



HAL
open science

Analyse comparative de biomarqueurs sériques dans le retard de croissance intra-utérin vasculaire associé ou non à un tableau de pré-éclampsie : Cohorte prospective portant sur 52 patientes à la Maternité du Centre Aliénor d'Aquitaine - CHU de Bordeaux

Cécile Bardy-Évrard

► **To cite this version:**

Cécile Bardy-Évrard. Analyse comparative de biomarqueurs sériques dans le retard de croissance intra-utérin vasculaire associé ou non à un tableau de pré-éclampsie : Cohorte prospective portant sur 52 patientes à la Maternité du Centre Aliénor d'Aquitaine - CHU de Bordeaux . Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01390727

HAL Id: dumas-01390727

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01390727>

Submitted on 2 Nov 2016

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

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

Université Bordeaux
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2016

Thèse N°3056

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ÉTAT de DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement par

Cécile BARDY-EVRARD

Née le 06 Février 1987 à St Michel (16)

Le 01 Septembre 2016

**ANALYSE COMPARATIVE DE BIOMARQUEURS SÉRIQUES
DANS LE RETARD DE CROISSANCE INTRA-UTÉRIN
VASCULAIRE ASSOCIÉ OU NON À UN TABLEAU DE
PRÉ-ÉCLAMPSIE**

**Cohorte prospective portant sur 52 patientes à la Maternité
du Centre Aliénor d'Aquitaine - CHU de Bordeaux**

Directeur de thèse

Docteur Stéphanie BRUN

Rapporteur

Professeur Jean GUIBOURDENCHE

Jury

Professeur Jacques HOROVITZ	Président
Professeur Dominique DALLAY	Juge
Maître de Conférence Julie BROSSAUD	Juge
Docteur Angie NITHART	Juge

A notre Maître et Président de thèse,

Monsieur le Professeur Jacques HOROVITZ

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,

Chevalier de l'Ordre des Palmes Académiques,

Chef de Service de Gynécologie-Obstétrique et Médecine Fœtale, Service
Maternité Aliénor d'Aquitaine, CHU de Bordeaux.

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Je vous remercie de nous avoir permis de réaliser ce travail grâce à
l'obtention d'un budget recherche, mais aussi par votre réel soutien et
intérêt tout au long de cette étude.

Je tiens à vous exprimer ma sincère admiration, vos connaissances
scientifiques et vos qualités humaines sont pour moi un modèle.

Veillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon plus profond
respect.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Dominique DALLAY

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,

Chef de Service de Gynécologie-Obstétrique et Reproduction,

Service Maternité Aliénor d'Aquitaine, CHU de Bordeaux.

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Vos qualités humaines, scientifiques et techniques sont pour moi un exemple. Je vous remercie de votre bienveillance et de votre disponibilité tout au long de mon parcours.

Je vous remercie de toujours avoir trouvé le temps de me recevoir lors de mes différentes démarches.

Recevez aujourd'hui le témoignage de mon plus profond respect.

A notre Juge,

Madame le Docteur Julie BROSSAUD

Maître de conférence des Universités, Praticien Hospitalier,

Service de Médecine Nucléaire, Laboratoire d'Endocrinologie et Marqueurs
Tumoraux.

Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux.

Tu me fais l'honneur de juger cette thèse.

Je tiens à te remercier car tu as été une des personnes clé dans ce travail. Grâce à notre collaboration, nous avons pu mettre en place cette étude. Tu as pu instaurer au sein de ton équipe la gestion des prélèvements ainsi que l'instauration et la mise au point des dosages d'ADAM10 et d'ADAM12.

J'ai beaucoup apprécié ton professionnalisme, ta gentillesse, ta disponibilité et ton dynamisme.

Sois assurée de ma profonde reconnaissance.

A notre Juge,

Madame le Docteur Angie Nithart

Chef de clinique et assistant

Service Maternité Aliénor d'Aquitaine, CHU de Bordeaux

Tu me fais l'honneur de juger cette thèse.

Tes qualités professionnelles et humaines, tes connaissances sont pour moi un modèle.

Je te remercie pour tout ce que tu m'as apporté au cours de ma formation, et surtout pour tes bons conseils avant mes premiers remplacements.

Je suis heureuse de pouvoir bientôt travailler à tes côtés.

Sois assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A notre Directeur de thèse,

Madame le Docteur Stéphanie BRUN

Chef de clinique et assistant

Service Maternité Aliénor d'Aquitaine, CHU de Bordeaux

Tes qualités professionnelles et humaines, tes connaissances sont pour moi un modèle. Je te remercie pour tout ce que tu m'as apporté au cours de ma formation.

J'ai énormément apprécié poursuivre ton travail de thèse et réaliser ce projet à tes côtés.

Je tiens à te remercier pour ta présence, ta disponibilité et ton soutien.

Merci de toujours avoir été de bon conseil au travail comme en dehors.

Sois assurée de mon profond respect et de mon amitié.

A notre Rapporteur de thèse,

Monsieur le Professeur Jean GUIBOURDENCHE

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Biologie Hormonale,
CHU de Cochin, PARIS Unité INSERM UMR-S 767 « Grossesse normale et
pathologique », Université Paris Descartes.

Vous me faites l'honneur de juger l'intérêt scientifique de ce travail.

Je vous remercie pour votre collaboration dans ce travail, sans vous ce projet
n'aurait pu aboutir, ainsi que pour votre disponibilité et ponctualité.

Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A mes proches,

Grégoire, merci pour ton amour de tous les jours et pour ton soutien permanent durant les différentes étapes de mon internat... Tu me permets de garder cet équilibre qui me fait avancer chaque jour... Que notre mariage, soit le plus heureux, et cela pour toujours.

A mes parents: J'ai voulu faire médecine en CE1 quelle drôle idée, non ? Peut-être bien un des rares choix où je n'ai jamais hésité... Et grâce à vous je l'ai fait. Je vous remercie pour votre constant soutien tout au long de ce long parcours. Sans vous, sans vos encouragements, sans votre aide et votre amour, venir à bout de ces longues études n'aurait pas été possible. J'ai énormément de chance d'avoir des parents comme vous. Merci pour tout...

A ma sœur chérie Fanny, si je t'ai vite dissuadé à choisir médecine en restant toutes ces heures assises derrière mon bureau, tu as eu l'audace de choisir un merveilleux métier avec la vie que tu souhaites à côté! Je te remercie d'avoir toujours été là pour moi... Tu es une sœur formidable, et j'en suis fier... Avec Gaëtan, je vous souhaite une longue et belle vie remplie de bonheur...

Ma famille : Mes grands parents, Tonton, Tata, Vincent et Mimie et toute sa petite famille, Gabrielle et Catherine. Merci de votre soutien inconditionnel et de tout l'amour que vous me portez. Vous êtes une famille exceptionnelle !!

A la famille Evrard, merci de m'avoir ouvert les portes de votre famille.

A mes amis, co-internes, chefs et autres connaissances,

Mes amis de toujours : Fanny, Amin, Romain, Cédric, Julien, Cocotte, Charlotte (quel plaisir de vous avoir tous réunis au mariage !)

Mes amies de fac : Clem, Anne et Dédé

Nos liens forts, nos soirées, nos sous-colles, nos voyages, nos fous rires (et aussi quelques larmes), ont rythmé ces 10 dernières années et les ont rendues plus belles.... Une vraie petite famille... Ainsi qu'à vos amoureux : Flo, Brice et Didi avec qui je vous ai vu grandir... et murir !!!

Et les autres : Anne so, Antoine...

A la promo 2011, une promo de rêve : Marie, une complicité qui a débuté avec de vrais fou-rires dès J1 de l'internat, bref ce n'était que la mise en bouche de notre amitié... Je suis très heureuse de débiter ce clinicat à tes côtés !

Clem et Pasca rien de tel qu'un petit verre pour refaire le tour des potins...

Aurore Bracq ça claque, Popo, Charlotte (et voisine) !

Aux copains de l'internat : Frede (merci pour ce semestre à Pau, ces sorties, ces bronzettes, tu as bien avancé depuis ce 1^{er} semestre, je te souhaite tout le bonheur avec Ju et Arthur), Cécilou, Alex et Léonard, J-B et Amaïa (que ces petites soirées continues) Thibaut et Lucile, Pierre et Claire.... et les autres ...

A mes co-internes de mat A qui sont toutes des grandes chefs maintenant: Ahlem (et nos sessions aquabike/bar), Claire (pour ton aide à ma réintégration à l'Eglise catholique☺), Bagette (non le Get27 est CI, même pendant les 2^{ème} grossesses), et Marine D.

Un énorme merci à Fred L et M-C pour avoir récolté tous ces tubes tous les jours, sans vous ce travail n'aurait pu aboutir.

A mes co -interne de ces 10 derniers semestres: Marine M, Sam, Fred, Solène, Marine L, Sophie, Marion D, Géraud, Olivia, Marie H, Elsa, Adèle, Hugo, Manon, Marie R, Marion B, Sophie R , Aurélien, Sophie A, Sophie L, Audrey S, Laure C, Clémence, Sophie B, Claire G, Antoine, Mélanie L...

A mes chefs d'obstétrique et d'échographie :

Angie et Steph tout est déjà dit plus haut... Fred (on se souviendra toujours de cette première garde), Matthieu (tes compétences et ta gentillesse sont un véritable atout auprès de tes collègues et des patientes), Denis (et tes extractions de rêves), Hélène (ton dictons me restera...« rapidité et efficacité »), et à Pierre, Marie-Anne et Clémence.

Les mamans gynettes : Julie V, Marion P, Mélodie,

A Marianne Fontanges (pour tout ce que vous m'avez appris, pour votre rigueur, pour ZIKV et aussi pour nos discussion autour du café matinal), Nadège (aussi wedding planner), Frédéric Cardinaud, Isabelle et Stéphanie, ainsi qu'à toute l'équipe obstétrico-chirurgicale de Jean Villar : Olivier, Ismaël, Renaud, Emmanuel, Alain, Marianne, Muriel, Nathalie et Marie-Hélène.

Mona, Mr Chevalier, Mr Roullier, Nicolas, Brigitte, Benjamin, Marjorie, Lydie, Maugey-Laulom, Alice.

A mes chefs de chirurgie :

L'équipe du Pr Hocke : Vanessa, Lise, Vincent. L'équipe de Bergonié : Mr Guyon (merci pour tout ce dont vous m'avez appris), Mr Stöckle (pour son amour de l'anatomie et de l'enseignement), Marion, Grégoire (et son humour...) et Mathilde (et aussi pour les soirées avec pasca après les longs blocs). L'équipe de chirurgie digestive de Libourne : Mathieu M (une vésicule = un trajet retour), Thomas P (discuter plongée pendant un rectum/coelio, ça passe beaucoup plus vite) et Mr Griot (merci pour votre gentillesse et disponibilité). A toute l'équipe Tahitienne, en particulier à : Daniel le super secrétaire, la team infirmière de choc Romain et Gaëlle. Christophe et Bruno et surtout à Inès pour les hystérectomies voie basse chronométrées...Ainsi qu'à ma super co-interne : Marie C.

Merci pour ce beau semestre !

Merci à tous de m'avoir enseigné cette magnifique spécialité !

A tous ceux qui m'ont aidé dans l'élaboration et la concrétisation de ce projet : Nathalie Pic, Dr Pelluard, les techniciens du laboratoire d'hormonologie de Cochin et de Bordeaux, les sages femmes (pour les prélèvements des patientes), aux internes (pour les inclusions), à Thomas Barnetche (pour les statistiques).

Aux anesth, sages femmes, infirmiers, infirmières, IBODE (et surtout à la meilleure : Laurence), IADE, **aides soignantes, secrétaires**...que j'ai rencontré et apprécié au cours de ma formation.

A Tous ceux que j'oublie forcément mais qui comptent...

TABLE DES MATIÈRES

Liste des figures, tableaux et graphiques.....	15
Liste des abréviations	17
INTRODUCTION	19
GÉNÉRALITÉS.....	20
Le placenta	20
RCIU d'origine vasculaire	22
La pré-éclampsie.....	23
<i>Epidémiologie et facteurs de risque de la pré-éclampsie :</i>	<i>23</i>
<i>Tableau clinique de la PE:</i>	<i>24</i>
Physiopathologie du retard de croissance vasculaire et de la pré-éclampsie :.....	24
Prévention par Aspirine.....	26
PRÉ-REQUIS AU PROJET PR-BB.....	28
Travail préalable du Dr Brun	28
Biomarqueurs étudiés dans l'étude du Dr BRUN et dans PR-BB.....	29
<i>PAPP-A et proMBP.....</i>	<i>29</i>
<i>ADAM12.....</i>	<i>31</i>
<i>ADAM10.....</i>	<i>31</i>
<i>PlGF et sFlt-1</i>	<i>32</i>
<i>sEng.....</i>	<i>34</i>
Objectifs de l'étude.....	35
MATÉRIEL ET MÉTHODE.....	36
Schéma de l'étude.....	36
Population étudiée	36
<i>Critères d'inclusion et d'exclusion.....</i>	<i>36</i>
<i>Nombre de sujets nécessaires :</i>	<i>37</i>
Recueil des données et matériels	37
<i>Protocole (Annexe 1)</i>	<i>37</i>
<i>Recueil des données cliniques et histologiques.....</i>	<i>39</i>

RÉSULTATS	41
Description de la population étudiée.....	41
<i>Effectif de la population</i>	<i>41</i>
<i>Caractéristiques épidémiologiques des populations étudiées.....</i>	<i>42</i>
<i>Caractéristiques cliniques des populations étudiées.....</i>	<i>42</i>
<i>Caractéristiques échographiques des populations étudiées.....</i>	<i>46</i>
<i>Caractéristiques biologiques des populations étudiées</i>	<i>46</i>
<i>Caractéristiques des accouchements dans les populations étudiées.....</i>	<i>49</i>
<i>Caractéristiques des nouveau-nés dans les populations étudiées.....</i>	<i>49</i>
<i>Caractéristiques anatomo-pathologiques des placentas dans les populations étudiées ...</i>	<i>52</i>
Dosages des biomarqueurs.....	53
<i>Dosages biologiques lors de l'hospitalisation.....</i>	<i>53</i>
<i>Dosages biologiques lors de l'accouchement.....</i>	<i>54</i>
<i>Dosages biologiques sur sang de cordon.....</i>	<i>55</i>
Evolution des biomarqueurs entre l'hospitalisation et l'accouchement	59
<i>Evolution de la PAPP-A.....</i>	<i>59</i>
<i>Evolution de l'ADAM 12</i>	<i>60</i>
<i>Evolution d'ADAM 10.....</i>	<i>60</i>
<i>Evolution du PlGF.....</i>	<i>61</i>
<i>Evolution du sFlt-1.....</i>	<i>61</i>
<i>Evolution du ratio sFlt-1/PlGF</i>	<i>62</i>
<i>Evolution de la sEngl</i>	<i>62</i>
Analyse descriptive des cas de mauvaises issues obstétricales.....	63
INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS.....	66
La population étudiée.....	66
<i>Concernant les données cliniques et biologiques :</i>	<i>66</i>
<i>Concernant les données thérapeutiques :</i>	<i>67</i>
<i>Concernant les données échographiques, et de l'accouchement</i>	<i>68</i>
<i>Concernant les données anatomo-pathologiques</i>	<i>70</i>
Evaluation des biomarqueurs sériques	71
<i>PAPP-A.....</i>	<i>71</i>
<i>ADAM 12.....</i>	<i>71</i>
<i>ADAM 10.....</i>	<i>72</i>

<i>PlGF et sFlt-1</i>	73
<i>sEngl</i>	75
Sang de cordon	77
DISCUSSION	80
Prédiction précoce des pathologies vasculaires dans la population générale	80
Rôle des protéases sur l'invasion trophoblastique et intérêt de leur dosage au niveau circulant	81
Rôle des facteurs angiogéniques sur le remodelage vasculaire et intérêt de leur dosage au niveau circulant.....	82
Comparaison de nos résultats à ceux du travail du Dr Brun S.....	83
Intérêt et originalité de ce travail.....	85
Limites de l'étude	86
Perspectives.....	87
CONCLUSION	88
BIBLIOGRAPHIE	90
Annexe 1:	98
Annexe 2	99
Annexe 4	101
RÉSUMÉ	102

Liste des figures, tableaux et graphiques

Liste des figures

Figure n°1 : Schéma d'une villosité chorale humaine tertiaire.	p20
Figure n° 2 : Représentation des voies de différenciation du cytotrophoblaste, d'après EMC.	p21
Figure n°3 : Physiopathologie de la pré-éclampsie d'après EMC.	p25
Figure n°4 : Complexes formés par proMBP pendant la grossesse d'après KLOVERPRIS S. and al.	p30
Figure n°5 : Diagramme de Flux décrivant la population de l'étude PR-BB.	p41

Liste des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques épidémiologiques de la population d'étude.	p43
Tableau 2 : Caractéristiques cliniques de la population d'étude.	p44
Tableau 3 : Caractéristiques échographiques de la population d'étude.	p47
Tableau 4 : Caractéristiques des marqueurs sériques du 1 ^{er} trimestre de la population d'étude.	p48
Tableau 5 : Caractéristiques du bilan HTA de la population d'étude.	p48
Tableau 6 : Caractéristiques des accouchements dans la population d'étude.	p50
Tableau 7 : Caractéristiques des nouveau-nés à la naissance dans la population d'étude.	p51
Tableau 8 : Caractéristiques anatomo-pathologiques des placentas de la population d'étude.	p52
Tableau 9 : Dosages biologiques lors de l'hospitalisation de la population d'étude.	p56
Tableau 10 : Dosages biologiques lors de l'accouchement de la population d'étude.	p57
Tableau 11 : Dosages biologiques sur sang de cordon de la population d'étude.	p58

Liste des graphiques

Graphique 1 : Evolution de la concentration sérique de la PAPP-A entre l'hospitalisation et l'accouchement dans les 3 groupes de la population.	p59
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

- Graphique 2 :** Evolution de la concentration sérique de l'ADAM 12 entre l'hospitalisation et l'accouchement dans les 3 groupes de la population. P60
- Graphique 3 :** Evolution de la concentration sérique de l'ADAM 10 entre l'hospitalisation et l'accouchement dans les 3 groupes de la population. P60
- Graphique 4 :** Evolution de la concentration sérique du PlGF entre l'hospitalisation et l'accouchement dans les 3 groupes de la population. p61
- Graphique 5 :** Evolution de la concentration sérique du sFlt-1 entre l'hospitalisation et l'accouchement dans les 3 groupes de la population. p61
- Graphique 6:** Evolution du ratio sFlt-1/PlGF entre l'hospitalisation et l'accouchement dans les 3 groupes de la population. p62
- Graphique 7:** Evolution de la concentration sérique de la sEngl entre l'hospitalisation et l'accouchement dans les 3 groupes de la population. p62
- Graphique 8:** Box-plot illustrant le ratio sFlt-1/PlGF, à l'accouchement du cas compliqué d'un HRP, de la population vRCIU. p63
- Graphique 9:** Box-plot illustrant la concentration sérique de la sEng à l'accouchement du cas compliqué d'un HRP, en fonction de la population vRCIU. p64
- Graphique 10:** Box-plot illustrant la concentration sérique du PlGF sur sang de cordon du cas compliqué d'un HRP, en fonction de la population vRCIU. p64
- Graphique 11:** Box-plot illustrant la concentration sérique de l'ADAM10 à l'entrée et à l'accouchement du cas compliqué d'un HELLP syndrome, en fonction de la population vRCIU+PE. p65
- Graphique 12:** Box-plot illustrant le ratio sFlt-1/PlGF sur sang de cordon du cas d'un HELLP syndrome, en fonction de la population vRCIU+PE. p65

Liste des abréviations

ADAM10: A Desintegrin And Metalloprotease 10

ADAM12: A Desintegrin And Metalloprotease 12

AGT : Précurseur de Angiotensine 1

C3dg : Complément C3dg

CIV : Chambre Intervilleuse

CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CT: Cytotrophoblaste

CTV : Cytotrophoblaste Villeux

CTEV: Cytotrophoblaste Extravilleux

ST : Syncytiotrophoblaste

ET : Ecart-type

FCS : Fausse Couche Spontanée

FGR : Fetal Growth Restriction

HELLP: Haemolysis, Elevated Liver enzymes, Low platelet count : hémolyse, cytolysé hépatique et thrombopénie

HGF: Hepatocyte Growth Factor

HPPI : Hémorragie du Post Partum Immédiat

HRP : Hématome rétroplacentaire

HTA : Hypertension artérielle

IC95% : Intervalle de Confiance à 95%

IL6 : Interleukine 6

IR : Index de Résistance

IUGR : Intra-Uterine Growth Retardation : Retard de Croissance Intra Utérin

LOXL : Lysyl Oxidase-like Protein

MAP : Menace d'Accouchement Prématuro

MCP : Mosaïque Confinée au Placenta

MFIU : Mort Foetale In Utéro

MgSO4 : Sulfate de Magnésium

MMP : Métalloprotéases Matricielles

MOY : Moyenne

MTEV : Maladie Thrombo-Embolique Veineuse
PA : Périmètre Abdominal
PE : pré-éclampsie
PAG : Petit pour Age Gestationnel
PAPP-A : Pregnancy-Associated Plasma Protein-A
PC : Périmètre Crânien
PCDH12: Procadhérine 12
PlGF : Placental Growth Factor
PR-BB : Pré-éclampsie/RCIU- Brun/Bardy
RCIU : Retard de Croissance Intra Utérin
RCOG: America Congress of Obstetrics and Gynecology
RPC : Recommandations pour la Pratique Clinique
RPM : Rupture Prématuration des Membranes
RR : Risque Relatif
RXR γ : Retinoid X Receptor gamma
SA : Semaines d'Aménorrhée
SAPL: Syndrome des Antiphospholipides
Seng: Soluble endogline
sFlt-1: Soluble Form of vascular endothelial cell growth factor receptor-1
SGA: Small for Gestational Age: Petit pour Age Gestationnel
STBM: Syncytiotrophoblast Basal Membrane Fragment
VEGFR: Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
TGF β 2: Transforming Growth Factor Béta 2
TNF α : tumor necrosis factor alpha
t-PA : Tissue Plasminogen Activator
VHB : Virus de l'Hépatite B
VHC : Virus de l'Hépatite C
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
vRCIU : RCIU vasculaire
vRCIU+PE : RCIU vasculaire associée à une pré-éclampsie

INTRODUCTION

Le retard de croissance intra utérin (RCIU) se définit comme un Petit poids pour l'Age gestationnel (PAG) < 10^{ème} percentile avec infléchissement de la croissance de manière longitudinale, d'après les recommandations pour la pratique clinique (RPC) du Collège National des Gynécologues et des Obstétriciens Français (CNGOF) de 2013 (1). Son origine peut être vasculaire, résultant d'une diminution du débit utéro placentaire qui perturbe le fonctionnement placentaire et les échanges materno-foetaux.

La pré-éclampsie (PE) représente l'une des premières causes de mortalité maternelle dans les pays développés. En France sa fréquence varie, elle est entre 1,1 et 1,5% chez les nullipares et elle est de 0,4% chez les multipares (2,3). La physiopathologie de ces deux pathologies vasculaires (RCIU et PE) n'est pas encore totalement élucidée malgré les avancées considérables de la recherche.

Actuellement, le seul traitement curatif de ces deux pathologies est l'induction de la naissance du fœtus avec la délivrance du placenta. Cependant, la prescription d'aspirine dans les populations à risque de ces pathologies vasculaires avant 16 Semaines d'aménorrhées (SA) permettrait de réduire les risques de PE et RCIU vasculaire (1,4,5)

De nombreux travaux ont étudié la prédictivité de différents biomarqueurs sériques maternels dans la PE et le RCIU d'origine vasculaire. Une combinaison de ces biomarqueurs sériques maternels pourrait permettre la création d'un nouveau test de dépistage précoce au premier trimestre des patientes à risque de développer une prééclampsie et/ou un RCIU vasculaire afin qu'elles puissent bénéficier d'une prescription d'aspirine avant 16SA.

L'objectif de notre travail est de comparer les concentrations sériques de certains de ces biomarqueurs : principalement des protéases (l' ADAM10 et l' ADAM12, la PAPP-A) et des facteurs angiogéniques (la soluble endogline, le sFlt1 et le PlGF) entre des patientes présentant un RCIU vasculaire associé ou non à une PE versus grossesses normales.

GÉNÉRALITÉS

Le placenta (6)

Le placenta est un organe transitoire qui permet le développement et la croissance de l'embryon puis du fœtus. Il se met en place dès le huitième jour après la fécondation, lorsque le blastocyste qui a épuisé ses réserves nutritives s'implante dans l'endomètre maternel.

Les fonctions placentaires sont multiples : échanges nutritifs et épuration mère-fœtus ; production des hormones peptidiques et stéroïdiennes nécessaires au maintien de la grossesse et à l'adaptation maternelle; protection du fœtus vis-à-vis de certains toxiques et pathogènes ; modulation de la réponse immuno-inflammatoire maternelle vis-à-vis de la semi-allogreffe fœtale.

La placentation humaine se caractérise par une invasion précoce dirigée et contrôlée du trophoblaste dans l'endomètre puis le tiers supérieur du myomètre, le conduisant au contact du sang maternel arrivant dans les artères utérines (placentation hémochoriale).

La villosité choriale est l'unité structurale et fonctionnelle du placenta. Elle passe par un stade primaire puis secondaire et tertiaire atteint dès la fin du premier mois de développement. La villosité tertiaire humaine, est représentée sur la *figure 1*.

