



HAL
open science

Physiopathologie de la pré-éclampsie : état des lieux des connaissances actuelles : étude bibliographique

Maryne Talon

► To cite this version:

Maryne Talon. Physiopathologie de la pré-éclampsie : état des lieux des connaissances actuelles : étude bibliographique. Gynécologie et obstétrique. 2016. dumas-01464945

HAL Id: dumas-01464945

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01464945v1>

Submitted on 10 Feb 2017

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.

UNIVERSITE CATHOLIQUE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE ET MAIEUTIQUE
FILIERE MAIEUTIQUE

**PHYSIOPATHOLOGIE DE LA PRE-ECLAMPSIE :
ETAT DES LIEUX DES CONNAISSANCES
ACTUELLES**

Etude bibliographique

Mémoire pour l'Obtention du Diplôme d'Etat de Sage-Femme

Présenté et soutenu par

Maryne TALON

Née le 15 janvier 1992

Sous la direction du Docteur Valérie Denoit

Année universitaire 2015-2016

UNIVERSITE CATHOLIQUE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE ET MAIEUTIQUE
FILIERE MAIEUTIQUE

**PHYSIOPATHOLOGIE DE LA PRE-ECLAMPSIE :
ETAT DES LIEUX DES CONNAISSANCES
ACTUELLES**

Etude bibliographique

Mémoire pour l'Obtention du Diplôme d'Etat de Sage-Femme

Présenté et soutenu par

Maryne TALON

Née le 15 janvier 1992

Sous la direction du Docteur Valérie Denoit

Année universitaire 2015-2016

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier le Docteur Valérie Denoit, pour avoir accepté de diriger ce travail.

Je remercie également Madame Christiane Roux qui a joué le rôle de sage-femme enseignante référente sur ce projet. Au-deça, merci pour votre disponibilité au cours de ces quatre dernières années, toujours un sourire, toujours un mot de sympathie à nous accorder.

Je ne remercierai jamais assez les sage-femmes enseignantes Elodie Hubert, Anne-Sophie Pihen, Isabelle Vaast, et particulièrement Sylvie Henrard et Brigitte Emmery, pour leurs soutiens, leurs encadrements, leurs patiences, leurs écoutes et leurs précieux conseils tout au long de mes études de sage-femme. Merci pour tout.

Merci à Florent, sans qui je n'aurais jamais découvert ce métier formidable.

Merci à mes camarades de promotion et futurs collègues, particulièrement Alice, Garance, Anaïs, Sarah, Solène et Pierre.

Merci à mes piliers de vie lilloise, à mes piliers de comptoir : aux deux Margaux, Lou, Charlotte, Maxime, César, Bastien, Simon, Arkane et tous les autres. Si la première année de médecine apporte son lot de difficultés, elle nous apporte également une famille. Merci pour votre présence et votre soutien.

Merci à Pierre, pour tout et plus encore.

Et enfin, je ne remercierai jamais assez ma famille. Je remercie mes parents pour m'avoir soutenu de toutes les manières possibles tout au long de ces années. Merci d'avoir toujours cru en moi, merci d'avoir fait ce que je suis aujourd'hui. Merci Papa pour m'avoir transmis ta passion de la médecine. Merci Maman pour m'avoir inculqué la curiosité intellectuelle. J'embrasse également mes frères et sœurs, mon filleul, ma nièce et mon neveu.

A Alexandre, Juliette et Hugo

SOMMAIRE

GLOSSAIRE

| | |
|--|----|
| 1. Introduction | 4 |
| 2. Matériel et méthode | 6 |
| 2.1 Le type d'étude | |
| 2.2 Mots-clés utilisés | |
| 2.3 Critères de sélection des études | |
| 2.4 Moteurs de recherche | |
| 2.5 Méthodes d'analyse | |
| 3. Résultats et Analyse | 8 |
| 3.1 Première étape : la placentation | 8 |
| 3.1.1 Tolérance immunologique et PE..... | 8 |
| 3.1.2 EG-VEGF = Endocrine Gland-derived Vascular Endothelial Growth Factor | 10 |
| 3.1.3 Hypoxie – Pression en Oxygène..... | 12 |
| 3.1.4 Perturbations Homéostatiques..... | 12 |
| 3.1.5 Placental Protein 13..... | 13 |
| 3.1.6 Pregnancy-Associated Plasma Protein A..... | 14 |
| 3.1.7 Placental Growth Factor..... | 14 |
| 3.1.8 IGF-1 et IGFBP-1..... | 14 |
| 3.2 Seconde étape : le syndrome maternel | 15 |
| 3.2.1 Dysfonction endothéliale | 15 |
| 3.2.1.1 Le stress oxydatif..... | 15 |
| 3.2.1.2 Soluble Endogline | 17 |
| 3.2.1.3 sVEGFR – sFlt-1..... | 17 |
| 3.2.1.4 Les Agrégats Syncytiaux..... | 19 |
| 3.2.1.5 Dysfonction endothéliale et épigénétique..... | 20 |
| 3.2.2 La réaction inflammatoire..... | 22 |
| 3.2.2.1 Les monocytes et les Macrophages..... | 22 |
| 3.2.2.2 Les Polynucléaires Neutrophiles..... | 24 |
| 3.2.2.3 Inflammation, stress oxydatif et endothélium vasculaire | 25 |
| 3.2.3 Pré-éclampsie et génétique..... | 25 |
| 3.2.3.1 Déficit en Indoleamine 2,3-Dioxygénase..... | 25 |
| 3.2.3.2 Gène STOX1..... | 26 |
| 3.3 Dépistage de la Pré-éclampsie | 27 |
| 3.3.1 Dépistages entre 11 et 13 SA et 6 jours | 27 |
| 3.3.2 Dépistages entre 22 et 24 SA et 6 jours | 32 |
| 3.3.3 Dépistage entre 30 et 33 SA..... | 32 |
| 4. Discussion | 34 |
| 5. Conclusion | 37 |

Bibliographie

Annexes

GLOSSAIRE

AGI : Acide Gras libres

CEV : Cytotrophoblaste Extra-Villeux

CIVD : Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CT : Cytotrophoblaste

EG-VEGF : Endocrine Gland-derived Vascular Endothelial Growth Factor

HCG : Hormone Chorionique Gonadotrope

HELLP Syndrome : Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count Syndrom

HIF : Hypoxia Inducible Factor

HLA : Human Leukocyte Antigen

HRP : Hématome Rétro-Placentaire

HTA : Hypertension artérielle

ICAM : InterCellular Adhesion Molecule

IDO : Indoleamine 2,3-Dioxygénase

IFN- γ : Interféron gamma

IGF-1 : Insulin-like Growth Factor-1

IGFBP-1 : Insulin-like Growth Factor-Binding Protein-1

IL : Interleukine

IP3 : Inositol Triphosphate 3

IR : Index de Résistance

LED : Lupus Erythémateux Disséminé

MCP-1 : Monocyte Chemoattractant Protein 1

M-CSF : Macrophage Colony-Stimulating Factor

MFIU : Mort Fœtale In Utero

MMP : matrix metallopeptidase

NK : cellule Natural Killer

NO : Monoxyde d'Azote

NOS : Oxyde Nitrique Synthase

OAP : Œdème Aigu du Poumon

PAD : Pression Artérielle Diastolique

PAPP-A : Pregnancy-Associated Plasma Protein-A

PAS : Pression Artérielle Systolique

PAR : Protease-Activated-Receptors

PE : Pré-éclampsie

PGI2 : Prostacycline I2

PK1 : Prokinéticine 1
PKR : Prokinéticine Receptor
PLA2 : Phospholipase A2
PIGF : Placental Growth Factor
PNN : Polynucléaire Neutrophile
PP13 : Placental Protein 13
PVP : Pathologie Vasculaire Placentaire
SA : Semaines d'Aménorrhée
SAPL : Syndrome des anticorps Anti-Phospholipides
SCTT : Syncytiotrophoblaste
sEng : Soluble Endoglin
sFlt-1 : soluble fms-like tyrosine kinase -1
SRAA : Système Rénine Angiotensine Aldostérone
sVEGFR-1 : soluble Vasculaire Endothelial Growth Factor Receptor 1
RCIU : Restriction de Croissance Intra-Utérine
ROS : Reactive oxygen species – Espèces réactives à l'oxygène
TGF- β : Transforming Growth Factor – β
Thbd-PC : Thrombomoduline – Protéine C
TLR : Récepteurs Toll-Like
TNF- α : Tumor Necrosis Factor – α
Treg : Lymphocytes T régulateurs
TXA2 : Thromboxane A2
VCAM : Vascular Cell Adhesion Molecule
VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFR : Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
VWF : Von Willebrand Factor
ZFP : Protéines à doigts de zinc

1. INTRODUCTION

La pré-éclampsie (PE) est une pathologie placentaire vasculaire exclusivement humaine, touchant environ 5% des femmes enceintes dans le monde, soit environ 40 000 femmes par an en France. [1] Elle représente la 4^{ème} cause de morbidité et de mortalité périnatale, après les hémorragies de la délivrance, les embolies amniotiques et les thromboembolies. Elle est une des causes les plus importantes de prématurité induite et de restriction de croissance intra-utérine (RCIU) chez le fœtus. [2]

Le diagnostic clinique est posé devant une hypertension artérielle (HTA) gravidique associée à une protéinurie significative. L'HTA elle-même est définie par une pression artérielle systolique (PAS) supérieure ou égale à 140 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique (PAD) supérieure ou égale à 90mmHg, prise deux fois à 6 heures d'intervalle au repos, survenant après 20 semaines d'aménorrhées (SA) et disparaissant avant la fin de la 6^{ème} semaine du post-partum, chez une femme normo-tendue. Chez les femmes hypertendues chroniques, on parle de pré-éclampsie **surimposée**. La protéinurie est définie quant à elle par la présence de plus de 0,3g de protéines dans les urines obtenues sur 24h. Les complications maternelles peuvent être gravissimes et multi-systémiques : cytolyse hépatique, thrombopénie et hémolyse définissant le HELLP Syndrome ; œdème aigu du poumon, éclampsie (crise convulsive tonico-clonique), insuffisance rénale aiguë, hématome rétro-placentaire (HRP), coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD). Les complications fœtales sont quant à elles celles liées à la prématurité induite par une naissance prématurée, la restriction de croissance, l'acidose fœtale, la mort foetale in utero (MFIU)...

Il est bien reconnu aujourd'hui que le placenta est à l'origine de la pré-éclampsie. Son implication a été démontrée par le développement de PE exclusivement en cas de grossesse, par la régression des symptômes suite à la délivrance mais aussi par sa survenue possible lors de grossesse molaire ou dans des cas de grossesses extra-utérines où le placenta n'avait pas été évacué complètement. [3]

La placentation permet la mise en place d'un organe transitoire essentiel entre la mère et le *conceptus*. Il assure en effet la croissance et l'oxygénation fœtale, un rôle endocrinien et sécrétoire indispensable au bon déroulement de la grossesse, la tolérance immunologique permettant à l'organisme maternel d'accepter en son sein le fœtus dont la moitié du patrimoine génétique est d'origine paternelle. Il joue enfin, le rôle de barrière protectrice notamment vis-à-vis d'agents infectieux, toxiques et médicamenteux. On comprend alors aisément que la placentation est une étape essentielle et critique, dont les dysfonctionnements peuvent conduire à des retentissements sur l'organisme fœtal, et maternel.

Les problématiques inhérentes à la PE sont d'une part, l'expression clinique tardive de cette pathologie (à partir du 3^{ème} trimestre, voire du 2^{ème} trimestre) bien que son établissement

soit précoce ; d'autre part les répercussions sur l'organisme maternel et foetal dont notamment la prématurité chez ce dernier puisque la PE n'est traitée que par l'ablation du placenta (et donc l'arrêt de la grossesse). La compréhension de son instauration est donc fondamentale pour mieux dépister et prévenir ces grossesses à haut risque.

En 2011, l'Organisation Mondiale de la Santé souligne l'insuffisance des connaissances sur la physiopathologie de la PE et exige qu'elle devienne un sujet de recherche fondamentale. [4]. Cela nous a amené à nous poser la (les) question(s) suivante(s) :

- Quelles sont les connaissances actuelles concernant la pathogénie de la PE ?
- Quels sont les apports de la recherche fondamentale concernant les nouveaux moyens de dépistage ?

Afin de répondre à notre première interrogation, nous avons réalisé une revue de la littérature scientifique concernant les connaissances actuelles de la physiopathologie de la pré-éclampsie afin de mieux comprendre cette pathologie complexe et multifactorielle, constituant notre premier objectif.

Parallèlement, la part grandissante des recherches menant à comprendre les facteurs de sa pathogenèse et les publications visant à amener de nouveaux moyens diagnostiques et de dépistage sont indéniables. Elle nous incite à nous intéresser particulièrement à cette facette de la maladie, afin de mieux comprendre la prise en charge des grossesses à risque. Ceci sera notre second objectif.

2. MATERIEL ET METHODES

2.1 Le type d'étude

Notre travail est une étude bibliographique reposant sur des publications officielles de résultats de travaux de recherche concernant la physiopathologie et les moyens de dépistage de la pré-éclampsie : articles scientifiques ; thèses et mémoires ; textes officiels.

2.2 Mots-clés utilisés

Les mots clés-utilisés étaient :

- Pré-éclampsie / *pre-eclampsia*
- Physiopathologie de la pré-éclampsie / *physiopathology of pre-eclampsia*
- sFlt-1 / *sFlt-1* et sVEGFR-1 / *sVEGFR-1*
- PIGF / *PIGF*
- Endogline soluble / *soluble Endoglin*
- Doppler des artères utérines / *uterine artery doppler ultrasound*
- Dépistage de la pré-éclampsie / *Screening of pre-eclampsia*

2.3 Critères de sélection des études

Nous nous sommes intéressées principalement à la littérature française, anglo-saxonne, et américaine, et avons complété ces références par des articles issus de la communauté scientifique européenne, sud-coréenne et japonaise, de 2001 à 2015 pour la partie résultats. Les propos et données des auteurs appuyés de leurs propres références dont certaines étaient antérieures à 2001, ont été vérifiés, lorsqu'il était possible d'y accéder.

Dans un premier temps, nous avons effectué que des recherches traitant de la physiopathologie de la PE, seule. Devant la complexité des divers thèmes et voies d'études la concernant, nous avons du élargir notre champs de recherche pour mieux comprendre nos lectures : comprendre la physiologie avant d'assimiler la pathologie.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Nombre de sujets suffisants pour que l'étude soit significative
- Etudes réalisées entre 2001 et 2015
- Etudes prospectives, *in vivo*, *ex vivo*, et *in vitro* chez les humains et les souris
- Articles fondés sur la même définition de la pré-éclampsie (cf. Introduction)
- Etudes concernant la physiopathologie de la pré-éclampsie et la recherche de moyens diagnostics
- Etudes concernant les mécanismes de la placentation

Les critères d'exclusion étaient quant à eux :

- Etudes incluant d'autres pathologies que la pré-éclampsie

Devant le nombre de publications important (entre 1 000 et 5 000 selon le moteur de recherche) et l'incapacité temporelle de tous les analyser, nous avons dans un premier temps effectué un tri selon le titre, l'année de publication, et le nombre de fois cité par d'autres membres de la communauté scientifique (ce nombre représentant la pertinence et la qualité de l'article) et selon nos critères d'inclusion et d'exclusion. Nous avons par la suite choisi de lire le résumé, l'introduction et la discussion de chaque article avant de les sélectionner pour les inclure dans notre étude.

2.4 Moteurs de recherches

Les moteurs de recherche étaient les suivants :

- Google scholar
- BNR (de plusieurs faculté de médecine)
- The Lancet
- Circulation
- The Fetal Medicine Foundation
- Inserm
- OMS
- HAS
- Elsevier Masson
- MedScape
- SFAR
- CNGOF
- EM Consulte
- Science Direct
- PubMed
- The Journal of Reproductive Biology and Endocrinology
- Prenatal Diagnosis
- Fetal Diagnosis and Therapy
- International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology
- The Journal Of Obstetrics and Gynaecology

2.5 Méthodes d'analyse

Nous avons choisi de réaliser une revue de la littérature scientifique.

3. RESULTATS ET ANALYSE

Nous avons recensé 133 Articles, 5 thèses et 2 mémoires.

Concernant la physiopathologie de la pré-éclampsie, de nombreuses hypothèses ont été développées. C'est une pathologie dont la mise en place peut être divisée par deux stades distincts mais fortement intriqués. Une anomalie de l'invasion trophoblastique des artères utérines spiralées donnant une hypoxie placentaire et une altération de la fonction de l'endothélium vasculaire semblent être les deux phénomènes clés de la pathogénie de la pré-éclampsie, les manifestations cliniques ou biologiques pouvant être expliqués par ces deux faits.

Dans un premier temps, nous présenterons divers mécanismes mis en jeux lors de la placentation et dont les perturbations peuvent jouer un rôle, responsables d'une ischémie placentaire. Puis, nous traiterons dans un second temps, comment cette ischémie peut être à l'origine de la dysfonction endothéliale maternelle rencontrée pendant la phase pré-clinique et clinique de la PE. Enfin, nous exposerons les différents moyens diagnostics proposés par les auteurs qui ont découlés de leur travaux sur la recherche fondamentale de la pré-éclampsie.

3.1 Première étape : La placentation

3.1.1 Tolérance immunologique et PE

Une accumulation d'évidence épidémiologique pointe de manière convaincante la susceptibilité immunologique de la PE, impliquant de manière forte un rôle fœtal médié par le père. En effet, la survenue d'une PE augmente lorsqu'il s'agit d'une première grossesse pour un couple, avec un temps d'exposition court entre le liquide séminal paternel et les muqueuses maternelles, mais aussi lorsqu'il s'agit d'une grossesse avec don de gamètes [5].

Le fœtus et le placenta constituent pour la mère une greffe semi-allogénique. Pour que le fœtus ne soit pas rejeté, la mère doit développer une tolérance immunologique, initiée au niveau placentaire puisque seules les cellules trophoblastiques sont au contact du système immunitaire maternel. Cette tolérance s'appuie sur deux mécanismes : la faible immunogénicité du placenta et l'adaptation transitoire du système immunitaire maternel.

La faible immunogénicité du placenta est établie grâce à l'expression d'une faible diversité de molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) par les cellules trophoblastiques, permettant une reconnaissance espèce-spécifique mais limiterait la reconnaissance individu-spécifique. De plus, les cellules trophoblastiques n'expriment pas de

molécules HLA de classe II, ni les molécules très polymorphiques de classe I, HLA-A et HLA-B (qui seraient susceptibles d'être reconnues comme allo-antigènes par les lymphocytes T CD8 maternels). Elles expriment uniquement des molécules de classe I classiques HLA-C et non classiques HLA-G et HLA-E. [6]

HLA-C est exprimé par les cellules du cytotrophoblaste extravilloux mais à un faible niveau, de stabilité réduite, compromettant donc sa reconnaissance par les lymphocytes T. De plus, les molécules HLA-C étant des ligands de plusieurs récepteurs inhibiteurs des cellules uNK (cellules Natural Killer utérines), leur présence les empêcheraient de devenir cytotoxiques. [7]

HLA-G pourrait avoir plusieurs rôles fonctionnels dans la tolérance, existant sous deux isoformes différentes : membranaire et soluble. HLA-G intervient dans le maintien d'un statut d'immunosuppression locale mais également dans l'immuno-modulation du système immunitaire maternel par la sécrétion de certaines formes solubles dans la circulation maternelle. C'est le ligand de récepteurs inhibiteurs présents sur les lymphocytes T CD4+ et CD8+ (réponse immunitaire adaptative), ainsi que sur les cellules myéloïdes et uNK (réponse immunitaire innée). L'interaction du HLA-G trophoblastique avec certains de ces récepteurs intervient sans doute dans l'absence de lyse par ces cellules effectrices. Par exemple, il a été montré que la présence de HLA-G permet au trophoblaste de ne pas être identifié par les lymphocytes cytotoxiques CD8+. L'interaction entre HLA-G1 soluble avec la molécule CD8 induit l'apoptose des lymphocytes T cytotoxiques, contribuant à l'élimination des cellules T CD8+ et à leur faible présence au niveau de l'interface foeto-maternelle.[8-10]

Concernant la **tolérance immunologique**, E. W. Triche et al. ont publié en 2014 une étude sur le partage materno-fœtal du système HLA et le risque de PE partant de l'hypothèse que le partage des antigènes HLA materno-fœtaux détériore la reconnaissance maternelle de l'allo-greffe fœtale, compromettant la tolérance immunologique maternelle et l'implantation du placenta. Ils ont évalué le partage de groupe d'allèles de 5 gènes : HLA-A, HLA-B, HLA-C, DR et DQ. Leurs résultats montrent que l'appariement HLA materno-fœtal est associé à un risque de PE, ce risque variant en fonction du temps d'exposition vaginal du liquide séminal paternel. On retrouvait en particulier, une augmentation du risque de PE lorsqu'il y avait un partage complet du HLA-A avec augmentation du nombre de gènes de la Classe I partagés. Le partage généralisé entre les 5 gènes était aussi également associé à une augmentation du risque de PE. Il apparaît donc (contrairement aux transplantations par exemple) que l'histo-incompatibilité soit plus nécessaire que l'histo-compatibilité à une placentation adéquate et une grossesse réussie. [11]

Basé sur des expériences chez les souris, il est possible que les cellules présentant l'antigène migrent dans les ganglions lymphatiques utérins où ils induisent une différenciation des lymphocytes T régulateurs (Treg), les antigènes de classe I-a HLA et TGF- β étant présents en large quantité dans le liquide séminal [12,13]. La question de savoir pourquoi la PE augmente avec l'histo-compatibilité fœtale plutôt que l'histo-incompatibilité dans le cadre d'une exposition d'antigène courte, demeure. Sans doute que les fœtus histo-compatibles, avec un manque relatif de différences HLA, requiert un seuil d'exposition vaginale aux antigènes pour

déclencher une population de lymphocytes Treg protectrice, suffisante. Le rôle de ces Treg spécifiques des antigènes dérivés du « *conceptus* » n'est pas clairement élucidé. Ils éviteraient la prolifération de cellules T conventionnelles spécifiques des antigènes dérivés du *conceptus* et responsables d'une inflammation systémique secondaire [11].

