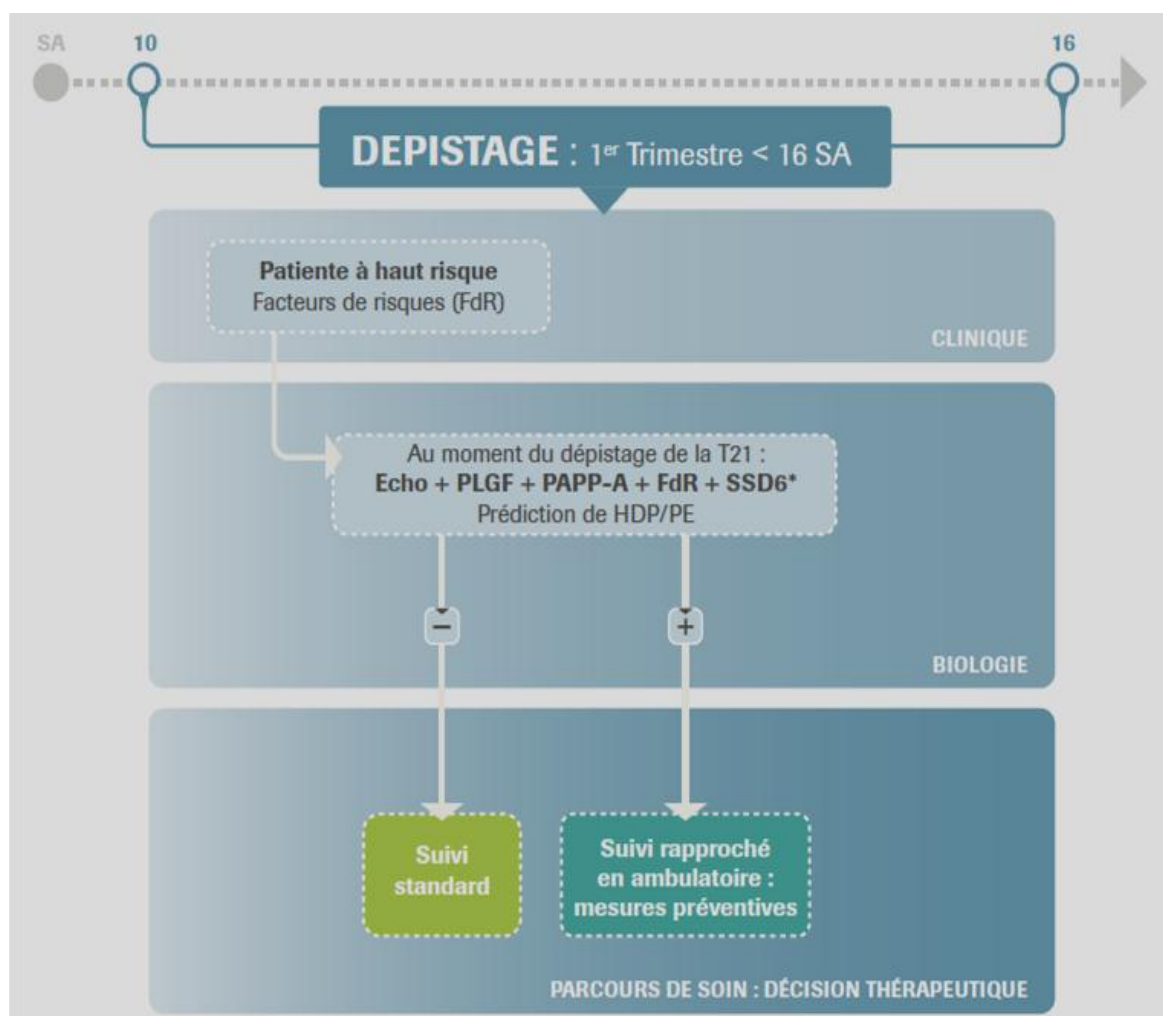
D'après **Leona C. et al.** [301] la PAPP-A pourrait constituer un outil diagnostique intéressant entre 11 SG (+0J) et 13 SG (+6J) en complément avec l'index de pulsatilité de l'artère utérine ou en combinaison avec les facteurs maternels.

Kaijomaa et al. (2016) [302] ont élaboré une étude rétrospective, ils ont inclus 961 femmes au premier trimestre de grossesse. Cette étude finlandaise a retrouvé une augmentation significative des risques d'aneuploïdies et d'avortement spontané chez les patientes qui ont présenté des niveaux diminués de PAPP-A. L'accouchement prématuré, la pré-éclampsie et les fœtus de petits poids pour l'âge gestationnel ont été également observés plus fréquemment chez ces patientes à faible taux de PAPP-A (tous $P < 0.001$). Les auteurs recommandent que ces risques doivent être pris en compte lors de la planification du suivi chez les patientes présentant une faible prévalence de la PAPP-A. La faible concentration de PAPP-A a été considérée comme un indicateur de développement ultérieur de la PE dans le premier trimestre.

L'étude de **Ceylan N et al.** en 2014 [303] a trouvé une corrélation inversement proportionnelle entre les taux de la PAPP-A, la PE tardive ($p = 0,003$) et la PE précoce ($p = 0,02$). Il s'agit d'une étude prospective cas témoin qui a inclus 30 patientes pré-éclamptiques (PE précoce et tardive) et 90 femmes enceintes témoins. Toutefois, le dosage isolé de la PAPP-A manque de spécificité et sensibilité. Pour un taux de faux positif de 5 à 10%, la PAPP-A ne permet d'identifier que 10 à 20% des pré-éclampsies d'après Poon LC et al. (2009) [304] et 14,1% selon Spencer et al. (2005) [305]. Cependant, la combinaison de la PAPP-A sérique au premier trimestre avec l'index de pulsatilité de l'artère utérine entre la semaine 22 et 24 semaines de gestation participe à l'amélioration de l'efficacité du test pour la prédiction de la pré-éclampsie.

Le dosage de la PAPP-A est automatisé, commercialisé et offre de faibles variations intra- et inter- essais et des temps de réponse acceptables. Elle pourrait alors constituer un outil de diagnostic intéressant en premier trimestre de grossesse en complément avec l'index de pulsatilité de l'artère utérine ou en combinaison avec d'autres marqueurs. Ce test permet l'identification des patientes à risque de PE pour un suivi adapté et précoce.

Selon Roche Diagnostics, la stratégie de l'utilisation de la PAPP-A dans le dépistage de la PE est indiquée dans la **figure 29**.



* SSD6 : Logiciel de calcul de risque pour la T21 et la PE. (SSD6 = Screening du Syndrome de Down; version 6, Ref 05126193, logiciel SsdwLab).

Figure 29 : Stratégie de l'utilisation de la PAPP-A dans le dépistage de la PE selon Roche Diagnostics [306]

CHAPITRE III :
Protéine Placentaire 13 (PP-13)

I. Structure et métabolisme, rôles et variations physiologiques

1. Structure et métabolisme :

La protéine placentaire 13 (PP-13) a été isolée en 1983 pour la première fois du placenta par Bohn et al.[307]. C'est un homodimère de 32 kD avec une grande affinité pour des sucres de la matrice extracellulaire, comme le N-acetyl glucosamine, largement exprimé au niveau du placenta [308]. Elle a été caractérisée comme un membre dans la famille des galectines, dont les membres sont des acteurs essentiels dans l'implantation du placenta et le remodelage des artères maternelles [309]. La PP-13 est principalement localisée sur les membranes des syncytiotrophoblastes et elle est produite par le placenta, le foie et la rate du fœtus ([310],[311]).

2. Rôles physiologiques :

La PP-13 a un rôle important dans l'implantation du blastocyste et la transformation des artères spiralées et est impliquée dans la sécrétion de prostaglandines nécessaires au contrôle de la tension artérielle dans les artères spiralées ([312],[313]). De plus, elle a une activité lysophospholipase et lectine-like (agglutination des érythrocytes).

3. Variations physiologiques :

La concentration sérique de la PP-13 augmente graduellement avec l'avancée d'une grossesse normale. Le taux moyen de la PP-13 passe de 150 pg /mL (entre 6 à 10 SG) à 170 pg / mL à (11-14 SG), atteignant 300 pg / mL au troisième trimestre de grossesse (34-38 SG) [313].

II. Dosage de la PP-13

1. Phase pré-analytique :

- Prélèvements : Sang du cordon, échantillons extrait de tissus placentaires, sérum, plasma
- Préparation et conservation :
 - **Sérum:** utiliser un tube de séparation de sérum (SST) et laisser les échantillons pendant 10 heures à la température ambiante ou une nuit à 4 °C avant centrifugation pendant 15 minutes à 1000 tr/min. La conservation est à -20 °C ou à -80 °C.
 - **Plasma:** Recueillir le plasma en utilisant comme anticoagulant l'EDTA ou l'héparine. Centrifuger pendant 15 minutes à 1000 tr/min à 2-8 °C dans les 30 minutes suivant le prélèvement. Dosage immédiatement ou aliquotage des échantillons et conservation à -20 °C ou -80 °C. Les cycles répétés de congélation-décongélation doivent être évités.

2. Phase analytique : Le dosage est effectué par la technique ELISA (technique immunoenzymatique) utilisant une paire d'anticorps monoclonaux spécifiques.

PP-13 ELISA KIT : le Placental Protein 13 ELISA (PP13 Kit) est un Kit commercialisé par l'entreprise CRYOPEP, il s'agit d'un test de diagnostic in vitro pour le dosage de la protéine PP13 chez la femme enceinte afin d'estimer le risque de développer une pré-éclampsie. En fonction du résultat mesuré, le risque est calculé par une méthode standardisée basée sur une régression logistique qui tient compte du taux de PP13 sérique, de l'historique de la patiente, du poids, de l'âge, de la méthode de conception, de la pression artérielle et des maladies en cours. C'est un produit partenaire du projet européen ASPRE (Figure 30).



Figure 30 : PLACENTAL PROTEIN 13 ELISA KIT [314]

III. Apport de la PP-13 pour la pré-éclampsie

1. Variations de la PP-13 au cours de la pré-éclampsie :

La concentration sérique de la PP-13 augmente pendant la grossesse normale en parallèle du développement du placenta. Chez les patientes qui développent une PE, la concentration sérique au premier trimestre est plus faible, en particulier en cas de PE précoce, tandis qu'au deuxième trimestre elle est plus élevée comparativement aux concentrations chez les femmes dont la grossesse est sans complication. D'après **Berthold et al. (2013)** [315], les niveaux sériques de la PP-13 chez les femmes avec une grossesse normale et chez les patientes qui développent une PE tardive sont représentés dans la figure suivante :

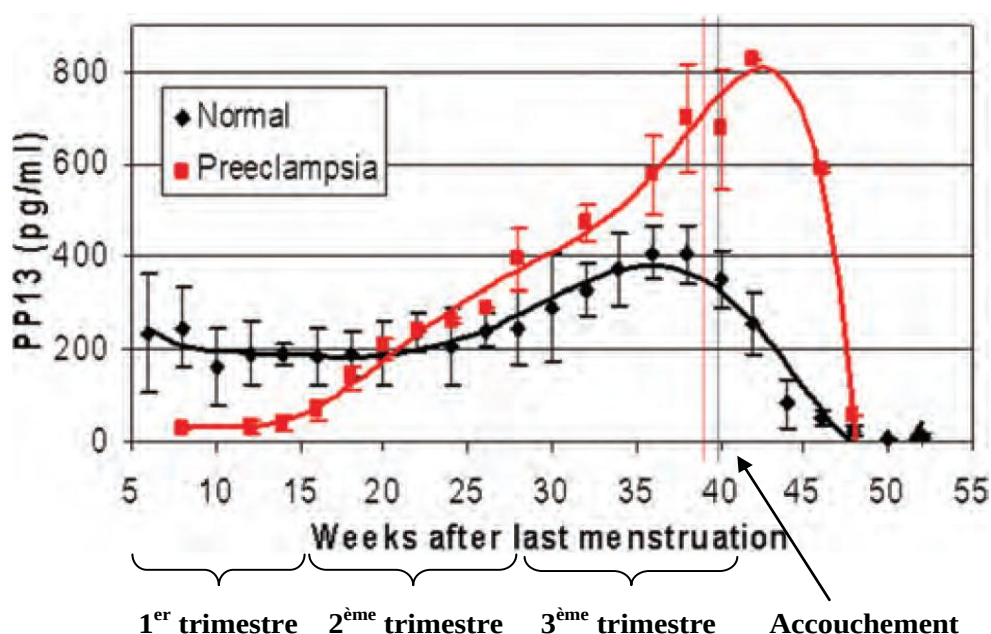


Figure 31 : Niveaux de PP-13 sérique chez les femmes avec une grossesse normale et chez les patientes qui développent une PE tardive à terme d'après Berthold et al. 2013

Chez les patientes qui développent une pré-éclampsie, une diminution des concentrations de la PP-13 en premier trimestre de grossesse a été observée selon plusieurs études et en particulier en cas de PE précoce. Ils s'agit de l'étude de **Nicolaidis et al.(2006)** [316], **Spencer et al.(2007)** [317], **Chafetz et al.(2007)** [318], **Gonen et al.(2008)** [319], **Huppertz et al.(2008)** [320], **Romero et al.(2008)** [321], **Khalil et al.(2009)**[322] et **Akolekar et al.(2009)** [323]. Cependant, Certaines études n'ont pas retrouvé une telle association, c'est le cas de **Stamatopoulou et al. (2011)** [324] et **Deurloo et al. en 2013** [325]).

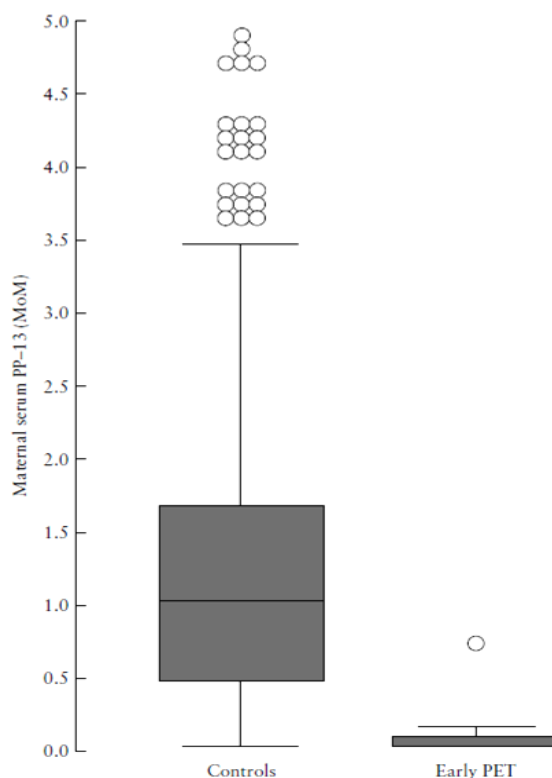
2. Apport de la PP-13 pour la pré-éclampsie :

Selon Seravalli et al. (2016) [326], les niveaux de la PP-13 en premier trimestre ne sont pas susceptibles d'identifier de façon indépendante un risque accru de PE chez une population à faible risque du dysfonctionnement placentaire, car ces niveaux sont significativement corrélés avec l'IMC (indice de masse corporel) et le tabagisme. Chez les patientes dont la grossesse est non compliquée, une corrélation de la PP-13 a été observée avec l'âge gestationnel, l'IMC, l'âge maternel, l'ethnie, la parité et le tabagisme (**Romero** et al., 2008 [321], **Gonen** et al., 2008 [319] et **Khalil** et al., 2009 [322]). Cependant, l'étude de **Nicolaides** [316] et al. a montré que la PP-13 n'était pas significativement associée à la parité, l'âge ou le poids maternel. De même, Chafetz et al. ont conclu qu'il n'existe pas de corrélation entre les taux de PP-13 et l'âge maternel, l'ethnie, la tension artérielle ou l'IMC maternel chez les témoins. Ces résultats de la littérature suggèrent qu'il y a une hétérogénéité en ce qui concerne l'ajustement des valeurs de la PP-13 en multiples de la médiane (MoM).

En l'absence d'une étude de cohorte multi-marqueurs, il est difficile de déterminer la raison de la corrélation inverse entre la PP-13 et l'IMC. Une explication possible est de considérer le placenta comme la source unique de la PP-13, l'IMC ayant un effet de dilution. Cependant, d'autres mécanismes sont possibles [327]. Une clarification du mécanisme sous-jacent est importante pour déterminer si l'ajustement de l'IMC est approprié.

Pour renforcer la performance de la PP-13 en premier trimestre, **Nicolaides** et al. [316] ont suggérée et encouragé sa combinaison avec les données du DAU. D'un autre côté, **Odibo** et al. [328] ont proposé des combinaisons de deux ou plusieurs marqueurs (PP-13, PAPP-A et les données du DAU), mais ces associations n'ont pas donné une amélioration de la détection précoce. Ceci reflète probablement que certains des paramètres étudiés sont impliqués dans la même voie de modification déciduale au début de la grossesse. Cependant, il existe également des études qui ont montré une meilleure prédiction, à savoir la combinaison entre la PP-13 et la pression artérielle moyenne [329], la PP-13 et le PlGF [330] et la PP-13 avec les données du DAU [331].

De plus, même lorsqu'une association significative est retrouvée (premier trimestre), la précision prédictive varie, certaines études montrent des résultats prometteurs à savoir l'étude de Nicolaides et al. (2006) (**Figure 32** [316]), Chafetz et al. (2007) [318], Romero et al. (2008) (**Figure 33** [321]) et Spencer et al. (2007) [332]. Cependant, d'autres sont moins remarquables (Akolekar et al. (2009) [323], Odibo et al. (2011) [328], Karagiannis et al. (2011) [333] et Schneuer et al. (2012) [334]).



Les cercles montrent les valeurs aberrantes.

Figure 32 : PP-13 en MoM d'après Nicolaides et al. (2006) chez des patientes avec PE précoce et des témoins

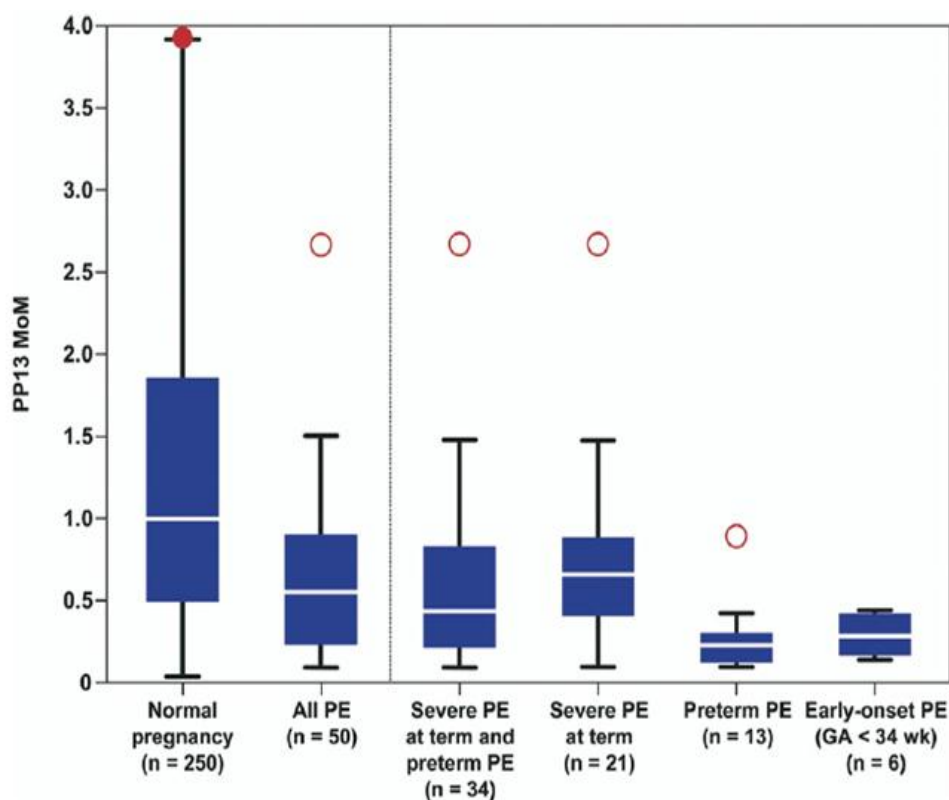


Figure 33 : PP-13 en MoM d'après Romero et al. (2008) chez des patientes avec PE et des témoins [321]

La PP-13 (MoM) a été ajustée à l'âge gestationnel et l'IMC. Les points rouges se réfèrent à des valeurs aberrantes dans la bonne position, et le point rouge rempli se réfère à un affleurement coupé en dehors de la portée de la figure.

Dans leur revue systématique et méta-analyse de 8 études, Schneuer et al. (2012) [334] ont déclaré un taux de sensibilité (test de PP-13) de 24% pour la PE tardive et 45% pour la PE précoce, à 5% de faux positifs. Dans une méta-analyse plus récente de 19 études, Huppertz et al. (2013) [335] ont montré que le taux de détection varie de 47% (tous les cas de PE) à 83% pour les PE précoces, à 10% de faux positifs (**Figure 34**).

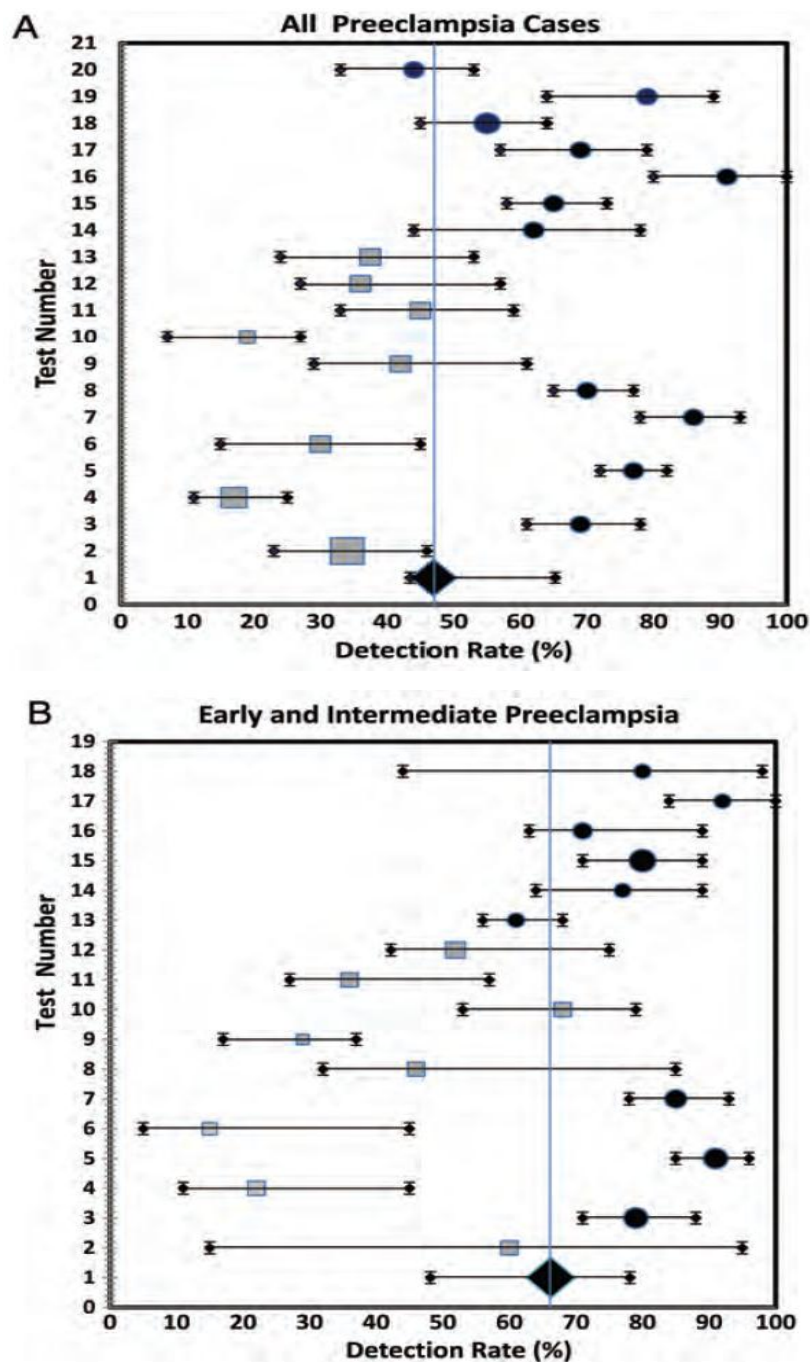


Figure 34 : Résultat de la méta-analyse de la PP-13 d'après Huppertz et al. (2013) [335]

- (A) Schéma de 18 études montrant le taux de détection pour un taux de faux positif (FPR en anglais) de 10% de tous les cas de PE dans le groupe témoin des cas nichés (NCC).
- (B) Schéma de 17 études montrant le taux de détection pour un FPR de 10% de PE intermédiaire (PE entre 34 et 37 SG) et précoce (PE avant 34 SG).

D'après les études élaborées par **Burger** et al. en 2004 [313], **Huppertz** et al.[320] et **Gonen** et al. en 2008 [319], (pendant le 2^{ème} trimestre de grossesse), la concentration sérique de la PP13 chez les patientes qui développent une PE est plus élevée comparativement aux concentrations des femmes dont la grossesse est sans complications. Ce même résultat a été retrouvé également pendant le deuxième et troisième trimestre de grossesse chez les autres populations à risque incluant en plus de la PE, le RCIU et l'accouchement prématuré (**Molvarec** et al. (2010), [223] [336]).

CHAPITRE IV :
 β -Hormone chorionique gonadotrope
(β -hCG)

I. Structure et métabolisme, rôles physiologiques, indications du dosage et variations physiologiques

1. Structure et métabolisme ([337],[338],[339]) :

L'hCG est un hétérodimère glycoprotéique de 37,9 kDa composé de 237 acides aminés. Il est formé de deux sous-unités α et β associées par une liaison non covalente. L'hCG présente une parenté structurale importante avec les trois hormones hypophysaires ; l'hormone lutéotrope (LH), l'hormone folliculotrope (FSH) et l'hormone thyroïdienne (TSH). La sous-unité α (15 kDa) est commune à toutes les hormones de cette famille, pour laquelle elle représente une spécificité d'espèce. Elle comporte 92 acides aminés et deux chaînes N-oligosaccharidiques. La sous-unité β (22 kDa) assure la spécificité d'action de l'hCG. Elle est responsable de l'activité hormonale et sa structure diffère de celles des autres hormones glycoprotéiques, mais ressemble beaucoup à celle de la LH.

L'hCG est la forme prédominante dans le sérum au cours d'une grossesse normale et biologiquement active. Les deux sous-unités α et β libre de l'hCG circulent librement dans le sérum de façon dissociée, elles ne sont pas actives car, la combinaison de ces deux sous-unités est nécessaire pour que le hCG (comme toutes les autres gonadotrophines : FSH, LH et TSH) soit active du point de vue hormonal. La bêta-hCG libre est une hormone issue du syncytiotrophoblaste, marqueur sérique du premier trimestre, décrit par Macri et al. en 1990 [340]. La sous-unité α est codée par un gène unique localisé sur le chromosome 6 (6q14-21). Les gènes hCG β , au nombre de six (β 7, 8, 5, 1, 2 et 3) sont situés en position 19q13-3 dans un groupe multigénique (52kb) adjacent au gène β 4 codant la sous-unité β de l'hormone LH.

L'hCG est synthétisée par les cellules syncytiotrophoblastiques et les cytotrophoblastes extravilleux au cours de la grossesse. En début de grossesse c'est le taux de la sous-unité β -hCG qui est prédominant alors qu'en fin de grossesse c'est la sous-unité α -hCG qui prédomine [341]. L'hCG est détectable dans le sang maternel périphérique dès le 9^{ème} jour qui suit l'ovulation si l'œuf fécondé s'implante au cours de ce cycle (ou 48 heures après l'implantation de la grossesse dans l'endomètre) et ensuite, elle reste dosable dans le sang maternel pendant toute la durée de la grossesse avant sa disparition totale de l'organisme maternel.

Le métabolisme de l'hCG a lieu essentiellement dans le foie et le rein. Après accouchement, la concentration sérique d'hCG (endogène) diminue en suivant une courbe de décroissance triphasique [342].

2. Rôles physiologiques :

L'hCG se lie à un récepteur spécifique capable de lier aussi la hLH. Ce récepteur, appelé récepteur CG/LH, est présent chez la femme sur les cellules de la granulosa et de la thèque interne dans l'ovaire. L'hCG permet de maintenir l'activité du corps jaune dès le 10^{ème} jour de grossesse en reliant la LH hypophysaire pendant les 8 premières semaines de grossesse. Une fois que le corps jaune cyclique est transformé en corps jaune gravidique sous l'effet de l'hCG, ce corps jaune va assurer, grâce à la fonction lutéotrophique (LH) de sa sous unité β hCG, la sécrétion des œstrogènes et de la progestérone nécessaires à l'évolution de la grossesse jusqu'à la 7e semaine d'aménorrhée ; ensuite c'est le placenta qui va assurer cette activité hormonale sécrétoire jusqu'à la fin de la grossesse encore sous l'influence de la stimulation par hCG, qui permet de produire des œstrogènes et la progestérone à partir de précurseurs androgéniques. Enfin, l'hCG en traversant le placenta, joue un rôle capital dans la différenciation sexuelle de l'embryon car la gonadotrophine hCG module la production des hormones stéroïdes par le testicule fœtal. L'hCG pourrait avoir une action relaxante au niveau du myomètre et des vaisseaux utérins et contribue au maintien de la grossesse [339],[343].

3. Indications du dosage :

- Diagnostic et surveillance de l'évolutivité précoce de la grossesse intra-utérine : L'hormone chorionique gonadotrophique est dépitstable dans le sang maternel périphérique dès le 9ème jour après la fécondation de l'œuf ; donc son dosage dans le sang maternel permet de faire le diagnostic de la grossesse même avant le retard de règles et avant l'apparition des signes échographiques de la gestation.
- Dépistage de la trisomie 21 fœtale au cours du premier trimestre de la grossesse. Dès 1990, Macri [344] et Spencer [345] mettent en évidence l'intérêt de l'hCG dans le dépistage du syndrome de Down. Dès 1987, Bogart et al. montre dans une étude rétrospective que la concentration sérique d'hCG au deuxième trimestre chez une patiente attendant un enfant atteint de trisomie 21 est, en moyenne, 2 fois plus élevée. Sa valeur augmente donc en cas de trisomie 21 ([346],[347]).

- Diagnostic des grossesses extra-utérines: Actuellement, concernant la grossesse ectopique extra-utérine, les taux de hCG jouent un rôle important dans le diagnostic, la décision thérapeutique et le suivi thérapeutique de la grossesse extra-utérine.
- Diagnostic des maladies trophoblastiques, mole hydatiforme et choriocarcinome. Le dosage de l'hCG plasmatique, tout au long de la maladie est considéré comme un marqueur essentiel pour le diagnostic, le pronostic, le choix thérapeutique et la suivie du traitement.
- Diagnostic et suivi de certaines tumeurs d'origine placentaire, ovarienne ou testiculaire.
- Diagnostic des avortements précoces.

4. Variations physiologiques :

L'hCG est présente naturellement dans le sang et l'urine des femmes enceintes, ses concentrations en hCG augmentent de façon exponentielle dès la fécondation jusqu'à 8–10 SA et chute rapidement entre la 14 -18 SA et se maintient, à une valeur basse et relativement constante, autour 5000 UI/L, jusqu'à la fin de la grossesse. L'hCG disparaît totalement de l'organisme de la femme dans les 5 jours qui suivent l'accouchement (**Figure 35**).

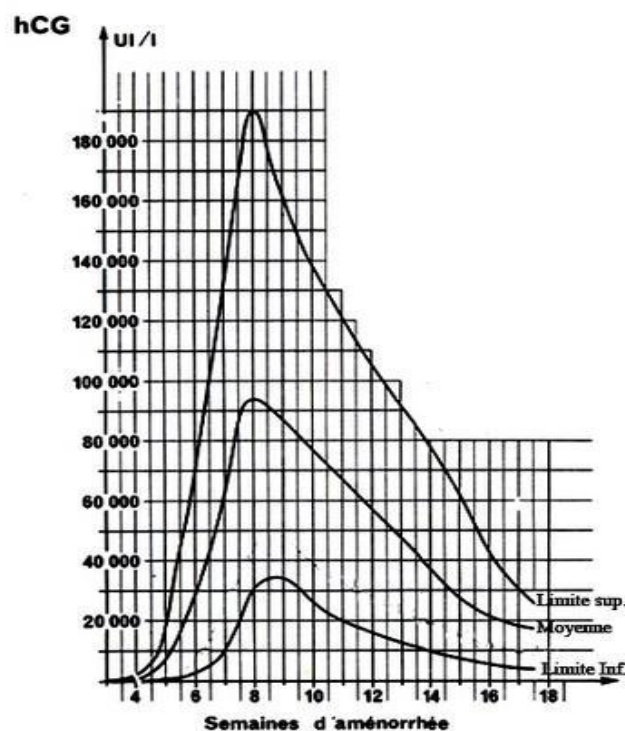


Figure 35 : Évolution du taux normal de l'hCG (UI/Litre) plasmatique pendant une grossesse normale [348]

II. Dosage de la β -hCG :

1. Phase pré-analytique :

- **Préparation de la patiente** : Il est inutile d'être à jeun avant le prélèvement. Demander la date des dernières règles ou autres circonstances.
- **Type de prélèvement** : Sérum recueilli sur tubes de prélèvement standard ou contenant un gel séparateur.
- **Prélèvement alternatif** : Plasma recueilli sur héparinate de lithium, de sodium, d'ammonium, EDT disodique/tripotassique, citrate de sodium et fluorure de sodium/oxalate de potassium
- **Volume minimum à prélever** : Tube de 4,5ml
- **Tube** : Blanc
- **Délai de conservation de l'échantillon au plateau technique** : 2 jours entre 2 et 8°C
- **Stabilité avant centrifugation** : 24h
- **Stabilité après centrifugation** :
 - 3 jours entre 2 et 8 °C,
 - 12 mois à -20 °C.
 - Ne congeler qu'une fois.
- **Transport** : De préférence centrifugé entre 15 et 25°C

2. Phase analytique :

- Technique : Electrochimiluminescence ECLIA - Cobas – Roche
- Technique : Technique Elisa-ELFA - MINIVIDAS-BIOMERIEUX - Villeneuve Saint Georges
- Principe technique : Méthode « sandwich ». Durée totale du cycle analytique: 18 minutes.
 - 1^{ère} incubation: 10 μ L sont mis en présence d'anticorps monoclonaux anti-hCG spécifiques biotinylés et d'anticorps monoclonaux anti-hCG spécifiques marqués au ruthénium. Il se forme un « sandwich ».
 - 2^{ième} incubation: les microparticules tapissées de streptavidine sont ajoutées dans la cuvette réactionnelle. Le complexe immunitaire est fixé à la phase solide par une liaison streptavidine-biotine.

- Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure, les microparticules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant. L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage de ProCell ou ProCell M. Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.
- Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration. Celle-ci est générée, pour l'analyseur utilisé, par une calibration en 2 points et une courbe de référence mémorisée dans le code-barres du réactif.

3. Phase post-analytique :

- Délai de rendu hors urgence : J+1
- Intervalles de référence biologique :
 - Femmes (non enceintes) : < 5,8 mUI/mL
 - Femmes ménopausées : < 8,3 mUI/mL
 - Hommes : < 2,6 mUI/mL

III. Apport de la β -hCG pour la pré-éclampsie :

1. Variations de la β -hCG au cours de la pré-éclampsie :

Des études sur des placentas ont montré un lien entre une augmentation d'hCG placentaire, un trouble de l'implantation placentaire et des signes d'inflammation placentaire chronique (**Liu et al.** en 1999 [349]). Ces données peuvent tout à fait être corrélées aux données histologiques des placentas des patientes souffrant de pré-éclampsie: les placentas présentent une implantation superficielle, une activité mitotique accrue avec prolifération cytotrophoblastique, et des lésions nécrotiques dans le syncytiotrophoblaste (**Liu et al.**, 1999 [349], **Redline et al.**, 1995 [350] et **Redmann** 1991 [351]). **Sorensen** et al. (1993) [352] ont suggéré que les changements placentaires qui résultent en une hypoperfusion étaient la cause de cette production augmentée de β -hCG. Ceci indique probablement une réaction sécrétoire du placenta des patientes souffrant de pré-éclampsie [353].

Les données concernant le lien entre la concentration sérique d'hCG et le développement d'une PE sont discordantes. Certaines études ne retrouvent pas d'association, notamment au premier et au début du deuxième trimestre pour f- β hCG comme **Smith et al.** (2002) [354], **Yaron et al.** (2002) [355] et **Dugoff et al.** en 2004 [356] et pour l'hCG ; **Sorensen et al.** (1993) [357], **Morssink et al.** (1997) [358], **Lee et al.** (2000) [359], **Aquilina et al.** (2000) [360] et **Barros et al.** en 2002 [361]. D'autres études ont retrouvé une association entre la pré-éclampsie et les concentrations élevées de hCG et β hCG au deuxième trimestre ; **Aquilina et al.** (2000) [360], **Ashour et al.** (1997) [362] et **Audibert et al.** (2005) [363]. Cette hétérogénéité des résultats s'explique par des différences d'âge gestationnel au moment du dépistage, d'ajustement des données (poids, ethnie, âge gestationnel) et de type du dosage réalisé (f- β hCG, β hCG, hCG) [64].

2. Apport de la β -hCG pour la pré-éclampsie :

Les résultats d'une étude réalisée tout récemment pour évaluer la prédiction de la PE par l'hormone β -hCG indiquent un taux sanguin deux fois plus élevé chez les femmes qui ont développé la PE comparativement aux femmes avec une grossesse normale [364].