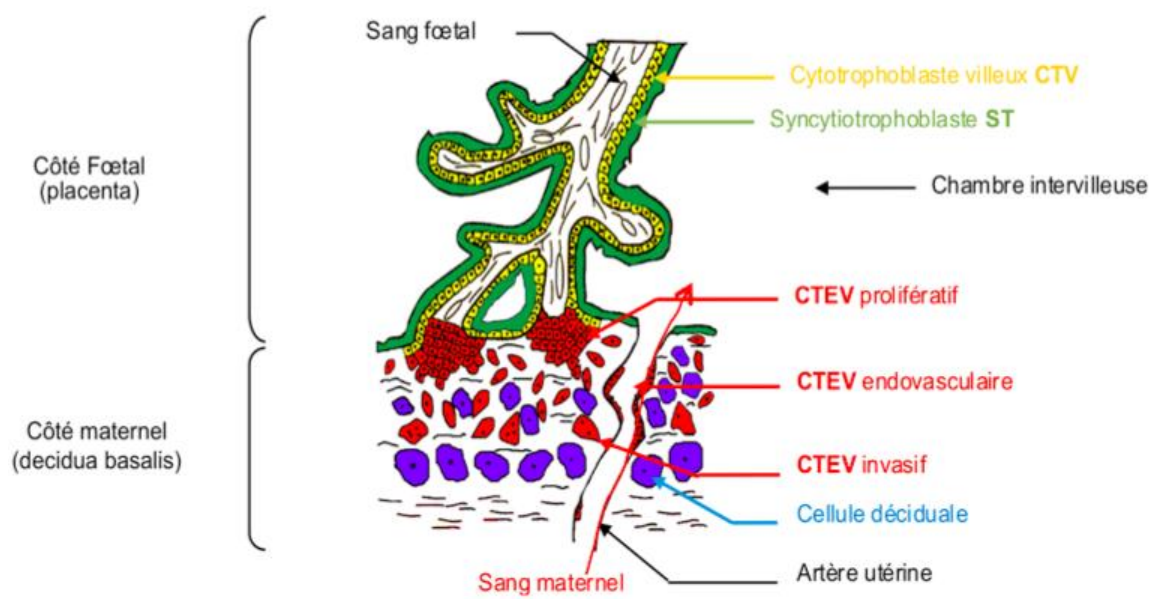


Figure n°1 : Schéma d'une villosité choriale humaine tertiaire d'après INSERM UMR-S1139(7).

Le tissu trophoblastique est le tissu spécifique du placenta. Il se différencie, d'une part, en cytotrophoblastes vilieux (CTV) qui s'agrègent et fusionnent en syncytiotrophoblaste (ST) qui assurent les échanges fœto-maternels et les fonctions endocrines du placenta à la bordure de la villosité flottant dans la chambre intervillieuse ; et d'autre part, à la base de la villosité crampon ancrée dans l'endomètre, en cytotrophoblastes extravillieux CTEV prolifératifs puis invasifs et endovasculaires, indispensables à l'implantation et au remodelage des vaisseaux utérins. La différenciation du cytotrophoblaste humain est résumée dans la *figure n°2*.

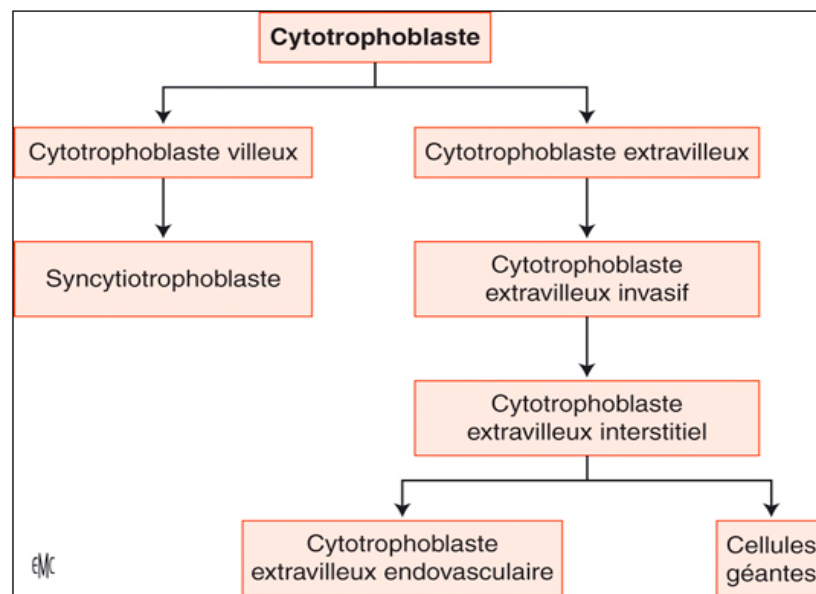


Figure n° 2 : Représentation des voies de différenciation du cytotrophoblaste humain, d'après EMC. CT : cytotrophoblaste

Le syncytiotrophoblaste résulte de l'agrégation puis de la fusion cellulaire des trophoblastes vilieux et devient dès le premier trimestre l'unité endocrine du placenta. Le tissu trophoblastique produit dès l'implantation un grand nombre de peptides, glycoprotéines et stéroïdes qui vont moduler de façon autocrine et paracrine le développement placentaire. Avec l'arrivée du sang maternel dans la chambre intervillieuse en fin du premier trimestre, ces mêmes hormones vont alors exercer des effets endocrines régulant l'adaptation maternelle à la grossesse.

La physiologie de la circulation utéroplacentaire reste incomplètement comprise (notamment quant aux mécanismes régulant l'invasion des artères spiralées, régimes d'écoulement dans la chambre intervillieuse). Son étude est cependant de première

importance compte tenu du caractère central de l'hypoperfusion utéroplacentaire, à la fois cause (hypoxie trophoblastique puis fœtale) et conséquence (défaut de remodelage vasculaire utérin) des pathologies vasculaires de la grossesse que sont le RCIU vasculaire et la PE.

RCIU d'origine vasculaire

D'après les RPC du CNGOF de 2013 il existe deux dénominations concernant les fœtus de petits poids:

- Le petit poids pour âge gestationnel ou PAG (l'équivalent français du Small for Gestational Age ou SGA) est défini par un poids isolé inférieur au 10^{ème} percentile (accord professionnel). Le PAG sévère correspond à un PAG inférieur au 3^e percentile (accord professionnel).
- Le RCIU équivalent français de fetal growth restriction (FGR) ou de intra-uterine growth retardation (IUGR) correspond le plus souvent à un PAG associé à des arguments en faveur d'un défaut de croissance pathologique : arrêt ou infléchissement de la croissance de manière longitudinale (au moins 2 mesures à trois semaines d'intervalle) (accord professionnel). Plus rarement, un RCIU peut correspondre à un défaut de croissance, avec un poids proche du 10^{ème} percentile sans être PAG (NP2).

Devant un PAG sur une mesure isolée, tout signe d'altération du bien être fœtal (diminution des mouvements fœtaux, anomalies Doppler, oligoamnios) doit faire évoquer un RCIU (1).

Le RCIU vasculaire est un retard de croissance secondaire à une insuffisance du débit sanguin utéro-placentaire. Anciennement décrit comme « RCIU dysharmonieux » à l'échographie où le retard touche préférentiellement l'abdomen traduisant une redistribution circulatoire fœtale sacrifiant les territoires splanchniques et le tissu graisseux pour privilégier le cerveau. Cependant il peut aussi toucher les os longs s'il est précoce.

Les signes échographiques orientant vers une origine vasculaire du retard sont (8) :

- Retard de croissance avec périmètre crânien (PC) / périmètre abdominal (PA) <10ème percentile.
- Anomalie de structure ou de volume placentaire
- Oligoamnios
- Anomalies des doppler materno-fœtaux : (élévation des index de résistance des artères utérines, notch bilatéral sur le spectre des artères utérines, élévation de l'index de résistance de l'artère ombilicale, abaissement de l'index de résistance de l'artère cérébrale moyenne : inversion du rapport cérébro-placentaire, élévation des index de pulsatilité du canal d'Arantius, apparition d'un flux pulsatile dans la veine cave inférieure).

La pré-éclampsie

Epidémiologie et facteurs de risque de la pré-éclampsie :

La PE est une des complications les plus fréquentes de la grossesse, son incidence à travers le monde est d'environ 3 à 15% des grossesses. Elle est responsable de 50000 décès maternels par an principalement dans les pays en voie de développement (9). Cette pathologie est la cause la plus fréquente de mort maternelle et fœtale pendant la grossesse. Elle est à l'origine de 15% des accouchements prématurés dans les pays industrialisés (10).

La PE est décrite comme une pathologie de la patiente primipare, car elle est plus fréquente lors des premières grossesses. Cependant, avoir développé une PE lors d'une première grossesse est un facteur de risque de refaire une PE lors des grossesses ultérieures.

Les facteurs de risque de la PE sont : l'hypertension artérielle gravidique, les notchs bilatéraux, le diabète préexistant à la grossesse, l'antécédents personnel et familial de PE, thrombophilie, l'âge maternel soit bas soit élevé, l'obésité, l'insulino-résistance, la primiparité, l'exposition limité au sperme du conjoint et la procréation médicalement assistée (10).

Tableau clinique de la PE:

La PE est l'association d'une hypertension artérielle gravidique et d'une protéinurie. L'hypertension artérielle gravidique se définit par une tension artérielle systolique supérieure ou égale à 140mmHg et/ou une pression artérielle diastolique supérieure ou égale à 90mmHg, observée à 4 heures d'intervalle, à partir de 20 semaines d'aménorrhée jusqu'aux 48 premières heures du post partum. La protéinurie est significative lorsqu'elle est supérieure ou égale à 0,3g/24h.

Il est décrit plusieurs formes de PE : la forme modérée ou sévère, la forme à début précoce <34SA et celle à début tardif après 34SA. Généralement les PE à début tardif sont modérées et représentent 80% des cas de PE. Les PE sévères qui sont la plus part du temps à début précoce sont définies par une tension artérielle systolique supérieure à 160mmHg et/ou par une tension artérielle diastolique supérieure ou égale à 110mmHg dans les mêmes conditions que citées précédemment et une protéinurie supérieure ou égale à 5 grammes par 24h (11).

La gravité de cette pathologie est liée à ses complications maternelles et périnatales : HELLP syndrome (hémolyse, cytolyse hépatique et thrombopénie), éclampsie, trouble de l'hémostase (CIVD : coagulation intravasculaire disséminée), insuffisance rénale, hématome sous capsulaire du foie, hématome rétroplacentaire ; retard de croissance intra utérin, mort fœtal in utéro, acidose néonatale (10).

Le seul traitement curatif de cette pathologie est la délivrance placentaire et donc l'induction de la naissance. N'ayant pas d'autre alternative, l'objectif thérapeutique idéal est de tenter d'en prévenir la survenue.

Physiopathologie du retard de croissance vasculaire et de la pré-éclampsie :

La physiopathologie du RCIU vasculaire et de la PE reste imparfaitement comprise. Cependant, les données de biologie cellulaire récentes confrontées aux études anatomopathologiques plus anciennes orientent vers un schéma physiopathologique incluant plusieurs étapes successives (*figure n°3*) (6). Le schéma physiopathologique classique comporte :

- un défaut d'invasion trophoblastique caractérisé par une diminution de l'afflux sanguin maternel vers le placenta ;
- une hypoxie ou une alternance de phases d'hypoxie/hyperoxie relative induisant un stress oxydant placentaire puis un dysfonctionnement et une nécrose du syncytiotrophoblaste qui relargue dans la circulation maternelle des fragments et des facteurs solubles ;
- un dysfonctionnement de l'endothélium maternel résultant de ce relargage par le placenta dans la circulation maternelle (Syncytiotrophoblast Basal Membrane Fragment ou STBM, radicaux libres, lipides oxydés, cytokines, sVEGFR-1) et conduisant à la forme systémique de la maladie (inflammation généralisés, activation plaquettaire, athérosclérose, altérations métaboliques) et aux manifestations cliniques de la maladie (6).

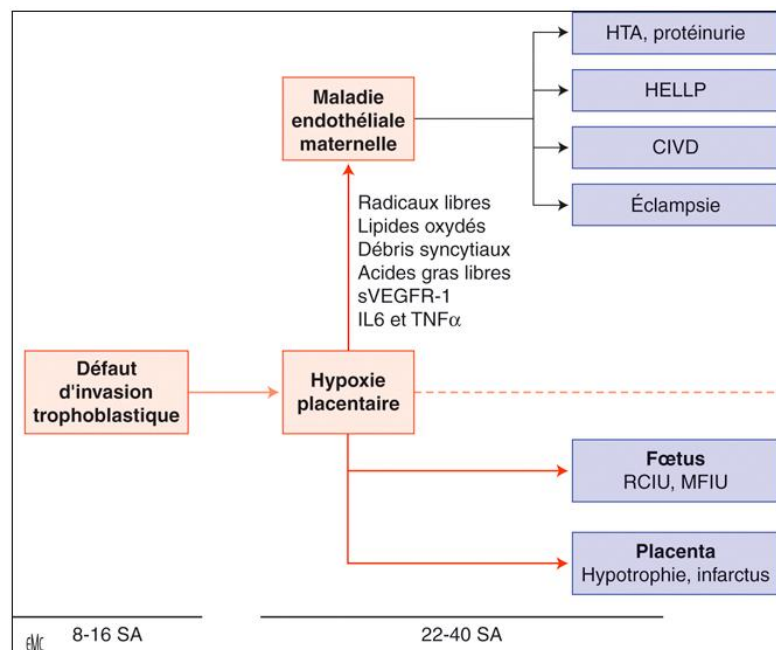


Figure n°3 : Physiopathologie de la pré-éclampsie d'après EMC.

sVEGFR :recepteur soluble au vascular endothelial growth factor ; IL6 :interleukine6 ; TNF α : tumor necrosis factor ; HELLP : haemolysis elevated liver enzymes,low platelet count ; MFIU : mort fœtale in utéro ; SA : semaines d'aménorrhée.

Le RCIU vasculaire augmente les risques de prématurité, de mort fœtale in utero (MFIU), de morbi-mortalité néonatale. Il complique 10 à 25% des cas de PE sévères (10). Il est aussi un facteur de risque d'athérosclérose précoce, de pathologies cardiovasculaires, de diabète de type 2 et d'ostéoporose à l'âge adulte (10).

La PE et le RCIU vasculaire ont des mécanismes physiopathologiques communs, incluant une anomalie de l'invasion trophoblastique. Cependant, l'association entre ces deux pathologies reste inconstante : il y a des RCIU vasculaires sans PE, et des PE sans RCIU. Les raisons de ces discordances restent mal expliquées (12).

Les formes associées sont clairement un signe de gravité. L'équipe Lilloise de Geyl et al, a rapporté récemment une importante série de 578 cas de PE, dont 383 (66 %) étaient associées à un RCIU. Les PE avec RCIU survenaient en moyenne cinq semaines plus tôt que les PE isolées et elles étaient nettement plus sévères, tant pour la mère (HTA, anomalies biologiques, etc.), que pour l'enfant (oligoamnios, doppler ombilical anormal, etc.). De plus, le doppler utérin était pathologique dans 46 % des PE isolées et dans 88 % des PE associées à un RCIU (13) . Un doppler utérin normal n'élimine donc pas un RCIU vasculaire (12).

Prévention par Aspirine

Une méta-analyse publiée en 2007, a analysé 32217 patientes issues de 31 essais randomisés contrôlés, antiagrégants plaquettaires versus placebo dans le cadre de la prévention primaire de la PE. Les patientes qui ont reçu des antiagrégants plaquettaires avaient un risque relatif (RR) de développer une prééclampsie de 0,90 (IC95% 0,84-0,97), un RR d'accouchement avant 34SA de 0,90 (IC95% 0,83-0,98), et de 0,90 (IC95% 0,85-0,96) d'avoir une issue très défavorable de la grossesse. Il n'était pas retrouvé de risque significatif concernant les effets secondaires de la molécule. Au total, la mise en place d'un antiagrégant plaquettaire pendant la grossesse permettrait de diminuer le risque de PE, d'accouchement avant 34SA et d'issues défavorables de la grossesse (14).

Une équipe Australienne a publié en 2015, l'analyse de deux cohortes incluant des femmes enceintes à haut risque de PE. La première cohorte de 3066 femmes était observationnelle et la seconde incluant 2717 femmes était interventionnelle avec une prescription d'aspirine de 150mg le soir chez ces patientes. Au total le taux de PE était significativement plus faible dans la cohorte interventionnelle que dans celle observationnelle (0,04% versus 0,4% soit $p < 0,01$), et le taux de prématurité était plus important dans le groupe observationnel versus aspirine (0,83% versus 0,37% $p = 0,03$)(5). D'autres auteurs proposent, que l'aspirine à faible dose introduite

précocement, permette aussi de réduire le risque de RCIU vasculaire, et de morbidité périnatale chez les femmes avec antécédent d'hypertension artérielle, de PE et des doppler des artères utérines pathologiques au 1^{er} trimestre(15).

Deux études randomisées sont actuellement en cours, l'étude ASPRE (Combined Multi-marker Screening and Randomised Patient Treatment with ASpirin for Evidence-Based PREeclampsia Prevention) et Perastun (prévention de la PE et du RCIU par aspirine à faible dose chez les primipares ayant des notchs utérins bilatéraux au 1^{er} trimestre), avec pour but de mieux définir la population cible à haut risque par un dépistage et d'étudier l'efficacité de l'administration précoce d'aspirine chez ces patientes.

Depuis 2013, en France, le CNGOF recommande pour la pratique clinique, de prescrire de l'aspirine chez les femmes ayant des antécédents de PE < 34 SA et/ou RCIU <5^{ème} percentile dont l'origine vasculaire est probable. Elle doit être prise le soir ou au moins 8 heures après le réveil (avant 16 SA, à la dose de 100 à 160 mg/jour (1). La prévention du RCIU vasculaire passe aussi par d'autres mesures : un âge maternel inférieur à 40 ans, l'obtention d'un index de masse corporel >30 ou >18 kg/m² avant le début de la grossesse, une prise de poids adaptée au poids pré-conceptionnel, l'équilibre de pathologies chroniques d'organes pouvant interférer avec la circulation placentaire (diabète, HTA, insuffisance rénale), l'arrêt du tabac avant 15SA (4).

PRÉ-REQUIS AU PROJET PR-BB

Travail préalable du Dr Brun

Une cohorte prospective préalable, a été réalisée au Centre Aliénor d'Aquitaine à Bordeaux, entre août 2011 et juin 2012, en collaboration avec l'unité INSERM, UMR-S 1139.

L'objectif était d'identifier les différents profils d'expression placentaire de gènes d'intérêt en cas de grossesse normale et de grossesse pathologique : PE et/ou RCIU vasculaire.

Dans un premier temps, l'analyse de cette étude s'est faite sur un échantillon de 45 patientes (22 témoins et 23 cas : 11 cas de RCIU vasculaire, 4 cas de PE et 8 cas de RCIU vasculaire associés à une PE).

Il était observé que l'expression des gènes d'intérêts de l'ADAM12 ($p<0,05$), de la PAPP-A ($p<0,05$) et du PlGF ($p<0,05$) par RT-PCR était significativement plus faible dans les placentas RCIU vasculaires associées à une PE que dans les placentas témoins. Le ProMBP ($p<0,0001$) était significativement plus exprimé dans les placentas de patientes présentant un RCIU vasculaire isolé que celles avec une PE isolée ou associée à un RCIU.

Après discussion au sein du laboratoire de l'Unité INSERM UMR-S 1139 « grossesse normale et pathologique », suite à l'effectif de patientes trop faible dans le groupe PE isolé ($n=4$) et à la différence des résultats entre les groupes RCIU et RCIU+PE, nous avons fait le choix de réaliser une seconde analyse afin d'évaluer les profils d'expression placentaire sur des placentas avec un RCIU vasculaire isolé ou associé à une PE, dans le but de se focaliser cette fois sur le mécanisme physiopathologique du RCIU vasculaire. En effet, les cas de PE précoces sans RCIU sont rares expliquant le faible effectif dans la première analyse. De plus, les résultats des dosages du pro-MBP étaient encourageant dans les groupes RCIU orientant les investigateurs à se concentrer sur cette pathologie dans la seconde analyse.

Cette seconde analyse portait alors sur 41 de ces patientes : 22 témoins (T) et 19 cas de retard de croissance vasculaire (RCIU) dont 11 cas de retard de croissance vasculaire

isolé (vRCIU) et 8 cas de RCIU associés à un tableau de PE (vRCIU+PE). L'expression de 32 gènes d'intérêts a été analysée en RT-PCR sur les prélèvements issus des 41 placentas inclus.

La LOXL2 ($p<0,01$) et le TGF β 2 ($p<0,01$) étaient moins exprimés dans les placentas RCIU que T. La LOXL2 ($p<0,01$), le RXR γ ($p<0,05$) et le TGF β 2 ($p<0,05$) étaient moins exprimés dans le groupe vRCIU versus T. Le ProMBP était significativement plus exprimé dans les groupes RCIU ($p<0,001$), vRCIU ($p<0,001$) et vRCIU+PE ($p<0,01$) que dans le groupe témoin.

Au total, le proMBP paraissait jouer un rôle important dans la physiopathologie du RCIU vasculaire. Ces résultats paraissent mettre en évidence que le RCIU vasculaire et le RCIU vasculaire associé à une PE auraient probablement des mécanismes physiopathologiques communs mais aussi différents.

Biomarqueurs étudiés dans l'étude du Dr BRUN et dans PR-BB

PAPP-A et proMBP

La protéine plasmatique de type A associée à la grossesse ou « Pregnancy-Associated Plasma Protein-A » est une métalloprotéase exprimée à la surface du CTEV.

Elle se présente sous deux formes :

- Dimérique (dPAPP-A): forme pro-active qui a une activité protéolytique contre IGFbps (insulin-like growth factor binding proteins 4 et 5). En effet, le système d'Insulin like Growth factor joue un rôle important dans le développement fœto-placentaire (16) au niveau de la différenciation et de la prolifération cellulaire mais aussi du métabolisme cellulaire (17,18).

- Tétramérique htPAPPA : proMBP/PAPP-A : complexe inactif spécifique de la grossesse et secrété dans le sang maternel, formé de PAPP-A liée de façon covalente à la proform of an eosinophil major basic protein (proMBP) qui inactive la dPAPP-A .

Actuellement, le dosage de htPAPPA est utilisé en routine pour le dépistage combiné de la trisomie 21 au premier trimestre. Exprimée et sécrétée par le trophoblaste, la PAPP-A joue un rôle dans la réponse dans l'invasion trophoblastique.

Chez les femmes enceintes la concentration sérique de PAPP-A est 150 fois plus élevée que chez celles non enceintes où elle circule sous forme de dPAPP-A , et augmente tout au long de la grossesse. Cette concentration varie significativement avec l'ethnie, l'indice de masse corporel maternel et le tabagisme (17,19,20).

Un taux de PAPP-A diminué au premier trimestre est associé à un risque augmenté de fausses couches, de trisomies 21, 18, voire 13, d'enfant de petit poids pour l'âge gestationnel et de PE (17,21-23). Cependant, le dosage sérique isolé de PAPP-A au premier trimestre est insuffisant pour le dépistage de la PE, en effet seulement 8 à 23% des patientes présentant une PE ont une concentration sérique en PAPP-A inférieure au 5^{ème} percentile (16). C'est pourquoi, certains auteurs ont voulu associer au dosage sérique de la PAPP-A au premier trimestre, l'analyse du doppler des artères utérines améliorant la spécificité de la PAPP-A seule, dans le dépistage précoce de la PE, et du RCIU (16,17,24).

« The pro-form of eosinophil major basic protein », précurseur de la protéine basique majeure de l'éosinophile, est un polypeptide comprenant 207 acides aminés synthétisé par de nombreux tissus, notamment les CTEV et surtout la décidue pendant la grossesse. Le ProMBP possède de par sa structure une forte capacité à se lier de façon compétitive à la PAPP-A mais aussi à l'angiotensinogène (AGT: précurseur de Angiotensine 1) ; à la fraction C3 du complément C3dg ; (complément C3dg) (figure n°4).

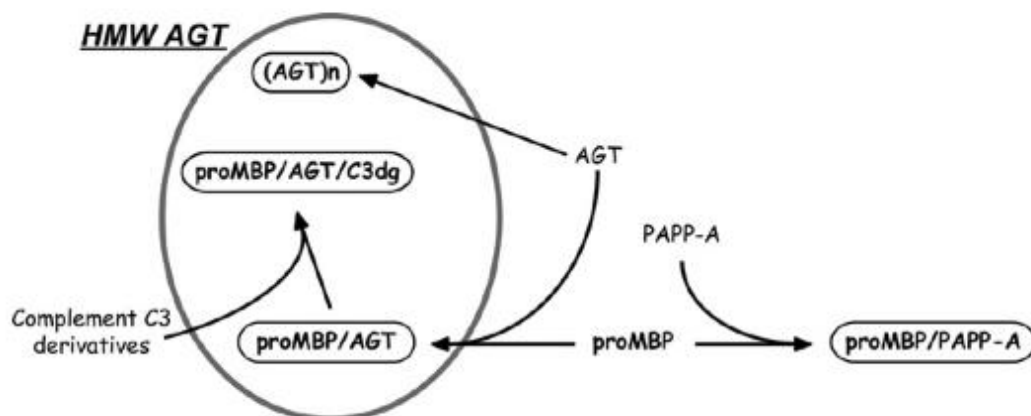


Figure n°4 : Complexes formés par proMBP pendant la grossesse d'après KLOVERPRIS S. and al (25).