Les **cellules utérines Natural Killer** (uNK) (CD59^{bright}, CD16⁻) représentent 70% des cellules immunitaires présentes dans la décidue maternelle du début à la mi-gestation. Elles expriment un complément du Killer Immunoglobuline-like receptors (KIR) à leur surface, incluant des récepteurs activateurs et inhibiteurs. Elles se différencient des cellules NK circulantes sur le plan fonctionnel avec une capacité de lyse plus faible. Cette absence de cytotoxicité semble être liée à l'action de molécules du CMH de classe I du soi sur leurs récepteurs inhibiteurs, comme nous l'avons cité plus haut. De plus, les uNK expriment des facteurs angiogéniques (VEGF, PlGF), de l'IFN- γ et des MMPs. Ainsi elles favoriseraient l'invasion des trophoblastes, le remodelage des artères spiralées et l'angiogenèse.[14-15]

Les lymphocytes T CD8 représentent quant à eux environ 10% des cellules immunitaires présentes dans la décidue maternelle. Deux mécanismes semblent s'associer pour permettre une absence de cytotoxicité de leur part au niveau de la décidue : une inhibition et/ou une apoptose induite et une absence de recrutement. Selon Solier et al., l'interaction des lymphocytes T CD8 avec la molécule HLA-G1 soluble induirait leur apoptose, tandis que leur interaction avec les molécules CMH de classe I HLA-C inhiberait leur cytotoxicité, comme expliqué haut [10].

En conclusion, on comprend qu'il y a tout un ensemble de mécanismes mis en jeu pour permettre une tolérance immunologique locale de l'unité foeto-placentaire. Ces mécanismes sont interconnectés, rendant l'identification de leur rôle individuel difficile. Ces interactions entre le trophoblaste et le système immunitaire maternel semblent également nécessaires pour la sécrétion de cytokines et de facteurs immuno-modulateurs par les cellules immunitaires intra-déciduales afin de contrôler l'invasion de l'endomètre maternel par le trophoblaste, et par conséquent une placentation adéquate [16-18].

3.1.2 EG-VEGF = Endocrine Gland-derived Vascular Endothelial Growth Factor

De manière intéressante, P. Hoffmann a mené des recherches sur l'EG-VEGF (Endocrine Gland-derived Vascular Endothelial Growth Factor) et ses fonctions biologiques sur le développement placentaire en 2006. L'EG-VEGF, aussi appelé Prokinéticine 1 (PK1) est un facteur angiogène spécifique de l'endothélium des glandes endocrines, exprimé de façon significative dans le placenta. Il a une activité biologique similaire à celle du VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) sur les cellules endothéliales, à savoir la prolifération et la migration cellulaires [19].

Sa première étude concerne l'expression et la régulation d'EG-VEGF et de ses récepteurs PKR1 et PKR2, induites par la pression en oxygène dans le placenta humain en début de gestation. Les résultats ont montré qu'EG-VEGF était principalement localisé dans la couche syncytiotrophoblastique (les syncytiotrophoblastes étant les unités endocrines du placenta) avec un pic de concentration entre 8 et 10 SA, correspondant au stade hypoxique de la placentation précédant la connexion vasculaire materno-fœtale, suivie d'un effondrement de sa concentration. P. Hoffmann a observé une régulation positive de l'hypoxie sur EG-VEGF et son récepteur PKR1. Une persistance d'EG-VEGF au-delà de la période physiologique hypoxique de développement placentaire pourrait être alors un marqueur de la persistance de l'hypoxie dans la chambre intervillieuse et être corrélée à la survenue de la toxémie gravidique. La forte expression d'EG-VEGF par les cellules du syncytiotrophoblaste suggère qu'EG-VEGF soit synthétisé par ces dernières et que son expression soit associée au degré de différenciation trophoblastique. Les expressions d'EG-VEGF et de VEGF ont été comparées : VEGF est principalement présent dans les cellules du cytotrophoblaste et celles du trophoblaste extra-villieux. Ces deux facteurs angiogéniques sont donc exprimés au sein de types cellulaires distincts mais adjacents. EG-VEGF paraît alors être un nouveau facteur de croissance semblant jouer un rôle complémentaire à ceux de VEGF. Quant à ses récepteurs PKR1 et PKR2, PKR1 était 80 fois plus abondant que PKR2 dans les cytotrophoblastes à l'exception des cytotrophoblastes extra-villieux, à l'inverse de PKR2 était essentiellement retrouvé dans ces derniers. EG-VEGF pourrait avoir une action auto et paracrine sur les cellules du trophoblaste villositaire et donc jouer un rôle important dans le développement placentaire : P. Hoffmann émet l'hypothèse que PKR1 pourrait médier les effets d'EG-VEGF sur les cellules du trophoblaste villositaire et que PKR2 pourrait être impliqué dans la régulation de l'invasion extravillositaire. Ces deux récepteurs auraient donc des rôles différents dans le développement placentaire, et autres qu'angiogènes. [20]

Dans sa troisième étude (étude par culture *in vitro*) qui est encore en cours d'élaboration, P. Hoffmann a exploré le rôle villositaire du EG-VEGF, afin de vérifier son hypothèse. Après traitement des cellules du cytotrophoblaste par EG-VEGF, il a été observé une augmentation dose-dépendante très nette de la prolifération des cytotrophoblastes: EG-VEGF a un rôle stimulant. Concernant les cytotrophoblastes extra-villieux, le traitement par EG-VEGF induit une diminution de leur prolifération et de leur migration. Sur des explants placentaires issus de grossesses de 12 SA, EG-VEGF inhibe aussi la croissance des bourgeons villositaires. A l'inverse des cellules du trophoblaste villositaire, EG-VEGF inhibe la prolifération, la migration et l'invasion du trophoblaste extra-villieux. [21]

En conclusion de ces deux études, EG-VEGF possède une action stimulante sur les cytotrophoblastes villositaires lors de la période hypoxique du développement placentaire et pourrait donc participer à la constitution des colonnes trophoblastiques, préparant « une réserve » de CT pour la phase d'invasion qui sera physiologiquement stimulée par la normoxie. Son rôle inhibiteur sur les trophoblastes extra-villieux n'est pas incompatible avec celui qu'il a sur les cytotrophoblastes villositaires. En effet, durant la première période de développement, il serait probablement délétère que l'invasion commence trop tôt puisque les modifications vasculaires induites raccourciraient la période d'hypoxie et donc induiraient un défaut quantitatif

de développement placentaire. Partant du principe que lors de la pré-éclampsie, l'hypoxie de la chambre inter-villeuse persiste, P. Hoffmann proposait EG-VEGF comme étant un marqueur précoce de la toxémie gravidique comme marqueur d'un défaut de placentation et non marqueur d'une dysfonction endothéliale comme de nombreux marqueurs proposés actuellement.

3.1.3 Hypoxie – Pression en Oxygène

Les cellules trophoblastiques sont exposées directement au sang maternel dans les espaces inter-villeux et sont donc sensibles aux variables micro-environnementales cellulaires maternelles comme la glycémie, les infections, mais également à **la pression en oxygène**. Cette dernière constitue un signal intra-cellulaire important régulant la fonction trophoblastique, en particulier la migration et la différenciation des cellules du cytotrophoblaste extra-villeux (CEV). Avant 10 SA, l'espace intervilloux est dépourvu d'hématies, induisant par conséquent une faible pression partielle en oxygène (environ 3%). Cette hypoxie physiologique semble indispensable au développement embryonnaire et placentaire. En condition hypoxique, c'est le phénotype non invasif qui s'exprime et les CEV prolifèrent.[22]

Après 10 SA, en présence d'une pression partielle en oxygène plus élevée (environ 13%), les CEV cessent de proliférer et acquièrent leur phénotype invasif. *In vitro*, des travaux montrent que le profil des molécules d'adhésion exprimées par les cellules du trophoblaste est influencé par l'oxygène. Ce dernier apparaît ainsi comme étant un facteur clé dans le mécanisme de la placentation en raison du contrôle qu'il exerce sur la transcription de certains gènes [23].

On retrouve aussi par exemple le complexe **Hypoxia Inducible Factor -1,-2,-3** (HIF), capable d'augmenter la production d'endothéline-1, un puissant vasoconstricteur et de réduire la synthèse du NO, vasodilatateur. L'hypoxie stimule également la production du VEGF mais diminue celle du PlGF, ce qui, combiné à la réduction de prostacyclines et de NO, entraîne le ralentissement de la croissance placentaire [24]. L'hypoxie placentaire induit aussi la production en excès des facteurs anti-angiogéniques sFlt-1 et sEng, qui sont ensuite sécrétés dans la circulation maternelle [25-26].

Par conséquent, la pression partielle en oxygène est fondamentale et semble jouer un rôle lors de la placentation, mais semble aussi impliquée dans la dysfonction endothéliale et donc le syndrome maternel.

3.1.4 Perturbations homéostatiques

La PE est associée à une **perturbation de la cascade de la coagulation**. La thrombopénie du HELLP Syndrome (<100 000 plaquettes), par exemple, témoigne d'une activation, d'une agrégation et d'une destruction plaquettaire. On retrouve également une augmentation des taux plasmatiques de la fibronectine, du facteur Von Willebrand et de la

thrombomoduline. Le déséquilibre du rapport PGI2/TXA2 joue aussi un rôle dans l'activation plaquettaire [27-28].

Le système Thrombomoduline – Protéine C (Thbd-PC), inhibiteurs de la coagulation, pourraient avoir un rôle favorisant la croissance du trophoblaste. L'équipe de B. Isermann a démontré que chez les souris Thbd^{-/-}, il y avait d'une part, une destruction des cellules trophoblastiques impliquant la conversion du fibrinogène en fibrine et en produits de dégradation de la fibrine. D'autre part, on retrouvait un arrêt de croissance des cellules du trophoblaste résultant de l'engagement de Protease-Activated-Receptors (PARs) [29]. Ces résultats illustrent une nouvelle fonction du système Thbd – PC, qui contrôlerait la croissance et la survie des cellules trophoblastiques dans le placenta.

L. Giraud-Sauveur a évalué l'impact de la **thrombophilie biologique** sur le risque de récurrence de pathologies vasculaires placentaires (PVP). Les PVP regroupent les pathologies obstétricales liées à une anomalie de la vascularisation du placenta, responsable d'une ischémie placentaire : la pré-éclampsie, l'hématome rétro-placentaire (HRP), une part importante des morts fœtales in utero (MFIU) et des retards de croissance intra-utérins (RCIU). Les résultats montrent qu'il n'y avait pas de différence significative entre les patientes thrombophiles et non thrombophiles concernant la survenue de pré-éclampsie sévère pour une première grossesse, mais sa fréquence augmente de façon significative au cours des grossesses suivantes, et de manière plus sévère chez les patientes thrombophiles [30]. Ceci est en accord avec une étude rétrospective analysant le risque de PE associé à la thrombophilie par l'équipe de Mello [31].

3.1.5 Placental protein 13 ou PP13

La PP13 est une galectine dimérique produite par les cellules trophoblastiques et impliquée dans la placentation normale et dans le remodelage des artères maternelles. Burger et al. ont observé dans une étude *in vitro* qu'elle se liait aux protéines de la matrice extracellulaire (MMPs) entre le placenta et l'endomètre [32]. Sammar et al. ont constaté que l'ARN messager de PP-13 était réduit dans les placentas issus de patientes pré-éclamptiques [33]. En 2006, K. H. Nicolaidis et al. montre, dans une étude prospective cas/témoins, que les niveaux plasmatiques de PP13 sont significativement plus bas chez les femmes pré-éclamptiques entre 11 et 13 SA et 6 jours. Leurs résultats étaient compatibles avec de nombreuses autres études où les PE précoces et sévères étaient associées à une régulation négative du gène codant la PP-13 et à une réactivité placentaire diminuée à cette dernière. En effectuant un dépistage combiné avec l'IR des artères utérines et un taux de faux positifs égal à 10%, 90% des PE précoces ont été dépistées [34]. En 2009, toujours sous la direction de K. H. Nicolaidis, R. Akolekar et al. apporte cependant une nuance au dépistage des PE par la PP-13 : elle serait en effet significativement plus basse dans les PE précoces et sévères mais ne serait pas perturbée

en cas de PE tardives. Enfin, son dosage n'améliorerait pas le dépistage combiné avec des facteurs maternels, l'IR des artères utérines et les taux plasmatiques maternels de la PAPP-A [35].

3.1.6 Pregnancy-associated Plasma Protein A – PAPP-A

PAPP-A est produite par les cellules déciduales et le SCTT, son rôle est actuellement mal connu, elle diminuerait l'activité fibrinolytique dans le sang maternel. Elle est surtout connue pour faire partie du dépistage combiné pour la trisomie 21. Chez les patientes qui vont développer une PE, son taux plasmatique est diminué dès le premier trimestre de grossesse, d'autant plus chez les femmes qui développent une PE sévère et précoce [36] L'étude de Ranta et al. a pu déterminer un seuil de risque de PE pour une valeur de PAPP-A inférieure à 0,4 MoM avec 2,18 fois plus de risque de développer une PE [37].

3.1.7 Placental Growth Factor (PIGF)

Le Placental Growth Factor (PIGF) est facteur de croissance placentaire pro-angiogénique dont le gène est situé sur le chromosome 14. Il est exprimé dans le cytotrophoblaste et le SCTT. R. Akolekar et al. ont montré que sa concentration était diminuée dès la 11^{ème} SA chez les femmes qui développeront une PE lors de leur grossesse. Par ailleurs, les taux sériques étaient corrélés à l'index de résistance des artères utérines et à la protéine PAPP-A. Comme pour la PAPP-A, plus la concentration était faible, plus la PE était sévère et précoce [38].

Les concentrations sériques de la PAPP-A et du PIGF sont donc le reflet du défaut de placentation retrouvé dans la PE.

3.1.8 IGF-1 et IGFBP-1

L'Insulin-like Growth Factor-I (IGF-1) est un facteur de croissance mitogène impliqué dans la prolifération et la différenciation cellulaire. Il est retrouvé dans presque tous les types cellulaires placentaires à partir de 6 SA, et régule notamment la différenciation des cellules du cytotrophoblaste en syncytiotrophoblastes et en cytotrophoblastes extra-villeux. Il stimule leur prolifération et leur migration et joue donc un rôle dans le développement placentaire lors de l'invasion trophoblastique de la décidue maternelle. S. Sifakis et al. ont mené une étude sur sa concentration et celle de son récepteur Insulin-like growth factor-binding protein-1 (IGFBP-1) au 1^{er} trimestre de grossesse entre 11 et 13 SA et 6 jours chez des femmes normo-tendues et des femmes ayant développé une PE dans les suites de la grossesse.

Concernant l'**IGF-1**, une diminution de sa concentration dans le sérum des femmes pré-éclamptiques a été observée, sans qu'il y ait une différence significative entre les PE précoces et les PE « tardives ». Il n'y avait pas non plus de corrélation significative entre sa diminution et

l'Index de Résistance (IR) des artères utérines, remettant en question l'hypothèse de son rôle dans la PE à travers le défaut de perfusion placentaire. Cependant, IGF-1 favorise la sensibilité à l'insuline. Ainsi, sa diminution pourrait amener à une augmentation de l'insulino-résistance et donc prédisposer à la PE, particulièrement à la PE « tardive » qui est plus associée à un syndrome métabolique avec une augmentation du tissu adipeux, un défaut de tolérance glucidique et une augmentation de l'insulino-résistance.

L'**IGFBP-1** est quant à lui, produit par les cellules endométriales déciduales. De la même manière, S. Sifakis et al., ont retrouvé une diminution de ce récepteur entre 11 et 13 SA et 6 jours, sans qu'il y ait une corrélation avec l'IR des artères utérines. L'insuline étant un des principaux régulateurs de la production d'IGFBP-1 (inhibiteur), sa diminution pourrait donc être la conséquence de l'hyperinsulinémie et de l'insuline-résistance retrouvées chez les patientes pré-éclamptiques. [39-40]

Ces deux recherches ont mis en évidence qu'IGF-1 et IGFBP-1 étaient tous deux diminués chez les patientes pré-éclamptiques suggérant leur implication dans la pathogénie de la PE par le biais de leurs effets métaboliques et non en rapport avec le défaut de placentation.

3.2 Deuxième étape : le syndrome maternel

Le syndrome maternel paraît être une réponse adaptative, visant à augmenter la perfusion placentaire pour palier à l'hypoxie et assurer les besoins du fœtus. L'exagération de cette réponse déclenche chez certaines femmes les signes cliniques de la PE. En regard de l'hypo-perfusion sanguine due au défaut d'invasion des artères spiralées, les cellules placentaires (ou fœtales) sécrèteraient des facteurs vasoactifs afin d'assurer un débit sanguin adéquat mais provoquant une réponse hypertensive affectant l'ensemble de l'organisme maternel. L'hypoxie et l'augmentation du stress oxydatif stimuleraient la libération de facteurs solubles, de micro et nanoparticules, et des débris syncytiotrophoblastiques dans la circulation maternelle, induisant une dysfonction endothéliale généralisée et une réaction inflammatoire excessive.

3.2.1 Dysfonction endothéliale

3.2.1.1 Le stress oxydatif

L'implication du stress oxydatif dans l'induction de la PE a été démontrée par de nombreux auteurs.

S. W. Walsh et al. ont retrouvé des taux significativement plus élevés d'**isoprostane** dans les placentas issus de patientes pré-éclamptiques, avec une concentration plus importante (8 fois) du côté du versant maternel. Les isoprostanés sont des produits

prostaglandine-like formés à partir du catabolisme péroxydatif de l'acide arachidonique, et sont considérés comme des marqueurs précis du stress oxydatif et de la péroxydation lipidique endogène. Ils exercent par ailleurs des actions biologiques comme la vasoconstriction au niveau rénal, pulmonaire, cardiaque et cérébral ; la stimulation de l'IP3 (Inositol Triphosphate 3) et de la mitose des cellules musculaires lisses vasculaires ; et induction de la libération d'endothéline à partir des cellules endothéliales, marqueur de la dysfonction endothéliale. Ces actions suggèrent que l'isoprostane pourrait contribuer aux manifestations pathologiques rencontrées dans la PE : HTA, dysfonction endothéliale, vasoconstriction rénale et placentaire, et vasospasme cérébral. Ils retrouvaient également une augmentation de la forme libre d'isoprostane, capable d'être sécrétée dans la circulation maternelle et fœtale. Cette augmentation pourrait résulter d'une augmentation de l'activité de la phospholipase A2 (PLA2), qui est aussi en augmentation pendant la PE [41]. Barden et al. ont rapporté qu'il y avait une augmentation d'isoprostane sous forme libre plus élevée dans la circulation maternelle des femmes pré-éclampsiques. Ces deux études suggèrent que l'augmentation des taux retrouvés dans la circulation maternelle pourrait venir de la sécrétion placentaire [42].

La production **d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et de lipoperoxydes toxiques** pour les cellules endothéliales, médiée par la réduction de l'oxygénation placentaire, traduit également le stress oxydatif. Ce stress induit l'augmentation de l'apoptose, responsable de la libération de fragments de microvillosités du SCTT. De plus, une diminution des taux circulants d'agents anti-radicalaires comme l'ascorbate et la vitamine E, associée à une augmentation des taux plasmatiques de TNF α et d'acide urique sont retrouvées chez les femmes pré-éclampsiques, favorisant le stress oxydatif et les lésions cellulaires [43]. Les lipoperoxydes exercent une action particulièrement toxique, d'autant plus que les patientes présentent une hyperlipidémie [44]. On observe notamment chez ces patientes une accumulation cellulaire de triglycérides et un taux sérique de lipides supérieur, exerçant un effet négatif sur la libération de prostacyclines par les cellules endothéliales.

Un déséquilibre entre la **production de thromboxane A2 (TXA2) et de prostacycline (PGI2)** est également retrouvé dans le sérum des femmes pré-éclampsiques, tous deux issus respectivement de la prostaglandine H2 par la cyclo-oxygénase-1 et la prostacycline-synthétase. Le TXA2, produit par les thrombocytes activés (plaquettes sanguines), est connu pour ses propriétés pro-thrombotiques en stimulant la synthèse de nouveaux thrombocytes tout en augmentant l'agrégation plaquettaire, c'est également un puissant vasoconstricteur jouant un rôle important durant l'inflammation des tissus lésés. Quant à la prostacycline PGI2, produite par les cellules endothéliales, a une action anti-agrégante plaquettaire et vasodilatatrice. L'équilibre TXA2/PGI2 est donc un mécanisme homéostatique en réponse à une lésion endothéliale d'un vaisseau sanguin. R. S. Bowen et al. ont étudié par ailleurs leur production par des cellules trophoblastiques issues de placentas normaux et pré-éclampsiques sous condition normoxique et hypoxique. Premièrement, ils ont retrouvé une production plus importante de TXA2, de PGI2 et de PLA2 par les cellules trophoblastiques des placentas pré-éclampsiques. Mais ils ont aussi montré que sous condition hypoxique, la production de TXA2

augmentait, mais pas celle de PGI2. Ainsi, l'hypoxie placentaire induite par le défaut de remodelage des artères utérines spiralées favorise la vasoconstriction et l'agrégation plaquettaire en altérant l'équilibre PGI2/TXA2, normalement favorable à la dilatation. Cela pourrait être une des réponses adaptatives à l'hypoxie afin d'augmenter le flux sanguin utéro-placentaire [45].