CHAPITRE V :
ALPHA FOËTO-PROTÉINE
(AFP)

I. Structure et métabolisme, rôles physiologiques, indications du dosage et variations physiologiques

1. Structure et métabolisme :

L'alpha-foetoprotéine (AFP) est une glycoprotéine oncofoetale, découverte en 1956 par Bergstrand et Czar. Cette glycoprotéine appartient à la superfamille des albuminoïdes, qui comprend également l'albumine, la protéine Gc globuline et l'alpha albumine. La masse moléculaire de l'AFP est comprise entre 69 et 73 kDa, selon le contenu en résidus glucidiques de la protéine. Elle est présente en effet une grande hétérogénéité de glycosylation, comportant 4 à 5 % de chaînes glycanes. L'AFP est constituée d'une chaîne polypeptidique unique, comprenant 590 acides aminés et comportant 15 ponts disulfures. Ces ponts permettent le repliement de la chaîne peptidique et confèrent ainsi à la protéine une forme en U. Le gène codant pour l'AFP est situé sur le bras long du chromosome 4, dans la région 4q11-q22 [365].

L'AFP est synthétisée par les cellules du foie fœtal et le tractus gastro-intestinal fœtal. Elle est exprimée très tôt, atteint un pic de concentration vers 14 SA, puis diminue progressivement au cours de la grossesse et son expression s'éteint quelques jours après la naissance [366]. Aucune production physiologique n'est retrouvée chez l'adulte. L'AFP est excrétée dans le liquide amniotique avec une concentration environ 100 fois plus faible que dans le sang fœtal. Le fœtus l'élimine par ses urines dans le liquide amniotique, d'où elle passe dans le sang maternel.

2. Rôles physiologiques [365] :

L'AFP joue en effet un rôle important pendant la vie embryonnaire, où elle exerce différentes activités physiologiques, notamment celles de transporteur et de facteur de croissance cellulaire. De manière similaire à l'albumine, l'AFP peut lier et transporter une multitude de ligands, tels que les ions, la bilirubine, les acides gras polyinsaturés, les rétinoïdes, les stéroïdes, les flavonoïdes, les phyto-estrogènes, les pigments, les métaux lourds et divers médicaments. À côté de ces fonctions de transporteur, l'AFP possède de nombreuses autres activités biologiques : propriétés chimiotactiques, élimination des radicaux libres, activité estérase, adhérence des leucocytes, etc.

3. Indications du dosage :

- Cancérologie : marqueurs des carcinomes hépatocellulaires et des tumeurs germinales non séminomateuses.
- Gynéco-obstétrique: dépistage d'anomalies chromosomiques ou d'anomalies de fermeture du tube neural au cours du deuxième trimestre de la grossesse. L'AFP aide pour l'évaluation du risque de trisomie 21 (Syndrome de Down) en association avec d'autres paramètres. Pour le diagnostic d'aberrations chromosomiques, le recours à d'autres analyses est nécessaire.
- Pathologies hépatiques.

4. Variations physiologiques :

Pendant la vie fœtale, l'AFP est d'abord synthétisée par la vésicule vitelline, puis par le foie et, à un moindre degré, par la muqueuse gastro-intestinale. L'AFP est détectable dans la circulation fœtale dès 30 jours après la conception. Sa concentration sérique atteint 3 à 4 g/L vers la 13^e semaine de gestation. Au même moment, le taux sérique maternel est d'environ 200 µg/L car l'AFP traverse la barrière placentaire. Par la suite, les taux d'AFP décroissent jusqu'à l'accouchement. Toutefois, chez le nouveau-né, l'AFP sérique demeure détectable tout en diminuant pendant les six mois qui suivent la naissance (**Tableau XXI**).

Tableau XXI : Valeurs de références de l'AFP dans le sang du nouveau-né en fonction de l'âge (µg/L) [365]

Limite	Prématuré	Nouveau-né	2 semaines	1	2	3	4	5	6	7	8	Adulte
				mois								
Inférieure	95 000	13 000	500	20	20	10	10	10	0	0	0	0
Supérieure	175 000	85 000	60 000	10 000	600	200	150	75	30	20	15	12

Valeurs communiquées à titre indicatif. Se référer impérativement aux indications fournies par le fabricant du réactif ou établir les valeurs de référence propres au laboratoire.

La demi-vie de l'AFP est de quatre à six jours. Cela explique la forte diminution des taux sériques d'AFP après la naissance. De même, cette demi-vie courte doit être prise en compte pour l'interprétation des cinétiques du taux d'AFP au cours d'un traitement.

Le tableau XXII présente les valeurs de référence de l'AFP dans le sang maternel en fonction de l'âge gestationnel.

Tableau XXII : Valeurs de référence de l'AFP dans le sang maternel en fonction de l'âge gestationnel ($\mu\text{g/L}$) [365]

Semaine	13	14	15	16	17	18	19	20	22	24	26	28
Minimum	3	10	15	19	23	28	35	42	50	58	72	75
Médiane	16	24	32	39	46	52	59	68	80	100	120	150
Maximum	40	60	80	97	115	130	147	170	200	250	300	375

Valeurs communiquées à titre indicatif. Se référer impérativement aux indications fournies par le fabricant du réactif ou établir les valeurs de référence propres au laboratoire.

II. Dosage de l'alpha-foetoprotéine ([365], [367]) :

1. Phase pré-analytique :

- **Préparation du patient** : Comme aucune variation nycthémérale du taux d'AFP n'a été décrite, l'heure de prélèvement importe peu. De même, le jeûne ne semble pas indispensable pour ce dosage (on évitera tout de même de prélever le malade après un repas, afin d'éviter de recueillir un sérum fortement lactescent).
- **Type de prélèvement** : Les dosages d'AFP sont possibles sur le sérum, le liquide amniotique et parfois sur divers liquides de ponction. Il est recommandé d'utiliser toujours le même type de prélèvement.
- **Prélèvement alternatif** : Le plasma est recueilli sur héparinate de lithium, de sodium, EDTA tripotassique et citrate de sodium. En cas d'utilisation de citrate de sodium, les résultats obtenus doivent être corrigés de + 10 %. (certaines techniques recommandent l'utilisation des tubes secs sans anticoagulant ni additif)
- **Délai de conservation** de l'échantillon (plasma) au Plateau technique : 2 jours entre 2 et 8°C.
- **Stabilité avant centrifugation** : 7 jours (Selon Reference Ranges for Adults and Children Pre-Analytical Considerations).
- **Stabilité après centrifugation** :
 - 3 jours entre 20 et 25°C (selon WHO/DIL/LAB/99.1 Rev.2)
 - 7 jours entre 2 et 8 °C
 - 3 mois à -20 °C
- **Transport** : De préférence centrifugé entre 15 et 25°C.

2. Phase analytique : techniques et méthodes

- Technique : Electrochimiluminescence ECLIA - CObas – Roche (voir : hCG pour plus de détails).

3. Phase post-analytique :

- **Délai de rendu hors urgence** : J+1
- **Unité** : ng/mL
- **Valeurs de référence biologique** : ≤ 7.0 ng/mL.

La concentration en AFP d'un échantillon peut varier selon le test pratiqué.

III. Apport de l'AFP pour la pré-éclampsie :

1. Variations de l'AFP au cours de la pré-éclampsie :

Une élévation anormale des taux sériques maternels de l'AFP pendant le deuxième trimestre de grossesse est associée à une évolution pathologique au cours de la grossesse à savoir ; l'hypertension gestationnelle, le RCIU, l'accouchement prématuré, l'oligo-hydramnios, le décollement placentaire ou la mort in utero d'après plusieurs études élaborées : **Brock et al.**(1982) [368] ; **Purdie et al.**(1983) [369]; **Walters et al.**(1985) [370]; **Williams et al.**(1992) [371]; et **Yaron et al.**(1999) [372]).

2. Apport de l'AFP pour la pré-éclampsie

Les études se contredisent cependant sur l'AFP comme facteur prédictif de PE. **Simpson** et al. (1995), **Pouta** et al. (1998) et **Morssink** et al. (1997) n'ont pas retrouvé d'association. Cependant **Waller** et al. (1996) ont retrouvé une AFP diminuée et **Wenstrom** et al. (1996) et **Leung** et al. (2000) ont retrouvé des taux sanguins élevés de l'AFP chez les patientes avec une PE. Une élévation inexpliquée de l'AFP sérique maternelle a été associée à des lésions histologiques de type thrombotique et inflammatoire des vaisseaux placentaires mais aussi à des lésions macroscopiques comme des hémorragies péri-placentaires et une épaisseur placentaire augmentée (Kelly et al.,1989). Ceci suggère que l'atteinte placentaire pourrait permettre une diffusion plus rapide de l'AFP du compartiment foeto-placentaire à celui maternel résultant en une élévation de l'AFP sérique maternelle. Cette hypothèse est soutenue par les résultats d'autres études ; Yaron et al., 1999 et Cusick et al., 1996 [373].

CHAPITRE VI :

ADN FOËTAL CIRCULANT

I. Structure et métabolisme, indications du dosage et variations physiologiques

1. Structure et métabolisme :

La découverte de la présence d'ADN fœtal dans le sang maternel a ouvert de nombreuses perspectives en diagnostic prénatal et l'avènement d'une nouvelle technologie, le NGS (Next Generation Sequencing), a induit une véritable révolution dans ce domaine. Les premières approches de la recherche de cellules fœtales dans le sang maternel ont été des échecs car nous ne disposions pas des Ac spécifiques des cellules fœtales. Le début de l'histoire actuelle commence en 1997 avec la découverte de la présence d'ADN d'origine fœtale dans le sang maternel par Dennis Lo et son équipe. Il a fallu toute une série d'études pour confirmer qu'il s'agissait bien d'ADN originaire des cellules trophoblastiques, donc fœtal. Il y a bien, en effet, 4 à 35 % d'ADN fœtal dans le sang de la mère (en routine, 10 à 15 %) : il s'agit de petits fragments, en moyenne de 140 paires de base. Nous savons désormais qu'il en faut au moins 4 % pour obtenir un résultat exploitable en diagnostic.

L'ADN fœtal provient essentiellement des cellules syncytio-trophoblastiques et apparaît dans la circulation maternelle aux environs de la 6^e semaine d'aménorrhée, sa durée de vie de dans le sang maternel correspond à quelques minutes avant la disparition totale après l'accouchement ([374],[375]).

2. Indications du dosage :

- Détermination du sexe du fœtus dans le cadre du diagnostic prénatal des maladies héréditaires liées au sexe (hémophilie, myopathie de Duchenne).
- Détermination prénatale du génotype RH:1 fœtal à partir du sang maternel chez les femmes RH: -1.
- Diagnostic prénatal des maladies héréditaires.
- Diagnostic prénatal non invasif (DPNI) de la trisomie 21. Le premier automate mis sur le marché en 2006, de la société Roche (GS20-FLX454), permettait en 6 h l'analyse de 20 000 000 de paires de base (pdb). Puis sont apparus des concurrents : Solexa 1G Illumina™ et SOLiD ABI™ en 2009 et 2010 ; Ce test est réalisé principalement en Chine ou aux USA.

3. Variations physiologiques :

La quantité d'ADN fœtal varie en fonction de l'âge de la grossesse : 4 à 6 % vers 5 semaines, puis ce pourcentage augmente et l'ADN est retrouvé jusqu'à l'accouchement. En pratique, le diagnostic est fait entre 9 et 12 semaines d'aménorrhée [375].

II. Dosage de l'ADN foetal circulant :

1. Phase pré-analytique : [375]

Prélèvements : Le prélèvement sanguin sera réalisé idéalement sur tube BCT®; il peut également être effectué sur tube EDTA, à privilégier par rapport aux tubes héparinés, citratés ou sans anticoagulants.

Conservation : L'ADN est stable dans les prélèvements de sang, mais il est préférable de les traiter dans les 24h car la destruction de cellules sanguines libère de l'ADN dans le plasma.

2. Phase analytique :

L'analyse de l'ADN foetal requiert une « simple » extraction des acides nucléiques à partir du sang maternel. Toutefois, la quantité d'ADN foetal circulant est très faible, particulièrement au cours du premier trimestre de la grossesse (environ 25 copies/ml de sérum), or c'est précisément durant cette période de la grossesse que le diagnostic prénatal est préférentiellement réalisé.

L'analyse de l'ADN foetal circulant est une méthode très sensible mais surtout fiable réservée encore à quelques laboratoires très spécialisés. 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 (absence de contamination) 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 foetal circulant, plus particulièrement celles utilisant une *nested-PCR*, source de faux positifs [376],[377]. Une étude récente [378] vient de confirmer la grande variabilité des résultats selon les laboratoires, la sensibilité de la détection allant de 31 % pour certains à 97 % pour d'autres.

III. Apport de l'ADN fœtal circulant pour la pré-éclampsie :

1. Variations de l'ADN fœtal au cours de la pré-éclampsie :

Le nombre de cellules fœtales intactes circulant dans le sang maternel a été évalué à environ 1 cellule/ml 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. **Sekizawa** et al. (2000) [379] ont en effet confirmé qu'environ 50 % des érythroblastes fœtaux présents dans la circulation maternelle sont en état d'apoptose. Le mécanisme par lequel cet ADN fœtal est relargué dans la circulation maternelle n'est pas connu ; la capture et la dégradation au niveau des capillaires pulmonaires de très nombreuses cellules trophoblastiques libérées dans la circulation sanguine utérine pourraient expliquer la grande quantité d'ADN fœtal dans le sérum maternel. Le relargage actif à partir des villosités choriales est également une hypothèse plausible [376].

Plusieurs études ont retrouvé des niveaux élevés d'ADN fœtal dans les grossesses compliquées par la PE par rapport aux grossesses normales. **Zhong X.** et al. [380] ont mesuré les niveaux d'ADN circulant chez des témoins et femmes avec une PE à l'aide de la PCR quantitative et ont montré que l'augmentation des taux d'ADN fœtal était associée à la PE.

2. Apport de l'ADN fœtal pour la pré-éclampsie :

Hahn S. et al. [381] ont suggéré que les niveaux circulants d'ADN fœtal peuvent être utilisés comme facteur prédictif de la pré-éclampsie. Une corrélation de l'ADN fœtal avec les résultats du test de la PAPP-A au premier trimestre de la grossesse a été retrouvée par **Lo et al.** (1999) [382]. Cependant, il n'y avait pas d'association entre l'ADN du fœtus et d'autres facteurs pendant le deuxième trimestre. Néanmoins, il n'est toujours pas clair si l'augmentation des niveaux d'ADN fœtal est la cause ou la conséquence de la pré-éclampsie.

Scharfe-Nugent et al. [383] qui ont démontré que l'injection de concentrations élevées d'ADN fœtal induit une inflammation et des symptômes similaires à la PE chez la souris ont également discuté cette question. D'autres recherches sont nécessaires pour déterminer la principale cause de la pré-éclampsie et le rôle de l'ADN fœtal dans sa pathogenèse.

CHAPITRE VII : INHIBINE A ET ACTIVINE A

I. Structure et métabolisme, rôles physiologiques, indications du dosage et variations physiologiques

1. Structure et métabolisme : ([384], [385])

Les inhibines et les activines font partie de la famille du TGF- β qui regroupe une trentaine de membres, dont le BMPs (bone morphogenetic proteins), l'hormone anti-mullérienne (AMH) et le GDF-9 (growth differentiation factor-9). Il existe 3 gènes codant pour l'inhibine, d'où la production de 3 peptides différents α , β A et β B, qui vont composer les sous-unités des molécules matures en se combinant pour donner naissance à 5 protéines différentes : 2 inhibines et 3 activines. Les inhibines et les activines sont des glycoprotéines dimériques qui sont définies par leur action principale sur les cellules gonadotropes hypophysaires : les activines stimulent la sécrétion de FSH et les inhibines la répriment.

Les inhibines sont des hétérodimères peptidiques, constitués de deux sous unités : une sous-unité α commune aux deux inhibines, et une sous-unité β spécifique à chacune d'elles, réunies par des ponts disulfures. Quant aux activines qui sont des homodimères, ils sont formés par l'association des sous-unités β (**Figure 36**). La circulation dans le sang des inhibines et activines est assurée par l' α 2-macroglobuline et la follistatine.

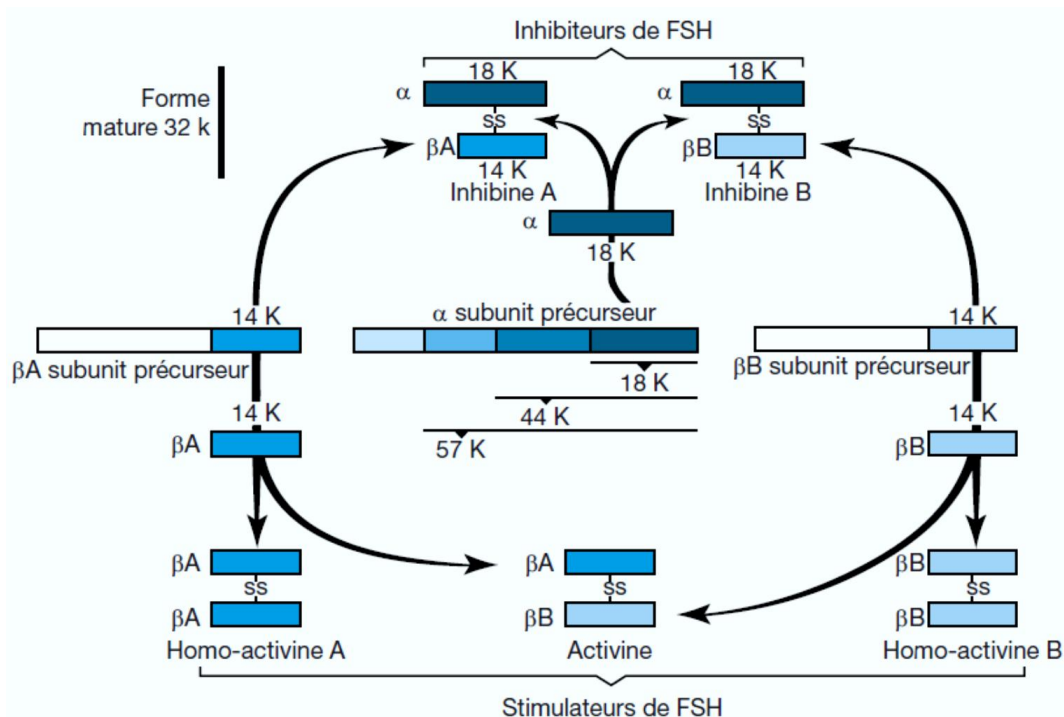


Figure 36 : Structure dimérique des inhibines et activines

Les formes matures des sous-unités α , βA et βB sont produites à partir de précurseurs qui peuvent être présents dans le sang. Sont actuellement disponibles les dosages spécifiques de l'inhibine A, de l'inhibine B, de la pro-alpha-C et de l'activine A.

Chez la femme, l'activine A est synthétisée au niveau des cellules hypophysaires, au niveau ovarien (cellules de la granulosa et du corps jaune), et également au niveau de l'épithélium tubaire [386]. Pendant que chez l'homme, l'activine est synthétisée à la fois par les cellules interstitielles [387] et par les cellules de Sertoli [388]. Les gonades sont le site principal de production des inhibines. Chez la femme pendant la grossesse et l'inhibine A est principalement synthétisée par le trophoblaste (syncytiotrophoblaste et cytotrophoblaste) et sécrétée par les petits follicules antraux et les follicules plus avancés sous l'action de la FSH [389],[390]. Chez l'homme, seule l'inhibine B est retrouvée. Les deux sous-unités de l'inhibine sont synthétisées par les cellules de Sertoli et de Leydig ([391],[392]).

2. Rôles physiologiques :

Les activines ont un rôle primordial dans la stimulation de la FSH par l'hypophyse et l'inhibition de la sécrétion basale d'hormone de croissance et d'ACTH (adreno-corticotropie hormone). En plus, chez la femme, les activines induisent la formation du mésoderme et celle des structures axiales chez le jeune embryon ([393],[394],[395]).

Les inhibines ont une action paracrine ovarienne et une action endocrine au niveau de l'antéhypophyse où elles agissent au niveau des cellules gonadotropes en réprimant la sécrétion de FSH ([396],[397]).

3. Indications du dosage :

- Bilan de fertilité : réserve folliculaire.
- Diagnostic et prise en charge des complications obstétricales et fœtales comme la PE et le RCIU, le dosage des inhibines et des activines dans le sang maternel ou le liquide amniotique pourrait dans l'avenir offrir des perspectives intéressantes.

4. Variations physiologiques :

L'inhibine A augmente lors du deuxième et troisième trimestre chez les femmes enceintes (grossesse unique) alors que les taux d'inhibine B n'avaient pas augmenté au début de la grossesse et les niveaux étaient proches de la limite de détection du dosage (10 pg / ml) [398]. La **figure 37** montre l'évolution des concentrations plasmatiques d'Inhibine A au cours de la grossesse normale selon le travail de **Fowler et al.** (1998) [399].

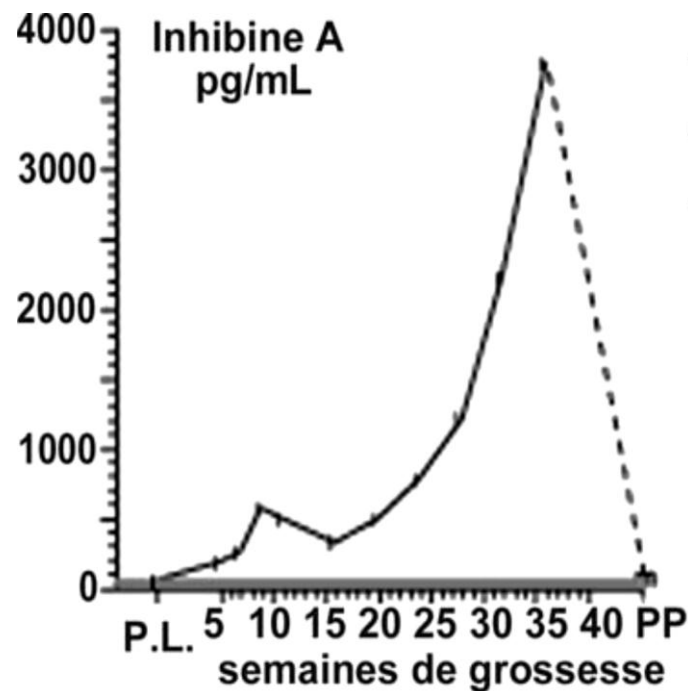


Figure 37 : Évolution des concentrations plasmatiques de l'inhibine A au cours de la grossesse normale, selon le travail de Fowler et al. (1998)

P.L.= phase lutéale ; P.P. post partum ; zone grisée : seuil de sensibilité.

La mesure de l'activine «totale» dans la circulation a montré que dans 8 semaines de grossesse, les concentrations sériques d'activine A étaient plus élevées que celles observées chez les femmes avec un cycle menstruel normal (Muttukrishna et al., 1996).

II. Dosage des inhibines et activines:

1. Phase pré-analytique :

- Prélèvement : sang maternel ou liquide amniotique
- Conservation des sérums centrifugés : Ne pas conserver les échantillons à température ambiante plus de huit heures. Sinon congeler l'échantillon à -20°C ou à une température inférieure.

2. Phase analytique : techniques et méthodes

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 [400].

III. Apport de l'activine A et de l'inhibine A pour la pré-éclampsie :

1. Variations de l'activine A et de l'inhibine A au cours de la PE :

Chez les femmes pré-éclamptiques, les concentrations de l'activine A et de l'inhibine A sont augmentées au cours de la grossesse comparativement aux femmes normotendues. La figure 38 et 39 montrent respectivement les taux de l'activine A et de l'inhibine A selon **Muttukrishna** et al. (1997) [401] et **Silver** et al. en 1999 [402].

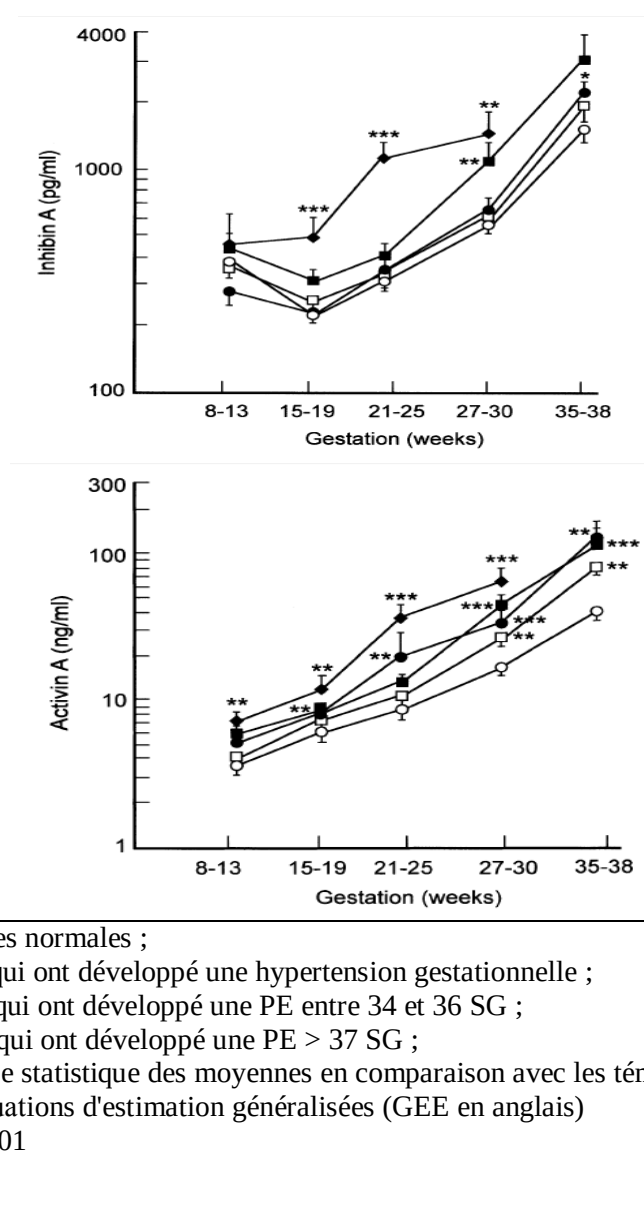


Figure 38 : Concentrations de l'inhibineA et d'activineA dans le sérum maternel d'après Muttukrishna et al. (2000)

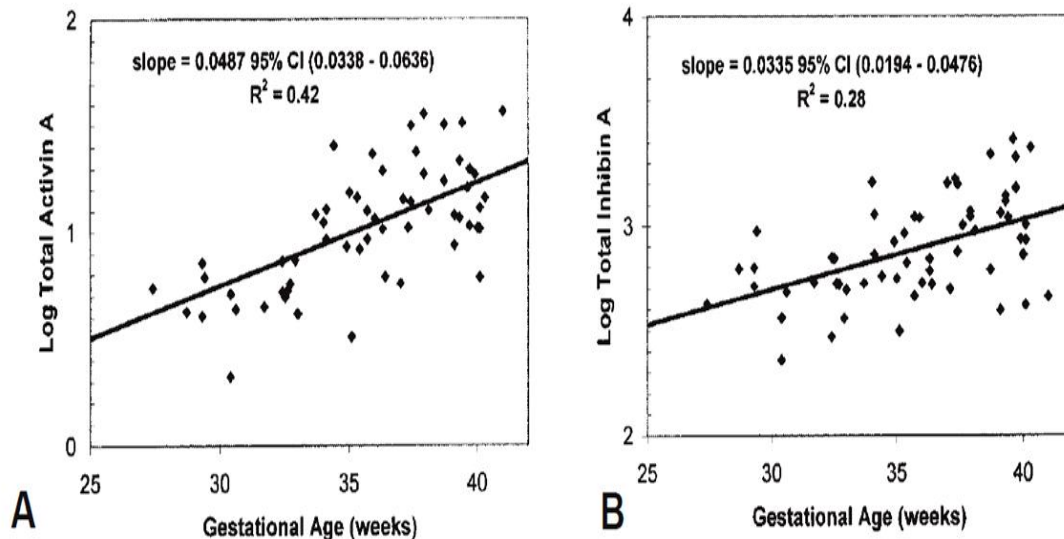


Fig 1. Relationship of maternal serum total activin A (A) and inhibin A (B) to gestational age in control subjects. *Solid line*, Linear regression result. *CI*, Confidence interval.

Figure 39 : Concentrations de l'inhibine A et d'activine A dans le sérum maternel d'après Silver et al. (1999)

Au cours d'une grossesse normale chez la femme, les niveaux sériques d'activine A augmentent graduellement à partir du troisième trimestre, atteignant un maximum entre 38 et 39 semaines de gestation (d'après **O'Connor** et al. en 1999 [403]) puis déclinent brusquement après l'accouchement (**Harada** et al. (1996) [404] et **Reddy** et al. (2009) [405]). Ces données indiquent l'importance de l'activine A dans le maintien de la grossesse.

Chez 90 femmes enceintes (30 femmes avec une PE et 60 témoins), **Salomon** et al. (2003) [406] ont analysé des échantillons de sang entre 7 et 13 semaines de gestation et ont retrouvé que la concentration de l'inhibine A a été multipliée cinq fois chez les femmes pré-éclamptiques, mais jusqu'à présent, le rôle et l'explication de ces niveaux élevés restaient encore inconnus.

2. Apport de l'activine A et de l'inhibine A pour la pré-éclampsie :

Akolekar et al. (2009) [323] n'ont pas retrouvé une association entre l'activine A et l'indice de pulsatilité de l'artère utérine chez les femmes hypertendues (qui développent une PE ou avec une HTA gestationnelle) avec un âge gestationnel compris entre 11 et 13 SG. Cependant **Lai** et al. (2013) [407], ont retrouvé que l'activine A dosée entre 30 et 33 SG en plus des caractéristiques maternelles pourrait identifier la moitié des grossesses qui développeront ultérieurement une PE.

Muttukrishna et al. (2002) [408] ont conclu que les taux plasmatiques d'inhibine A dosés entre 6 et 7 SA pourraient être prédictifs d'une fausse couche avant l'apparition des symptômes cliniques chez les patientes présentant une fausse couche récurrente. Toutefois, la sensibilité de l'inhibine A est trop faible pour qu'elle soit utile comme marqueur prédictif isolé de la PE.

L'étude de **Roes** et al. (2004) [409] a retrouvé que l'inhibine A, se caractérise par une spécificité de 90% mais la sensibilité est de 32% seulement. Cependant elle pourrait jouer un rôle important lorsqu'elle soit combinée avec d'autres marqueurs.

En association avec d'autres marqueurs (PAPP-A, PP13 et ADAM12) et le Doppler de l'artère utérine, l'inhibine A offre un test prometteur pour la pré-éclampsie (sensibilité 60-80% avec un taux de détection de faux positifs de < 20%) dans les groupes de femmes à faible risque (Giguere et al., 2010). L'inhibine A en combinaison avec d'autres marqueurs (PlGF et l'endogline) en deuxième trimestre fournit également un test sensible pour la détection de la PE précoce (sensibilité 50%, faux positif de 2%) (**Geralyn** et al. (2009)) [410].

Y. Giguère et al. (2011) [411] ont élaboré une revue systématique, ils ont inclus 37 études qui ont été conduites dans 12 pays différents. La plupart des études étaient prospectives et de type cas-contrôles nichés car elles étaient issues d'études prospectives plus larges. Plus de 60 % (23 parmi 37) des études incluses ont été réalisées sur des populations à haut risque. La moitié des études, ou presque (17 sur 37) ont inclus moins de 25 patientes pré-éclamptiques et seulement 5 études ont exploré plus de 100 patientes pré-éclamptiques. La combinaison des marqueurs présente une sensibilité et/ou une spécificité supérieure à celles des marqueurs isolés.

Dans les populations à bas risque, plusieurs combinaisons, incluant PP13, PAPP-A, l'ADAM12, **activine A ou inhibine A** dosés durant le 1^{er} trimestre ou au début du 2^e trimestre et combinés avec l'échographie Doppler des artères utérines ont démontré une précision diagnostique raisonnable (sensibilité 60-80 % et spécificité > 80 %).

CHAPITRE VIII:
A Disintegrin and Metalloproteinase-12
(ADAM 12)

I. Structure et métabolisme, rôles et variations physiologiques :

1. Structure et métabolisme :

L'ADAM 12 « a disintegrin and metalloprotease 12 » est une glycoprotéine appartenant à la famille des métalloprotéases initialement appelée « meltrin α », elle est décrite par Yagami-Hiromasa en 1995 (chez la souris). L'ADAM 12 contient un motif similaire dans toute la famille des ADAM [412]. Deux formes d'ADAM 12 ont été décrites :

- ADAM 12-L (long) transmembranaire qui contient, en commençant par la partie N terminale, un prodomaine qui maintient la molécule à l'état inactif, un domaine métalloprotéase avec un atome de zinc, à action protéolytique (209 AA), un domaine désintégrine commun à toute la famille des ADAM (96 AA), une région riche en cystéine (140 AA), un domaine « EGF-like » (epidermal growth factor) avec un rôle d'adhésion (36 AA), un domaine transmembranaire (23 AA) et une région C-terminale cytoplasmique (180 AA).
- ADAM 12-S (short), pour laquelle les domaines transmembranaires et cytoplasmiques sont remplacés par une séquence unique au niveau C-terminal et qui se trouve uniquement dans le placenta mais qui possède l'activité protéasique (**Figure 40**).

Les deux formes proviennent d'un épissage d'un même gène sur le chromosome 10 10q26,3 [413].

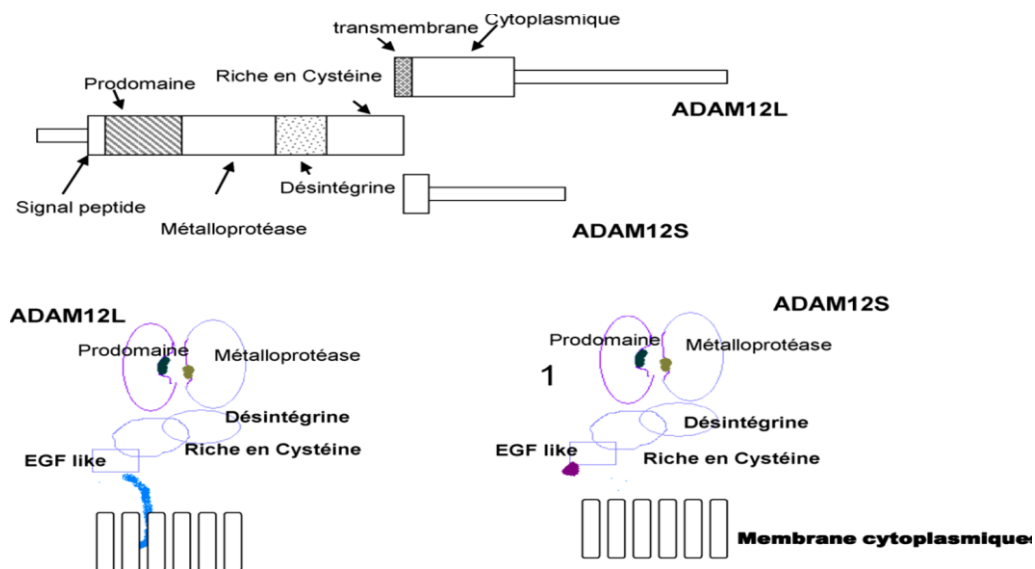


Figure 40 : Structure de l'ADAM12 « A Desintegrin And Metalloprotease 12 »

L'ADAM12 est synthétisée dans le réticulum endoplasmique et activée dans l'appareil de Golgi. L'activation se fait par alkylation en une protéine mature de 68 kDa à action protéasique (métalloprotéase) ([414],[415]). L'ADAM 12 s'exprime dans les tissus à croissance rapide comme le placenta et les tumeurs malignes.

La régulation de la production d'ADAM12 intervient probablement à tous les niveaux : transcriptionnel, maturation protéique, dégradation et localisation cellulaire de la protéine, régulation de l'activité par des inhibiteurs comme le tissu inhibitor of metalloprotease 3 (TIMP-3), mais les mécanismes exacts restent mal connus [413].

2. Rôles physiologiques de l'ADAM12 :

Le rôle de l'ADAM12 dans la migration et la prolifération cellulaire correspondrait à l'activité catalytique, et l'interaction cellulaire à l'activité désintégrine et au domaine riche en cystéines :

• Action protéolytique :

Différents substrats ont été identifiés dont l' α 2- macroglobuline, l'IGFBP, l'épidermal growth factor (EGF), l'héparin binding growth factor (HB-EGF), la placental leucine aminopeptidase (P-LAP), la bêtacelluline et le Delta-like1. Le clivage de ces protéines conduit respectivement à la croissance et l'hypertrophie cellulaire, à l'activation de cascades de signalisation, à la différenciation cellulaire et au clivage de l'ocytocine.

ADAM12-S intervient dans le clivage des IGFBP-3 et 5, entraînant la libération d'IGF actif dans la croissance cellulaire et l'ADAM12-L intervient dans la séparation d'ectodomains permettant à des précurseurs sous forme transmembranaire de passer sous leur forme soluble. Au niveau de la matrice extracellulaire, l'ADAM12 est capable, in vitro, de cliver la fibronectine, le collagène de type IV et la gélatine [413].

• Interactions cellulaires :

Elles sont régies par le domaine riche en cystéines et le domaine désintégrine qui permet la fixation aux intégrines, protéines transmembranaires reliant la matrice extracellulaire au cytosquelette.

Cette fixation, grâce à l'activation de l'EGFR, pourrait moduler l'adhésion et la migration des cellules [416],[417], mais également l'apoptose et la différenciation, suggérant un rôle très important durant l'organogenèse avec essentiellement le développement musculaire [418].

- **Transduction du signal :**

L'ADAM12 agit également comme signal transmetteur vers l'intérieur des cellules grâce à sa partie intracellulaire [419].