Une étude cas-témoin entre 2005 et 2007 réalisé par l'équipe de Pihl K and al, a mis en évidence un taux de proMBP significativement diminué chez les femmes avec PE, hypertension gravidique, accouchement prématuré et petits poids pour âge gestationnel. Ces auteurs proposaient donc, que proMBP soit un nouveau marqueur sérique du premier trimestre pour ces issues défavorables de la grossesse(26) mais il n'existe pas de dosage spécifique validé du proMBP.

ADAM12

« A Dinsintegrin And Métalloprotease 12 », comme les autres métalloprotéases, est une enzyme impliquée dans l'adhésion, la différenciation et la fusion cellulaire. ADAM12 joue un rôle dans le bon développement du placenta, en promulguant l'invasion et la migration du trophoblaste (27).

ADAM12 a comme la PAPP-A une activité protéolytique de l'IGFBP (Insulin Growth Factor Binding Protein) 3 et 5, régulant ainsi la biodisponibilité de IGF (Insulin Growth Factor) ; et aussi contre pro-HB-EGF (pro-Heparin-Binding Epidermal Growth Factor-like) libérant HB-EGF. La forme soluble HB-EGF permet l'invasion trophoblastique in vitro(28).

Il est exprimé sous deux formes dont les fonctions respectives restent à élucider (28) :

- ADAM12L, le variant transmembranaire long
- ADAM12s, le variant court et sécrété sous forme soluble dans le sang maternel

Plusieurs travaux ont montré une diminution significative du taux sérique maternel d'ADAM12s au premier trimestre et au deuxième trimestre, chez des patientes qui développeront par la suite une PE et/ou RCIU(27,29-31). Une étude plus récente sur 198 patientes, retrouve des taux de l'ADAM12 significativement plus bas au 1^{er} trimestre chez les femmes qui ont ensuite développée une PE. Cette différence de taux n'était pas retrouvée chez les RCIU (32).

ADAM10

« A Dinsintegrin And Metalloprotease 10 » est sécrété par les syncytiotrophoblastes. Il est décrit que ADAM 10 pourrait jouer un rôle dans la physiopathologie de la prééclampsie par plusieurs mécanismes :

- La régulation de HGF (Hepatocyte growth factor)/c-Met qui est impliqué dans le développement placentaire (33).
- Le clivage de PCDH12 (Procadhérine 12) : certains auteurs retrouvent une augmentation du taux de PCDH 12 activée dans la circulation de patientes enceintes qui ont développé ensuite une PE (34).
- En augmentant la sécrétion placentaire de sFlt-1 par clivage à la membrane du cytotrophoblaste du Flt-1 (35,36).

PIGF et sFlt-1

« Placental Growth Factor » (PIGF) ou facteur de croissance placentaire est une glycoprotéine de la famille des facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), synthétisée par les cytotrophoblastes villosités et extravillosités (16). Il se lie à des récepteurs de différents types : le type 2 impliqué dans la croissance endothéliale et le type 1 (Flt-1) qui joue un rôle « tampon » modulant la fraction libre donc bioactive du PIGF et du VEGF.

« Soluble forms of vascular endothelial cell growth factor receptor-1 » (sFlt-1) est la forme soluble de Flt-1, sécrétée pendant la grossesse par les cellules trophoblastiques dans la circulation maternelle

En cas de PE, la production placentaire de sFlt-1 est accrue entraînant un effondrement des taux sériques PIGF et de leurs fractions libres (35). Cela contribue aux dysfonctions endothéliales maternelles systémiques de la PE : hypertension, protéinurie et néphropathie glomérulaire (37).

La concentration sérique de PIGF est diminuée dès le premier trimestre chez les patientes qui développeront une PE et cela inversement proportionnel à la gravité de la maladie (29).

De plus, les auteurs d'une étude prospective proposent, que le rapport sFlt-1/PIGF soit un marqueur des issues défavorables de la grossesse avec une valeur prédictive positive à 86% et négative à 87% au second et troisième trimestres de la grossesse (38,39).

L'étude PROGNOSIS, a aussi évalué récemment ce rapport. Un seuil inférieur ou égal à 38 (sFlt-1/PIGF) permet d'écarter le développement d'une prééclampsie dans la semaine suivant ce test, chez des femmes avec suspicion de PE, avec une valeur prédictive négative de 99,3% (40).

L'équipe de Nicolaides a récemment publié plusieurs études sur l'évaluation de PlGF et sFlt-1 comme biomarqueurs de la prééclampsie et du RCIU vasculaire.

Dans un premier travail, ils ont analysé la distribution des dosages plasmatiques de PlGF à chez 40 212 patientes à 12 SA, chez 10282 patientes à 22SA, chez 10400 patientes à 32 et chez 4043 patientes 36 semaines de grossesse. Au total, les concentrations plasmatiques de PlGF chez les femmes qui avaient développé une PE étaient plus basses que chez les femmes non atteintes. La performance du dépistage par ce dosage était supérieure pour les PE à développement précoce que tardif (41).

Ils ont ensuite réalisé dans un deuxième temps, un travail similaire avec le dosage de sFlt-1 chez 7066, 8079, 8472 et 4043 patientes aux quatre mêmes âges gestationnels. Chez les femmes qui avaient développé une PE, le taux plasmatique de sFlt-1 était augmenté et d'autant plus que le diagnostic était précoce. Le dosage de sFlt-1 à 12 SA n'était pas prédictif de PE, les dosages à 22 SA et 32SA permettaient de prédire les PE survenant avant 37SA (42).

Un autre travail a été réalisé pour évaluer entre 30 et 34 SA la prédiction des issues périnatales défavorables en fonction de nombreux facteurs analysés chez 8268 grossesses uniques (estimation du poids fœtal, Doppler des artères utérines, ombilicale et cérébrales, mesure de la tension artérielle maternelle, dosage plasmatique de PlGF et de sFlt-1). Après analyse multivariée, il y avait une différence significative des facteurs prédictifs de PE suivant: PlGF, sFlt-1, tension artérielle maternelle et doppler des artères cérébrales fœtale avec un taux de 98% pour les PE <37SA et 56% >37SA avec 10% de faux positif. Concernant les PAG, il y avait une différence significative pour les facteurs suivant : estimation du poids fœtal, PlGF, sFlt-1, doppler des artères utérines, ombilical et cérébrale avec un taux de 88% pour les PAG<37SA et 51% pour les PAG>37SA avec 10% de faux positifs (43).

L'équipe de Samanta J. Benton et al s'est intéressée aux concentrations de PlGF chez les RCIU vasculaires sans versant maternel et les a comparées à celles des PAG et des témoins. Au total tous les cas de RCIU vasculaires (9/9) avaient des dosages de PlGF inférieurs au 5^{ème} centile pour l'âge gestationnel, versus 1 cas sur 7 chez les PAG et 4 sur les 79 témoins (p<0,001) (44).

Une étude cas-témoin plus récente, de 48 patientes, a été publiée par l'équipe de Lyon, comparant les dosages de PlGF chez des vRCIU versus témoins en les appariant sur l'âge gestationnel. Au total les concentrations de PlGF étaient effondrées dans le groupe RCIU versus témoins, avec une sensibilité de 87% et une spécificité de 88% pour différencier les RCIU des témoins (45).

D'autres publications étudiant ce rapport sur des vRCIU rapportent des résultats similaires (46,47) .

sEng

L'endogline est un récepteur membranaire pour les isoformes 1 et 3 du TGF β (TGF β 1 et TGF β 3). Ce récepteur est fortement exprimé au niveau des cellules endothéliales et au niveau du syncytiotrophoblaste, il joue un rôle dans l'homéostasie vasculaire. Le placenta produit une forme soluble de l'endogline, sEng, qui est libérée dans la circulation maternelle qui modulent la fraction libre de TGF β , et dont les taux sont accrus en cas de PE. La sEng potentialise la dysfonction endothéliale induite par sFlt-1 et a pour effet une lésion endothéliale ainsi qu'une augmentation de la perméabilité vasculaire, et est également impliquée dans la survenue du HELLP syndrome. L'augmentation de sFlt-1 et de sEng est précoce et survient bien avant l'apparition des signes cliniques de PE (48). En effet, chez les patientes sans pathologie gravidique, le taux de sEng diminue entre le 2^{ème} et 3^{ème} trimestre (49). Il a été montré que le taux de sEng était élevé chez les patientes qui développaient une prééclampsie a posteriori (50). L'augmentation de sEng serait corrélée à la sévérité de la PE (51).

Objectifs de l'étude

Ce projet dénommé PR-BB (Pré-éclampsie, Retard de croissance – Brun, Bardy) s'inscrit dans la problématique générale de la compréhension de la physio-pathologie du placenta humain en cas de grossesse normale et pathologique et fait suite au travail du Dr S. Brun décrit précédemment page 28. En effet, cette première étude étant réalisée in vitro sur le placenta, nous nous sommes intéressés dans ce travail au volet in vivo à savoir des biomarqueurs sériques maternels correspondants, phase plus applicable en pratique clinique.

L'objectif principal était de comparer les résultats des dosages sériques de la PAPP-A, l'ADAM12, l'ADAM10, du sFlt-1, du PlGF, et de la sEng entre trois groupes de patientes: 2 groupes « RCIU » (RCIU associé ou non à une PE) versus le groupe Contrôle.

Les objectifs secondaires comprenaient:

- L'étude de l'évolution des biomarqueurs entre le jour de l'hospitalisation et celui de l'accouchement.
- D'établir ou non une possible corrélation entre ces biomarqueurs et l'issue obstétricale.
- D'étudier ces biomarqueurs sur le sang de cordon.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Schéma de l'étude

Il s'agit d'une cohorte, prospective et monocentrique, réalisée au Centre Aliénor d'Aquitaine à Bordeaux entre Janvier 2015 et Mars 2016.

Population étudiée

Critères d'inclusion et d'exclusion

Les patientes incluses sont réparties en 3 groupes:

Les patientes « RCIU » comprenant 2 sous groupes :

- o patientes présentant un RCIU vasculaire isolé = « vRCIU »
- o patientes présentant un RCIU vasculaire associé à une PE= « vRCIU+PE »

Et les patientes Contrôles « C ».

Critères d'inclusion des patientes « RCIU »:

Toute femme présentant un RCIU < 5^{ème} percentile associé ou non à une PE avec :

- Début précoce < 33SA.
- Anomalie des doppler utérins.
- Avec ou sans aspirine/anticoagulant.
- Fœtus vivant.

Critères d'inclusion des patientes Contrôles :

Toute femme présentant une menace d'accouchement prématurée ou rupture prématurée des membranes avant 33SA.

Critères d'exclusion

Les critères d'exclusions des patientes « RCIU » et Contrôles comprenaient :

- Age maternel < 18 ans.
- Sérologies maternelles : VIH, VHB, VHC positives.
- Pathologie rénale maternelle.
- Grossesses multiples.
- Anomalie chromosomique placentaire ou fœtale.
- Mort fœtale in utero.

Nombre de sujets nécessaires :

Il n'a pas pu être réalisé de calcul du nombre de sujets nécessaires, mais seulement une estimation du nombre de patientes incluses en fonction du budget alloué pour acheter les trousse d'immunodosages.

L'objectif était d'inclure 50 patientes dont 30 « RCIU » : 15 patientes RCIU vasculaire isolée et 15 patientes RCIU vasculaire associée à une PE ; et 20 patientes contrôles.

Recueil des données et matériels

Protocole (Annexe 1)

Le protocole PR-BB a pu être défini en 2014, en collaboration avec le Dr Julie Brossaud du laboratoire d'Hormonologie du CHU de Bordeaux, et avec Nathalie Pic de la cellule recherche du pôle de Biologie et Pathologie du CHU de Bordeaux.

- Au Centre Aliénor d'Aquitaine :

Le jour de l'hospitalisation, trois tubes de sang supplémentaires étaient prélevés lors du bilan d'entrée chez les patientes incluses, après accord de la patiente et signature de la feuille de non opposition en 3 exemplaires (1 pour le dossier médical, 1 pour la patiente et 1 pour l'étude PR-BB) (Annexe 2).

Lors de l'accouchement, trois tubes de sang supplémentaires étaient prélevés chez les patientes ainsi qu'un quatrième au cordon, entre le clampage et la délivrance. Puis les placentas étaient envoyés en anatomo-pathologie.

Un accord a été promu avec le laboratoire d'Anatomo-pathologie (Dr Fanny Pelluard), pour l'analyse de l'ensemble des placentas de l'étude.

Ensuite, les tubes étaient conservés au réfrigérateur maximum 24h ou envoyés immédiatement au laboratoire d'hormonologie si les tubes pouvaient être techniqués dans la foulée.

Un bon de demande spécifique « PR-BB » pour le transport des tubes de la maternité au laboratoire d'hormonologie avait été créé par la cellule recherche du pôle biologie et pathologie du CHU de Bordeaux par Nathalie Pic. (Annexe 3)

- **Au laboratoire d'Hormonologie du CHU de Bordeaux:**

A l'arrivée au laboratoire les tubes (tubes sec sans anticoagulant) étaient centrifugés à 3500 tours par minute pendant 10 minutes puis le sérum était aliquoté par quantité de 1 mL et congelés à -80°C.

- **Dosages des biomarqueurs:**

Une partie des aliquots a été envoyée au Professeur Jean Guibourdenche, au laboratoire d'hormonologie du CHU Cochin, pour les dosages de sFlt-1, PlGF, PAPP-A et de sEng.

Les dosages de ADAM 10 et 12 ont été réalisés par le Dr Julie Brossaud au CHU de Bordeaux.

Les dosages ont été réalisés à l'aide d'immuno assays (ELISA et ECLIA) :

- ADAM 10 Mybiosource MBS704324
- ADAM 12 R&D DAD120
- sEng : Quantikine® ELISA Human Endoglin/CD105 Immunoassay R&D DNDG00
- PlGF Cobas® REF: 05144671
- sFlt-1 Cobas® REF: 05109523

La PAPP-A Cobas ® REF : 04854098200.

Dans ce travail nous ne réaliserons pas de dosage direct de proMBP, car il n'existe pas de trousse de dosage qui soit spécifique du proMBP.

Recueil des données cliniques et histologiques

Les données cliniques des patientes étaient recueillies dans les dossiers obstétricaux.

Ont été recueillis :

- les données épidémiologiques : âge, poids de début de grossesse, taille, BMI, tabac, ethnie.
- Les antécédents : obstétricaux, gestité, parité, médicaux, chirurgicaux, gynécologique, prise d'aspirine, de Lovenox®.
- Les marqueurs sériques du premier trimestre
- Les données échographiques : doppler des artères utérines à 22 et 28 SA, doppler des artères ombilicales à 28 et 32 SA, la notion de RCIU, les estimations de poids fœtal (EPF) à 22, 28 et 32 SA, la notion EPF < 3^{ème} percentile ou < 10^{ème} percentile.
- La pression artérielle systolique maximum et la pression artérielle diastolique maximum.
- La notion de pré-éclampsie ou non.
- Marqueurs biologiques : protéinurie des 24h, cytolyse (ASAT >48 U/l ; ALAT > 24 U/l), thrombopénie (plaquettes < 150 000), acide urique élevé (>250µmol/l) , anémie hémolytique (présence de schizocytes).
- Instauration ou non d'un traitement antihypertenseur. Si oui lequel.
- Instauration ou non de sulfate de magnésium et son indication (maternelle ou fœtale).
- La présence ou non d'autres pathologies de la grossesse.
- Le terme de la patiente lors de son entrée/ hospitalisation.
- Les données de l'accouchement : travail spontané ou déclenché, terme, mode d'accouchement, complication, éclampsie.
- Les données néonatales : sexe, poids, Audipog, Apgar à 1 et 5 minutes, pH, lactates.

- Les données anatomo-pathologiques du placenta : poids, poids attendu, hypotrophie villositaire, dépôt de fibrine, infarctus.

Analyse statistique

Les variables quantitatives recueillies dans cette étude ont été présentées en moyenne \pm écart-type et percentiles (25, 50, 75). Les variables qualitatives ont été présentées en nombre de patients et en pourcentages.

Etant donné la faiblesse des effectifs, les variables quantitatives ont été comparées avec un test non-paramétrique de Mann-Whitney (comparaison entre deux échantillons de patients indépendants), ou un test de Wilcoxon pour données appariés (comparaison de type avant-après sur les mêmes patients).

Les variables qualitatives ont été comparées avec un test exact de Fisher.

Toutes les analyses ont été réalisées sur le logiciel STATA 13.1, en fixant un seuil de significativité statistique à 5%.

Aspects éthiques et réglementaires

Ce projet a été présenté au Comité de Protection des Personnes du Sud Ouest et Outre Mer III qui a émis un avis favorable à la mise en place de cette étude en la classant hors du champ des dispositions régissant la recherche biomédicale et des soins courants, référence : DC 2014/41 (Annexe 4).

Une déclaration à la Commission Nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) a été réalisée par le biais du Service Informatique et Libertés de l'Université de Bordeaux.

RÉSULTATS

Description de la population étudiée

Effectif de la population

L'effectif de la population est représenté un diagramme de flux dans la figure n°5.

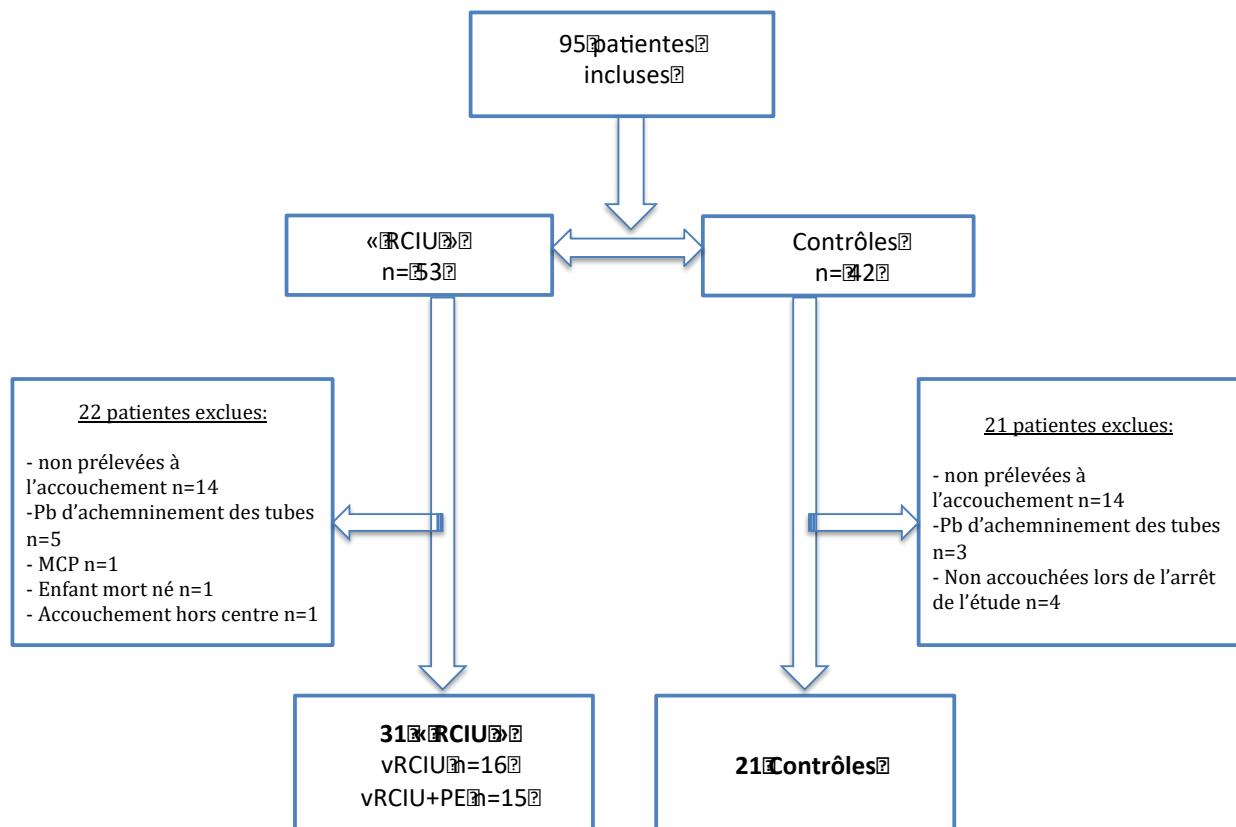


Figure n°5 : Diagramme de Flux décrivant la population de l'étude PR-BB

MCP : mosaïque confinée au placenta, pb : problème

Caractéristiques épidémiologiques des populations étudiées

L'analyse des caractéristiques épidémiologiques décrite dans le tableau 1 ne mettait pas en évidence de différence significative entre les trois populations.

Caractéristiques cliniques des populations étudiées

Le nombre de patientes sous aspirine était significativement plus important dans les groupes RCIU versus Contrôle ($p=0,02$). De plus, la prescription de Lovenox® était plus importante dans le groupe vRCIU+PE versus C ($p=0,008$) (tableau 2).

Tableau 1 : Caractéristiques épidémiologiques de la population d'étude

	C (n=21)	vRCIU (n=16)	vRCIU + PE (n=15)	p-value C-vRCIU	p-value C- vRCIU+PE	p-value vRCIU- vRCIU+PE
Age maternel , m±sd (années)	28,6 ± 5,9	28,9 ± 5,3	29,7 ± 5,9	0,93	0,44	0,66
IMC , m±sd (kg/m ²)	21,9 ± 3,8	25,4 ± 5,9	24,9 ± 5,2	0,09	0,17	0,92
Gestité , m±sd	2,2 ± 1,9	3,2 ± 2,5	2,1 ± 1,5	0,24	0,87	0,32
Parité , m±sd	0,57 ± 1.1	1,2 ± 1,3	0,5 ± 0,7	0,07	0,61	0,14
Tabac , n(%)	5(23,8)	6(37,5)	2(13,3)	0,47	0,67	0,22
Ethnie , n(%)				0,44	0,35	0,11
- Europe	15(71,4)	13(81,2)	13(86,7)			
- Afrique du Nord	3(14,3)	0(0)	2(13,3)			
- Afrique centrale	3(14,3)	3(18,8)	0(0)			

m±sd: Moyenne ± écart type

n : nombre de sujets

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques de la population d'étude

	C (n=21)	vRCIU (n=16)	vRCIU + PE (n=15)	p-value C-vRCIU	p-value C-vRCIU+PE	p-value vRCIU- vRCIU+P E
Antécédents obstétricaux, n(%)				<i>0,61</i>	<i>0,29</i>	<i>1,0</i>
- Aucun	19(90,4)	12(75)	12(80)			
- > 3FCS	1(4,8)	1(6,2)	0(0)			
- Pré-éclampsie et/ou RCIU	1(4,8)	2(12,5)	3(20)			
- MFIU	0(0)	3(6,3)	0(0)			
Antécédents médicaux, n(%)				<i>0,18</i>	<i>0,06</i>	<i>0,49</i>
- Aucun	21(100)	14(87,5)	12(80)			
- Bilan de thrombophilie patho	0(0)	2(12,5)	1(6,7)			
- MTEV	0(0)	0(0)	2(13,3)			
- HTA essentielle	0(0)	0(0)	0(0)			
Sous aspirine, n(%)	0(0)	4(75)	4(26,7)	0,02	0,02	<i>0,62</i>
Sous Lovenox®, n(%)	0(0)	3(18,8)	5(33,3)	<i>0,07</i>	0,008	<i>0,43</i>
PAS max en mmHg, m±sd	115,8 ± 10,6	117,6 ± 10,5	152,8 ± 14,1	<i>0,57</i>	0,001	0,001
PAD max en mmHg, m±sd	71,8 ± 8,2	75,6 ± 10,5	94,5 ± 6,1	<i>0,43</i>	0,001	0,001
Traitement anti-HTA, n(%)						
- Non	21(100)	15(93,8)	8(53,3)	<i>0,43</i>	0,001	0,01
- Oui	0(0)	1(6,2)	7(46,7)			
- Monothérapie per os	-	1(100)	3(42,9)			
- Bithérapie per os	-	0(0)	1(14,2)			
- Intraveineux	-	0(0)	3(42,9)			

Pathologie de la grossesse (hors R et**P), n(%)**

- Aucune	6(28,6)	11(68,7)	13(86,6)	0,001	0,001	
- MAP	6(28,6)	0(0)	0(0)			
- RPM	11(24)	1(6,3)	0(0)			
- Diabète gestationnel	2(44)	2(12,5)	1(6,7)			
- HTA gravidique	6(8)	1 (6,2)	0(0)			
- Hémorragie génitale	0(0)	0(0)	1(6,7)			
- Allo immunisation rhésus	0(0)	1(6,3)	0(0)			
- Chorioamniotite	0(0)	0(0)	0(0)			
Terme d'hospitalisation (SA), m±sd	30 ± 2,6	31 ± 3,6	32,3 ± 2,7	0,62	0,014	0,31

m±sd: Moyenne ± écart-type ; n : nombre de sujets ; FCS : fausse couche spontanée, MTEV : maladie thromboembolique veineuse, HTA : hypertension artérielle, MAP : menace d'accouchement prématurée, RPM : rupture prématurée des membranes, SA : Semaines d'aménorrhées

Caractéristiques échographiques des populations étudiées

Les caractéristiques échographiques des patientes sont décrites dans le tableau 3. Seul le doppler ombilical réalisé à 32 SA était significativement plus altéré avec un IR augmenté dans les groupes RCIU versus le groupe Contrôle (C-vRCIU $p=0,02$; C-vRCIU+PE $p=0,002$).