Actuellement, **le traitement préventif** chez les femmes à risque de développer une PE par de l'**Aspirine** (Acide Acétylsalicyclique) à faible dose avant 16 SA est utilisé afin de prévenir ce déséquilibre entre TXA2 et PGI2. En effet, l'Aspirine provoque l'inhibition de la cyclo-oxygénase-1 et a pour conséquent une action anti-agrégante et vasodilatatrice. [46]

3.2.1.2 Soluble Endogline

L'endogline (CD105) est une glycoprotéine transmembranaire exprimée au niveau des cellules endothéliales vasculaires, se liant au TGF- β . La mutation de son gène est responsable d'une forme héréditaire de télangiectasies hémorragiques « Osler Rendu Weber Syndrom » de type I (HHT1), caractérisées par des malformations artério-veineuses et des pertes focales capillaires [47].

Inductible par l'hypoxie, elle est associée à la prolifération cellulaire et à l'Oxyde Nitrique Synthase (NOS) médiée par le TGF- β . Sa forme soluble « **sEng** » est capable de bloquer l'activation de la NOS et de se lier aux TGF- β 1 et TGF- β 3. En inhibant leur signalisation au niveau des cellules endothéliales, elle interfère dans la formation de capillaires. L'endogline et la sEng sont donc impliquées dans les processus d'angiogenèse et de vasomotricité des vaisseaux. Le **TGF- β 1** exerce un double effet fonctionnel sur les cellules endothéliales *in vitro* : stimulation ou inhibition de la prolifération. Des petites doses tendraient à stimuler alors qu'une haute dose inhiberait cette prolifération. Il régule aussi l'expression et/ou l'activation des métalloprotéinases matricielles (MMP) 2 et 9, impliquées dans la dégradation de la matrice extracellulaire et dans l'initiation de l'angiogenèse.[48]

L'importance de la voie de signalisation du TGF- β et de l'endogline dans la morphogénèse vasculaire a été notamment démontrée par des études animales dans lesquelles l'inactivation ciblée des récepteurs au TGF- β entraînait la mort embryonnaire dû à une perturbation de la vasculogénèse au sein du sac jaune [49].

Plusieurs études ont montré que sEng était augmenté chez les femmes pré-éclampsiques et que cette augmentation précédait la phase clinique de la PE (Voir Tableau 1, Annexe I). S. Venkatesha et al. ont surexprimé la sEng chez les souris, ce qui a permis de mettre en évidence une HTA, un RCIU, une protéinurie et des anomalies des enzymes hépatiques [50].

3.2.1.3 sVEGFR – soluble Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 1 ou soluble Fms-like tyrosine kinase – sFlt-1

VEGFR fut découvert lors du screening de l'ADN placentaire humain. Le gène le codant se situe sur le chromosome 13. C'est un récepteur tyrosine kinase spécifique des facteurs angiogéniques VEGF et PlGF, pouvant s'exprimer sous deux formes différentes par épissage alternatif : membranaire « VEGFR 1 et 2 », pouvant être à l'origine d'une transduction transmembranaire ; ou tronqué et soluble « sFlt-1 », capable de séquestrer un ligand ou de se comporter comme un dimère du premier récepteur et ainsi empêcher la transduction du signal. VEGFR1 s'exprime sur les monocytes et les macrophages. Les différents récepteurs sont essentiellement sécrétés par les cellules endothéliales. De l'ARN messager codant sFlt-1 a été mis en évidence dans les cellules trophoblastiques. [25]

VEGF et ses récepteurs forment un système de régulation essentiel à l'angiogénèse : induction de la sécrétion de monoxyde d'azote et de prostacyclines (d'où son action vasodilatatrice et hypotensive).

P. Berson-Loire a publié une thèse en 2009 portant sur « Prédiction de la PE : valeur des variables maternelles, du doppler artériel utérin et ombilical, et du dosage de sVEGFR et PlGF ». Les dosages ont été réalisés à 27 SA montrant que dans le groupe témoin, sFlt-1 augmentait progressivement à partir de 35 SA. Dans le groupe des PE, il débute son augmentation beaucoup plus précocement et de manière beaucoup plus importante que dans le groupe témoin. La valeur du dosage était également plus importante de manière significative chez les patientes PE. [51]

Cependant, les résultats concernant le dosage de sFlt-1 sont controversés selon les auteurs, les études, le moment où il a été effectué et selon les caractéristiques des patientes comme le montre le tableau 2 en annexe II. Dans une étude publiée en 2010 portant sur son dosage couplé à celui du VEGF-libre entre 11 et 13 SA, R. Akolekar et al. remet en question le rôle de ce récepteur soluble dans la pathogénie de la PE. En partant du principe qu'une association significative entre un marqueur et l'IR utérin démontre un lien de causalité, l'absence, en revanche le conteste. Dans son étude, il n'y avait pas de corrélation entre ces deux données. Il semblerait que l'augmentation des niveaux de sFlt-1 dans la circulation maternelle soit plus responsable de la dysfonction endothéliale rencontrée en deuxième phase clinique de la pathologie qu'au défaut d'invasion trophoblastique [52].

Nagamatsu et al. ont reporté en 2004 que l'hypoxie augmentait la production de sFlt-1 et diminuait celle de PlGF [53]. Lockwood et al. ont étudié sa production par les cellules déciduales et non par les trophoblastes, ils ont observé que la thrombine augmentait également la production du récepteur au premier trimestre de grossesse. Il émet l'hypothèse selon laquelle la pseudovasculogénèse placentaire est détériorée par sFlt-1 par l'altération de l'équilibre des facteurs angiogéniques, ceci amenant à une restriction de l'invasion trophoblastique, qui à son tour entraîne une hypoxie locale, hypoxie qui favorise la production de ce facteur anti-angiogénique, et ainsi de suite... [54]

En 2010, L. Anton et al. ont exploré les rôles que pouvaient avoir l'Angiotensine II et l'Angiotensine (1-7) (Angiotensine IV) sur la production de sFlt-1 au sein des villosités choriales. L'Angiotensine (1-7) est produite par la transformation de l'Angiotensine I au niveau rénal et cardiaque, elle augmente la synthèse et la sécrétion de prostaglandines relaxantes et potentialise l'action de la bradykinine, elle est également anti-angiogénique. A l'opposé, l'Angiotensine II est vasoconstrictrice et angiogénique. L'équilibre entre les deux peut être essentiel au bon déroulement de la grossesse. L'étude a montré que le Système Rénine – Angiotensine – Aldostérone (SRAA) était impliqué dans la libération de facteurs anti-angiogéniques comme sFlt-1 pour les villosités choriales issues de placentas normaux mais pas pour ceux issus de grossesse pré-éclampsique. En effet, sFlt-1 était significativement diminué par l'Angiotensine (1-7) et particulièrement l'Angiotensine II après deux heures d'incubation. Le récepteur à l'Angiotensine II : l'AT1 receptor (AT1r) a été montré comme étant le récepteur le plus exprimé par les villosités choriales. L'Angiotensine II par le biais de ce récepteur peut induire une surexpression du VEGF en inhibant celle de sFlt-1 et par conséquent permettre la non-compétition des facteurs de croissances angiogéniques VEGF et PlGF initiant ainsi le processus d'angiogénèse et contribuer à la fonction endothéliale. La perte de cette régulation chez les patientes pré-éclampsiques montre que sFlt-1 serait relâché dans la circulation sans être inhibé par l'Angiotensine II et (1-7) empêchant ainsi la cascade de signalisation nécessaire à l'initiation de l'angiogénèse contribuant alors à l'ischémie placentaire [55].

3.2.1.4 Agrégats syncytiaux

La PE est associée à une augmentation de la concentration du facteur anti-angiogénique sFlt-1 et à une perte excessive d'agrégats syncytiaux dérivés du placenta dans la circulation maternelle. Ces agrégats sont issus de la couche trophoblastique la plus extérieure : le SCTT. En 2013, A.J. Buurma et al. ont cherché si ces deux faits étaient corrélés. Pour cela, ils ont mesuré dans un premier temps la concentration d'ARNm de sFlt-1 d'origine placentaire dans des placentas issus de grossesses compliquées de pré-éclampsie et de grossesses normales par hybridation in situ. Ensuite, le poumon étant le premier lit capillaire que les agrégats syncytiaux circulants traversent, ils ont étudié leur présence et leur persistance au sein de poumons issus de femmes pré-éclampsiques décédées et issus de sujets témoins. La confirmation de l'origine placentaire de ces agrégats a été réalisée par immunohistochimie avec mise en évidence d'HCG placentaire et par hybridation in situ portant sur le chromosome Y pour les grossesses dont l'issue était la naissance d'un garçon.

Les résultats ont montré que les foyers syncytiaux étaient les principaux sites d'expression du facteur sFlt-1 et qu'ils étaient plus nombreux de manière significative dans les poumons issus de femmes pré-éclampsiques avec conservation de l'activité sFlt-1 [56].

Leur transfert dans le compartiment maternel libérant sFlt-1 pourrait largement contribuer à la dysfonction endothéliale systémique caractérisant la PE, ces derniers restant activement transcriptionnels. Ce qui pourrait expliquer par ailleurs, les complications éventuelles de la pré-éclampsie survenant lors du post-partum.

D. S. Tannetta et al. ont cherché à caractériser ces « vésicules » trophoblastiques formées à partir de la membrane plasmique du SCTT, notamment leur activité pro-inflammatoire à partir de placentas issus de grossesses normales et pré-éclamptiques. Leurs recherches ont montré que ces vésicules se liaient et capturaient les monocytes, stimulaient la production de cytokines pro-inflammatoires, activaient les neutrophiles, et étaient capables de moduler la réponse immunitaire maternelle en inhibant la réponse des lymphocytes T et des cellules Natural Killer. Ces vésicules inhibent aussi la prolifération des cellules endothéliales et la formation des vaisseaux, et inhibent la relaxation des vaisseaux sanguins pré-rétrécis. Enfin, elles déclencheraient la génération de thrombine [57].

Il y a deux types de vésicules : les « microvésicules », bourgeonnant directement à partir de la membrane plasmique du SCTT et libérées en réponse à l'activité cellulaire ; et les « nanovésicules », ces dernières libérées par exocytose à partir de corps multi-vésiculaires des endosomes. Elles ont des fonctions, charges et mode de production différents. Les cultures *ex-vivo* ont montré que la PE était associée à un renouvellement anormal de ces vésicules par augmentation de l'apoptose et nécrose des trophoblastes résultant à une augmentation de libération de débris placentaires dans la circulation maternelle. Le nombre et la taille des vésicules étaient plus importants chez les pré-éclamptiques suggérant que les microvésicules ont une plus grande part de responsabilité dans l'activité pro-inflammatoire que les nanovésicules. De plus, leur augmentation pourrait conduire à une augmentation de libération d'enzymes comme la MMP-14, clivant le domaine extra-cellulaire de l'endogline pour former la sEng, cette dernière ayant une activité anti-angiogénique [57].

Par ailleurs, S. Guller et al. ont mis en évidence que ces vésicules étaient associées à une augmentation de la sEng, sFlt-1 mais aussi des inhibiteurs de l'activateur du plasminogène 1 et 2 (PAI). Elles pourraient donc être aussi impliquées dans les perturbations de la coagulation, retrouvées chez les patientes pré-éclamptiques [58].

D. S. Tannetta et al. ont également observé que les vésicules étaient capables de se lier au VEGF, PlGF et au TGF- β . En traitant les cultures de cellules endothéliales issues de la veine ombilicale par ces derniers, les effets biologiques des vésicules étaient inversés. Ces résultats appuient différentes études précédentes sur des modèles animaux où il avait été observé que la supplémentation en VEGF diminuait les niveaux de sFlt-1 circulants avec un inversement de l'inhibition de formation de vaisseaux endothéliaux et diminution de la symptomatologie de la pré-éclampsie [57].

3.2.1.5 Dysfonction endothéliale et épigénétique

R. Calicchio et al. ont analysé l'implication des mécanismes épigénétiques dans la PE. L'épigénétique est l'étude des changements héréditaires de l'état de transcription des gènes, n'impliquant aucune altération de la séquence d'ADN. Ces changements sont réversibles et sont portés par des modifications dites épigénétiques, transmissibles lors de la méiose et de la mitose. On retrouve trois mécanismes majeurs de régulation épigénétique : méthylation de

l'ADN, modifications chimiques des histones, et régulation de l'expression des gènes par des petits ARN non codants.

Les études transcriptomiques ont montré que le placenta pré-éclampgique présentait d'importantes modifications d'expression de gènes. Par exemple, le **gène TIMP3**, impliqué dans le contrôle de l'invasion trophoblastique a été trouvé hypométhylé (augmentation de l'expression du gène) dans le placenta pré-éclampgique ; et d'autres comme **RASSF1A**, **SERPINB5**, **MMP9**, **Cullin7** et **Cullin 4B**, et **SERPINA3** [59-63].

En analysant le transcriptome des cellules endothéliales issues du cordon ombilical exposées au plasma de patientes pré-éclamptiques, l'étude a mis en évidence 116 gènes montrant un profil d'expression modifié dont une partie jouant un rôle majeur dans la physiopathologie des cellules endothéliales. L'analyse a mis en évidence cinq catégories de gènes selon leur fonction : vasorégulation, mitose et cycle cellulaire, régulation de l'apoptose, biosynthèse des acides gras, et réponse au stress du réticulum endoplasmique. Les résultats de l'étude sont illustrés dans le tableau 3 en annexe III, où les gènes surexprimés dans les cellules sont montrés en gras. La dérégulation de facteurs impliqués dans les fonctions de vasorégulation comme **EDN1**, **APLN**, et **CBS**, pourrait être liée au développement de l'HTA suite à l'augmentation de la vasoconstriction. On observe également une augmentation des gènes anti-apoptotiques et une diminution des facteurs pro-apoptotique qui pourraient résulter d'une réponse adaptative des cellules endothéliales aux facteurs présents dans le plasma des pré-éclamptiques (cytokines pro-inflammatoires et facteurs anti-angiogéniques), permettant aux cellules de survivre au stress provoqué. Leur travail a montré aussi une augmentation de l'expression du gène **NOX4**, codant une NADPH oxydase qui est une source majeure de radicaux libres et d' H_2O_2 , radicaux libres qui régulent l'expression de gènes impliqués dans la croissance, l'apoptose, la migration, l'angiogenèse, la perméabilité et l'inflammation [64].

R. Calicchio et al. ont publié en 2013 une étude portant sur la dysfonction endothéliale et son implication dans le syndrome maternel de la PE. Comme nous l'avons précédemment discuté, le placenta ischémique libère dans la circulation sanguine des facteurs responsables de l'apparition du syndrome maternel (radicaux libres, débris syncytiaux, facteurs angiogéniques et anti-angiogéniques, hormones placentaires, cytokines pro-inflammatoires, etc. ...). Ces molécules perturbent l'endothélium maternel dont les modifications fonctionnelles ont été mises en évidence par l'augmentation des taux sériques de différents marqueurs de l'activation endothéliale : **Von Willebrand Factor (VWF)**, **endothéline-1**, **fibronectine**, **formes solubles des molécules d'adhésion (E-selectin, VCAM, ICAM)**, **interleukines (IL-6 et IL-8)** ; mais aussi par l'augmentation des niveaux plasmatiques de facteurs anti-angiogéniques comme sFlt-1 et sEng [65].

L'implication de l'endothélium dans l'activation de la cascade de coagulation dans le plasma pré-éclampgique est révélée par des taux élevés de fibronectine, thrombomoduline et par la modification de la balance entre l'activateur et inhibiteur du plasminogène et entre la prostacycline (PGI_2) et le thromboxane (TxA_2) [66].

Le tonus vasculaire et la résistance périphérique sont sous contrôle de facteurs dérivés de l'endothélium. Par conséquent, la modification de la fonction endothéliale a un impact sur la régulation du tonus vasculaire, à l'origine de l'augmentation de la pression artérielle moyenne et de la résistance périphérique résultant à une vasoconstriction généralisée touchant par la suite les systèmes cardiovasculaires maternels : hépatique, rénal et cérébral. La PE paraît être alors une maladie de l'endothélium.

3.2.2 La Réaction Inflammatoire

3.2.2.1 Les Monocytes et les Macrophages

Une réponse inflammatoire généralisée semble jouer un rôle dans la pathogénie de la PE en réponse à la production des facteurs pro-inflammatoires. Lors d'une grossesse normale, on retrouve une augmentation des cellules immunitaires innées comme les macrophages et les cellules Natural Killer (NK) [68]. Ils peuvent avoir une fonction immune locale mais semblent aussi être importants dans le développement placentaire en promouvant le recrutement trophoblastique, le remodelage des artères spiralées et l'angiogenèse [69].

M. M. Faas et al. ont étudié l'implication des monocytes et des macrophages dans la placentation et le syndrome inflammatoire retrouvé chez les femmes pré-éclampsiques. On distingue plusieurs sous-ensembles de monocytes différenciés par leur expression en CD14 et CD16 : les « classiques » et les « non-classiques ».

Les **monocytes classiques** sont produits à partir de la moelle osseuse et mûrissent en non-classiques par le biais de formes intermédiaires. Ces sous-groupes se différencient notamment par les molécules d'adhésion exprimées, leurs récepteurs à certaines chimiokines et par leurs fonctions. Les monocytes classiques peuvent générer des dérivés réactifs à l'oxygène (ROS) et produire des cytokines en réponse aux récepteurs toll-like (TLR), mais **les non-classiques** sont des producteurs plus efficaces de cytokines pro-inflammatoires après activation des TLR, ont une durée de demi-vie plus longue et se localisent dans les tissus inflammatoires [70].

Les macrophages, issus des monocytes, jouent quant à eux un rôle important dans les réponses immunitaires innées et adaptatives aux pathogènes et sont d'importants médiateurs du processus inflammatoire. Cependant, ils ont aussi des propriétés anti-inflammatoires. On distingue les « **macrophages activés** » (M1) qui sont inflammatoires et microbicides, et les « **macrophages activés alternativement** » (M2), immuno-modulateurs, pouvant induire une tolérance et une résolution de l'inflammation. Il a été suggéré que les monocytes se différencient en M1 ou M2 selon l'environnement et les stimuli inflammatoires [71].

Lors de la PE, le système immunitaire inné est plus activé comparé aux grossesses normales [72]. L'activation des monocytes a été démontrée par une augmentation de l'inflammation associée à des molécules d'adhésion comme **CD11-b, ICAM-1 et CD14** [73-76].

Non seulement les monocytes apparaissent être activés phénotypiquement mais ils produisent également plus de ROS et des cytokines différentes par rapport aux grossesses normales [74,77-80]. Il y aurait une diminution du nombre de monocytes classiques et une augmentation des formes intermédiaires chez les femmes pré-éclamptiques [67]. Les mécanismes exacts de l'activation des monocytes pendant la grossesse et la PE demeurent inconnus. Le placenta serait impliqué : les monocytes périphériques circulants à travers la circulation placentaire seraient activés du fait du contact étroit avec les villosités syncytiotrophoblastiques semi-allogéniques [73]. Néanmoins, plusieurs produits placentaires solubles dont des cytokines, des microparticules placentaires et de l'ADN foetal sont libérés dans la circulation maternelle, pouvant aussi les activer. Par ailleurs, on retrouve une augmentation de ces derniers dans la circulation maternelle chez les femmes pré-éclamptiques [81-84].

Dans les placentas pré-éclamptiques, il a été aussi observé une surexpression de cytokines pro-inflammatoires comme le **TNF- α** , **l'IL-1 β** et **l'IL-18** et une diminution de cytokines anti-inflammatoires comme **l'IL-10** [85-89]. L'activation des monocytes par des facteurs et cytokines inflammatoires issus du placenta stressé mène à une augmentation persistante de monocytes phénotypiquement activés « non-classiques », qui à leur tour produisent des cytokines pro-inflammatoires, elles-mêmes initiateurs de l'activation de monocytes et de cellules endothéliales, pouvant finalement donner les signes de PE, ceci constituant un cercle vicieux.

Afin d'étudier les **rôles des monocytes** lors de la PE et de déterminer si leur sur-activation est une cause ou une conséquence pendant la PE, des modèles animaux sont nécessaires. Comme chez les humains, le rat gravidique possède un placenta hémochorial avec une invasion trophoblastique profonde du mur utérin et une activation monocyttaire fonctionnelle et phénotypique similaire à celle humaine. Différents modèles de rats ont suggéré que cette activation monocyttaire par le récepteur aux lipopolysaccharides (LPSr), l'ATP ou le TNF- α induisait les signes de PE [90-92]. On retrouve notamment une inflammation glomérulaire et générale persistante en réponse aux LPSr et à l'ATP [90,91].