- **Au cours de la grossesse :**

Les concentrations en ADAM12-S et ADAM12-L sont importantes dans le placenta dès le début de la grossesse. Il semble donc logique qu'ADAM12 joue un rôle dans le développement fœtal. Son rôle exact reste inconnu mais on peut avancer l'hypothèse, que, tout comme la PAPP-A, ADAM12 clive les IGFBP, augmentant ainsi les concentrations circulantes d'IGF dans le plasma, accélérant la croissance osseuse et musculaire.

De plus, ADAM12-L, de part sa localisation dans le cyto- et syncytiotrophoblaste, jouerait un rôle dans la fusion des trophoblastes. ADAM12-S, localisée de façon plus diffuse dans le syncytium, aurait un rôle dans les interactions cellules-cellules entre le placenta et les tissus maternels [420].

3. Variations physiologiques :

La concentration d'ADAM12, exprimée en multiple de la médiane (MoM), augmente au cours de la grossesse, puis décroît à partir de 10 SA, se stabilise à 15 SA, puis ré-augmente légèrement jusqu'à l'accouchement. Les médianes varient d'une méthode à l'autre ([421],[422]).

II. Dosage de l'ADAM12 [413] :

1. Phase pré-analytique :

- Prélèvement : les dosages peuvent se réaliser sur sérum (sang veineux prélevé sur tube sec), sur fluide coelomique et liquide amniotique (liquide recueilli sur tube sec lors de coelocentèse ou amniocentèse) ou sur des urines (échantillon).
- Stabilité et conservation : l'ADAM12 présente une stabilité médiocre. Après centrifugation, les échantillons doivent être mis à 4 °C en moins de neuf heures. La stabilité n'est que de 24 heures à +4 °C et dix jours à – 20 °C. Ce manque de stabilité peut être dû, soit à un changement de conformation de la protéine qui lui fait perdre son affinité pour les anticorps de dosage, soit à l'action d'une protéase.

2. Phase analytique :

- **Technique Elisa** : technique originale utilisant deux anticorps : 6E6 et 8F8. La linéarité s'étend de 42 à 667 µg/L. Les coefficients de variation intra- et inter-essai sont respectivement de 5 et 13 %. Le calibrant utilisé est de l'ADAM12-S recombinante obtenue en transfectant des cellules EBNA humaines avec de l'ADN_c codant pour ADAM12-S. La sensibilité analytique est de 6 µg/l. En 2005, cette technique a été adaptée à un analyseur semi-automatique AutoDelfia® (Dissociation Enhanced Lanthanide Fluoro Immunoassay).
- **Technique automatisée utilisant l'immunofluorescence en temps résolu** : technique automatisée utilisant l'immunofluorescence en temps résolu « dite » de deuxième génération AutoDelfia/Delfia research, PerkinElmer®, ADAM12 Kit®. La méthode est une technique sandwich en phase solide qui utilise un anticorps de capture (6E6) et un anticorps de détection recombinant anti-ADAM12 marqué à l'euprécium. Ces deux anticorps sont dirigés contre deux déterminants antigéniques différents de la molécule à doser. Le calibrant est de l'ADAM12 humaine recombinante. La linéarité va de 15 à 1500 µg/l. Le coefficient de variation est inférieur à 5 % quelle que soit la concentration.
- **Méthode automatisée utilisant la technique TRACE sur Kryptor® (Thermo Scientific Brahms)** : cet immuno-dosage immunofluorimétrique sandwich en milieu homogène, est basé sur l'amplification du signal par transfert d'énergie, technologie Time Resolved Amplified Cryptate Emission (TRACE).

L'automate utilisé est le kryptor® (Thermo Scientific Brahms), des anticorps monoclonaux de rat 41R et 29R sont couplés à un fluorophore AF647, d'une part, et à un cryptate d'euporium, d'autre part. La calibration est réalisée à l'aide d'un pool d'ADAM12-S recombinante. La linéarité va de 240 à 10 267 µg/l. Le coefficient de variation est de 5,2 % intra-essai et de 1,8 à 7,7 % inter-essai.

- **Dosage urinaire :** la détection de la forme zymogène de 92 kDa a été décrite dans plusieurs études Roy et al. (2004) [423] et Nadri et al.(2007) [424]. On réalise une séparation par électrophorèse en gel de polyacrylamide en conditions dénaturantes (PAGE-SDS) suivie d'un transfert sur membrane de nitrocellulose. Les protéines sont révélées par chimioluminescence grâce à un anticorps polyclonal de lapin anti-ADAM12 rb122 à la concentration de 1 µg/ml : l'intensité est analysée avec UN-SCAN-IT (Silk Scientific®), puis les métalloprotéases sont identifiées par immunoblot avec des anticorps spécifiques (Roy n = 117, Pories 2008 n = 148). Ce test n'est pas commercialisé pour l'instant.

Le développement de l'utilisation d'ADAM12 ne pourra se faire qu'avec des conditions pré-analytiques très strictes.

3. Phase post-analytique :

Valeurs de référence :

Dans les liquides cœlomiques, la concentration est d'environ 10 µg/l sans variation selon l'âge gestationnel. Les concentrations dans le liquide amniotique sont inférieures à 0,1 µg/l en raison de l'imperméabilité de la membrane amniotique aux grandes molécules [425].

III. Apport de l'ADAM12 pour la pré-éclampsie :

1. Variations de l'ADAM12 au cours de la pré-éclampsie :

Plusieurs travaux ont montré une diminution significative de la concentration de l'ADAM12-S au premier trimestre de la grossesse chez les femmes qui développeront une PE et particulièrement une PE précoce (**Spencer** et al. (2008) [426]).

Poon et al. (2008) [427] n'ont pas retrouvé cette diminution et avaient ajusté leurs résultats sur le poids maternel et l'origine ethnique (pas seulement sur l'âge gestationnel) (**Tableau XXIII**). Ce même résultat a été confirmé par l'étude de **Bestwick** et al. [428] (2012) qui a conclu que l'ADAM12 n'a pas d'utilité dans la prédiction de la PE en deuxième trimestre de grossesse.

Tableau XXIII : Concentrations de l'ADAM- 12 d'après Poon et al.(2008), Spencer et al.(2008) et Laigaard et al.(2005)

	Type d'étude	AG	Prééclampsie		Sans complication		ASC
			n	MoM	n	MoM	
ADAM-12							
Poon 2008	Cas témoin	11-14	128	0,95 ^{NS}	570	1,01	0,66
Laigaard 2005	Cas témoin	10-14	160	0,86*	324	1,00	
Spencer 2008	Cas témoin	11-14	64	0,71*	248	1,00	0,69

AG : âge gestationnel en semaine

ASC : aire sous la courbe

MoM : Multiple de la Médiane

NS : Non significatif,

* Significatif par rapport au groupe sans complication (p < 0.05)

2. Apport de l'ADAM- 12 pour la pré-éclampsie :

Une étude comparative prospective a été menée par W. El-Sherbiny et al. (2012) [429] du 12 décembre 2009 au 20 janvier 2012 dans le but de trouver une corrélation entre les niveaux sériques de l'ADAM12-S (en tant que marqueur unique), la sévérité de la pré-éclampsie, les complications maternelles et fœtaux et la CRP (Index cérébro-placentaire).

Les auteurs ont constaté que l'ADAM12-S était considérablement diminué chez les patientes présentant une PE légère et sévère par rapport aux témoins, ce résultat est également confirmé par Laigaard et al. [430]. De plus, le MCA-RI (l'indice de pulsatilité de l'artère cérébrale moyenne) et le CPR (Index cérébro-placentaire) étaient significativement plus faibles, et l'UA-RI (L'indice de pulsatilité de l'artère ombilicale) était plus élevé dans le groupe de PE sévère par rapport aux deux autres groupes.

La PAS et la PAD étaient significativement plus élevées dans le groupe de PE sévère par rapport au groupe où la PE est légère et les taux sériques d'ADAMS-12 étaient significativement plus faibles dans le groupe de PE sévère par rapport aux autres groupes (groupe de PE légère et le groupe témoin) (**Tableau XXIV**).

Tableau XXIV : Comparaison de la signification des différents paramètres des groupes étudiés d'après W. El-Sherbiny et al (2012) [429]

	Mild preeclampsia vs. control	Severe preeclampsia vs. control	Mild vs. severe preeclampsia
Maternal age	0.073	0.498	0.25
Gestational age	0.103	<0.001**	<0.001**
SBP	0.02*	<0.001**	<0.001**
DBP	0.03*	<0.001**	<0.001**
ADAM12-S	<0.01**	<0.001**	<0.001**
UA-RI	0.89	<0.001**	<0.001**
MCA-RI	0.98	<0.001**	<0.001**
CPR	0.148	<0.001**	<0.001**

*Significant. **Highly significant.

L'ADAM12-S a eu une forte corrélation positive avec l'index cérébro-placentaire (CPR : cerebroplacental ratio) et une corrélation négative moyenne avec la PAS et la PAD (Tableau XXV).

Tableau XXV : Corrélation de l'ADAM 12-S avec d'autres marqueurs chez des patientes avec une PE (sévère et légère) et les témoins

	Preeclampsia group (n = 155)		Control group (n = 259)	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Maternal age	0.084	0.062	0.076	0.256
Gestational age	0.132	<0.07	0.123	0.088
Systolic BP	−0.341	<0.01**	0.219	0.278
Diastolic BP	−0.362	<0.01**	0.146	0.354
UA-RI	0.164	0.232	0.161	0.561
MCA-RI	−0.139	0.316	−0.195	0.342
CPR	0.503	<0.01**	0.297	0.064

*Significant. **Highly significant.

L'étude a détecté une corrélation négative entre l'ADAM12-S et le faible poids à la naissance, cela rejoint les résultats de l'étude de **Pihl et al.** [431], qui ont rapporté que la prédiction précoce des fœtus étant de faible poids à la naissance est possible en premier trimestre en combinaison avec la PAPP-A, la β -hCG et l'ADAM12. De plus, **Cowans et al.** [432] ont retrouvé que les concentrations d'ADAM12 et de la PAPP-A étaient diminuées dans le cas des naissances de faible poids à la naissance et dans toutes les naissances avec des poids inférieurs à 2,5 kg.

CHAPITRE IX: HOMOCYSTÉINE (Hcy)

I. Structure et métabolisme, rôles physiologiques, indications du dosage et variations physiologiques

1. Structure et métabolisme :

L'homocystéine (Hcy) est un acide aminé soufré obtenue par déméthylation de la méthionine, surtout dans le rein et le foie ; elle est le précurseur de la cystéine ou peut être reméthylée en méthionine. Dans le plasma humain, l'Hcy existe sous forme libre et liée aux protéines. Environ 70 à 80 % de l'Hcy plasmatique totale sont liés aux protéines plasmatiques, en particulier à l'albumine ; les 20 à 30 % restant sont dits « libres », comprenant le disulfure mixte homocystéine-cystéine, des traces d'homocystéine (disulfure homocystéine-homocystéine) et un faible pourcentage (2 à 5 %) d'homocystéine sous forme réduite [433].

Il existe deux voies de métabolisme de l'homocystéine (**Figure 41**) [434] :

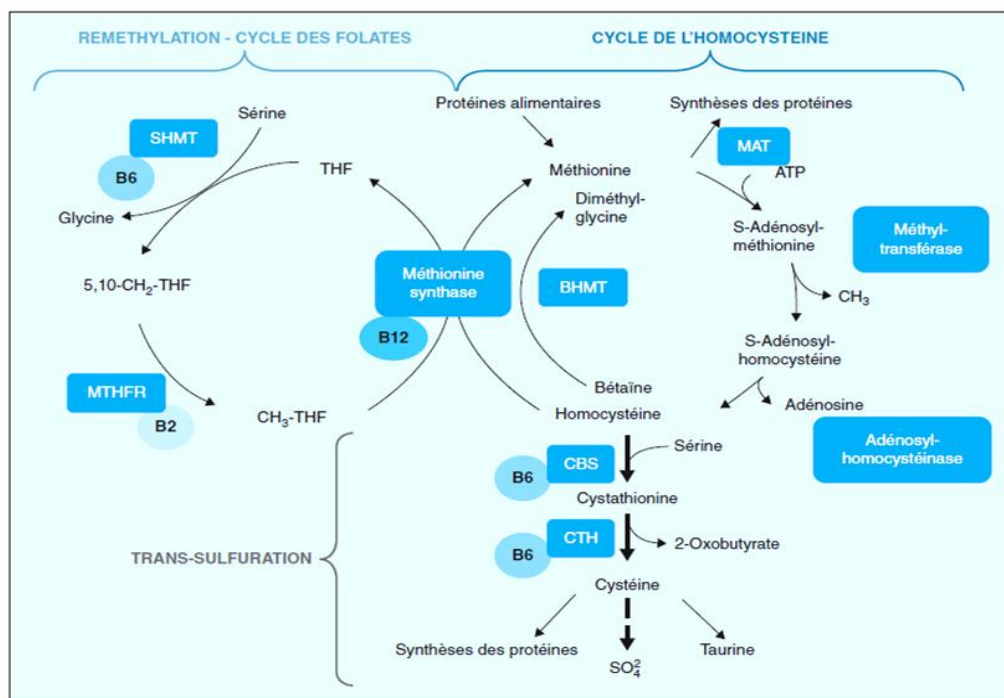
- La reméthylation : Le mécanisme va intégrer le cycle des folates et le métabolisme intracellulaire de la vitamine B12 ou cobalamine (Cbl). Le cycle des folates implique le 5-méthyl-tétrahydrofolate (méthyl-THF) fonctionnant comme un donneur de méthyls pour synthétiser une molécule de méthionine sous l'action de la méthionine synthase, libérant également une molécule de THF. La sérine hydroxy-méthyltransférase (SHMT), enzyme vitamine B6-dépendante, utilise alors la sérine comme donneur de carbone pour convertir le THF en 5,10-méthylène-THF, réaction libérant une molécule de glycine. Le cycle des folates implique également la transformation du 5,10-méthylène-THF en 5-méthyl-THF par la méthylène-THF réductase (MTHFR), enzyme vitamine B2 (riboflavine)-dépendante [435].

La Cbl est d'origine exclusivement alimentaire, apportée par les produits d'origine animale et il se fixe à la transcobalamine (TC) dans l'entérocyte. Le complexe Cbl - TC (holo-transcobalamine) est ensuite libéré dans la circulation sanguine et subit une endocytose après fixation à un récepteur spécifique. La TC et la Cbl sont alors séparées au sein du lysosome, la Cbl suivant différentes voies selon sa localisation. Au sein du cytosol elle peut être convertie en méthyl-cobalamine (MeCbl) par la méthionine synthase réductase. La MeCbl est le coenzyme de la méthionine synthase permettant la conversion de l'Hcy en méthionine ainsi que du méthyl-THF en THF.

La Cbl peut aussi être transformée en adénosyl-cobalamine (AdoCbl) dans la mitochondrie, où elle est le coenzyme de la méthylmalonyl-CoA mutase qui catalyse la transformation du méthylmalonyl-CoA en succinyl-CoA, un intermédiaire du cycle de Krebs [436].

- La trans-sulfuration : La méthionine est transformée en S-adénosylméthionine (S-AdoMet) par la méthionine adénosyltransférase (MAT) après consommation d'ATP. Le S-AdoMet, donneur de groupements méthyles par l'intermédiaire de méthyltransférases, conduit à la formation de S-adénosylhomocystéine (AdoHcy) hydrolysée par l'adénosylhomocystéinase en adénosine et Hcy. Cette voie métabolique est très importante dans le métabolisme cellulaire global par sa forte capacité de donneur de groupements méthyles.

L'Hcy peut suivre la voie de trans-sulfuration, voie irréversible, qui conduit à la dégradation de l'Hcy en cystéine. Les deux enzymes de cette voie, la cystathionine β -synthase (CBS) et la cystathionine γ -lyase (CTH), sont des enzymes vitamine B6-dépendantes.



MAT : méthionine adénosyltransférase ; CBS : cystathionine synthase , CTH : cystathionine γ -lyase ; BHMT : bétaine-homocystéine méthyltransférase , MTHFR : méthylène-tétrahydrofolate réductase ; SHMT : sérine hydroxyméthyltransférase; B2, B6, B12 respectivement vitamine B2, B6 et vitamine B12, THF tétrahydrofolate.

Figure 41 : Métabolisme de l'homocystéine

2. Rôles physiologiques :

L'homocystéine est considérée comme une cause d'athérosclérose. Il est désormais démontré qu'il existe une relation indiscutable entre hyperhomocystéinémie et infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, démence ou maladie thromboembolique veineuse. L'homocystéine a également été impliquée dans diverses autres pathologies : dégénérescence maculaire, ostéoporose, certains troubles cognitifs, dépression, schizophrénie, défauts de fermeture du tube neural, maladies inflammatoires chroniques du tube digestif et cancer colorectal [437].

3. Indications du dosage :

- Exploration d'accident vasculaire (cardiaque, cérébral ou thrombo-embolique) et suivre l'efficacité du traitement.
- Dépister une éventuelle carence en vitamines du groupe B (B6, B9, B12).

4. Variations physiologiques :

Les concentrations plasmatiques d'Hcy dépendent des facteurs environnementaux, nutritionnels et génétiques. Les facteurs environnementaux principaux qui contribuent à une hyperhomocystéinémie modérée, incluent l'âge, le sexe, certains médicaments et différentes conditions pathologiques.

II. Dosage de l'homocystéine [438],[439] :

1. Phase pré-analytique :

- Préparation du patient (e) : Limiter la consommation de viande, poisson ou fromage pendant les 24 heures qui précèdent la prise de sang à jeun.
- Prélèvement soit :
 - Plasma sur tube héparinisé ou tube EDTA, centrifugé • dans l'heure, à mettre sur glace et envoi du plasma réfrigéré à 4° C dans Thermobox
 - Sérum sur tube avec séparation gel, centrifugé dans l'heure, • à mettre sur glace et envoi du sérum réfrigéré à 4° C dans Thermobox
 - Soit tube fluoré à température ambiante.
- Préparation du prélèvement : immédiatement après le prélèvement, maintenir le tube dans la glace fondante ; centrifuger, décanter dans l'heure suivant le prélèvement et, si l'analyse est différée, congeler dans les 4h suivant le prélèvement. Le non-respect de ces précautions, entraîne un relargage de l'homocystéine des globules rouges dans le plasma et une surestimation de la concentration plasmatique d'homocystéine.
- Conservation et transport : la conservation du plasma est à -20 °C pendant plusieurs mois et le transport est possible si l'échantillon est congelée à -20 °C.

2. Phase analytique :

Plusieurs méthodes de dosage sont disponibles :

- Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS);
- Chromatographie liquide haute performance couplée à une détection fluorimétrique (HPLC);
- Chromatographie d'échange d'ions sur un analyseur d'acides aminés (AAA);
- Méthode immunoenzymatique avec polarisation de fluorescence (FPIA);
- Electrophorèse capillaire couplée à la détection de fluorescence induite par laser (CE-LIF).

La technique de référence consiste en une HPLC couplée à une détection en fluorescence. Les résultats et les valeurs de référence peuvent-ils varier d'une méthode de dosage à une autre.

3. Phase post-analytique :

Valeurs de référence : l'interprétation d'un taux d'homocystéine doit tenir compte de plusieurs facteurs qui expliquent des HHcy modérées : le sexe, l'âge, la fonction rénale, tabac, café, alcool, vin, bière, divers médicaments (metformine, fénofibrate, diurétiques...). Dans la littérature, les valeurs plasmatiques physiologiques d'homocystéine sont comprises entre 5 et 15 $\mu\text{mol/l}$.

Tableau XXVI : Valeurs normales et pathologiques d'homocystéine

	Homocystéine $\mu\text{mol/L}$
Normal	5 – 15
Souhaitable	< 10
Hyperhomocystéinémie	
Modérée	16 – 25
Intermédiaire	26 – 50
Sévère	> 50

III. Apport de l'homocystéine pour la pré-éclampsie

1. Variations de l'homocystéine au cours de la pré-éclampsie :

Pendant le premier trimestre de la grossesse l'homocystéine décroît, elle arrive à son minimum au cours du deuxième trimestre et revient ensuite aux valeurs du premier trimestre pendant le 3^{ème} trimestre. La **figure 42** montre ces variations d'après **Walker et al.** [440].

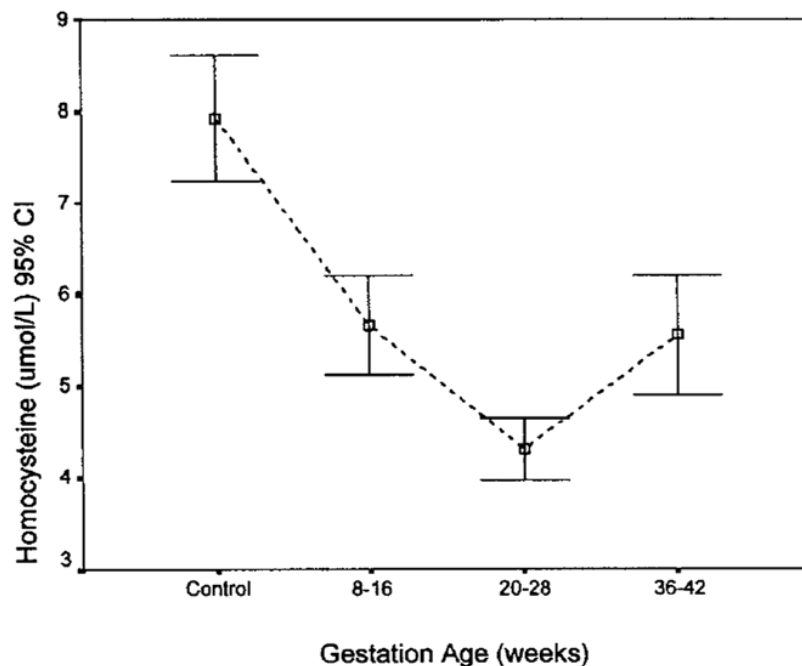


Figure 42 : Niveaux d'homocystéine pendant la grossesse normale d'après Walker et al. [440]

Le mécanisme par lequel l'homocystéine est responsable de l'atteinte des cellules endothéliales vasculaires (le stress oxydatif) a été également évoqué dans la physiopathologie de la pré-éclampsie. Cette constatation purement théorique a été confirmée par certains auteurs.

Dekker et al. en 1995 ont rapporté que 17,7 % des femmes ayant une PE sévère de survenue précoce, avaient une hyperhomocystéinémie (HC) contre 2 % dans la population générale [441]. Leeda en 1998 retrouvait exactement le même taux que l'équipe de Dekker et al. (17,7 %) après charge en méthionine dans une population de femmes ayant un antécédent de pré-éclampsie [442].

2. Apport de l'homocystéine pour la pré-éclampsie :

Powers et al. en 1998 [443] ont comparé les taux de l'homocystéine chez les patientes présentant une PE en fin de grossesse avec des témoins normales. Ils ont retrouvé une différence significative entre les deux groupes : 9,7 mmol/L contre 7 mmol/L ; $p < 0,04$. L'équipe de recherche a noté que 30 % des femmes pré-éclamptiques avaient une HC > 10 mmol/l contre 9 % dans le groupe contrôle, la différence n'était cependant pas significative en raison de la faiblesse des échantillons. L'augmentation des taux de l'homocystéine est corrélée avec la concentration sanguine maternelle en fibronectine cellulaire, aussi bien chez les patientes pré-éclamptiques que chez les autres [444].

L'étude de **Şanlıkan F. et al.** (2015) [445] a été menée dans un groupe de 114 patientes enceintes subdivisées en trois sous groupes : 30 femmes souffrant de PE sévère, 24 avec PE légère et 60 femmes avec une grossesse normale. Les données sur les patientes incluent l'âge, l'IMC, la PAS, la PAD, l'homocystéine, l'acide folique, la vitamine B12, l'hématocrite, l'hémoglobine, l'azote sanguin, l'acide urique et l'analyse des urines. Les auteurs ont retrouvé que les taux moyens d'homocystéine sérique dans le groupe témoin étaient significativement plus faibles que dans les groupes de PE sévère et légère (respectivement $p < 0,001$ contre $p < 0,05$). Il n'y avait aucune différence statistiquement significative dans les niveaux d'homocystéine entre les groupes de PE sévère et légère ($p > 0,05$). Les taux d'homocystéine plasmatique sont significativement élevés chez les patientes atteintes de PE, mais ils ne sont pas corrélés avec la gravité de la pathologie. Cependant l'étude de **Bergen et al.** (2012) [446] qui a inclus 5805 femmes avec un âge gestationnel entre 11 et 16 semaines, n'a retrouvé aucune association entre les taux sériques d'homocystéine et le risque de PE.

CHAPITRE X :
MOLÉCULES D'ADHÉRENCE CELLULAIRE :
Intégrines, cadhérines, sélectines
et immunoglobulines

I. Structure, métabolisme et rôles physiologiques

1. Structure et métabolisme :

L'adhérence cellulaire est un processus complexe incluant des contacts cellule-matrice et des contacts homo- et hétérotypiques entre cellules. Elle joue un rôle prépondérant dans la migration cellulaire et est impliquée dans de nombreux phénomènes physiopathologiques comme l'inflammation, la vascularisation des tumeurs par les cellules endothéliales ou bien la métastase des tumeurs primaires.

Les molécules d'adhérence cellulaire (Cell Adhesion Molecules, CAM) regroupent quatre familles que sont les intégrines, les cadhérines, les sélectines et les immunoglobulines.

a. Les intégrines :

Les intégrines forment une large famille de glycoprotéines situées à la surface de la membrane cellulaire. Ce sont des protéines qui sont impliquées dans les interactions cellules-cellules en relation avec la matrice extracellulaire (MEC). Ils interagissent avec le collagène, la laminine et la fibronectine et sont les molécules d'adhérence les plus impliquées dans l'interaction avec la matrice extracellulaire

Les intégrines sont des hétérodimères composés de deux sous-unités alpha et bêta. Ils sont une des voies majeures de la transduction des signaux venus de la MEC à destination des cellules épithéliales (régulation de l'expression de leurs gènes).

b. Les cadhérines :

Les cadhérines constituent une superfamille de glycoprotéines transmembranaires qui lient le calcium, dont la plupart ont des propriétés adhésives. Dans cette superfamille, c'est la E-cadhérine qui a d'abord été décrite (Hyafil et al. (1981) et Gallin et al. (1983)) [447]. La famille des cadhérines comporte une trentaine de membres identifiés, dont l'expression est spécifique de tissu. Elles sont dénommées par une lettre qui rappelle le tissu où elles sont exprimées de manière préférentielle. Tous les membres de la superfamille des cadhérines ont un domaine extracellulaire multimodulaire avec la présence de « motifs cadhérines » d'environ 110 acides aminés de long.

c. Les sélectines :

Les sélectines sont des glycoprotéines transmembranaires de type I constituées d'un large domaine N-terminal extracellulaire, d'un segment transmembranaire et d'une courte queue cytoplasmique C-terminale (**Figure 43**) [448]. Ils font partie de la famille des molécules d'adhérence et ont la particularité de posséder un domaine de liaison aux sucres, le CRD (Carbohydrate Recognition Domain).

Les sélectines ont été découvertes dans les années 1990 grâce aux des travaux portés sur les composantes cellulaires de l'inflammation [449]. On distingue trois types de sélectine : la L-sélectine (CD62L) qui est exprimée constitutivement par la plupart des populations leucocytaires, la P-sélectine (CD62P) qui est retrouvée sur les plaquettes et les cellules endothéliales et la E-sélectine (CD62E) exprimée par les cellules endothéliales activées. Ces trois molécules possèdent une forte homologie au niveau de leur séquence primaire et de leurs structures.

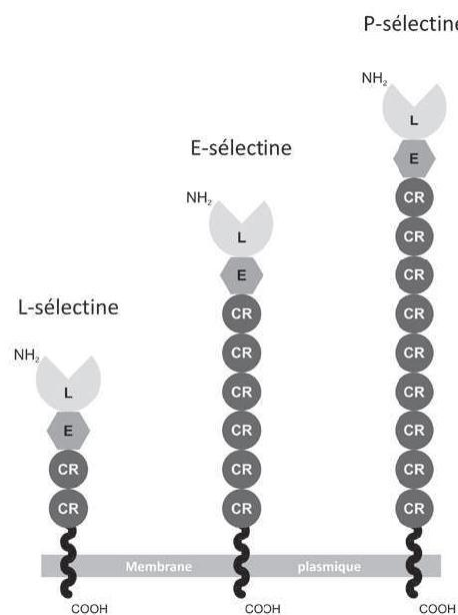


Figure 43 : Représentation schématique de la structure des séléctines [448]

CR : domaine homologue aux protéines régulatrices du complément,

E : domaine homologue au facteur de croissance EGF (Epidermal Growth Factor),

L : domaine lectinique de type C (calcium dépendant).

d. Les immunoglobulines :

Super famille de protéines qui ont une structure moléculaire caractéristique (brins anti-parallèles, stabilisés par des ponts bisulfures). Des immunoglobulines sont impliquées dans les interactions entre les cellules immunitaires et leurs partenaires cellulaires (comme les cellules endothéliales ou les cellules présentatrices d'antigènes). Les principales immunoglobulines d'adhérence cellulaire sont la **N-CAM** (Neural- CAM), l'**ICAM** (Intercellular-CAM) et la **V-CAM** (Vascular-CAM). Qu'il s'agisse des molécules d'adhérence ou des anticorps, toutes les molécules de la superfamille des immunoglobulines sont définies par la structure particulière de leur domaine extra-cellulaire (boucles reliées par des ponts disulfures).

2. Rôles physiologiques :

a. Intégrines :

Les intégrines jouent un rôle essentiel dans la régulation de nombreuses fonctions cellulaires (forme, polarité, prolifération, migration, survie, différenciation, etc...) et sont les responsables essentiels des interactions cellule-MEC.

b. Cadhérines :

Les cadhérines sont responsables de l'adhésion cellule/cellule par l'intermédiaire de la liaison CAM (cadhérins mediate adhesion), se sont des protéines essentielles de l'adhérence intercellulaire. Les cadhérines constituent des glycoprotéines transmembranaires qui jouent un rôle important dans les processus du développement, ainsi que dans les processus pathologiques.

c. Sélectines :

Les sélectines jouent un rôle dans l'inflammation en créant des interactions faibles et transitoires entre les cellules endothéliales et les leucocytes, ils permettent le ralentissement et l'adhérence des leucocytes. De plus, les sélectines sont impliquées dans l'adhérence des monocytes et des neutrophiles aux plaquettes activées.

d. Immunoglobulines :

Ils ont un rôle majeur dans la réponse immunitaire (immunoglobulines, HLA) et agissent comme des molécules d'adhérence :

- la N-CAM (Neural Cell Adhesion Molecule)
- les protéines d'adhérence endothéliales.

II. Dosage des molécules d'adhésion :

1. Phase pré-analytique :

- **Prélèvements** : Sang sur tube sec.
- **Préparation et conservation** : Centrifugation à 4°C, aliquotage et conservation à -70°C jusqu'au dosage.

2. Phase analytique :

Technique immunoenzymatique de type sandwich.

III. Apport des molécules d'adhérence cellulaire pour la pré-éclampsie :

1. Variations des molécules d'adhérence cellulaire au cours de la PE :

La différenciation des trophoblastes le long de l'invasion implique la modification d'expression de plusieurs classes de molécules, y inclus les molécules d'adhésion et la matrice extracellulaire. Durant leur différenciation, les trophoblastes modifient leur profil d'expression de molécules d'adhésion, passant d'un phénotype épithélial (intégrines $\alpha 6\beta 4$, $\alpha V\beta 5$ et E-cadhérine) vers un phénotype endothélial (intégrines $\alpha 1\beta 1$, $\alpha 5\beta 3$, PECAM et V-cadhérine), un phénomène appelé pseudo-vasculogénèse ([450],[451]). Des études in vitro et in vivo montrent que les trophoblastes de patientes atteintes de pré-éclampsie ne subissent pas ces modifications phénotypiques et la pseudovasculogénèse [452].

Les voies de signalisation qui régulent cette pseudovasculogénèse pourraient impliquer une grande variété de facteurs de transcription, de facteurs de croissance et de cytokines. Plus récemment, il a été montré que les trophoblastes invasifs exprimaient aussi la L-sélectine et il a été suggéré que des anomalies du système des sélectines à l'interface mère-fœtus pourraient rendre compte des anomalies d'implantation dans la pré-éclampsie [452].

Les études sur les molécules d'adhésion solubles dans le plasma des patients pré-éclamptiques ont donné des résultats contradictoires. Certaines études ont rapporté une augmentation de sP-sélectine, sE-sélectine et sICAM-1 (Halim A. et al. [453] et Austgulen R. et al. [454]), tandis que d'autres n'ont signalé aucun changement (Lyall F. et al.[455] et Daniel Y. et al. [456]). En revanche, la majorité des études ont rapporté une augmentation de sVCAM-1 ([455],[457],[458],[459], [460]) (**Tableau XXVII**) et deux études ont rapporté une augmentation de la concentration plasmatique de sPECAM-1 (CD31) chez les patientes pré-éclamptiques ([457],[461]).

Tableau XXVII : Taux sériques de l'ICAM-1 et du VCAM-1 chez des femmes enceintes normales et pré-éclamptiques d'après Attila M. et al. (2011) [460] :

	Healthy pregnant women (n=60)	Preeclamptic patients (n=60)	Statistical significance (p value)
ICAM-1	6789 (6201-7672)	8132 (7413-8808)	<0.001
VCAM-1	6157 (5633-6617)	7386 (6913-7709)	<0.001

2. Apport des molécules d'adhérence cellulaire pour la pré-éclampsie:

D'après Szarka et al.(2010) [462], les concentrations accrues de l'ICAM-1 et du VCAM-1 avaient des corrélations significatives avec les valeurs de la tension artérielle, les paramètres de la fonction rénale et hépatique, ainsi qu'avec les taux plasmatiques de fibronectine chez les femmes ayant une pré-éclampsie. T. Chaiworapongsa et al. (2002) ont retrouvé que la grossesse normale est associée à des concentrations élevées de sP-sélectine et moins élevées de sL-sélectine. Cependant, le sE-sélectine, sVCAM-1, sICAM-1 et le sPECAM-1 n'ont pas connu un changement comparativement aux femmes non enceintes. Dans le groupe des femmes pré-éclamptiques (entre 20 semaines de gestation jusqu'à délivrance), les concentrations plasmatiques les plus élevées sont celles de la sP-sélectine, la sE-sélectine et la sVCAM-1. La concentration de la sL-sélectine était diminuée avec des valeurs inchangées de sICAM-1 et sPECAM-1 (Tableau XXVIII et figure 44).

Tableau XXVIII : Concentrations des molécules d'adhésion solubles dans le plasma maternel en (ng/ml) chez des femmes ; non enceintes, avec une grossesse normale et pré-éclamptiques d'après Chaiworapongsa et al. (2002) [463] :

Soluble markers	Non-pregnant (n = 20)	Normal pregnant (n = 100)	p	Pre-eclampsia (n = 55)	p ^a
Log sP-selectin	1.79 ± 0.16	1.96 ± 0.18	0.002*	2.09 ± 0.24	< 0.001*
sP-selectin	56.5 (36.5–159.0)	92.6 (32.0–303.6)		119.5 (30.3–480.1)	
Log sL-selectin	2.98 ± 0.09	2.82 ± 0.13	< 0.001*	2.73 ± 0.15	< 0.001*
sL-selectin	964.0 (685.4–1409.1)	668.7 (252.5–1128.1)		536.4 (135.8–982.9)	
Log sE-selectin	1.57 ± 0.14	1.62 ± 0.16	NS	1.81 ± 0.21	< 0.001*
sE-selectin	38.6 (19.3–61.6)	45.1 (15.0–100.8)		63.7 (26.4–275.0)	
Log sVCAM-1	2.69 ± 0.10	2.71 ± 0.09	NS	2.91 ± 0.14	< 0.001*
sVCAM-1	491.7 (352.9–1037.2)	507.8 (326.4–884.2)		774.9 (472.9–1717.1)	
Log sICAM-1	2.35 ± 0.14	2.37 ± 0.37	NS	2.41 ± 0.37	NS
sICAM-1	240.0 (116.9–417.9)	266.7 (LOD–960.0)		289.9 (LOD–1470.0)	
Log sPECAM-1	0.87 ± 0.14	0.83 ± 0.20	NS	0.86 ± 0.20	NS
sPECAM-1	7.0 (4.3–14.5)	6.7 (1.2–33.5)		6.7 (2.6–26.8)	

Les données sont exprimées en moyenne ± écart type ou médiane.

p, Comparaison entre les taux chez les femmes avec une grossesse normale les femmes non enceintes ;

p_a, Comparaison entre les femmes avec une PE et avec une grossesse normale ;

*, statistiquement significatif, p < 0.05;

NS, statistiquement non significatif; LOD, limite de détection.

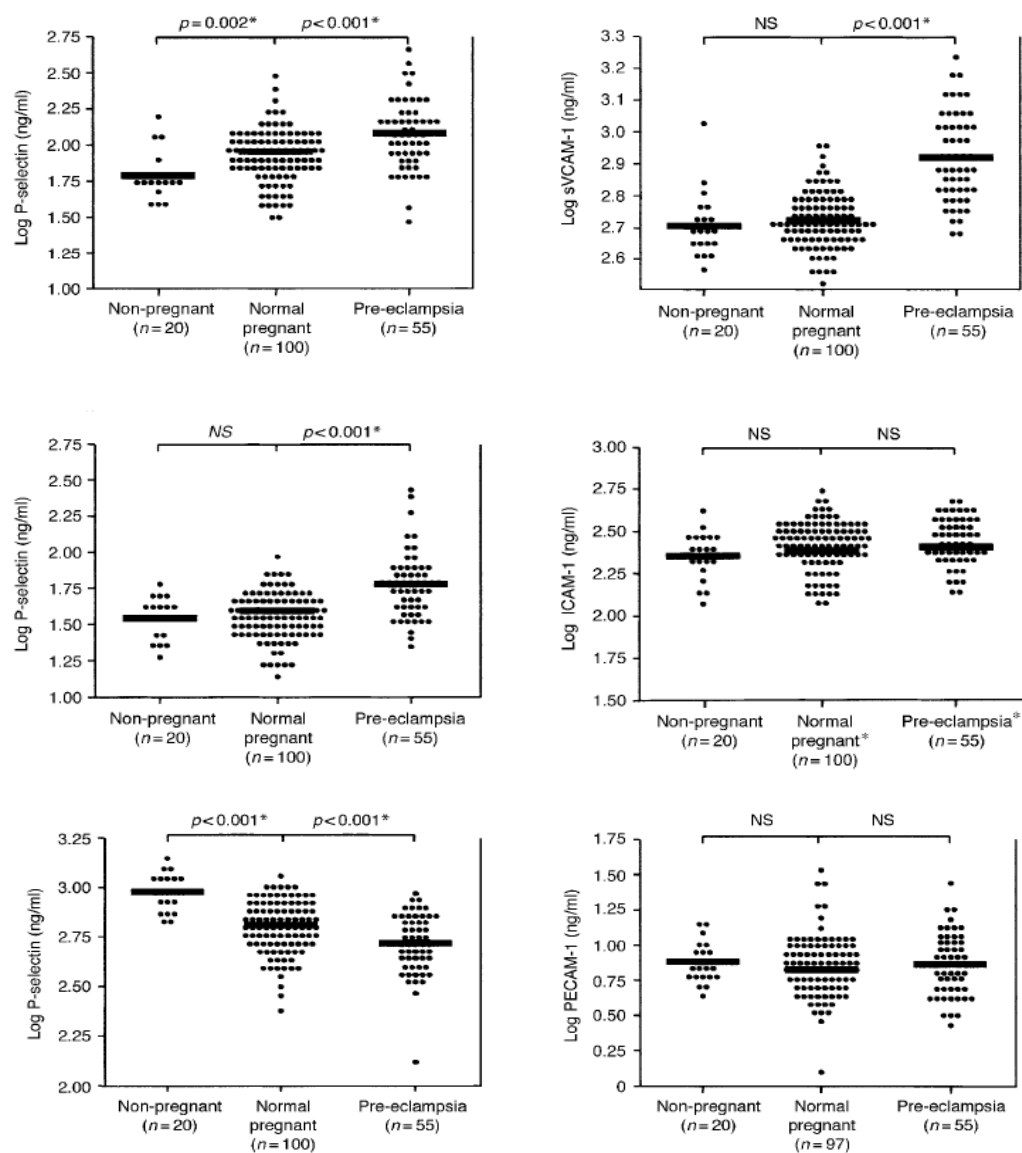


Figure 44 : Concentrations plasmatiques moyennes de molécules d'adhésion solubles chez les femmes enceintes, enceintes normales et pré-éclampsiques d'après Chaiworapongsa et al. (2002) [463]

* Deux échantillons dans le groupe de grossesse normale et un échantillon dans le groupe PE avaient des concentrations non détectables.

Ces observations suggèrent que la grossesse normale est associée à des changements dans le profil des molécules d'adhésion solubles compatibles avec l'activation des plaquettes et des leucocytes, mais pas à l'activation des cellules endothéliales. En revanche, la PE semble être caractérisée par l'activation des plaquettes, des leucocytes et des cellules endothéliales.

Holmes et al. [464] ont constaté que la sP-sélectine était significativement plus élevée chez les femmes enceintes que chez les femmes non enceintes, alors que Bosio et al. [465] ont rapporté des concentrations plasmatiques moyennes de P-sélectine significativement élevées chez les femmes qui ont ensuite développé une PE.

Chavarría et al. (2008) [466] ont élaboré une étude longitudinale prospective pour évaluer les molécules d'adhésion à la 20^{ème} SG et au troisième trimestre de grossesse. L'étude a retrouvé qu'une activation précoce des cellules endothéliales, des plaquettes et des leucocytes semble être présente chez les patientes pré-éclampsiques, en particulier chez celles qui développent une PE sévère. Les niveaux diminués de sL-sélectine à 20 semaines de gestation peuvent être un indicateur du développement de la pré-éclampsie. De plus, en deuxième trimestre, les taux sériques des sélectines, VCAM-1 et ICAM-1 sont significativement différents chez les femmes qui ont développé ultérieurement la PE par rapport aux témoins normaux (**Tableau XXIX**).

Tableau XXIX : Valeurs prédictives de PE à 20 semaines de gestation chez les patientes pré-éclampsiques d'après Chavarría et al. (2008) [467] :

Molécule	Threshold values (ng/ml)	Area under the curve	95% CI	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Predictive value	
						Positive (%)	Negative (%)
sL-selectin	1414	0.927	0.882-0.971	84	90	39	98
sP-selectin	81.5	0.878	0.817-0.938	76	83	24	97
sVCAM-1	435	0.839	0.767-0.911	72	83	21	97

L'étude a retrouvé des valeurs prédictives pour le développement de la PE sévère à l'aide des CAMs en utilisant les valeurs obtenues à la 20^{ème} semaine de gestation. Les résultats sont présentés dans le **tableau XXX**.

Tableau XXX : Valeurs prédictives à 20 semaines de gestation pour le développement de PE sévère d'après Chavarria et al. (2008) [467]

Molecule	Threshold values (ng/ml)	Area under the curve	95% CI	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Predictive value	
						Positive (%)	Negative (%)
sE-selectin	41.5	0.676	0.568-0.784	57	65	5.2	98
sL-selectin	1210	0.999	0.996-1.002	100	98	60	100
sP-selectin	91.8	0.884	0.808-0.96	73	90	20	99
sICAM-1	196	0.707	0.578-0.836	64	74	7.7	98
sVCAM-1	388	0.983	0.964-1.002	86	98	54	99

Plus récemment, **Carty et al.** (2012) ont signalé l'absence de différence significative dans les concentrations moyennes de VCAM-1, ICAM-1 et P-sélectine à 12-16 semaines de gestation entre les femmes qui ont développé une PE (n = 49) et les témoins normotendues (n = 74). Ces résultats n'étaient pas confirmés par l'étude de **Akolekar et al.** [202].

Il y'a un manque d'études qui évaluent le comportement des molécules d'adhésion cellulaire chez les femmes qui développeront la PE à des stades différents de la gestation.

CHAPITRE XI :
Facteur de croissance apparenté à l'insuline
(L'IGF-1)

I. Structure et métabolisme, rôles physiologiques, indications du dosage et variations physiologiques

1. Structure et métabolisme ([467],[468]) :

Les IGF sont des facteurs de croissance impliqués de façon physiologique dans le contrôle endocrine, paracrine et autocrine du développement fœtal, ainsi que dans la croissance, la différenciation et le métabolisme. On distingue trois ligands dont l'insuline, IGF-1 et IGF-2, qui se lient à trois récepteurs principaux, l'insulin receptor IR, IGF-1R et IGF-2R.

L'IGF-1 (insulin-like growth factor-1), encore appelée somatomédine C, est un peptide monocaténaire de 70 acides aminés appartenant au groupe des somatomédines. L'IGF-1 présente 70 % d'homologie avec l'insuline, il est principalement sécrété par le foie en réponse à la sécrétion d'hormone de croissance (GH). L'IGF-1 peut aussi être produit localement en réponse à une agression tissulaire, soit directement, soit sous l'action d'autres médiateurs de réponse à l'agression tels que l'EGF, le FGF le PDGF-1 (**Figure 45**).

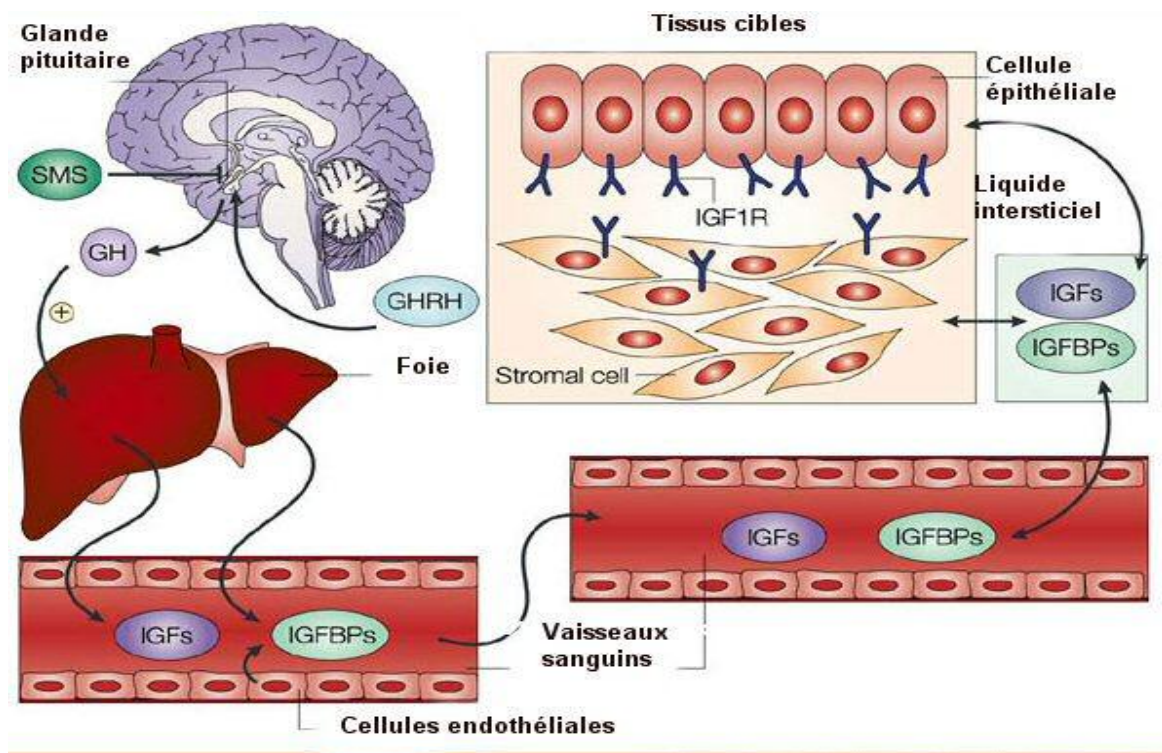


Figure 45 : Sécrétion de l'IGF-1 et les tissus cibles

L'IGF-1 circule dans le sérum lié à des protéines vectrices, les IGF-BPs (IGF-1 binding protein), qui en régulent la biodisponibilité. Plus de 80 % de l'IGF-1 circulent en association avec l'IGF-BP3 et une sous-unité « acide labile », formant ainsi un complexe de haut poids moléculaire (150 kDa). Ce complexe ne franchit pas la barrière capillaire et prolonge la demi-vie de l'IGF-1, qui passe de 10 minutes pour la forme libre à 12–15 heures sous la forme de ce complexe. Une petite quantité (10 à 20 %) est associée à l'IGFBP1 et l'IGF-BP2 sous la forme d'un complexe de bas poids moléculaire (40 kDa) capable de franchir la barrière capillaire et pourrait donc jouer un rôle dans le transport de l'IGF-1 vers les tissus et enfin moins de 5 % de l'IGF-1 sont présents sous forme libre.

2. Rôles physiologiques [202] :

L'IGF-1 stimule l'anabolisme protéique et la synthèse du glycogène conduisant à une action hypoglycémiante. L'activité sur le métabolisme lipidique dépend des concentrations d'IGF-1. À dose modérée, l'IGF-1 est lipolytique comme l'hGH. En revanche, elle stimule la lipogenèse à doses élevées.

3. Indications du dosage :

Le test d'IGF-1 est demandé dans le cadre d'une évaluation de la fonction hypophysaire, l'IGF sérique est utilisée pour le diagnostic des troubles de la croissance :

- Chez les enfants avec un retard de développement ou chez les personnes qui présentent une diminution de la densité osseuse, une force musculaire réduite et une concentration en lipides sanguins augmentée (notamment chez les adultes), ce qui suggère une insuffisance de production de GH et d'IGF-1.
- Lorsqu'une personne présente des symptômes de gigantisme (chez les enfants) ou d'acromégalie (chez les adultes) ce qui suggère une production excessive de GH et d'IGF-1.
- Au cours et après le traitement des anomalies de concentrations sanguines en GH.

4. Variations physiologiques :

Le taux d'IGF-1 est variable en fonction de l'âge: il est bas durant la vie fœtale et augmente progressivement de la naissance à la période pré pubertaire.

Sous l'action des stéroïdes sexuels lors de la puberté et par l'augmentation de la GH, le taux d'IGFI s'élève brutalement pour ne revenir à des taux adultes que bien après la fin de la puberté [469]. De plus, L'IGF 1 varie en fonction du sexe, de la nutrition, de la présence d'un diabète ou d'une dysthyroïdie.

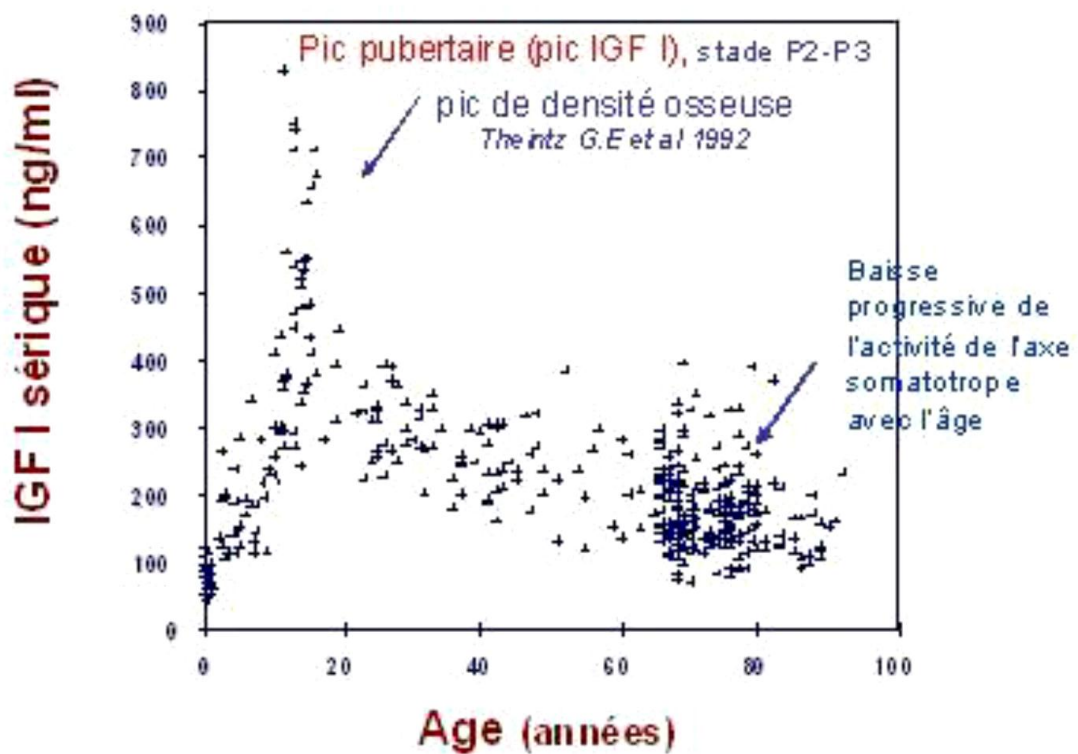


Figure 46 : Variations de l'IGFI sérique en fonction de l'âge

II. Dosage de L'IGF-1 :

1. Phase pré-analytique :

Prélèvements : Sérum ou plasma prélevé sur EDTA ou sur héparinate de lithium.

Conservation : Le sérum ou le plasma sont stables pendant 48 h à +4 °C.

2. Phase analytique [470] :

L'IGF-1 est dosé par technique immunométrique (dite sandwich), isotopique ou non. Les méthodes directes donnent des résultats peu fiables en raison de l'équilibre variable entre formes libres et formes liées aux protéines, notamment aux protéines de faible affinité dont l'IGF-1 peut se libérer facilement. C'est l'IGF-1 totale qui est dosée, soit après déplacement de l'IGF-1 de ses liaisons protéiques à l'aide d'un excès d'IGF-2 ajouté à l'échantillon, soit après rupture des liaisons de l'IGF-1 à ses protéines de transport, notamment l'IGFBP-1 et l'IGFBP-3.

La méthode de référence est la chromatographie d'exclusion sur gel en milieu acide. Elle est remplacée en routine, par une méthode plus facile à mettre en œuvre, qui combine l'extraction de l'IGF-1 de ses complexes protéiques par l'acide, à une précipitation des protéines par l'éthanol. Depuis 2008, les kits de dosage sont calibrés par rapport à un standard international SI 87/518, mais il est imparfait et un nouveau standard est en cours de développement.

3. Phase post-analytique [470] :

Valeurs de référence : la concentration physiologique est très variable en fonction de l'âge et du stade pubertaire.

Adultes (hommes – femmes)
18 à 20 ans : 220 à 580 µg/l
20 à 30 ans : 232 à 385 µg/l
30 à 40 ans : 177 à 382 µg/l
40 à 50 ans : 124 à 310 µg/l
50 à 60 ans : 71 à 263 µg/l
60 à 70 ans : 94 à 269 µg/l
70 à 80 ans : 76 à 160 µg/l

Garçons
0 à 3 ans : 72 à 258 µg/l soit 9,4 à 33,5 nmol/l
3 à 6 ans : 124 à 484 µg/l soit 16,1 à 62,9 nmol/l
6 à 11 ans : 175 à 460 µg/l soit 22,7 à 59,8 nmol/l
11 à 13 ans : 210 à 720 µg/l soit 27,3 à 93,6 nmol/l
13 à 15 ans : 190 à 790 µg/l soit 24,7 à 102,7 nmol/l
15 à 18 ans : 220 à 790 µg/l soit 28,6 à 102,7 nmol/l
Filles
0 à 3 ans : 82 à 166 µg/l soit 10,6 à 21,6 nmol/l
3 à 6 ans : 76 à 250 µg/l soit 9,9 à 32,5 nmol/l
6 à 11 ans : 224 à 660 µg/l soit 29,1 à 85,6 nmol/l
11 à 13 ans : 310 à 832 µg/l soit 40,3 à 108,2 nmol/l
13 à 15 ans : 200 à 830 µg/l soit 26,0 à 108,0 nmol/l
15 à 18 ans : 220 à 850 µg/l soit 28,6 à 110,5 nmol/l

Les valeurs de référence peuvent être légèrement différentes selon la trousse utilisée pour le dosage.

III. Apport de l'IGF-1 pour la pré-éclampsie :

1. Variations de l'IGF-1 au cours de la pré-éclampsie :

L'IGF-1 est présent dans presque tous les types de cellules du placenta à partir de la sixième semaine de gestation (**Han et al.** (1996) [471], **Forbes et Westwood** en 2008 [472]). Une étude longitudinale de 23 grossesses normales entre 8 et 35 SG a rapporté que les taux sériques maternels d'IGF-1 sont restés stables jusqu'à 20 semaines, puis ont augmenté au troisième trimestre de grossesse (**Olausson et al.** en 2008 [473]).

Plusieurs études ont démontré que, dans les grossesses compliquées par la PE, pendant et avant la phase clinique de la maladie, les concentrations maternelles circulantes d'IGF-1 sont modifiées (**Tableau XXXI**).

Tableau XXXI : Études rapportant les niveaux de l'IGF-1 (ng / mL) chez des patientes pré-éclaptiques pendant et avant la PE par rapport aux témoins non affectées [474]

Author	Gestational age (week)	Unaffected		Preeclampsia	
		<i>n</i>	IGF-I	<i>n</i>	IGF-I
<i>During preeclampsia</i>					
Halhali <i>et al.</i> (1995) ^a	26–40	26	41	26	26*
Giudice <i>et al.</i> (1997)	20–34	29	179	16	81*
Lewitt <i>et al.</i> (1998)	26–39	11	457	10	368*
Halhali <i>et al.</i> (2000)	38–41	24	383	24	265*
Sowers <i>et al.</i> (2001)	Third trimester	805	294	64	352*
Bartha <i>et al.</i> (2002)	28–40	20	235	20	218
Altinkaynak <i>et al.</i> (2003) ^a	27–40	27	35	41	12*
Ingec <i>et al.</i> (2004)	28–40	20	802	60	509*
Kocyigit <i>et al.</i> (2004)	Third trimester	20	114	53	80*
<i>Before preeclampsia</i>					
Grobman and Kazer (2001)	14–28	24	148	12	227*
Sowers <i>et al.</i> (2001)	First trimester	805	206	64	202
Sowers <i>et al.</i> (2001)	Second trimester	805	222	64	254*
Hübinette <i>et al.</i> (2003)	17	127	86	29	101
Hübinette <i>et al.</i> (2003)	33	126	211	23	229
Ning <i>et al.</i> (2004) ^b	8–16	477	0.94	53	0.77*

In all the studies, the mean IGF-I values are given except in Ning *et al.* (2004) in which the median is given.

^a IGF-I levels have been expressed as nmol/L.

^b Free IGF-I in maternal circulation has been studied.

Significance level * $p < 0.05$.

La plupart des études ont indiqué des niveaux sériques plus faibles d'IGF-1 par rapport aux témoins normotensifs (**Halhali et al.**, 1995[475]; **Guidice et al.**, 1997 [476]; **Lewitt et al.**, 1998 [477]; **Halhali et al.**, 2000 [478]; **Altinkaynak et al.**, 2003 [479]; **Ingec et al.**, 2004 [480]; **Kocyigit et al.**, 2004 [481]).

2. Apport de l'IGF-1 pour la pré-éclampsie:

Ning et al. (2004) ont élaboré une étude transversale, ils ont retrouvé une association entre le risque de développer une PE et les taux sériques diminués de l'IGF-1 et l'IGFBP-1 à la 13ème semaine d'aménorrhée [482].

Stavros et al. (2010) [474] ont mesuré l'IGF-1 sérique maternel et l'échographie Doppler des artères utérines (index de pulsatilité) entre 11 et 13 SG chez 53 femmes qui ont développé une PE. Les auteurs ont conclu que les grossesses destinées à développer la PE précoce ou tardive ont présenté des niveaux circulants d'IGF-I diminués en premier trimestre de grossesse. D'autres recherches supplémentaires sont nécessaires pour montrer l'apport de l'IGF-1 pour la PE.

Tableau XXXII : Médiane de l'IGF-1 dans le sérum maternel et de l'IP de l'artère utérine d'après Stavros et al. (2010) [474]

	Unaffected (n = 106)	Early preeclampsia (n = 18)	Late preeclampsia (n = 35)
Insulin-like growth factor-I, median (IQR)			
MoM	1.04 (0.59–1.49)	0.53 (0.40–0.75)*	0.55 (0.42–0.86)*
ng/mL	104.4 (58.2–134.5)	53.8 (40.6–73.9)	69.9 (41.6–93.8)
Uterine artery lowest pulsatility index, median (IQR)			
MoM	0.97 (0.81–1.22)	1.55 (1.18–1.69)*	1.21 (0.83–1.51)*
Unit	1.30 (1.09–1.62)	2.16 (1.69–2.41)	1.64 (1.20–2.14)
Comparisons between outcome groups by Mann–Whitney <i>U</i> -test with <i>post hoc</i> Bonferroni correction. Significance level * <i>p</i> < 0.025.			

CHAPITRE XII : LEPTINE ET ADIPONECTINE

I. Structure, métabolisme, rôles physiologiques, indications du dosage et variations physiologiques

1. Structure et métabolisme :

La leptine est une cytokine adipocyte codée par le gène OB, au sein du tissu adipeux et elle est plus précisément produite et sécrétée par les adipocytes. La forme mature est un polypeptide non glycosé de poids moléculaire 16 kDa, composé de 146 acides aminés. La leptine agit au niveau cellulaire par l'intermédiaire de sa liaison à un récepteur spécifique (Ob-R) apparenté à la classe I de la super-famille des récepteurs de cytokines.

La leptine est sécrétée de façon pulsatile, selon un rythme circadien qui est inversement corrélé à celui de sécrétion de l'ACTH et du cortisol avec des taux démontrés comme étant significativement corrélés à l'indice de Masse Corporelle et/ou la masse grasse. De plus, les taux de leptine apparaissent comme étant sexe spécifique avec des taux significativement supérieurs chez les femmes comparés à ceux des hommes. La synthèse de la leptine est régulée par de nombreux facteurs, hormonaux et non hormonaux. Les facteurs stimulants sont, à la fois chez le rongeur et l'homme, la suralimentation, l'insuline, les glucocorticoïdes. Les inhibiteurs sont le jeûne, l'AMPc et les agonistes adrénergiques.

L'adiponectine a été isolée dans les années 1990 par quatre équipes différentes et sous des appellations différentes, c'est une adipocytokine produite par le tissu adipeux et impliquée, entre autres, dans la régulation du métabolisme des lipides et du glucose. C'est une protéine constituée de 244 acides aminés dont le poids moléculaire représente environ 28 Kdalton [483].

2. Rôles physiologiques

La leptine au moment de sa découverte a été démontrée comme étant principalement régulatrice de l'appétit. Depuis, il a été mis en évidence qu'elle influençait également d'autres métabolismes. Elle est impliquée dans la régulation du poids corporel par ses effets sur le système nerveux central.

La leptine est connue pour avoir des fonctions directes et indirectes sur le tissu endothélial, la promotion de la sensibilité à l'insuline, et l'inhibition des médiateurs inflammatoires (Berg AH, (2005) [484]).

L'adiponectine interagit avec l'insuline afin d'inhiber la production hépatique de glucose et stimule l'oxydation des acides gras dans le muscle squelettique (**Onay-Besikci et al.** (2004) [485]).

3. Indications du dosage

La leptine : Le dosage de leptine est actuellement du domaine de la recherche : étude de la physiopathologie des désordres alimentaires, de certains types de diabète, d'infertilité ou de retard de puberté [470].

L'adiponectine : les implications cliniques du dosage sont :

- Adiposité;
- Artériosclérose;
- Métabolisme énergétique;
- Maladies coronariennes;
- Syndrome métabolique;
- Syndrome des Ovaires Polykystiques

4. Variations physiologiques : [470]

Les concentrations de leptine varient au cours du nycthémère selon un rythme inverse de celui de l'ACTH et du cortisol, avec un pic peu après minuit et un minimum en début d'après-midi. Elles varient en fonction du poids et sont corrélées à l'index de masse corporelle (IMC ou BMI, Body Mass Index) et l'index de masse grasse.

Lorsque les concentrations de leptine sont exprimées en fonction de l'adiposité, il existe une différence entre les filles et les garçons. De même, à IMC équivalent, la concentration sérique/plasmatique de leptine est plus élevée chez la femme que chez l'homme (effet suppresseur de la testostérone ou stimulant des estrogènes).

La leptine augmente 2,5 fois plus vite chez les femmes que chez les hommes par unité d'IMC. Aussi bien chez les sujets minces qu'obèses ou diabétiques, la leptine ne varie pas en période postprandiale et ne semble pas stimulable par une sécrétion aiguë d'insuline. Elle ne varie donc pas au cours de l'hyperglycémie provoquée. En revanche, l'hyperinsulinisme entraîne une augmentation de la leptine de l'obésité.

Certaines anomalies de la puberté sont liées à des anomalies génétiques portant sur le gène de la leptine ou du récepteur de la leptine. Il en est de même de certaines infertilités inexplicables qui pourraient être liées à la leptine. Une diminution des concentrations sériques/plasmatiques de leptine peut être observée chez les femmes maigres, associée à une aménorrhée à l'origine d'infertilité. Inversement, il peut exister chez certaines femmes obèses, une dysménorrhée avec infertilité, associée à des concentrations élevées de leptine circulante. Une augmentation des concentrations sériques de leptine a été observée au cours d'infections, ce qui pourrait expliquer l'anorexie qui leur est généralement associée.

Les taux d'adiponectine suivent un rythme circadien avec des courbes de variation similaires entre sujets minces et obèses, malgré une différence en terme de sécrétion.

II. Dosage de la leptine et de l'adiponectine :

1. Dosage de la leptine [470],[486] :

a. Phase pré-analytique :

Prélèvements : Le prélèvement doit être effectué toujours à la même heure, de préférence le matin. Les échantillons hémolysés ou lipémiques sont à rejeter.

- **Sérum:** Prélever le sang par ponction veineuse, laisser coaguler, puis séparer le sérum par centrifugation à température ambiante. Ne pas centrifuger avant que la coagulation ne soit terminée. Les patients sous traitement anti-coagulant peuvent demander un temps de coagulation plus important.

- **Plasma:** Le sang total doit être prélevé dans des tubes de centrifugation contenant un anticoagulant et centrifugé immédiatement après le prélèvement.

Conservation et transport : Les tubes contenant les échantillons doivent être fermés et peuvent être stockés jusqu'à 24 heures à 2 °C à 8 °C avant d'être testés. Les échantillons stockés pour un temps prolongé doivent être congelés à -20 °C avant d'être testés. Les échantillons décongelés doivent être retournés plusieurs fois avant le test. Pour le transport, l'échantillon doit être congelé à -20°C.

b. Phase analytique :

La leptine est dosée par une technique immunologique, utilisant un traceur marqué par une enzyme (immunoenzymo-dosage) ou par un isotope radioactif (radioimmuno-dosage).

c. Phase post-analytique :

Valeurs de référence : Elles doivent prendre en compte le sexe, l'index de masse corporelle (IMC) et le stade pubertaire chez l'adolescent. A titre indicatif, chez des sujets dont l'IMC est compris entre 18 et 25, les valeurs de référence (dosage par RIA) sont :

- Chez les femmes : moyenne : 7,4 ng/ml avec un écart- type de 3,7 ng/ml,
- Chez les hommes : moyenne : 3,8 ng/ml avec un écart- type de 1,8 ng/ml.

2. Dosage de l'adiponectine [487] :

a. Phase pré-analytique :

- **Prélèvements** : Sérum, plasma hépariné, urine, salive, liquide cérébro-spinal (CSF), lait maternel ou culture cellulaire. Le sang est prélevé de préférence à jeun. Les échantillons sont stables entre 1 et 2 jours à température ambiante.
- **Stabilité** : Le sérum est stable 1 jour à 2-8°C.
- **Conservation et transport** : Température de conservation et de transport inférieures à -18°C, l'échantillon peut être conservé pendant 2 ans à -20°C avec un maximum de 5 cycles de congélation/décongélation.

b. Phase analytique :

Le dosage immunologique de l'adiponectine fait le plus souvent appel aux techniques manuelles de type ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assays). Cependant, depuis quelques années, ce dosage a été développé en immuno-turbidimétrie ce qui a permis son automatisation et dorénavant son accessibilité sur différents analyseurs de biochimie clinique.

c. Phase post-analytique :

Les valeurs de référence selon « Adiponectine – HS ELISA (TECO®) » sont :

- Hommes : 8-10 mg/l
- Femmes : 10-12 mg/l

III. Apport de la leptine et de l'adiponectine pour la PE :

1. La leptine :

Durant la grossesse normale, les taux de la leptine sont élevés en particulier au cours du deuxième trimestre de la grossesse puis ils diminuent rapidement et reviennent à la normale au cours de l'accouchement, ce qui indique le rôle de la leptine comme hormone gestationnelle pour le bilan énergétique [488].

Une étude comparative a été élaborée par **El shahat. A et al.** (2013) [489]. Les auteurs ont constaté que les patientes atteintes de PE avaient un taux sérique de leptine plus élevée (24,42 ng / ml) que le groupe témoin normal (7,28 ng / ml). Les taux de leptine sérique sont plus élevés dans la PE sévère (30,11 ng / ml) que dans la PE légère (16,45 ng / ml), ce qui indique que la leptine sérique augmente avec la gravité de la pré-éclampsie (**Tableau XXXIII**).

Ces résultats ont été retrouvés également par **Iftikhar et al.**(2008) [490] et **Sucak et al.** (2010)[491] qui ont prouvé que les taux sériques maternels de la leptine étaient significativement élevés chez les patients pré-éclampsiques comparativement aux témoins. Par conséquent certaines études recommandent la leptine comme marqueur précoce de la pré-éclampsie et de sa gravité.

Tableau XXXIII : Comparaison des taux sérique de leptine entre les deux groupes d'après El shahat. A et al. (2013) [489] :

Serum leptin levels (ng/ml)	Control group (n = 36)	Preeclampsia group (n = 36)		
		Mild cases	Severe cases	All patients
At admission (first visit)	9.8 ± 3.4	10.9 ± 4.9 [#]	17.6 ± 5.8*	13.3 ± 6.1*
At time of delivery	4.7 ± 1.6 [†]	22 ± 4.4 ^{*,#,‡}	42.6 ± 10.1 ^{*,‡}	31.2 ± 9.7 ^{*,‡}
Mean level	7.28 ± 2.4	16.45 ± 3.8 ^{*,#}	30.1 ± 6.6*	24.4 ± 8.8*

* Statistically significant difference versus control group

[#] Statistically significant difference versus severe preeclampsia group

[†] Statistically significant difference versus value at admission

Cependant, certaines études ont montré des résultats incohérents et ont signalé que les taux sériques de la leptine étaient similaires chez les patientes pré-éclamptiques et les contrôles (Martinez et al. (2000) [492], Kim et al.(2003) [493] et Doster Y et al. (2016) [494]).

Doster Y et al. (2016) [494] ont analysé la leptine dans le sérum maternel chez 23 patientes avec une PE légère, 29 patientes avec une PE sévère et 28 témoins. Les taux moyens retrouvés de leptine sérique ne diffèrent pas statistiquement entre les patientes atteintes de PE légère, PE sévère et les témoins (10,77 ng / ml, 13,40 ng / ml et 8,43 ng / ml, respectivement) et il n'y avait aucune relation entre les taux sériques de leptine et l'âge gestationnel des participantes. Les auteurs ont conclu que les taux sériques de la leptine ne sont pas associés à la PE. Le rôle de la leptine dans la pathophysiologie de la pré-éclampsie devrait être évalué avec précaution.

2. L'adiponectine :

Song Y et al. (2016) [495] ont dosé l'adiponectine chez 74 patientes pré-éclamptiques (21 patientes avaient une PE légère et 53 avec PE sévère). Ils ont rapporté qu'aucune différence significative (NS) n'a été observée dans les taux d'adiponectine sérique entre le groupe de PE et le groupe témoin (**Tableau XXXIV**).

Tableau XXXIV : Taux de leptine et adiponectine chez les femmes pré-éclamptiques et les contrôles normales d'après Song Y et al (2016) [495]

Variables	Control (n=79)	PE (n=74)			P value*
		Mild(n=21)	Severe(n=53)	Overall	
Leptin (ng/ml)	15.84 ± 8.98	34.49 ± 21.50	34.13 ± 23.06	34.23 ± 22.48	<0.001
Adiponectin (ug/ml)	8.39 ± 4.31	8.97 ± 6.30	9.71 ± 5.28	9.50 ± 5.55	NS

Aucune différence significative n'a été observée dans les taux sériques d'adiponectine chez les patientes avec une PE légère, PE sévère et le groupe témoin (PE légère versus témoin, $p = 0,966$; PE sévère vs témoin, $p = 0,224$; PE légère vs PE sévère, $p = 0,411$) (**Figure 47**).

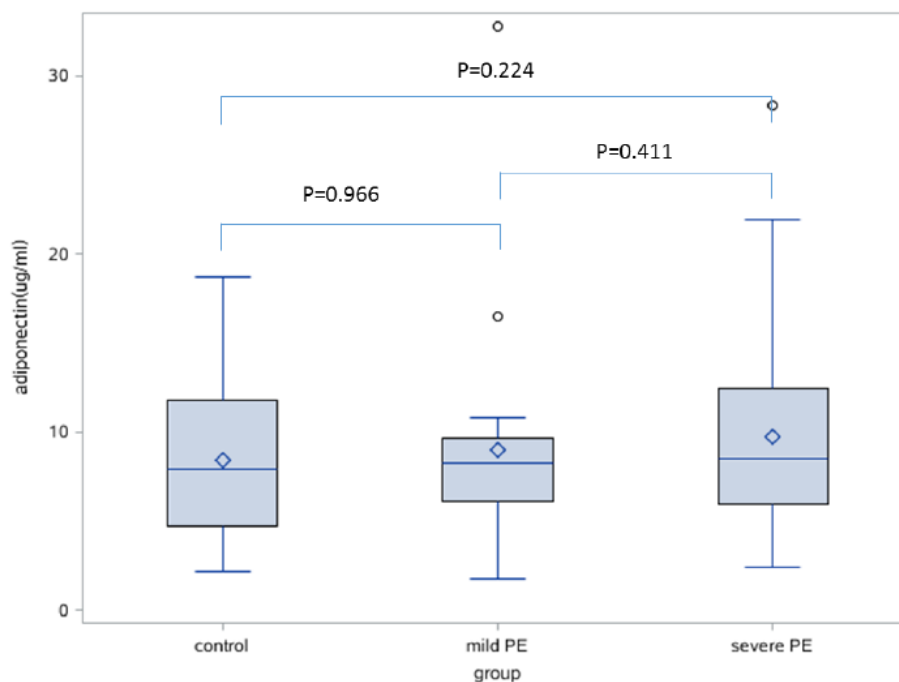


Figure 47 : Comparaison des taux sériques d'adiponectine dans le cas de PE sévère, PE légère et chez les témoins d'après Song Y et al (2016) [495]

La plupart des études ont rapporté que les taux d'adiponectine étaient significativement plus élevés chez les patientes atteintes de PE comparativement aux femmes enceintes normales (**Hendler et al.** (2005) [496] et **Eleuterio et al.** (2015) [497]). Cependant, d'autres études ont montré que les niveaux d'adiponectine diminuaient ou restaient les mêmes chez les patientes pré-éclampsiques ([498],[499]).

Les études concernant la corrélation entre l'adiponectine et l'IMC sont incompatibles. **Eleuterio et al.** ont montré une corrélation négative entre les taux sériques d'adiponectine et l'IMC chez les patientes enceintes normales, mais aucune corrélation n'a été trouvée chez les femmes atteintes de PE.

Hendler et al. ont montré que les niveaux d'adiponectine diminuaient chez les femmes enceintes ayant une PE sévère dont la valeur d'IMC était de $\geq 25 \text{ kg} / \text{m}^2$, alors que ces taux augmentaient chez les patientes atteintes de PE avec des poids normaux.

CHAPITRE XIII : PENTRAXINE 3 (PTX3)

I. Structure, métabolisme et rôles physiologiques

1. Structure et métabolisme :

La pentraxine 3 (PTX3) appartient à la famille des pentraxines (ou pentaxines), dont la structure est constituée de cinq monomères en anneau. La PTX3 a été d'abord identifiée comme un gène stimulé par le TNF dans les fibroblastes [500] et comme un gène inducible d'interleukine (IL) dans les cellules endothéliales [501]. La PTX3 se localise sur le chromosome 3 (q24-28), c'est une protéine longue de 381 acides aminés, incluant le peptide signal de 17 acides aminés. La protéine mature sécrétée a un poids moléculaire prédit de 40 daltons et consiste en un domaine C-terminal "pentraxin-like" de 203 acides aminés couplé à un domaine N-terminal de 178 acides aminés sans lien avec d'autres protéines connues

La molécule PTX3 est produite par de nombreux types cellulaires tels que les cellules endothéliales, les fibroblastes, les chondrocytes, les myocytes, les phagocytes mononucléés, les cellules dendritiques et les cellules épithéliales en réponse à un stimulus pro-inflammatoire ou à un composant microbien.

2. Rôles physiologiques :

Des niveaux sériques élevés de PTX3 ont été décrits dans certaines conditions infectieux et inflammatoires. Les modèles expérimentaux indiquent un rôle non négligeable de PTX3 dans l'immunité contre les champignons et dans la fécondité féminine [502]. Les monocytes sanguins périphériques expriment des niveaux significatifs de PTX3 en réponse aux cytokines pro-inflammatoires IL-1 β et TNF- α (**Tableau XXXV**).

Tableau XXXV : Induction de PTX3 par différentes cytokines dans les cellules humaines
[503]

	TNF- α	IL-1 β	IL-6	INF- γ
Fibroblastes				
Fibroblastes de lignée FS-4	S	S		
Cellules de fibrosarcome, lignée 8387	S	S	No	No
Fibroblastes normaux	S	S	No	No
Cellules endothéliales				
Cellules endothéliales de veine ombilicale	S	S	No	No
Cellules épithéliales				
Cellules épithéliales alvéolaires basales A549	S	S		
Cellules épithéliales primaires de type 2	S	S		
Cellules épithéliales bronchiques BEAS-2B	S	S		
Cellules épithéliales primaires des petites voies resp.	S	S		
Cellules épithéliales des tubules proximaux du rein	S	S	No	
Cellules hépatiques				
Cellules de carcinome hépatocellulaire Hep3B	S	S	No	No
Leucocytes				
Monocytes	S	S	No	I
Cellules dendritiques myéloïdes		S		

S: Stimulation No: Pas d'effet I: Inhibition

II. Dosage de la pentraxine 3 (PTX3) [504]

– Par ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay), c'est un test immunologique destiné à détecter et/ou doser les anticorps anti-PTX3 dans un liquide biologique, par marquage immunoenzymatique.

– Par RIA (Radio immuno Io gy assay) on entend désigner selon la présente invention un test radio immunologique destiné à détecter et/ou doser les anticorps anti- PTX3 dans un liquide biologique sur le même principe que l'ELISA, mais par marquage radioimmunologique.

– Par dosage fluorimétrique, on entend désigner selon la présente invention la numération de particules, par exemple des billes, présentant à leur surface l'antigène PTX3, et auquel se seront liés des anticorps anti-PTX3 éventuellement présents dans un échantillon à tester.

Les anticorps anti-PTX3 fixés seront détectés à l'aide d'anticorps anti-immunoglobulines humaines couplées à un fluorochrome. La mesure de la quantité d'anticorps anti-PTX3 est fonction de l'intensité de fluorescence. Ceci est réalisé à l'aide d'un analyseur de fluorescence ou d'un analyseur de cellules : cytomètre de flux ou FACS (fluorescence activated cell sorter).

– Par Western blot, ou immunotransfert, on entend désigner selon la présente invention une technique où l'antigène PTX3 est séparé par électrophorèse sur gel de polyacrylamide, puis transféré électrophorétiquement sur une membrane (de nitrocellulose, par exemple). Le dépôt sur la membrane de l'échantillon de liquide biologique à tester permet alors de lier des anticorps anti-PTX3, qui seraient présents dans l'échantillon, à l'antigène PTX3, suivi d'une détection par un second Anticorps marqué par un isotope, un fluorochrome ou une enzyme.

– Par Dot blot on entend désigner selon la présente invention une technique d'absorption qui consiste à déposer des protéines sur une membrane de nitrocellulose sous forme de points puis à effectuer les étapes d'un immunobuvardage classique.

– Par substrat chromogène, on entend désigner le substrat chromogène d'une enzyme qui permet d'obtenir en final, une réaction colorée qui est détectée à l'aide d'un spectrophotomètre. A titre d'exemple, on peut citer X-gal/OPTG et salmon- gluc/O-Me-b-Gluc, OPD, ABTS.

– Par chimio luminescence on entend désigner une réaction chimique accompagnée d'une émission lumineuse, la mesure de la lumière émise permettant de quantifier l'un des réactifs, si la quantité de l'autre réactif est connue. A titre d'exemple on peut citer l'oxydo-réduction du luminol (3-aminophthalhydrazide) avec l'eau oxygénée, par exemple, ou un quelconque hydroxyde.

– Par fluorescence on entend désigner l'utilisation d'une molécule fluorescente telle que les molécules décrites par ICHINOSE et al. (1991) ou encore des dérivés d'isothiocyanate fluorescents, la phycoerythrine isothiocyanate de rhodamine, le chlorure de dansyle ou encore le composé XRITC.

- Par radiomarquage on entend désigner un marquage par substance radioactive. La substance radioactive peut être marquée, par exemple par un isotope choisi parmi [^3H], [^{32}P] et [^{125}I].
 - Par Immunodiffusion radiale, également appelée technique de Mancini, on entend désigner selon la présente invention une réaction de précipitation en gel qui consiste à incorporer une solution d'antigène PTX3 dans la gélose et à déposer un liquide biologique susceptible de contenir des anticorps anti-PTX3 dans des puits.
- À l'équilibre il se forme un anneau de précipitation dont le carré du diamètre est proportionnel à la concentration des anticorps anti-PTX3. La concentration est exprimée par référence à une courbe standard avec un anticorps anti-PTX3 de concentration connue.
- Par immunodiffusion double d'Ouchterlony on entend désigner selon la présente invention une réaction de précipitation en gel réalisée de la façon suivante : les solutions d'antigène PTX3 et d'anticorps anti-PTX3 sont déposées dans des puits percés à distance les uns des autres dans un gel d'agarose. Les molécules diffusent dans le gel en fonction de leur taille et forment des lignes de précipitation pour chaque système d'antigène et d'anticorps. Chaque ligne de précipitation correspond à la zone d'équivalence respective, c'est-à-dire à la formation d'une liaison antigène-anticorps. Cette méthode permet l'analyse d'un liquide biologique et l'identification d'anticorps anti-PTX3.
 - Par immunoélectrophorèse, on entend désigner selon la présente invention une réaction de précipitation en gel qui met en jeu une séparation des protéines par électrophorèse dans un gel d'agarose suivie d'une double diffusion contre des anticorps spécifiques selon une direction perpendiculaire à l'axe de migration électrophorétique. Chaque zone d'équivalence correspond à un précipité antigène-anticorps qui se traduit par un arc de précipitation. L'immunoélectrophorèse permet de caractériser ou d'identifier des anticorps anti-PTX3 mais ce n'est pas une méthode quantitative. Par électrophorèse en fusée on entend désigner selon la présente invention une réaction de précipitation en gel dans laquelle l'antigène PTX3 incorporé dans le gel d'agarose est immobile (grâce au pH du gel), et l'anticorps anti-PTX3 chargé négativement migre sous l'action d'un champ électrique.

L'arc de précipitation résultant à la forme d'une fusée dont la hauteur est proportionnelle à la concentration de l'anticorps anti-PTX3. Par liquide biologique on entend désigner selon la présente invention le sang, le sérum, le plasma, la lymphe, l'urine, la salive, le liquide céphalorachidien préférentiellement le sérum.

III. Apport de la pentraxine 3 pour la pré-éclampsie

1. Variations au cours de la pré-éclampsie :

Dans les placentas des patientes pré-éclampsiques, les taux de la pentraxine 3 (PTX3) sont élevés comparativement aux femmes dont la grossesse est normale, ce qui suggère que la PTX3 peut être impliquée dans le processus pathologique de la PE [505]. Plusieurs études ont rapporté ces résultats comme l'étude de **RR. Hamad et al.** (2012) [506] et **I. Cetin et al.** (2006) [507].

Rovere- Querini et al. (2006) [508] ont analysé la PTX3 chez des patientes avec une grossesse normale, la figure 48 représente le diagramme de dispersion de PTX3 qui montre les variations des concentrations de la PTX3 en fonction de l'âge gestationnel (chaque symbole se réfère à un seul sujet).

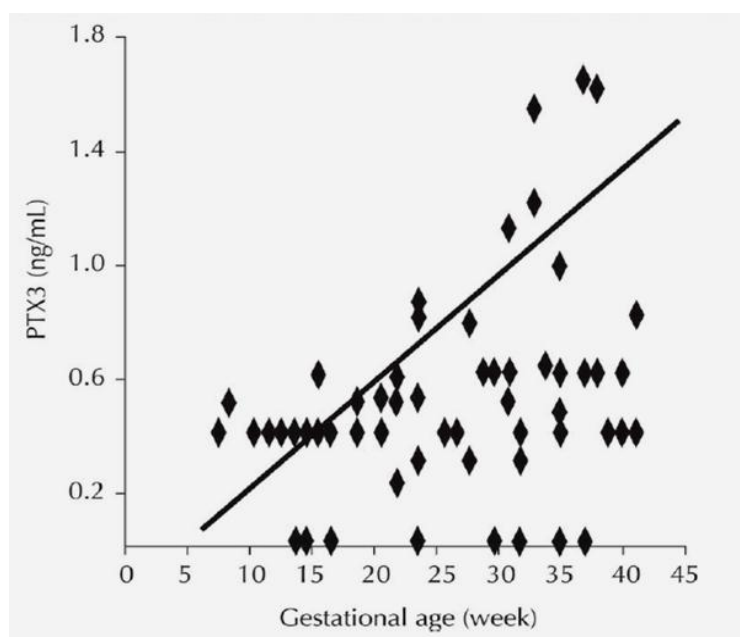
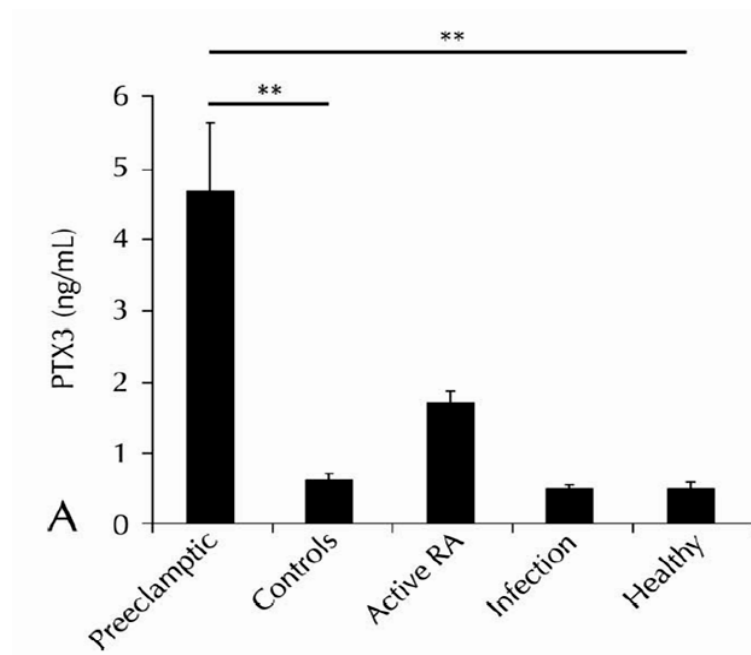


Figure 48 : Diagramme de dispersion de la PTX3 chez des femmes enceintes en bonne santé, d'après Rovere-Querini (2006)

Les mêmes auteurs ont analysé les niveaux de la PTX3 dans le sang maternel des patientes pré-éclamptiques (Preeclamptic, n = 30), des femmes enceintes normotensives saines avec un âge gestationnel similaire aux patientes avec une PE (Controls, n = 37), des femmes atteintes de polyarthrite rhumatoïde active (active RA, n = 20), des femmes atteintes de pneumonie aiguë ou de Pyélonéphrite aiguë (Infection, n = 20) et des témoins saines (Healthy, n = 20). La **figure 49** montre les résultats retrouvés.



** Différences statistiquement significatives ($P < 0.001$);

Ns : pas significatif.

Figure 49: Niveaux de la PTX3 d'après Rovere-Querini (2006)

Rovere-Querini et al. ont rapporté que la PTX3 a été exprimée dans l'épithélium amniotique, le mésoderme chorionique, les villosités trophoblastiques et le stroma périvasculaire dans les placentas des grossesses non compliquées. Les taux sériques de la PTX3 étaient énormément plus élevés chez les femmes avec PE par rapport aux contrôles ($5,08 \pm 1,34$ et $0,59 \pm 0,07$ ng / mL, respectivement, $P < 0,001$). De plus, les valeurs de la PTX3 étaient plus élevées chez les patientes avec une PE sévère ($5,38 \pm 1,3$) que chez les patientes avec une PE légère ($1,3 \pm 0,03$).

2. Apport de la pentraxine 3 pour la PE :

T. Akhter, et al. (2017) [509] ont analysé la PTX3 et mesuré l'épaisseur intima-média de la carotide à l'échographie (marqueur de risque cardio-vasculaire) chez 55 femmes avec une PE diagnostiquée et 64 femmes avec des grossesses normales à un âge gestationnel similaire. L'étude a retrouvé des niveaux plus élevés de PTX3 sérique chez les femmes atteintes de PE par rapport aux femmes dont la grossesse est normale. Ces niveaux ont été significativement associés à des signes des effets artériels indésirables pendant la grossesse.

Une corrélation positive a été retrouvée entre les niveaux de la PTX3 et l'épaisseur de l'intima et le rapport (Intima / Media), indiquant des signes de risque artériel. De plus, une corrélation inverse entre les niveaux de PTX3 et l'âge gestationnel à la naissance et le poids à la naissance a été remarquée.

CONCLUSION :

La pré-éclampsie (PE) est un syndrome regroupant un ensemble de signes et de symptômes individuellement aspécifiques et d'étiologies possibles multiples. Elle correspond à un état de dysfonction endothéliale généralisée secondaire à un excès de facteurs circulants toxiques. Ces facteurs toxiques pour l'endothélium sont relargués par un placenta pathologique. Dans l'état actuel des connaissances, les étapes de la PE sont présentées schématiquement en deux étapes ; une étape préclinique qui correspond à un défaut d'invasion trophoblastique et de remodelage vasculaire utérin responsable notamment d'un stress oxydant et d'une étape clinique au cours de laquelle la patiente développe une réaction inflammatoire systémique avec dysfonction endothéliale généralisée. Le développement placentaire et l'adaptation de l'organisme maternel sont perturbés dans la pré-éclampsie.

La fréquence, la gravité potentielle de la PE à la fois pour la mère et pour l'enfant à court terme, le risque de récurrence sur une grossesse ultérieure et le risque pour la mère de développer sur le long terme une HTA ou une autre complication cardio-neuro-vasculaire, ont incité les chercheurs à élaborer plusieurs études afin d'établir un modèle performant de diagnostic, dépistage et prédiction de la PE. Le but essentiel est d'augmenter les chances d'avoir un accouchement réussi et de réduire la morbidité et la mortalité fœtales et maternelles.

Les biomarqueurs de la pré-éclampsie sont utilisés aux différentes étapes de la grossesse et semblent intéressants en pratique clinique avant l'apparition des premières manifestations cliniques. L'objectif d'un dépistage précoce de la PE est d'identifier les patientes qui pourraient bénéficier de mesures préventives et ou d'un suivi rapproché en ambulatoire. Les biomarqueurs de la PE permettent de poser un diagnostic précoce qui permettrait la prise des décisions thérapeutiques adaptées à la gravité pathologique de chaque patiente et ce pour éviter d'éventuelles complications.

Les efforts déployés récemment exploitent des combinaisons des biomarqueurs liés à la physiopathologie de la PE, des facteurs maternels, des données de l'anamnèse et de l'échographie obstétricale aboutissant à des valeurs prédictives performantes. Cette combinaison des marqueurs présente une sensibilité et/ou une spécificité supérieure à celles des marqueurs utilisés de façon isolée.

Les facteurs angiogéniques ont considérablement amélioré la prédiction de la PE et les biomarqueurs les plus fréquemment étudiés dans la littérature actuelle sont : le PlGF, le sFlt-1, la PAPP-A, et la PP-13. Le test est pertinent lorsqu'il est simple, non invasif, rapide, peu coûteux et offre une détection précoce avec une spécificité et sensibilité importantes. Cependant, des études prospectives et longitudinales supplémentaires sont indispensables et nécessaires pour évaluer l'utilité clinique des biomarqueurs de la PE pour qu'ils soient recommandés en routine dans le dépistage, le diagnostic précoce et la prédiction des complications de la PE chez les populations à bas ou haut risque.

RESUME

Titre : LA PRÉ-ÉCLAMPSIE et l'intérêt des biomarqueurs : Synthèse globale de la littérature

Auteur : AMGHAR Safaa

Mots clés : Pré-éclampsie ; Éclampsie ; Grossesse ; Diagnostic ; Biomarqueurs

La définition consensuelle de la pré-éclampsie (PE) est l'apparition après 20 semaines d'aménorrhée d'une hypertension artérielle supérieure à 140mmHg/90mmHg et d'une protéinurie supérieure ou égale à 300 mg/24h. Il s'agit d'une pathologie gravidique spécifique à l'espèce humaine qui correspond à un état de dysfonction endothéliale généralisée secondaire à un excès de facteurs circulants toxiques pour l'endothélium qui sont relargués par le placenta pathologique. La pré-éclampsie demeure l'une des causes principales de mortalité et morbidité fœto-maternelles à l'échelle mondiale et sa gravité réside dans la possibilité de complications sévères périnatales et maternelles. Les conséquences de la PE ne semblent pas circonscrites au péripartum car il pourrait y avoir une altération durable des fonctions circulatoires et métaboliques maternelles.

La PE est une pathologie difficile à dépister précocement et à diagnostiquer en raison d'un tableau clinique souvent incomplet et évolutif avec signes cliniques tardifs. Les biomarqueurs de la PE sont utilisés aux différentes étapes de la grossesse et les trois principales indications sont le dépistage, le diagnostic et la prédiction. Plusieurs biomarqueurs ont été étudiés dès le premier trimestre de la grossesse, certains retiennent actuellement l'attention et doivent être développés afin d'établir un modèle plus performant recommandé en routine chez les populations à bas ou haut risque. La combinaison des marqueurs biologiques de la PE, des facteurs maternels, des données de l'anamnèse et de l'échographie obstétricale présente une sensibilité et/ou une spécificité supérieure à celles des marqueurs pris de façon isolée.

L'objectif de notre travail est de présenter l'état des connaissances actuelles sur la PE et de discuter l'utilité et l'intérêt des marqueurs biochimiques de la PE.

SUMMARY

Title: PREECLAMPSIA and the interest of biomarkers: Global synthesis of the literature

Author: AMGHAR Safaa

Key words: Preeclampsia; Eclampsia; Pregnancy; Diagnosis; biomarkers

The consensual definition of preeclampsia (PE) is the onset of hypertension exceeding 140/90 mmHg and proteinuria ≥ 300 mg/24h after 20 weeks of gestation. It is a pregnancy pathology specific to human species that corresponds to a state of generalized endothelial dysfunction secondary to an excess of endothelium toxic circulating factors that are released by the pathological placenta. Preeclampsia remains a leading cause of maternal and fetal morbidity and mortality worldwide and its severity lies in the possibility of severe perinatal and maternal complications. The consequences of PE do not appear to be limited to péripartum because there is a risk of permanent alteration of maternal circulatory and metabolic functions.

The screening and diagnosis of PE is difficult because of a clinical picture often incomplete and evolving with late clinical signs. The biomarkers of PE are used at different stages of pregnancy and the three main indications are screening, diagnosis and prediction. Several biomarkers have been studied since the first trimester of pregnancy, some of which are currently attracting attention and need to be developed in order to establish a more efficient model recommended routinely for low or high risk populations. The combination of biological markers of PE, maternal factors, anamnesis and obstetric ultrasound data has greater sensitivity and / or specificity than single markers.

The objective of our work is to present the state of current knowledge on preeclampsia and to discuss the utility and interest of biochemical markers of PE.

الملخص

العنوان : مقدمات الارتعاج وأهمية الواسمات الحيوية : خلاصة شاملة للأدب العلمي

المؤلف(ة) : صفاء أمغار

الكلمات الرئيسية : مقدمات الارتعاج ; الارتعاج ; حمل ; تشخيص ; الواسمات الحيوية

التعريف المتفق عليه لمقدمات الارتعاج هو ارتفاع في ضغط الدم عن معدل أعلى من 140 ملم زئبقي بالنسبة للضغط الانقباضي و 90 ملم زئبقي للضغط الانبساطي مع ظهور بيلة بروتينية أكبر من أو تساوي 300 ملغ في اليوم بعد الأسبوع العشرين من الحمل. يتعلق الأمر بمرض يصيب الإنسان فقط وذلك خلال فترة الحمل بسبب حالة اختلال وظيفي عام بالأغشية البطانية ناتج عن فائض في العوامل الجائلة السامة للبطانة الغشائية المحررة من طرف مشيمة معتلة.

يعدّ اضطراب مقدمات الارتعاج واحدا من أكثر الأسباب شيوعاً للوفيات و المراضة بالنسبة للجنين والأم على نطاق عالمي وتتجلى صعوبته في إمكانية حدوث مضاعفات وخيمة بالنسبة للجنين في الفترة المحيطة بالولادة وكذلك بالنسبة للأم. عواقب اضطراب مقدمات الارتعاج ليست مقيّدة بالفترة المحيطة بالولادة فقط لأن أثرها السلبي قد يؤثر بشكل دائم على الوظيفة الدورانية والاستقلابية لدى الأم ، هذا و يصعب الكشف الاستباقي لهذا المرض وتشخيصه نظرا للصورة السريرية غير المكتملة و القابلة للتطور مع ظهور علامات سريرية متأخرة.

تستخدم الواسمات الحيوية لاضطراب مقدمات الارتعاج في مراحل الحمل المختلفة ، والمؤشرات الرئيسية الثلاثة لاستعمالها هي الكشف المبكر والتشخيص والتنبؤ. تمت دراسة عدة واسمات حيوية ابتداء من الثلث الأول من الحمل ، وقد وجدت بعضٌ منها حاليا اهتماما كبيرا وجبّ معه تطويرها من أجل وضع نموذج أكثر كفاءة و موصى به بشكل منتظم عند الساكنة المعرضة لهذا المرض سواء أكان خطر حدوثه منخفضا أو مرتفعا. قدّمت تركيبة الواسمات الحيوية لاضطراب مقدمات الارتعاج مع العوامل المرتبطة بالأم و تاريخها المرضي ، إضافة إلى تخطيط الصدى التوليدي حساسيةً و / أو نوعية ذاتي قيمة أكثر أهمية مما تم الحصول عليه في حالة استعمال الواسمات الحيوية وحدها بشكل منفرد.

هدف عملنا الذي نقدم بين أيديكم هو تقديم الحالة الراهنة للمعارف حول مرض مقدمات الارتعاج وكذلك مناقشة جدوى وفائدة الواسمات الحيوية لهذا الاضطراب.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Ghulmiyya L, Sibai B, “Maternal Mortality From Preeclampsia/Eclampsia,” *Semin Perinatol*, vol. 36, no. 1, pp. 56-59, Feb 2012.
- [2] Duley, L, “Pre-eclampsia and the hypertensive disorders of pregnancy,” *Br. Med. Bull*, vol. 67, p. 161–176, 2003.
- [3] Steegers, EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R, “Pre-eclampsia,” *Lancet*, p. 631–644, 21 Aug 2010.
- [4] Consensus d’Experts de la Société Française d’Hypertension Artérielle* (SFHTA) Avec le partenariat du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, “HTA ET GROSSESSE,” Décembre 2015.
- [5] M. LAGHZAoui, “Épidémiologie, morbidité, mortalité de la pré-éclampsie et de l’éclampsie,” *Mises à jour en Gynécologie et Obstétrique*, vol. 10 , décembre 2010.
- [6] American College of Obstetricians and Gynecologist, “Task Force on Hypertension in Pregnancy Hypertension in pregnancy,” *Obstet Gynecol*, vol. 122, no. 5, pp. 1122-31, Nov 2013.
- [7] DIRECTIVE CLINIQUE DE LA SOGC, “Diagnostic, évaluation et prise en charge des troubles hypertensifs de la grossesse : Résumé directif,” *J Obstet Gynaecol Can*, vol. 36, no. 307, p. e1–e27, mai 2014.
- [8] Société Française d’Anesthésie et de Réanimation, Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français, Société Française de Néonatalogie, Société Française de Médecine Périnatale, “Recommandations formalisées d’experts : prise en charge multidisciplinaire des formes graves de prééclampsie,” *Annales Françaises d’Anesthésie et de Réanimation*, vol. 28, p. 275–281, 2009.
- [9] Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, Van Assche A, Moutquin JM, “The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP),” *Hypertens Pregnancy*, vol. 20(1), no. IX- XIV, 2001.
- [10] “Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy,” *Am J Obstet Gynecol*, vol. 183(1), no. S1-S22, Jul 2000 .
- [11] Tranquilli AL., “Early and late-onset pre-eclampsia,” *Pregnancy Hypertens*, vol. 4(3):241, no. doi: 10.1016/j.preghy.2014.04.007, Jul 2014.
- [12] von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM, “Subclassification of preeclampsia,” *Hypertens Pregnancy*, vol. 22, no. 2, pp. 143-8, 2003.

- [13] Hamsten A, Tornvall P, Proudler A, Båvenholm P, Ericsson CG, Godsland I, de Faire U, Nilsson J, "Evidence for a role of tumor necrosis factor alpha in disturbances of triglyceride and glucose metabolism predisposing to coronary heart disease," *Metabolism*, vol. 47, no. 1, pp. 113-8, 1998.
- [14] Bennet AM, van Maarle MC, Hallqvist J, Morgenstern R, Frostegård J, Wiman B, Prince JA, de Faire U, "Association of TNF-alpha serum levels and TNFA promoter polymorphisms with risk of myocardial infarction," *Atherosclerosis*, vol. 187(2), pp. 408-14, 2006.
- [15] CL Stella BM. Sibai , "Preeclampsia : Diagnosis and management of the atypical presentation," *J Matern Fetal Neonatal Med* , 2006 .
- [16] Rojas-Arias JL, Ortiz-López LD, Orduña-Aparicio WJ, Quintero-Loaiza CA, Acuña-Osorio E, Franco-Hernández A, Parra-Saavedra M, Molina-Giraldo S, Figueras F., "Characterization of atypical preeclampsia," *Fetal Diagn Ther*, vol. 38(2), pp. 119-25, 2015.
- [17] Agnès Ditisheim, Michel Boulvain, Olivier P. Irion, Antoinette Pechère-Bertschi, "Les présentations cliniques atypiques de la prééclampsie," *Rev Med Suisse*, vol. 11, no. 485, pp. 1655-1658, 2015.
- [18] Jaafar Jaafar, Agnès Ditisheim, Antoinette Pechère-Bertschi, "Hypertensions gravidiques : considérations pratiques," *Revue Médicale Suisse*, vol. 10, no. 441, pp. 1645-1649, Sep 2014.
- [19] SFAR en collaboration avec la SFMP, la SFP et le CNGOF, "Réanimation des formes graves de pré-éclampsie," *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, vol. 30, no. 2, p. 121, mars 2001.
- [20] Cohen EP, Lemann J Jr, "The role of the laboratory in evaluation of kidney function," *Clin Chem*, vol. 37, pp. 785-96., 1991.
- [21] T. Le Bricon, "Exploration biologique de la protéinurie au laboratoire d'analyses : aspects quantitatifs," *Annales de Biologie Clinique*, vol. 59, no. 6, Novembre - Décembre 2001.
- [22] Claire Mounier-Vehier, Pascal Delsart, "Hypertension artérielle de la grossesse : une situation à risque cardiovasculaire," *La Presse Médicale*, Vols. 38, Issue 4, pp. 600-608, Avril 2009.
- [23] Mc Cowan LM, Buist RG, North RA ,Gamble G, "Perinatal morbidity in chronic hypertension," *BrJ Obstet Gynaecol*, vol. 123-9, p. 103, 1996.
- [24] Abalos E, Duley L, Steyn DW, Hender-son- Smart DJ, "Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy," *Cochrane Database Syst Rev*, 2007.
- [25] Lansac J, Berger C, Magnin G, *Obstétrique pour le praticien*, 4e édition ed., E. /. MASSON, Ed., Paris: Masson, 2000.
- [26] European Society of Gynecology (ESG), Association for European Paediatric Cardiology (AEPC), German Society for Gender Medicine (DGesGM), Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, et al., "ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases

- during Pregnancy of the European Society of Cardiology,” *Eur Heart J.*, Vols. 32(24):3147-97, Dec 2011.
- [27] “Preeclampsia foundation: www.preeclampsia.org/”
- [28] Kuklina EV, Ayala C, Callaghan WM, “Hypertensive Disorders and Severe Obstetric Morbidity in the United States,” *Obstet Gynecol*, vol. 113, no. 6, pp. 1299-306, 2009.
- [29] Zhang J, Zeisler J, Hatch MC, Berkowitz G, “Epidemiology of pregnancy-induced hypertension,” *Epidemiol Rev*, vol. 19, p. 218–32, 1997.
- [30] Wallis AB, Saftlas AF, Hsia J, Atrash HK, “Secular trends in the rates of preeclampsia, eclampsia, and gestational hypertension, 1987-2004,” *Am J Hypertens*, vol. 21, no. 5, pp. 521-6, May 2008.
- [31] Sarah Thissier-Lévy, *L’endostatine et autres marqueurs angiogéniques de la prééclampsie. Mémoire présenté à la Faculté des Etudes Supérieures En vue de l’obtention du grade de Maîtrise en Sciences Biomédicales Option (M.Sc.)*, 2012.
- [32] AB. CAUGHEY, NE. STOTLAND, AE. WASHINGTON, GJ. ESCOBAR, “Maternal ethnicity, paternal ethnicity, and parental ethnic discordance: predictors of preeclampsia,” *Obstet Gynecol*, vol. 106, p. 156–61, 2005.
- [33] AK. RAO, YW. CHENG, AB. CAUGHEY, “Perinatal complications among different Asian-American subgroups,” *Am J Obstet Gynecol* , vol. 194, no. e39–41, 2006.
- [34] Tanaka M, Jaamaa G, Kaiser M, Hills E, Soim A, Zhu M, Shcherbatykh IY, Samelson R, Bell E, Zdeb M, McNutt LA, “Racial disparity in hypertensive disorders of pregnancy in New York State: a 10-year longitudinal population-based study,” *Am J Public Health*, vol. 97, no. 1, pp. 163-70, 2007.
- [35] Dahlstrom BL, Engh ME, Bukholm G & Oian P, “Changes in the prevalence of pre-eclampsia in Akershus County and the rest of Norway during the past 35 years,” *Acta Obstet Gynecol Scand* , vol. 85, p. 916–921, 2006.
- [36] Goffinet F, Aboulker D, Paris-Llado J, Bucourt M, Uzan M, Papiernik E, et al., “Screening with a uterine Doppler in low risk pregnant women followed by low dose aspirin in women with abnormal results: a multicenter randomised controlled trial,” *BJOG* , vol. 108, 2001.
- [37] LINDA J -Heffner , *Reproduction humaine* : S. m. page, Eds., 2003, p. 90.
- [38] Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PFA., “WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review,” *The Lancet*, vol. 367, no. 9516, April 2006.
- [39] Matthieu FONTAINE, *EVALUATION DES PRATIQUES PROFESSIONNELLES EN MATIERE DE PREECLAMPSIE DANS L’OUEST GUYANAIS. Thèse Médecine*, 2009.
- [40] Ahmed Lahlimi Alami, “Le Maroc entre Objectifs du Millénaire pour le Développement

(OMD) et Objectifs de Développement Durable (ODD), les acquis et les défis,” 2015 .

- [41] Ministère de la Santé DPRF/DPE/SEIS, “ENPSF-2011 : Enquête Nationale sur la Population et la Santé Familiale,” Rabat, Maroc, 2012, Décembre.
- [42] Direction de la Population, Ministère de la Santé, “Fiches d’information des décès maternels,” 2008.
- [43] “Rapport national de l’enquête confidentielle sur les décès maternels au Maroc,” décembre, 2010.
- [44] Yamoul, Sara, *Retentissement maternel et foetal de la pré-éclampsie à l’hôpital régional de Kenitra*. Thèse médecine n° 256, 2016.
- [45] M. AHSAYAN KAMAL, *LE PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE ET LES FACTEURS PRONOSTIQUES DE LA PRE-ECLAMPSIE AU CHR ALFARABI- OUJDA (Apropos de 63 cas)*. Thèse médecine N° 166/13, 2013.
- [46] Jay Sofia, *La pré éclampsie sévère à propos de 59 cas*, Thèse N° 50. Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat, 2005 .
- [47] Moujahid H. , *Prise en charge de la prééclampsie sévère et l’éclampsie en réanimation chirurgicale à propos de 97 cas*. Thèse Médecine, Fès n°24., 2007.
- [48] Bennani R. , *Les formes graves de l’hypertension artérielle gravidique*. Thèse Médecine, Casablanca n° 43, 2006.
- [49] Barhmi M., *La toxémie gravidique à l’hôpital Hassan II de Khouribga à propos de 216 cas*. Thèse médecine, Casablanca n° 150, 2005.
- [50] El Falaki S. , *Toxémie gravidique à l’hôpital Hassan II de la Wilaya d’Agadir*. Thèse Médecine , Rabat n°234, 2003.
- [51] Kaab K., *Hypertension artérielle gravidique : prise en charge maternelle et indications d’extraction fœtale. À propos de 265 cas*. Thèse Médecine n° 335, 2004.
- [52] Rochdi Z., *Prééclampsie à propos de 1 084 cas, 2002-2008*. Service de gynécologie obstétrique A, CHU Ibn-Rochd Casablanca Thèse Med, Casablanca n° 69, 2009.
- [53] Bassar R., *Épidémiologie de la toxémie gravidique à la maternité Lalla Meryem de CHU Ibn-Rochd de Casablanca, service de gynécologie A (à propos de 444 cas)*. Thèse Med, Casablanca n°197, 2002.
- [54] Duckitt K, Harrington D., “Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies,” *BMJ*, vol. 330, no. 7491, p. 565, Mar 2005.
- [55] Williams DJ, de Swiet M., “The pathophysiology of pre-eclampsia,” vol. 23, no. 6, pp. 620-9, 1997.

- [56] F. Goffinet, "Epidémiologie," *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, vol. 29 , no. e7–e12, 2010.
- [57] Ward K, Hata A, Jeunemaitre X, Helin C, Nelson L, Namikawa C, et al., "A molecular variant of angiotensinogen associated with preeclampsia," *Nat Genet*, vol. 4, no. 1, pp. 59-61, 1993.
- [58] Zafarmand MH, Nijdam ME, Franx A, Grobbee DE, Bots ML, "The angiotensinogen gene M235T polymorphism and development of preeclampsia/eclampsia: a meta-analysis and meta-regression of observational studies," *J Hypertens*, vol. 26, no. 9, pp. 1726-34, 2008.
- [59] Klonoff-Cohen HS, Savitz DA, Cefalo RC, McCann MF, "An epidemiologic study of contraception and preeclampsia," *Jama*, vol. 262, p. 3143–7, 1989.
- [60] Klonoff-Cohen HS, Savitz DA, Cefalo RC, McCann MF., "An epidemiologic study of contraception and preeclampsia," *Jama*, vol. 262, p. 3143–7, 1989.
- [61] Robillard PY, Hulsey TC, Perianin J, Janky E, Miri EH, Papiernik E. , "Association of pregnancy-induced hypertension with duration of sexual cohabitation before conception," *Lancet*, vol. 344, p. 973–5, 1994.
- [62] Innes KE, Marshall JA, Byers TE, Calonge N, "A woman's own birth weight and gestational age predict her later risk of developing preeclampsia, a precursor of chronic disease," *Epidemiology*, vol. 10, p. 153–60, 1999.
- [63] Skjaerven R, Wilcox AJ, Lie RT., "The interval between pregnancies and the risk of preeclampsia," *N Engl J Med*, vol. 3, no. 346(1), pp. 33-8, Jan 2002.
- [64] Isabelle Boucoiran , *Dépistage de la prééclampsie au premier trimestre de la grossesse. Mémoire présenté à la Faculté des Etudes Supérieures en vue de l'obtention du grade de Maîtrise en Sciences Biomédicales (M.Sc.)*, 2010.
- [65] Sibai BM, Gordon T, Thom E, Caritis SN, Klebanoff M, McNellis D, et al., "Risk factors for preeclampsia in healthy nulliparous women: a prospective multicenter study.The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units," *AmJ Obstet Gynecol*, vol. 172, p. 642–8, 1995.
- [66] Villar J, Carroli G, Wojdyla D, Abalos E, Giordano D, Ba'aqueel H, et al., "Preeclampsia, gestational hypertension and intrauterine growth restriction, related or independent conditions?," *Am J Obstet Gynecol*, vol. 194, p. 921–31, 2006.
- [67] Sebire NJ, Jolly M, Harris J, Regan L, Robinson S., "Is maternal underweight really a risk factor for adverse pregnancy outcome? A population-based study in London," *BJOG*, vol. 108, no. 1, pp. 61-6, Jan 2001.
- [68] Rosenberg TJ, Garbers S, Lipkind H, Chiasson MA., "Maternal obesity and diabetes as risk factors for adverse pregnancy outcomes: differences among 4 racial/ethnic groups," *AmJ Public Health*, vol. 95, p. 1545–51, 2005.

- [69] Mello G, Parretti E, Marozio L, Pizzi C, Lojacono A, Frusca T, Facchinetti F, Benedetto C, “Thrombophilia is significantly associated with severe preeclampsia: results of a large scale, case-controlled study,” *Hypertension*, vol. 46, no. 6, pp. 270-1274, Dec 2005.
- [70] Lindqvist PG, Marsal K. Moderate, “smoking during pregnancy is associated with a reduced risk of preeclampsia,” *Acta Obstet Gynecol Scand*, vol. 78, p. 693–7, 1999.
- [71] Moore LG, Hershey DW, Jahnigen D, Bowes Jr W., “The incidence of pregnancy induced hypertension is increased among Colorado residents at high altitude,” *Am J Obstet Gynecol*, vol. 144, p. 423–9, 1982.
- [72] Haelterman E, Marcoux S, Croteau A, Dramaix M, “Population-based study on occupational risk factors for preeclampsia and gestational hypertension,” *Scand J Work Environ Health*, vol. 33, p. 304–17, 2007.
- [73] Wolf HT, Owe KM, Juhl M, Hegaard HK., “Leisure Time Physical Activity and the Risk of Pre-eclampsia: A Systematic Review,” *Maternal and Child Health Journal*, vol. 18, no. 4, pp. 899-910, Juillet 2014.
- [74] Olsen SF, Secher NJ, “Low consumption of seafood in early pregnancy as a risk factor for preterm delivery: prospective cohort study,” *Bmj*, vol. 324, p. 447, 2002.
- [75] Méd. Markus G. Mohaupt, “Hypertension durant la grossesse,” *MIG*, vol. 16, no. 38, p. 780–786, 2016.
- [76] Labib Ghulmiyyah, and Baha Sibaï, “Materna Mortality From Preeclampsia/Eclampsia,” *Semin Perinatol*, vol. 36, pp. 56-59, 2012.
- [77] Pritchard JA, Weisman R, Jr, Ratnoff OD, et al., “Intravascular hemolysis, thrombocytopenia and other hematologic abnormalities associated with severe toxemia of pregnancy,” *N Engl J Med*, vol. 250, p. 89–98, 1954.
- [78] L., Weinstein, “Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy,” *Am J Obstet Gynecol*, vol. 15, no. 142, pp. 159-67, Jan 1982.
- [79] Sushil Chawla, Ashish Marwaha, and Raju Agarwal. , “HELLP or Help: A Real Challenge,” *J Obstet Gynaecol India*, vol. 65(3), p. 172–175, May 2015.
- [80] B. Haddad, “Critères d’extraction foetale dans la prééclampsie,” *Gynécol Obstét Fertil*, vol. 30, pp. 467-73, 2002.
- [81] Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA, “Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome),” *Am J Obstet Gynecol*, vol. 169, pp. 1000-6, 1993.
- [82] Martin JN Jr, Rinehart BK, May WL, Magann EF, Terrone DA, Blake PG, “The spectrum of severe preeclampsia : comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count) syndrome classification,” *Am J Obstet Gynecol*, vol. 180, pp.

1373-84, 1999.

- [83] Haddad B, Barton JR, Livingston JC, Chahine R, Sibai BM., “Risk factors for adverse maternal outcome among women with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome,” *Am J Obstet Gynecol*, vol. 183, pp. 444-8, 2000.
- [84] Sibai BM, Taslimi MM, el-Nazer A, Amon E, Mabie BC, Ryan GM, “Maternal–perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets in severe preeclampsia–eclampsia,” *Am J Obstet Gynecol*, vol. 155, no. 3, p. 501–9, 1986.
- [85] BM, Sibai, “The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets) : much ado about nothing?,” *Am J Obstet Gynecol*, vol. 162, no. 2, p. 311, 1990.
- [86] P. Collinet, M. Jourdain, “Le HELLP syndrome. Société de réanimation de langue française,” *Réanimation*, vol. 16, p. 386–392 , 2007.
- [87] Jaffe G, Schatz H, “Ocular manifestations of preeclampsia,” *Am J Ophthalmol*, vol. 103, pp. 309-15, 1987.
- [88] Audibert F, Coffineau A, Edouard D, Brivet F, Ville Y, Frydman R, et al., “Management of HELLP syndrome before 32 weeks of amenorrhea. 22 cases,” *Presse Med*, vol. 25, no. 6, p. 235–9, 1996.
- [89] P. Collinet, M Jourdain, “Le HELLP syndrome,” *Réanimation*, vol. 16, p. 386–392 , 2007.
- [90] Labib Ghulmiyyah, and Baha Sibaï, “Materna Mortality From Preeclampsia/Eclampsia,” *Semin Perinatol*, vol. 36, pp. 56-59, 2012.
- [91] Sibai BM, “Diagnosis, prevention, and management of eclampsia,” *Obstet Gynecol*, vol. 105, p. 402–10, 2005.
- [92] Duley L, “Maternal mortality associated with hypertensive disorders of pregnancy in Africa, Asia, Latin America and the Caribbean,” *Br J Obstet Gynaecol*, vol. 99, p. 547, 1992.
- [93] Knight M. UKOSS, “Eclampsia in the United Kingdom 2005,” *BJOG*, vol. 114, p. 1072–8, 2007.
- [94] Miguil M, Chekairi A, “Eclampsia, study of 342 cases,” *Hypertens Pregnancy*, vol. 27, p. 103–11, 2008.
- [95] G. Ducarme, S. Herrnberger, I. Pharisien, L. Carbillon, M. Uzan, “ Eclampsie : étude rétrospective de 16 cas,” *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, vol. 37, pp. 11-17, 2009.
- [96] Mjahed, K., et al., “Critical analysis of hemostasis disorders in the course of eclampsia. Report of 106 cases,” *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, vol. 27, no. 6, pp. 607-10, 1998.
- [97] Y. Ozier, “Caractéristiques évolutives des CIVD au cours de la grossesse, du sepsis, des traumatismes graves, et de l’insuffisance hépatique,” *Réanimation* , vol. 11, pp. 618-28 ,

2002.

- [98] Schjetlein R, Haugen G, Wisloff F, "Markers of intravascular coagulation and fibrinolysis in preeclampsia : association with intrauterine growth retardation.," *Acta Obstet Gynecol Scand*, vol. 76, pp. 541-6, 1997.
- [99] Dechend R, Homuth V, Wallukat G, Kreuzer J, Park JK, Theuer J, Juepner A, Gulba DC, Mackman N, Haller H, Luft FC., "AT(1) receptor agonistic antibodies from preeclamptic patients cause vascular cells to express tissue factor," *Circulation*, vol. 101, no. 20, pp. 2382-7, May 2000.
- [100] de Boer K1, ten Cate JW, Sturk A, Borm JJ, Treffers PE, "Enhanced thrombin generation in normal and hypertensive pregnancy," *Am J Obstet Gynecol*, vol. 160, no. 1, pp. 95-100, Jan 1989.
- [101] Ho CH, Yang ZL, "The predictive value of the hemostasis parameters in the development of preeclampsia," *Thromb Haemost*, vol. 67, pp. 214-8, 1992.
- [102] Aznar J, Gilabert J, Estelles A, Espana F, "Fibrinolytic activity and protein C in preeclampsia," *Thromb Haemost*, vol. 55, pp. 314-7, 1986.
- [103] G. J. E. F. A. J. G. M. Estelles A, "Fibrinolytic parameters in normotensive pregnancy with intrauterine fetal growth retardation and in severe preeclampsia," *Am J Obstet Gynecol*, vol. 165, pp. 138-42, 1991.
- [104] SFAR, "Conférence d'experts. Réanimation des formes graves de la pré-éclampsie," I. 2-84299-235-0, Ed., éditions Elsevier, 2000.
- [105] Gul A, Aslan H, Cebeci A, Polat I, Ulusoy S, Ceylan Y, "Maternal and fetal outcomes in HELLP syndrome complicated with acute renal failure," *Ren Fail*, vol. 26, no. 5, p. 557-62, Sep 2004.
- [106] Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, Libermann TA, Morgan JP, Sellke FW, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP, Karumanchi SA, "Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt 1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension and proteinuria in preeclampsia," *J Clin Invest*, vol. 111, no. 5, pp. 649-58, Mar 2003.
- [107] Sugimoto H, Hamano Y, Charytan D, Cosgrove D, Kieran M, Sudhakar A, Kalluri R, "Neutralization of circulating vascular endothelial growth factor (VEGF), by anti -VEGF antibodies and soluble VEGF receptor 1 (sFlt-1) induces proteinuria," *J Biol Chem* 2003, vol. 278(15), pp. 12605-8, Apr 2003.
- [108] Eremina V, Sood M, Haigh J, Nagy A, Lajoie G, Ferrara N, Gerber HP, Kikkawa Y, Miner JH, Quaggin SE, "Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases," *J Clin Invest*, vol. 111(5), pp. 707-16, Mar 2003 Mar.
- [109] B. Moulin, A. Hertig , E. Rondeau, "Rein et prééclampsie," *Annales Françaises d'Anesthésie*

et de Réanimation, vol. 29, no. 4, p. e83–e90, Avril 2010.

- [110] Silva GB Jr, Monteiro FA, Mota RM, Paiva JG, Correia JW, Bezerra Filho JG, Macedo RN, Lima RS, Daher EF, “Acute kidney injury requiring dialysis in obstetric patients: a series of 55 cases in Brazil,” *Arch Gynecol Obstet*, vol. 279, no. 2, p. 131–7, Feb 2009.
- [111] M. Jonard, M. Decambon, M. Jourdain, “Insuffisance rénale aiguë et prééclampsie,” *Réanimation*, vol. 22, pp. 373-381, 2013.
- [112] Bouvier C, “ Estimation de la mortalité maternelle en France : une nouvelle méthode,” *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, vol. 30, pp. 768-775, 2001.
- [113] N. Sananes, T. Boisrame, B. Langer, “Hématome rétroplacentaire,” *EMC Obstétrique*, vol. 3, pp. 1-11, Juillet 2012.
- [114] P. Dolley, “ Œdème aigu du poumon et grossesse : étude descriptive de 15 cas et revue de la littérature,” *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* , vol. 41, p. 638—644, 2012.
- [115] D, Edouard, “Pré éclampsie. Éclampsie,” *EMC Obstétrique*, p. 15, 2003.
- [116] Langer B, De Manzini N, Boudier E, et al, “Hématome sous-capsulaire du foie rompu- Conduite à tenir- A propos d'une observation,” *Rev Fr Gynécol Obstet*, vol. 92, p. 188–90, 1997.
- [117] Nunes J.O., Turner M.A., Fulcher A.S, “Abdominal imaging features of HELLP syndrome: a 10-year retrospective review,” *AJR Am J Roentgenol*, vol. 185, pp. 1205-1210, 2005.
- [118] Nisrine Mamouni, Ali Derkaoui, Hakima Bougern, Chehrazad Bouchikhi, Hikmat Chaara, Abdelaziz Banani, etMelhouf Moulay Abdelilah, “Hématome sous capsulaire de foie compliquant une pré-éclampsie: à propos de 6 cas,” *Pan Afr Med J*, vol. 9, no. 47, 2011.
- [119] Mouhssine Doumiri, Marie Elombila, Nezha Oudghiri, Anas Tazi Saoud, “ Hématome sous-capsulaire du foie rompu compliquant une stéatose hépatique aiguë gravidique.,” *Pan Afr Med J.*, vol. 19, 2014.
- [120] Ng Wing Tin L, Mulard C, Talon A, et al, “Hématome sous-capsulaire du foie complication du HELLP syndrome,” *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, vol. 23, no. 3, pp. 311- 4, 1994.
- [121] Vigil-De Gracia P, Ortega-Paz L, “Retinal detachment in associa-tion with pre-eclampsia, eclampsia, and HELLP syndrom,” *Intern J Gynecol Obstet*, vol. 114, pp. 223-25, 2011.
- [122] Schultz KL, Birnbaum AD, Goldstein DA, “Ocular disease in pregnancy,” *Curr Opin Ophthalmol*, vol. 16, no. 5, p. 308–14, 2005.
- [123] Vigil-De Gracia P, Ortega-Paz L, “Retinal detachment in association with preeclampsia, eclampsia, and HELLP syndrome,” *Int J Gynaecol Obstet*, vol. 114, pp. 223-5, 2011.

- [124] R. Hage et al, "D décollement de rétine et pré-éclampsie : à propos de trois cas," *Journal français d'ophtalmologie*, vol. 35, p. 824.e1—824.e6, 2012.
- [125] Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, et al, "Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. American Heart Association scientific statement," *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, vol. 24, pp. e29-50, 2004.
- [126] McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, Yusuf S, Devereaux PJ, "Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia : A systematic review and meta-analyses," *Am Heart J*, vol. 156, pp. 918-30, 2008.
- [127] Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ, "Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life : Systematic review and meta-analysis," *BMJ*, vol. 335, p. 974, 2007.
- [128] M. Beaufils, "Pré-éclampsie et risque cardiovasculaire ultérieur," *La revue de médecine interne*, vol. Volume 32, no. S1, pp. 36-40, Juin 2011.
- [129] Claire Mounier-Vehier, Anne-Laure Madika, Fanny Boudghène-Stambouli, Guillaume Ledieu, Pascal Delsart, Vassilis Tsatsaris, "Hypertensions artérielles de la grossesse et devenir maternel," *Presse Med*, vol. 45, no. 7-8P1, pp. 659-666 , juillet 2016.
- [130] Gabriella Martillotti, Michel Boulvain, Antoinette Pechère-Bertschi, R. Landau, "La prééclampsie : un nouveau facteur de risque de maladies cardiovasculaire et rénale ?," *Rev Med Suisse 2009*, vol. 5, no. 216, pp. 1752-1757, Sep 2009.
- [131] Gabriella Martillotti, Michel Boulvain, Antoinette Pechère-Bertschi, R. Landau, "La pré-éclampsie : un nouveau facteur de risque de maladies cardiovasculaire et rénale ?," *Rev Med Suisse 2009*, vol. 5, no. 216, pp. 1752-1757, Sep 2009.
- [132] P. T. e. al, "Toxémie gravidique," 2000.
- [133] Huppertz B, "Placental pathology in pregnancy complications," *Thromb Res*, vol. 127, no. Suppl.3, p. S96–9, 2011.
- [134] Neerhof MG, "Causes of intrauterine growth restriction," *Clin Perinatol*, vol. 22(2), p. 375–85, 1995.
- [135] Haddad B, Kayem G, Deis S, Sibai BM, "Are perinatal and maternal outcomes different during expectant management of severe preeclampsia in the presence of intrauterine growth restriction?," *Am J Obstet Gynecol*, vol. 196(3), pp. 237.e1-5, 2007.
- [136] Weiler J, Tong S, Palmer KR, "Is fetal growth restriction associated with a more severe maternal phenotype in the setting of early onset pre-eclampsia? A retrospective study," *PLoS ONE*, vol. 6(10), p. e26937, 2011.
- [137] Hauth JC, Ewell MG, Levine RJ, et al, "Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. Calcium for Preeclampsia Prevention Study Group," *Obstet Gynecol*

2000, vol. 95, no. 1, p. 24–8, 2000.

- [138] Shear RM, Rinfret D, Leduc L, “Should we offer expectant management in cases of severe preterm preeclampsia with fetal growth restriction?,” *Am J Obstet Gynecol*, vol. 192, no. 4, p. 1119–25, 2005.
- [139] Witlin AG, Saade GR, Mattar F, Sibai BM, “Predictors of neonatal outcome in women with severe preeclampsia or eclampsia between 24 and 33 weeks’ gestation,” *Am J Obstet Gynecol*, vol. 182, no. 3, p. 607–11, 2000.
- [140] Chammas MF, Nguyen TM, Li MA, Nuwayhid BS, Castro LC, “Expectant management of severe preterm preeclampsia: is intrauterine growth restriction an indication for immediate delivery?,” *Am J Obstet Gynecol*, vol. 183, no. 4, p. 853–8, 2000.
- [141] Sibai BM, Barton JR, “Expectant management of severe preeclampsia remote from term: patient selection, treatment, and delivery indications,” *Am J Obstet Gynecol*, vol. 196, no. 6, pp. 514.e1-9, 2007.
- [142] Hall D. , “Birthweight and gestational age as predictors of outcome in preterm deliveries for severe pre-eclampsia,” *J Trop Pediatr*, vol. 49, no. 3, p. 178–80, 2003.
- [143] Grisaru-Granovsky S, Halevy T, Eidelman A, Elstein D, Samueloff A, “Hypertensive disorders of pregnancy and the small for gestational age neonate: not a simple relationship,” *Am J Obstet Gynecol* , vol. 196, no. 4, pp. 335.e1-5, 2007.
- [144] C. Geyl, E. Clouqueur, J. Lambert, D. Subtil, V. Debarge , P. Deruelle, “Liens entre pré-éclampsie et retard de croissance intra-utérin,” *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, vol. 42, p. 229–233, 2014.
- [145] Verspyck E, Marpeau L, “Thrombophilies et pathologies vasculaires placentaires. Revue de la littérature,” *Rev Med Interne* 2005;26:, vol. 26, p. 103–8, 2005.
- [146] Leila Zerrou, *Aujourd’hui le Maroc : Hôpitaux publics : 16.700 prématurés décèdent chaque année à cause du manque de couveuses*, 24-4-2008.
- [147] Dr ABOURMANE EL HANAFI, *Etude Rétrospective de la Mortalité périnatale au niveau de la Maternité de l’Hôpital « Essalama » d’El Kélâa des Sraghna (Causes et circonstances). Mémoire présenté pour l’obtention du diplôme de maîtrise en Administration Sanitaire et santé public*, Juillet 2006.
- [148] V. Lacroze, *Prématurité : définitions, épidémiologie, étiopathogénie, organisation des soins*, Elsevier Masson SAS, 2011 .
- [149] Michael J. Davidoff, Todd Dias, Karla Damus et al., “Changes in the Gestational Age Distribution among U.S. Singleton Births : Impact on Rates of Late Preterm Birth, 1992 to 2002,” *MJ Semin Perinatol*, vol. 30, no. 1, pp. 8-15, Feb 2006.
- [150] Connealy BD, Carreno CA, Kase BA, Hart LA, Blackwell SC, Sibai BM, “A history of prior preeclampsia as a risk factor for preterm birth,” *Am J Perinatol*, vol. 31, no. 6, pp. 483-8,

2014.

- [151] Aboussouf N, *Prise en charge de la pré-éclampsie à la maternité Souissi, thèse médecine n°46*, 2015.
- [152] Flenady V., Koopmans L., Middleton P., Frøen J.F., Smith G.C., Gibbons K., and al, “Major risk factors for stillbirth in highincome countries: a systematic review and meta-analysis,” *Lancet* , vol. 377, pp. 1331-1340 , 2011.
- [153] Harir Noria, Ourrad Sarah et Ourrad Asmaa, “Facteurs de risques de mortalité néonatale dans l'hôpital de gynécologie-obstétrique de la wilaya de Sidi Bel Abbes, Algérie,” *Pan Afr Med J*, vol. 20, p. 387, 2015.
- [154] Tsatsaris V, Fournier T, Winer N, “Pathophysiology of preeclampsia,” *Ann Fr Anesth Reanim*, vol. 29, no. 3, p. e13–8, 2010.
- [155] E. Lecarpentier, T. Fournier, J. Guibourdenche, S. Gil, V. Tsatsaris, “Placenta humain,” *EMC - Obstétrique/Gynécologie*, p. 1–18 , 2015.
- [156] Redman CW, Sargent IL, “Latest advances in understanding preeclampsia,” *Science*, vol. 308(5728), pp. 1592-4, 2005.
- [157] Roberts JM, Hubel CA, “The two stage model of preeclampsia: variations on the theme,” *Placenta* , vol. 30, no. Suppl.A, p. S32–7, 2009.
- [158] R. Pijnenborg, L. Vercruysse, M. Hanssens, “The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies Placenta,” vol. 27 (9–10) , p. 939–958, 2006.
- [159] I. Brosens, R. Pijnenborg, L. Vercruysse, R. Romero , “The “Great Obstetrical Syndromes” are associated with disorders of deep placentation,” *Am J Obstet Gynecol*, vol. 204 (3), p. 193–201, 2011.
- [160] F. Lyall, S.C. Robson, J.N., “Bulmer Spiral artery remodeling and trophoblast invasion in preeclampsia and fetal growth restriction: relationship to clinical outcome Hypertension,” 2013, vol. 62 (6), p. 1046–1054.
- [161] J.W. Meekins, R. Pijnenborg, M. Hanssens, I.R. McFadyen, A. van Asshe , “A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies,” *Br J Obstet Gynaecol*, vol. 101, no. 8, p. 669–674 , 1994.
- [162] Edouard Lecarpentier, Thierry Fournier, Jean Guibourdenche, Vassilis Tsatsaris, “ Physiopathologie de la pré-éclampsie,” *La Presse Médicale*, vol. 45, no. 7-8, p. 631–637, July-August 2016.
- [163] Guerby P, et al. , “Implication du stress oxydant dans la physiopathologie de la prééclampsie : mise au point,” *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* , 2015.
- [164] R. Calicchio, C. Buffat, D. Vaiman, F. Miralles, “Fonction endothéliale : rôle dans le syndrome maternel de la prééclampsie et conséquences à long terme pour le système

- cardiovasculaire.,” *Annales de Cardiologie et d’Angéiologie*, vol. 62, p. 215–220, 2013.
- [165] Stéphanie Falcao, *Modèles murins de prééclampsie et effets préventifs de l’entraînement physique. Thèse présentée à la Faculté des études supérieures en vue de l’obtention du grade de doctorat en Sciences biomédicales. Université de Montréal*, 2010.
- [166] H. Zeisler, E. Llurba, F. Chantraine, M. Vatish, A.C. Staff, M. Sennström, et al, “Predictive value of the sFlt-1:PlGF ratio in women with suspected preeclampsia,” *N Engl J Med*, vol. 341, no. 1, pp. 13-22, 2016.
- [167] Vassilis Tsatsaris, *Physiopathologie de la pré-éclampsie. La Société Francophone de Dialyse et la Société de Néphrologie*.
- [168] T.H. Hung, J.N. Skepper, D.S. Charnock-Jones, G.J. Burton, “Hypoxia-reoxygenation: a potent inducer of apoptotic changes in the human placenta and possible etiological factor in preeclampsia,” *Circ Res*, vol. 90, no. 12, p. 1274–1281 , 2002.
- [169] C. Rancourt, *Validation de marqueurs génétiques de la prééclampsie. Maîtrise en biologie cellulaire et moléculaire. Université Laval*, 2006.
- [170] Elizabeth Phipps, Devika Prasanna, Wunnie Brima, and Belinda Jim, “Preeclampsia: Updates in Pathogenesis, Definitions, and Guidelines,” *CJASN ePress*, April 2016.
- [171] Giguère Y, Charland M, Bujold E, Bernard N, Grenier S, Rousseau F, et al, “Combining biochemical and ultrasonographic markers in predicting preeclampsia : a systematic review,” *Clin Chem*, vol. 56, pp. 361-74, 2010.
- [172] Hagmann H, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA, Stepan H, “The promise of angiogenic markers for the early diagnosis and prediction of preeclampsia,” *Clin Chem*, vol. 58, pp. 837-45, 2012.
- [173] Guibourdenche J, Leguy MC, Tsatsaris V, “Biologie des marqueurs de la pré-éclampsie,” *Ann Biol Clin* 2013 , vol. 71, no. 1, pp. 79-87 , 2013.
- [174] Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Zeisler H, Calda P, et al., “New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia,” *Hypertension*, vol. 63, no. 2, pp. 346-52, Feb 2014.
- [175] M., Shibuya, “Vascular endothelial growth factor and its receptor system : physiological functions in angiogenesis and pathological roles in various diseases,” *J Biochem*, vol. 153, pp. 13-19, 2013.
- [176] Challis JR, Lockwood CJ, Myatt L, Norman JE, Strauss JF, III, Petraglia F., “Inflammation and pregnancy,” *Reprod Sci*, vol. 16, no. 2, pp. 206-215, 2009.
- [177] Meziani F, Tesse A, Asfar P, Schneider F, Andriantsitohaina R, Fournie A, Gairard A, “De la toxémie gravidique à l’éclampsie : Physiopathologie,” *Réanimation*, vol. 16, pp. 380- 385,

2007.

- [178] “Diagnostic, évaluation et prise en charge des troubles hypertensifs de la grossesse . Chapitre 2 : Prédiction, prévention et pronostic de la prééclampsie,” *Journal d’obstétrique et gynécologie du Canada*, vol. 30, no. 3, March 2008.
- [179] B. Moulin, A. Hertig, E. Rondeau , “Recommandations formalisées d’experts. Rein et pré-éclampsie,” *Annales Françaises d’Anesthésie et de Réanimation*, vol. 29, p. e83–e90, 2010.
- [180] Paller MS, “Hypertension in pregnancy,” *J Am Soc Nephrol*, vol. 9, p. 314–21, 1998.
- [181] Sibai BM, “Imitators of severe preeclampsia,” *Obstet Gynecol*, vol. 109, p. 956–66, 2007.
- [182] Puyade M, Badin J, Quéron B, Christiaens L, Varroud-Vial N, Pierre F, et al, “Thrombotic thrombocytopenic purpura: do not ignore cardiac involvement,” *Rev Med Interne*, vol. 35, p. 264–7, 2014.
- [183] Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M, “World Health Organization systematic review of screening tests for preeclampsia,” *Obstet Gynecol*, vol. 104, pp. 1367-91, 2004.
- [184] F. Bretelle , R. Ledu, J.-B. Haumonte, R. Shojai, C. d’Ercole, L. Boubli. , “Comment prédire la prééclampsie ?,” *Annales Françaises d’Anesthésie et de Réanimation*, vol. 29, p. e19–e24, 2010.
- [185] Wikipedia.
- [186] Yamane A, Seetharam L, Yamaguchi S, Gotoh N, Takahashi T, Neufeld G, and Shibuya M, “A new communication system between hepatocytes and sinusoidal endothelial cells in liver through vascular endothelial growth factor and Flt tyrosine kinase receptor family (Flt-1 and KDR/Flk-1),” *Oncogene*, vol. 9, no. 9, pp. 2683-90, 1994.
- [187] de Vries C, Escobedo JA, Ueno H, Houck K, Ferrara N, and Williams LT, “The fms-like tyrosine kinase, a receptor for vascular endothelial growth factor,” *Science*, vol. 255(5047), pp. 989-91, 1992.
- [188] Terman BI, Dougher-Vermazen M, Carrion ME, Dimitrov D, Armellino DC, Gospodarowicz D, and Bohlen P, “ Identification of the KDR tyrosine kinase as a receptor for vascular endothelial cell growth factor,” *Biochem Biophys Res Commun*, vol. 187, no. 3, pp. 1579-86, 1992.
- [189] Quinn TP, Peters KG, De Vries C, Ferrara N, and Williams LT, “Fetal liver kinase 1 is a receptor for vascular endothelial growth factor and is selectively expressed in vascular endothelium,” *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 90, no. 16, pp. 7533-7, Aug 1993.
- [190] Joukov V, Pajusola K, Kaipainen A, Chilov D, Lahtinen I, Kukk E, Saksela O, Kalkkinen N, and Alitalo K, “A novel vascular endothelial growth factor, VEGF-C, is a ligand for the Flt4 (VEGFR-3) and KDR (VEGFR-2) receptor tyrosine kinases,” *Embo J*, vol. 15, no. 7, p. 1751, 1996.

- [191] Vincenti V, Cassano C, Rocchi M, and Persico G, "Assignment of the vascular endothelial growth factor gene to human chromosome 6p21.3," *Circulation*, vol. 93, no. 8, pp. 1493-5, 1996.
- [192] Tischer E, Mitchell R, Hartman T, Silva M, Gospodarowicz D, Fiddes JC, and Abraham JA, "The human gene for vascular endothelial growth factor. Multiple protein forms are encoded through alternative exon splicing," *J Biol Chem*, vol. 266, no. 18, pp. 11947-54, 1991.
- [193] Tuomas Tammela, Berndt Enholm, "The biology of vascular endothelial growth factors," *Cardiovascular Research*, vol. 65, p. 550– 563, 2005.
- [194] Hunter A, Aitkenhead M, Caldwell C, McCracken G, Wilson D, McClure N, "Serum levels of vascular endothelial growth factor in preeclamptic and normotensive pregnancy," *Hypertension*, vol. 36, p. 965–969, 2000.
- [195] Maglione D, Guerriero V, Viglietto G, et al, "Isolation of a human placenta cDNA coding for a protein related to the vascular permeability factor," *Proc Natl Acad Sci USA*, vol. 88, p. 9267–71, 1991.
- [196] Nikolaos Vrachnis, Emmanouil Kalampokas, "Placental growth factor (PLGF): a key to optimizing fetal growth," *J Matern Fetal Neonatal Med*, vol. 26, no. 10, p. 995–1002, 2013.
- [197] Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J, "The biology of VEGF and its receptors," *Nat Med*, vol. 9, pp. 669-76, 2003.
- [198] Parelman N, Selvaraj SK, Batra S, "Placenta growth factor activates monocytes ABD correlates in sickle cell disease severity," *Blood*, vol. 102, p. 1506–14, 2003.
- [199] Méélanie Guyot, *Les thérapies anti-angiogéniques : entre espoir et réalité. Vers l'identification de marqueurs prédictifs et de nouvelles cibles thérapeutiques dans le traitement du cancer du rein. Sciences agricoles. Université Nice Sophia Antipolis*, 2013.
- [200] Klein M, Catargi B, "Le VEGF en physiologie et pathologie thyroïdienne," *Annales d'Endocrinologie*, vol. 68, no. 6, pp. e45-e56, 2007.
- [201] PLGF facteur de croissance placentaire . <https://risch.ch/fr/analyse/t1plgf>
- [202] Mohammed Shaimi, *Place des nouveaux marqueurs biochimiques dans la prédiction des syndromes hypertensifs de la grossesse. Thèse pharmacie. Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat*, 2015.
- [203] Carmeliet, P, "Angiogenesis in health and disease," *Nat Med*, vol. 9, pp. 653-60, 2003.
- [204] H. Boulanger, M. Flamant, "Avancées récentes dans la compréhension de la physiopathologie de la prééclampsie et conséquences thérapeutiques potentielles," *Néphrologie & Thérapeutique*, vol. 3, p. 437–448, 2007.
- [205] C. Rius, J.D. Smith, N. Almendro, C. Langa, L.M. Botella, D.A. Marchuk, "Cloning of the promoter region of human endoglin, the target gene for hereditary hemorrhagic telangiectasia

- type 1,” *Blood*, vol. 92, no. 12, p. 4677–4690, 1998.
- [206] Toporsian, Gros R, Kabir MG, Vera S, Govindaraju K, Eidelman DH, Husain M, Letarte M, “A role for endoglin in coupling eNOS activity and regulating vascular tone revealed in hereditary hemorrhagic telangiectasia,” *Circ Res*, vol. 96, no. 6, pp. 684-92, Apr 2005.
- [207] Cheifetz S, Bellón T, Calés C, Vera S, Bernabeu C, Massagué J, Letarte M, “Endoglin is a component of the transforming growth factor-beta receptor system in human endothelial cells,” *J Biol Chem*, vol. 267 , 1992.
- [208] Venkatesha,S.,Toporsian, M., Lam, C., Mammoto, T., Kim Y., Bdolah , Y., Lim, K.,Yuan, H., Libermann, T., Stillman, I., Roberts, D., D’Amore, P., Epstein, F., Sellke, F., Romero, R. , Sukhatme, S. , Letarte, M., Karumanchi A, “Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of Preeclampsia,” *Nat. Med* , vol. 12, pp. 642-649, 2006.
- [209] Bourdeau A, Dumont DJ, Letarte M, “A murine model of hereditary hemorrhagic telangiectasia,” *J Clin Invest*, vol. 104, p. 1343–51, 1999 .
- [210] Schiettecatte J, Russcher H, Anckaert E, Mees M, Lee-ser B, Tirelli AS, et al, “Multicenter evaluation of the first automated Elecsys sFlt-1 and PlGF assays in normal pre-gnancies and preeclampsia,” *Clin Biochem*, vol. 43, p. 768—70, 2010.
- [211] Verlohren S, Galindo A, Schlembach D, Zeisler H, Her-raiz I, Moertl MG, et al, “An automated method for the determination of the sFlt-1/PlGF ratio in the assessment of preeclampsia,” *Am J Obstet Gynecol*, vol. 202, no. 161, p. e1—11, 2010 .
- [212] Wothe D, Gaziano E, Sunderji S, Romero R, Kusanovic JP, Rogers L, Hodges-Savola C, Roberts S, Wassenberg J., “Measurement of sVEGF R1 and PlGF in serum: comparing prototype assays from Beckman Coulter, Inc. to R&D Systems microplate assays,” *Hypertens Pregnancy* , vol. 30, no. 1, p. 18—27, 2011.
- [213] Sunderji S, Gaziano E, Wothe D, Rogers LC, Sibai B, Karumanchi SA, Hodges-Savola C, “Automated assays for sVEGF R1 and PlGF as an aid in the diagnosis of preterm preeclampsia: a prospective clinical study,” *Am J Obstet Gynecol*, vol. 202, no. 1, pp. e1-7, Jan 2010.
- [214] Lee MS, Cantonwine D, Little SE, McElrath TF, Parry SI, Lim KH, Wilkins-Haug LE, “Angiogenic markers in pregnancies conceived through in vitro fertilization,” *Am J Obstet Gynecol*, vol. 213, no. 2, pp. e1-8, Aug 2015.
- [215] Andersen LB, Frederiksen-Møller B, Work Havelund K3, Dechend R, Jørgensen JS, Jensen BL, Nielsen J, Lykkedegn S, Barington T, Christesen HT, “Diagnosis of pree-clampsia with soluble Fms-like tyrosine kinase 1/placental growth factor ratio: an inter-assay comparison,” *J Am Soc Hypertens JASH*, vol. 9, pp. 86-96, Feb 2015.
- [216] S. Vieillefosse , J. Guibourdenche , A. Atallah, B. Haddad , T. Fournier, V. Tsatsaris, E. Lecarpentier, “Facteurs prédictifs et pronostiques de la prééclampsie : intérêt du dosage du PlGF et du sFLT-1,” *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*,

2016.

- [217] Roche Diagnostics GmbH, *Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Roche Diagnostics. www.roche.com*, 2016 .
- [218] Quantikine®ELISA, *Human VEGF Immunoassay. Available from: <http://www.funakoshi.co.jp/data/datasheet/RSD/DVE00.pdf>*, 2015.
- [219] Elabscience Biotechnology, *Human sENG (Soluble Endoglin) ELISA Kit Catalog No: E-EL-H5309 www.elabscience.com*, 2015-2016.
- [220] Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim K-H, England LJ, Yu KF, Schisterman EF, Thadhani R, Sachs BP, Epstein FH et al, “Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia,” *N Engl J Med*, vol. 350, p. 672– 83, 2004.
- [221] 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, pp. 649-658.
- [222] Levine RJ, Thadhani R, Qian C, et al, “Urinary Placental Growth Factor and Risk of Preeclampsia,” *JAMA*, pp. 77-85.
- [223] Molvarec A, Szarka A, Walentin S, et al, “Circulating angiogenic factors determined by electrochemiluminescence immunoassay in relation to the clinical features and laboratory parameters in women with preeclampsia,” *Hypertens Res*, vol. 33, pp. 892-898, 2010.
- [224] Levine RJ, Qian C, Maynard SE, Yu KF, Epstein FH, Karumanchi SA, “ Serum sFlt1 concentration during preeclampsia and mid trimester blood pressure in healthy nulliparous women,” *Am J Obstet Gynecol*, vol. 194, pp. 1034-1041, 2006 .
- [225] Palmer KR, Kaitu'u-Lino TJ, Hastie R1, Hannan NJ, Ye L, Binder N, Cannon P, Tuohey L, Johns TG, Shub A, Tong S, “Placental-Specific sFLT-1 e15a Protein Is Increased in Preeclampsia, Antagonizes Vascular Endothelial Growth Factor Signaling, and Has Antiangiogenic Activity,” *Hypertension*, vol. 66, no. 6, pp. 1251-9, Dec 2015.
- [226] Shibata E, Rajakumar A, Powers RW, Larkin RW, Gilmour C, Bodnar LM, Crombleholme WR, Ness RB, Roberts JM, Hubel CA, “Soluble fms-like tyrosine kinase 1 is increased in preeclampsia but not in normotensive pregnancies with small-for-gestational-age neonates: relationship to circulating placental growth factor,” *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 90, pp. 4895-4903, 2005 .
- [227] Souders CA, Maynard SE, Yan J, Wang Y, Boatright NK, Sedan J, Balyozian D, Cheslock PS, Molrine DC, Simas TA, “Circulating Levels of sFlt1 Splice Variants as Predictive Markers for the Development of Preeclampsia,” *International journal of molecular sciences*, vol. 16, pp. 12436-12453, 2015.
- [228] Chaiworapongsa T, Romero R, Espinoza J, Bujold E, Mee Kim Y, Goncalves LF, Gomez R, Edwin S, “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, vol. 190, pp. 1541-1547, 2004.

- [229] McKeeman GC, Ardill JE, Caldwell CM, Hunter AJ, McClure N, “Soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sFlt-1) is increased throughout gestation in patients who have preeclampsia develop,” *Am J Obstet Gynecol*, vol. 191, pp. 1240-1246, 2004.
- [230] Bdolah Y, Lam C, Rajakumar A, Shivalingappa V, Mutter W, Sachs BP, Lim KH, Bdolah-529 Abram T, Epstein FH, Karumanchi SA, “Twin pregnancy and the risk of preeclampsia: 530 bigger placenta or relative ischemia?,” *Am J Obstet Gynecol*, vol. 198: 428, pp. e421-426, 2008.
- [231] Maynard SE, Moore Simas TA, Solitro MJ, et al, “Circulating angiogenic factors in singleton vs multiple-gestation pregnancies,” *Amer J Obstet Gynecol*, vol. 198: 200, p. e1–200.e7, 2008.
- [232] Koga K, Osuga Y, Tajima T, Hirota Y, Igarashi T, Fujii T, Yano T, Taketani Y , “Elevated serum soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) level in women with hydatidiform mole,” *Fertil Steril* , vol. 94, p. 305–308, 2010.
- [233] Poon LCY, Kametas NA, Maiz N, Akolekar R, Nicolaides KH, “First trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy,” *Hypertension*, vol. 53, p. 812—8, 2009.
- [234] Kenny LC, Black MA, Poston L, Taylor R, Myers JE, BakerPN, “Early pregnancy prediction of preeclampsia in nulliparous women, combining clinical risk and bio-markers: the Screening for Pregnancy Endpoints (SCOPE) international cohort study,” *Hypertension*, vol. 644—52, 2014.
- [235] Crovetto F, Figueras F, Triunfo S, Crispi F, Rodriguez-Sureda V, Dominguez, C., Llorba, E., Gratacos, E, “First trimester screening for early and late preeclampsia based on maternal characteristics, biophysical parameters, and angiogenic factors,” *Prenat Diagn*, vol. 35, p. 183–191, 2015.
- [236] Powers RW, Roberts JM, Cooper KM, Gallaher MJ, Frank MP, Harger GF, Ness RB, “Maternal serum soluble fms-like tyrosine kinase 1 concentrations are not increased in early pregnancy and decrease more slowly postpartum in women who develop preeclampsia,” *Am J Obstet Gynecol*, vol. 193, pp. 185-191, 2005.
- [237] Sibiude J, Guibourdenche J, Dionne M-D, Le Ray C, AnselemO, Serreau R, “Placental growth factor for the prediction of adverse outcomes in patients with suspected preeclampsia or intrauterine growth restriction,” *PloS One* , vol. 7:e50208, 2012.
- [238] Chappell LC, Duckworth S, Seed PT, Griffin M, Myers J, Mackillop L, “Diagnostic accuracy of placental growthfactor in women with suspected preeclampsia: a prospective multicenter study,” *Circulation*, vol. 128, p. 2121—31, 2013.
- [239] N. Berkane, G. Lefevre, M. Boulvain, A. Rousseau, A. Oppenheimer, T. Simon, J. Seror, A. Hertig, “Mesure de la concentration sérique de sFlt-1 pour diminuer la morbi-mortalité de la pré-éclampsie : résultats de l’étude MOMA,” *Néphrologie & Thérapeutique*, vol. 12, p. 259–

287, 2016.

- [240] Rana S, Powe CE, Salahuddin S, Verlohren S, Perschel FH, Levine RJ, Wenger JB, Thadhani R, Karumanchi SA, “Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia,” *Circulation*, vol. 125, no. 7, pp. 911-9, Feb 2012.
- [241] Andersen LB, Dechend R, Jorgensen JS, Luef BM, Nielsen J, Barington T, Christesen HT, “Prediction of preeclampsia with angiogenic biomarkers. Results from the 527 prospective Odense Child Cohort,” *Hypertension in pregnancy*, vol. 1, no. 15, 2016.
- [242] Liu Y, Zhao Y, Yu A, Zhao B, Gao Y, Niu H, “Diagnostic accuracy of the soluble Fms-like 640 tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio for preeclampsia: a meta-analysis 641 based on 20 studies. Archives of gynecology and obstetrics,” 2015, vol. 292, pp. 507-518.
- [243] Verlohren S, Stepan H, Dechend R, “Angiogenic growth factors in the diagnosis and 788 prediction of pre-eclampsia,” *Clinical science*, vol. 122, pp. 43-52, 2012.
- [244] Villa PM, Hamalainen E, Maki A, Raikkonen K, Pesonen AK, Taipale P, Kajantie E, Laivuori H, “Vasoactive agents for the prediction of early- and late-onset preeclampsia 794 in a high-risk cohort,” *BMC pregnancy and childbirth*, vol. 13:110, 2013.
- [245] Vatish M, Strunz-McKendry T, Hund M, Allegranza D, Wolf C, Smare C, “sFlt-1/PlGF ratio test for pre-eclampsia: an economic assessment for the UK,” *Ultrasound Obstet Gynecol*, vol. 48, no. 6, Dec 2016.
- [246] Frusca T, Gervasi MT, Paolini D, Dionisi M, Ferre F, Cetin I, “Budget impact analysis of sFlt-1/PlGF ratio as prediction test in Italian women with suspected preeclampsia,” *J Matern Fetal Neonatal Med*, vol. 2, pp. 1-7, Feb 2017.
- [247] Yuxiu Liu, Yang Zhao, Ailing Yu, Bin Zhao, Yufang Gao & Haitao Niu, “Diagnostic accuracy of the soluble Fms-like tyrosine kinase- 1/placental growth factor ratio for preeclampsia: a meta-analysis based on 20 studies,” *Arch Gynecol Obstet.*, vol. 292, no. 3, Sep 2015.
- [248] Baker PN, Krasnow J, Roberts JM, Yeo KT, “Elevated serum levels of vascular endothelial growth factor in patients with preeclampsia,” *Obstet Gynecol*, vol. 86, p. 815–821, 1995.
- [249] Sharkey AM, Cooper JC, Balmforth JR, McLaren J, Clark DE, Charnock-Jones DS, Morris NH, Smith SK, “Maternal plasma levels of vascular endothelial growth factor in normotensive pregnancies and in pregnancies complicated by pre-eclampsia,” *Eur J Clin Invest*, vol. 26, p. 1182–1185, 1996.
- [250] Tranquilli AL, Bezzeccheri V, Giannubilo SR, Scagnoli C, Mazzanti L, Garzetti GG, “Amniotic vascular endothelial growth factor (VEGF) and nitric oxide (NO) in women with subsequent preeclampsia,” *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, vol. 113, p. 17–20, 2004.
- [251] Galazios G, Papazoglou D, Giagloglou K, Vassaras G, Koutlaki N, Maltezos E, “Umbilical cord serum vascular endothelial growth factor (VEGF) levels in normal pregnancies and in pregnancies complicated by preterm delivery or pre-eclampsia,” *Int J Gynaecol Obstet*, vol.

85, pp. 6-11, 2004.

- [252] Roes EM, Steegers EA, Thomas CM, Geurts-Moespot A, Raijmakers MT, Peters WH, Sweep CG, "High levels of urinary vascular endothelial growth factor in women with severe preeclampsia," *Int J Biol Markers*, vol. 19, p. 72–75 , 2004.
- [253] Livingston JC, Chin R, Haddad B, McKinney ET, Ahokas R, Sibai BM, "Reductions of vascular endothelial growth factor and placental growth factor concentrations in severe preeclampsia," *Am J Obstet Gynecol*, vol. 183, p. 1554–1557, 2000.
- [254] Lyall F, Young A, Boswell F, Kingdom J, Greer IA, "Placental expression of vascular endothelial growth factor in placentae from pregnancies complicated by pre-eclampsia and intrauterine growth restriction does not support placental hypoxia at delivery," *Placenta*, vol. 18, pp. 269-276, 1997.
- [255] Jelkmann W, "Pitfalls in the measurement of circulating vascular endothelial growth factor," *Clin Chem*, vol. 47, p. 617–623, 2001.
- [256] Brockelsby J, Hayman R, Ahmed A, Warren A, Johnson I, Baker P, "VEGF via VEGF receptor 1 (Flt-1) mimics preeclamptic plasma in inhibiting uterine blood vessel relaxation in pregnancy: implications in the pathogenesis of preeclampsia," *Lab Invest*, vol. 79:11, 1999.
- [257] Brockelsby JC, Anthony FW, Johnson IR, Baker PN, "The effects of vascular endothelial growth factor on endothelial cells: a potential role in preeclampsia," *Am J Obstet Gynecol*, vol. 182, p. 176–183, 2000.
- [258] Bills VL, Salmon AH, Harper SJ, Overton TG, Neal CR, Jeffery B, Soothill PW, Bates DO, "Impaired vascular permeability regulation due to the VEGF165b splice variant in pre-eclampsia," *Bjog.* , 2011.
- [259] E. Kurtoglu, Bahattin A, Arif K, Handan C., Mustafa C., Erdal M. & Ayse Zehra O., "Serum VEGF and PGF may be significant markers in prediction of severity of preeclampsia," *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, pp. 1-6, 2015.
- [260] Baumann MU, Bersinger NA, Mohaupt MG, Raio L, Gerber S, Surbek DV, "First-trimester serum levels of soluble endoglin and soluble fms-like tyrosine kinase-1 as first-trimester markers for late-onset preeclampsia," *Am J Obstet Gynecol* , vol. 199: 266.e1–6, 2008.
- [261] Foidart JM, Munaut C, Chantraine F, Akolekar R, Nicolaides KH, "Maternal plasma soluble endoglin at 11–13 weeks' gestation in pre eclampsia," *Ultrasound Obstet Gynecol*, vol. 35, p. 680–687, 2010.
- [262] Yinon Y, Kingdom JC, Odutayo A, Moineddin R, Drewlo S, Lai V, Cherney DZ, Hladunewich MA, "Vascular dysfunction in women with a history of preeclampsia and intrauterine growth restriction: insights into future vascular risk," *Circulation*, vol. 122, p. 1846–1, 2010.
- [263] NooriM, Donald AE, Angelakopoulou A, Hingorani AD, Williams DJ, "Prospective study of placental angiogenic factors and maternal vascular function before and after preeclampsia and

- gestational hypertension,” *Circulation* , vol. 122, p. 478–487, 2010.
- [264] Savvidou MD, Noori M, Anderson JM, Hingorani AD, Nicolaides KH, “Maternal endothelial function and serum concentrations of placental growth factor and soluble endoglin in women with abnormal placentation,” *Ultrasound Obstet Gynecol*, vol. 32, p. 871–876, 2008.
 - [265] Lai J, Syngelaki A, Poon LC, Nucci M, Nicolaides KH, “Maternal serum soluble endoglin at 30–33 weeks in the prediction of preeclampsia,” *Fetal Diagn Ther*, vol. 33:, p. 149–155, 2013.
 - [266] Rana S, Karumanchi SA, Levine RJ, Venkatesha S, Rauh-Hain JA, Tamez H, Thadhani R, “Sequential changes in antiangiogenic factors in early pregnancy and risk of developing preeclampsia,” *Hypertension*, vol. 50, p. 137–142, 2007.
 - [267] Romero R, Nien JK, Espinoza J, Todem D, Fu W, Chung H, Kusanovic JP, Gotsch F, Erez O, Mazaki-Tovi S, Gomez R, Edwin S, Chaiworapongsa T, Levine RJ, Karumanchi SA, “A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and antiangiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for,” *J Matern Fetal Neonatal Med*, vol. 21, p. 9–23, 2008.
 - [268] Myatt L, Clifton RG, Roberts JM, Spong CY, Wapner RJ, Thorp JMJr, Mercer BM, Peaceman AM, Ramin SM, Carpenter MW, Sciscione A, Tolosa JE, Saade G, Sorokin Y, Anderson GD, “Can changes in angiogenic biomarkers between the first and second trimesters of pregnancy predict development of pre-eclampsia in a low-risk nulliparous patient population?,” *BJOG*, vol. 20, p. 1183–1191, 2013.
 - [269] Levine RJ, Lam C, Qian C, et al. for the CPEP Study Group, “Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia,” *N Engl J Med*, vol. 355:, p. 992–1005, 2006.
 - [270] Staff AC, Braekke K, Johnsen GM, Karumanchi SA, Harsem NK, “Circulating concentrations of soluble endoglin (CD105) in fetal and maternal serum and in amniotic fluid in preeclampsia,” *Am J Obstet Gynecol*, vol. 197, no. 2, pp. 176.e1-6, Aug 2007.
 - [271] Robinson CJ, Johnson DD, “Soluble endoglin as a second-trimester marker for preeclampsia,” *Am J Obstet Gynecol*, vol. 197, p. 174 e1–5, 2007.
 - [272] Sharon E. Maynard, Tiffany A. Moore Simas, Lana Bur, Sybil L. Crawford, Matthew J. Solitro, and Bruce A. Meyer, “Soluble Endoglin for the Prediction of Preeclampsia in a High Risk Cohort,” *Hypertension in Pregnancy*, vol. 29, p. 330–341, 2010.
 - [273] Cim N, Kurdoglu M, Ege S, Yoruk I, Yaman G, Yildizhan R, “An analysis on the roles of angiogenesis-related factors including serum vitamin D, soluble endoglin (sEng), soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1), and vascular endothelial growth factor (VEGF) in the diagnosis and severity of late-onset preeclampsia,” *J Matern Fetal Neonatal Med*, vol. 23, pp. 1-6, Sep 2016.

- [274] Lin TM, Galbert SP, Kiefer D, Spellacy WN, Gall S, "Characterization of four human pregnancy-associated plasma proteins," *Am J Obstet Gynecol*, vol. 118, no. 2, p. 223—36, 1974.
- [275] C. Brochet, A. Bakkouch, E. Guillerme, M. Bernard, "PROFILS IMMUNO-ANALYTIQUES EN BIOLOGIE MÉDICALE, La pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A)," *Immuno-analyse et biologie spécialisée*, vol. 25, p. 212—218, 2010.
- [276] Mazerbourg S, Zapf J, Bar RS, "Insulin-like growth factor binding protein-4 proteolytic degradation in ovine preovulatory follicles : studies of underlying mechanisms," *Endocrinology*, vol. 140, pp. 4175-84, 1999.
- [277] Guibourdenche J, Frendo JL, Pidoux G, Bertin G, Luton D, Muller F, et al., "Expression of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) during human villous trophoblast differentiation in vitro," *Placenta*, vol. 5, p. 532—9, 2003.
- [278] Qin QP, Laitinen P, Majamaa-Voltti K, Eriksson S, Kumpula EK, Pettersson K, "Release patterns of pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A) in patients with acute coronary syndromes," *Scand Cardiovasc J*, vol. 36, pp. 358-61, 2002.
- [279] James B. Lawrence, Claus Oxvig, Michael T. Overgaard, Lars Sottrup-Jensen, Gerald J. Gleich, Lara G. Hays, John R. Yates, and Cheryl A, "The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy-associated plasma protein-A," *Proc Natl Acad Sci USA*, vol. 96 , no. 6, pp. 3149-53, Mar 1999.
- [280] Mazerbourg S1, Zapf J, Bar RS, Brigstock DR, Lalou C, Binoux M, Monget P, " Insulin-like growth factor binding protein-4 proteolytic degradation in ovine preovulatory follicles : studies of underlying mechanisms," *Endocrinology*, vol. 140, no. 9, pp. 4175-84., Sep 1999.
- [281] Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT, Bailey KR, Christiansen M, Holmes DR Jr, Virmani R, Oxvig C, Schwartz RS, "Pregnancy associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes," *N Engl J Med*, vol. 345, pp. 1022-9, 2001.
- [282] C. A. Conover, G. F. Faessen, K. E. Ilg, Y. Aladin Chandrasekher, M. Christiansen, M. T. Overgaard, C. Oxvig, L. C. Giudice, "Pregnancy-associated plasma protein-a is the insulin-like growth factor binding protein-4 protease secreted by human ovarian granulosa cells and is a marker of dominant follicle selection and the corpus luteum," *Endocrinology*, vol. 142, no. 5, p. 2155, May 2001.
- [283] Mazerbourg S, Overgaard MT, Oxvig C, Christiansen M, Conover CA, Laurendeau I, Vidaud M, Tossier-Klopp G, Zapf J, Monget P, "Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) in ovine, bovine, porcine, and equine ovarian follicles : involvement in IGF binding protein-4 proteolytic degradation and mRNA expression during follicular development," *Endocrinology*, vol. 142, no. 2, pp. 5243-53, Dec 2001 .
- [284] Overgaard MT, Glerup S, Boldt HB, Rodacker V, Olsen IM, Christiansen M, Sottrup-Jensen L, Giudice LC, Oxvig C, "Inhibition of proteolysis by the proform of eosinophil major basic

- protein (proMBP) requires covalent binding to its target proteinase,” *FEBS Lett*, Vols. 560(1-3), pp. 147-52, Feb 2004.
- [285] Qin X, Wergedal JE, Rehage M, Tran K, Newton J, Lam P, Baylink DJ, Mohan S., “Pregnancy-associated plasma protein-A increases osteoblast proliferation in vitro and bone formation in vivo,” *Endocrinology*, vol. 147, p. 5653—61, Dec 2006.
 - [286] Wittfooth S, Qin QP, Lund J, Tierala I, Pulkki K, Takalo H, Pettersson K, “Immunofluorometric point-of-care assays for the detection of acute coronary syndrome-related non complexed pregnancy associated plasma protein A,” *Clin Chem*, vol. 52, no. 2, p. 1794—801, Sep 2006.
 - [287] 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*, vol. 40 , no. 7, pp. 478-84, Apr 2007.
 - [288] 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*, vol. 3, p. 473—83, 2002.
 - [289] Irwin JC, Suen LF, Martina NA, Mark SP, Giudice LC, “Role of the IGF system in trophoblast invasion and preeclampsia,” *Hum Reprod*, vol. 14, p. S90—6, 1999.
 - [290] Canini S, Prefumo F, Pastorino D, Crocetti L, Afflitto CG, Venturini PL, De Biasio P, “Association between birth weight and first-trimester free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A,” *Fertil Steril*, vol. 891, p. 174—8, Jan 2008.
 - [291] 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*, vol. 28, no. 11, p. 1029—36, 2008.
 - [292] Hourrier S, Salomon LJ, Dreux S, Muller F, “Screening for adverse pregnancy outcome at early gestational age,” *Clin Chim Acta*, vol. 411, p. 1547—52 , 2010.
 - [293] Ranta JK, Raatikainen K, Romppanen J, Pulkki K, Heinonen S, “Decreased PAPP-A is associated with preeclampsia, premature delivery and small for gestational age infants but not with placental abruption,” *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, vol. 157, p. 48—52, 2011.
 - [294] Moslemi Zadeh N, Naghshvar F, Peyvandi S, Gheshlaghi P, Ehetshami S, “PP13 and PAPP-A in the First and Second Trimesters: Predictive Factors for Preeclampsia?,” *ISRN obstetrics and gynecology*, pp. 263-871, 2012.
 - [295] Ong CYT, Liao AW, Spencer K, et al, “First trimester maternal serum free β human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications.,” *BJOG*, vol. 107, no. 10, p. 1265—1270, Oct 2000.
 - [296] Smith GC, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM, “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*, vol. 87, no. 4, pp. 1762-7, Apr 2002.
- [297] Yaron Y, Heifetz S, Ochshorn Y, Lehavi O, Orr-Urtreger A, “Decreased first trimester PAPP-A is a predictor of adverse pregnancy outcome,” *Prenat Diagn.*, vol. 22, no. 9, pp. 778-82, Sep 2002.
- [298] Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD et al, “First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (the FASTER Trial),” *Am J Obstet Gynecol*, vol. 191, no. 4, pp. 1446-51, Oct 2004.
- [299] Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P, et al, “Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11–14 weeks gestation,” *Ultrasound Obstet Gynecol*, vol. 29, no. 2, p. 135–140, Feb 2007.
- [300] Bersinger NA, Baumann MU, “Les marqueurs sériques de la prééclampsie : le point sur les molécules à déterminer au premier, deuxième et troisième trimestre,” *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, vol. 24, p. 58—68, 2009.
- [301] Poon LC, Stratieva V, Piras S, Piri S, Nicolaides KH, “Hypertensive disorders in pregnancy: combined screening by uterine artery Doppler, blood pressure and serum PAPP-A at 11-13 weeks,” *Prenat Diagn*, vol. 30, no. 3, pp. 216-23, Mar 2010.
- [302] Kaijomaa M, Rahkonen L, Ulander VM, Hämäläinen E, Alfthan H, Markkanen H, Heinonen S, Stefanovic V, “Low maternal pregnancy-associated plasma protein A during the first trimester of pregnancy and pregnancy outcomes,” *Int J Gynaecol Obstet*, vol. 136, no. 1, p. 76–82, Jan 2017.
- [303] Ceylan N, Ozaksit G, Unlu BS, Yildiz Y, Yilmaz S, Agaca F, “Can first trimester placental protein-13 and pregnancy associated plasma protein-A predict pre-eclampsia in Turkish women,” *J Obstet Gynaecol*, vol. 34, no. 6, pp. 482-5, Aug 2014.
- [304] Poon LC, Maiz N, Valencia C, Plasencia W, Nicolaides KH, “First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre-eclampsia. Ultrasound in obstetrics & gynecology,” *The official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, vol. 33, no. 1, pp. 23-33, Jan 2009.
- [305] 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*, vol. 25, no. 10, p. 949—53, 2005.
- [306] Roche Diagnostics GmbH (Allemagne), *Améliorer le diagnostic et la prise en charge de la pré-éclampsie : Apport des dosages de PAPP-A, PlGF et sFlt-1*, Réf : 00057000524-V2 - PA-176-14 11/2014.
- [307] Bohn H, Kraus W, Winckler W, “Purification and characterization of two new soluble

- placental tissue proteins (PP13 and PP17),” *Onco dev Biol Med*, vol. 4, pp. 343-50, 1983.
- [308] Nandor GT, Elah P, Szabolcs B, Andras S, Ora B, Zoltan B, “Functional analyses of placental protein 13/galectin-13,” *European Journal of Biochemistry*, vol. 271, no. 6, pp. 1065-78, 2004.
- [309] Grill S, Rusterholz C, Zanetti-Dällenbach R, Tercanli S, Holzgreve W, Hahn S, “Potential markers of preeclampsia - a review,” *Reprod Biol Endocrinol*, vol. 7, pp. 70-84, 2009.
- [310] Than NG, Sumegi B, Than GN, Berente Z, Bohn H, “Isolation and sequence analysis of a cDNA encoding human placental tissue protein 13 (PP13), a new lysophospholipase, homologue of human eosinophil Charcot-Leyden Crystal protein,” *Placenta*, vol. 20, no. 8, pp. 703-10, Nov 1999.
- [311] Chafetz I, Kuhnreich I, Sammar M, Tal Y, Gibor Y, Meiri H, “First-trimester placental protein 13 screening for preeclampsia and intrauterine growth restriction,” *Am J Obstet Gynecol*, vol. 197, no. 35, p. e1–7, 2007.
- [312] Than NG, Pick E, Bellyei S, Szigeti A, Burger O, Berente Z, Janaky T, Boronkai A, Kliman H, Meiri H, Bohn H, Than GN, Sumegi B, “Functional analyses of placental protein 13/galectin-13,” *Eur J Biochem*, vol. 271, no. 6, pp. 1065-78, 2004.
- [313] Burger O, Pick E, Zwickel J, Klayman M, Meiri H, Slotky R, “Placental protein 13 (PP-13): effects on cultured trophoblasts, and its detection in human body fluids in normal and pathological pregnancies,” *Placenta*, vol. 25, no. 7, pp. 608-22, Aug 2004.
- [314] PP13 ELISA KIT.
- [315] Berthold Huppertz, Hamutal Meiri, Sveinbjorn Gizurarson, George Osol, and Marei Sammar, “Placental protein 13 (PP13) : a new biological target shifting individualized risk assessment to personalized drug design combating pre-eclampsia,” *Human Reproduction Update*, vol. 19, no. 4, p. 391–405, 2013.
- [316] Nicolaides KH, Bindra R, Turan OM, Chefetz I, Sammar M, Meiri H, et Cuckle HS, “A novel approach to first-trimester screening for early pre-eclampsia combining serum PP-13 and Doppler ultrasound,” *Ultrasound Obstet Gynecol*, vol. 27, no. 1, pp. 13-7, Jan 2006.
- [317] Spencer K, Cowans NJ, Chefetz I, Tal J, Meiri H, “First-trimester maternal serum PP-13, PAPP-A and second-trimester uterine artery Doppler pulsatility index as markers of pre-eclampsia,” *Ultrasound Obstet Gynecol*, vol. 29, no. 2, pp. 128-34, Feb 2007.
- [318] Chafetz I, Kuhnreich I, Sammar M, Tal Y, Gibor Y, Meiri H, Cuckle H, & Wolf M, “First-trimester placental protein 13 screening for preeclampsia and intrauterine growth restriction,” *Am J Obstet Gynecol*, vol. 197, no. 1, p. 1–7, Jul 2007.
- [319] Gonen R, Shahar R, Grimpel YI, Chefetz I, Sammar M, Meiri H et Gibor Y., “Placental protein 13 as an early marker for pre-eclampsia: a prospective longitudinal study,” *Bjog*, vol. 115, no. 12, pp. 1465-72, Nov 2008.

- [320] Huppertz B, Sammar M, Chefetz I, Neumaier-Wagner P, Bartz C, Meiri H, “Longitudinal determination of serum placental protein 13 during development of preeclampsia,” *Fetal Diagn Ther*, vol. 24, no. 3, pp. 230-6, 2008.
- [321] Romero R, Kusanovic JP, Than NG, Erez O, Gotsch F, Espinoza J, Edwin S, Chefetz I, Gomez R, Nien JK, Sammar M, Pineles B, Hassan SS, Meiri H, Tal Y, Kuhnreich I, Papp Z, Cuckle HS, “First-trimester maternal serum PP13 in the risk assessment for preeclampsia,” *Am J Obstet Gynecol*, vol. 199, no. 2, p. e1–11, Aug 2008.
- [322] Khalil A, Cowans NJ, Spencer K, Goichman S, Meiri H, Harrington K, “First trimester maternal serum placental protein 13 for the prediction of pre-eclampsia in women with a priori high risk,” *Prenat Diagn*, vol. 29, no. 8, pp. 781-9, May 2009.
- [323] Akolekar R, Syngelaki A, Beta J, Kocylowski R, Nicolaides KH, “Maternal serum placental protein 13 at 11-13 weeks of gestation in preeclampsia,” *Prenat Diagn*, vol. 29, no. 12, pp. 1103-8, Sep 2009.
- [324] Stamatopoulou A, Cowans NJ, Matwejew E, von Kaisenberg C, Spencer K, “Placental protein-13 and pregnancy-associated plasma protein-A as first trimester screening markers for hypertensive disorders and small for gestational age outcomes,” *Hypertens Pregnancy*, vol. 30, no. 4, pp. 384-95, 2011.
- [325] Deurloo KL, Linskens IH, Heymans MW, Heijboer AC, Blankenstein MA, van Vugt JMG, “ADAM12s and PP13 as first trimester screening markers for adverse pregnancy outcome,” *Clin Chem Lab Med*, vol. 51, p. 1279–84, 2013.
- [326] Seravalli V, Grimpel YI, Meiri H, Blitzer M, Baschat AA, “Relationship between first-trimester serum placental protein-13 and maternal characteristics, placental Doppler studies and pregnancy outcome,” *J Perinat Med*, vol. 44, no. 5, pp. 543-9, Jul 2016.
- [327] Ray JG, Vermeulen MJ, Schull MJ, McDonald S, Redelmeier DA, “Metabolic syndrome and the risk of placental dysfunction,” *J Obstet Gynaecol Can*, vol. 27, no. 12, p. 1095–101, Dec 2005.
- [328] Odibo AO, Zhong Y, Goetzinger KR, Odibo L, Bick JL, Bower CR, “First-trimester placental protein 13, PAPP-A, uterine artery Doppler and maternal characteristics in the prediction of pre-eclampsia,” *Placenta*, vol. 32, p. 598–602, 2011.
- [329] Meiri H, Sammar M, Herzog A, Grimpel Y-I, Fihaman G, Cohen A, “Prediction of preeclampsia by placental protein 13 and background risk factors and its prevention by aspirin,” *J Perinat Med*, vol. 42, p. 591–601, 2014.
- [330] Wortelboer EJ, Koster MPH, Cuckle HS, Stoutenbeek PH, Schielen PCJI, Visser GHA, “First-trimester placental protein 13 and placental growth factor: markers for identification of women destined to develop early-onset pre-eclampsia,” *Br J Obstet Gynaecol*, vol. 117, p. 1384–9, 2010.
- [331] Khalil A, Cowans NJ, Spencer K, Goichman S, Meiri H, Harrington K, “First-trimester markers for the prediction of preeclampsia in women with a-priori high risk,” *Ultrasound*

Obstet Gynecol, vol. 35, p. 671–9, 2010.

- [332] Spencer K, Cowans NJ, Chefetz I, Tal J, Meiri H, “First-trimester maternal serum PP-13, PAPP-A and second-trimester uterine artery Doppler pulsatility index as markers of pre-eclampsia,” *Ultrasound Obstet Gynecol*, vol. 29, p. 128–34, 2007.
- [333] Karagiannis G, Akolekar R, Sarquis R, Wright D, Nicolaides KH, “Prediction of small-for-gestation neonates from biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks,” *Fetal Diagn The*, vol. 29, p. 148–54, 2011.
- [334] Schneuer FJ, Nassar N, Khambalia AZ, Tasevski V, Guilbert C, Ashton AW, Morris JM, Roberts CL, “First trimester screening of maternal placental protein 13 for predicting preeclampsia and small for gestational age: in-house study and systematic review,” *Placenta*, vol. 33, no. 9, pp. 735-40, Sep 2012.
- [335] Huppertz B, Meiri H, Gizurarson S, Osol G, Sammar M, “Placental protein 13 (PP13): a new biological target shifting individualized risk assessment to personalized drug design combating preeclampsia,” *Hum Reprod*, vol. 19, p. 391–405, 2013.
- [336] Molvarec A, Ito M, Shima T, Yoneda S, Toldi G, Stenczer B, Vásárhelyi B, Rigó J Jr, Saito S, “Decreased proportion of peripheral blood vascular endothelial growth factor-expressing T and natural killer cells in preeclampsia,” *Am J Obstet Gynecol*, vol. 203, no. 6, pp. 1-8, Dec 2010.
- [337] Evain-Brion D, Malassine A, “Human placenta as an endocrine organ,” *Growth Horm IGF Res*, vol. 13 Suppl A, no. S34-7, Aug 2003.
- [338] HUI P, RIBA A, PEJOVIC T, JOHNSON T, BAERGEN RN, WARD D, “Comparative genomic hybridization study of placental site trophoblastic tumour. A report of four cases: *Mod Pathol*. 17: 248-51”.
- [339] Dr Aly Abbara, 8 Novembre 2010.
- [340] Macri J.N.,Kasturi RV, Krantz DA, Cook EJ, Moore ND, Young JA, Romero K, Larsen JW Jr, “Maternal serum Down syndrome screening: free beta-protein is a more effective marker than human chorionic gonadotropin,” *Am J Obstet Gynecol*, vol. 163, pp. 1248-1253 , Oct 1990.
- [341] Kuc S, Wortelboer EJ, van Rijn BB, Franx A, Visser GH, Schielen PC, “Evaluation of 7 serum biomarkers and uterine artery Doppler ultrasound for first-trimester prediction of preeclampsia: a systematic review,” *Obstet Gynecol Surv*, vol. 66, no. 4, pp. 225-39, 2011.
- [342] COMBARNOUS Y, “Structure et relations structure-activité des hormones folliculo-stimulantes recombinantes humaines,” *Médecine Sciences*, vol. 15, pp. 167-174, 1999 .
- [343] *HCG (hormone chorionique gonadotrope) ET SOUS UNITE β hCG LIBRE*. Available from: http://www.psychanalyse.com/pdf/UTILISATION_DES_DOSAGES_hCG_SELON_LA_SITUATION_CLINIQUE.pdf, 2012.

- [344] Macri JN, Kasturi RV, Krantz DA, Cook EJ, Moore ND, Young JA, Romero K, Larsen JW Jr, "Maternal serum Down syndrome screening: free beta-protein is a more effective marker than human chorionic gonadotropin," *Am J Obstet Gynecol*, vol. 163, pp. 1248-1253, Oct 1990.
- [345] Spencer K, "Evaluation of an assay of the free beta-subunit of choriogonadotropin and its potential value in screening for Down's syndrome," *Clin Chem*, vol. 37, pp. 809-814, 1991.
- [346] Bogart M.H., Pandian M.R., Jones O.W, "Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities," *Prenat Diagn*, pp. 623-630, Nov 1987.
- [347] G. M. S. N. J. O. Bogart M.H., " Human chorionic gonadotropin levels in pregnancies with aneuploid fetuses," *Prenat Diagn*, vol. 9, pp. 379-384 , 1989 .
- [348] R. Scholler et coll, "Surveillance hormonale de la grossesse (Encycl. Méd. Chir. Paris, Obstétrique, 5015 A 10, 11, 1980)".
- [349] Liu DF, Dickerman LH, & Redline RW, "Pathologic findings in pregnancies with unexplained increases in midtrimester maternal serum human chorionic gonadotropin levels," *American Journal of Clinical Pathology*, vol. 111, no. 2, pp. 209-215., 1999.
- [350] Redline RW & Patterson P , "Preeclampsia is associated with an excess of proliferative immature intermediate trophoblast," *Human Pathology*, vol. 26, no. 2, pp. 594-600, 1995.
- [351] Redman CWG, "Preeclampsia and the placenta," *Placenta*, vol. 12, no. 4, pp. 301-308, 1991.
- [352] Sorensen TK, Williams MA, Zingheim RW, Clement SJ, & Hickok DE , "Elevated second-trimester human chorionic gonadotropin and subsequent pregnancy-induced hypertension," *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 169, no. 4, pp. 834-838, 1993.
- [353] Ilinca ROMOSCANU, *L'HORMONE CHORIONIQUE GONADOTROPHIQUE ET L'ALPHA-FOETOPROTEINE : LEUR CORRELATION AVEC LA PRE-ECLAMPSIE. THESE de Médecine. Université de Genève*, 2007.
- [354] Smith GC, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM, "Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein a and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth," *J Clin Endocrinol Meta*, vol. 87, no. 4, pp. 1762-7, Apr 2002.
- [355] Yaron Y, Ochshorn Y, Heifetz S, Lehavi O, Sapir Y, Orr-Urtreger A, "First trimester maternal serum free human chorionic gonadotropin as a predictor of adverse pregnancy outcome," *Fetal Diagn Ther*, vol. 17, no. 6, pp. 352-6, Nov-Dec 2002.
- [356] Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Porter TF, Luthy D, Comstock CH, Hankins G, Berkowitz RL, Merkatz I, Craigo SD, Timor-Tritsch IE, Carr SR, Wolfe HM, Vidaver J, D'Alton ME, "First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (the FASTER Trial)," *Am J Obstet*

Gynecol, vol. 191, no. 4, pp. 1446-51, Oct 2004.

- [357] Sorensen TK, Williams MA, Zingheim RW, Clement SJ, & Hickok DE, "Elevated second-trimester human chorionic gonadotropin and subsequent pregnancy-induced hypertension," *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 169, no. 4, pp. 834-838, 1993.
- [358] Morssink LP, Heringa MP, Beekhuis JR, De Wolf BT, Mantingh A, "The association between hypertensive disorders of pregnancy and abnormal second-trimester maternal serum levels of hCG and alpha-fetoprotein," *Obstet Gynecol.*, vol. 89(5 Pt 1), pp. 666-70, May 1997 .
- [359] Lee LC, Sheu BC, Shau WY, Liu DM, Lai TJ, Lee YH, & Huang SC , "Mid-trimester beta-hCG levels incorporated in a multifactorial model for the prediction of severe pre-eclampsia," *Prenatal Diagnosis*, vol. 20, no. 9, pp. 738-743, 2000.
- [360] Aquilina J, Maplethorpe R, Ellis P, & Harrington K, "Correlation between second trimester maternal serum inhibin-A and human chorionic gonadotrophin for the prediction of preeclampsia," *Placenta*, vol. 21, pp. 487-492, 2000.
- [361] Barros JS, Baptista MG, & Bairos VA, "Human chorionic gonadotropin in human placentas from normal and preeclamptic pregnancies," *Archives of Gynecology and Obstetrics*, vol. 266, no. 2, pp. 67-71, 2002.
- [362] Ashour AM, Lieberman ES, Haug LE, Repke JT, "The value of elevated second trimester beta-human chorionic gonadotropin in predicting development of preeclampsia," *Am J Obstet Gynecol*, vol. 176, no. 2, pp. 438-42, Feb 1997.
- [363] Audibert F, Benchimol Y, Benattar C, Champagne C, Frydman R, " Prediction of preeclampsia or intrauterine growth restriction by second trimester serum screening and uterine Doppler velocimetry," *Fetal Diagn Ther*, vol. 20, pp. 48-53, 2005.
- [364] Kuc S, Wortelboer EJ, van Rijn BB, Franx A, Visser GH, Schielen PC, "Evaluation of 7 serum biomarkers and uterine artery Doppler ultrasound for first-trimester prediction of preeclampsia: a systematic review," *Obstet Gynecol Surv*, vol. 66, no. 4, pp. 225-39, 2011.
- [365] C. Desbene, O. Gaillard, "Caractéristiques immuno-analytiques de l'alpha foetoprotéine," *Immuno-analyse et biologie spécialisée*, vol. 28, p. 158—165, 2013.
- [366] Brock D.J., Sutcliffe R.G, "Alpha-fetoprotein in the antenatal diagnosis of anencephaly and spina bifida," *Lancet*, vol. 2, pp. 197-199, 1972.
- [367] Le groupe LCD , <http://www.groupelcd.com/>.
- [368] Brock DJ, Barron L, Watt M, Scrimgeour JB, & Keay AJ, "Maternal plasma alpha-fetoprotein and low birthweight: a prospective study throughout pregnancy," *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, vol. 89, no. 5, pp. 348-351, 1982.
- [369] Purdie DW, Young JL, Guthrie KA, & Picton CE , "Fetal growth achievement and elevated maternal serum alpha-fetoprotein," *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, vol. 90,

no. 5, pp. 433-436, 1983.

- [370] Walters BN, Lao T, Smith V, & De Swiet M, "Alpha-Fetoprotein elevation and proteinuric pre-eclampsia," *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, vol. 92, no. 4, pp. 341-344, 1985.
- [371] Williams MA, Hickok DE, Zingheim RW, Luthy DA, Kimelman J, Nyberg DA, & Mahony BS, "Elevated maternal serum alpha-fetoprotein levels and midtrimester placental abnormalities in relation to subsequent adverse," *Am J Obstet Gynecol*, vol. 167 (4 Pt 1), Oct 1992.
- [372] Yaron Y, Cherry M, Kramer RL, O'Brien JE, Hallak M, Johnson MP, & Evans MI, "Second-trimester maternal serum marker screening: maternal serum alpha-fetoprotein, beta-human chorionic gonadotropin, estriol, and their various combinations as predictors of pregnancy outcome," *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 167, pp. 1032-1037, 1999.
- [373] Ilinca ROMOSCANU, *L'HORMONE CHORIONIQUE GONADOTROPHIQUE ET L'ALPHA-FOETOPROTEINE : LEUR CORRELATION AVEC LA PRE-ECLAMPSIE. THESE de Médecine. Université de Genève*, 2007.
- [374] Leblanc R-M, "Diagnostic prénatal non invasif sur ADN fœtal circulant," *Option/ Bio*, vol. 19, p. 400-401, 2008.
- [375] Emile C, "Analyse de l'ADN fœtal dans le sang maternel: applications actuelles et perspectives," *Option/ Bio*, vol. 25(503), pp. 19-20, 2014.
- [376] Costa JM, Benachi A, "Diagnostic prénatal par prélèvement de sang maternel," *EMC - Gynécologie-Obstétrique*, vol. 2, no. 3, pp. 217-26, 2005.
- [377] Costa JM, Ernault P, "Automated assay for fetal DNA analysis in maternal serum," *Clin Chem*, vol. 48, pp. 679-80, 2002.
- [378] Johnson KL, Dukes KA, Vidaver J, LeShane ES, Ramirez I, Weber WD, "Interlaboratory comparison of fetal male DNA detection from common maternal plasma by real-time PCR," *Clin Chem*, vol. 50, pp. 516-21, 2004.
- [379] Sekizawa A, Samura O, Zhen DK, Falco V, Farina A, Bianchi DW, "Apoptosis in fetal nucleated erythrocytes circulating in maternal blood," *Prenat Diagn*, vol. 20, pp. 886-9, 2000.
- [380] Zhong XY, Laivuori H, Livingston JC, Ylikorkala O, Sibai BM, Holzgreve W, et al., "Elevation of both maternal and fetal extracellular circulating deoxyribonucleic acid concentrations in the plasma of pregnant women with preeclampsia," *Am J Obstet Gynecol*, vol. 184, pp. 414 - 419, 2001.
- [381] Hahn S, Rusterholz C, Hösli I and Lapaire O, "Cell-free nucleic acids as potential markers for preeclampsia," *Placenta*, vol. 32, no. S17-S20, 2011.
- [382] Lo YM, Zhang J, Leung TN, Lau TK, Chang AM and Hjelm NM, "Rapid clearance of fetal

- DNA from maternal plasma,” *Am J Hum Genet* , vol. 64, pp. 218-224, 1999.
- [383] Scharfe-Nugent A, Corr SC, Carpenter SB, Keogh L, Doyle B, Martin C, Fitzgerald KA, Daly S, O’Leary JJ and O’Neill LA, “TLR9 provokes inflammation in response to fetal DNA: mechanism for fetal loss in preterm birth and preeclampsia,” *J Immunol*, vol. 188, pp. 5706-5712, 2012.
- [384] N. Lahlou. C. Bouvattier, “Intérêt clinique du dosage des peptides gonadiques, The role of gonadal peptides in clinical investigation,” *Ann Biol Clin*, vol. 67, no. 3, mai-juin 2009.
- [385] X. Deffieux, J.-M. Antoine , “Inhibines, activines et hormone anti-müllérienne : structure, signalisation, rôles et valeur prédictive en médecine de la reproduction,” *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, vol. 31, p. 900–911, 2003.
- [386] Bahathik AO, Stewart RL, Wells M, Moore MD, Pacey AA, Ledger WL, “Production of activins by the human endosalpinx,” *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 87, p. 5283–9, 2002.
- [387] Lee W, Mason AJ, Schwall R, Szonyi E, Mather JP, “Secretion of activin by interstitial cells in the testis,” *Science*, vol. 243, pp. 396-7, 1989.
- [388] De Winter TP, Vanderstichele HMI, Timmerman MA, Blok LJ, Themmen APN, De Jong FH, “Activin is produced by rat Sertoli cells in vitro and can act as an autocrine regulator of Sertoli cell function,” *Endocrinology*, vol. 132, pp. 975-82, 1993.
- [389] Birdsall M, Ledger W, Groome N, Abdalla H, Muttukrishna, “Inhibin A and activin A in the first trimester of human pregnancy,” *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 82, p. 1557–60, 1997.
- [390] Mohan A, Asselin J, Sargent IL, Groome NP, Muttukrishna S, “ Effect of cytokines and growth factors on the secretion of inhibin A, activin A and follistatin by term placental villous trophoblasts in culture,” *Eur J Endocrinol*, vol. 145, p. 505–11, 2001.
- [391] Steinberger A, Steinberger E, “Secretion of an FSH-inhibiting factor by cultured Sertoli cells,” *Endocrinology*, vol. 99, p. 918, 1976 .
- [392] Meunier H, Rivier C, Evans RM , Yale W, “Gonadal and extragonadal expression of inhibin alpha, beta A and beta B subunits in various tissues predicts diverse functions,” *Proc Natl Acad Sci USA*, vol. 85, pp. 247-51 , 1988.
- [393] Vale W, Rivier J, Vaughan J, McClintock R, Corrigan A, Woo W, Karr D, Spiess J, “Purification and characterization of an FSH releasing protein from porcine ovarian follicular fluid,” *Nature*, vol. 321, p. 776–779, 1986.
- [394] Ling N, Ying S-Y, Ueno N, Shimasaki S, Esch F, Hotta M, Guillemin R, “Pituitary FSH is released by a heterodimer of the b subunits from the two forms of inhibin,” *Obstet Gynecol Surv*, vol. 42, p. 109–111, 1987.
- [395] Thomsen G, Woolf T, Whitman M, Sokol S, Vaughan J, Yale W, Melton DA, “Activins are expressed early in *Xenopus* embryogenesis and can induce axial mesoderm and anterior

- structures,” *Cell*, vol. 63, pp. 485- 93, 1990 .
- [396] Keogh EJ, Lee VWK, Rennie GC, Burger HG, Hudson B, de Kretser DM, “Selective suppression of FSH by testicular extracts,” *Endocrinology*, vol. 98, p. 997–1004, 1976.
 - [397] Robertson DM, Foulds LM, Leversha L, Morgan FJ, Hearn MTW, Burger HG, Wettenhall REH, de Kretser DM, “Isolation of inhibin from bovine follicular fluid,” *Biochem Biophys Res Commun*, vol. 126, p. 220–226, 1985.
 - [398] William L. Ledger, “Measurement of inhibin A and activin A in pregnancy – possible diagnostic applications,” *Molecular and Cellular Endocrinology* , vol. 180, p. 117–121, 2001.
 - [399] Fowler PA, Evans LW, Groome NP, Templeton A, Knight PG, “A longitudinal study of maternal serum inhibin-A, inhibin-B, activin-A, activin-AB, pro-alphaC and follistatin during pregnancy,” *Human reproduction (Oxford, England)*, vol. 13(12), pp. 3530-6, 1998.
 - [400] GROOME NP, ILLINGWORTH PJ, O'BRIEN M, PAIR, RODGER FE, MATHER JP, “Measurement of dimeric inhibin B throughout the human menstrual cycle,” *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 81, p. 1404–5, 1996.
 - [401] Muttukrishna, S., North, R.A., Morris, J., Schellenberg, J.C., Taylor, R.S., Asselin, J., Ledger, W., Groome, N., Redman, C.W, “Serum inhibin A and activin A are elevated prior to the onset of pre-eclampsia,” *Hum. Reprod*, vol. 15, p. 1640–1645, 2000.
 - [402] Silver HM, Lambert- Messerlian GM, Star JA, Hogan J, Canick JA, “Comparison of maternal serum total activin A and inhibin A in normal, preeclamptic, and non proteinuric gestationally hypertensive pregnancies,” *Am J Obstet Gynecol*, vol. 180, p. 1131–1137, 1999.
 - [403] O'Connor AE, McFarlane JR, Hayward S, Yohkaichiya T, Groome NP, de Kretser DM, “Serum activin A and follistatin concentrations during human pregnancy: a cross-sectional and longitudinal study,” *Hum Reprod*, vol. 14, p. 827–832, 1999.
 - [404] Harada K, Shintani Y, Sakamoto Y, Wakatsuki M, Shitsukawa K, Saito S, “Serum immunoreactive activin A levels in normal subjects and patients with various diseases,” *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 81, p. 2125–2130, 1996.
 - [405] Reddy A, Suri S, Sargent IL, RedmanCW, Muttukrishna S, “Maternal circulating levels of activin A, inhibin A, sFlt-1 and endoglin at parturition in normal pregnancy and pre-eclampsia,” *PLoS One*, vol. 4, p. e 4453, 2009.
 - [406] Salomon LJ, Benattar C, Audibert F, Fernandea H, Duyme M, Taieb J, Frydman R, “Severe preeclampsia is associated with high inhibin A levels and normal leptin levels at 7 to 13 weeks into pregnancy,” *Am J Obstet Gynecol*, vol. 189, p. 1517–1522, 2003.
 - [407] Lai J. Pinas A, “Maternal serum activin-A at 30-33 weeks in the prediction of preeclampsia,” *J Matern Fetal Neonatal Med*, vol. 26, no. 8, pp. 733-7, May 2013.
 - [408] Muttukrishna S, Jauniaux E, Greenwold N, McGarrigle H, Jivraj S, Carter S, “Circulating levels of inhibin A, activinA and follistatin in missed and recurrent miscarriages,” *Hum*

Reprod, vol. 17, p. 3072–8, 2002.

- [409] Roes EM, Gaytant MA, Thomas CMG, raajmakers MTM, Zusterzeel PLM, Peters WHM, Steegers EA, “First trimester inhibin-A concentrations and later development of preeclampsia,” *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, vol. 83: 117, 2004.
- [410] Geralyn M. Lambert-Messerlian, Glenn E. Palomaki, Louis M. Neveux, Edward Chien, Alex Friedman, Karen Rosene-Montella, Meghan Hayes, Jacob A. Canick, “Early onset preeclampsia and second trimester serum markers,” *Prenat Diagn*, Vols. 29, Issue 12, pp. 1109-17, December 2009.
- [411] Yves Giguère, Marc Charland, Emmanuel Bujold, Nathalie Bernard, Sonya Grenier, François Rousseau, Julie Lafond, France Légaré, Jean-Claude, “Combinaison de marqueurs biochimiques et échographiques pour la prédiction de la pré-éclampsie : une revue systématique,” vol. 69, no. 3, Mai-Juin 2011.
- [412] Loechel F, Gilpin BJ, Engvall E, Albrechtsen R, Wewer UM, “Human ADAM 12 (meltrin alpha) is an active metalloprotease,” *J Biol Chem* , vol. 273 (27), p. 16993—7, 1998.
- [413] Brochet C, Henquet S, Bernard M, “Une désintégrine et métalloprotéase 12 (ADAM12),” *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, vol. 27, no. 4, pp. 195-204, 2012.
- [414] Wewer UM, Mörgelin M, Holck P, Jacobsen J, Lydolph MC, Johnsen AH, “ADAM12 is a four-leafed clover: the excised prodomain remains bound to the mature enzyme,” *J Biol Chem* , vol. 281, no. 4, p. 9418—22, 2006.
- [415] Loechel F, Gilpin BJ, Engvall E, Albrechtsen R, Wewer UM, “Human ADAM 12 (meltrin alpha) is an active metalloprotease,” *J Biol Chem*, vol. 273 (27), p. 16993—7, 1998.
- [416] Huang J, Bridges LC, White JM, “Selective modulation of integrin-mediated cell migration by distinct ADAM family members,” *Mol Biol Cell* , vol. 16, no. 10, p. 4982—91, 2005.
- [417] Thodeti CK, Albrechtsen R, Grauslund M, Asmar M, Larsson C, Takada Y, “ADAM12/syndecan-4 signaling promotes beta 1 integrin-dependent cell spreading through protein kinase Calpha and RhoA,” *J Biol Chem* , vol. 278, no. 11, p. 9576—84, 2003.
- [418] Beauvais-Jouneau A, Thiery JP, “Multiple roles for integrins during development,” *Biol Cell*, vol. 89, no. 1, p. 5—11, 1997.
- [419] Wewer UM, Mörgelin M, Holck P, Jacobsen J, Lydolph MC, Johnsen AH, “ADAM12 is a four-leafed clover: the excised prodomain remains bound to the mature enzyme,” *J Biol Chem*, vol. 281(14), p. 9418—22, 2006.
- [420] Kokozidou M, Drewlo S, Bartz C, Raven G, Brandenburg LO, Wruck CJ, “Complex patterns of ADAM12 mRNA and protein splice variants in the human placenta,” *Ann Anat*, vol. 193(2), p. 142—8, 2011.
- [421] Laigaard J, Spencer K, Christiansen M, Cowans NJ, Larsen SO, Pedersen BN, “ADAM 12 as a first-trimester maternal serum marker in screening for Down syndrome,” *Prenat Diagn*, vol.

26, no. 10, p. 973—9, 2006.

- [422] Czekierdowski A, Czekierdowska S, Chrosciel M, Borowski D, Czuba B, Wielgos M, “The role of 1st trimester PAPP-A, ADAM-12 and inhibin-A assessment in low-risk population of pregnant women,” *Arch Perinat Med*, vol. 14, no. 4, p. 44—8, 2008.
- [423] Roy R, Wewer UM, Zurakowski D, Pories SE, MA. M, “ADAM 12 cleaves extracellular matrix proteins and correlates with cancer status and stage,” *J Biol Chem*, vol. 279(49), no. 49, p. 51323—30, 2004.
- [424] Nadri C, Bersudsky Y, Belmaker RH, G. A, “Elevated urinary ADAM12 protein levels in lithium-treated bipolar patients,” *J Neural Transm*, vol. 114, no. 4, p. 473—7, 2007.
- [425] Makrydimas G, Sotiriadis A, Spencer K, Cowans NJ, KH. N, “ADAM12-s in coelomic fluid and maternal serum in early pregnancy,” *Prenat Diagn*, vol. 26, no. 13, p. 1197—200, 2006.
- [426] Spencer K, Cowans NJ, Stamatopoulou A, “ADAM12s in maternal serum as a potential marker of pre-eclampsia,” *Prenat Diagn*, vol. 28, no. 3, pp. 212-6, Mar 2008.
- [427] Poon LC, Chelemen T, Granvillano O, Pandeva I, Nicolaides KH, “First-trimester maternal serum a disintegrin and metalloprotease 12 (ADAM12) and adverse pregnancy outcome,” *Obstet Gynecol*, vol. 112, no. 5, pp. 1082-90, Nov 2008.
- [428] Bestwick JP, George LM, Wu T, Morris JK, Wald NJ, “The value of early second trimester PAPP-A and ADAM12 in screening for pre-eclampsia,” *J Med Screen*, vol. 19, no. 1, p. 51 – 4, 2012.
- [429] Walid El-Sherbiny MD, Ahmed Nasr MD, and Aml Soliman MD, “Metalloprotease (ADAM12-S) as a Predictor of Preeclampsia: Correlation with Severity, Maternal Complications, Fetal Outcome, and Doppler Parameters,” *Hypertension in Pregnancy*, vol. 31, no. 4, p. 442–450, 2012.
- [430] Laigaard J, Sørensen T, Placing S, “Reduction of the disintegrin and métalloprotéase ADAM12 in preeclampsia,” *Obstet Gynecol*, vol. 106, no. 1, p. 144–149, 2005.
- [431] Pihl K, Larsen T, Krebs L, Christiansen M, “First trimester maternal serum PAPP-A, beta-hCG and ADAM12 in prediction of small-for-gestational-age fetuses,” *Prenat Diagn*, vol. 28(12);, no. 12, p. 1131–1135, 2008.
- [432] Cowans NJ, Spencer K, “First-trimester ADAM12 and PAPP-A as markers for intrauterine fetal growth restriction through their roles in the insulin-like growth factor system,” *Prenat Diagn*, vol. 27, no. 3, p. 264–271, 2007.
- [433] V. Ducros, M. Candito, E. Caussé, R. Couderc, K. Demuth, M.E. Diop, J. Draï, A.-M. Gachon, I. Garcia, M.-F. Gerhardt, C. Philippe-Bourgeois, M.H. Read, M.-P. Sauvart, “Dosage de l'homocystéine plasmatique : étude des facteurs de variation préanalytiques sur la concentration en homocystéine plasmatique totale,” *Annales de Biologie Clinique*, vol. 59, no. 1, pp. 33-9, Janvier - Février 2001.

- [434] Veyrat-Durebex C, Blasco H, Crinier J, Vayne C, Emond P, Labarthe F, Andres CR, Maillot F, "Exploration d'une hyperhomocystéinémie," *Ann Biol Clin*, vol. 71, no. 5, pp. 517-25 , 2013.
- [435] Blom HJ, Smulders Y, "Overview of homocysteine and folate metabolism. With special references to cardiovascular disease and neural tube defects," *J Inherit Metab Dis*, vol. 34, pp. 75-81, 2011.
- [436] Andria G, Fowler B, Sebastio G, "Disorders of sulfur amino acids metabolism in born metabolic diseases, diagnosis and treatment," *Springer*, pp. 273-81, 2006.
- [437] C. de jaeger, N. Fraoucenea, E. Voronskaa, P. Cherinb, "Rôle de l'homocystéine en pathologie," *Médecine & Longévit*, vol. 2, no. 2, p. 73-86, Jun 2010.
- [438] Unilabs, *Information Scientifique*, N° 4 (Avril 2009), www.unilabs.ch.
- [439] Groupe SFBC Homocystéine et maladie cardiovasculaire, "Conditions pré-analytiques et transférabilité des méthodes de dosage de l'homocystéine plasmatique totale," *Annales de Biologie Clinique*, vol. 60, no. 3, pp. 317-319 , Mai - Juin 2002.
- [440] Walker MC, Smith GN, Perkins SL, Keely EJ, Garner PR, " Changes in homocysteine levels during normal pregnancy," *Am J Obstet Gynecol*, vol. 180, pp. 660-4, 1999.
- [441] Dekker GA, De Vries JIP, Doelitzch PM, Huijgens PC, Von Blomberg BME, Jakobs C, "Underlying disorders associated with severe early onset pre-eclampsie," *Am J Obstet Gynecol*, vol. 173, pp. 1042-8, 1995.
- [442] Leeda M, Riyazi N, De Vries JIP, Jakobs C, Van Geijn HP, Dekker GA, "Effects of folic acid and vitamin B6 supplementation on women with hyperhomocysteinemia and a history of preeclampsia or fetal growth restriction," *Am J Obstet Gynecol*, vol. 179, pp. 135- 9, 1998.
- [443] Powers RW, Evans RW, Majors AK, Ojimba JI, Ness RB, Crombleholme WR, et al, "Plasma homocysteine concentration is increased in preeclampsia and is associated with evidence of endothelial activation," *Am J Obstet Gynecol*, vol. 179, pp. 1605-11, 1998; 179:.
- [444] Y. Aubard , N. Darodes, M. Cantaloube, V. Aubard , D. Diallo, M.-P. Teissier, "Hyperhomocystéinémie et grossesse : une association dangereuse," *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, vol. 29, no. 4, p. 363, Juin 2000.
- [445] Şanlıkan F, Tufan F, Göçmen A, Kabadayı C, Şengül E, "The evaluation of homocysteine level in patients with preeclampsia," *Ginekolo Pol*, vol. 86, no. 4, pp. 287-91, Apr 2015.
- [446] Bergen NE, Jaddoe VW, Timmermans S, "Homocysteine and folate concentrations in early pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcomes: the Generation R Study," *BJOG*, vol. 119, p. 739-51, 2012.
- [447] Sébastien Chevalier, *Etude de l'assemblage supramoléculaire des cadhérines, et dynamique d'adhésion. Biochimie [q-bio.BM]. Université Sciences et Technologies - Bordeaux I*, 2009.

- [448] Jed J. Jebali, Charlotte Jeanneau, Amine Bazaa, Sylvie Mathieu, Mohamed El Ayeb, et al, "Selectins as adhesion molecules and potential therapeutic target," *Archives de l'Institut Pasteur de Tunis*, Vols. 88 (1-4), pp. 3-18, 2011.
- [449] L.A. Lasky, M.S. Singer, T.A. Yednock, D. Dowbenko, C. Fennie, H. Rodriguez, T. Nguyen, S. Stachel et S.D. Rosen , "Cloning of a lymphocyte homing receptor reveals a lectin domain," *Cell*, vol. 24, pp. 1045-1055, 1989.
- [450] ZHOU Y, DAMSKY, CH, CHIU K et al, "Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts," *J Clin Invest*, vol. 91, pp. 950-960, 1993.
- [451] ZHOU Y, FISHER, SJ, JANATPOUR M et al, "Human cytotrophoblasts adopt a vascular phenotype as they differentiate. A strategy for successful endovascular invasion ?," *J Clin Invest*, vol. 99, pp. 2139- 2151, 1997.
- [452] S.A. KARUMANCHI et C. LAM, "MÉCANISMES IMPLIQUÉS DANS LA PRÉ-ÉCLAMPSIE : PROGRÈS RÉCENTS," *FLAMMARION MÉDECINE-SCIENCES — ACTUALITÉS NÉPHROLOGIQUES*, 2004.
- [453] Halim A, Kanayama N, el Maradny E, et al, "Plasma P selectin (GMP-140) and glycolalcinare elevated in preeclampsia and eclampsia: their significances," *Am J Obstet Gynecol*, vol. 174, p. 272–7, 1996.
- [454] Austgulen R, Lien E, Vince G, et al, "Increased maternal plasma levels of soluble adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-I, E-selectin) in preeclampsia," *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, vol. 71, p. 53–8, 1997.
- [455] Lyall F, Greer IA, Boswell F, et al, "The cell-adhesionmolecule, VCAM-1, is selectively elevated in serum in preeclampsia – does this indicate the mechanismof leukocyte activation?," *Br J Obstet Gynaecol*, vol. 101, p. 485–7, 1994.
- [456] Daniel Y, KupfermincMJ, BaramA, et al, "Plasmasolubleendothelial selectin is elevated in women with preeclampsia," *Hum Reprod*, vol. 13, p. 3537–41, 1998.
- [457] Krauss T, Kuhn W, Lakoma C, et al, "Circulating endothelial cell adhesion molecules as diagnostic markers for the early identification of pregnant women at risk for development of preeclampsia," *Am J Obstet Gynecol*, vol. 177, p. 443–9, 1997.
- [458] Madazli R, Budak E, Calay Z, et al, "Correlation between placental bed biopsy findings, vascular cell adhesion molecule and fibronectin levels in preeclampsia," *Br J Obstet Gynaecol*, vol. 107, p. 514–18, 2000.
- [459] Higgins JR, Papayianni A, Brady HR, et al, "Circulating vascular cell adhesion molecule-1 in preeclampsia, gestational hypertension, and normal pregnancy: evidence of selective dysregulation of vascular cell adhesion molecule-1 homeostasis in pre-eclampsia," *Am J Obstet Gynecol*, vol. 179, p. 464–9, 1998.

- [460] Attila Molvarec , András Szarka , Szilvia Walentin , Gabriella Bekő, István Karádi et al, “Serum heat shock protein 70 levels in relation to circulating cytokines, chemokines, adhesion molecules and angiogenic factors in women with preeclampsia,” *Clinica Chimica Acta*, vol. 412, p. 1957–1962, 2011.
- [461] Zeisler H, Livingston JC, Schatten C, et al, “Serum levels of adhesion molecules in women with pregnancy-induced hypertension,” *Wien Klin Wochenschr*, vol. 113, p. 588–92, 2001.
- [462] Szarka A, Rigo J Jr, Lazar L, Beko G, Molvarec A, “Circulating cytokines, chemokines and adhesion molecules in normal pregnancy and preeclampsia determined by multiplex suspension array,” *BMC Immunol* , vol. 11:59, 2010.
- [463] T. Chaiworapongsa, R. Romero, J. Yoshimatsu, J. Espinoza, Y. M. Kim, K. Park, K. Kalache, S. Edwin, E. Bujold and R. Gomez, “Soluble adhesion molecule profile in normal pregnancy and pre-eclampsia,” *The Journal of Maternal–Fetal and Neonatal Medicine*, vol. 12, p. 19–27, 2002.
- [464] Holmes VA, Wallace JMW, Gilmore WS, McFaul P, Alexander HD, “ Soluble P-selectin levels during normal pregnancy: a longitudinal study,” *Br J Obstet Gynaecol*, vol. 109, p. 997–1002, 2002.
- [465] Bosio PM, Cannon S, McKenna PJ, O’Herlihy C, Conroy R, Brady H, “Plasma P-selectin is elevated in the first trimester in women who subsequently develop pre-eclampsia,” *Br J Obstet Gynaecol*, vol. 108, p. 709–15, 2001.
- [466] Chavarría ME, Lara-González L, García-Paleta Y, Vital-Reyes VS, Reyes A, “Adhesion molecules changes at 20 gestation weeks in pregnancies complicated by preeclampsia,” *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, vol. 137, no. 2, pp. 157-64, 2008.
- [467] D. Moro-Sibilot, M. Coudurier, S. Lantuejoul, “Rôle de la voie de l’IGF dans les cancers bronchiques,” *Revue des Maladies Respiratoires* , vol. 27, p. 959—963, 2010.
- [468] Clemmons DR, “Modifying IGF1 activity: an approach to treat endocrine disorders, atherosclerosis and cancer,” *Nat Rev Drug Discov* , vol. 6, p. 821—33, 2007.
- [469] Le Bouc Y, “Biologie des IGFs. In : maladies de la croissance. Médecine thérapeutique,” *ED John Libbey*, vol. 2, pp. 22-31, 1996.
- [470] Biomnis, *PRÉCIS DE BIOPATHOLOGIE ANALYSES MÉDICALES SPÉCIALISÉES, ANALYSES MEDICALES SPECIALISEES.*, 2012.
- [471] Han VK, Bassett N, Walton J, Challis JR, “The expression of insulin-like growth factor (IGF) and IGF-binding protein (IGFBP) interactions at the feto-maternal interface,” *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 81, p. 2680–2693, 1996.
- [472] Forbes K, Westwood M, “The IGF axis and placental function,” *Horm Res*, vol. 69, p. 129–137, 2008.

- [473] Olausson H, Lof M, Brismar K, Lewitt M, Forsum E, Sohlstrom A, “Longitudinal study of the maternal insulin-like growth factor system before, during and after pregnancy in relation to fetal and infant weight,” *Horm Res* , vol. 69, p. 99–106, 2008.
- [474] Stavros Sifakis, Ranjit Akolekar, Dimitra Kappou, Nikitas Mantas and Kypros H. Nicolaides, “Maternal serum insulin-like growth factor-I at 11–13 weeks in preeclampsia,” *Prenat Diagn*, vol. 30, p. 1026–1031, 2010.
- [475] Halhali A, Bourges H, Carrillo A, Garabedian M, “ Lower circulating insulin-like growth factor I and 1,25-dihydroxyvitamin D levels in preeclampsia,” *Rev Invest Clin*, vol. 47, p. 259–266, 1995.
- [476] Guidice LC, Martina NA, Crystal RA, Tazuke S, Druzin M, “Insulin-like growth factor binding protein-1 at the maternal-fetal interface and insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor- II, and insulin-like growth factor binding protein-1 in the circulation of women with severe preeclampsia,” *Am J Obstet Gynecol*, vol. 176, p. 751–757, 1997.
- [477] Lewitt MS, Scott FP, Clarke NM, Wu T, Sinosich MJ, Baxter RC, “Regulation of insulin-like growth factor-binding protein- 3 ternary complex formation in pregnancy,” *J Endocrinol*, vol. 159, p. 265–274., 1998.
- [478] Halhali A, Tovar AR, Torres N, Bourges H, Garabedian M, Larrea F, “Preeclampsia is associated with low circulating levels of insulin-like growth factor I and 1,25-dihydroxyvitamin D in maternal and umbilical cord compartments,” *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 85, p. 1828–1833, 2000.
- [479] Altinkaynak K, Aksoy HH, Bakan E, Kumtepe Y, “Serum IGF-I and IGFBP-3 in healthy pregnancies and patients with preeclampsia,” *Clin Biochem*, vol. 36, p. 221–223, 2003.
- [480] Ingec M, Gursoy HG, Yildiz L, Kumtepe Y, Kadanali S, “Serum levels of insulin, IGF-1, and IGFBP-1 in pre-eclampsia and eclampsia,” *Int J Gynaecol Obstet*, vol. 84, p. 214–219, 2004.
- [481] Kocyigit Y, Bayhan G, Atamer A, Atamer Y, “Serum levels of leptin, insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor binding protein-3 in women with pre-eclampsia, and their relationship to insulin resistance,” *Gynecol Endocrinol*, vol. 18, p. 341–3, 2004.
- [482] NING, Y. WILLIAMS, M.A. VADACHKORIA, S. et AL, “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*, vol. 37, p. 968–973, 2004.
- [483] Sophie Bréban, *Effets de l'activité physique de haut niveau sur la masse, l'architecture et le métabolisme osseux chez de jeunes adultes des deux sexes (16-30 ans). Etude longitudinale de 2 ans.* ÉCOLE DOCTORALE SCIENCES ET TECHNOLOGIE, Université d'Orléans/Inserm, Thèse soutenue le : 22 Septembre 2009.
- [484] Berg AH SP, “Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease,” *Circ Res*, vol. 96, pp. 939 - 49, 2005.

- [485] Onay-Besikci A AJ, Lopaschuk GD, “gAd-globular head domain of adiponectin increases fatty acid oxidation in newborn rabbit hearts,” *J Biol Chem*, vol. 279, pp. 44320- 6, 2004.
- [486] IBL INTERNATIONAL GMBH, *Test immuno-enzymatique pour le dosage quantitatif de la leptine dans le sérum et le plasma humains. Symbols Version 4.5*, 2015.
- [487] T. M. Group, <http://www.tecomedical.com/fr/kits-et-ractifs-de-laboratoire-pour-diagnostic-in-vitro/diabte-obsit/Adiponectine-HS-ELISA-TECO>.
- [488] Bouloumie A, Garmendia JV, Bianco NE, Sanctis JB, “Antihypertensive treatment decreased serum leptin levels in severe preeclampsia during pregnancy,” *Ann Nutr Metab*, vol. 45, no. 5, p. 190–192, 2001.
- [489] El shahat. A., Abeer.A, Magdy R. & Heba S, “Maternal serum leptin as a marker of preeclampsia,” *Arch Gynecol Obstet*, vol. 288, no. 6, pp. 1317-22, Dec 2013.
- [490] Iftikhar U, Khoja A, Mehjabeen, Iqbal A, Karira KA , “Evaluation of serum leptin levels during normal pregnancy and preeclampsia,” *J Ayub Med Coll Abbottabad*, vol. 20, no. 4, p. 137–140, 2008.
- [491] Sucak A, Kanat-Pektas M, Gungor T, Mollamahmutoglu L , “Leptin levels and antihypertensive treatment in preeclampsia,” *Singapore Med J*, vol. 51, no. 1, p. 39, 2010.
- [492] Martinez-Abundis E, Gonza´lez-Ortiz M, Pascoe-Gonza lez S, “Serum leptin levels and the severity of preeclampsia,” *Arch Gynecol Obstet*, vol. 264, p. 71–73, 2000.
- [493] Kim MH, Cho YK, Ko JK, Kang WS, Park KH, Lee CM, Choi H, Kim BR, Lee HK , “Study on umbilical cord plasma leptin in preeclamptic and normal pregnant women,” *Korean J Obstet Gynecol*, vol. 46, no. 12, p. 2366–2372, 2003.
- [494] Doster Y, Cetinkaya Demir B, Atalay MA, Durusoy EE, Kucukkomurcu S, “The possible role of serum leptin in preeclampsia,” *Clin Exp Obstet Gynecol*, vol. 43, no. 1, pp. 98-102, 2016.
- [495] Song Y, Gao J, Qu Y, Wang S, Wang X, Liu J, “Serum levels of leptin, adiponectin and resistin in relation to clinical characteristics in normal pregnancy and preeclampsia,” *Clin Chim Acta*, vol. 1:458, pp. 133-7, Jul 2016.
- [496] Hendler, I, Blackwell, SC, Mehta, SH, et al, “The levels of leptin, adiponectin, and resistin in normal weight, overweight, and obese pregnant women with and without preeclampsia,” *AJOG*, vol. 193, pp. 979- 983, 2005.
- [497] Eleuterio NM, Palei AC, Rangel Machado JS, Tanus-Santos JE, Cavalli RC, Sandrim VC, “Positive correlations between circulating adiponectin and MMP2 in preeclampsia pregnant,” *Pregnancy Hypertens*, vol. 5, pp. 205-208, 2015.
- [498] D’Anna R, Baviera G, Corrado F, et al, “Adiponectin and insulin resistance in early- and late-onset pre-eclampsia,” *BJOG*, vol. 113, pp. 1264-1269, 2006.

- [499] O'Sullivan AJ, Kriketos AD, Martin A, Brown MA, "Serum adiponectin levels in normal and hypertensive pregnancy," *Hypertens Pregnancy*, vol. 25, pp. 193-203, 2006.
- [500] Lee GW, Lee TH, Vilcek J, " TSG-14, a tumor necrosis factor and IL-1-inducible protein, is a novel member of the pentraxin family of acute phase proteins," *J Immunol*, vol. 150, p. 1804–12, 1993.
- [501] Breviario F, d'Aniello EM, Golay, J, Peri G, Bottazzi B, Bairoch A, et al, "Interleukin-1-inducible genes in endothelial cells. Cloning of a new gene related to C-reactive protein and serum amyloid P component," *J Biol Chem*, vol. 267:22190–7, 1992.
- [502] Garlanda C, Hirsch E, Bozza S, Salustri A, De Acetis M, Nota R, et al, "Non-redundant role of the long pentraxin PTX3 in anti-fungal innate immune response," *Nature*, vol. 420:, p. 182–6, 2002.
- [503] Eve RAMERY, *Identification d'une nouvelle molécule d'intérêt chez le cheval atteint d'obstruction récurrente des voies respiratoires: La Pentraxine 3. THESE PRESENTÉE EN VUE DE L'OBTENTION DU GRADE DE DOCTEUR EN SCIENCES VÉTÉRINAIRES*, 2009.
- [504] Inventor(s): JEANNIN PASCALE; DELNESTE YVES ; MANTOVANI ALBERTO, METHOD FOR THE IN VITRO DIAGNOSIS OF AN AUTOIMMUNE IMMUNE RESPONSE BY DETECTION OF ANTIBODIES DIRECTED AGAINST THE PENTRAXIN 3 ANTIGEN, vol. Application number: WO2007EP50562 20070119, 2007-07-26.
- [505] Zhou P , Luo X , Qi HB , "Expression of pentraxin-3 in placentas and its relationship with severe preeclampsia," vol. 47, no. 5, pp. 347-50, May 2012.
- [506] M.J. Eriksson, E. Berg, A. Larsson, K. Bremme, "Impaired endothelial function and elevated levels of pentraxin 3 in early-onset preeclampsia," *Acta Obstet. Gynecol. Scand*, vol. 91, p. 50–56, 2012.
- [507] I. Cetin, V. Cozzi, F. Pasqualini, M. Nebuloni, C. Garlanda, L. Vago, G. Pardi, A. Mantovani, "Elevated maternal levels of the long pentraxin 3 (PTX3) in preeclampsia and intrauterine growth restriction," *Am. J. Obstet. Gynecol*, vol. 194, p. 1347–1353, 2006.
- [508] Rovere-Querini P, Antonacci S, Dell'Antonio G, Angeli A, Almirante G, Cin ED, Valsecchi L, Lanzani C, Sabbadini MG, Doglioni C, Manfredi AA, Castiglioni MT, "Plasma and tissue expression of the long pentraxin 3 during normal pregnancy and preeclampsia," *Obstet Gynecol*, vol. 108, no. 1, pp. 148-55, Jul 2006.
- [509] T. Akhter, et al, "Serum Pentraxin 3 is associated with signs of arterial alteration in women with preeclampsia," *Int J Cardiol*, 2017.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruite 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 publique, 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 méprisée 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 دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، و أن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك و الشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تُعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد



مقدمات الارتعاج وأهمية الواسمات الحيوية : خلاصة شاملة للأدب العلمي

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: صفاء أمغار

المزودة في: 14 أكتوبر 1990 بأجلموس

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: مقدمات الارتعاج – الارتعاج – حمل – تشخيص – الواسمات الحيوية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس	السيد: يوسف بامو
مشرف	أستاذ علم الكيمياء الإحيائية السيد: الحسين بالوش
أعضاء	أستاذ علم الكيمياء الإحيائية السيدة: سعيدة طلال أستاذة علم الكيمياء الإحيائية السيدة: سارة عوفي
عضو مشارك	أستاذة علم الطفيليات السيد: مولاي عبد الله بابا حبيب أستاذ مساعد في علم أمراض النساء و التوليد