Caractéristiques biologiques des populations étudiées

Les caractéristiques des marqueurs sériques du 1^{er} trimestre sont décrites dans le tableau 4, il n'existait pas de différence significative entre les différentes populations. Les caractéristiques du bilan vasculo-rénal des patientes RCIU sont décrites dans le tableau 5 (le bilan n'ayant pas été réalisé chez les patientes contrôle

Tableau 3: Caractéristiques échographiques de la population d'étude

	C	vRCIU	vRCIU + PE	<i>p-value</i> <i>C-vRCIU</i>	<i>p-value</i> <i>C-vRCIU+PE</i>	<i>p-value</i> <i>vRCIU-vRCIU+PE</i>
Doppler des artères utérines				<i>0,46</i>	<i>0,14</i>	<i>0,11</i>
à 22SA, n(%)						
- normal	1(100)	5(41,7)	0(0)			
- notch	0(0)	7(58,3)	6(100)			
Doppler des artères utérines				<i>0,2</i>	<i>0,12</i>	<i>0,43</i>
à 28SA, n(%)						
- normal	1(100)	2(14,3)	6(100)			
- notch	0(0)	12(85,7)	0(0)			
Doppler ombilical à 28SA,				<i>1,0</i>	-	<i>0,67</i>
n(%)						
- normal	3(100)	8(66,7)	6(100)			
- IR augmenté	0(0)	3(25)	0(0)			
- diastole nulle	0(0)	1(8,33)	0(0)			
Doppler ombilical à 32SA,				<i>0,002</i>	<i>0,02</i>	<i>0,41</i>
n(%)						
- normal	16(100)	5(45,5)	8(66,7)			
- IR augmenté	0(0)	6(54,5)	4(33,3)			
- diastole nulle	0(0)	0(0)	0(0)			
RCIU						
- oui	0(0)	16(100)	15(100)	<i>0,001</i>	<i>0,001</i>	-
- <10 ^{ème} percentile	0(0)	16(100)	15(100)	<i>0,007</i>	<i>0,007</i>	<i>0,33</i>
- <3 ^{ème} percentile	0(0)	15(93,8)	12(80)	<i>0,02</i>	<i>0,07</i>	-

n : nombre de sujets ; IR : index de résistance, SA : Semaines d'aménorrhée

Tableau 4: Caractéristiques des marqueurs sériques du 1^{er} trimestre de la population d'étude

	C (n=16/21)	vRCIU (n=12/16)	vRCIU + PE (n=12/15)	p-value C-vRCIU	p-value C-vRCIU+PE	p-value vRCIU- vRCIU+PE
Marqueurs sériques du 1^{er}						
Trimestres, m±sd						
- PAPP-A (MoM)	0,9 ± 0,6	0,6 ± 0,3	0,7 ± 0,2	0,16	0,33	0,27
- hCGβ (MoM)	1,0 ± 0,8	1,0 ± 0,6	1,4 ± 0,8	0,5	0,06	0,14

m±sd: Moyenne ± écart-type ; n : nombre de sujets

Tableau 5: Caractéristiques du bilan vasculo-rénal de la population d'étude

	vRCIU (n=16)	vRCIU + PE (n=15)
Protéinurie (g/24h), m±sd	0(0)	3,1 ± 2,25
Cytolyse, n(%)	0(0)	2(13,3)
Thrombopénie, n(%)	0(0)	3(20)
Acide urique sérique élevé, n(%)	2(12,5)	10(66,7)
Anémie Hémolytique, n(%)	0(0)	2(13,3)

m±sd: Moyenne ± écart-type ; n : nombre de sujets

Caractéristiques des accouchements dans les populations étudiées

Les caractéristiques des accouchements sont décrites dans le tableau 6.

Les patientes des 2 groupes RCIU ont accouché significativement plus précocement que les contrôles ($p=0,01$).

Le travail a été significativement plus souvent déclenché, dans les groupes RCIU que C ($p=0,001$).

Aussi, plus de césariennes programmées et en urgence ont été réalisées dans les groupes RCIU versus C ($p=0,001$).

Caractéristiques des nouveau-nés dans les populations étudiées

Les caractéristiques des nouveaux nés sont décrites dans le tableau 7.

Les poids de naissance ($p=0,001$) ainsi que le percentile Audipog ($p=0,001$) étaient significativement plus faibles dans les groupes RCIU que dans le groupe C.

Les scores d'Apgar à 1 ($p=0,02$) et 5 min ($p=0,04$) étaient significativement plus altérés chez les patientes vRCIU+PE versus C.

Tableau 6 : Caractéristiques des accouchements dans la population d'étude

	C (n=21)	vRCIU (n=16)	vRCIU + PE (n=15)	p-value C-vRCIU	p-value C- vRCIU+PE	p-value vRCIU- vRCIU+PE
Terme d'accouchement (SA), m±sd	36,3 ± 4,4	33,6 ± 3,7	33,4 ± 2,0	0,01	0,01	0,61
Delta entre hospitalisation et accouchement (SA), m±sd	6,5 ± 4,5	2,25 ± 2,9	1,2 ± 2,1	0,01	0,001	0,14
MgSO4, n(%)						
- Indication foetale	4(20)	4(26,7)	5(33,3)	0,47	0,45	0,5
- Indication maternelle	0(0)	0(0)	1(6,67)	-	0,43	0,5
Mode de travail, n(%)				0,001	0,001	0,5
- Spontanée	18(85,7)	0(0)	0(0)			
- Déclenchée	3(14,3)	16(100)	15(100)			
Mode d'accouchement, n(%)				0,001	0,001	1,0
- AVB simple	14(66,7)	2(12,5)	3(20)			
- Extraction instrumentale	4(19,0)	1(6,2)	0(0)			
- Césarienne programmée	0(0)	3(18,8)	3(20)			
- Césarienne en urgence	3(14,3)	10(62,5)	9(60)			
Complications, n(%)				0,68	0,31	0,33
- Aucune	20(95,2)	15(93,8)	12(79,9)			
- HELLP	0(0)	0(0)	1(6,7)			
- Eclampsie	0(0)	0(0)	0(0)			
- HPPI	2(4,8)	0(0)	1(6,7)			
- Infectieuses	0(0)	0(0)	1(6,7)			
- HRP	0(0)	1(6,2)	0(0)			

m±sd: Moyenne ± écart-type ; n : nombre de sujets ; MgSO4 : Sulfate de magnésium, AVB : accouchement voie basse, HELLP : Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count; HPPI : Hémorragie du post partum immédiat, HRP: hématome rétroplacentaire, SA : semaines d'aménorrhées

Tableau 7: Caractéristiques des nouveau-nés à la naissance dans la population d'étude

	C (n=21)	vRCIU (n=16)	vRCIU + PE (n=15)	p-value C-vRCIU	p-value C-vRCIU+PE	p-value vRCIU- vRCIU+PE
Poids de naissance, m±sd	2549,8 ± 867,6	1456 ± 629	1445,7 ± 349	0,001	0,001	0,92
Audipog, m±sd	47,1 ± 25,5	2,25 ± 3	2,4 ± 3,2	0,001	0,001	0,82
Sexe, n(%)				0,05	0,31	0,47
- Féminin	7(33,3)	11(68,8)	8(53,3)			
- Masculin	14(66,7)	5(31,3)	7(46,7)			
Apgar, m±sd						
- à 1 min	9,5 ± 1,1	8,6 ± 2,8	8,1 ± 2,6	0,27	0,02	0,22
- à 5 min	9,6 ± 1,3	9,4 ± 1,2	8,9 ± 1,6	0,39	0,04	0,27
pH, m±sd	7,3 ± 0,1	7,31 ± 0,04	7,3 ± 0,1	0,59	0,05	0,13
Lactates, m±sd	3,2 ± 1,2	3,1 ± 1,2	3,6 ± 2,5	0,76	1,0	0,89

m±sd: Moyenne ± écart-type ; n : nombre de sujets

Caractéristiques anatomo-pathologiques des placentas dans les populations étudiées

L'analyse anatomo-pathologique des placentas des groupes RCIU retrouvait significativement plus d'hypotrophie villositaire, de dépôt de fibrine dans la chambre intervillieuse, de nécrose villositaire et d'infarctus placentaire que celle des placentas du groupe C ($p < 0,05$) (tableau 8).

Tableau 8 : Caractéristiques anatomo-pathologiques des placentas de la population d'étude

	C n=14/21	vRCIU n=16/16	vRCIU + PE n=14/15	p-value C-vRCIU	p-value C- vRCIU+PE	p-value vRCIU- vRCIU+ PE
Hypotrophie villositaire, n(%)	3(21,4)	13(81,2)	14(100)	0,003	0,001	0,22
Dépôt de fibrine CIV, n(%)	4(28,6)	14(87,5)	14(100)	0,002	0,001	0,48
Nécrose villositaire, n(%)	1(7,1)	9(56,3)	11(78,6)	0,01	0,001	0,26
Infarctus, n(%)	2(14,3)	10(62,5)	11(78,6)	0,01	0,002	0,44
Chorioamniotite, n(%)	4(28,6)	0(0)	1(7,14)	0,04	0,16	0,48

n : nombre de sujets ; att : attendue, obs : observée, CIV : chambre intervillieuse

Dosages des biomarqueurs

Dosages biologiques lors de l'hospitalisation

L'analyse des biomarqueurs sériques lors de l'hospitalisation est représentée dans le tableau 9.

Elle met en évidence, une différence statistiquement significative entre les groupes RCIU versus C et entre vRCIU versus vRCIU+PE, pour les dosages de l'ADAM 10, du PlGF, du sFlt-1, ainsi que pour le ratio sFlt-1/PlGF et de la sEng.

En effet, la concentration sérique de l'ADAM 10 était 2 à 3 fois plus élevée dans les groupes RCIU que dans le groupe C (C-vRCIU $p=0,014$, C-vRCIU+PE $p=0,02$), sans différence entre les groupes vRCIU et vRCIU+PE.

La concentration sérique du PlGF était en moyenne 23 fois plus faible dans le groupe vRCIU+PE, et 4 à 5 fois plus faible dans le groupe vRCIU que dans le groupe C ($p=0,001$). La différence entre les 2 groupes RCIU était significative ($p=0,005$).

A l'inverse, le taux du sFlt-1, était en moyenne 5 à 6 fois plus élevé dans le groupe vRCIU+PE ($p=0,001$) et 2 à 3 fois plus élevé dans le groupe vRCIU ($p=0,035$), que dans le groupe C. La différence entre les 2 groupes RCIU était significative ($p=0,007$).

En conséquent, le ratio sFlt-1/PlGF, était en moyenne 45 fois plus élevé dans le groupe vRCIU +PE ($p=0,001$), et 10 à 12 fois plus élevé dans le groupe vRCIU ($p=0,001$). Cette prédominance du ratio chez les vRCIU+PE versus les vRCIU était significative ($p=0,001$).

La concentration sérique de la sEng, était en moyenne 9 fois plus élevée dans le groupe vRCIU+PE et 5 fois plus élevée dans le groupe vRCIU chez les C ($p=0,001$). L'élévation prédominante de la concentration dans le groupe vRCIU+PE versus les vRCIU était significative ($p=0,01$).

En revanche, il n'existait pas de différence significative entre les différents groupes pour les dosages de la PAPP-A et de l'ADAM 12.

Dosages biologiques lors de l'accouchement

Au moment de l'accouchement, il était retrouvé une différence pour les groupes RCIU versus Contrôle pour les dosages de l'ADAM 10, l'ADAM 12, le PIGF, le ratio sFlt-1/PIGF et la sEng (tableau 10).

Le taux de l'ADAM 10, était encore en moyenne 2 à 3 fois plus élevé dans les groupes RCIU versus C (vRCIU $p=0,02$, C-vRCIU+PE $p=0,009$).

La concentration sérique de l'ADAM 12, était cette fois, significativement plus faible (0,6 à 0,8 fois en moyenne) dans les groupes RCIU versus C (C-vRCIU $p=0,01$, C-vRCIU+PE $p=0,001$).

Le taux du PIGF, était 2 à 10 fois plus faible dans les groupes RCIU par rapport au groupe C (C-vRCIU $p=0,007$, C-vRCIU+PE $p=0,001$), la différence entre les 2 groupe RCIU n'existait plus lors de l'accouchement.

Inversement, le taux du sFlt-1, était en moyenne 1,5 à 3 fois plus élevé dans le groupe vRCIU+PE que dans le groupe C ($p=0,001$), et que dans le groupe vRCIU ($p=0,03$). Il n'y avait plus de différence significative entre le groupe vRCIU et C.

Le ratio sFlt-1/PIGF, était en moyenne 10 fois plus élevé dans le groupe vRCIU+PE ($p=0,001$) et 4 à 5 fois plus élevé dans le groupe vRCIU ($p=0,01$) versus C. La différence des ratios entre les 2 groupes RCIU était significative ($p=0,02$).

Concernant la concentration sérique de la sEng, elle était en moyenne 4 à 5 fois plus élevée, dans les groupes RCIU versus C (C-vRCIU $p=0,04$, C-vRCIU+PE $p=0,001$).

Dosages biologiques sur sang de cordon

L'analyse des dosages des biomarqueurs sur sang de cordon est décrite dans le tableau 11.

La concentration sérique de PlGF était significativement plus basse (de 2 à 10 fois en moyenne) dans les 2 groupes RCIU que dans le groupe C ($p=0,03$).

Le ratio sFlt-1/PlGF était en moyenne 2,5 fois plus élevé, dans le groupe vRCIU+PE que dans le groupe C ($p=0,007$).

Tableau 9 : Dosages biologiques lors de l'hospitalisation de la population d'étude

	C (n=21)	vRCIU (n=16)	vRCIU + PE (n=15)	p-value C-vRCIU	p-value C-vRCIU+PE	p-value vRCIU- vRCIU+PE
PAPP-A (UI/L), m±sd	89,6±75,8	78,7 ± 82,8	130,9 ± 110,2	<i>0,6</i>	<i>0,28</i>	<i>0,09</i>
M[25-75]	62,7[26,5-113,7]	56[26,2-74,2]	105[40,8-171,9]			
PlGF (pg/mL), m±sd	955,3 ± 110,3	176,3 ± 248,1	41,1 ± 22,7	0,001	0,001	0,005
M[25-75]	536[234,8-1364]	99,9[39,4-205,2]	37,9[22,4-56,8]			
sFlt-1 (pg/mL), m±sd	2369,1 ± 1645,8	5078,4 ± 4495,3	13657,2 ± 9671,5	0,035	0,001	0,007
M[25-75]	1708[1271-3084]	2408[1801-8666]	10244[6582-20312]			
Ratio sFlt-1/PlGF, m±sd	8,6 ± 12,6	99,1 ± 127,9	389,4 ± 305,8	0,001	0,001	0,001
M[25-75]	3[1,5-8,1]	25,9[12,3-196,6]	295,8[163-546]			
ADAM10 (pg/mL), m±sd	32,2 ± 39,6	80,7 ± 71,3	92,5 ± 63,7	0,014	0,02	<i>0,38</i>
M[25-75]	12,3[7,8-47,2]	55,6[31,5-120,3]	74,4[53,9-149]			
ADAM12 (ng/mL), m±sd	30,5 ± 10,4	28,6 ± 11,9	26,6 ± 12,2	<i>0,52</i>	<i>0,12</i>	<i>0,47</i>
M[25-75]	28,6[23,9-39]	27,1[17,6-38,4]	24,8[16,4-32,6]			
sEng* (ng/mL), m±sd	7,3 ± 4,3	35,6 ± 32,6	66,3 ± 24,2	0,001	0,001	0,01
M[25-75]	5,9[5-8,1]	13,7[9,9-56]	57,3[44,5-84,8]			

m±sd: Moyenne ± écart-type ; n : nombre de sujets M[5-95] : Médiane [Intervalle de Confiance 5-95]

* : sEng Contrôles (n= 13), RCIU (n=14), RCIU+PE(n= 11)

Tableau 10: Dosages biologiques lors de l'accouchement de la population d'étude

	C (n=21)	vRCIU (n=16)	vRCIU + PE (n=15)	p-value C-vRCIU	p-value C-vRCIU+PE	p-value vRCIU- vRCIU+PE
PAPP-A (UI/L), m±sd M[25-75]	160,6 ± 132,7 116,4[57,1-230,8]	91,4 ± 105,6 57,2[26,4-279]	120,4 ± 91,4 94,5[40,8-171,9]	<i>0,07</i>	<i>0,43</i>	<i>0,15</i>
PIGF (pg/ml), m±sd M[25-75]	221,7 ± 217,1 132,5[88,4-316,1]	92,3 ± 127,38 50,3[16,7-99,6]	23,1 ± 13,6 21,9[16,4-32,4]	0,007	0,001	<i>0,06</i>
sFlt-1 (pg/ml), m±sd M[25-75]	5117,9 ± 4102,1 4213[2159-5913]	6531,6 ± 5874 4606[2223,5-8491]	10905,8 ± 6311,1 8194[6742-14742]	<i>0,52</i>	0,001	0,03
Ratio sFlt-1/PIGF, m±sd M[25-75]	51,1 ± 60,5 28,5[10,5-82,3]	236,8 ± 288,7 83,7[37,1-427,2]	531,1 ± 546,4 419,8[260,8-503,5]	0,01	0,001	0,02
ADAM10 (pg/ml), m±sd M[25-75]	39,8 ± 49,9 22,7[7,8-53,8]	89,7 ± 86,9 57,4[21,3-151,1]	66,5 ± 35,8 60,2[43,9-97,1]	0,02	0,009	<i>0,95</i>
ADAM12 (ng/ml), m±sd M[25-75]	35,3 ± 11,4 34,7[30,6-43,7]	27,9 ± 11,9 27,9[21,8-31,6]	23,6 ± 11,2 23[16,4-25]	0,01	0,001	<i>0,06</i>
sEng* (ng/ml), m±sd M[25-75]	10,2 ± 4,9 10,7[6-13,7]	39,1 ± 41,3 19,2[8,9-62,6]	53,2 ± 24,9 57,9[37,8-64,9]	0,04	0,001	<i>0,19</i>

m±sd: Moyenne ± écart-type ; n : nombre de sujets ; M[5-95] : Médiane [Intervalle de Confiance 25-75]

* : sEng T (n= 13), vRCIU (n=14), vRCIU+PE (n= 11)

Tableau 11 : Dosages biologiques sur sang de cordon de la population d'étude

	C (n=21)	vRCIU (n=16)	vRCIU + PE (n=14/15)	<i>p-value</i> <i>C-vRCIU</i>	<i>p-value</i> <i>C-vRCIU+PE</i>	<i>p-value</i> <i>vRCIU- vRCIU+PE</i>
PAPP-A (UI/L), m±sd M[25-75]	0,9 ± 3,6 0,01[0,006-3,7]	0,6 ± 1,5 0,04[0,009-0,2]	0,1 ± 0,1 0,02[0,01-2]	0,29	0,33	0,70
PIGF (pg/ml), m±sd M[25-75]	22,1 ± 35,1 12,5[5-92,7]	9,1 ± 6,1 8,3[4-10,2]	8,6 ± 7,6 3,7[3-15,5]	0,03	0,03	0,46
sFlt-1(pg/ml), m±sd M[25-75]	1164, 5 ± 3261,1 211,7[122,5-6092]	565,8 ± 646,5 249,5[170,8-843,2]	365,9 ± 278,2 322,9[228-421,6]	0,5	0,09	0,59
Ratio sFlt-1/PIGF, m±sd M[25-75]	29,4 ± 25,9 19,9[8,5-82]	86,1 ± 94,8 33,4[17,2-154,3]	71,9 ± 51,2 63,1[27,6-114,9]	0,06	0,007	0,77
sEng* (ng/ml), m±sd M[25-75]	10,5 ± 14,2 5,1[3,7-51,3]	5,9 ± 1,7 5[4,8-7,1]	6,2 ± 1,4 6,3[5,2-6,4]	0,55	0,15	0,5

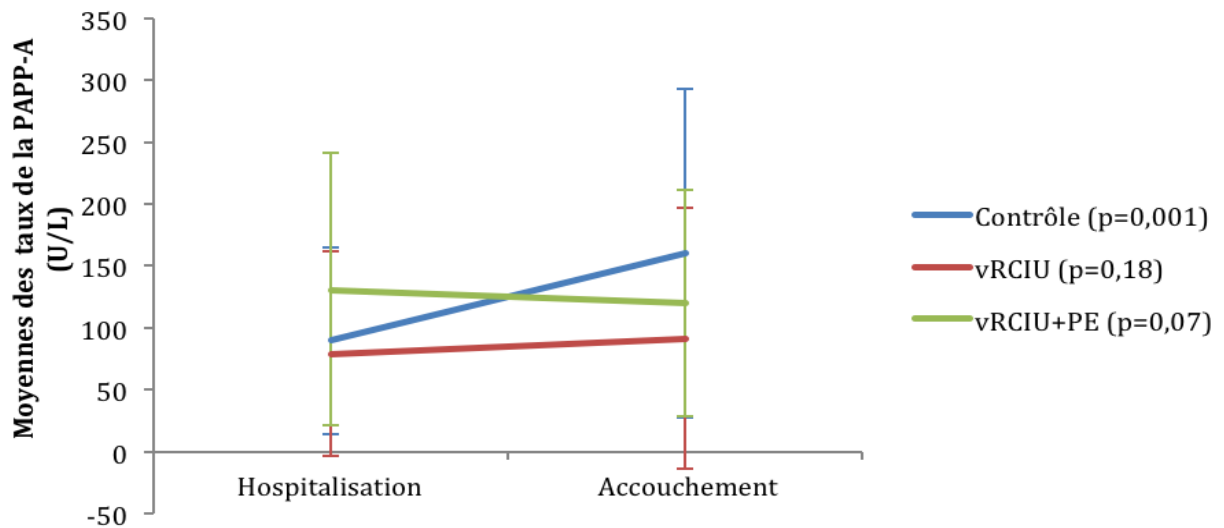
m±sd: Moyenne ± écart-type ; n : nombre de sujets ; M[5-95] : Médiane [Intervalle de Confiance 25-75]

* : sEng T (n= 13), vRCIU (n=14), vRCIU+PE (n= 11)

Evolution des biomarqueurs entre l'hospitalisation et l'accouchement

Evolution de la PAPP-A

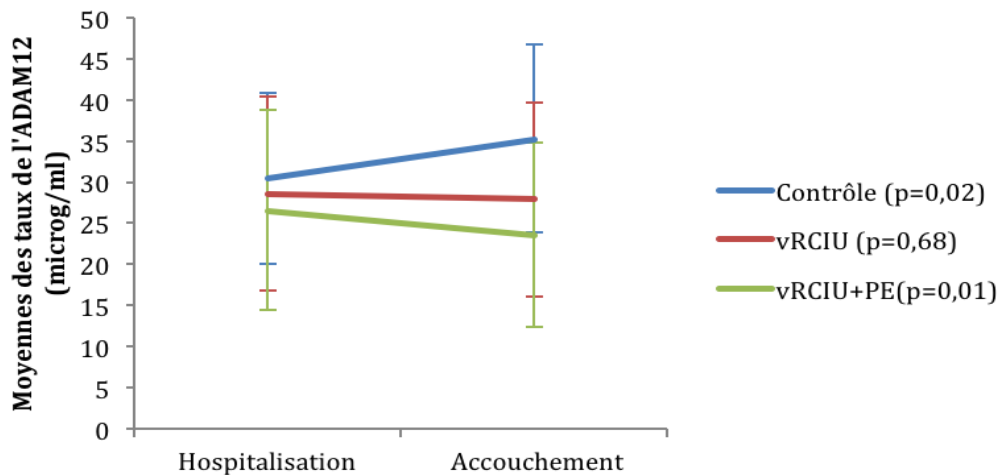
L'évolution du taux de la PAPP-A dans les trois groupes est décrite dans le graphique n°1. Seul, le groupe C présentait une augmentation statistiquement significative ($p=0,001$) du taux de PAPP-A entre l'hospitalisation et l'accouchement. Alors que vRCIU+PE présentait une augmentation ($p=0,07$) et vRCIU une diminution ($p=0,18$) de leurs concentrations sériques mais non significatives.



Graphique 1 : Evolution du taux de la PAPP-A entre l'hospitalisation et l'accouchement dans les 3 groupes de la population.

Evolution de l'ADAM 12

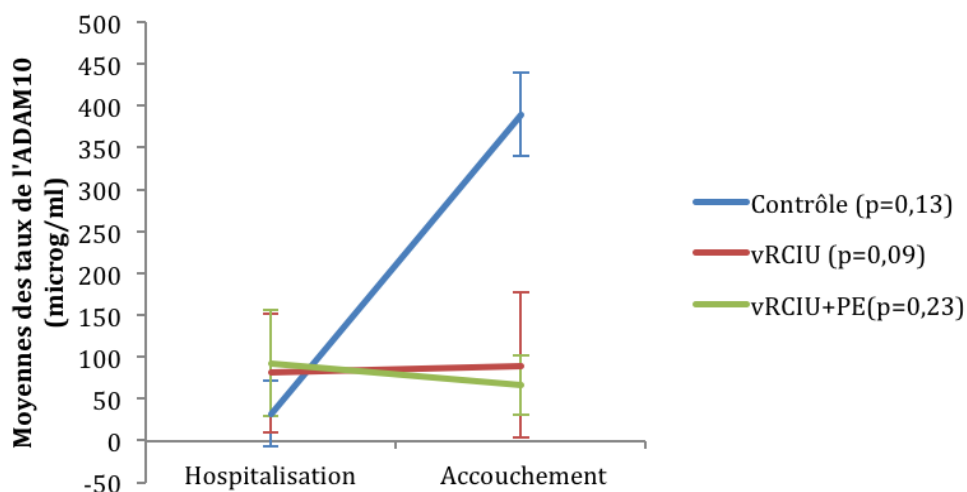
Le groupe Contrôle présentait une augmentation significative du taux d'ADAM 12 entre l'hospitalisation et l'accouchement ($p=0,02$). Au contraire, le groupe vRCIU+PE présentait une diminution significative du taux ($p=0,01$) entre les deux événements (graphique 2).