Concernant **les macrophages**, ceux-ci sont présents au sein de l'endomètre non gravidique. Leurs nombres fluctuent pendant le cycle menstruel, suggérant qu'ils soient sous contrôle hormonal [93-95]. Après la fécondation, le nombre de macrophages utérins augmente et reste important au sein de la décidue à tous les stades de la grossesse avec une plus grande quantité au premier et second trimestre [96]. Ils sont généralement associés aux artères spiralées et les glandes syncytiotrophoblastiques mais également avec le trophoblaste extra-villeux et au sein du myomètre [97-99]. Leur rôle dans le remodelage des artères spiralées a été suggéré du fait qu'ils soient présents avant les trophoblastes extra-villeux à un stade où le défaut et la désorganisation des cellules musculaires lisses et des cellules endothéliales ont été observés. Les macrophages prépareraient les artères spiralées au remodelage par les cellules trophoblastiques [100]. En plus de leur capacité phagocytaire, les macrophages sont MMP-9 positifs leur permettant d'infiltrer les artères [101]. Ils auraient également un rôle important dans l'élimination des cellules apoptotiques dans la décidue : en les phagocytant, ils préviennent leur libération de substances pro-inflammatoires. Leur phagocytose induirait un phénotype

immunosuppresseur et anti-inflammatoire des macrophages [102]. On retrouve deux types de macrophages décidaux :

- Les M2-like macrophages : immuno-modulateurs, présentant les marqueurs CD206, CD163, DC-sign, mais ne semblant pas être induits par les cytokines Th2 comme l'IL-4, mais par M-CSF et l'IL-10 dans la décidue [103-106]. On retrouve l'expression des cytokines IL-6 et TNF- α [106,107], les récepteurs inhibiteurs Immunoglobine-like transcript (ILT) 2 et 4 [108]. Ces récepteurs peuvent se lier aux HLA-G exprimés par les trophoblastes extra-villeux permettant d'induire un signal négatif aux macrophages et donc une tolérance aux trophoblastes avec une production de cytokines anti-inflammatoires [108].
- Les M1-like macrophages, présentant le marqueur CD68.

Les études sont contradictoires concernant ces macrophages et la PE, certaines retrouvent une augmentation, d'autre une diminution de leur nombre. Leur augmentation semble être en phase avec celle de facteurs chimiotactiques comme M-CSF, IL-8 et MCP-1 chez les PE [109-111]. C'est en fait le phénotype des macrophages qui serait différent dans la pathologie avec une augmentation des cytokines pro-inflammatoires et diminution des anti-inflammatoires dans le placenta des femmes pré-éclampsiques [110-112]. Il y aurait une diminution des M2 dans la décidue des PE mais une augmentation de M1 autour des artères spiralées, pouvant être associés au développement d'athérosclérose aigue retrouvée dans les artères spiralées qui ont été pauvrement remodelées. Reste à savoir si cette augmentation est une cause ou une conséquence de la PE [110].

Récemment, on a montré qu'il y avait une augmentation de **l'ARNm CD68** à un stade précoce de la grossesse dans la décidue chez les femmes qui développeront plus tard une HTA gravidique et une PE, suggérant donc une augmentation de M1 dans la décidue à ce stade [113,114]. Ceci étant appuyé par une diminution du ratio CD206/CD68 chez ces femmes [114]. Des études *in vivo* ont montré que les macrophages activés (M1) sont capables d'inhiber l'invasion trophoblastique et par conséquent le remodelage des artères. Une augmentation du nombre de macrophages autour et au sein des artères spiralées pourrait donc initier le défaut de remodelage vasculaire [115]. Quant aux macrophages M2-like, ils sont présent de manière abondante dans la décidue des femmes en bonne santé. Ils sont notamment présents au niveau des artères spiralées et du trophoblaste extra-villeux. Ils pourraient avoir une implication dans le remodelage en produisant des facteurs angiogéniques comme les MMPs et la famille des VEGF [111,116-117].

Pendant la PE, l'augmentation du nombre de macrophages seraient donc plus associée à des macrophages M1-like, induisant des cytokines pro-inflammatoires, affectant les artères spiralées et induisant une athérosclérose aigue à l'origine du défaut de circulation placentaire.

3.2.2.2 Les Polynucléaires Neutrophiles (PNN)

Des concentrations sériques d'**élastase** (enzyme sécrétée par les PNN) ont été retrouvées significativement plus élevées chez des patientes dont la grossesse s'est compliquée d'une HTA gravidique ou d'une PE durant le troisième trimestre de grossesse, par comparaison avec des grossesses normales. Par ailleurs, les PNN exprimaient aussi plus facilement la **β 2-integrin** ou le **CD64** chez les patientes pré-éclamptiques [118-119]

3.2.2.3 Inflammation, stress oxydatif et endothélium vasculaire

Plusieurs facteurs ont été décrits comme induisant une activation de l'endothélium vasculaire, comme les **acides gras libres (AGI)**, les **endopéroxydes**, les **villosités choriales** ou des cytokines comme le **TNF- α** .

L'interaction entre les cellules endothéliales et les leucocytes par l'intermédiaire de molécules d'adhésion exprimées à la surface des cellules endothéliales (ICAM-1, VCAM-1...) et des ligands, les intégrines entre autres, exprimés à la surface des leucocytes semble être importante dans le processus inflammatoire. Par l'intermédiaire des cytokines, l'endothélium vasculaire peut activer les leucocytes, et inversement. Cette interaction permet une augmentation de la perfusion locale et de la perméabilité capillaire. L'activation des leucocytes favorise la synthèse et l'excrétion des radicaux libres et de lipides peroxydes qui induisent en retour une altération de l'endothélium vasculaire.

Pour certains auteurs, l'hypothèse du syndrome inflammatoire à l'origine de la PE est autant à considérer que l'activation de l'endothélium vasculaire du fait des interactions entre les cellules endothéliales et les éléments sanguins impliqués dans le processus inflammatoire. [120]

3.2.3 Pré-éclampsie et génétique

3.2.3.1 Déficit en Indoleamine 2,3 – Dioxygénase

L'Indoleamine 2,3 – Dioxygénase (IDO) est une enzyme médiant la conversion du tryptophane par la voie de la kynurénine. Son gène est situé sur le chromosome 8 humain. Stimulée par l'IFN- γ et faisant intervenir le TGF- β , elle joue le rôle de signal et intervient dans l'immunité cellulaire en régulant la prolifération des lymphocytes T et bloque leur transformation en lymphocytes Th17.

M. K. Santillan et al. sont partis du principe que la PE était due à une dysfonction de la régulation des lymphocytes T et ont étudié le phénotype de souris enceintes déficientes en IDO. Ces dernières ont présenté une endothéliose glomérulaire rénale, une protéinurie, une dysfonction endothéliale, une augmentation modérée de la pression artérielle moyenne et un RCIU [121]. En 2002, Santoso et al. retrouvaient par ailleurs un déficit significatif d'IDO exprimé

dans l'endothélium placentaire à terme chez les patientes pré-éclamptiques [122]. La diminution de l'activité de l'IDO est associée à une infiltration augmentée des lymphocytes T, et par conséquent à une augmentation de la réponse inflammatoire et donc de la sévérité de la PE. IDO jouerait aussi un rôle dans les lésions oxydatives endothéliales retrouvées lors de la PE : IDO utilise les radicaux libres O_2^- pour cataboliser le tryptophane, par conséquent une diminution de cette activité augmente les radicaux, contribuant aux dommages oxydatifs [121].

3.2.3.2 Gène STOX1

Le gène STOX1 a été le premier gène identifié lié à la PE, à partir d'une étude réalisée dans des familles hollandaises [5]. STOX1 code un facteur de transcription intervenant dans le contrôle de la différenciation des trophoblastes extravilleux des colonnes d'un phénotype prolifératif vers un phénotype invasif. STOX1 régulerait de manière négative l'invasion des trophoblastes et maintiendrait leur prolifération [123].

A partir de là, L. Gouny-Doridot et son équipe ont recherché l'impact d'une surexpression de ce gène chez des souris sauvages croisées avec des mâles transgéniques afin de limiter l'expression du transgène à l'unité-foeto-placentaire. Les souris gestantes développaient au cours de leur gestation une hypertension sévère et une protéinurie, apparaissant de manière précoce. On retrouvait également une fibrose rénale et une élévation des taux sériques de facteurs pro-angiogéniques sFlt-1 et sEng [124].

Une analyse transcriptomique comparant des placentas sauvages et transgéniques a révélé une activation des voies impliquées dans l'immunité et l'auto-immunité, en particulier une altération de gènes des cellules NK et du système du complément. Pour identifier comment la surexpression de STOX1 pouvait induire un syndrome maternel, ils ont analysé le phénotype des cellules surexprimant STOX1, montrant une différence au niveau de la réponse au stress oxydatif. Ces cellules présentaient une incapacité à répondre de manière adéquate aux variations de pression en oxygène avec altération de l'expression de gènes impliqués dans la gestion des radicaux libres, en particulier ceux codant des protéines pro-oxydantes qui étaient up-régulés alors que ceux codant des anti-oxydantes étaient diminués. L'hypothèse qui découle de ces données est la suivante : si les cellules trophoblastiques expriment beaucoup le gène STOX1 au début de la grossesse, elles pourraient ne pas bien répondre à l'augmentation de la pression partielle en oxygène survenant après 10 SA, perturbant ainsi la placentation et induisant le phénotype maternel [125].

L. Gouny-Doridot a également travaillé sur les protéines à doigts de zinc (ZFP), impliquées dans la régulation de la différenciation et de la détermination du destin cellulaire, en sélectionnant 16 gènes codant des ZFP en fonction de leurs dérégulations dans des modèles cellulaires de maladies placentaires. Les résultats montrent une diminution de l'expression pour 9 gènes d'entre eux, avec précisément ZNF91, 292, et 295 en cas de PE [126].

3.3 3^{ème} partie : Dépistage de la Pré-éclampsie

De nombreux auteurs ont proposé à partir de leur recherche sur la pathogénie de la PE, des marqueurs du défaut de placentation, et/ou de la dysfonction endothéliale, ainsi que des dépistages combinés cherchant à trouver un moyen efficace de dépister tôt ces grossesses à haut risque. Dans cette partie, nous allons tenter de vous exposer de la manière la plus claire possible les différentes possibilités que l'on a pu découvrir au fil de nos lectures.

3.3.1 Dépistages entre 11 et 13 SA et 6 jours

Toutes les études que nous allons décrire ont été réalisées au premier trimestre chez des patientes qui venaient pour leur visite prénatale de routine pour le dépistage de la trisomie 21, l'échographie du premier trimestre avec estimation de la longueur cranio-caudale, de la clarté nucale, âge gestationnel. Pour chaque patiente, un relevé des caractéristiques maternelles, antécédents médicaux et obstétricaux, et méthodes de conception a été réalisé.

On retrouvait les données suivantes :

- Age maternel
- Origine raciale : caucasienne, africaine, sud-asiatique, est-asiatique ou métisse
- Tabagisme durant la grossesse
- Méthode de conception : spontanée, utilisation de stimulants pour l'ovulation, méthode de PMA (Procréation Médicalement Assistée)
- Antécédents médicaux : HTA chronique, diabète, SAPL, thrombophilie, VIH, drépanocytose, LED
- Traitements : anti-hypertenseurs, anti-dépresseurs, anti-épileptiques, anti-inflammatoires, aspirine, bêta-mimétiques, insuline, stéroïdes, thyroxine
- Parité et antécédents obstétricaux (dont antécédent de PE)
- Antécédent familial de PE
- Poids, taille, et IMC (Indice de Masse Corporelle)

Chaque auteur a utilisé la même définition de la PE (voir Introduction). Il y avait une distinction entre la PE précoce et la PE tardive. La PE précoce se définit comme étant une PE où l'accouchement fut nécessaire avant 34 SA, et la PE tardive après 34 SA.

Comme pour le dépistage de la trisomie 21, les valeurs de chaque facteur sont dépendantes de caractéristiques maternelles, ainsi chaque variable a été ajustée selon une méthode d'analyse de régression donnant des résultats en MoM (Multiple de la Médiane).

Nous allons présenter les propositions de dépistage par ordre chronologique :

- PIGF, IR des artères utérines, PAPP-A et Facteurs maternels

Selon R. Akolekar, et al. en 2008 [127]:

Les résultats illustrés dans le tableau ci-dessous montre plusieurs faits qu'il est intéressant de discuter. Premièrement, on remarque que doppler des artères utérines seul au premier trimestre de grossesse ne détecte que 37,9 % des patientes qui vont développer une PE précoce et 16,3 % des PE tardives. Ensuite, on remarque que la PAPP-A n'apporte pas de contribution au dépistage combiné puisqu'il n'y a pas de différence entre les taux de détection avec ou sans. Enfin, on remarque que le PIGF combiné avec les facteurs maternels, l'IR des artères utérines permettaient de dépister jusqu'à 89,7 % des patientes à risque de développer une PE précoce.

Plus encore, ce qui est intéressant est la différence du taux de détection entre les PE précoces et tardives, suggérant que ces deux sous-groupes n'appartiennent pas à la même entité pathologique.

Comparaison du taux de détection des PE précoces et tardives avec un taux de faux positifs à 5 et 10% avec dépistage par caractéristiques maternelles, PIGF, PAPP-A, IR et leurs combinaisons

| Dépistage | Taux de détection (%) | | | |
|---------------------------|-----------------------|---------|-----------------------|--------|
| | Pré-éclampsie précoce | | Pré-éclampsie tardive | |
| | FP = 5% | FP= 10% | FP = 5% | FP=10% |
| Facteurs maternels | 39 | 49 | 29,6 | 43,9 |
| PIGF | 27,6 | 51,7 | 19,4 | 32,7 |
| PAPP-A | 24,1 | 41,4 | 8,2 | 18,4 |
| IR artères utérines | 37,9 | 65,5 | 16,3 | 27,6 |
| Facteurs maternels avec : | | | | |
| - PIGF | 55,2 | 62,1 | 28,6 | 52,0 |
| - PAPP-A | 51,7 | 69,0 | 29,6 | 46,6 |
| - IR artères utérines | 69,0 | 75,9 | 29,6 | 51,0 |
| - PAPP-A + IR | 69,0 | 72,4 | - | - |
| - PIGF + IR | 75,9 | 89,7 | 29,6 | 49,0 |
| - PAPP-A + PIGF + IR | 75,9 | 86,2 | - | - |

- PAPP-A, IR des artères utérines et Facteurs maternels

Selon L. C. Y. Poon, et al. en 2009 [128] :

Comme nous l'avons souligné pour le premier test, la protéine PAPP-A ne suffit pas à elle seule, ni combinée à dépister les femmes susceptibles de développer une PE. Cependant, l'équipe L. C. Y. Poon et al. ont proposé un « algorithme » de conduite à tenir face à des valeurs faibles de la PAPP-A. Outre le dépistage de la trisomie 21, les valeurs de β -HCG et de PAPP-A nous informe aussi sur la qualité placentaire. Un regard plus critique sur ces données lors du suivi de grossesse pourrait permettre à chaque obstétricien, sage-femme, médecin généraliste de mieux appréhender les grossesses à risque.

L. C. Y. Poon et al. proposent la démarche diagnostique suivante : 1) évaluer le risque spécifique à chaque patiente de développer une PE à partir de caractéristiques maternelles et des valeurs de PAPP-A en MoM ; 2) selon le risque, proposer aux patientes un doppler des artères utérines ; 3) comparer les valeurs de l'IR retrouvées avec celles supposées normales en fonction des caractéristiques maternelles et des valeurs PAPP-A ; 4) selon les résultats, proposer un suivi spécifique des patientes à risque voire instaurer un traitement préventif par de l'Aspirine à faible dose. Vous retrouverez en annexe IV, les tableaux 1, 2 et 3 permettant de réaliser cette démarche. Nous allons prendre un exemple : une patiente nullipare, de couleur de peau noire et ayant une valeur PAPP-A égale à 0,05 MoM aura 46,28 % de risque de développer une PE précoce (mais seulement 1,36 % de risque de développer une PE tardive) ; si on lui propose un doppler des artères utérines, les résultats seront à comparer selon la table 3 (spécifique aux femmes de couleur noire) ; si cette patiente a moins de 30 ans, a un IMC supérieur à 25 kg/m² et un fœtus dont la LCC est supérieure à 65 mm, l'IR des artères utérines attendu est égal à 0,85.

- Endogline soluble (sEng), IR des artères utérines, PIGF, PAPP-A et facteurs maternels

Selon J.-M. Foidart, et al. en 2010. [129]

Cette étude s'est intéressée au dépistage combiné de la PE précoce et tardive par les valeurs de la sEng, du PIGF, de la PAPP-A, les facteurs maternels et l'IR des artères utérines. Nous n'avons pu accéder qu'aux résultats concernant la PE précoce. Chaque variable a été ajustée selon les caractéristiques maternelles auxquelles ils dépendent, en multiple de régression, comme nous l'avons précédemment détaillé. Les résultats sont présentés ci-dessous.

En comparant ces résultats avec ceux présentés précédemment, où l'association facteurs maternels, IR des artères utérines et PIGF avait permis de dépister 75,9% et 89,7 % des patientes qui allaient développer une PE précoce avec des taux de faux positifs de 5 et 10 % respectivement, on constate que l'apport de l'Endogline soluble dans le dépistage combiné permet de dépister entre 1,1 et 6,6 % de femmes susceptibles de développer une PE en plus.

Taux de détection des PE précoces avec un taux de faux positifs égal à 5% et 10% et comparaison de la performance du dépistage par les facteurs de risques maternels, l'endogline soluble (sEng), le placental growth factor (PIGF), la pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A), l'index de résistance des artères utérines et les différentes combinaisons possibles.

| Dépistage | Taux de détection (%) | |
|---------------------------|-----------------------|-------------|
| | FP = 5% | FP = 10% |
| Facteurs maternels avec : | | |
| – sEng | 33,3 | 56,7 |
| – PIGF | 48,1 | 66,7 |
| – PAPP-A | 46,7 | 53,3 |
| – sEng et PIGF | 55,6 | 74,1 |
| – sEng et PAPP-A | 63,3 | 73,3 |
| – IR des artères utérines | 63,3 | 76,7 |
| – IR et PAPP-A | 60,0 | 83,3 |
| – IR et sEng | 66,7 | 80,0 |
| – IR et PIGF | 77,8 | 85,2 |
| – IR, PAPP-A et sEng | 63,3 | 83,3 |
| – IR, PIGF et sEng | 77,8 | 96,3 |

En 2012, c'est l'équipe de J. Lai et al. qui publie une étude prospective cas/témoins sur les taux sériques maternels de la sEng entre 11 et 13 SA et par la suite entre 30 et 33 SA. En accord avec l'étude de J.-M. Foidart, il n'y avait pas de différence significative concernant les taux entre le groupe témoin et le groupe de PE intermédiaire (PE entre 34 et 37 SA) et tardive (à partir de 37 SA) entre 11 et 13 SA. Concernant les PE précoces, la concentration en sEng était inversement proportionnelle au terme d'accouchement : plus la concentration était forte, plus le terme d'accouchement était précoce. Entre 30 et 33 SA, le dépistage combiné par facteurs maternels et taux sériques de sEng permettait de détecter 64,3% de PE intermédiaire et 50% de PE tardive avec un taux de faux positif égal à 10%. Ces deux études nous montrent que sEng est un bon marqueur prédictif d'une PE sévère et précoce mais reste limité quant aux PE intermédiaires et tardives. [130]

- La Métabolomique et le dépistage des Pré-éclampsies tardives

Selon R.O. Bahado-Singh et al. en 2013 [131]

La métabolomique est une science très récente qui étudie l'ensemble des métabolites (sucres, acides animés, acides gras libres, etc. ...) présents dans une cellule, un organe ou un organisme. On peut dire que c'est l'équivalent de la génomique pour l'ADN. La métabolomique utilise la spectrométrie de masse et la résonance magnétique nucléaire comme moyens d'étude. En regard de la large diversité chimique des métabolites, de leur couplage avec les interactions environnementales (nourriture, médication, microbiotes intestinaux), et de leurs énormes variations de concentration phénotypiquement dépendantes, la métabolomique offre une voix puissante et quantitative pour décrire le phénotype réel des cellules, tissus ou organismes dans les états normaux ou pathologiques. Elle a aujourd'hui beaucoup d'intérêt dans la caractérisation et le diagnostic précoce des pathologies, complexes notamment.

Dans cette étude, R.O. Bahado-Singh et al. avaient pour but d'identifier des marqueurs biochimiques en début de grossesse, pouvant prédire les PE tardives en utilisant cette méthode. Sur 40 métabolites testés, 17 étaient significativement différents du groupe PE, du groupe témoin avec 14 d'entre eux qui étaient significativement augmentés, et 3 significativement diminués. Le glycérol, la carnitine, la méthylhistidine et l'acétone ont été les métabolites distinguant le plus les deux groupes de patientes. Il y avait également une discrimination significative entre les PE précoces et tardives concernant le glycérol, l'acétate, la triméthylamine et le succinate.