Graphique 2: Evolution du taux d'ADAM 12 entre l'hospitalisation et l'accouchement dans les 3 groupes de la population.

Evolution d'ADAM 10

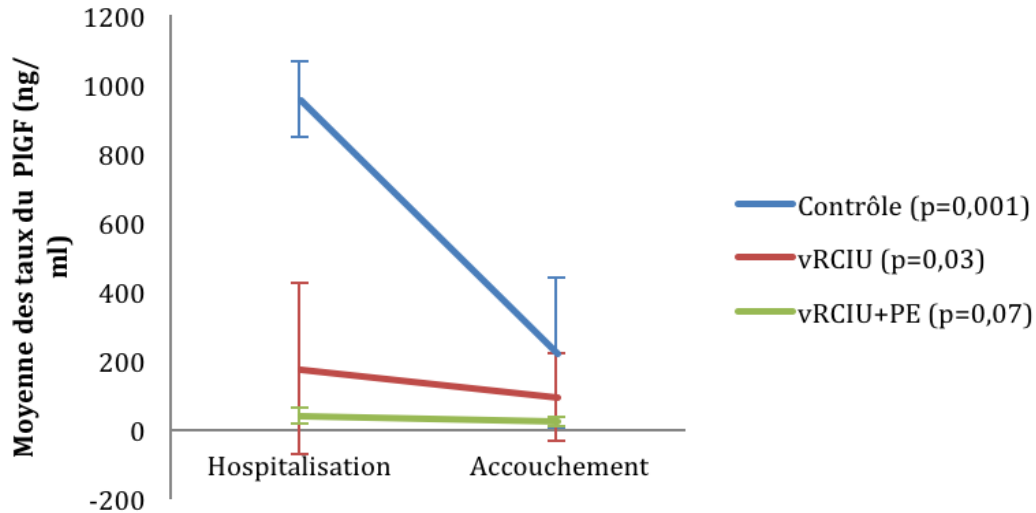
Le groupe Contrôle présentait une augmentation de la concentration sérique d'ADAM10 entre l'hospitalisation et l'accouchement mais non statistiquement significative ($p=0,13$).



Graphique 3 : Evolution du taux d'ADAM 10 entre l'hospitalisation et l'accouchement dans les 3 groupes de la population.

Evolution du PIGF

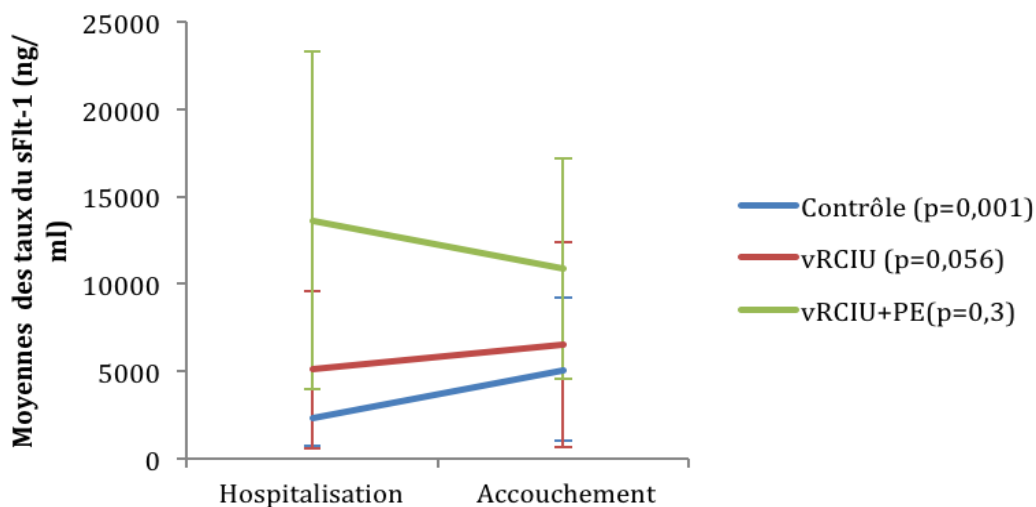
Les groupes C ($p=0,001$) et vRCIU ($p=0,03$) présentaient une diminution du taux du PIGF statistiquement significative entre l'hospitalisation et l'accouchement (graphique 4).



Graphique 4 : Evolution du taux du PIGF entre l'hospitalisation et l'accouchement dans les 3 groupes de la population.

Evolution du sFlt-1

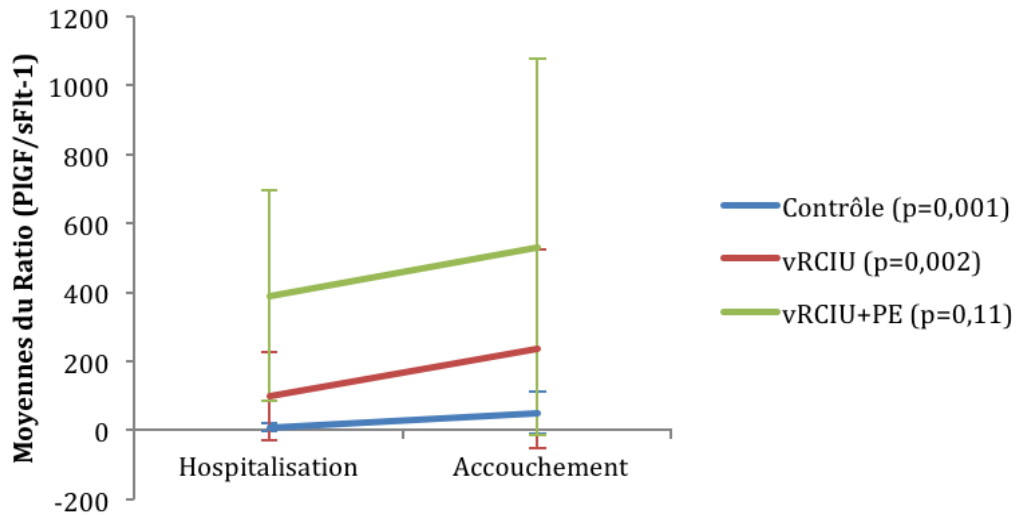
Seul le groupe C présentait une augmentation significative du taux du sFlt-1 entre l'hospitalisation et l'accouchement ($p=0,001$). Alors que vRCIU avait une tendance à diminuer ($p=0,056$) et cRCIU+PE à augmenter ($p=0,3$) entre ces 2 événements (graphique 5).



Graphique 5 : Evolution du taux du sFlt-1 entre l'hospitalisation et l'accouchement dans les 3 groupes de la population.

Evolution du ratio sFlt-1/PIGF

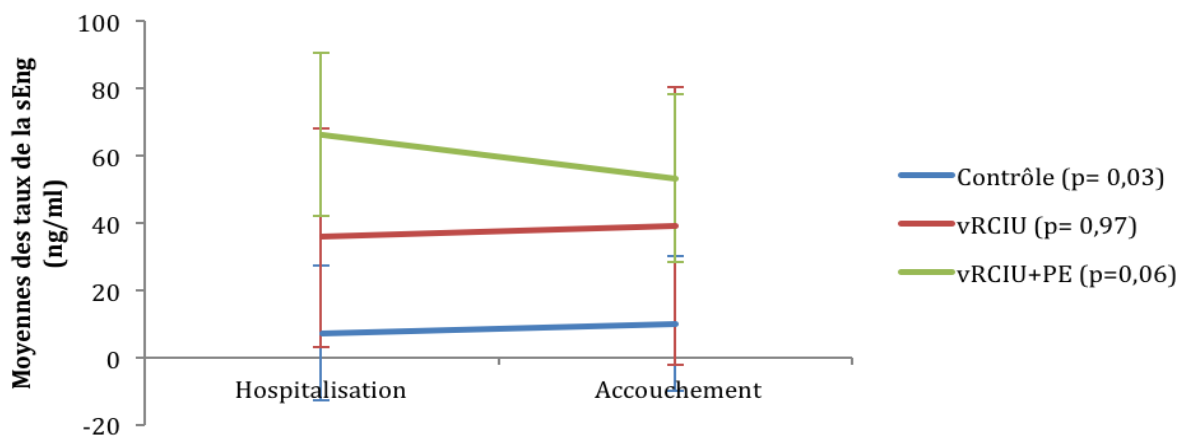
Concernant le ratio sFlt-1/PIGF, le graphique 6 met en évidence une augmentation statistiquement significative dans les groupes Contrôle ($p=0,001$) et vRCIU ($p=0,002$). Le groupe vRCIU+PE présente une tendance à l'augmentation entre ces 2 événements ($p=0,11$).



Graphique 6 : Evolution du ratio sFlt-1/ PIGF entre l'hospitalisation et l'accouchement dans les 3 groupes de la population.

Evolution de la sEng

Seul le groupe Contrôle présentait une augmentation significative du taux de la sEng ($p=0,03$) entre l'hospitalisation et l'accouchement (graphique 7). Alors que le groupe vRCIU + PE avait une réelle tendance à diminuer ($p=0,06$) et vRCIU à augmenter ($p=0,97$) mais sans être significatif.



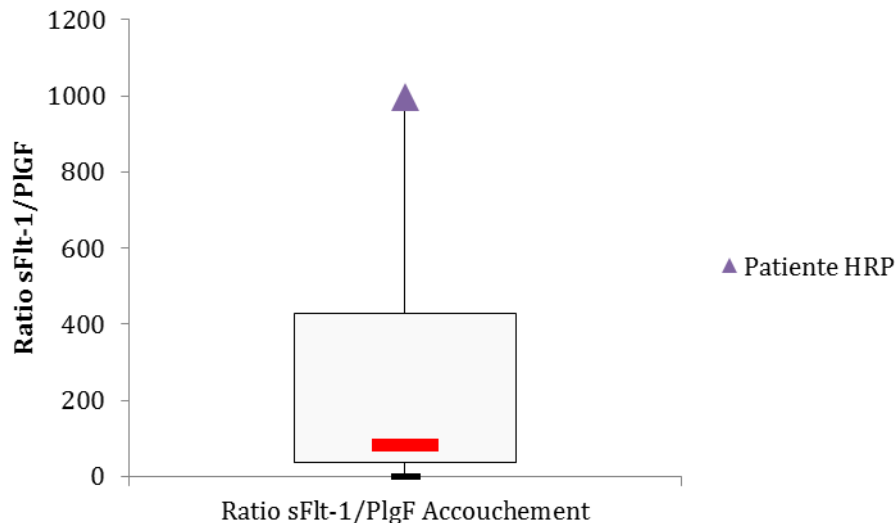
Graphique 7 : Evolution du taux de la sEng entre l'hospitalisation et l'accouchement dans les 3 groupes de la population.

Analyse descriptive des cas de mauvaises issues obstétricales

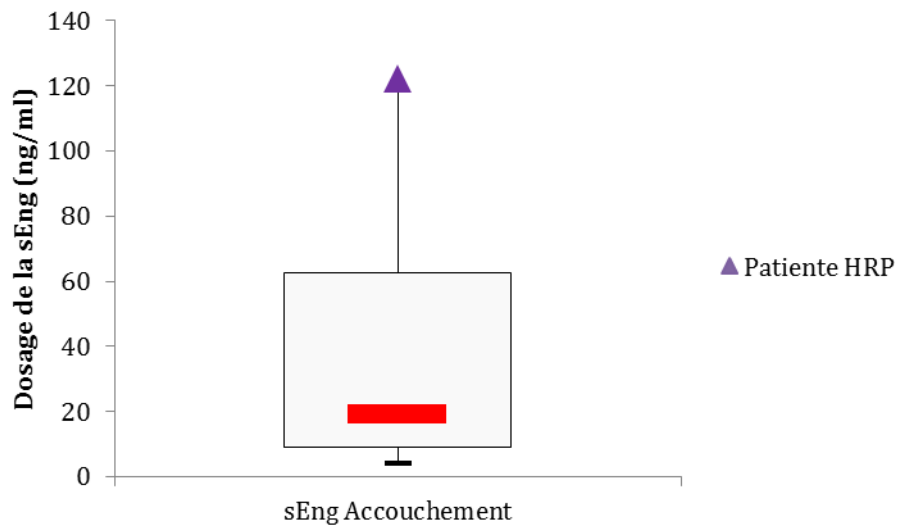
Dans cette série, un cas d'hématome rétroplacentaire (HRP) et un cas de HELLP syndrome ont été décrits.

Concernant le cas d'HRP, il s'agissait d'une patiente de 25 ans, G1P0, tabagique incluse dans le groupe vRCIU. Elle a été hospitalisée pour RCIU à 32SA + 5j et a été césarisée en urgence à 33SA+ 5j pour HRP. Elle a mis au monde une petite fille, pH à 7,33, lactates à 4,1, score d'Apgar à 10 à 1 et 5 minutes, Audipog 0,23. Le placenta présentait une hypotrophie villositaire, des dépôts de fibrine dans la CIV, des lésions de nécrose et d'infarctus.

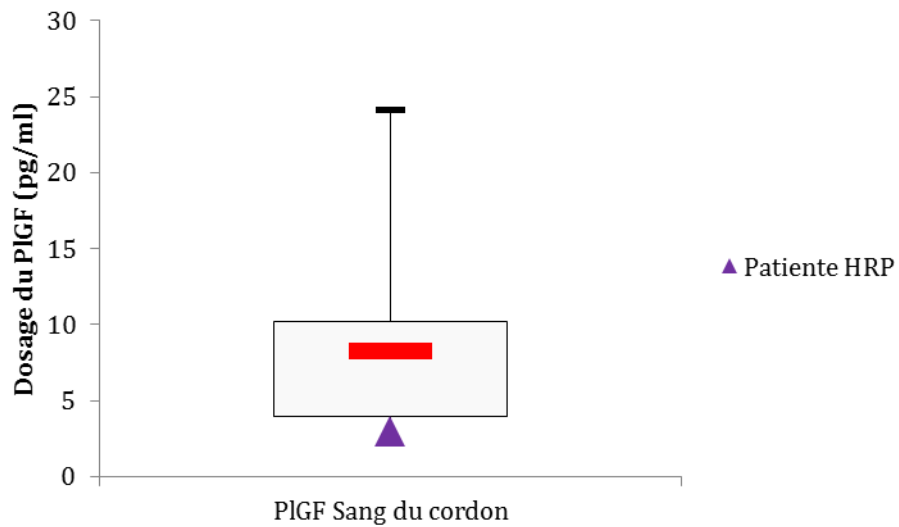
Pour la majorité des biomarqueurs, les concentrations sériques étaient comprises entre le 1^{er} et le 3^{ème} quartile du groupe vRCIU. Il est intéressant de noter que le ratio sFlt-1/PlGF et la sEng à l'accouchement avaient les valeurs, respectivement pour chaque dosage, maximales du groupe vRCIU et que le PlGF au cordon avait la valeur minimale du groupe vRCIU (graphiques 8 à 10).



Graphique 8: Box-plot illustrant le ratio sFlt-1/PlGF, à l'accouchement du cas compliqué d'un HRP, en fonction de la population vRCIU.



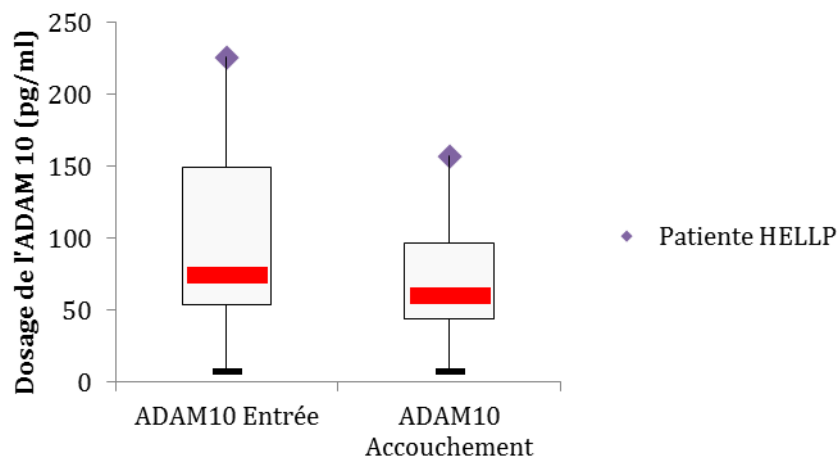
Graphique 9: Box-plot illustrant le dosage de la sEng à l'accouchement du cas compliqué d'un HRP, en fonction de la population vRCIU.



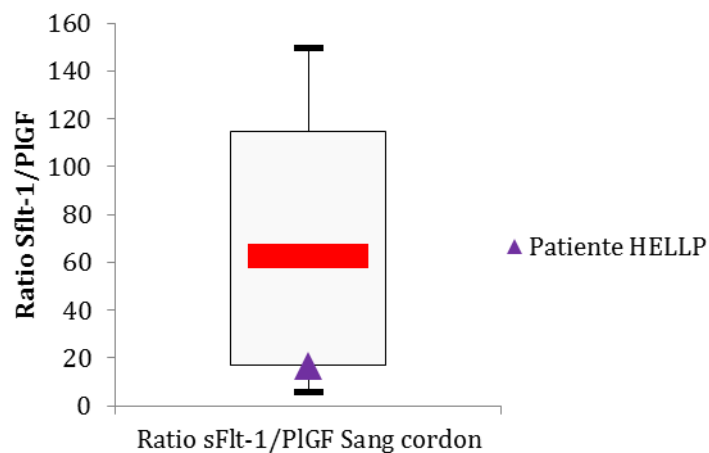
Graphique 10: Box-plot illustrant le dosage du PIGF sur sang de cordon du cas compliqué d'un HRP, en fonction de la population vRCIU.

Pour le cas de HELLP Syndrome, il s'agissait d'une patiente de 33 ans G1P0 sans antécédent, incluse dans le groupe vRCIU+PE. Elle a été hospitalisée à 29SA+1j puis césarisée en urgence 6h plus tard. Elle a mis au monde, une petite fille, pH 7,28, lactates à 3,24, score d'Apgar 7 à 1 min et 9 à 5min, Audipog à 9,7. Le placenta présentait une hypotrophie villositaire, des dépôts de fibrine dans la CIV, sans lésion de nécrose ni d'infarctus.

Pour la majorité des biomarqueurs, les taux étaient compris entre le 1^{er} et le 3^{ème} quartile du groupe vRCIU +PE. Il est intéressant de noter que les concentrations sériques de l'ADAM10 à l'entrée et à l'accouchement présentaient les valeurs maximales du groupe vRCIU+PE (graphique 11). Le ratio sFlt-1/PlGF sur sang de cordon quant à lui était très faible, inférieur au 1^{er} quartile de la population vRCIU+PE (graphique 12).



Graphique 11: Box-plot illustrant les dosages de l'ADAM10 à l'entrée et à l'accouchement du cas compliqué d'un HELLP syndrome, en fonction de la population vRCIU+PE.



Graphique 12: Box-plot illustrant le ratio sFlt-1/PlGF sur sang de cordon du cas d'un HELLP syndrome, en fonction de la population vRCIU+PE.

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

La population étudiée

Dans cette étude, il n'existe pas de différence significative concernant les données épidémiologiques entre les 3 groupes (C, vRCIU et vRCIU+PE).

Concernant les données cliniques et biologiques :

Les critères d'inclusions des populations ont bien été respectés rendant les différents groupes représentatifs de leur catégorie et donc comparables entre eux :

Dans le groupe vRCIU+PE versus les 2 autres groupes (C et vRCIU) les valeurs des pressions artérielles systoliques maximales ($p=0,001$), diastoliques maximales ($p=0,001$), ainsi que l'instauration d'un traitement antihypertenseur ($p=0,001$), sont significativement plus élevées. Le bilan vasculo-rénal des patientes vRCIU+PE est perturbé avec 13,3% de cytolyse, 20% de thrombopénie, 66,7% d'acide urique sérique élevé et 13,3% d'anémie hémolytique.

Le groupe C présente un nombre significativement plus important de pathologies de la grossesse (MAP, RPM, diabète gestationnel, HTA gravidique, hémorragie génitale, allo-immunisation rhésus) que les groupes RCIU. Cette différence est liée aux critères d'inclusion lors de leur hospitalisation : MAP ou RPM, ce qui permettait d'avoir des termes d'accouchement se rapprochant au mieux de la population RCIU.

L'analyse des marqueurs sériques du premier trimestre, ne retrouve pas de différence significative pour les marqueurs sériques du 1^{er} trimestre (PAPP-A et HCG en MoM) entre les 3 groupes. Dans la littérature, il est pourtant souvent rapporté qu'une concentration sérique basse de PAPP-A au premier trimestre est à risque augmenté de PE (inférieur au 5^{ème} percentile). Cependant, seulement 8 à 23% des patientes qui développent une PE ont un taux de PAPP-A abaissé lors du premier trimestre (16).

Concernant les données thérapeutiques :

Dans notre étude, le nombre de patientes sous aspirine est significativement plus important dans les groupes RCIU versus C ($p= 0,02$) et la prescription de Lovenox® (énoxaparine) est plus importante dans le groupe vRCIU+PE versus C ($p= 0,008$). A la maternité du Centre Aliénor d'Aquitaine, la prescription de Lovenox® est réalisée si la patiente présente une anomalie du bilan thrombophilique tel qu'un syndrome anti-phospholipides mais aussi de manière empirique après un antécédent de RCIU vasculaire ou de PE sévères avec des lésions de type infarctus placentaires retrouvés à l'examen anatomo-pathologique.

La prescription d'aspirine est recommandée par le CNGOF chez les femmes ayant des antécédents de PE < 34 SA et/ou RCIU <5^{ème} percentile dont l'origine vasculaire est probable. Quant à l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM), elle est prescrite de manière empirique depuis plusieurs années pour les grossesses à haut risque d'issues défavorables, alors que son efficacité n'est démontrée qu'en cas de syndrome anti-phospholipides. De nombreuses équipes travaillent sur le rôle de l'HBPM dans la prévention de la PE en association ou non à de l'aspirine (52-54). L'association de l'aspirine et d'une HBPM agirait sur le développement du trophoblaste.

In vitro, l'aspirine aurait un rôle inhibiteur sur la production de thromboxane et de prostacyclines dans les cultures de trophoblastes (53). Il aurait aussi un effet anti-apoptotique sur ces derniers (53). L'héparine aurait aussi un effet favorable sur le trophoblaste *in vitro*. En effet, sur des cultures cellulaires de villosités trophoblastiques humaines du 1^{er} trimestre de grossesse, l'énoxaparine augmente significativement le nombre de cellules viables avec une réduction de l'apoptose \geq à 50%. De plus, l'incubation de ces mêmes cellules avec de l'énoxaparine, entraîne l'expression de matrix métalloprotéinase (MMP)-9 et leur invasion dans la matrice (53).

Cependant, il est démontré que l'héparine entraîne une augmentation de la libération de sFlt-1, antagoniste du VEGF et du PlGF, entraînant un hypothétique effet délétère sur le développement placentaire (53).

In vivo, une étude réalisée sur 11 patientes présentant une prééclampsie lors du 2^{ème} trimestre, a montré que l'administration de l'énoxaparine augmentait de 26% en moyenne le taux sérique de sFlt-1, 2h après l'injection. L'ampleur de cet effet dépendait du taux sérique initial de sFlt-1(53).

L'énoxaparine met en évidence des effets bénéfiques dans le développement placentaire en stimulant l'invasion trophoblastique, mais elle aurait aussi des effets délétères tels que l'augmentation de la libération de facteurs anti-angiogéniques et des molécules pro-inflammatoires. La solution serait peut être d'associer l'aspirine à l'héparine, mais pour cela, des travaux complémentaires sont encore nécessaires pour démontrer cette hypothèse (53).

Dans ce travail, il n'existe pas de différence significative entre les 3 groupes concernant la prescription de MgSO₄. En effet, il y a eu 4 prescriptions à visée neuroprotectrice dans le groupe C, 4 dans le groupe vRCIU et 5 dans le groupe vRCIU+PE. Une seule prescription à visée maternelle a été faite dans le groupe vRCIU+PE.

Actuellement, il existe plusieurs indications à l'utilisation du sulfate de magnésium (MgSO₄) en obstétrique : en cas d'éclampsie, il réduit le risque de récurrence avec une efficacité supérieure à celle des autres anticonvulsivants (55); en cas de PE sévère, il permet de diminuer le risque d'éclampsie ; plus récemment, le MgSO₄ a été utilisé en cas d'accouchement prématuré pour diminuer le risque d'infirmité motrice cérébrale chez le prématuré grâce à son effet neuroprotecteur (55).

Concernant les données échographiques, et de l'accouchement

La population C ne présente pas de RCIU, ceci a pu être confirmé à la naissance : en effet, les percentiles de poids de naissance selon Audipog sont significativement plus faibles dans les populations RCIU, avec aucun score supérieur ou égal à 10 chez les nouveaux-nés contrôles.