Deux métabolites étaient particulièrement notables pour leur différence entre le groupe témoin et le groupe des pré-éclamptiques : le glycérol et la carnitine, tous deux augmentés. Le glycérol constitue l'articulation centrale de tous les lipides de la classe des triglycérides et des phospholipides, il est par conséquent très important dans le métabolisme des lipides. Or, l'anormalité du métabolisme lipidique est reconnue comme étant une des caractéristiques de la PE, de plus il y a une relation entre l'obésité maternelle et l'augmentation du risque de développer une PE tardive. Le glycérol pourrait avoir un rôle dans la pathogénie de la PE. Quant à la carnitine, celle-ci est biosynthétisée à partir de la lysine et de la méthionine au niveau rénal et hépatique, et intervient au sein de la cellule dans le transport des acides gras du cytosol vers les mitochondries lors du catabolisme des lipides dans le métabolisme énergétique. Elle intervient dans l'oxydation des chaînes longues acyl des AG pour qu'ils puissent être utilisables dans le cycle de Krebs, et a pour conséquent une action anti-oxydante. Elle a notamment un effet préventif contre la lipoperoxydation des phospholipides membranaires et contre le stress oxydatif induit au niveau des cellules myocardiques et endothéliales. L'hypothèse des auteurs ici est que l'augmentation de la concentration en carnitine serait une possible réponse dans le but d'équilibrer le métabolisme excessif des lipides.

Cette nouvelle approche métabolomique paraît être de prime abord utile pour plusieurs raisons : la première, est la mise en évidence de perturbations de certains métabolites lors de pathologie comme la PE et par conséquent ouvre la voie à de nouvelles recherches

concernant leur implication dans la physiopathologie. Concernant son apport diagnostique pour la PE, d'autres études seraient nécessaires pour appuyer les résultats de cette étude.

3.3.2 Dépistage réalisé entre 22 et 24 SA et 6 jours

- Dépistage combiné par l'IR des artères utérines, la PAPP-A, β -HCG libre, l'Activine A et l'Inhibine A

Selon K. Spencer, et al., en 2006 [132]

L'activine A et l'inhibine A sont des glycoprotéines dimériques produites par la décidue, le placenta et les membranes fœtales. Leur concentration plasmatique augmente au moment des manifestations cliniques de la PE ou en cas d'HTA gravidique. Dans cette étude, K. Spencer et al. se sont intéressés au dépistage de la PE par ces deux protéines, combinées avec l'IR des artères utérines, la PAPP-A et la β -HCG libre. Les facteurs maternels n'ont pas été relevés. Les marqueurs biochimiques ont été exprimés en MoM à partir des valeurs retrouvées lors de grossesses normales. Dans le groupe des PE, on retrouvait des valeurs significativement plus grandes de l'IR, de la PAPP-A, de la β -HCG libre, et de l'activine A et inhibine A. seuls les résultats du dépistage combiné par l'IR des artères utérines, l'inhibine A et l'activine A ont été communiqués : avec un taux de faux positifs égal à 5 et 10%, 75 et 92% des PE ont été dépistées, respectivement sans distinction entre les PE précoces et sévères. Sans doute le dépistage aurait été plus puissant si les auteurs avaient choisi d'ajouter les valeurs de la PAPP-A et les caractéristiques maternelles.

3.3.3 Dépistage réalisé entre 30 et 33 sa

- PIGF, PAPP-A, β -HCG libre et facteurs maternels

Selon Lai J., et al. en 2012 [133]

Dans cette étude, les auteurs ont mesuré les taux plasmatiques du PIGF, de la PAPP-A et de la β -HCG libre, combinés aux caractéristiques maternelles dans le cadre d'une étude prospective, cas-témoins, afin de dépister les femmes à risque de développer une PE « intermédiaire » (entre 34 et 37 SA) et une PE tardive (après 37 SA). Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous. Les taux sériques de la PAPP-A n'étaient pas significativement différents des deux groupes de patients et ont donc été écartés du dépistage combiné. Dans le groupe des femmes pré-éclamptiques, les taux sériques de la β -HCG libre étaient plus hauts et ceux du PIGF plus bas. L'augmentation de l'un et la diminution de l'autre étaient toutes deux corrélées à la sévérité de la PE (âge gestationnel auquel l'arrêt de la grossesse fut nécessaire). Avec un taux de faux positifs égal à 10%, le

dépistage combiné par les caractéristiques maternelles couplées à la concentration en PIGF, a permis de dépister 85,7% de PE intermédiaires et 52,8% de PE tardives. L'ajout de la β -HCG libre ou du ratio β -HCG libre/ PIGF dans ce dépistage ne l'a pas amélioré.

Selon les auteurs, l'augmentation de la β -HCG libre observée quelques semaines avant le début de la phase clinique de la PE, serait une réponse induite par l'hypoxie, afin de contrebalancer la vasoconstriction caractéristique de la PE (la β -HCG libre ayant des propriétés vasodilatatrices). Les niveaux du PIGF sont diminués dès le premier trimestre de grossesse chez les femmes qui vont développer une PE, ils le sont encore plus à 30-33 SA. Cela peut être dû à la persistance de l'hypoxie placentaire. Cette suggestion est appuyée par le fait que l'hypoxie inhibe la production d'ARNm du PIGF dans les cultures de cellules trophoblastiques.

Performance du dépistage de la PE intermédiaire et précoce par les caractéristiques maternelles, PIGF, β -HCG libre, et leurs combinaisons – inspiré du tableau 4, p170 de l'article

| Test de dépistage | Taux de Détection pour un taux de faux positifs égal à 5 et 10 % (en %) | | | |
|---------------------------------|--|-------------|---------------------|-------------|
| | PE intermédiaire (34 – 37 SA) | | PE tardive (>37 SA) | |
| | 5% | 10% | 5% | 10% |
| Facteurs maternels avec : | | | | |
| - PIGF | 78,6 | 85,7 | 41,7 | 52,8 |
| - β -HCG libre | 42,9 | 64,3 | 25,0 | 33,3 |
| - β -HCG libre | 85,7 | 87,5 | 41,7 | 52,8 |
| - PIGF & β -HCG libre | 78,6 | 85,7 | 33,3 | 50,0 |
| - Ratio β -HCG libre/PIGF | | | | |

4. DISCUSSION

Le premier objectif de notre travail était de réaliser une revue de la littérature scientifique dans le but de faire un état des lieux des connaissances actuelles de la physiopathologie de la pré-éclampsie. Nous nous étions donnés une limite temporelle (de 2001 à 2015) afin de ne s'intéresser qu'aux dernières études réalisées. Hors, la science et la recherche fondamentale sont des disciplines qui découlent des découvertes antérieures. Au fil de nos lectures, nous avons dû élargir nos recherches pour mieux comprendre comment les auteurs avaient pu arriver à leur réflexion au moment de leur étude.

En raison de la complexité de la pathogénie de la PE, celle-ci intéresse de nombreux domaines de recherche : la génétique, l'immunologie, la biologie cellulaire et moléculaire, et récemment la métabolomique ; d'un certain nombre de ressources payantes et auxquelles nous n'avons pas eu accès ; et de l'impossibilité temporelle à analyser toutes les études, nous ne pouvons pas affirmer que tous les aspects et hypothèses physiopathologiques ont été explorés. En ce sens, l'objectif de réaliser un état des lieux n'est que partiellement accompli. Néanmoins, nous avons tenté de ne omettre aucun domaine de recherche. De plus, notre sujet est actuel puisque la recherche sur la physiopathologie, le diagnostic, la prise en charge, la prévention mais également la recherche de nouvelles thérapeutiques continuent d'être en voie de développement.

L'étude des mécanismes régissant la placentation et leur implication éventuelle dans le défaut d'invasion des artères spiralées par les cellules trophoblastiques nous montre qu'elle est une étape complexe dans le développement embryonnaire.

Le système immunitaire (inné et adaptatif) et l'environnement cellulaire maternel (comme la tension en oxygène par exemple) agissent de concert pour permettre à ces cellules d'exprimer à un temps donné, le phénotype adéquat : prolifératif, invasif puis endovasculaire. L'équilibre de cette interaction semble essentielle pour conférer à l'organisme maternel la capacité d'accoutumance au remaniement vasculaire nécessaire pour obtenir un flux utéro-placentaire adapté aux besoins de la grossesse. Le défaut d'invasion trophoblastique mène fatalement à une hypoxie placentaire stressant les cellules déciduales et endothéliales maternelles.

Le stress oxydatif est indéniablement une des conséquences directes de ce stress provoqué. L'augmentation d'isoprostane d'origine placentaire, d'espèces réactives à l'oxygène, de lipoperoxydes toxiques, de TNF- α , d'endothéline et de l'acide urique dans la circulation maternelle favorise une vasoconstriction artérielle généralisée, mais rend également les vaisseaux maternels sensibles aux substances vasoactives. De plus, le stress oxydatif entraîne aussi la mort cellulaire par apoptose ou par nécrose, celle-ci entraînant une réponse inflammatoire.

L'hypoxie favorise également la production de facteurs anti-angiogéniques : l'endogline soluble par les cellules endothéliales, et le sFlt-1 par les cellules trophoblastiques, qui sont relâchés dans la circulation maternelle. Ces deux facteurs sont également des inhibiteurs de l'oxyde nitrique synthase, à l'origine d'une vasoconstriction vasculaire.

L'apoptose induite par l'hypoxie et le stress oxydatif conduit à son tour à la libération dans la circulation maternelle d'agrégats syncytiaux caractérisés par leur expression en sFlt-1. Ce dernier semble être le lien entre la dysfonction endothéliale et le processus inflammatoire exagéré retrouvés dans le syndrome maternel. En effet, les agrégats syncytiaux, via le sFlt-1, inhibe la prolifération cellulaire endothéliale et la formation de vaisseaux, et augmente la production de sEng via son action par la MMP-14. D'autre part, il stimule les macrophages, les monocytes, les neutrophiles, les cellules NK, et des cytokines pro-inflammatoires responsables de la réponse inflammatoire. L'augmentation de thrombine, des PAI, et du rapport TXA2/PGI2 accompagne l'activation endothéliale, s'en suit une perturbation de la cascade de coagulation à l'origine de l'activation plaquettaire et des troubles homéostatiques rencontrés pendant la PE.

Autour de ces enchaînements biochimiques conduisant au syndrome maternel, la PE semble être favorisée par des prédispositions génétiques comme nous le montre les études menées sur l'indoléamine 2,3-dioxygénase et le gène STOX1.

Nous avons tenté d'unifier toutes ces hypothèses à l'aide d'un schéma que nous avons réalisé dans le cadre de notre travail (Voir Tableau 1, Annexe V).

La notion de prédisposition génétique est intéressante. Au-delà du postulat qu'il existe des familles de pré-éclamptiques, nous avons remarqué que dans pratiquement toutes les études que nous avons analysées, spécifiquement les études prospectives cas/témoins, les patientes qui développaient une PE, notamment les PE tardives présentaient les mêmes facteurs de risques que les maladies cardio-vasculaires comme l'origine raciale (femme de couleur noire), l'hyperlipidémie, la pré-existence de diabète ou d'HTA chronique [34,35,36,38,52,129,131]. Certains auteurs qualifient la PE de « maladie de l'endothélium » faisant écho à la définition des maladies cardio-vasculaires. Par ailleurs, les études ont montré que les femmes qui développaient une PE avaient quatre fois plus de risque de développer une HTA chronique dans les 10 années suivant la pathologie, le risque d'insuffisance cardiaque était multiplié par 1,8 et celui d'une attaque vasculaire cérébrale par 1,5 [135].

En ce sens, nous pouvons prétendre affilier la PE à la définition de la maladie multifactorielle en génétique médicale : « Affection induite par la combinaison de facteurs génétiques multiples (polygéniques) et environnementaux, où les variations géniques ne sont pas délétères individuellement (facteurs de prédisposition) ».

Ainsi, prévenir ces grossesses à haut risque présente deux bénéfices : le premier, à court terme, concerne l'issue de la grossesse pour la mère et le fœtus ; le second, à long terme, concerne la santé de ces femmes.

Une seconde réflexion est indéniable en regard des études réalisées : parle-t-on de la même pré-éclampsie lorsque nous évoquons « PE précoce » et « PE tardive » ? C'est une question qui a été soulevée par plusieurs auteurs, en partant de l'observation que les placentas entre les deux sous-groupes ne présentaient pas les mêmes lésions histologiques. Les placentas issus de PE sévère présentaient des lésions ischémiques, d'athérosclérose aiguë avec des dépôts de fibrine, des signes d'infarctus ou encore d'hématome rétro-placentaire et le plus souvent une hypotrophie placentaire [136]. Ces PE s'accompagnaient également de restriction de croissance intra-utérine pour les fœtus issus de ces grossesses. Ces observations ne sont pas retrouvées dans les PE tardives, suggérant que la PE tardive n'est pas liée à un défaut d'invasion trophoblastique mais causée par un syndrome maternel seul, similaire au syndrome métabolique. Les mêmes facteurs de risques pour les maladies cardio-vasculaires étaient également retrouvés dans le groupe des PE tardives.

Ceci nous a amené à définir deux types de PE : une PE dite « essentielle », primaire et provoquée par l'hypoxie placentaire due au défaut d'invasion trophoblastique ; et une PE dite « secondaire », induite par des facteurs métaboliques et cardio-vasculaires indépendants avec une placentation normale. C'est une hypothèse soutenue par une large communauté scientifique [34,35,36,38,39,40,52,129,131].

Le second objectif de notre étude était de s'intéresser à l'émergence de nouveaux moyens de dépistages proposés par les chercheurs.

Comme nous en avons déjà discuté, prévenir ces grossesses à haut risque présence de nombreux bénéfices pour la mère et l'enfant. Pour qu'un test de dépistage soit réalisable, plusieurs critères sont à respecter comme la fiabilité, la reproductibilité, la simplicité de mise en œuvre et bien sûr qu'il soit le moins invasif possible. Réaliser un test de dépistage au premier trimestre, plus exactement entre 11 et 13 SA permet de sensibiliser le maximum de femme (le délai correspondant au dépistage combiné de la trisomie 21 et à l'échographie de datation), mais aussi de mettre en place un traitement préventif par Aspirine faible dose (entre 75 et 160 mg/j) avant la 16^{ème} semaine d'aménorrhée. Actuellement, la prophylaxie par Aspirine n'est proposée que chez les patientes présentant des antécédents de pré-éclampsie sévère et précoce, de HELLP syndrome, de RCIU sévère et précoce, de MFIU dans un contexte vasculaire, et d'antécédent de SAPL [137]. Hors, 70 à 75 % des pré-éclampsies surviennent lors d'une première grossesse [138].

La plupart des tests de dépistage que nous avons présenté ont été élaborés par les mêmes auteurs, facilitant leur comparaison puisqu'ils ont été réalisés dans les mêmes conditions. Cependant, la confrontation des tests combinés aurait été sans doute plus pertinente avec des études réalisées par des équipes différentes.

Actuellement (janvier 2016), le laboratoire Biomnis propose dans le cadre du projet « *Prognosis* » un test de dépistage combiné entre 11 et 13 SA et 6 jours. Ce dépistage est basé

sur le recueil de caractéristiques maternelles comme l'IMC, l'origine géographique, la parité, antécédent personnel ou familial de PE, hypertension chronique (traitée ou non) et le tabac, qui représentent des facteurs de risque intégrés dans le calcul. Ces données sont combinées avec la mesure de l'index de pulsatilité (ou de résistance) des artères utérines au doppler mesuré à l'échographie du premier trimestre, la mesure de la pression artérielle moyenne et le dosage des biomarqueurs PAPP-A et PIGF. Par ailleurs ce test est grandement inspiré d'une étude de grande ampleur réalisée en 2013 par l'équipe de K.H. Nicolaidis (58 884 grossesses monofoetales dont 2,4 % de PE). Comme pour les tests présentés dans les résultats, le taux de détection est meilleur pour les PE précoces. Un test prédictif après 20 SA est également proposé dans le but d'anticiper la prise en charge des patientes qui vont développer une PE, de les orienter en cas de haut risque à court terme ou de les rassurer si elles présentent un très faible risque à court terme. Ce test prédictif s'appuie sur le ratio sFlt-1/PIGF où le déséquilibre entre ces deux facteurs est détectable plusieurs semaines avant la survenue clinique de la PE. Un ratio inférieur à 38 permettra d'orienter la patiente vers un suivi ambulatoire, alors qu'un ratio supérieur ou égal à 38 permettra d'anticiper la prise en charge et d'orienter la patiente vers une hospitalisation [139]. Les modalités de ces deux tests sont illustrés en annexe VI.

5. CONCLUSION

Les résultats de la recherche fondamentale nous montrent aujourd'hui l'intérêt de pousser toujours plus loin nos connaissances sur les phénomènes physiopathologiques à l'origine de la maladie. Notre travail a démontré que la pré-éclampsie reste encore difficile à appréhender, tant la complexité et l'interconnexion de ses facteurs sont importantes. Mais grâce aux études, la mise en évidence de marqueurs biochimiques du défaut placentaire et de la dysfonction endothéliale nous permet d'améliorer nos pratiques à travers des nouveaux tests de dépistage. Le dépistage permet de cibler les grossesses à risque et d'organiser le suivi, la prise en charge mais aussi de prévenir la morbidité inhérente à la pathologie. De même, les expériences *in vitro*, *ex vitro* à l'aide de modèles animaux comme les souris et le rat, ou à partir de cultures cellulaires, ouvrent les possibilités de chercher, trouver et tester de nouvelles thérapeutiques.

Cependant, l'amélioration des moyens para-cliniques ne doit pas surpasser notre sens clinique et notre attention portée sur l'histoire médicale et personnelle des patientes et doit rester une aide à notre PEC de ces patientes à risque.

Comprendre comment la pathologie pré-éclamptique s'installe fut un travail passionnant tant elle demande à s'intéresser à plusieurs domaines de la médecine. Ce mémoire est aussi un hommage à tous les scientifiques qui ont travaillé et qui continuent de le faire sur cette pathologie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Vainam D., Preeclampsia – Pathophysiology of the uterus and the pregnancy, Inserm, Institut Cochin, consulté le 14 janvier 2015, consultable à l'URL: <http://cochin.inserm.fr/Departements/drc/equipe-vaiman/b-pathophysiology-of-the-uterus-and-the-pregnancy/preeclampsia>
2. HAS, Données épidémiologiques générales liées à la grossesse. HAS Santé. 2012 Juillet [Consulté le 5 mai 2015] Consultable à l'URL : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/donnees_epidemiologiques_generales_liees_a_la_grossesse.pdf
3. Shembrey M.A., Noble A. D., An instructive case of abdominal pregnancy, J Obstet Gynaecol. Volume 35, 1995, Pages 220-221
4. OMS, Prévention et traitement de la prééclampsie et de l'éclampsie, 2011, Consulté le 28 décembre 2014, Consultable à l'URL: http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/WHO_RHR_11.30_fre.pdf?ua=1
5. Gouny-Doridot L., Rôle du facteur de transcription STOX1 dans la physiopathologie de la pré-éclampsie : apport d'un modèle cellulaire et d'un modèle murin de transgénèse additive – Thèse – Université Paris Descartes – Paris – 2013 – 359 pages – 67-68
6. Juch H., Blaschitz A., Dohr G, Hutter H., HLA class I expression in the human placenta, Wien Med Wochenschr, Volume 162, 2012, Pages 196-200
7. Hiby S.E., Walker J.J., O'Shaughnessy K.M., Redman C.W.G., Carrington M., Trowsdale J., Moffet A., Combinations of maternal KIR and fetal HLA-C genes influence the risk of preeclampsia and reproductive success, J. Exp. Med., Volume 200, 2004, Pages 957-965
8. Hunt J.S., Petroff M.G., McIntire R.H., Ober C., HLA-G and immune tolerance in pregnancy, FASEB J, Volume 19, 2005, Pages 681-693
9. Hunt J.S., Langat D.K., McIntire R.H., Morales P.J., The role of HLA-G in human pregnancy, Reprod. Biol. Endocrinol., Volume 4 suppl 1, 2006, S10
10. Solier C., Aguerre-Girr M., Lenfant F., Campan A., Berrebi A., Rebmann V., Grosse-Wilde H., Le Bouteiller P., Secretion of pro-apoptotic HLA-G1-retaining soluble HLA-G1 by human villous trophoblast, Eur. J. Immunol., Volume 32, 2002, Pages 3576-3586
11. Triche E.W., Harland K.K., Field E.H., Rubenstein L.M., Saftlas A.F., Maternal-fetal HLA sharing and preeclampsia : Variation in effects by seminal fluid exposure in a case-control study of nulliparous women in Iowa, J Reprod Immunol., 2014 Mars, Pages 111-119
12. Robertson S.A., Guerin L.R., Bromfield J.J., Branson K.M., Ahlstrom A.C., Care A.S., Seminal Fluid drives expansion of the CD4+ CD25+ T regulatory cell pool and induces tolerance to paternal alloantigens in mice, Biol. Reprod., Volume 80, Issue 5, 2009, Pages 1036-1045
13. Robertson S.A., Prins J.R., Sharkey D.J., Moldenhauer L.M., Seminal fluid and the generation of regulatory T cells for embryo implantation, AM. J. Reprod Immunol, Volume 69, Issue 4, 2013, Pages 315-330

14. Bilinski M.J., Thorne J.G., Oh M.J., Leonard S., Murrant C., Tayade C., Croy B.A., Uterine NK cells in murine pregnancy, *Reprod. Biomed.*, Volume 16, 2008, Pages 218-226
15. Lash G.E., Robson S.C., Bulmer J.N., Functional role of uterine natural killer cells in human early pregnancy decidua, *Placenta*, Volume 31, 2010, Pages 87-92
16. Barrientos G., Tirado-Gonzalez I., Freitag N., Kobelt P., Moschansky P., Klapp B.F., Thijssen V.L.J.L, Blois S.M., CXCR4(+) Dendritic cells promote angiogenesis during embryo implantation in mice, *Angiogenesis*
17. Charalambous F., Elia A., Georgiades P., Decidual spiral artery remodeling during early post-implantation period in mice : investigation of associations with decidual uNK cells and invasive trophoblast, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, Volume 17, Pages 847-852
18. Eastabrook G., Hu Y., Von Dadelszen P., The role of decidual natural killer cells in normal placentation and in the pathogenesis of preeclampsia, *J. Obstet Gynaecol Can*, Volume 30, 2008, Pages 467-476
19. Hoffmann P., Fonctions biologiques d'EG-VEGF (Endocrine Gland-derived Vascular Endothelial Growth Factor) dans le développement placentaire – Thèse – Université Joseph-Fourrier – Grenoble – 2006 - 181 pages
20. Hoffmann P., Feige J.J., Alfaidy N., Expression and oxygen regulation of Endocrine Gland-derived Vascular Endothelial Growth Factor/Prokineticin-1 and its receptors in human placenta during early pregnancy, *INSERM*, Grenoble, 32 pages
21. Hoffmann P., Feige J.J., Alfaidy N., Placental expression of EG-VEGF and its receptors PKR1 and PKR2 throughout mouse gestation, *INSERM*, Grenoble, 33 pages
22. Genbacev O., Joslin R., Damsky C.H., Polliotti B.M., Fisher S.J., et al., Hypoxia alters early gestation human cytotrophoblast differentiation/invasion in vitro and models the placental defects that occur in preeclampsia, *J Clin Invest*, 1996, Volume 97, Pages 540-550
23. Mondon F., Mignot T.-M., Rebourcet R., Jammes H., Da, a, J.-L., Vainam D., Profiling of oxygen-modulated gene expression in early human placenta by systematic sequencing of suppressive subtractive hybridization products, *Physiol. Genomics*, 2005, Volume 22 ; Pages 99-107
24. Khaliq A., Dunk C., Jiang J., Shams M., Li X.F., Acevedo C., et al., Hypoxia down regulates placenta growth factor, whereas fetal growth restriction up-regulates placenta growth factor expression : molecular evidence for « placental hyperoxia » in intrauterine growth restriction, *Lab Invest*, 1999, Volume 2, pages 151-170
25. Maynard S.E., Venkatesha S., Thadhani R., Karumanchi S.A., Soluble fms-like tyrosine kinase 1 and endothelial dysfunction in the pathogenesis of preeclampsia, *Pediatr. Res.*, Volume 57, 1R-7R
26. Venkatesha S., Toporsian M., Lam C., Hanai J., Mammoto T., Kim Y.M., Bdoalah Y., Lim K.-H., Yuan H.-T., Libermann T.A., et al., Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia, *Nat. Med.*, 2006, Volume 12, Pages 642-649
27. Chavarria M.E., Lara-Gonzalez L., Gonzalez-Gleason A., Sojo I., Reyes A., Maternal plasma cellular fibronectin concentrations in normal and preeclamptic pregnancies : a longitudinal study for early prediction of preeclampsia, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2002, Volume 187, pages 595-601
28. Nadar S.K., Al Yemeni E., Blann A.D., Lip G.Y.H., Thrombomodulin, von Willebrand factor and E-selectin as plasma markers of endothelial damage/dysfunction and

- activation in pregnancy induced hypertension, *Thromb. Res.*, 2004, Volume 113, pages 123-128
29. Isermann B., Sood R., Pawlinski R., et al., The thrombomodulin-protein C system is essential for the maintenance of pregnancy, *Nature medicine*, 2003, Volume 9, Issue 3, pages 331-338
 30. Giraud-Sauveur L., Thrombophilie biologique et récurrence de pathologies vasculaires placentaires – Thèse – Université Paris Descartes – 2008 – 89 pages
 31. Mello G., Parretti E., Marozio L., et al., Thrombophilia is significantly associated with severe preeclampsia, *Hypertension*, 2005, Volume 46, pages 1270-1274
 32. Burger O., Pick E., Zwickel J., et al., Placental protein 13 (PP-13) : effects on cultured trophoblasts, and its detection in human body fluids in normal and pathological pregnancies, *Placenta*, Volume 25, 2004, pages 608-622
 33. Sammar M., Sadan O., Fleischfarb Z., et al., Molecular and cellular impacts of placenta-related pathologies on PP13 in complicated premature deliveries, *Am J Obstet Gynecol*, 2005, Suppl 193, S77
 34. Nicolaides K.H., Bindra R., Turan O.M., Chefetz I., Sammar M., Meiri H., Tal J., Cuckle H.S., A novel approach of first-trimester screening for early pre-eclampsia combining serum PP-13 and Doppler ultrasound, *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2006, Volume 27, pages 13-17
 35. Akolekar R., Syngelaki A., Beta J., Kocylowski R., Nicolaides K.H., Maternal serum placental protein 13 at 11-13 weeks of gestation in preeclampsia, *Prenat Diagn*, 2009, Volume 29, pages 1103-1108
 36. Poon L.C.Y., Maiz N., Valencia C., Plasencia W., Nicolaides K.H., First trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre-eclampsia, *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2009, Volume 33, pages 23-33
 37. Ranta J.K., Raatikainen K., Romppanen J. et al., Decreased PAPP-A is associated with preeclampsia, premature delivery and small for gestational age infants but not with placental abruption, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, Juillet 2011, Volume 157, pages 48-52
 38. Akolekar R., Zaragoza E., Poon L.C.Y., Pepes S., Nicolaides K.H., Maternal serum placental growth factor at 11+0 to 13+6 weeks of gestation in the prediction of pre-eclampsia, *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2008, volume 32, pages 732-739
 39. Sifakis S., Akolekar R., Kappou D., Mantas N., Nicolaides K.H., Maternal serum insulin-like growth factor-I at 11-13 weeks in preeclampsia, *Prenat Diagn*, 2010, volume 30, pages 1026-1031
 40. Sifakis S., Akolekar R., Kappou D., Mantas N., Nicolaides K.H., Maternal serum insulin-like growth factor-binding protein-1 (IGFBP-1) at 11-13 weeks in pre-eclampsia, *Prenat Diagn*, 2011, Volume 31, pages 196-201
 41. Wlasko S.W., Vaughan J.E., Wang Y., Roberts I.J., Placental isoprostane is significantly increased in preeclampsia, *The FASEB Journal*, 2000, volume 14, pages 1289-1296
 42. Barden A., Beilin L., Ritchie J., Croft K.D., Walters B.N., Michael C.A., Plasma and urinary 8-iso-prostane as an indicator of lipid peroxidation in pre-eclampsia and normal pregnancy, *Clin. Sci.*, 1996, volume 91, pages 711-718
 43. Kharb S., Total free radical trapping antioxidant potential in pre-eclampsia, *Int J Gynaecol Obstet*, 2000, volume 69, pages 23-26

44. Lorentzen B., Henriksen T., Plasma lipids and vascular dysfunction in preeclampsia, Semin. Reprod. Endocrinol., 1998, volume 16, pages 33-39
45. Bowen R.S., Zhang Y., Gu Y., Lewis D.F., Wang Y., Increased Phospholipase A2 and Thromboxane but not Prostacyclin production by placental trophoblast cells from normal and preeclamptic pregnancies cultured under hypoxia condition, Placenta, 2005, volume 26, pages 402-409
46. Roberge S., Villa P., Nicolaides K., Giguère Y., Vainio M., Bakhti A., Ebrashy A., Bujold E., Early Administration of low-dose Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia : a systematic review and Meta-analysis, Fetal Diagn, mars 2012, volume 31, pages 141-146
47. Toporsian M., et al., A role for endoglin in coupling eNOS activity and regulating vascular tone revealed in hereditary hemorrhagic telangiectasia, Circ Res, 2005, volume 96, pages 684-692
48. Venkatesha S., Toporsian M., Lam C., Hanai J., Mammoto T., Kim YM., Bdolah Y., Yuan H.T., Libermann T.A., Stillman I.E., Roberts D., D'Amore P.A., Epstein F.H., Sellke F.W., Romero R., Sukhatme V.P., Letarte M., Karumanchi S.A., Soluble Endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia, Nat Med, 2006, volume 12, pages 642-649
49. Lebrin F., Goumans M.-J., Jonker L., Carvalho R., Valdimarsdottir G., Thorikay M., Mummery C., McArthur H., Dijke P., Endoglin promotes endothelial cell proliferation and TGF- β /ALK1 signal transduction, The EMBO Journal, 2004, volume 23, pages 4018-4028
50. Buhimschi C., Baumbusch M., Dulay A., Lee S., Wehrum M., Zhao G., Bahtiyar M., Pettker C., Ali U., Funai E., Buhimschi I., The role of urinary soluble endoglin in the diagnosis of pre-eclampsia : comparison with soluble-fms-like tyrosine kinase 1 to placental growth factor ratio, BJOG, 2010, volume 117, pages 321-330
51. Berson-Loire P., Prédiction de la pré-éclampsie : valeur des variables maternelles, du doppler artériel utérin et ombilical, et du dosage de sVEGFR et PlGF – Thèse – octobre 2009 – Université Paris Descartes – 55 pages
52. Akolekar R., de Cruz J., Foidart J.-M., Munaut C., Nicolaides K.-H., Maternal plasma soluble fms-like tyrosine kinase-1 and free vascular endothelial growth factor at 11 to 13 weeks of gestation in preeclampsia, Prenat Diagn, 2010, volume 30, pages 191-197
53. Nagamatsu T., Fujii T., Kusumi M., et al., Cytotrophoblasts up-regulate soluble fms-like tyrosine kinase-1 expression under reduced oxygen : an implication for the placental vascular development and the pathophysiology of preeclampsia, Endocrinology, 2004, volume 145, pages 4838 – 4845
54. Lockwood C.J., Toti P., Arcuri F., et al., Thrombin regulates soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) expression in first trimester decidua : implications for preeclampsia, Am J Pathol, 2007, volume 170, pages 1398-1405
55. Anton L., Merrill D.C., Neves L.A.A., Gruver C., Moorefield C., Brosnihan K.B., Angiotensin II and angiotensin-(1-7) decrease sFlt-1 release in normal but not preeclamptic chorionic villi : an *in vitro* study, Reproductive Biology and Endocrinology, 2010, volume 8, issue 135, 10 pages
56. Buurma A.J., Penning M.E., Prins F., Schutte J.M., Brujin J.A., Wilhelmus S., Rajakumar A., Bloememkamp K.W.M., Karumanchi S.A., Baelde H.J., Preeclampsia is associated with the presence of transcriptionally active placental fragments in the maternal lung, Hypertension, 2013, volume 62, pages 608-613

57. Tannetta D.S., Dragovic R.A., Gardiner C., Redman C.W., Sargent I.L., Characterisation of syncytiotrophoblast vesicles in normal pregnancy and pre-eclampsia : expression of Flt-1 and Endoglin, PLoS ONE, février 2013, volume 8, issue 2, e56754
58. Guller S., Ma Y.Y., Mor G., et al., The placental syncytium and the pathophysiology of preeclampsia and intrauterine growth restriction, a novel assay to assess syncytial protein expression, Ann N Y Acad Sci., avril 2008, volume 1127, pages 129-133
59. Tsui D.W., Chan K.C., Chim S.S., Chan L.W., Leung T.Y., Lau T.K., et al., Quantitative aberrations of hypermethylated rassf1a gene sequences in maternal plasma in pre-eclampsia, Prenat Diagn, 2007, volume 27, pages 1212-1218
60. Bellido M.L., Radpour R., Lapaire O., De Bie I., Hosli I., Bitzer J., et al., Maldi-tof mass array analysis of rassf1a and serpinb5 methylation patterns in human placenta and plasma, Biol Reprod, 2010, volume 82, pages 745-750
61. Wang Z., Lu S., Liu C., Zhao B., Pei K., Tian L., et al., Expressional and epigenetic alterations of placental matrix metalloproteinase 9 in preeclampsia, Gynecol Endocrinol, 2010, volume 26, pages 96-102
62. Gascoin-Lachambre G., Buffat C., Rebourcet R., Chelbi S.T., Rigourd V., Mondon F., et al., Cullins in human intra-uterine restriction : expressional and epigenetic alterations, Placenta, 2010, volume 31, pages 151-157
63. Chelbi S.T., Mondon F., Jammes H., Buffat C., Mignot T.M., Tost J., et al., Expressional and epigenetic alterations of placental serine protease inhibitors : serpin3 is a potential marker of preeclampsia, Hypertension, 2007, volume 49, pages 76-83
64. Calicchio R., Buffat C., Vainam D., Miralles F., Dysfonction endothéliale : rôle dans le syndrome maternel de la prééclampsie et conséquences à long terme pour le système cardiovasculaire, ANCAAN, mars 2013, volume 762, 6 pages
65. Sankaralingam S., Xu Y., Sawamura T., Davidge S.T., Increased lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 expression in the maternal vasculature of women with preeclampsia : role for peroxynitrite, Hypertension, 2009, volume 53, pages 270-277
66. Gilbert J.S., Ryan M.J., LaMarca BB., Sedek M., Murphy S.R., Granger J.P., Pathophysiology of hypertension during preeclampsia : Linking placental ischemia with endothelial dysfunction, Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2008, volume 294, pages 541-550
67. Faas M.M., Spaans F., De Vos P., Monocytes and macrophages in pregnancy and pre-eclampsia, Frontiers in immunology, volume 5, article 98, 11 pages
68. Wallace A.E., Fraser R., Cartwright J.E., Extravillous trophoblast and decidual natural killer cells : a remodelling partnership, Hum Reprod Update, 2012, volume 18, issue 4, pages 458-471
69. Svensson-Arvelund J., Ernerudh J., Buse E., Cline J.M., Haeger J.D., Dixon D., et al. The placenta in toxicology. Part II: systemic and local immune adaptations in pregnancy, Toxicol Pathol, 2014, volume 42, issue 2, pages 327-338
70. Gordon S., Taylor PR., Monocyte and macrophage heterogeneity, Nat Rev Immunol, 2005, volume 5, issue 12, pages 953-64
71. Mantovani A., Biswas S.K., Galdiero M.R., Sica A., Locati M., Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodelling, J Pathol, 2013, volume 229, issue 2, pages 176-185
72. Borzychowski A.M., Sargent I.L., Redman C.W., Inflammation and pre-eclampsia, Semin Fetal Neonatal Med, 2006, volume 11, issue 5, pages 309-316

73. Mellembakken J.R., Aukrust P., Olafsen M.K., Ueland T., Hestdal K., Videm V., Activation of leukocytes during the uteroplacental passage in preeclampsia, Hypertension, 2002, volume 39, issue 1, pages 155-160
74. Sacks G.P., Studena K., Sargent I.L., Redman C.W.G., Normal pregnancy and preeclampsia both produce inflammatory changes in peripheral blood leukocytes akin to those of sepsis, Am J Obstet Gynecol, 1998, volume 179, pages 180-186
75. Gervasi M.T., Chaiworapongsa T., Pacora P., Naccasha N., Yoon B.H., Maymon E., et al. Phenotypic and metabolic characteristics of monocytes and granulocytes in preeclampsia, Am J Obstet Gynecol, 2001, volume 185, issue 4, pages 792-797
76. Luppi P., Tse H., Lain KY, Markovic N, Piganelli JD, De Loia JA, Preeclampsia activates circulating immune cells with engagement of the NF-kappa B pathway, Am J Reprod Immunol, 2006, volume 56, issue 2, pages 135-144
77. Sakai M, Tsuda H, Tanebe K, Sasaki Y, Saito S, Interleukin-12 secretion by peripheral blood mononuclear cells is decreased in normal pregnant subjects and increased in preeclamptic patients, Am J Reprod Immunol, 2002, volume 47, issue 2, pages 91-97
78. Peraçoli JC, Rudge MV, Peraçoli MT, Tumor necrosis factor-alpha in gestation and puerperium of women with gestational hypertension and pre-eclampsia, Am J Reprod Immunol, 2007, volume 57, issue 3, pages 177-85
79. Veenstra van Nieuwenhoven AL, Moes H, Heineman MJ, Santema J, Faas MM, Cytokine production by monocytes, NK cells and lymphocytes is different in preeclamptic patients as compared with normal pregnant women, Hypertens Pregnancy, 2008, volume 27, issue 3, pages 207-224
80. Brewster JA, Orsi NM, Gopichandran N, Ekbote UV, Cadogan E, Walker JJ, Host inflammatory response profiling in preeclampsia using an in vitro whole blood stimulation model, Hypertens Pregnancy, volume 2008, volume 27, issue 1, pages 1-16
81. Sacks GP, Clover LM, Bainbridge DR, Redman CW, Sargent IL, Flow cytometric measurement of intracellular Th1 and Th2 cytokine production by human villous and extravillous cytotrophoblast, Placenta, 2001, volume 22, issue 6, pages 550-559
82. Redman CW, Tannetta DS, Dragovic RA, Gardiner C, Southcombe JH, Collett GP, et al., Review: does size matter? Placental debris and the pathophysiology of pre-eclampsia, Placenta, 2012, Suppl 33, S48-54
83. Bianchi DW, Zickwolf GK, Weil GJ, Sylvester S, De Maria MA., Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum, Proc Natl Acad Sci U S A, 1996, volume 93, issue 2, pages 705-708
84. Faas MM, van Pampus MG, Anninga ZA, Salomons J, Westra IM, Donker RB, et al., Plasma from preeclamptic women activates endothelial cells via monocyte activation in vitro, J Reprod Immunol, 2010, volume 87, issue 1, pages 28-38
85. Pang ZJ, Xing FQ, Comparative study on the expression of cytokine-receptor genes in normal and preeclamptic human placentas using DNA microarrays, J Perinat Med, 2003, volume 31, issue 2, pages 153-162
86. Benyo DF, Smarason A, Redman CW, Sims C, Conrad KP, Expression of inflammatory cytokines in placentas from women with preeclampsia, J Clin Endocrinol Metab, 2001, volume 86, issue 6, pages 2505-2512
87. Wang Y, Walsh SW, TNF alpha concentrations and mRNA expression are increased in preeclamptic placentas, J Reprod Immunol, 1996, volume 32, issue 2, pages 157-169

88. Hennessy A, Pilmore HL, Simmons LA, Painter DM, A deficiency of placental IL-10 in preeclampsia, J Immunol, 1999, volume 163, issue 6, pages 3491-3495
89. Rein DT, Breidenbach M, Hönscheid B, Friebe-Hoffmann U, Engel H, Göhring UJ, et al., Preeclamptic women are deficient of interleukin-10 as assessed by cytokine release of trophoblast cells in vitro, Cytokine, 2003, volume 23, issue 4-5, pages 119-125
90. Faas MM, Schuiling GA, Baller JFW, Visscher CA, Bakker WW, A new animal model for human pre-eclampsia: ultralow dose endotoxin infusion in pregnant rats, Am J Obstet Gynecol, 1994, volume 171, pages 158-64
91. Faas MM, Van Der Schaaf G, Borghuis T, Jongman RM, van Pampus MG, de Vos P, et al., Extracellular ATP induces albuminuria in pregnant rats, Nephrol Dial Transplant, 2010, volume 25, issue 8, pages 2468-2478
92. La Marca B, Speed J, Fournier L, Babcock SA, Berry H, Cockrell K, et al., Hypertension in response to chronic reductions in uterine perfusion in pregnant rats: effect of tumor necrosis factor-alpha blockade, Hypertension, 2008, volume 52, issue 6, pages 1161-1167
93. Bulmer JN, Morrison L, Longfellow M, Ritson A, Pace D, Granulated lymphocytes in human endometrium: histochemical and immunohistochemical studies, Hum Reprod, 1991, volume 6, issue 6, pages 791-798
94. Klentzeris LD, Bulmer JN, Warren A, Morrison L, Li TC, Cooke ID, Endometrial lymphoid tissue in the timed endometrial biopsy: morphometric and immunohistochemical aspects, Am J Obstet Gynecol, 1992, volume 167, issue 3, pages 667-674
95. Hunt JS, Miller L, Platt JS, Hormonal regulation of uterine macrophages, Dev Immunol, 1998, volume 6, issue 1-2, pages 105-110
96. Williams PJ, Searle RF, Robson SC, Innes BA, Bulmer JN, Decidual leukocyte populations in early to late gestation normal human pregnancy, J Reprod Immunol, 2009, volume 82, issue 1, pages 24-31
97. Bulmer JN, Morrison L, Smith JC, Expression of class II MHC gene products by macrophages in human uteroplacental tissue, Immunology, 1988, volume 63, issue 4, pages 707-714
98. Bulmer JN, Johnson PM, Macrophage populations in the human placenta and amniochorion, Clin Exp Immunol, 1984, volume 57, issue 2, pages 393-403
99. Bulmer JN, Williams PJ, Lash GE, Immune cells in the placental bed, Int J Dev Biol, 2010, volume 54, issue 2-3, pages 281-294
100. Smith SD, Dunk CE, Aplin JD, Harris LK, Jones RL, Evidence for immune cell involvement in decidual spiral arteriole remodeling in early human pregnancy, Am J Pathol, 2009, volume 174, issue 5, pages 1959-1971
101. Hazan AD, Smith SD, Jones RL, Whittle W, Lye SJ, Dunk CE, Vascular-leukocyte interactions: mechanisms of human decidual spiral artery remodeling in vitro, Am J Pathol, 2010, volume 177, issue 2, pages 1017-1030
102. Abrahams VM, Kim YM, Straszewski SL, Romero R, Mor G, Macrophages and apoptotic cell clearance during pregnancy, Am J Reprod Immunol, 2004, volume 51, issue 4, pages 275-282
103. Cupurdija K, Azzola D, Hainz U, Gratchev A, Heitger A, Takikawa O, et al. Macrophages of human first trimester decidua express markers associated to alternative activation, Am J Reprod Immunol, 2004, volume 51, issue 2, pages 117-122

104. Kämmerer U, Eggert AO, Kapp M, Mc Lellan AD, Geijtenbeek TB, Dietl J, et al. Unique appearance of proliferating antigen-presenting cells expressing DCSIGN (CD209) in the decidua of early human pregnancy. *Am J Pathol*, 2003, volume 162, issue 3, pages 887-896
105. Laskarin G, Cupurdija K, Tokmadzic VS, Dorcic D, Dupor J, Juretic K, et al, The presence of functional mannose receptor on macrophages at the maternal-fetal interface, *Hum Reprod*, 2005, volume 20, issue 4, pages 1057-1066
106. Svensson J, Jenmalm MC, Matussek A, Geffers R, Berg G, Ernerudh J., Macrophages at the fetal-maternal interface express markers of alternative activation and are induced by M-CSF and IL-10, *J Immunol*, 2010, volume 187, issue 7, pages 3671-3682
107. Houser BL, Tilburgs T, Hill J, Nicotra ML, Strominger JL., Two unique human decidual macrophage population, *J Immunol*, 2011, volume 186, issue 4, pages 2633-2642
108. Petroff MG, Sedlmayr P, Azzola D, Hunt JS, Decidual macrophages are potentially susceptible to inhibition by class Ia and class Ib HLA molecules, *J Reprod Immunol*, 2002, volume 56, issue 1-2, pages 3-17
109. Hayashi M, Hoshimoto K, Ohkura T, Inaba N., Increased levels of macrophage colony-stimulating factor in the placenta and blood in preeclampsia, *Am J Reprod Immunol*, 2002, volume 47, issue 1, pages 19-24
110. Katabuchi H, Yih S, Ohba T, Matsui K, Takahashi K, Takeya M, et al., Characterization of macrophages in the decidual atherotic spiral artery with special reference to the cytology of foam cells, *Med Electron Microsc*, 2003, volume 36, issue 4, pages 253-262
111. Reister F, Frank HG, Heyl W, Kosanke G, Huppertz B, Schröder W, et al., The distribution of macrophages in spiral arteries of the placental bed in pre-eclampsia differs from that in healthy patients, *Placenta*, 1999, volume 20, issue 2-3, pages 229-233
112. Haeger M, Unander M, Norder-Hansson B, Tylman M, Bengtsson A., Complement, neutrophil, and macrophage activation in women with severe preeclampsia and the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count, *Obstet Gynecol*, 1992, volume 79, issue 1, pages 19–26.
113. Staff AC, Johnsen GM, Dechend R, Redman CW., Preeclampsia and uteroplacental acute atherosclerosis: immune and inflammatory factors, *J Reprod Immunol*, 2014, volume 101, pages 120-126
114. Prins JR, Faas MM, Melgert BN, Huitema S, Timmer A, Hylkema MN, et al., Altered expression of immune-associated genes in first-trimester human decidua of pregnancies later complicated with hypertension or foetal growth restriction, *Placenta*, 2012, volume 33, issue 5, pages 453-455
115. Helige C, Ahammer H, Hammer A, Huppertz B, Frank HG, Dohr G., Trophoblastic invasion in vitro and in vivo: similarities and differences, *Hum Reprod*, 2008, volume 23, issue 10, pages 2282-2291
116. Renaud SJ, Postovit LM, Macdonald-Goodfellow SK, McDonald GT, Caldwell JD, Graham CH., Activated macrophages inhibit human cytotrophoblast invasiveness in vitro, *Biol Reprod*, 2005, volume 73, issue 2, pages 237-243

117. Renaud SJ, Macdonald-Goodfellow SK, Graham CH., Coordinated regulation of human trophoblast invasiveness by macrophages and interleukin 10, Biol Reprod, 2007, volume 63, issue 3, pages 448-454
118. Greer I.A., Haddad N.G., Dawes J., Johnstone F.D., Calder A.A., Neutrophil activation in pregnancy-induced hypertension, Br J Obstet Gynecol, 1989, volume 96, pages 978-982
119. Barden A., Graham D., Beilin L.J., Ritchie J., Baker R., Walters B.N., et al., Neutrophil CD11B expression and neutrophil activation in pre-eclampsia, Clin Sci, 1997, volume 92, pages 37-44
120. Haddad B., Louis-Sylvestre, Paniel B.-J., Inflammation maternelle et pré-éclampsie, J Gynecol Obstet Biol Reprod, 2001, volume 30, suppl 1, pages 17-20
121. Santillan M.K., Pelham C.J., Ketsawatsomkron P., Santillan D.A., Davis D.R., Devor E.J., Gibson-Corley K.N., Scroggins S.M., Grobe J.L., Yang B., Hunter S.K., Sigmund C.D., Pregnant mice lacking indoleamine 2,3-dioxygenase exhibit preeclampsia phenotypes, Physiol Rep, 2015, volume 3, issue 1, e12257, 9 pages
122. Santoso D.I.S., Rogers R., Wallace E.M., Manuelpillai U., Subakir S.B., Localization of Indoleamine 2,3-Dioxygenase and 4-Hydroxynonenal in Normal and Pre-eclamptic Placentae, Placenta, mai 2002, volume 23, issue 5, pages 373-379
123. Van Dijk M., Van Bezu J., Van Abel D., Dunk C., Blankenstein M.A., Oudejans C.B.M., Lye S.J., The STOX1 genotype associated with pre-eclampsia leads to a reduction of trophoblast invasion by alpha-T-catenin upregulation, Hum Mol Genet, avril 2010, volume 19, issue 13, pages 2658-2667
124. Doridot L., Passet B., Méhats C., Rigourd V., Barboux S., Ducat A., Mondon F., Vilotte M., Castille J., Breuiller-Fouché M., Danial N., le Provost F., Bauchet A.-L., Baudrie V., Hertig A., Buffat C., Simeoni U., Germain G., Villote J.-L., Vainam D., Preeclampsia-like symptoms induced in mice by fetoplacental expression of STOX1 are reversed by aspirin treatment, Hypertension, 2013, volume 61, pages 662-668
125. Doridot L., et al., Overexpression of STOX1 in the feto-placental unit leads to an altered placental function, accompanied with fetal overgrowth – Article en préparation – Université Paris Descartes – 2013 – 23 pages
126. Doridot L., et al., Zinc Finger Transcription Factors are deregulated in placental diseases – Article en préparation – Université Paris Descartes – 2013 – 29 pages
127. Akolekar R., Zaragoza E., Poon L.C.Y., Pepes S., Nicolaides K.H., Maternal serum placental growth factor at 11+0 to 13+6 weeks of gestation in the prediction of pre-eclampsia, Ultrasound Obstet Gynecol, 2008, volume 32, pages 732-739
128. Poon L.C.Y., Maiz N., Valencia C., Plasencia W., Nicolaides K.H., First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre-eclampsia, Ultrasound Obstet Gynecol, 2009, volume 33, pages 23-33
129. Foidart J.-M., Munaut C., Chantraine F., Akolekar R., Nicolaides K.H., Maternal plasma soluble endoglin at 11-13 weeks' gestation in pre-eclampsia, Ultrasound Obstet Gynecol, 2010, volume 35, pages 680-387
130. Lai J., Syngelaki A., Poon L.C.Y., Nucci M., Nicolaides K.H., Maternal serum soluble endoglin at 30-33 weeks in the prediction of preeclampsia, Fetal Diagn, novembre 2013, volume 33, pages 149-155

131. Bahado-Singh R.O., Akolekar R., Mandal R., et al., First-trimester metabolomic detection of late-onset preeclampsia, Am J Obstet Gynecol, 2013, volume 208, issue 58, pages 1-7
132. Spencer K., Cowans N.J., Nicolaides K.H., Maternal serum inhibin-A and activin-A levels in the first trimester of pregnancies developing pre-eclampsia, Ultrasound Obstet Gynecol, 2008, volume 32, pages 622-626
133. Lai J., Pinas A., Poon L.C.Y., Agathokleous M., Nicolaides K.H., Maternal serum placental growth factor, pregnancy-associated plasma protein-A and free β -Human Chorionic Gonadotrophin at 30-33 weeks in the prediction of pre-eclampsia, Fetal Diagn, 2013, volume 33, pages 164-172
134. Shore V.H., Wang T.H., Wang C.L., Torry R.J., Caudle M.R., Torry D.S., Vascular endothelial growth factor, placental growth factor and their receptors in isolated human trophoblasts, Placenta, 1997, volume 18, 657-665
135. Lykke J.A., Langhoff-Roos J., Sibai B.M., Funai E.F., Triche E.W., Paidas M.J., Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother, Hypertension, 2009, volume 59, pages 944-951
136. Jeanne-Pasquier C., Affections maternelles compliquant la grossesse : examen placentaire – Journée d’enseignement interrégional – Anatomie pathologique – Amiens – 2 avril 2012
137. Clouqueur E., Subtil D., Robin G., Tsatsaris V., Que reste-t-il des indications de l’aspirine en cours de grossesse ?, J Gynecol Obstet Biol Reprod, 2010, volume 39, suppl S1-S342
138. Vainam D, Pré-éclampsie [en ligne], 2013 Janvier, [Consulté le 27/03/2016] ;1(1) [1 pages]. Consultable à l’URL : <http://www.inserm.fr/thematiques/biologie-cellulaire-developpement-et-evolution/dossiers-d-information/pre-eclampsie>
139. Biomnis, Prise en charge de la pré-éclampsie : apport des dosages de PAPP-A, PlGF et sFlt-1 – [en ligne], 2016 Janvier, [Consulté le 30/03/2016][7 pages]. Consultable à l’URL : <file:///C:/Users/Maryne/Downloads/DS18-Pre-eclampsie.pdf>

ANNEXE I

Tableau 1 :

Résumé des études reportant l'association entre les concentrations plasmatiques de l'Endogline Soluble et Pré-éclampsie - issu de l'article « Maternal plasma soluble endoglin at 11-13 weeks' gestation in pre-eclampsia », 2010, *Ultrasound Obstet Gynecol*, volume 35, pages 680-687, p681, par Foidart J.-M., Munaut C., Chantraine F., Akolekar R., et Nicolaides H.K.

Table 1 Studies reporting on the association between maternal plasma soluble endoglin (sEng) concentration and pre-eclampsia

| Reference | Gestational age (weeks) | Pre-eclampsia | | Unaffected control | | P |
|--|-------------------------|---------------|--------------|--------------------|--------------|---------|
| | | n | sEng (ng/mL) | n | sEng (ng/mL) | |
| During pre-eclampsia | | | | | | |
| Stepan <i>et al.</i> (2007) ¹⁴ | 20–37 | 18 | 57.1 | 15 | 5.3 | < 0.001 |
| Masuyama <i>et al.</i> (2007) ¹⁵ | 33–40 | 30 | 60.9 | 30 | 11.2 | < 0.01 |
| Jeyabalan <i>et al.</i> (2008) ¹⁶ | 34–39 | 10 | 39.1 | 10 | 17.5 | 0.001 |
| De Vivo <i>et al.</i> (2008) ¹⁷ | 31–40 | 52 | 28.2* | 52 | 14.8* | < 0.01 |
| Kim <i>et al.</i> (2009) ¹⁸ | 28–40 | 62 | 74.5 | 62 | 17.2 | < 0.000 |
| Reddy <i>et al.</i> (2009) ¹⁹ | 35–41 | 10 | 188.0* | 10 | 52.2* | < 0.000 |
| Before pre-eclampsia | | | | | | |
| Rana <i>et al.</i> (2007) ²⁰ | 17–20 | 39 | 6.4 | 147 | 5.2 | < 0.01 |
| Rana <i>et al.</i> (2007) ²⁰ | 11–14 | 39 | 6.9 | 147 | 6.6 | NS |
| De Vivo <i>et al.</i> (2008) ¹⁷ | 24–28 | 52 | 14.6* | 52 | 9.1* | < 0.001 |
| Erez <i>et al.</i> (2008) ²¹ | 21–24 | 56 | 7.1* | 201 | 5.9* | < 0.05 |
| Erez <i>et al.</i> (2008) ²¹ | 9–14 | 56 | 7.7* | 201 | 7.2* | NS |
| Baumann <i>et al.</i> (2008) ²² | 11–14 | 46 | 5.5 | 92 | 4.8 | < 0.01 |
| Lim <i>et al.</i> (2009) ²³ | 14–19 | 60 | 10.5 | 124 | 3.9 | < 0.001 |

sEng values are mean except where indicated. *Median. NS, not significant.

ANNEXE II

Tableau 2

Résumé des études concernant la concentration médiane maternelle plasmatique du sFlt-1 en pg/mL chez les patientes pendant ou avant la pré-éclampsie, comparée aux groupes contrôles – issu de l'article « Maternal plasma soluble fms-like tyrosine kinase-1 and free vascular endothelial growth factor at 11 to 13 weeks of gestation in preeclampsia » - 2010, Prenat Diagn, volume 30, pages 191-197, p2, selon Akolekar R., de Cruz J., Foidart J.-M., Munaut C., Nicolaidis K.-H.

Table 2—Studies reporting the median maternal plasma sFlt-1 concentration (pg/mL) in patients during or before preeclampsia compared to controls

| Author | Gestation (week) | Preeclampsia | | Control | | p value |
|---------------------------------|------------------|--------------|---------|---------|---------|---------|
| | | n | sFlt-1 | n | sFlt-1 | |
| <i>During preeclampsia</i> | | | | | | |
| Tsatsaris <i>et al.</i> , 2003 | 30–38 | 19 | 2690 | 31 | 120 | <0.001 |
| Levine <i>et al.</i> , 2004 | 29–41 | 23 | 4382 | 23 | 1643 | <0.001 |
| Staff <i>et al.</i> , 2005 | 24–40 | 32 | 9932 | 38 | 3417 | <0.001 |
| Shibata <i>et al.</i> , 2005 | 28–40 | 22 | 5221 | 24 | 1857 | <0.001 |
| Buhimschi <i>et al.</i> , 2006 | 23–40 | 42 | 2026 | 13 | 434 | <0.001 |
| Masuyama <i>et al.</i> , 2007 | 33–40 | 30 | 5666* | 30 | 1204* | <0.01 |
| Stepan <i>et al.</i> , 2007 | 20–37 | 18 | 8388 | 15 | 2602 | <0.01 |
| Salahuddin <i>et al.</i> , 2007 | 28–40 | 19 | 74 700* | 20 | 16 600* | <0.01 |
| Lee <i>et al.</i> , 2007 | 29–40 | 20 | 1935* | 20 | 298* | <0.001 |
| De Vivo <i>et al.</i> , 2008 | 31–40 | 52 | 44 870 | 52 | 12 560 | <0.001 |
| Woolcock <i>et al.</i> , 2008 | 25–41 | 18 | 3130 | 18 | 470 | <0.001 |
| Kim <i>et al.</i> , 2009 | 23–40 | 62 | 2755* | 62 | 554* | <0.001 |
| Reddy <i>et al.</i> , 2009 | 37–41 | 10 | 10 100 | 10 | 4900 | <0.05 |
| <i>Before preeclampsia</i> | | | | | | |
| Levine <i>et al.</i> , 2004 | 8–12 | 21 | | 20 | | NS |
| Thadhani <i>et al.</i> , 2004 | 7–12 | 40 | 1048 | 80 | 973 | NS |
| Park <i>et al.</i> , 2005 | 16–23 | 32 | 730 | 128 | 441 | <0.05 |
| Kim <i>et al.</i> , 2007 | 14–23 | 46 | 3861 | 100 | 2353 | <0.001 |
| Rana <i>et al.</i> , 2007 | 11–13 | 39 | 3500* | 147 | 3000* | NS |
| Vatten <i>et al.</i> , 2007 | 4–12 | 154 | 135* | 392 | 166* | <0.01 |
| Erez <i>et al.</i> , 2008 | 6–15 | 56 | 1405 | 201 | 1788 | <0.05 |
| Baumann <i>et al.</i> , 2008 | 11–13 | 46 | 1764* | 92 | 1537* | <0.05 |
| Lim <i>et al.</i> , 2008 | 14–21 | 40 | 4945* | 100 | 2788* | <0.001 |

Values in * indicate mean values.
sFlt-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1.

ANNEXE III

Tableau 3 :

Analyse bio-informatique du transcriptome des cellules Huvec (cellules endothéliales de la veine du cordon ombilical humain), traitées avec du plasma pré-éclampsique, issue de l'article « Dysfonction endothéliale : rôle dans le syndrome maternel de la prééclampsie et conséquences à long terme pour le système cardiovasculaire » - mars 2013 - Ann Cardiol Angeiol, volume 762, 6 pages, p3 – selon Calicchio R., Buffat C., Vainam D., Miralles F.

Tableau 1

Analyse bio-informatique du transcriptome des cellules Huvec traitées avec du plasma prééclampsique.

| DAVID | | | |
|---|-----------------|---|-----------------------|
| Catégorie fonctionnelle | Nombre de gènes | Symbole de gène | Valeur de p |
| Cycle cellulaire | 13 | <i>CKAP2, TXNIP, TRNP1, CASC5, CDC20, BIRC5, PTTGI, SMC4, CCNB1, CDCA8, SPAG5, PLK1, CCNA2</i> | $1,30 \times 10^{-5}$ |
| Apoptose | 11 | <i>PHLPP1, CKAP2, TSC22D3, CHAC1, BCL2A1, TRIB3, BIRC5, PMAIP1, RTEL1, PHLDA1, DDIT4</i> | $6,67 \times 10^{-5}$ |
| Anti-apoptose | 8 | <i>CEBPB, VEGFA, SPHK1, BCL2A1, BIRC5, HSPA5, RTEL1, CITED2</i> | $4,70 \times 10^{-4}$ |
| Régulation de la migration cellulaire | 7 | <i>VEGFA, EDN1, SPHK1, ITGB3, IGFBP3, INSR, CITED2</i> | $9,65 \times 10^{-4}$ |
| Régulation négative de l'apoptose | 9 | <i>CEBPB, VEGFA, SPHK1, BCL2A1, RAG1, BIRC5, HSPA5, RTEL1, CITED2</i> | $2,61 \times 10^{-5}$ |
| GENOMATIX | | | |
| Phase M du cycle cellulaire | 15 | <i>PTTGI, CCNB1, CCNA2, PLK1, PSRC1, CDC20, CDCA8, SPAG5, SMC4, KIF20A, EDN1, INSR, BIRC5, CASC5, CCNB2</i> | $8,45 \times 10^{-4}$ |
| Cycle cellulaire | 23 | <i>PTTGI, CCNB1, CCNA2, TXNIP, PLK1, PSRC1, CDC20, KPNA2, CKAP2, CDCA8, SPHK1, SPAG5, GAS2L3, CITED2, SMC4, TRNP1, KIF20A, EDN1, ID3, INSR, BIRC5, CASC5, CCNB2</i> | $2,99 \times 10^{-4}$ |
| Biosynthèse des acides gras | 6 | <i>AGMO, GGT5, INSIG1, FASN, EDN1, TRIB3</i> | $1,48 \times 10^{-4}$ |
| Régulation de l'apoptose | 22 | <i>SLIT3, CHAC1, PHLDA1, PMAIP1, TXNIP, SLIT2, IGFBP3, GARS, HSPA5, VEGFA, CKAP2, SPHK1, PHLPP1, DDIT4, RAG1, CITED2, CLN5, CEBPB, ID3, TRIB3, BCL2A1, BIRC5</i> | $2,38 \times 10^{-4}$ |
| Réponse à l'hypoxie | 6 | <i>CCNB1, VEGFA, DDIT4, STC2, CITED2, EDN1</i> | $6,50 \times 10^{-4}$ |
| Régulation positive de la motilité | 6 | <i>ITGB3, SLIT2, VEGFA, SPHK1, EDN1, INSR</i> | $6,50 \times 10^{-4}$ |
| Développement du système cardiovasculaire | 11 | <i>ADAMTS1, CCNB1, ITGB3, SLIT2, VEGFA, SPHK1, CITED2, ERRF1, EDN1, ID3, INSR</i> | $8,98 \times 10^{-4}$ |
| Anti-apoptose | 6 | <i>HSPA5, SPHK1, CITED2, CEBPB, BCL2A1, BIRC5</i> | $6,41 \times 10^{-5}$ |
| Réponse cellulaire au stress | 14 | <i>PTTGI, CCNB1, CCNA2, ZSWIM7, PMAIP1, PLK1, ATF4, HSPA5, VEGFA, INSIG1, CBS, STC2, RTEL1, EDN1</i> | $2,00 \times 10^{-5}$ |

Liste des principaux gènes modifiés dans les cellules Huvec exposées à du plasma prééclampsique et association avec les catégories fonctionnelles altérées, sur l'analyse bio-informatique sur David et Genomatix. Les gènes surexprimés dans les cellules HUVEC traitées avec du plasma prééclampsique sont montrés en gras.

ANNEXE IV

Table 1 :

Risque spécifique de PE de chaque patiente selon les caractéristiques maternelles et la PAPP-A (MoM), issu de l'article « First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre-eclampsia » selon Poon L.C.Y. et *al.*, *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2009, volume 33, p28

Table 2 Patient-specific risk for pre-eclampsia according to maternal characteristics and pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) multiples of the median (MoM)

| PAPP-A MoM | Patient-specific risk (%) | | | | | |
|----------------------------|---------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|-------------|---------------------------------------|------------------------------------|
| | White | | | Black | | |
| | Nulliparous | Parous with no previous pre-eclampsia | Parous with previous pre-eclampsia | Nulliparous | Parous with no previous pre-eclampsia | Parous with previous pre-eclampsia |
| Early pre-eclampsia | | | | | | |
| 0.05 | 15.28 | 6.20 | 44.47 | 46.28 | 23.99 | 79.28 |
| 0.10 | 5.73 | 2.18 | 21.26 | 22.51 | 9.61 | 56.32 |
| 0.15 | 3.12 | 1.16 | 12.50 | 13.33 | 5.33 | 40.57 |
| 0.20 | 2.01 | 0.74 | 8.34 | 8.92 | 3.46 | 30.30 |
| 0.30 | 1.07 | 0.40 | 4.60 | 4.93 | 1.86 | 18.71 |
| 0.40 | 0.69 | 0.25 | 2.98 | 3.19 | 1.19 | 12.78 |
| 0.50 | 0.48 | 0.18 | 2.12 | 2.27 | 0.84 | 9.36 |
| Late pre-eclampsia | | | | | | |
| 0.05 | 0.41 | 0.12 | 0.92 | 1.36 | 0.39 | 3.04 |
| 0.10 | 0.31 | 0.09 | 0.70 | 1.05 | 0.30 | 2.35 |
| 0.15 | 0.27 | 0.08 | 0.60 | 0.90 | 0.26 | 2.02 |
| 0.20 | 0.24 | 0.07 | 0.54 | 0.81 | 0.23 | 1.81 |
| 0.30 | 0.20 | 0.06 | 0.46 | 0.69 | 0.20 | 1.55 |
| 0.40 | 0.18 | 0.05 | 0.41 | 0.62 | 0.18 | 1.39 |
| 0.50 | 0.17 | 0.05 | 0.38 | 0.57 | 0.16 | 1.28 |

Table 2 :

Issu de l'article « First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre-eclampsia » selon Poon L.C.Y. et al., Ultrasound Obstet Gynecol, 2009, volume 33, p31

Table 4 Values of uterine artery pulsatility index that would result in a risk of early pre-eclampsia of 0.5% at various levels of reduced pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) multiples of the median (MoM) in white pregnant women aged ≤ 30 years or > 30 years

| CRL (mm): | Nulliparous | | | | Parous with no previous pre-eclampsia | | | | Parous with previous pre-eclampsia | | | |
|-------------------|-------------|--------|-----------|--------|---------------------------------------|--------|-----------|--------|------------------------------------|--------|-----------|--------|
| | ≤ 65 | | > 65 | | ≤ 65 | | > 65 | | ≤ 65 | | > 65 | |
| BMI (kg/m^2): | ≤ 25 | > 25 | ≤ 25 | > 25 | ≤ 25 | > 25 | ≤ 25 | > 25 | ≤ 25 | > 25 | ≤ 25 | > 25 |
| 0.05 MoM | | | | | | | | | | | | |
| ≤ 30 years | 1.18 | 1.16 | 1.13 | 1.10 | 1.41 | 1.38 | 1.34 | 1.31 | 0.96 | 0.94 | 0.91 | 0.89 |
| > 30 years | 1.16 | 1.14 | 1.11 | 1.08 | 1.39 | 1.35 | 1.32 | 1.29 | 0.94 | 0.92 | 0.90 | 0.88 |
| 0.10 MoM | | | | | | | | | | | | |
| ≤ 30 years | 1.41 | 1.37 | 1.34 | 1.31 | 1.67 | 1.64 | 1.60 | 1.56 | 1.14 | 1.11 | 1.08 | 1.06 |
| > 30 years | 1.38 | 1.35 | 1.32 | 1.29 | 1.65 | 1.61 | 1.57 | 1.53 | 1.12 | 1.09 | 1.07 | 1.04 |
| 0.15 MoM | | | | | | | | | | | | |
| ≤ 30 years | 1.56 | 1.52 | 1.48 | 1.45 | 1.85 | 1.81 | 1.77 | 1.72 | 1.26 | 1.23 | 1.20 | 1.17 |
| > 30 years | 1.53 | 1.50 | 1.46 | 1.43 | 1.82 | 1.78 | 1.74 | 1.70 | 1.24 | 1.21 | 1.18 | 1.15 |
| 0.20 MoM | | | | | | | | | | | | |
| ≤ 30 years | 1.67 | 1.63 | 1.59 | 1.56 | 1.99 | 1.95 | 1.90 | 1.85 | 1.35 | 1.32 | 1.29 | 1.26 |
| > 30 years | 1.65 | 1.61 | 1.57 | 1.53 | 1.96 | 1.91 | 1.87 | 1.82 | 1.33 | 1.30 | 1.27 | 1.24 |
| 0.30 MoM | | | | | | | | | | | | |
| ≤ 30 years | 1.85 | 1.81 | 1.76 | 1.72 | 2.20 | 2.15 | 2.10 | 2.05 | 1.50 | 1.46 | 1.43 | 1.39 |
| > 30 years | 1.82 | 1.78 | 1.74 | 1.70 | 2.17 | 2.12 | 2.07 | 2.02 | 1.48 | 1.44 | 1.41 | 1.37 |
| 0.40 MoM | | | | | | | | | | | | |
| ≤ 30 years | 1.99 | 1.94 | 1.89 | 1.85 | 2.37 | 2.31 | 2.26 | 2.20 | 1.61 | 1.57 | 1.53 | 1.50 |
| > 30 years | 1.96 | 1.91 | 1.86 | 1.82 | 2.33 | 2.28 | 2.22 | 2.17 | 1.59 | 1.55 | 1.51 | 1.48 |
| 0.50 MoM | | | | | | | | | | | | |
| ≤ 30 years | 2.10 | 2.05 | 2.00 | 1.96 | 2.50 | 2.45 | 2.39 | 2.33 | 1.70 | 1.66 | 1.62 | 1.58 |
| > 30 years | 2.07 | 2.02 | 1.97 | 1.93 | 2.46 | 2.41 | 2.35 | 2.29 | 1.68 | 1.64 | 1.60 | 1.56 |

BMI, body mass index; CRL crown-rump length.

Table 3 :

Issu de l'article « First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre-eclampsia » selon Poon L.C.Y. et al., *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2009, volume 33, p32

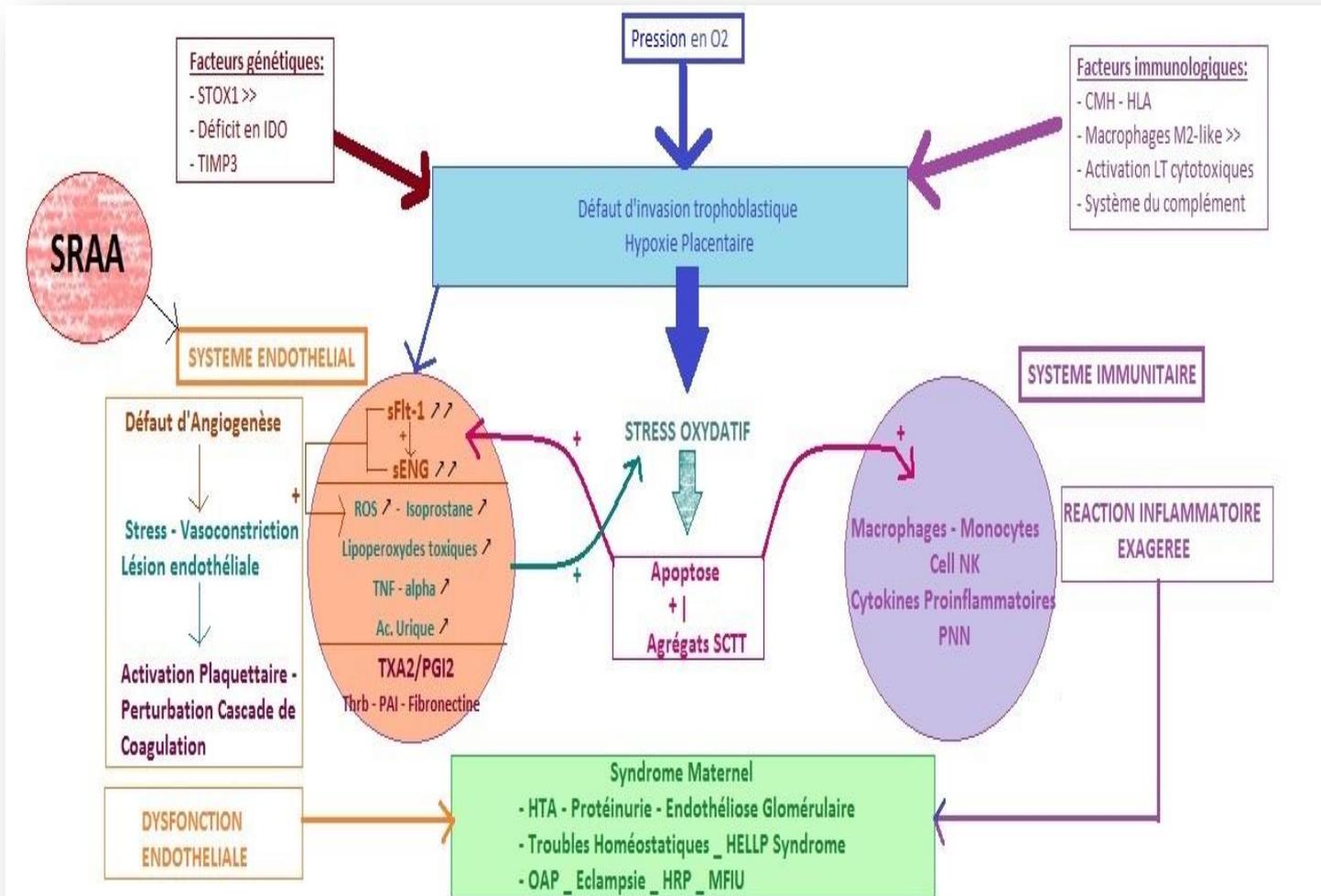
Table 5 Values of uterine artery pulsatility index that would result in a risk of early pre-eclampsia of 0.5% at various levels of reduced pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) multiples of the median (MoM) in black pregnant women aged ≤ 30 years or > 30 years

| CRL (mm): | Nulliparous | | | | Parous with no previous pre-eclampsia | | | | Parous with previous pre-eclampsia | | | |
|---------------------------|-------------|--------|-----------|--------|---------------------------------------|--------|-----------|--------|------------------------------------|--------|-----------|--------|
| | ≤ 65 | | > 65 | | ≤ 65 | | > 65 | | ≤ 65 | | > 65 | |
| BMI (kg/m ²): | ≤ 25 | > 25 | ≤ 25 | > 25 | ≤ 25 | > 25 | ≤ 25 | > 25 | ≤ 25 | > 25 | ≤ 25 | > 25 |
| 0.05 MoM | | | | | | | | | | | | |
| ≤ 30 years | 0.92 | 0.90 | 0.87 | 0.85 | 1.09 | 1.07 | 1.04 | 1.02 | 0.74 | 0.73 | 0.71 | 0.69 |
| > 30 years | 0.90 | 0.88 | 0.86 | 0.84 | 1.07 | 1.05 | 1.02 | 1.00 | 0.73 | 0.71 | 0.70 | 0.68 |
| 0.10 MoM | | | | | | | | | | | | |
| ≤ 30 years | 1.09 | 1.07 | 1.04 | 1.02 | 1.30 | 1.27 | 1.24 | 1.21 | 0.88 | 0.86 | 0.84 | 0.82 |
| > 30 years | 1.07 | 1.05 | 1.02 | 1.00 | 1.28 | 1.25 | 1.22 | 1.19 | 0.87 | 0.85 | 0.83 | 0.81 |
| 0.15 MoM | | | | | | | | | | | | |
| ≤ 30 years | 1.21 | 1.18 | 1.15 | 1.12 | 1.44 | 1.40 | 1.37 | 1.34 | 0.98 | 0.95 | 0.93 | 0.91 |
| > 30 years | 1.19 | 1.16 | 1.13 | 1.11 | 1.41 | 1.38 | 1.35 | 1.32 | 0.96 | 0.94 | 0.92 | 0.90 |
| 0.20 MoM | | | | | | | | | | | | |
| ≤ 30 years | 1.30 | 1.27 | 1.24 | 1.21 | 1.54 | 1.51 | 1.47 | 1.44 | 1.05 | 1.03 | 1.00 | 0.98 |
| > 30 years | 1.28 | 1.25 | 1.22 | 1.19 | 1.52 | 1.49 | 1.45 | 1.41 | 1.03 | 1.01 | 0.98 | 0.96 |
| 0.30 MoM | | | | | | | | | | | | |
| ≤ 30 years | 1.44 | 1.40 | 1.37 | 1.34 | 1.71 | 1.67 | 1.63 | 1.59 | 1.16 | 1.14 | 1.11 | 1.08 |
| > 30 years | 1.41 | 1.38 | 1.35 | 1.31 | 1.68 | 1.64 | 1.60 | 1.57 | 1.14 | 1.12 | 1.09 | 1.06 |
| 0.40 MoM | | | | | | | | | | | | |
| ≤ 30 years | 1.54 | 1.51 | 1.47 | 1.44 | 1.84 | 1.79 | 1.75 | 1.71 | 1.25 | 1.22 | 1.19 | 1.16 |
| > 30 years | 1.52 | 1.48 | 1.45 | 1.41 | 1.81 | 1.77 | 1.72 | 1.68 | 1.23 | 1.20 | 1.17 | 1.14 |
| 0.50 MoM | | | | | | | | | | | | |
| ≤ 30 years | 1.63 | 1.59 | 1.55 | 1.52 | 1.94 | 1.90 | 1.85 | 1.81 | 1.32 | 1.29 | 1.26 | 1.23 |
| > 30 years | 1.61 | 1.57 | 1.53 | 1.49 | 1.91 | 1.87 | 1.82 | 1.78 | 1.30 | 1.27 | 1.24 | 1.21 |

BMI, body mass index; CRL crown-rump length.

ANNEXE V

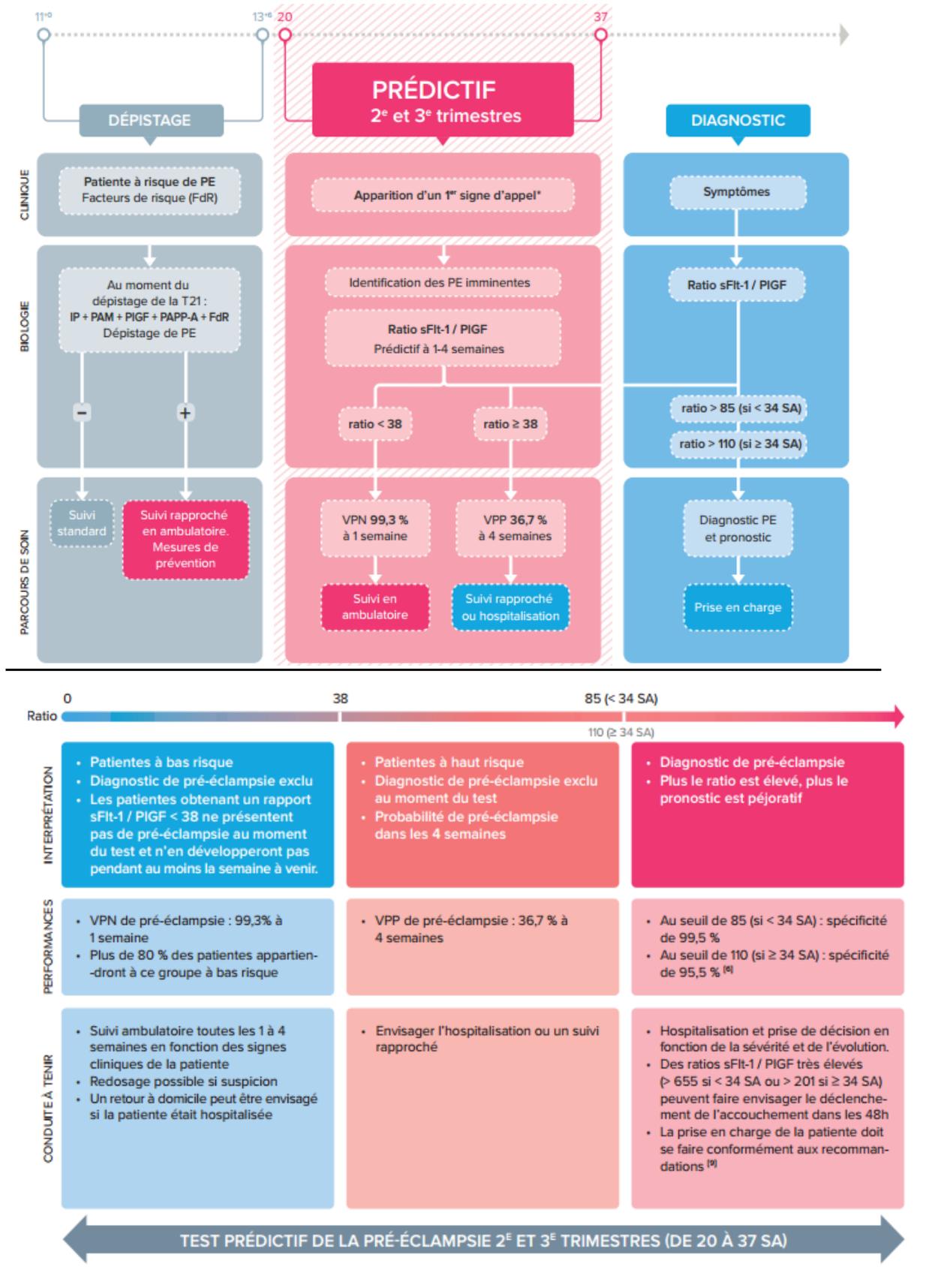
Physiopathologie de la Pré-éclampsie : Schéma récapitulatif – Mars 2016 –
 Physiopathologie de la Pré-éclampsie : Etats des Lieux des Connaissances actuelles –
 Mémoire – Faculté de Médecine et Maïeutique de Lille – Talon M.



Physiopathologie de la Pré-éclampsie: Schéma Récapitulatif (Mars 2016)

IDO : Indoléamine 2,3 Dioxygénase ; sFlt-1: soluble fms-like tyrosine kinase -1 ; sEng: soluble Endogline ; ROS : Espèces Réactives à l'Oxygène ; TNF-alpha: Tumor Necrosis Factor - alpha ; TXA2: Thromboxane A2 ; PGI2: Prostacyclin ; Thrb: Thrombine ; PAI : Inhibiteur de l'Activateur du Plasminogène ; SCTT : Syncytiotrophoblaste ; M2-like : Macrophages M2-like ; LT: Lymphocytes T ; Cell NK: Cellules Natural Killer ; PNN: Polynucléaires Neutrophiles ; HTA: Hypertension Artérielle ; HFLIP : Hemolysis, Elevated liver enzymes, Low Platelet count ; OAP: Œdème Aigu du Pnumon ; HRP: Hématome Rétro-Placentaire ; MFIU: Mort Fœtale In Utero

ANNEXE VI



MEMOIRE POUR L'OBTENTION DU DIPLOME D'ETAT DE SAGE-FEMME

ANNEE : 2016

| |
|--|
| TITRE : PHYSIOPATHOLOGIE DE LA PRE-ECLAMPSIE : ETAT DES LIEUX DES CONNAISSANCES ACTUELLES |
| AUTEUR : TALON Maryne Sous la Direction de : DENOIT Valérie (Gynécologue-Obstétricien) |

| |
|--|
| MOTS-CLES : Physiopathologie de la pré-éclampsie / <i>Pathophysiology of preeclampsia</i> ; Dépistage de la pré-éclampsie / <i>Screening of preeclampsia</i> , sFit-1, sEng, Pré-éclampsie / <i>Preeclampsia</i> , |
| RESUME : La pré-éclampsie est une pathologie placentaire vasculaire exclusivement humaine, responsable d'une lourde morbidité et mortalité périnatale (maternelle et fœtale). Les problématiques inhérentes à la pré-éclampsie sont d'une part, l'expression clinique tardive de cette pathologie bien que son établissement soit précoce ; et d'autre part les répercussions sur l'organisme maternel et fœtal. En 2011, l'OMS souligne l'insuffisance des connaissances sur la physiopathologie de la PE et exige qu'elle devienne un sujet de recherche fondamentale. Nous avons réalisé une revue de la littérature scientifique dans le but de faire un état des lieux des connaissances actuelles sur la pathogénie de la PE afin de mieux la comprendre et l'appréhender. Parallèlement, la part grandissante des recherches menant à comprendre les facteurs de sa pathogénèse et les publications visant à amener de nouveaux moyens diagnostiques et de dépistage sont indéniables. A l'issue de nos recherches, nous savons que la PE est une pathologie induite par une hypoxie placentaire. L'hypoxie placentaire est elle-même responsable d'une dysfonction endothéliale systémique et d'une réaction inflammatoire excessive. Le tout s'inscrivant dans un contexte génétique prédisposant. |

Mémoire disponible et consultable à :

**BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE VAUBAN
60 rue du Port - 59040 Lille Cedex
Téléphone : 03-59-56-69-79**

Email : contact-bibliotheque@univ-cathoill