Le doppler ombilical et/ou cérébral est un moyen de surveillance fœtale anténatale dans les grossesses à pathologie vasculaire et sont des facteurs signant un dysfonctionnement placentaire(56). Leur surveillance est hautement prédictive du devenir néonatal des fœtus présentant un RCIU vasculaire (57). Dans cette étude, l'analyse du doppler

ombilical à 28 SA n'est pas exploitable, car 3 des 21 contrôles ont été réalisés lors d'une échographie intermédiaire à 28 SA (aucune indication pour les grossesses normales), rendant le groupe difficilement comparable aux groupes RCIU. A l'inverse, l'échographie de 32SA est recommandée en France pour toutes les grossesses. Lors de cet examen, les doppler ombilicaux sont significativement plus altérés avec des index de résistance augmentés dans les 2 groupes RCIU versus C.

Malgré la présence de notch chez la majorité des patientes des groupes RCIU qui ont bénéficié d'un doppler des artères utérines à 22 et 28SA, la comparaison entre les deux populations, n'est pas réalisable. En effet, une seule patiente contrôle sur les 21 a eu une analyse du doppler de ses artères utérines à 22 SA (normale) ainsi qu'à 28SA (normale). Un doppler utérin anormal après 20 semaines traduit un risque augmenté de RCIU et de PE au troisième trimestre. Inversement un doppler utérin n'est pas synonyme d'absence de pathologie vasculaire, cependant la VPN de cet examen reste d'environ 86% tout au long de la grossesse. Cet examen est essentiel dans la surveillance des grossesses à haut risque. En revanche, en l'absence de facteur de risque, il n'existe pas d'indication à réaliser cet examen (12).

La surveillance rapprochée anténatale (analyse du RCF, surveillance échographique des biométries, des doppler fœtaux), permet de décider du meilleur moment pour induire la naissance (balance bénéfice/risque). En conséquent, dans ces pathologies vasculaires à haut risques, les patientes ont souvent un déclenchement du travail et, si un nouvel élément péjoratif de la surveillance rapprochée apparaît (anomalie doppler, anomalie du RCF, HELLP syndrome, etc...) une induction de la naissance peut être réalisée en urgence. Par conséquent, ces patientes accouchent souvent plus prématurément que celles ayant une grossesse de déroulement normal (10).

Dans ce travail, les patientes ont été hospitalisées et donc prélevées en moyenne à $30 \pm 2,6$ SA pour les C, $31 \pm 3,6$ SA pour les vRCIU, et $32,3 \pm 2,7$ SA pour les vRCIU+PE. Les patientes ont accouché et donc ont été reprélevées en moyenne à $36,3 \pm 4,4$ SA pour les C, $33,6 \pm 3,7$ SA pour les vRCIU et $33,4 \pm 2,0$ SA pour les vRCIU+PE.

Le délai entre l'hospitalisation et l'accouchement est en moyenne $6,5 \pm 4,5$ SA pour les C, $2,2 \pm 2,0$ SA pour les vRCIU et $1,2 \pm 2,1$ SA pour les vRCIU+PE. Il existe une différence significative de terme pour les deux événements (hospitalisation et accouchement) ainsi que leur delta, entre le groupe C versus les groupes RCIU, sans différence entre les 2

groupes RCIU. Concernant les caractéristiques de l'accouchement, dans les groupes RCIU il existait une nette différence avec un taux de déclenchement et de césarienne en urgence supérieur par rapport au groupe C.

Concernant les données anatomo-pathologiques

Lorsqu'une patiente présente un RCIU vasculaire seul et/ou une PE, une étude anatomo-pathologique de son placenta est systématiquement réalisée. Pour ce travail, une demande particulière a préalablement été réalisée avec le laboratoire de fœtopathologie du CHU de Bordeaux, pour l'analyse des placentas contrôlés.

Dans notre travail, l'analyse anatomo-pathologique des placentas des 2 groupes RCIU retrouve significativement plus d'hypotrophie villositaire, de dépôt de fibrine dans la chambre intervillieuse, de nécrose villositaire ainsi que d'infarctus que celle des placentas du groupe C.

Dans la littérature, les différentes lésions des placentas des patientes pré-éclamptiques sont décrites : villosités hypermatures, infarctus placentaire, thrombi dans la chambre intervillieuse, dépôt de fibrine dans la chambre intervillieuse et vasculopathie déciduale (58). Une autre étude met en évidence que ces différentes lésions placentaires existent dans les différents tableaux cliniques : PE seule ou associée à un RCIU vasculaire, ou RCIU vasculaire isolé (59). Ces lésions sont inconstantes, non spécifiques mais d'autant plus évocatrices qu'associées. Il existe d'autres pathologies placentaires susceptibles d'entraîner un RCIU dont les anomalies de configuration du placenta, les anomalies du cordon, les pathologies du parenchyme placentaire de diagnostic microscopique telles que la vasculopathie thrombosante fœtale, la villite chronique et de l'intervillite chronique histiocyttaire. Ces dernières sont susceptibles de récidiver et d'avoir des implications cliniques pédiatriques et maternelles notables (1).

Contrairement aux biomarqueurs qui ont été dosés pendant la grossesse, les lésions histologiques ne donnent qu'une information sur la maladie après l'issue de la grossesse.

Evaluation des biomarqueurs sériques

PAPP-A

Dans cette étude, il n'a pas été retrouvé de différence significative du dosage de la PAPP-A entre les 3 groupes lors des différents événements (hospitalisation, accouchement, sang de cordon).

Dans la littérature, de nombreux auteurs ont établi un lien entre les patientes présentant une PAPP-A basse au 1^{er} trimestre et un risque augmenté de développer une PE ou un RCIU vasculaire au cours de leur grossesse (17,60,61). Il y a peu de publications évaluant ce biomarqueur au cours du troisième trimestre dans les pathologies vasculaires, alors que les dosages de notre travail ont été réalisés durant cette période. Cependant, la concentration sérique de PAPP-A peut être diminuée en cas de PE quel que soit l'âge gestationnel (62). Cela s'exprime surtout lors du 1^{er} trimestre car la PAPP-A est issue du CTEV, qui reflète l'invasion trophoblastique (PE = défaut de l'invasion), alors que durant des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres elle est issue du CTEV mais aussi du ST(63).

Dans notre travail, seul le groupe C présentait une augmentation significative de sa concentration sérique entre le moment de l'hospitalisation et de l'accouchement ($p=0,001$). En effet, il est établi que la concentration sérique de la PAPP-A augmente tout au long de la grossesse normale (64).

ADAM 12

Dans notre travail, lors de l'hospitalisation, il n'existe pas de différence significative du taux de l'ADAM12 entre les 3 groupes.

Par contre lors de l'accouchement, le taux de l'ADAM12 est significativement plus bas dans les groupes RCIU (C-vRCIU $p=0,01$; C-vRCIU+PE $p=0,001$) que dans le groupe C ce qui correspond aux résultats de la littérature. En effet, il est décrit que le taux sérique maternel de l'ADAM12 est significativement plus bas au 1^{er} et 2^{ème} trimestre chez les patientes qui développeront par la suite une PE et ou un RCIU vasculaire (27,29,30). L'ADAM12 est une IGFBP protéase (comme la PAPP-A), et joue un rôle dans la croissance fœtale et sa concentration pourraient diminuer en cas de « défaut de placentation » (65).

Dans ce travail, le groupe C présente effectivement une augmentation du taux de l'ADAM12 significative ($p=0,02$) entre les deux évènements, à l'inverse le taux de l'ADAM12 diminue significativement entre les deux évènements dans le groupe vRCIU+PE ($p=0,01$), il n'y a pas de variation significative du taux dans le groupe vRCIU ($p=0,68$).

Il est décrit que la concentration de l'ADAM12, augmente au cours de la grossesse normale, puis décroît à partir de 10 SA, se stabilise à 15 SA, puis ré-augmente légèrement jusqu'à l'accouchement (66).

Les résultats des groupes RCIU pourrait être le reflet du « défaut de placentation » (65).

De manière descriptive, il n'est pas observé de corrélation entre les taux des deux protéases trophoblastiques en rapport avec le défaut d'invasion (PAPP-A et ADAM12), dans les groupes RCIU versus C dans notre étude. Cependant il est retrouvé une évolution positive des taux des ces 2 biomarqueurs entre l'hospitalisation et l'accouchement dans le groupe C.

ADAM 10

Une étude réalisée par Hu et al, en 2015 sur des placentas retrouve une expression protéique de l'ADAM10 augmentée dans les placentas de patientes présentant une PE isolée. L'augmentation de ce biomarqueur serait secondaire à une dysrégulation de du sulfure d'hydrogène placentaire, et entrainerait par conséquent une expression excessive de sFlt-1 (36). Cependant, il n'y aucune publication, évaluant la concentration de l'ADAM10 sérique maternelle en cas de grossesse normale ou marquée par un RCIU vasculaire.

Dans notre travail, le principal résultat pour l'ADAM10 est que sa concentration sérique est significativement plus élevée dans les groupes RCIU versus C lors de l'hospitalisation (C-vRCIU $p= 0,014$; C-vRCIU+PE $p=0,02$) et de l'accouchement (C-vRCIU $p= 0,01$; C-vRCIU+PE $p=0,001$). Il n'y a aucune évolution significative (positive ou négative) des taux de l'ADAM 10 entre les 2 évènements.

De plus, il serait possible d'évoquer une gradation du taux d'ADAM 10 en fonction de la gravité du tableau clinique. En effet, dans l'analyse descriptive des patientes avec mauvaise issue, le cas compliqué d'un HELLP syndrome, avait les taux de l'ADAM10 lors de l'hospitalisation et de l'accouchement les plus élevés du groupe vRCIU+PE.

Par une analyse descriptive, on retrouve lors des 2 événements dans les groupes RCIU versus C, des taux d'ADAM 10 et de sFlt-1 augmentés de manière comparables (2 à 6 fois plus élevés). Cette évolution dans les mêmes proportions, conforte l'hypothèse de l'implication de l'ADAM 10 dans la production de sFlt-1 par clivage de flt-1.

PIGF et sFlt-1

PIGF

Ces résultats sont retrouvés dans notre étude. Lors de l'hospitalisation, le dosage du PIGF est significativement plus faible dans les groupes RCIU (C-vRCIU $p=0,001$; C-vRCIU+PE $p=0,001$) versus C. Le groupe vRCIU+PE présente aussi un taux significativement plus faible en comparaison au groupe vRCIU ($p=0,005$). Lors de l'accouchement, le taux du PIGF est plus faible dans les groupes RCIU (C-vRCIU $p=0,007$; C-vRCIU+PE $p=0,001$) versus C. La différence entre les 2 groupes RCIU n'est plus retrouvée.

Dans notre travail, entre l'hospitalisation et l'accouchement, le taux du PIGF diminue significativement dans les groupes C ($p=0,001$) et vRCIU ($p=0,03$).

Ces résultats concordent avec la littérature, en effet, le taux du PIGF circulant augmente progressivement au cours de la grossesse normale jusqu'au pic de concentration plasmatique vers 30SA puis diminue (67). Il existe une diminution du taux du PIGf libre (en parallèle de l'augmentation du taux du sFlt-1), 5 semaines précédant les premiers signes cliniques de PE, ces modifications sont d'autant plus marquées, que la prééclampsie est précoce et sévère et qu'il existe un retard de croissance intra-utérin associé (67).

sFlt-1

Inversement au taux de PlGF, lors de l'hospitalisation, le taux du sFlt-1 est significativement plus élevé dans les groupes RCIU (C-vRCIU $p=0,035$; C-vRCIU+PE $p=0,001$) versus C et le groupe vRCIU+PE présente aussi un taux significativement plus élevé versus le groupe vRCIU ($p=0,007$).

Lors de l'accouchement, le taux du sFlt-1 est significativement plus élevé dans le groupe vRCIU+PE versus C et versus vRCIU (C-vRCIU+PE $p=0,001$; vRCIU-vRCIU+PE $p=0,03$). Il n'y a plus de différence significative entre vRCIU et C ($p=0,52$). Le sFlt-1 reflétant l'état d'hypoxie, il est possible qu'à l'accouchement l'hypoxie soit plus importante chez les patientes présentant une PE associée au RCIU que chez celles présentant un RCIU vasculaire isolé.

Dans notre étude, entre l'hospitalisation et l'accouchement, seul le groupe T avait une augmentation significative de son taux du sFlt-1 ($p=0,001$), les groupes RCIU ne présentaient pas de variation significative.

Dans la littérature il est décrit que les taux plasmatiques du sFlt-1 sont relativement stables entre 10 et 25SA, puis augmentent progressivement jusqu'au terme. Les taux maternels circulants du sFlt-1 augmentent significativement 5 semaines avant les premiers signes cliniques de PE (67). De plus, toutes les études sur le dosage du sFlt-1 dans le sérum maternel ne montre aucune valeur prédictive au 1^{er} trimestre de ce biomarqueur (67).

Ratio sFlt-1/PlGF

En conséquent des taux de sFlt-1 et de PlGF, le ratio sFlt-1/PlGF, est significativement plus élevé dans les groupes RCIU (C-vRCIU $p=0,001$; C-vRCIU+PE $p=0,001$) versus C et dans le groupe vRCIU+PE versus vRCIU ($p=0,001$).

De même, à l'accouchement le ratio sFlt-1/PlGF, reste significativement plus élevé dans les groupes RCIU (C-vRCIU $p=0,01$; C-vRCIU+PE $p=0,001$) versus C et dans le groupe vRCIU+PE versus vRCIU ($p=0,02$).

Le PlGF et le sFlt-1 sont respectivement deux molécules pro- et anti-angiogéniques libérées principalement par le placenta au cours de la grossesse (67).

En cas de PE et/ou de RCIU vasculaire le taux du PlGF sérique maternel est effondré avec un taux du sFlt-1 augmenté et donc un ratio sFlt-1/PlGF augmenté par rapport aux patientes sans pathologie vasculaire de la grossesse (46,47) .

De nombreuses hypothèses ont été avancées pour expliquer l'augmentation de libération du sFlt-1 au cours de la pré-éclampsie. La plus souvent évoquée est l'hypoperfusion placentaire globale causant une hypoxie trophoblastique relative et une augmentation du stress oxydant placentaire aboutissant à une augmentation de la production et/ou du relargage de sFlt-1. Dans les cellules trophoblastiques en culture, l'hypoxie (1 % d'O₂ versus 20 % d'O₂) entraîne une augmentation de la synthèse et de la sécrétion du sFlt-1. Ce statut hypoxique du placenta est responsable de la production massive de sFlt-1 et du déséquilibre de la balance PlGF/sFlt-1 (68).

Dans notre travail, il est retrouvé que le ratio sFlt-1/PlGF augmentait significativement entre l'hospitalisation et l'accouchement, dans le groupe C ($p=0,001$) et dans le groupe vRCIU ($p=0,002$), mais pas dans le groupe vRCIU+PE. En effet, si l'augmentation du taux du sFlt-1 et la diminution du taux de PlGF ont lieu 5 semaines avant les premiers signes cliniques de PE (67), ces variations avait déjà eu lieu lors de l'inclusion des patientes dans le groupe vRCIU+PE où le diagnostic de PE était déjà posé.

Il serait possible d'évoquer une gradation de ce ratio avec la gravité du tableau, en effet la patiente du groupe vRCIU qui s'est compliquée d'un HRP avait le ratio sFlt-1/PlGF le plus élevé de son groupe à l'accouchement. Cependant, aujourd'hui il n'existe aucune donnée permettant de définir le timing de suivi de ce ratio : tous les 2, 4, 6 jours ?

sEngl

Dans notre étude, la sEng sérique a été dosée chez 13 des 21 contrôles, chez 14 des 16 vRCIU et chez 11 des 15 vRCIU+PE par manque de réactifs.

Lors de l'hospitalisation, le taux de la sEng est significativement plus élevé dans les groupes RCIU (C-vRCIU $p=0,001$; C-vRCIU $p=0,001$) versus C. Ceci est décrit dans la

littérature : l'augmentation de la sEng comme celle du sFlt-1 est précoce et survient bien avant l'apparition des signes cliniques de PE (48).

L'équipe de Alahakoon et al, met en évidence l'augmentation du taux de la sEng chez les femmes présentant un RCIU vasculaire associée ou non à une PE (69).

Il existe aussi une différence significative entre les groupes RCIU, en effet, le taux de la sEng était plus élevé dans le groupe vRCIU+PE que vRCIU ($p=0,01$), ce qui confirme les données de la littérature : l'augmentation de la sEng serait corrélée à la sévérité de la PE (51). Il existe donc des mécanismes communs mais aussi différents dans la physiopathologie du RCIU vasculaire et de la PE.

Lors de l'accouchement, le taux est toujours significativement plus élevé dans les groupes RCIU versus C (C-vRCIU $p=0,04$; C-vRCIU $p=0,001$). Il n'existe plus de différence entre les 2 groupes RCIU.

Dans la littérature il est décrit que chez les patientes sans pathologie gravidique, le taux de la sEng diminue entre le 2^{ème} et 3^{ème} trimestre (49).

Les résultats de notre étude diffèrent de ceux de la littérature : seul le groupe C présentait une augmentation significative du taux de la sEng entre l'hospitalisation et l'accouchement ($p=0,03$). Cependant nous n'avons pas réalisé de dosage au 2^{ème} trimestre, ce qui rend ces résultats difficilement comparables

Le placenta produit une forme soluble de l'endogline, la sEng, qui est libérée dans la circulation maternelle et dont les taux sont accrus en cas de PE.

Au total, les taux de sEng et sFlt-1 sont tous les deux augmentés dans les groupes RCIU. En effet, 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. Ces deux biomarqueurs présentent le même reflet de l'hypoxie, en effet, le facteur sEng potentialise la dysfonction endothéliale induite par sFlt-1 et a pour effet une lésion endothéliale ainsi qu'une augmentation de la perméabilité vasculaire. Cette dernière est également impliquée dans la survenue du HELLP syndrome (68).

Sang de cordon

Dans ce travail, le taux du PlGF sur sang de cordon (SC) était plus bas dans les groupes RCIU (C-vRCIU $p=0,03$; C-vRCIU+PE $p=0,03$) que dans le groupe C, comme sur le sang maternel.

Le ratio sFlt-1/PlGF, sur SC était significativement plus élevé seulement dans le groupe vRCIU+PE versus C ($p=0,007$).

Concernant les taux du sFlt-1, de la sEng et de la PAPP-A, il n'existait aucune différence significative entre les 3 groupes.

Cependant, les taux de tous les biomarqueurs dosés sur SC étaient effondrés par rapport au sang maternel lors de l'hospitalisation et de l'accouchement.

Dans la littérature plusieurs travaux ont été réalisés dans le but d'analyser des facteurs anti et angiogéniques, sur sang de cordon dans le cadre de PE et/ou RCIU, les résultats divergent.

Nos résultats, qui mettent en évidence un taux de PlGF diminué sur SC dans les groupes RCIU versus C, concordent avec une publication de l'équipe de Catarino (70). L'objectif de ce travail était d'étudier des facteurs angiogéniques, en comparant les dosages de PlGF, VEGF, VEGFR-1 et t-PA (tissu plasminogen activator) sur du sang maternel et sur SC entre 42 cas de grossesses normales et 46 cas de PE. Dans les cas de PE, le taux de PlGF était significativement plus bas sur SC et sur sang maternel. Quant aux taux de VEGF, sVEGFR-1 et tPA, ils étaient significativement plus élevés sur le sang maternel. Sur le SC, sVEGFR-1 et tPA étaient significativement plus élevés dans les cas de PE alors que le VEGF et PlGF était significativement plus bas. Au total, dans la circulation sanguine maternelle et cordonale en cas de PE, il paraissait y avoir une interaction entre la dysfonction endothéliale et la perturbation des facteurs de l'angiogenèse. De plus sVEGFR-1 paraissait jouer un rôle majeur au sein des ces perturbations (70).

Une équipe néerlandaise a étudié les variations de facteurs angiogéniques sur SC chez des RCIU. En effet, une cohorte réalisée entre 2001 et 2005, et incluant 5980 mères et 4108 de leurs enfants avait pour but d'étudier les concentrations maternelles (au milieu de la grossesse) et fœtales (SC à la naissance) en sFlt-1 et en PlGF et si elles avaient un lien avec

la croissance fœtale et de l'enfance. Au total, les nouveaux-nés avec des taux sur SC, de sFlt-1 augmentés, de PlGF diminués et un ratio sFlt-1/PlGF augmenté, présentaient une croissance fœtale puis un poids post-natal, de 30SA jusqu'à l'âge de 6 ans inférieurs aux nouveaux nés avec des concentrations de facteurs angiogéniques normaux. Au total, leurs résultats mettaient en évidence que le déséquilibre angiogénique maternel et fœtal pouvait affecter la croissance du fœtus et de l'enfant (71).

En 2005, l'équipe de Tsao et al, a réalisé un travail évaluant la relation entre la numération plaquettaire néonatale et la PE en fonction des concentrations du sFlt-1, PlGF, VEGF sur sang de cordon chez des nouveaux nés prématurés. Pour cela, 69 nouveaux nés entre 26 et 37 SA ont été inclus chez des patientes présentant ou non une PE. Les enfants issus de mères pré-éclampsiques avaient un taux de sFlt-1 plus élevé, de PlGF et de VEGF plus bas que les autres. Il y avait une relation positive et significative entre la numération plaquettaire néonatale et le taux de sFlt-1. Un taux élevé de sFlt-1 pourrait jouer un rôle dans le développement de la prééclampsie, en induisant une thrombopénie et un PAG (72).

A l'inverse, d'autres travaux mettaient en évidence l'absence de variation des concentrations des facteurs angiogéniques sur SC : en effet leur analyse reflétait essentiellement la physiologie du nouveau né et non celle de la mère car ces derniers ne traverseraient pas ou peu la barrière hémato-placentaire.

En effet, en 2007, l'équipe de Wallner et al, a réalisé une étude comparant des facteurs angiogéniques (dont VEGF et PlGF) sur du sang maternel au moment de l'accouchement et sur SC (veine et artère ombilicale) chez des 15 femmes avec des grossesses compliquées de RCIU versus 16 contrôles. Chez les RCIU, le taux du sFlt-1 était augmenté et le taux du PlGF diminué dans le sérum maternel et issu de la veine ombilicale. Le placenta semblait jouer un rôle central dans le relargage de sFlt-1 dans le sang maternel et sur le sang de la veine ombilicale. Il n'y avait aucune altération des taux sériques des artères ombilicales dans le groupe RCIU, indiquant que le fœtus ne contribue pas aux modifications des concentrations des facteurs angiogéniques (73).

Une étude cas-témoin, construite sur le même modèle a été publiée en 2014, par l'équipe de Borrás et al. L'objectif était aussi d'étudier des facteurs angiogéniques sur sang maternel et sur SC sur des grossesses compliquée d'un RCIU. Cette étude comprenait 18 grossesses avec RCIU et 24 témoins, et étudiait les concentrations sériques de sFlt-1 et de f-VEGF. Les résultats mettaient en évidence que les taux plasmatiques de f-VEGF et de sFlt-1 était significativement plus élevés sur sang maternel chez les RCIU versus contrôles. Il n'existait aucune différence sur le SC (veine et artère) entre les 2 groupes (74).

Les données de la littératures sont controversées mais nos data vont dans le sens de l'hypothèse d'une interaction entre la dysfonction endothéliale et la perturbation des facteurs de l'angiogenèse ; le tout affectant la croissance fœtale.

DISCUSSION

Prédiction précoce des pathologies vasculaires dans la population générale

Le RCIU vasculaire affecte avec une sévérité variable jusqu'à 10% des grossesses (45). Il complique 10 à 25% des cas de PE sévère (10). Si l'insuffisance placentaire est commune à la survenue de la PE et du RCIU vasculaire, la physiopathologie de ces deux pathologies demeure incomplètement comprise à ce jour.

Le RCIU vasculaire, s'accompagne d'une augmentation de la morbidité et de la mortalité périnatale et nécessite la mise en place d'une surveillance anténatale rapprochée.

Actuellement, le seul traitement curatif de ces deux pathologies est la délivrance du placenta soit l'induction de la naissance du fœtus, ce qui entraîne parfois une grande prématurité. De plus, la principale difficulté pour évaluer des traitements préventifs est liée à l'absence d'outil fiable permettant de dépister précocement les patientes à haut risque.

Il existe de nombreux travaux qui ont permis de créer des outils de dépistage de la PE à l'aide d'algorithmes incluant principalement les facteurs de risques de la patiente, l'index de pulsatilité des artères utérines ainsi que le dosage de certains biomarqueurs (principalement le PlGF et la PAPP-A, mais aussi l'ADAM12, la sEng et le sFlt-1) au 1^{er} trimestre (67). Les tests actuellement proposés en France reposent sur l'algorithme de l'équipe de Kypros Nicolaides qui associe le dosage de plusieurs biomarqueurs (PlGF-PAPP-A), le doppler utérin au premier trimestre, la pression artérielle moyenne et les antécédents maternels (67). Cependant, l'American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) s'est récemment prononcé contre l'utilisation de ces tests en prédiction de la PE au premier trimestre (67).

En effet, Il existe actuellement plusieurs arguments contre l'utilisation du dépistage précoce de la PE au premier trimestre de la grossesse : la faible valeur prédictive positive des tests, la mauvaise reproductibilité des performances prédictives quand le test est appliqué sur d'autres populations que la population d'étude initiale, l'absence de

prévention ayant prouvé son efficacité à proposer aux femmes sans antécédents chez qui le test prédit un risque accru de PE (67).

C'est pourquoi, l'essai prospectif multicentrique européen ASPRE prévoyant d'inclure 33 680 patientes entre 11 et 13 SA est actuellement en cours pour déterminer si la prise d'aspirine versus placebo, chez les patientes considérées à risque accru selon l'algorithme de l'équipe de Kypros Nicolaides, permettrait de diminuer l'incidence de la PE (67).

Rôle des protéases sur l'invasion trophoblastique et intérêt de leur dosage au niveau circulant

Les biomarqueurs PAPP-A, ADAM12 et ADAM 10 étudiés dans notre étude, sont des protéases jouant un rôle sur l'invasion trophoblastique.

L'ADAM12 a comme la PAPP-A, une activité protéasique notamment de l'IGFBP 3 et 5, régulant ainsi la biodisponibilité de IGF; et aussi contre pro-HB-EGF libérant HB-EGF, sa forme soluble HB-EGF permettant l'invasion trophoblastique *in vitro* (28).

Nos résultats suggèrent que l'ADAM12 pourrait refléter par la diminution de sa concentration sérique, l'aggravation du tableau clinique et la nécessité d'induire la naissance dans un délai rapide. Un tel biomarqueur permettrait d'argumenter ou non, la prescription de Sulfate de Magnésium, d'une première cure de corticoïdes plus optimale, voir seconde cure (pratique controversée actuellement) et ainsi permettre d'adapter au mieux la prise en charge materno-fœtale dans les situations aiguës.

Le rôle de l'ADAM 10, dans la physiologie de la PE serait lié à plusieurs mécanismes : la régulation de HGF/c-Met (33), le clivage de PCDH12 (34) entraînant un défaut de placentation et l'augmentation de la sécrétion placentaire de sFlt-1 par clivage à la membrane du cytotrophoblaste du Flt-1 (35,36). Nos résultats montrent qu'il pourrait être un bon candidat comme biomarqueur du RCIU vasculaire associé ou non à la PE, et une piste comme marqueur de mauvaise issue obstétricale, par la diminution de sa concentration sérique.

Rôle des facteurs angiogéniques sur le remodelage vasculaire et intérêt de leur dosage au niveau circulant

Concernant les modifications vasculaires des artères spiralées au cours de la grossesse, une partie est indépendante des effets trophoblastiques. Ce remodelage vasculaire est sous la dépendance de différents facteurs angiogéniques ou vasoactifs sécrétés par le syncytiotrophoblaste dans la circulation maternelle. Les plus importants de ces facteurs sécrétés sont le VEGF et le PlGF (68). Le sFlt-1, forme soluble de Flt-1 sécrétée par le trophoblaste, se lie au VEGF et au PlGF circulant et inhibe ainsi leur fixation aux récepteurs membranaires. Il se comporte donc comme un antagoniste du VEGF et du PlGF et est à ce titre un facteur anti-angiogénique. L'équilibre entre les formes pro-angiogéniques (VEGF, PlGF) et anti-angiogéniques est un élément capital pour le bon déroulement de la grossesse (68). La diminution de la perfusion placentaire secondaire au mauvais remodelage vasculaire utérin engendre progressivement une dysfonction placentaire. La cause de cette dysfonction est actuellement mal connue et débattue. Il est classiquement admis qu'il s'agit d'une hypoxie placentaire. Ce statut hypoxique du placenta est responsable de la production massive de sFlt-1 et du déséquilibre de la balance PlGF/sFlt-1 (68).

Les résultats de notre étude mettent en évidence que le ratio sFlt-1/PlGF permettrait d'évaluer les patientes à risque de RCIU vasculaire associée ou non à une PE. De plus, il pourrait être d'autant plus élevé que le tableau clinique s'aggrave ou se complique.

D'après la littérature, chez les patientes pré-éclamptiques ou suspectes de PE, le dosage sérique du PlGF et du sFlt-1 maternel, notamment pour l'utilisation du ratio sFlt-1/PlGF, apporte des éléments pronostiques potentiellement très intéressants. Il semble que les performances prédictives du ratio sFlt-1/PlGF soient supérieures à celles du PlGF seul (67). Si un ratio sFlt-1/PlGF bas semble présenter une bonne valeur prédictive négative comme décrit dans l'étude PROGNOSIS (99,3%) pour le diagnostic de PE survenant dans la semaine (40), la surveillance de la cinétique de ce ratio s'il est élevé ou intermédiaire n'est pas consensuelle (75). Il faut préciser qu'aucun résultat publié n'a apporté la preuve que l'utilisation du dosage sFlt-1/PlGF améliore le pronostic materno-fœtal, aucun essai randomisé n'a comparé la prise en charge de patientes avec et sans connaissance du ratio sFlt-1/PlGF par le clinicien (67).

Quant à l'endogline soluble, elle potentialise la dysfonction endothéliale induite par sFlt-1 et a pour effets une activation et une lésion endothéliale et une augmentation de la perméabilité vasculaire (68). Notre étude, met en évidence que la sEng par l'élévation de sa concentration sérique pourrait être aussi, une bonne piste comme biomarqueur du RCIU vasculaire associé au non à une prééclampsie.

Comparaison de nos résultats à ceux du travail du Dr Brun S

Le travail du Dr Brun S., qui analysait l'expression de gènes d'intérêt placentaire, mettait principalement en évidence que le proMBP pourrait être impliqué dans la physiopathologie du RCIU vasculaire avec une expression placentaire significativement plus importante dans les groupes RCIU versus témoin.

Cependant, le dosage sérique du biomarqueur proMBP n'a pu être réalisé dans PR-BB car il n'existe pas de dosage spécifique de cette molécule. En effet, lorsque la PAPP-A est dosée en routine, il s'agit de la forme tétramérique PAPP-A/proMPB.

La forme proMPB-AGT paraissait intéressante à doser. Cependant, après avoir contacté plusieurs laboratoires, un seul nous proposait un kit de dosage de cette forme (proMPB-AGT). Il s'agissait d'une technique de dosage complexe à mettre en place, onéreuse, et surtout non validée. Malgré tout, le proMBP reste une piste comme marqueur de PE et de RCIU vasculaire, cependant de nouveaux travaux sont nécessaires afin de mettre en place une technique de dosage fiable.

Dans la première analyse de ce travail sur 45 patientes (vRCIU, vRCIU+PE, PE versus témoins), il était observé que l'ADAM 12 ($p<0,05$), la PAPP-A ($p<0,05$) et le PlGF ($p<0,05$) étaient significativement moins exprimés dans les placentas RCIU vasculaires associées à une PE que dans les placentas témoins.

Dans l'étude PR-BB, nos résultats sont strictement similaires pour le seul PlGF sérique. Concernant la concentration sérique de l'ADAM 12 à l'accouchement, elle est significativement plus abaissée dans les groupes RCIU versus Contrôle, ce qui concorde avec l'étude sur placenta. Cependant cette différence n'existe plus lors de l'hospitalisation. La diminution du taux sérique de l'ADAM 12 paraît être un phénomène tardif. L'ADAM 12

pourrait être une piste comme biomarqueur tardif de pathologie vasculaire et prédictif de la nécessité d'induire la naissance rapidement.

Concernant le dosage de la PAPP-A sérique, nos résultats diffèrent : nous n'observons aucune différence significative entre les cas et les contrôles dans notre travail. Ceci peut s'expliquer par le fait qu'au niveau du placenta, on s'intéresse à l'expression stricto sensu de la PAPP-A alors qu'au niveau sérique on étudie au tétramère de PAPP-A/ProMBP circulant.

Dans la seconde analyse du travail sur 41 patientes (vRCIU, vRCIU+PE versus témoins), la LOXL2 et le TGFβ2 étaient significativement moins exprimés dans les placentas du groupe RCIU versus Témoin. Ces deux biomarqueurs, n'ont pu être analysés dans la première partie de notre étude PR-BB principalement pour des raisons techniques.

Mais ils devraient être dosés dans un deuxième temps sur les mêmes échantillons pour la poursuite de l'étude PR-BB car ils paraissent très intéressants dans le mécanisme physiopathologique du RCIU vasculaire.

La comparaison de ces deux travaux doit rester prudente, en effet, il faut bien garder à l'esprit que l'étude du Dr Brun a été réalisée sur de l'ARNm de gènes d'intérêts et la notre sur des protéines sériques. L'expression d'un ARNm n'est pas synonyme de l'expression sérique systématique de sa protéine.

Intérêt et originalité de ce travail

L'intérêt de ce travail préliminaire est d'essayer de mieux comprendre la physiopathologie du RCIU vasculaire associé ou non à un tableau de PE.

Le but ultime serait d'établir un outil fiable permettant de dépister d'une part, des patientes à risque dès le début de la grossesse afin de leur proposer un traitement préventif pour diminuer la sévérité ou de retarder le délai d'apparition de la pathologie. Mais aussi d'appréhender à court et à moyen terme, l'évolution de la pathologie déjà présente en identifiant les patientes à haut risque nécessitant une hospitalisation ou au contraire, à faible risque avec une possible prise en charge en hospitalisation à domicile ou en ambulatoire. Cela permettrait d'optimiser le parcours de soin de ces patientes.

L'originalité de ce travail se trouve dans sa méthodologie : une cohorte prospective de 52 patientes évaluant de nombreux biomarqueurs sériques (l'ADAM12, le sFlt-1, le PlGF, la PAPP-A, l'ADAM10 et la sEng) et à deux périodes de la grossesse (hospitalisation et accouchement). Dans la littérature, il est retrouvé des études analysant les dosages sériques de certains de ces biomarqueurs mais à un seul moment de la grossesse. Aucune à notre connaissance, n'a été réalisée à 2 périodes distinctes permettant d'appréhender l'évolution de ces derniers, en fonction de la pathologie vasculaire maternelle ou non. Cette multiplication des prélèvements a rendu plus complexe la mise en place et le respect du protocole.

A ce jour, il n'existe pas non plus à notre connaissance de publication évaluant les concentrations sériques maternelles du biomarqueur ADAM 10.

Enfin, nous avons associé l'analyse des concentrations de ces biomarqueurs (PlGF, sFlt-1, sEng et PAPP-A) sur sang de cordon ce qui n'a pas encore été effectué à notre connaissance pour certains d'entre eux (sEng, PAPP-A).

Limites de l'étude

Notre étude présente quelques biais.

Tout d'abord, notre population de 52 patientes est d'effectif limité :

- Limite par l'étude elle-même : pour atteindre notre nombre de sujet nécessaire, 15 mois d'inclusion ont été nécessaires dans une maternité de niveau 3 à plus de 5000 accouchements par an, avec au préalable 8 mois consacrés à la construction de l'étude. Il s'agissait de la mise en place du protocole au sein de la maternité et des différents laboratoires, de la mise au point de la technique de dosage d'ADAM10 et 12 car ces biomarqueurs ne sont pas dosés en routine par le laboratoire d'hormonologie du CHU de Pellegrin. Le dosage de sEng, qui n'a pu être réalisé chez toutes les patientes par manque de réactifs, rendant l'effectif des patientes pour ces dosages encore plus faible. Enfin, à la difficulté de mise en place du protocole en salle de naissance et surtout de la réalité de l'urgence clinique primant pour sur la recherche, 38 patientes ont été exclues secondairement pour non prélèvement à l'accouchement et problème d'acheminement des tubes. Il aurait été donc difficile d'inclure plus de patientes.
- En raison de l'aspect financier : nous avons pu bénéficier d'une aide budgétaire considérable nous permettant d'acheter le nombre de kits ELISA nécessaires à la réalisation des dosages chez 52 patientes.

Il existe une différence significative de terme entre les groupes C versus RCIU, lors de l'hospitalisation et de l'accouchement. Malgré cette différence « statistiquement significative », les termes d'inclusions sont très proches reflétant un réel effort pour réaliser une inclusion de qualité. Pour pallier ce problème, il aurait néanmoins fallu réaliser un appariement sur l'âge gestationnel lors de l'hospitalisation, processus compliqué devant cet effectif limité par ces pathologies peu fréquentes. De plus, cela n'aurait pas permis d'éliminer cette différence de terme lors de l'accouchement, la date de l'accouchement étant imprévisible.

Perspectives

- Poursuite de ce travail et de la collaboration avec le laboratoire d'hormonologie du CHU Cochin par le dosage du TGF-béta prévu en juillet 2016. Nous avons déjà étudié l'endogline qui est un récepteur membranaire pour les isoformes 1 et 3 du TGF β (TGF β 1 et TGF β 3). La littérature rapporte que l'invasion trophoblastique est inhibée par les TGF β s (76) et donc il pourrait être intéressant de les doser. Les TGF β 1 et TGF β 2 pourraient jouer un rôle dans l'invasion trophoblastique contrairement à la TGF β 3 (77). L'expression maternelle des TGF β 1 et TGF β 2, au niveau de la décidue pourrait apparaître comme un mécanisme de régulation limitant l'invasion trophoblastique chez les patientes sans pathologie vasculaire.
- Poursuite de ce travail et de la collaboration avec le laboratoire d'hormonologie du CHU de Pellegrin par le dosage de la LOXL2 (en cours d'évaluation). Le gène de la LOXL2 code pour une nouvelle Lysyl Oxidase-like Protein, et il est fortement exprimé dans le placenta et les membranes. A ce jour, la littérature est pauvre sur le rôle de la LOXL2 au niveau du placenta. Segond et al (équipe INSERM U139) ont mis en évidence que LOX, LOXL1 et LOXL2 sont des cibles de la PPAR γ , et inhibent l'invasion trophoblastique (78).
- Permettre de comparer les résultats de cette étude préliminaire par les dosages de ces biomarqueurs au 1^{er} trimestre sur une cohorte de grand effectif.
- Avec la poursuite de la collaboration avec ces deux laboratoires, permettre de faire avancer les connaissances sur la physiopathologie des pathologies vasculaires, et de trouver de nouvelles thérapeutiques à but préventif ou même, curatif.

CONCLUSION

Le RCIU vasculaire est un vrai problème de santé publique qui affecte avec une sévérité variable jusqu'à 10% des grossesses, et qui s'accompagne d'une augmentation de la morbidité et de la morbidité périnatale. Il nécessite une prise en charge adaptée à son niveau de sévérité ainsi qu'une surveillance anténatale rapprochée.

Ce RCIU vasculaire peut être isolé ou peut compliquer 10 à 25% des PE sévères. Ces deux entités ont des mécanismes de physiopathologies communs mais pas uniquement. Cependant, toute la physiopathologie reste incomplètement comprise à ce jour. L'identification des patientes à risque de développer une pathologie vasculaire, permettrait de mettre en place des mesures préventives (surveillance materno-foetale rapprochée, traitement préventif) afin d'améliorer la prise en charge voir de retarder la survenue de la pathologie.

Nous avons réalisé une cohorte prospective de 52 patientes (21 patientes contrôles, et 31 « RCIU » : 16 RCIU vasculaires isolés et 15 RCIU vasculaires associés à une PE). L'objectif était d'étudier des biomarqueurs sériques lors de l'hospitalisation puis de l'accouchement des patientes ainsi que sur du sang de cordon ombilical après clampage.

Il en ressort que le PlGF, le sFlt-1, le ratio sFlt-1/PlGF, la sEng et l'ADAM10 sont de bons candidats pour devenir de biomarqueurs sériques dans le dépistage du RCIU vasculaire et de la PE. Aucune donnée n'existe à ce jour dans la littérature, concernant l'analyse de l'ADAM 10 et de la sEng dans le RCIU vasculaire. L'ADAM 12 pourrait être une piste comme biomarqueur tardif de sévérité du tableau clinique.

Cependant, il faut prendre en compte que l'information transmise par chaque biomarqueur est différente tant dans le moment du prélèvement que dans le mécanisme supposé renseigné : défaut de l'invasion trophoblastique ou du remodelage vasculaire.

C'est pourquoi une analyse de la cinétique durant la grossesse de chaque biomarqueur en fonction de la pathologie vasculaire serait intéressante afin d'appréhender au mieux la physiopathologie de ces pathologies et d'essayer d'établir des valeurs seuils de gravité ou pronostiques.

Il serait intéressant de réaliser dans un deuxième temps, le dosage de ces biomarqueurs au 1^{er} trimestre sur un effectif plus important de patientes afin de confirmer ou non nos résultats du 3^{ème} trimestre. Une combinaison de ces biomarqueurs pourrait être la clé d'un nouvel outil de dépistage précoce des patientes à risque de RCIU vasculaire. La recherche sur les différents mécanismes de ces biomarqueurs pourrait dans l'avenir, permettre la création d'une nouvelle molécule à visée préventive, voir thérapeutique.

BIBLIOGRAPHIE

1. CNGOF_2013_FINAL_RPC_rciu.pdf. Disponible sur:
http://www.cngof.asso.fr/data/RCP/CNGOF_2013_FINAL_RPC_rciu.pdf
2. 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 Int J Obstet Gynaecol.* mai 2001;108(5):510-8.
3. Haddad B, Beaufile M, Bavoux F. Prise en charge de la prééclampsie. *EMC - Obstétrique* 2006;1-14 [Article 5-036-A-20].
4. Nizard J. Prévention du RCIU vasculaire. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction.* Volume 42, n° 8. pages 1008-1017 (décembre 2013).
5. Park F, Russo K, Williams P, Pelosi M, Puddephatt R, Walter M, et al. Prediction and prevention of early onset pre-eclampsia: The impact of aspirin after first trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 11 févr 2015.
6. Lecarpentier E, Fournier T, Guibourdenche J, Gil S, Tsatsaris V. Le placenta humain. *EMC - Obstétrique* 2015;10(2):1-18 [Article 5-005-A-10]
7. Fournier T, Tsatsaris V. Développement du placenta humain et physiopathologie de la pré-éclampsie. *Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition (XII)*, n° 4, juillet-août 2008 et n° 5, septembre-octobre 2008
8. Miller J, Turan S, Baschat AA. Fetal growth restriction. *Semin Perinatol.* août 2008;32(4):274-80.
9. Ghulmiyyah L, Sibai B. Maternal Mortality From Preeclampsia/Eclampsia. *Semin Perinatol.* févr 2012;36(1):56-9.
10. Vaillancourt C, Lafond J. *Pregnancy Disorders and Perinatal Outcomes.* Bentham Science Publishers; 2012. 161 p.
11. RPC_preeclampsie_fr_BM2.pdf . Disponible sur:
http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/RPC_preeclampsie_fr_BM2.pdf
12. Gabriel R, Harika G. Retard de croissance intra-utérin et fœtus petits pour l'âge

gestationnel. EMC - Obstétrique 2015;10(3):1-17 [Article 5-077-A-10].

13. Geyl C, Clouqueur E, Lambert J, Subtil D, Debarge V, Deruelle P. Liens entre prééclampsie et retard de croissance intra-utérin. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* avr 2014;42(4):229-33.

14. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *The Lancet.* 26 mai 2007;369(9575):1791-8.

15. Roberge S, Odibo AO, Bujold E. Aspirin for the Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction. *Clin Lab Med.* juin 2016;36(2):319-29.

16. Poon LC, Nicolaides KH. Early Prediction of Preeclampsia. *Obstet Gynecol Int* 2014; 2014: 297397.

17. Poon LCY, Maiz N, Valencia C, Plasencia W, Nicolaides KH. First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1 janv 2009;33(1):23-33.

18. Leguy MC, Brun S, Pidoux G, Salhi H, Choiset A, Menet MC, et al. Pattern of secretion of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) during pregnancies complicated by fetal aneuploidy, in vivo and in vitro. *Reprod Biol Endocrinol.* 2014;12:129.

19. Fialova L, Malbohan IM. Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A): theoretical and clinical aspects. *Bratisl Lekárske Listy.* 2002;103(6):194-205.

20. 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.* déc 2009;29(12):1103-8.

21. Santolaya-Forgas J, De Leon JA, Cullen Hopkins R, Castracane VD, Kauffman RP, Sifuentes GA. Low pregnancy-associated plasma protein-a at 10(+1) to 14(+6) weeks of gestation and a possible mechanism leading to miscarriage. *Fetal Diagn Ther.* oct 2004;19(5):456-61.

22. Wright D, Syngelaki A, Bradbury I, Akolekar R, Nicolaides KH. First-trimester screening for trisomies 21, 18 and 13 by ultrasound and biochemical testing. *Fetal Diagn Ther.* 2014;35(2):118-26.

23. Yliniemi A, Nurkkala M-M, Kopman S, Korpimäki T, Kouru H, Ryyänen M, et al. First Trimester Placental Retinol-Binding Protein 4 (RBP4) and Pregnancy-Associated

Placental Protein A (PAPP-A) in the Prediction of Early-Onset Severe Pre-Eclampsia. *Metabolism*. avr 2015;64(4):521-6.

24. Abdel Moety GAF, Almohamady M, Sherif NA, Raslana AN, Mohamed TF, El Moneam HMA, et al. Could first-trimester assessment of placental functions predict preeclampsia and intrauterine growth restriction? A prospective cohort study. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 16 janv 2015;1-5.

25. Kløverpris S, Skov LL, Glerup S, Pihl K, Christiansen M, Oxvig C. Formation of high-molecular-weight angiotensinogen during pregnancy is a result of competing redox reactions with the proform of eosinophil major basic protein. *Biochem J*. 1 janv 2013;449(1):209-17.

26. Pihl K, Larsen T, Rasmussen S, Krebs L, Christiansen M. The proform of eosinophil major basic protein: a new maternal serum marker for adverse pregnancy outcome. *Prenat Diagn*. nov 2009;29(11):1013-9.

27. Christians JK, Beristain AG. ADAM12 and PAPP-A: candidate regulators of trophoblast invasion and first trimester markers of healthy trophoblasts. *Cell Adhes Migr*. 29 sept 2015;0.

28. Leach RE, Kilburn B, Wang J, Liu Z, Romero R, Armant DR. Heparin-binding EGF-like growth factor regulates human extravillous cytotrophoblast development during conversion to the invasive phenotype. *Dev Biol*. 15 févr 2004;266(2):223-37.

29. Monte S. Biochemical markers for prediction of preclampsia: review of the literature. *J Prenat Med*. 2011;5(3):69-77.

30. El-Sherbiny W, Nasr A, Soliman A. Metalloprotease (ADAM12-S) as a predictor of preeclampsia: correlation with severity, maternal complications, fetal outcome, and Doppler parameters. *Hypertens Pregnancy*. 2012;31(4):442-50.

31. Spencer K, Cowans NJ, Stamatopoulou A. ADAM12s in maternal serum as a potential marker of pre-eclampsia. *Prenat Diagn*. mars 2008;28(3):212-6.

32. Kasimis C, Evangelinakis N, Rotas M, Georgitsi M, Pelekanos N, Kassanos D. Predictive value of biochemical marker ADAM-12 at first trimester of pregnancy for hypertension and intrauterine growth restriction. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2016;43(1):43-7.

33. Yang Y, Wang Y, Zeng X, Ma X, Zhao Y, Qiao J, et al. Self-Control of HGF Regulation

on Human Trophoblast Cell Invasion via Enhancing c-Met Receptor Shedding by ADAM10 and ADAM17. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 août 2012;97(8):E1390-401.

34. Bouillot S, Tillet E, Carmona G, Prandini M-H, Gauchez A-S, Hoffmann P, et al. Protocadherin-12 Cleavage Is a Regulated Process Mediated by ADAM10 Protein. *J Biol Chem.* 29 avr 2011;286(17):15195-204.

35. Zhao S, Gu Y, Fan R, Groome LJ, Cooper D, Wang Y. Proteases and sFlt-1 release in the human placenta. *Placenta.* juin 2010;31(6):512-8.

36. Hu T, Wang G, Zhu Z, Huang Y, Gu H, Ni X. Increased ADAM10 expression in preeclamptic placentas is associated with decreased expression of hydrogen sulfide production enzymes. *Placenta.* août 2015;36(8):947-50.

37. Maynard SE, Min J-Y, Merchan J, Lim K-H, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest.* 1 mars 2003;111(5):649-58.

38. Rana S, Powe CE, Salahuddin S, Verlohren S, Perschel FH, Levine RJ, et al. Angiogenic Factors and the Risk of Adverse Outcomes in Women with Suspected Preeclampsia. *Circulation.* 21 févr 2012;125(7):911-9.

39. Sibude J, Guibourdenche J, Dionne M-D, Le Ray C, Anselem O, Serreau R, et al. Placental Growth Factor for the Prediction of Adverse Outcomes in Patients with Suspected Preeclampsia or Intrauterine Growth Restriction. *PLoS ONE.* 2012; 7(11) e50208.

40. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med.* 7 janv 2016;374(1):13-22.

41. Tsiakkas A, Cazacu R, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Serum placental growth factor at 12, 22, 32 and 36 weeks' gestation in screening for preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1 nov 2015.

42. Tsiakkas A, Mendez O, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Serum soluble fms-like tyrosine kinase-1 at 12, 22, 32 and 36 weeks' gestation in screening for preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1 nov 2015.

43. Valiño N, Giunta G, Gallo DM, Akolekar R, Nicolaides KH. Biophysical and biochemical markers at 30–34 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1 juin 2015.

44. Benton SJ, Hu Y, Xie F, Kupfer K, Lee S-W, Magee LA, et al. Can placental growth factor in maternal circulation identify fetuses with placental intrauterine growth restriction? *Am J Obstet Gynecol.* févr 2012;206(2):163.e1-163.e7.
45. Margossian A, Boisson-Gaudin C, Subtil F et al. Impact du retard de croissance intra-utérin sur la concentration sérique maternelle du PlGF (Placental Growth Factor) : une étude cas-témoin. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* Volume 44, numéro 1 pages 23-28 (janvier 2016).
46. Herraiz I, Dröge LA, Gómez-Montes E, Henrich W, Galindo A, Verlohren S. Characterization of the Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1 to Placental Growth Factor Ratio in Pregnancies Complicated by Fetal Growth Restriction: *Obstet Gynecol.* août 2014;124(2, PART 1):265-73.
47. Schoofs K, Grittner U, Engels T, Pape J, Denk B, Henrich W, et al. The importance of repeated measurements of the sFlt-1/PlGF ratio for the prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *J Perinat Med.* janv 2014;42(1):61-8.
48. Tsatsaris V, Fournier T, Winer N. [Pathophysiology of preeclampsia]. *Ann Fr Anesthésie Réanimation.* mars 2010;29(3):e13-18.
49. Kar M. Role of Biomarkers in Early Detection of Preeclampsia. *J Clin Diagn Res JCDR.* avr 2014;8(4):BE01-BE04.
50. Robinson CJ, Johnson DD. Soluble endoglin as a second-trimester marker for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* août 2007;197(2):174.e1-5.
51. Rios DRA, Alpoim PN, Godoi LC, Perucci LO, de Sousa LP, Gomes KB, et al. Increased Levels of sENG and sVCAM-1 and Decreased Levels of VEGF in Severe Preeclampsia. *Am J Hypertens.* 17 oct 2015;
52. Katsi V, Kanellopoulou T, Makris T, Nihoyannopoulos P, Nomikou E, Tousoulis D. Aspirin vs Heparin for the Prevention of Preeclampsia. *Curr Hypertens Rep.* juill 2016;18(7):57.
53. Sotiriadis A. Low-dose aspirin plus low-molecular-weight heparin for the prevention of pre-eclampsia: yes, no or maybe. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* mai 2016;47(5):539-41.
54. Darmochwal-Kolarz D, Kolarz B, Korzeniewski M, Kimber-Trojnar Z, Patro-Malysza J, Mierzynski R, et al. A Prevention of Pre-eclampsia with the Use of Acetylsalicylic Acid and Low-molecular Weight Heparin - Molecular Mechanisms. *Curr Pharm Biotechnol.*

2016;17(7):624-8.

55. Kayem G, Mandelbrot L, Haddad B. Utilisation du sulfate de magnésium en obstétrique. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* Volume 40, numéro 10 pages 605-613 (octobre 2012)
56. von Beckerath A-K, Kollmann M, Rotky-Fast C, Karpf E, Lang U, Klaritsch P. Perinatal complications and long-term neurodevelopmental outcome of infants with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* févr 2013;208(2):130.e1-130.e6.
57. Chalubinski KM, Repa A, Stammer-Safar M, Ott J. Impact of Doppler sonography on intrauterine management and neonatal outcome in preterm fetuses with intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1 mars 2012;39(3):293-8.
58. Devisme L, Merlot B, Ego A, Houfflin-Debarge V, Deruelle P, Subtil D. A case-control study of placental lesions associated with pre-eclampsia. *Int J Gynecol Obstet.* fév 2013;120(2):165-8.
59. Kovo M, Schreiber L, Ben-Haroush A, Wand S, Golan A, Bar J. Placental vascular lesion differences in pregnancy-induced hypertension and normotensive fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* juin 2010;202(6):561.e1-561.e5.
60. Spencer K, Yu CKH, Cowans NJ, Otigbah C, Nicolaides KH. Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free β -hCG and with second-trimester uterine artery Doppler. *Prenat Diagn.* 1 oct 2005;25(10):949-53.
61. Goetzinger Kr, Zhong Y, Cahill Ag, Odibo L, Macones Ga, Odibo Ao. The Efficiency of First-Trimester Uterine Artery Doppler, ADAM12, PAPP-A and Maternal Characteristics in the Prediction of Pre-Eclampsia. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* sept 2013;32(9):1593-600.
62. Gallot D, Sapin V. Marqueurs biologiques de la prééclampsie. *EMC - Biologie médicale* 2012;7(3):1-7 [Article 90-10-0637-A].
63. Guibourdenche J, Leguy M-C, Tsatsaris V. [Biology and markers of preeclampsia]. *Ann Biol Clin (Paris).* nov 2013;71:79-87.
64. Wright D, Silva M, Papadopoulos S, Wright A, Nicolaides KH. Serum pregnancy-associated plasma protein-A in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1 juill 2015;46(1):42-50.
65. Brochet C, Henquet S, Bernard M. Une désintégrine et métalloprotéase 12

(ADAM12). *Immuno-Anal Biol Spéc.* août 2012;27(4):195-204.

66. Laigaard J, Spencer K, Christiansen M, Cowans NJ, Larsen SO, Pedersen BN, et al. ADAM 12 as a first-trimester maternal serum marker in screening for Down syndrome. *Prenat Diagn.* 1 oct 2006;26(10):973-9.
67. Vieillefosse S, Guibourdenche J, Atalah A, Haddad B, Fournier T, Tsatsaris V, et al. 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* Sous presse. Epreuves corrigées par l'auteur. Disponible en ligne depuis le vendredi 20 mai 2016 sur : <http://www.em-premium.com.docelec.u-bordeaux.fr/article/1056388/resultatrecherche/5>
68. Lecarpentier E, Fournier T, Guibourdenche J, Tsatsaris V. Physiopathologie de la pré-éclampsie. *Presse Med.* (2016),<http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2016.04.016>
69. Alahakoon TI, Zhang W, Trudinger BJ, Lee VW. Discordant clinical presentations of preeclampsia and intrauterine fetal growth restriction with similar pro- and anti-angiogenic profiles. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* déc 2014;27(18):1854-9.
70. Catarino C, Rebelo I, Belo L, Rocha S, Castro EB, Patrício B, et al. Fetal and maternal angiogenic/anti-angiogenic factors in normal and preeclamptic pregnancy. *Growth Factors Chur Switz.* déc 2009;27(6):345-51.
71. Bergen NE, Bouwland-Both MI, Steegers-Theunissen RPM, Hofman A, Russcher H, Lindemans J, et al. Early pregnancy maternal and fetal angiogenic factors and fetal and childhood growth: the Generation R Study. *Hum Reprod.* 6 janv 2015;30(6):1302-13.
72. Tsao P-N, Wei S-C, Su Y-N, Chou H-C, Chen C-Y, Hsieh W-S. Excess soluble fms-like tyrosine kinase 1 and low platelet counts in premature neonates of preeclamptic mothers. *Pediatrics.* août 2005;116(2):468-72.
73. Wallner W, Sengenberger R, Strick R, Strissel PL, Meurer B, Beckmann MW, et al. Angiogenic growth factors in maternal and fetal serum in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction. *Clin Sci.* 1 janv 2007;112(1):51-7.
74. Borrás D, Perales-Puchalt A, Ruiz Sacedón N, Perales A. Angiogenic growth factors in maternal and fetal serum in pregnancies complicated with intrauterine growth restriction. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol.* avr 2014;34(3):218-20.
75. Lecarpentier É, Vieillefosse S, Haddad B, Fournier T, Leguy M-C, Guibourdenche J,

et al. Placental growth factor (PlGF) and sFlt-1 during pregnancy: physiology, assay and interest in preeclampsia. *Ann Biol Clin (Paris)*. 1 juin 2016;74(3):259-67.

76. Irving JA, Lala PK. Functional role of cell surface integrins on human trophoblast cell migration: regulation by TGF-beta, IGF-II, and IGFBP-1. *Exp Cell Res*. avr 1995;217(2):419-27.

77. Simpson H, Robson SC, Bulmer JN, Barber A, Lyall F. Transforming growth factor beta expression in human placenta and placental bed during early pregnancy. *Placenta*. janv 2002;23(1):44-58.

78. Segond N, Degrelle SA, Berndt S, Clouqueur E, Rouault C, Saubamea B, et al. Transcriptome Analysis of PPAR γ Target Genes Reveals the Involvement of Lysyl Oxidase in Human Placental Cytotrophoblast Invasion. *PLoS ONE* 2013 ;8(11): e79413.

Annexe 1:

PROTCOLE PR-BB

Critères d'inclusion :

Toute femme présentant une pré-éclampsie et/ou un RCIU < 5^{ème} percentile avec début précoce < 33SA.

Critères d'exclusion :

- âge maternel < 18 ans
- VIH, VHB, VHC
- Chorioamniotite
- RPM > 48H
- anomalie chromosomique foetale ou placentaire
- Mort foetale in utero

→ Conduite à tenir si les critères sont respectés

- Le jour de l'hospitalisation:

- o Récupérer une pochette KIT PR-BB dans le classeur protocole.
- o **Faire signer la feuille de non opposition en 3 exemplaires** (1 pour la patiente, 1 pour le dossier obstétrical, 1 à ranger dans le classeur du protocole) et coller une étiquette PR-BB sur le dossier de la patiente, associée à son numéro d'anonymat.
- o Prélever **3 tubes de sang lors du bilan d'entrée** (tubes secs gélosés jaunes présents dans la pochettes), les étiqueter avec l'étiquette sigma de la patiente en **notant E** sur chaque étiquette, remplir le **bon de demande spécifique** et signer la **feuille de traçabilité** de la patiente.
- o Stocker la pochette au **réfrigérateur** de la salle d'accouchement, jusqu'au lendemain matin où les tubes seront envoyés à 8h.


- Le jour de l'accouchement:

- o Récupérer la pochette KIT PR-BB associé au numéro d'inclusion de la patiente dans le classeur protocole.
- o Prélever **3 tubes de sang lors du bilan d'accouchement** (tubes secs gélosés jaunes présents dans la pochettes) les étiqueter avec l'étiquette sigma de la patiente en **notant A** sur chaque étiquette, remplir le **bon de demande spécifique** et signer la **feuille de traçabilité** de la patiente.
- o Prélever **1 tube de sang sur le cordon ombilical** (tube sec gélosé) l'étiqueter avec l'étiquette sigma de la patiente et **noter dessus SC**.
- o Stocker la pochette au **réfrigérateur** de la salle d'accouchement jusqu'au lendemain matin où les tubes seront envoyés à 8h.
- o ENVOYER LE PLACENTA EN ANAPATH

Merci à tous et à toutes de votre aide
Pour toute question : Cécile BARDY ()

Annexe 2

Bon de transfert spécifique des tubes réalisé par Nathalie Pic

	DDM d'application : Recherche clinique du CHU de Bordeaux et Pôle Biologie et anatomie pathologique Emetteur : Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation et Pôle Biologie et anatomie pathologique		EN-ROL-409		
	DOCUMENT D'ENREGISTREMENT			Date de :	Ind 1 page 1
DEMANDE D'EXAMENS BIOLOGIQUES OU DE PATHOLOGIE DANS LE CADRE D'UNE ETUDE CLINIQUE					
Etiquette du patient en : Nom : Nom de jeune de SSI : Prénoms : Sexe : Date de naissance :	N° d'identification patient À renseigner par le service clinique :	Cadeau de service Téléphone :	Médecin Prescripteur : Nom du préleveur : Qualité du préleveur : Date du prélèvement : Niveau du prélèvement :		
Tout report d'analyse sur cette fiche ne sera pas pris en compte. Merci d'utiliser la feuille de demande de la discipline concernée. Joindre tout renseignement complémentaire utile (consentement, etc)					
Abréviation PROTOCOLE PR-BB UG 0588	Investigateur principal - Cecile Benly -	Coordonnées 06.82.64.46.02	DMSU Pte	15/01/2018 88071808	
Laboratoire			Matrice(s)		
	Examens	Tube attendu	Hospitalisation	Accouchement	
Pharmaco-toxicologie	FRS-ANA : centrifugation, aliquotage, stockage -80°C (Dosages des biomarqueurs maternels)	3 tubes secs gel jaune 7ml	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Pharmaco-toxicologie		10 aliquots sérum (1ml)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Pharmaco-toxicologie	FRS-ANA : centrifugation, aliquotage, stockage -80°C (Dosages des biomarqueurs cordon)	1 Tube sec gel jaune 7ml --> indiquer "Sang cordon" sur le tube		<input checked="" type="checkbox"/>	
Pharmaco-toxicologie		2 aliquots sérum		<input checked="" type="checkbox"/>	
Codes d'enregistrements		Synggy	PRBBH	PRBBA	
A prélever		3 tubes secs gel jaune 7ml	3	3	
		1 Tube sec gel jaune 7ml --> indiquer "Sang cordon" sur le tube	1	1	
URGENT Après enregistrement, transmettre immédiatement les prélèvements au service de Pharmacologie-Toxicologie pour traitement pré-analytique	Commentaires du service:			Contacts : Dr Brossaud 34208 - 20047 Nathalie Pic : 20975 Aurélien Voldoire : 20976	

<h3>CHU DE BORDEAUX</h3> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 20px auto; width: 80%;"> Colier ici l'étiquette « urgent » </div> <p style="text-align: center;">Cocher le site du laboratoire destinataire <small>(par défaut, identique à celui de l'épéleveur)</small></p> <p style="text-align: center;"> <input type="checkbox"/> ABC G.H. Pellegrin <input type="checkbox"/> ABC G.H. Saint André <input type="checkbox"/> ABC G.H. Haut Lévêque </p>	<h3>CHU DE BORDEAUX</h3> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 20px auto; width: 80%;"> Colier ici l'étiquette « urgent » </div> <p style="text-align: center;">Cocher le site du laboratoire destinataire <small>(par défaut, identique à celui de l'épéleveur)</small></p> <p style="text-align: center;"> <input type="checkbox"/> ABC G.H. Pellegrin <input type="checkbox"/> ABC G.H. Saint André <input type="checkbox"/> ABC G.H. Haut Lévêque </p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Annexe 3

FICHE DE NON OPPOSITION

Titre de la recherche : PR-BB

Identification de biomarqueurs permettant le dépistage des pathologies de la grossesse d'origine placentaire

NOM :

Le Dr _____ m'a proposé de participer à une recherche organisée par la Maternité du CHU d Bordeaux sur l'étude « Identification de biomarqueurs permettant le dépistage des pathologies de la grossesse d'origine placentaire » (hypertension de la grossesse et retard de croissance intra-utérin) . Le médecin m'a précisé que je suis libre d'accepter ou de refuser de participer à cette étude et que cela ne changerait en rien la poursuite de ma prise en charge médicale.

J'ai reçu et bien compris les informations suivantes :

- Le but de cette recherche est de faire progresser les connaissances sur les fonctions du placenta au cours de la grossesse.
- Ma participation à cette étude consiste à accepter que des tubes de sang supplémentaires soient prélevés lors de bilans biologiques systématiques, et qu'un prélèvement de sang de cordon soit réalisé à la naissance par le personnel médical
- Ces prélèvements ne présentent aucune contre-indication et ne peuvent entraîner aucune conséquence pour moi et/ou mon bébé. J'accepte de participer à cette recherche dans les conditions précisées ci-dessus.

Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de la recherche de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi. Si je désire, je suis libre à tout moment d'arrêter cette participation et de demander la destruction des échantillons de sang prélevé. J'en informerai Cécile Bardy, l'interne réalisant ce projet (cecilebardy@orange.fr).

Les données concernant ma grossesse resteront strictement confidentielles. Toute autre recherche menée dans un autre but que celui de la présente recherche ne sera entreprise sans que mon consentement ne soit à nouveau sollicité.

Ce formulaire de consentement est signé en trois exemplaires : un pour la patiente, un pour le dossier médical et un pour l'étude PR-BB.

Fait à Bordeaux, le _____

Signature du médecin

Signature de la patiente

Annexe 4

COMITÉ DE PROTECTION DES PERSONNES SUD-OUEST ET OUTRE MER III

Président : Professeur Emmanuel CUNY

Madame Cécile BARDY
Service de gynécologie-obstétrique et
reproduction
Hôpital Pellegrin
Place Amélie Raba Léon
33076 Bordeaux cedex

Bordeaux, le 14 mai 2014.

Ref. CPP : DC 2014/41
Vos réf. : demande d'avis consultatif.

En date du 30 AVRIL 2014, conformément aux dispositions du Code de la Santé Publique, le CPP Sud-Ouest et Outre Mer III a examiné **la demande de conseil quant au cadre réglementaire** d'un projet de recherche intitulé :

"IDENTIFICATION DE BIOMARQUEURS PERMETTANT LE DEPISTAGE DES PATHOLOGIES DE LA GROSSESSE D'ORIGINE PLACENTAIRE."

Le projet est une étude prospective monocentrique d'identification de biomarqueurs sériques dans le cadre du dépistage des grossesses d'origine placentaire. Le projet est basé sur un recueil de données sans interférence avec la prise en charge habituelle des patientes à risque.

L'étude est hors du champ des dispositions régissant la recherche biomédicale et les soins courants.

Pour le Comité et le Président
Le Secrétaire général



Dr Roland-Igor GALPERINE

RÉSUMÉ

ANALYSE COMPARATIVE DE BIOMARQUEURS SÉRIQUES DANS LE RETARD DE CROISSANCE INTRA-UTERIN VASCULAIRE ASSOCIÉ OU NON À UN TABLEAU DE PRÉ-ÉCLAMPSIE

Cohorte prospective portant sur 52 patientes à la Maternité du Centre Aliénor d'Aquitaine - CHU de Bordeaux

Introduction : La physiopathologie des retards de croissance intra-utérin (RCIU) vasculaires reste incomplètement comprise à ce jour. L'objectif de ce travail est de comparer les dosages plasmatiques de biomarqueurs d'intérêts entre des patientes présentant un RCIU vasculaire associé ou non à une pré-éclampsie (PE) et des patientes avec des grossesses normales.

Matériel et Méthode : Cohorte prospective monocentrique portant sur 52 patientes (21 contrôles (C), et 31 « RCIU » : 16 RCIU vasculaires isolés (vRCIU) et 15 RCIU vasculaires associés à une PE (vRCIU+PE)). Le dosage sérique de 6 biomarqueurs (PAPP-A, ADAM 12, ADAM10, PlGF, sFlt-1, sEng) a été analysé lors de l'hospitalisation puis lors de l'accouchement des patientes incluses ainsi que sur sang de cordon après accord du Comité de Protection des Personnes du Sud Ouest et Outre Mer III (réf : DC 2014/41).

Résultats : A l'hospitalisation, le taux du PlGF ($p=0,001$) était significativement plus faible dans les groupes RCIU versus C, à l'inverse, les taux de sFlt-1 ($p<0,05$), ADAM10 ($p<0,05$), sEng ($p=0,001$) et le ratio sFlt-1/PlGF ($p=0,001$) étaient significativement plus élevés dans les groupes RCIU versus C. Ces variations étaient plus marquées dans le groupe vRCIU+PE versus vRCIU pour PlGF ($p=0,005$), sFlt-1 ($p=0,007$), sEng ($p=0,01$) et le ratio sFlt-1/PlGF ($p=0,001$). A l'accouchement, les taux du PlGF ($p<0,01$) et de l'ADAM12 ($p=0,01$) étaient significativement plus faibles dans les 2 groupes RCIU versus C, à l'inverse, les taux de ADAM10 ($p<0,03$), sEng ($p<0,05$) et le ratio sFlt-1/PlGF ($p=0,01$), étaient significativement plus élevés dans les 2 groupes RCIU versus C ; le taux de sFlt-1 était plus élevé seulement dans le groupe vRCIU+PE versus C ($p=0,001$) et versus vRCIU ($p=0,03$). Sur sang de cordon le taux de PlGF ($p=0,03$) était significativement plus faible dans les 2 groupes RCIU versus C.

Conclusion PlGF, sFlt-1, le ratio sFlt-1/PlGF, sEng et ADAM10 sont de bons candidats pour devenir des biomarqueurs sériques dans le dépistage du RCIU vasculaire associé ou non à une PE. L'ADAM 12 pourrait être une piste comme biomarqueur tardif de sévérité du tableau clinique.

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

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

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

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

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

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

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

ANALYSE COMPARATIVE DE BIOMARQUEURS SÉRIQUES DANS LE RETARD DE CROISSANCE INTRA-UTÉRIN VASCULAIRE ASSOCIÉ OU NON À UN TABLEAU DE PRÉ-ÉCLAMPSIE

Cohorte prospective portant sur 52 patientes à la Maternité du Centre Aliénor d'Aquitaine - CHU de Bordeaux

Introduction : La physiopathologie des retards de croissance intra-utérin (RCIU) vasculaires reste incomplètement comprise à ce jour. L'objectif de ce travail est de comparer les dosages plasmatiques de biomarqueurs d'intérêts entre des patientes présentant un RCIU vasculaire associé ou non à une pré-éclampsie (PE) et des patientes avec des grossesses normales.

Matériel et Méthode : Cohorte prospective monocentrique portant sur 52 patientes (21 contrôles (C), et 31 « RCIU » : 16 RCIU vasculaires isolés (vRCIU) et 15 RCIU vasculaires associés à une PE (vRCIU+PE)). Le dosage sérique de 6 biomarqueurs (PAPP-A, ADAM 12, ADAM10, PlGF, sFlt-1, sEng) a été analysé lors de l'hospitalisation puis lors de l'accouchement des patientes incluses ainsi que sur sang de cordon après accord du Comité de Protection des Personnes du Sud Ouest et Outre Mer III (réf : DC 2014/41).

Résultats : A l'hospitalisation, le taux du PlGF ($p=0,001$) était significativement plus faible dans les groupes RCIU versus C, à l'inverse, les taux de sFlt-1 ($p<0,05$), ADAM10 ($p<0,05$), sEng ($p=0,001$) et le ratio sFlt-1/PlGF ($p=0,001$) étaient significativement plus élevés dans les groupes RCIU versus C. Ces variations étaient plus marquées dans le groupe vRCIU+PE versus vRCIU pour PlGF ($p=0,005$), sFlt-1 ($p=0,007$), sEng ($p=0,01$) et le ratio sFlt-1/PlGF ($p=0,001$). A l'accouchement, les taux du PlGF ($p<0,01$) et de l'ADAM12 ($p=0,01$) étaient significativement plus faibles dans les 2 groupes RCIU versus C, à l'inverse, les taux de ADAM10 ($p<0,03$), sEng ($p<0,05$) et le ratio sFlt-1/PlGF ($p=0,01$), étaient significativement plus élevés dans les 2 groupes RCIU versus C ; le taux de sFlt-1 était plus élevé seulement dans le groupe vRCIU+PE versus C ($p=0,001$) et versus vRCIU ($p=0,03$). Sur sang de cordon le taux de PlGF ($p=0,03$) était significativement plus faible dans les 2 groupes RCIU versus C.

Conclusion PlGF, sFlt-1, le ratio sFlt-1/PlGF, sEng et ADAM10 sont de bons candidats pour devenir des biomarqueurs sériques dans le dépistage du RCIU vasculaire associé ou non à une PE. L'ADAM 12 pourrait être une piste comme biomarqueur tardif de sévérité du tableau clinique.

COMPARATIVE ANALYSIS OF SERUM BIOMARKERS IN VASCULAR INTRAUTERINE GROWTH RESTRICTION ASSOCIATED OR NOT TO PREECLAMPSIA

Prospective cohort involving 52 patients at the Maternity Center Aliénor d'Aquitaine - Bordeaux University Hospital

Introduction: The pathophysiology of vascular intrauterine growth restriction (IUGR) remains incompletely understood. The aim of this work is to compare the plasma levels of biomarkers of interest between patients with vascular IUGR associated or not to preeclampsia (PE) and patients with normal pregnancy.

Material and method: Prospective cohort of 52 patients (21 control patients (C), and 31 « IUGR »: 16 isolated vascular IUGR (vIUGR) and 15 vascular IUGR associated with PE (vIUGR + PE). The serum level of 6 biomarkers (PAPP-A, ADAM 12, ADAM10, PlGF, sFlt-1, sEng) was analyzed during the hospitalization, then at delivery, and lastly in cord blood after agreement of the South West and Overseas III Committee for the protection of persons (réf: DC 2014/41).

Results: During hospitalization, PlGF was significantly lower in both IUGR groups than in the C group ($p<0,05$). On the contrary, the levels of sFlt-1 ($p<0,05$), ADAM10 ($p<0,05$), sEng ($p=0,001$) and sFlt-1/PlGF ratio ($p=0,001$) were significantly higher in both IUGR groups versus C. These variations were more marked in the vIUGR+PE group versus vIUGR for PlGF ($p=0,005$), sFlt-1 ($p=0,007$), sEng ($p=0,01$) and sFlt-1/PlGF ($p=0,001$). At delivery, PlGF ($p<0,01$) and ADAM12 ($p=0,01$) levels were significantly lower in both IUGR groups than in C. Conversely, ADAM10 ($p<0,03$), sEng ($p<0,05$) and sFlt-1/PlGF ($p=0,01$) levels, were higher in both IUGR groups versus C ; sFlt-1's level ($p=0,001$) was higher only in the vIUGR+PE group versus C ($p=0,001$) and versus vRCIU ($p=0,03$). In cord blood, PlGF ($p=0,03$) was significantly lower in both IUGR groups versus C.

Conclusion: PlGF, sFlt-1, sFlt-1/PlGF ratio, ADAM10 and sEng are good candidates to become screening serum biomarkers for vascular IUGR associated or not to PE. ADAM12 could be a lead as late biomarker of the severity of the clinical presentation.

DISCIPLINE : Médecine, Gynécologie-Obstétrique

MOTS CLES : retard de croissance intra-utérin vasculaire, pré-éclampsie, PAPP-A, PlGF, sFlt-1, ADAM10, ADAM12, sEng

KEYS WORDS : vascular intrauterine growth restriction, preeclampsia, PAPP-A, PlGF, sFlt-1, ADAM10, ADAM12, sEng

Université de Bordeaux, Collège Sciences de la Santé 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex