



**HAL**  
open science

**Étude de la corrélation entre les taux sanguins de PIGF à la fin du 1er trimestre de grossesse ainsi que les ratios polynucléaires neutrophiles/lymphocytes et plaquettes/lymphocytes à l'accouchement et les lésions histologiques placentaires lors de grossesses compliquées de pré-éclampsie. Étude épidémiologique descriptive rétrospective, multicentrique dans le Finistère, du 1er avril 2013 au 31 mai 2018**

Emma Herry

► **To cite this version:**

Emma Herry. Étude de la corrélation entre les taux sanguins de PIGF à la fin du 1er trimestre de grossesse ainsi que les ratios polynucléaires neutrophiles/lymphocytes et plaquettes/lymphocytes à l'accouchement et les lésions histologiques placentaires lors de grossesses compliquées de pré-éclampsie. Étude épidémiologique descriptive rétrospective, multicentrique dans le Finistère, du 1er avril 2013 au 31 mai 2018. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02183820

**HAL Id: dumas-02183820**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02183820v1>**

Submitted on 9 Feb 2021

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

ECOLE DE SAGES-FEMMES  
UFR de Médecine et des Sciences de la Santé  
BREST

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES.  
DIPLOME D'ETAT DE SAGE-FEMME  
ANNEE 2019

**Etude de la corrélation entre les taux sanguins de PlGF à la fin du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse ainsi que les ratios polynucléaires neutrophiles/lymphocytes et plaquettes/lymphocytes à l'accouchement et les lésions histologiques placentaires lors de grossesses compliquées de pré-éclampsie**

Etude épidémiologique descriptive rétrospective,  
multicentrique dans le Finistère,  
du 1<sup>er</sup> Avril 2013 au 31 Mai 2018

Présenté et soutenu par :

**Emma HERRY**

Née le 28 Mars 1996

Sous la direction de :

Claire de MOREUIL et Brigitte PAN-PETESCH

## REMERCIEMENTS

Je souhaite exprimer ma reconnaissance aux personnes qui ont rendu possible l'élaboration de ce mémoire.

Tout d'abord, merci à Claire de MOREUIL pour sa disponibilité et pour m'avoir guidée tout au long de ce travail.

Merci à Brigitte PAN-PETESCH, Karine LACUT, Emmanuelle LEMOIGNE et l'équipe de recherche du comité HEMOTHEPP pour m'avoir accueillie parmi eux.

Ensuite merci à l'équipe pédagogique de l'école de sage-femme de Brest et notamment François ANOUILH pour ses conseils avisés.

Un grand merci également aux équipes du CIC, du laboratoire de biochimie et des archives du CHRU de Brest.

Enfin, un grand merci à ma famille, à mes amis et à mes proches pour leur patience et pour m'avoir soutenue et encouragée tout au long de ces années.

## ABBREVIATIONS

### - **ADICAP**

- **AMP** : Aide médicale à la procréation
- **AUC** : Aire sous la courbe
- **CHRU** : Centre hospitalier régional universitaire
- **CIVD** : Coagulation intra-vasculaire disséminée
- **CNGOF** : Conseil National des Gynécologues et Obstétriciens de France
- **DIM** : Département de l'information médicale
- **DOM-TOM** : Départements d'outre-mer – Territoires d'outre-mer
- **ENP** : Enquête nationale périnatale

### - **HCG** :

- **HELLP** : Hemolysis Enzym Liver Low Platelet
- **HPP** : Hémorragie post-partum
- **HRP** : Hématome rétro-placentaire
- **HTA** : Hypertension artérielle
- **IC** : Intervalle de confiance
- **IMC** : Indice de masse corporelle
- **INSERM** : Institut national de la santé et de la recherche médicale
- **LEAD** :
- **MTEV** : Maladie thrombo-embolique veineuse
- **MoM** : multiple of the median
- **MFIU** : Mort fœtale intra-utérine
- **NFS-P** : Numération formule sanguine - plaquettes

- **OR** : Odd ratio
- **PAPP-A** : Pregnancy associated plasma protein-A
- **PE** : Pré-éclampsie
- **PIGF** : Placental Growth Factor
- **PNN** : Polynucléaires neutrophiles
- **RCIU** : Retard de croissance intra-utérin
- **SA** : Semaines d'aménorrhée
- **SAPL** : Syndrome des anti-phospholipides

- **VUE/CUE** :

## SOMMAIRE

ENGAGEMENT DE NON-PLAGIAT .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
REMERCIEMENTS .....	2
ABBREVIATIONS.....	3
SOMMAIRE .....	5
1- Introduction.....	6
2- Matériel et méthode.....	9
A- Objectifs de l'étude .....	9
a) Objectif principal.....	9
b) Objectifs secondaires .....	9
B- Type d'étude réalisée .....	9
C- Population étudiée.....	9
b) Critères d'inclusion et d'exclusion .....	10
c) Nombre de sujets .....	11
D- Durée de l'étude .....	12
E- Outils de recueil de données .....	12
G- Logiciel utilisé pour l'analyse des résultats .....	14
3- Résultats .....	15
A- Flow chart.....	15
B- Caractéristiques de la population .....	15
a) Caractéristiques maternelles.....	15
b) Caractéristiques gestationnelles .....	17
c) Caractéristiques fœtales.....	18
d) Caractéristiques des dosages sanguins.....	19
e) Caractéristiques placentaires .....	20
C- Sous-population de 68 grossesses avec un dosage de PIGF disponible ....	21
a) Variables quantitatives .....	21
b) Variables qualitatives .....	23
D- Population de 194 grossesses avec une NFS-plaquettes disponible .....	24
4- Discussion .....	26
A- Principaux résultats .....	26
B- Comparaison aux données existantes.....	26
C- Forces et faiblesses.....	28
5- Conclusion.....	30
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	31
LISTE DES TABLEAUX ET GRAPHIQUES .....	33
ANNEXES .....	34
RESUME .....	35

## 1- Introduction

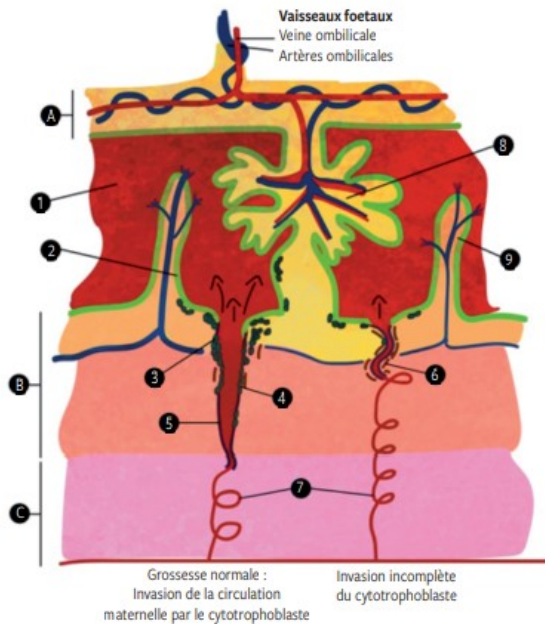
La pré-éclampsie est une pathologie de la grossesse qui apparaît après 20 semaines d'aménorrhée et qui est définie par l'association d'une hypertension artérielle (pression systolique  $\geq 140$  mmHg et/ou pression diastolique  $\geq 90$  mmHg) et de la survenue d'une protéinurie significative ( $\geq 0,3$ g/24h) [1]. Une pré-éclampsie est dite sévère si la tension artérielle systolique est  $\geq 160$  mmHg, la tension artérielle diastolique est  $\geq 110$  mmHg, si la protéinurie est sévère ( $>5$ g/24h), s'il existe des signes cliniques (douleurs épigastrique en barre, nausées, vomissements ou céphalées), ou s'il existe des altérations biologiques comme une créatininémie  $> 135$   $\mu$ mol/L, ou s'il existe un HELLP syndrome (Hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet). Cette pathologie complique 5 % des grossesses dans le monde, et 2 % des grossesses en France [2]. De plus, elle est responsable d'une forte proportion de morbi-mortalité néonatale et maternelle avec une mortalité directe estimée entre 10 et 15 % dans le monde et elle est désignée comme la troisième cause directe de décès maternel en France après l'hémorragie de la délivrance et l'embolie pulmonaire [3].

La pré-éclampsie fait intervenir les mécanismes d'angiogénèse, c'est-à-dire « le bon développement des vaisseaux à partir des vaisseaux capillaires préexistants » [7] et de dysfonction endothéliale. Dans un premier temps, dès la huitième semaine d'aménorrhée, on retrouve un défaut de placentation, c'est-à-dire « l'établissement entre l'embryon ou ses annexes et la gestante d'une surface de contact étendue et permanente à travers laquelle se font les échanges chimiques » [7], les artères utérines spiralées maternelles font une invasion trophoblastique moins importante que dans une grossesse physiologique. De ce défaut d'invasion résulte une modification des cellules musculaires artérielles, qui conservent leur capacité de vasoconstriction (cf. schéma ci-dessous). Les échanges fœto-maternels se faisant par l'intermédiaire du placenta, se trouvent alors diminués. Dans un second temps, on retrouve un dysfonctionnement endothélial. L'endothélium étant l'ensemble des « cellules tapissant la face interne de la paroi des vaisseaux sanguins » [7], il devient plus perméable et de nombreuses substances pro-inflammatoires sont alors libérées dans la circulation maternelle. Les signes cliniques de la pré-éclampsie sont le résultat de l'adaptation de l'organisme pour compenser l'hypoxie placentaire, ils apparaissent après 20 semaines d'aménorrhée.

## Schéma : Invasion trophoblastique

(Illustration de S. Brunet [16])

- A : plaque chorale
- B : plaque basale
- C : myomètre
- 1 : chambre intervillieuse
- 2 : syncytiotrophoblaste
- 3 : cytotrophoblaste
- 4 : cytotrophoblaste
- 5 : cellules endothéliales
- 6 : cellules musculaires lisses
- 7 : artères spiralées
- 8 : villosités
- 9 : septum



Lorsqu'une grossesse est compliquée de pré-éclampsie, l'envoi du placenta en anatomopathologie fait partie des recommandations du Conseil national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) [4] et protocoles de soin des établissements de santé (cf. annexe : protocole de service du CHRU de Brest). Cet examen est important pour tenter de comprendre l'étiologie de la pathologie. Il est important aussi dans le pronostic d'une grossesse ultérieure, puisqu'une exploration biologique peut être effectuée et un traitement prophylactique peut être mis en place de manière précoce pour éviter des récurrences. [5,6] Dans les placentas issus de grossesses compliquées de pré-éclampsie, on retrouve d'une part des lésions vasculaires (artériopathie maternelle déciduale, artériopathie fœtale des vaisseaux du cordon ombilical, thromboses veineuses sous-choriales ou intervillieuses) et des infarctus macroscopiques ; et d'autre part des signes d'hypoxie chronique d'origine maternelle (avance de maturation des villosités, villosités tassées ou éparses, infarctus microscopiques), ou d'origine fœtale (villosités avasculaires, chorangiome, érythroblastose). Sont également décrits des signes d'inflammation chronique placentaire tels que la villite chronique ou la chorio-amnionite chronique, qui pourraient être en lien avec un phénomène de conflit immunologique entre la mère et le fœtus. Plus la pathologie aura été précoce et sévère, plus les lésions histologiques seraient nombreuses, cependant il n'existe pas de lésions spécifiques, les placentas peuvent même être d'aspect normal si la pré-éclampsie a été d'apparition brutale et l'accouchement rapide.



Le facteur Placental Growth Factor (PIGF) est un biomarqueur circulant produit par le placenta qui stimule l'angiogénèse. Si ce facteur est abaissé, notamment au premier trimestre, cela sous-entend que le développement des artères utérines spiralées sera diminué, il a donc été très étudié et est connu pour son côté prédictif de la pré-éclampsie [8-17]. Le taux de PIGF peut être mesuré au premier trimestre, ce qui fait qu'il peut être utilisé pour faire un dépistage précoce, en combinaison à d'autres paramètres tels que certaines caractéristiques maternelles, la pression artérielle moyenne, le doppler des artères utérines et le taux de PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein-A), puisqu'il précède de plusieurs semaines les signes cliniques de la pré-éclampsie. Certains auteurs ont exploré l'association entre les biomarqueurs angiogéniques tels que le PIGF mesurés au moment du diagnostic de la pré-éclampsie et les paramètres histologiques placentaires [18-20]

Deux hypothèses physiopathologiques ont été avancées dans la littérature pour expliquer la survenue d'une pré-éclampsie. La première est l'hypothèse d'un conflit immunologique entre la mère et le fœtus, provoquant une inflammation systémique maternelle. La seconde est l'hypothèse de la dysfonction angiogénique avec défaut d'invasion trophoblastique et implantation défectueuse du placenta dans la muqueuse utérine. Ces deux mécanismes combinés seraient à l'origine de la pathologie en induisant une hypoxie chronique par mauvaise perfusion placentaire. Le dosage de la numération formule sanguine et des plaquettes étant un examen biologique simple et peu coûteux, plusieurs études ont étudié les ratios de polynucléaires neutrophiles/lymphocytes et de plaquettes/lymphocytes à l'accouchement. Ainsi, le ratio plaquettes/lymphocytes a été négativement corrélé à la sévérité de la pré-éclampsie alors qu'à l'inverse, le ratio polynucléaires neutrophiles/lymphocytes a été corrélé positivement à la sévérité de la pré-éclampsie [21-24].

Il existe peu d'études faisant le lien entre les marqueurs sanguins de la pré-éclampsie et les lésions placentaires retrouvées. L'hypothèse que nous formulons est que plus le taux de PIGF est bas au premier trimestre, plus les lésions placentaires seront multiples et sévères et plus la pré-éclampsie sera précoce. Ainsi l'objectif principal de cette étude est de tenter d'établir une corrélation entre les taux sanguins de PIGF mesurés à la fin du premier trimestre de grossesse, et les lésions histologiques placentaires au cours des grossesses compliquées de pré-éclampsie. Les objectifs secondaires sont de tenter d'établir une corrélation entre les ratios polynucléaires neutrophiles/lymphocytes et plaquettes/lymphocytes mesurés à l'accouchement et les lésions histologiques placentaires au cours de la pré-éclampsie et de décrire la série des cas de pré-éclampsie étudiés.

## **2- Matériel et méthode**

### **A- Objectifs de l'étude**

#### **a) Objectif principal**

L'objectif principal est d'étudier la corrélation entre différents types de lésions histologiques placentaires et les taux sanguins de PIGF mesurés à la fin du premier trimestre de grossesse.

#### **b) Objectifs secondaires**

Les objectifs secondaires sont de tenter d'établir une corrélation entre les ratios polynucléaires nucléaires/lymphocytes et plaquettes/lymphocytes mesurés à l'accouchement et les lésions histologiques placentaires au cours de la pré-éclampsie et de décrire la série des cas de pré-éclampsie étudiés.

Si une corrélation est retrouvée entre plusieurs lésions histologiques et les taux sanguins de PIGF, un autre objectif est d'établir un score de lésions histologiques placentaires corrélé à un taux sanguin donné de PIGF mesuré à la fin du premier trimestre de grossesse.

### **B- Type d'étude réalisée**

C'est une étude de corrélation multicentrique, rétrospective, épidémiologique et analytique.

### **C- Population étudiée**

#### **a) Description des études**

##### **(i) Etude HPP-IPF**

L'étude HPP-IPF a été menée au CHRU de Brest du 1<sup>er</sup> Avril 2013 au 28 Mai 2015. Elle visait à étudier les déterminants biologiques des hémorragies du post-partum avec notamment le rôle prédictif du nombre de plaquettes immatures.

## **(ii) Etude HEMOTHEPP**

Etude HEMOTHEPP menée dans cinq maternités du Finistère de Juin 2015 à Juin 2018 dont l'objectif principal est de déterminer la fréquence et les déterminants des complications majeures du post-partum, à savoir hémorragies et thromboses veineuses, jusqu'à trois mois après l'accouchement dans les maternités du Finistère.

### **b) Critères d'inclusion et d'exclusion**

#### **(i) Critères d'inclusion**

- Critère d'inclusion :
  - Toute parturiente ayant eu un diagnostic de pré-éclampsie, une analyse histologique placentaire et un prélèvement sanguin de sérum disponible au premier trimestre de la grossesse ou un prélèvement sanguin de numération formule sanguine et plaquettes à l'accouchement.
  - La femme doit avoir un prélèvement sanguin disponible en biochimie au CHRU de Brest ou ne pas s'être opposée à la participation à l'étude HPP-IPF ou à l'étude HEMOTHEPP.
  
- Critères d'inclusion de l'étude HEMOTHEPP :
  - Toute femme accouchant et prise en charge dans un des Services de Gynécologie Obstétrique de l'une des cinq maternités du Finistère : CHU de Brest, CH de Quimper, Clinique de Keraudren, CH de Morlaix ou CH de Carhaix.
  - Femme  $\geq 16$  ans au moment du recueil de la non-opposition.
  - Pour les patientes mineures : accord de la patiente et d'au moins un de ses parents.
  - Tous les accouchements  $\geq 15$  semaines d'aménorrhée.
  
- Critère d'inclusion de l'étude HPP-IPF :
  - Toute femme entrée dans le service d'Obstétrique du CHRU de Brest en vue d'un accouchement sur la période du 1er avril 2013 au 28 mai 2015.

#### **(ii) Critères d'exclusion**

- Opposition exprimée à la participation à ces études

- Absence d'analyse histologique du placenta
- Absence de prélèvement sanguin au premier trimestre de la grossesse ou à l'accouchement
- Absence de diagnostic de pré-éclampsie
- Grossesse gémellaire
- Accouchement à domicile (le questionnaire d'inclusion ne peut être renseigné).
- Accouchement sous X.
- Parent(s) de la mineure non informé(s) de la grossesse de la patiente.
- Accouchement avant 24 SA

### **c) Nombre de sujets**

#### **(i) Nombre de sujets**

555 grossesses compliquées de pré-éclampsie ont été identifiées lors de l'interrogation de la base du DIM dans les 6 maternités du Finistère participant à l'étude HEMOTHEPP pour la pathologie « pré-éclampsie » ou « HELLP » pour la période du 1<sup>er</sup> Avril 2013 au 31 Mai 2018.

Parmi ces 555 patientes, après exclusion des doublons, des grossesses gémellaires, des patientes n'ayant pas d'analyse placentaire disponible ou de prélèvement sanguin au 1<sup>er</sup> trimestre ou à l'accouchement, seules 202 grossesses ont été incluses, correspondant à 197 femmes (cinq femmes ont eu deux grossesses compliquées de pré-éclampsie).

Parmi ces 202 grossesses, 68 avaient un prélèvement disponible au premier trimestre de grossesse pour le dosage de PIGF et 194 avaient un résultat de NFS-plaquettes disponible à l'accouchement. 202 grossesses ont donc été incluses dans cette étude.

#### **(ii) Sélection des patients**

Premièrement, une interrogation du DIM des hôpitaux participants à HEMOTHEPP avec les mots-clés « pré-éclampsie » et « HELLP syndrome » a été faite.

Deuxièmement, un regroupement avec la base de données anatomopathologique ADICAP a été réalisé pour identifier les patientes ayant eu une analyse du placenta provenant de la grossesse compliquée de pré-éclampsie.

Enfin, nous avons recoupé la liste des inclusions avec la liste des patientes des études HPP-IPF et HEMOTHEPP et la liste des patientes ayant un prélèvement sanguin réalisé à la fin du premier trimestre de grossesse ou à l'accouchement disponible au laboratoire de biochimie à Brest.

## D- Durée de l'étude

L'étude est rétrospective, elle comprend les grossesses compliquées de pré-éclampsie entre Avril 2013 et Juin 2018.

## E- Outils de recueil de données

Les données maternelles ont été recueillies dans les dossiers des patientes : dossiers papiers, dossiers informatisés et base de données disponible pour les patientes incluses dans les études HPP-IPF et HEMOTHEPP. Grâce à la base d'anatomopathologie du CHRU de Brest (ADICAP), les résultats des analyses histologiques placentaires ont été récupérés. Les taux de PIGF ont été dosés par le laboratoire de biochimie du CHRU de Brest dans les tubes disponibles provenant du premier trimestre de la grossesse.

Sont reportés :

les antécédents médicaux personnels	<ul style="list-style-type: none"><li>• consommation de tabac</li><li>• diabète</li><li>• drépanocytose</li><li>• groupe sanguin</li><li>• néphropathie</li><li>• HTA</li><li>• IMC</li><li>• maladie auto-immune : lupus, SAPL, autre</li><li>• maladie cardio-vasculaire</li><li>• maladie veineuse thrombo-embolique</li><li>• thrombophilie</li></ul>
les antécédents obstétricaux	<ul style="list-style-type: none"><li>• gestité, parité</li><li>• intervalle de temps depuis la dernière grossesse</li><li>• les antécédents de pré-éclampsie</li></ul>
les antécédents familiaux	<ul style="list-style-type: none"><li>• HTA</li><li>• maladie cardiovasculaire</li><li>• PE</li></ul>

informations sur la grossesse compliquée de pré-éclampsie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• complications du post-partum immédiat : aggravation de la PE, maladie veineuse thrombo-embolique (MVTE) avant la sortie de maternité ou HPP</li> <li>• critères de sévérité de la pré-éclampsie</li> <li>• diabète gestationnel</li> <li>• taux d'HCG, de PAPP-A mesurés au 1<sup>er</sup> trimestre</li> <li>• traitement médicamenteux</li> </ul>
informations sur le fœtus ou le nouveau-né	<ul style="list-style-type: none"> <li>• anomalies des dopplers utérins, cérébraux et ombilicaux</li> <li>• anomalies embryonnaires</li> <li>• durée d'hospitalisation</li> <li>• MFIU</li> <li>• oligoamnios</li> <li>• poids de naissance (en grammes et en percentiles)</li> <li>• RCIU</li> <li>• sexe de l'enfant</li> </ul>
informations concernant le placenta	<ul style="list-style-type: none"> <li>• lésions d'hypoperfusion placentaire</li> <li>• lésions inflammatoires</li> <li>• poids (en grammes et en percentiles)</li> </ul>
Dosages sanguins	<ul style="list-style-type: none"> <li>• taux de PIGF</li> <li>• taux de polynucléaires neutrophiles à l'accouchement</li> <li>• taux de lymphocytes à l'accouchement</li> <li>• taux de plaquettes à l'accouchement</li> </ul>

Les données sont collectées dans un tableur Excel où les patientes sont identifiées par la première lettre du nom, du prénom et le numéro d'inclusion dans HPP-IPF, HEMOTHEPP ou le numéro du prélèvement biologique du premier trimestre de grossesse disponible en biochimie.

#### **F- Variable explicative : les lésions placentaires**

- Anomalies de configuration du placenta (placenta circumvallé)
- Anomalies du cordon (cordon vélamenteux ou grêle)
- Lésions d'hypoperfusion placentaire :
  - D'origine maternelle :

- Infarctus macroscopiques et microscopiques
- Thromboses intervillieuses ou sous-choriales étendues à plus d'un tiers de la surface placentaire
- Avance de maturité des villosités
- Villosités tassées ou éparses
- Artériopathie déciduale
- D'origine fœtale :
  - Chorangiome
  - Erythroblastose
  - Villosités avasculaires
  - Lésions vasculaires cordoniales
- Lésions inflammatoires :
  - Villites chroniques
  - Déciduite chronique
  - Chorioamniotite aiguë et chronique
  - Funiculite

## **G- Logiciel utilisé pour l'analyse des résultats**

Les variables quantitatives sont données comme des médianes (avec entre parenthèses les valeurs extrêmes) et les proportions exprimées en pourcentages.

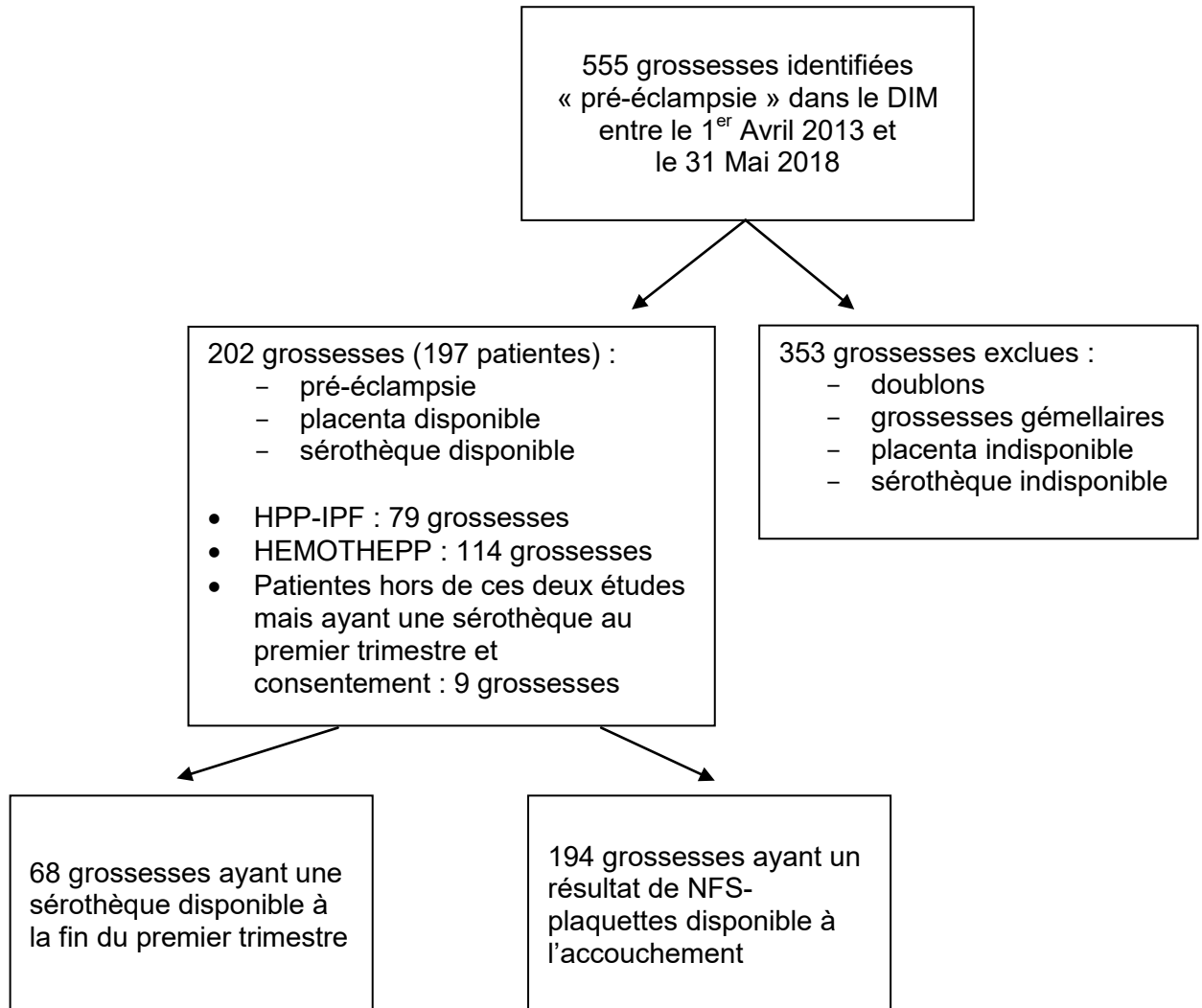
Les corrélations entre les taux de PIGF, les ratios polynucléaires neutrophiles/lymphocytes et plaquettes/lymphocytes et les lésions histologiques placentaires quantitatives sont déterminées par un test de corrélation de Pearson. Les résultats sont exprimés par le coefficient de corrélation  $r$ , la  $p$  value et l'intervalle de confiance à 95%. Seule une valeur de  $p < 0,05$  a été considérée comme statistiquement significative.

Les corrélations entre les taux de PIGF, les ratios polynucléaires neutrophiles/lymphocytes et plaquettes/lymphocytes et les lésions histologiques placentaires qualitatives sont déterminées par une analyse de régression logistique. Les résultats sont exprimés par l'AUC de la courbe ROC, l'Odd Ratio (OR) et son intervalle de confiance à 95%. Seules les variables avec une AUC  $> 0.8$  ont été conservées.

Les analyses ont été réalisées grâce aux logiciels XLStat et Excel.

### 3- Résultats

#### A- Flow chart



#### B- Caractéristiques de la population

##### a) Caractéristiques maternelles

Nous avons pu étudier 202 grossesses, ce qui correspond à 197 patientes puisque cinq d'entre-elles ont eu deux grossesses incluses dans la période de l'étude.



Concernant les antécédents personnels :

L'âge moyen à l'accouchement est 30 ans, les parturientes de l'étude avaient entre 18 et 46 ans. Les parturientes étaient, pour 78.7% d'entre-elles, d'origine caucasienne. 25.7% des patientes ont déclaré une consommation de tabac durant leur grossesse. L'IMC médian avant la grossesse était 24, avec un minimum de 16 et un maximum de 58. Concernant les groupes sanguins, 30,7% des patientes étaient de groupe A positif et 35.1% des patientes étaient de groupe O positif.

Concernant les antécédents médicaux :

On note que 6.9% des patientes avaient une hypertension chronique diagnostiquée avant le début de la grossesse, 5% une néphropathie, 2% un diabète, 5.9% une maladie auto-immune, 3% des antécédents thrombo-emboliques et 4,5% une thrombophilie identifiée.

Concernant les antécédents familiaux :

On peut noter que 23,8% des patientes ont un antécédent familial au premier degré d'hypertension, 6.9% un antécédent familial de maladie cardiovasculaire et 7,4% un antécédent familial de maladie thromboembolique veineuse. Les données concernant les antécédents familiaux de pré-éclampsie étaient peu disponibles.

Au niveau des antécédents obstétricaux :

57.9% des patientes étaient des nullipares, et 14,4% des multipares avaient déjà eu une grossesse compliquée de pré-éclampsie.

<b><u>ANTECEDENTS PERSONNELS</u></b>		
Tabagisme	52	25.7 %
Origine ethnique		
Caucasienne	159	78.7 %
Non-caucasienne	43	21.7 %
Africaine	20	10 %
DOM-TOM	21	10.4 %
IMC médian avant la grossesse (min-max)		24 (16-58)
Age médian à l'accouchement (min-max)		30 ans (18-46 ans)
Groupe sanguin		
A positif	62	30.7 %
A négatif	12	5.9 %
B positif	22	10.9 %

B négatif	2	1 %
AB positif	10	5 %
AB négatif	3	1.5 %
O positif	71	35.1 %
O négatif	16	7.9 %
<b><u>ANTECEDENTS MEDICAUX</u></b>		
HTA chronique	14	6.9 %
Néphropathie chronique	10	5 %
Diabètes	4	1.5 %
Maladie cardiovasculaire	3	1.5 %
Maladie auto-immune	12	5.9 %
LEAD	1	0.5 %
SAPL	4	2 %
Thyroïdite d'Hashimoto	3	1.5 %
Maladie de Crohn	4	2 %
MTEV	6	3 %
Thrombophilie biologique (sauf APS)	9	4.5 %
<b><u>ANTECEDENTS FAMILIAUX</u></b>		
1 <sup>er</sup> degré d'HTA chronique	48	23.8 %
1 <sup>er</sup> degré de maladie cardiovasculaire	14	6.9 %
1 <sup>er</sup> degré de MTEV	15	7.4 %
<b><u>ANTECEDENTS OBSTETRICAUX</u></b>		
Nullipare	117	57.9 %
Multipare sans antécédent de pré-éclampsie	56	27.7 %
Multipare avec antécédent de pré-éclampsie	29	14.4 %
≥ 2 avortements spontanés	12	5.9 %

**Tableau 1 : caractéristiques maternelles (n = 202 grossesses pour 197 patientes)**

### **b) Caractéristiques gestationnelles**

Nous avons pu analyser 202 grossesses dont 6.4 % ont été obtenues à l'aide de la procréation médicalement assistée (PMA) et dont 10.9 % ont été traitées par aspirine, 5.9 % par héparine et 2 % par immunosuppresseurs. 19.3 % des grossesses ont été compliquées de diabète gestationnel.

Le terme médian du diagnostic de pré-éclampsie est 34 semaines d'aménorrhée (SA) avec un diagnostic au minimum à 22 SA et au maximum à 41 SA. 31.7 % des pré-éclampsies sont précoces, c'est-à-dire avant 32 SA. 66.3 % des pré-éclampsies étaient

sévères, avec 29.2 % de complications par HELLP syndrome. Le terme médian à l'accouchement est 35 SA, avec 70.8 % des accouchements par césarienne.

<b><u>GROSSESSE</u></b>		
Méthode de conception		
Naturelle	189	93.6 %
AMP	13	6.4 %
Utilisation de médicament pendant la grossesse		
Aspirine	22	10.9 %
Héparine	12	5.9 %
Agent immuno-suppresseur	4	2 %
Evènement pathologique pendant la grossesse		
Diabète gestationnel	39	19.3 %
Evènement thromboembolique	1	0.5 %
Cholestase intra-hépatique	2	1 %
<b><u>PRE-ECLAMPSIE ET COMPLICATIONS</u></b>		
Terme médian au diagnostic de pré-éclampsie		34 SA (22-41 SA)
Pré-éclampsie précoce	64	31.7 %
Pré-éclampsie sévère	134	66.3 %
Eclampsie	3	1.5 %
Décollement placentaire/HRP	23	11.4 %
HELLP Syndrome	59	29.2 %
CIVD	5	2.5 %
<b><u>ACCOUCHEMENT ET POST-PARTUM</u></b>		
Terme médian à l'accouchement		35 SA (22-41 SA)
Accouchement par césarienne	143	70.8 %
Complications du post-partum	54	26.7 %
Aggravation de la pré-éclampsie	42	20.8 %
HPP	17	8.4 %
Evènement thromboembolique	1	0.5 %
Admission en soins intensifs dans le post-partum	33	16.3 %
Durée médiane du séjour en soins intensifs		3 jours (1-9 jours)

**Tableau 2 : caractéristiques gestationnelles** (n = 202 grossesses pour 197 patientes)

### c) Caractéristiques fœtales

48 % des grossesses compliquées de pré-éclampsie ont également été compliquées de retard de croissance intra-utérin (RCIU) avec 21.8 % des fœtus ayant un poids de

naissance inférieur au 3<sup>ème</sup> percentile (selon le logiciel AUDIPOG, c'est-à-dire l'association des utilisateurs de dossiers informatisés en pédiatrie, obstétrique et gynécologie). Le poids médian des fœtus était 1850 grammes (15.2<sup>e</sup> percentile), avec un poids minimum de 350 grammes (0<sup>e</sup> percentile) et un poids maximum de 4230 grammes (95.1<sup>e</sup> percentile). Le sex ratio masculin/féminin est environ 1/1. La mortalité fœtale in utéro (MFIU) est de 3 %.

Doppler pathologique de l'artère utérine	62	30.7 %
Doppler pathologique de l'artère ombilicale	42	20.8 %
Doppler pathologique de l'artère cérébrale	25	12.4 %
Oligohydramnios	16	7.9 %
RCIU	97	48 %
Poids de naissance < 3 <sup>ème</sup> percentile	44	21.8 %
MFIU	6	3 %
Poids médian à la naissance en grammes		1850 g (350-4230g)
Poids médian à la naissance en percentiles		15.2 <sup>e</sup> p (0-95.1 <sup>e</sup> p)
Sexe du fœtus/nouveau-né		
Masculin	99	49 %
Féminin	102	50.5 %

**Tableau 3 : caractéristiques fœtales** (n = 202 grossesses pour 197 patientes)

#### d) Caractéristiques des dosages sanguins

Nous avons retrouvé seulement 78 résultats de dosage des marqueurs sériques prélevés au premier trimestre de grossesse. Le dosage médian de PAPP-A est 0.871 Multiple moyen de la médiane (MoM) avec comme valeur minimale 0.08 MoM et 2.82 MoM comme valeur maximale. Concernant le taux de  $\beta$ HCG, la médiane est 0.981 MoM, le minimum est 0.10 MoM et le maximum 3.65 MoM

Les dosages de PIGF réalisés au premier trimestre de grossesse concernent 68 patientes. Le taux de PIGF médian est 26.69 pg/mL avec un minimum de 10.49 pg/mL et un maximum de 112.4 pg/mL.

Concernant les dosages à l'accouchement, nous avons regardé les ratios plaquettes/lymphocytes et polynucléaires neutrophiles/lymphocytes de 194 grossesses. Le taux médian du ratio plaquettes/lymphocytes est 96.65 et le taux médian du ratio polynucléaires neutrophiles/lymphocytes est 3.79.

<b>Dosages au 1<sup>er</sup> trimestre</b>	<b>taux médian</b>	<b>min-max</b>
PAPP-A en MoM (78 dosages)	0.871 MoM	0.08-2.82 MoM
βHCG en MoM (78 dosages)	0.981 MoM	0.16-3.65 MoM
PIGF en pg/mL (68 dosages)	26.69 pg/mL	10.49-112.4 pg/mL

<b>Dosages à l'accouchement</b> (194 dosages)	<b>Ratio médian</b>	<b>min-max</b>
Ratio plaquettes/lymphocytes	96.65	12.28-459.02
Ratio polynucléaires neutrophiles/lymphocytes	3.79	0.33-41.23

**Tableau 4 : caractéristiques biologiques**

### e) Caractéristiques placentaires

Après l'analyse histologique des placentas, les lésions sont classées entre lésions macroscopiques et microscopiques. Le poids médian des placentas est 350 grammes avec un poids minimum de 80 grammes et un poids maximum de 755 grammes. Dans 21,3 % des cas, il existe une anomalie du cordon, dans 5 % une thrombose intervillieuse, dans 3 % une thrombose sous-choriale ayant une surface supérieure au tiers de la surface placentaire, et dans 62.9 % des cas, on retrouve des infarctus placentaires. Au niveau microscopique, on remarque qu'il y a 5.9 % des placentas marqués par des infarctus microscopiques. 90.6 % des placentas montrent des signes d'hypoxie chronique, dont 21.3 % sont sévères. 72.8 % des analyses retrouvent des villosités hypermatures. 53.3 % des placentas montrent un excès de dépôts de fibrine.

<b>DONNEES MACROSCOPIQUES</b>		
Poids médian du placenta en grammes (min-max)		350 (80-755)
Ratio des poids fœtus/placenta		5.4 (0.4-9.7)
Anomalie de l'implantation placentaire	10	5 %
Anomalie du cordon ombilical	43	21.3 %
Infarctus placentaires	127	62.9 %
Si oui, nombre médian (min-max)		2 (1-10)
Décollement placentaire/HRP	13	6.4 %
Thrombus intervillieux	10	5 %
Thrombus dans un vaisseau du chorion affectant au moins 1/3 de la surface totale du placenta	6	3 %

<b><u>DONNEES MICROSCOPIQUES</u></b>		
<b>Lésions vasculaires placentaires</b>		
Artériopathie déciduale	4	2 %
Infarctus microscopiques	12	5.9 %
Vasculopathie fœtale oblitérative	12	5.9 %
<b>Signes d'hypoxie chronique</b>	<b>183</b>	<b>90.6 %</b>
Signes d'hypoxie chronique sévère	43	21.3 %
Villosité avasculaire	44	21.8 %
Villosité hypermature	147	72.8 %
Amas de villosités	14	6.9 %
Chorangiose	34	16.8 %
Erythroblastose	6	3 %
<b>Excès de dépôts de fibrine</b>	<b>108</b>	<b>53.5 %</b>
<b>Signes d'inflammation</b>	<b>64</b>	<b>31.7 %</b>
VUE	15	7.4 %
CUE	4	2 %
Chorioamnionite chronique	43	21.3 %

**Tableau 5 : caractéristiques placentaires**

### **C- Sous-population de 68 grossesses avec un dosage de PIGF disponible**

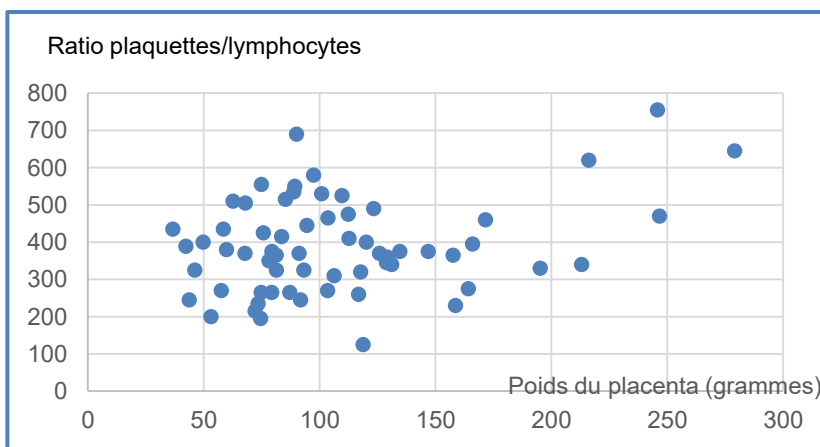
#### **a) Variables quantitatives**

Nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre les taux de PIGF au premier trimestre et les variables quantitatives histologiques placentaires ou les variables quantitatives descriptives maternelles telles que l'indice de masse corporelle (IMC), le terme au diagnostic de la pré-éclampsie ou le terme à l'accouchement. Nous n'avons pas non plus retrouvé de corrélation entre le ratio polynucléaires neutrophiles/lymphocytes et les variables quantitatives citées ci-dessus.

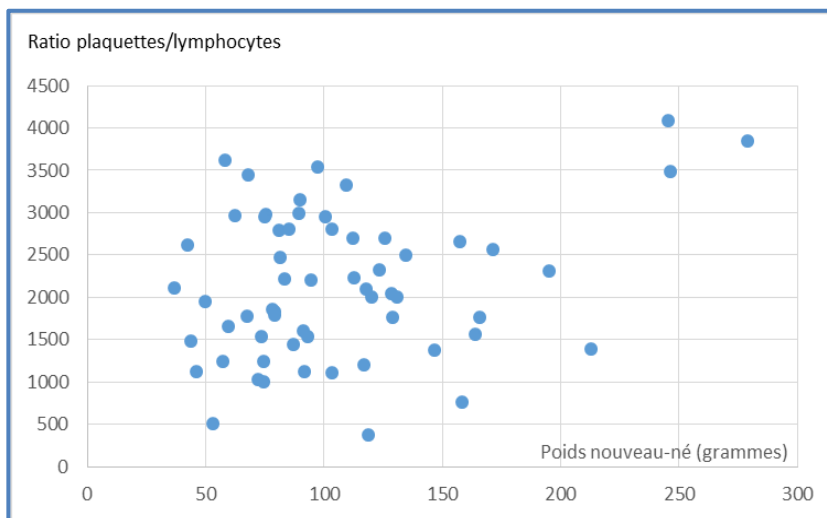
En revanche, on note une corrélation positive faible entre le ratio plaquettes/lymphocytes et le poids du placenta avec un coefficient de corrélation (r) qui vaut 0.279. De même, le ratio plaquettes/lymphocytes se retrouve faiblement positivement corrélé au poids du nouveau-né en grammes à la naissance avec un coefficient de corrélation à 0.273. (cf. graphiques 1 et 2 ci-dessous)

On note une corrélation négative faible entre le nombre d'infarctus macroscopiques et le poids du placenta en grammes avec un coefficient de corrélation à  $-0.293$  et entre le nombre d'infarctus macroscopiques et le poids du nouveau-né en grammes à la naissance avec  $r$  qui vaut  $-0.431$ . Le nombre d'infarctus macroscopiques est également faiblement négativement corrélé au terme du diagnostic de la pré-éclampsie avec  $r$  qui vaut  $-0.397$ .

Enfin, on note une corrélation négative faible entre l'indice de masse corporelle (IMC) de la mère avant la grossesse et le terme au diagnostic de la pré-éclampsie avec le coefficient de corrélation qui vaut  $-0.293$ .



**Graphique 1 : corrélation du ratio plaquettes/lymphocytes et du poids du placenta**



**Graphique 2 : corrélation du ratio plaquettes/lymphocytes et du poids du nouveau-né**

Variable n°1	Variable n°2	Coefficient de corrélation	p value	Intervalle de confiance à 95 %
Ratio plaquettes/lymphocytes	Poids du placenta	0.279	0.032	[0.025 ; 0.499]
Ratio plaquettes/lymphocytes	Poids du nouveau-né	0.273	0.037	[0.018 ; 0.494]
Nombre d'infarctus macroscopiques	Poids du placenta	-0.293	0.024	[-0.511 ; -0.040]
Nombre d'infarctus macroscopiques	Poids du nouveau-né	-0.431	0.001	[-0.619 ; -0.197]
Nombre d'infarctus macroscopiques	Terme au diagnostic de pré-éclampsie	-0.397	0.002	[-0.593 ; -0.157]
IMC de la mère avant la grossesse	Terme au diagnostic de pré-éclampsie	-0.293	0.024	[-0.511 ; -0.040]

**Tableau 6 : corrélation des variables quantitatives du sous-groupe de 68 grossesses**

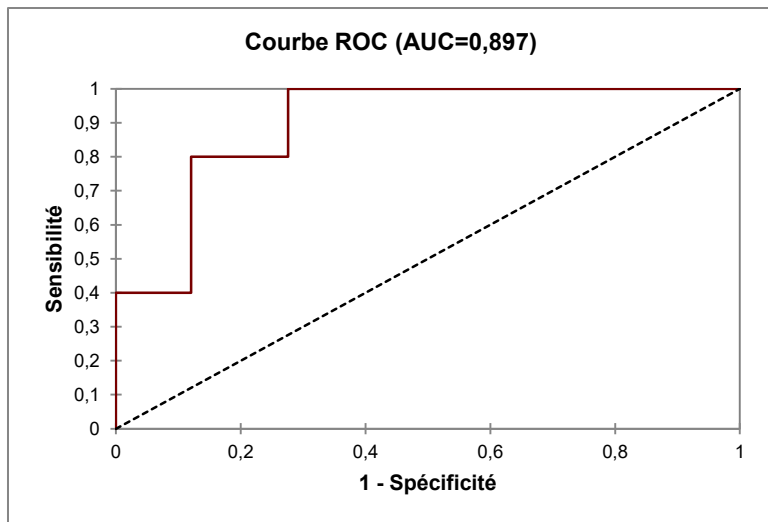
### **b) Variables qualitatives**

On ne retrouve pas de corrélation entre le taux de PIGF au premier trimestre de grossesse et la thrombose intervillieuse. On ne retrouve pas non plus de corrélation entre le ratio plaquettes/lymphocytes et les thromboses intervillieuses ni avec les thromboses sous-choriales. De même, on ne retrouve pas de corrélation entre le ratio polynucléaires neutrophiles (PNN)/lymphocytes et la thrombose sous choriale.

Par contre, on note une corrélation négative forte entre le ratio polynucléaires neutrophiles/lymphocytes et les villosités tassées ou éparses avec un odd ratio à 0.064. (cf. graphique 3 ci-dessous)

Les résultats de corrélation sont inchangés lorsqu'on regroupe les variables histologiques en catégories, c'est-à-dire les thromboses d'origine maternelle, les lésions de malperfusion d'origine maternelle, d'origine fœtale, l'inflammation chronique et l'inflammation aigue.





**Graphique 3 : corrélation entre le ratio PNN/lymphocytes et les villosités tassées/éparses**

Variable n°1	Variable n°2	Aire sous la courbe	Odd ratio	Intervalle de confiance à 95 %
Taux de PIGF au 1 <sup>er</sup> trimestre	Thrombose intervilleuse	0.871	0.758	[0.498 ; 1.154]
Ratio plaquettes/lymphocytes	Thrombose intervilleuse	0.861	0.944	[0.874 ; 1.019]
Ratio plaquettes/lymphocytes	Thrombose sous chorale	0.919	0.927	[0.815 ; 1.054]
Ratio PNN/lymphocytes	Thrombose sous chorale	0.871	0.340	[0.024 ; 4.766]
Ratio PNN/lymphocytes	Villosités tassée ou éparses	0.897	0.064	[0.005 ; 0.784]

**Tableau 7 : corrélation des variables qualitatives du sous-groupe de 68 grossesses**

## D- Population de 194 grossesses avec une NFS-plaquettes disponible

### a) Variables quantitatives

On note une corrélation positive faible entre le ratio plaquettes/lymphocytes et le poids du placenta avec un coefficient de corrélation  $r$  qui vaut 0.156. De même, le ratio plaquettes/lymphocytes se retrouve faiblement positivement corrélé au poids du nouveau-né

en grammes à la naissance avec « r » à 0.179. Nous n'avons cependant pas trouvé de corrélation entre le taux de plaquettes seules et les variables ci-dessus.

Pour le reste des associations du tableau ci-dessous, l'intervalle de confiance comprenant 1, aucune corrélation n'a pu être établie.

	Ratio plaquettes/lymphocytes			Ratio neutrophiles/lymphocytes		
	r	p	IC95%	r	p	IC95%
Poids du placenta (grammes)	0.156	0.036	0.011, 0.295	-0.013	0.865	-0.158, 0.133
Nombre d'infarctus macroscopiques	0.089	0.233	0.057, 0.231	0.046	0.539	0.100, 0.190
Poids du nouveau-né (grammes)	0.179	0.015	0.035, 0.317	-0.039	0.603	-0.183, 0.107
Terme au diagnostic de prééclampsie (SA)	0.142	0.056	0.004, 0.281	-0.074	0.321	-0.217, 0.072
Terme à l'accouchement (SA)	0.140	0.059	0.005, 0.280	-0.113	0.128	-0.254, 0.033
Délai entre le diagnostic de PE et l'accouchement (j)	0.014	0.854	0.132, 0.159	-0.138	0.064	-0.278, 0.008

**Tableau 8 : corrélation des variables quantitatives du groupe de 194 grossesses**

#### **b) Variables qualitatives**

Seules les variables histologiques suffisamment fréquentes ont été intégrées à l'analyse de régression logistique, à savoir les 7 variables suivantes : anomalies du cordon, infarctus macroscopiques, signes d'hypoxie chronique, d'hypoxie chronique sévère, avance de maturation des villosités, villosités avasculaires, excès de fibrine.

Il n'a été retrouvé aucune corrélation entre le ratio plaquettes/lymphocytes et ces variables qualitatives, ni entre le ratio polynucléaires neutrophiles/lymphocytes et ces variables qualitatives.

Il n'y a pas non plus de corrélation quand on regroupe les variables qualitatives en catégories, c'est-à-dire les thromboses d'origine maternelle, les lésions de malperfusion d'origine maternelle, d'origine fœtale, l'inflammation chronique et l'inflammation aigue.

Nous n'avons pas trouvé non plus de corrélation entre le délai entre le diagnostic de la pré-éclampsie et l'accouchement et les lésions histologiques qualitatives.

## **4- Discussion**

### **A- Principaux résultats**

Concernant notre objectif principal, nous n'avons retrouvé aucune corrélation entre le taux sanguin de PIGF au premier trimestre et les lésions histologiques placentaires.

Concernant nos objectifs secondaires, nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre le ratio plaquettes/ lymphocytes et les lésions histologiques placentaires. Nous avons cependant retrouvé une corrélation significative négative entre le ratio polynucléaires neutrophiles/lymphocytes et les villosités tassées ou éparses. Cela signifie que lorsque le ratio est diminué, la probabilité est forte de retrouver une disposition des villosités particulière, qui est le témoin d'une malperfusion d'origine maternelle. Cette corrélation n'apparaît que dans le sous-groupe de 68 grossesses.

De plus, nous avons retrouvé plusieurs corrélations entre les taux biologiques et les caractéristiques obstétricales. Les constatations faites dans le sous-groupe de 68 grossesses ayant eu un dosage de PIGF au premier trimestre et celles faites dans le sous-groupe de 194 grossesses ayant eu un dosage de numération formule sanguine- plaquettes sont identiques. On retrouve que plus le ratio plaquettes/lymphocytes est faible, plus les poids du placenta et du fœtus seront faibles. Il s'agit bien du ratio plaquettes/lymphocytes qui est corrélé puisque le taux de plaquettes seules a également été testé.

### **B- Comparaison aux données existantes**

Les facteurs de risque établis de la pré-éclampsie sont : les antécédents familiaux au premier degré de pré-éclampsie, un âge inférieur à 18 ans ou supérieur à 40 ans, des facteurs environnementaux comme la vie en altitude ou du stress physique. On retrouve aussi des facteurs immunologiques comme la primiparité, la primipaternité ou une brève période d'exposition au sperme. Ont également été retrouvés des facteurs de risque liés à une pathologie maternelle tels que les antécédents d'hypertension artérielle, de pathologie vasculo-rénale, de diabète, de néphropathie, d'obésité, les affections auto-immunes et les thrombophilies. Enfin, on note des facteurs liés à la grossesse comme les grossesses

gémellaires, un intervalle long entre les grossesses, une grossesse obtenue par aide médicale à la procréation, des anomalies congénitales chromosomiques du fœtus, une anasarque fœtale ou des infections [4]. Nous avons comparé les données de la population à l'enquête nationale périnatale (ENP) menée par l'institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) en 2016.

Certaines caractéristiques de la population de l'étude sont retrouvées identiques à la population générale, telles que le diabète, la répartition des groupes sanguins, l'âge de la mère à l'accouchement et le taux d'aide médicale à la procréation (AMP). Il est surprenant de trouver un taux d'AMP identique à la population puisque l'on sait qu'il peut s'agir d'un facteur de risque de la pré-éclampsie. On s'étonne aussi de trouver un taux de consommation de tabac augmenté dans cette étude (17 % contre 25.7 %). En effet, la consommation de tabac pendant la grossesse est considérée comme un facteur protecteur de la pré-éclampsie, comme décrit dans plusieurs études et il apparaît ici comme un facteur de risque [21,22].

Les caractéristiques différentes entre cette étude et l'ENP 2016 sont des facteurs de risque décrits dans la littérature, tels que le taux d'hypertension artérielle pré-existante avec un taux de 2 % dans la population de l'ENP, et un taux augmenté à 6.9 % dans la population de cette étude. De la même manière, les taux d'obésité et de diabète gestationnel sont augmentés dans la population de cette étude avec des taux respectifs de 20.3 % contre 12 % et 19.3 % contre 10.8 %. Nous savons que les antécédents d'hypertension, les pathologies vasculo-rénales et le diabète sont des facteurs de risque de la pré-éclampsie, ce qui explique qu'ils soient augmentés dans notre population.

Concernant les caractéristiques gestationnelles, on retrouve plus de déclenchements du travail dans cette étude avec un taux de 37.6 % contre 22 % dans la population de l'ENP, et beaucoup moins d'accouchements voie basse, c'est-à-dire 29.2 % dans notre étude contre 79.6 % dans l'ENP. Cela s'explique par l'urgence de la prise en charge de pré-éclampsie, les termes de la prise en charge de la patiente, et la fragilité fœtale qui peut, ou non, être associée à un retard de croissance intra-utérin (48 % dans notre étude). La prise en charge de la pré-éclampsie peut être précoce, ce qui engendre une prématurité induite importante, qui, associée aux mécanismes de retard de croissance intra-utérin secondaire à une pré-éclampsie, explique la différence de poids du nouveau-né à la naissance : le poids médian étant 1850g dans cette étude contre 3246g dans l'enquête nationale périnatale.

Concernant les lésions placentaires dans le cadre de la pré-éclampsie, on retrouve dans la littérature [5,6,8] que la présence d'infarctus dans un placenta issu d'une grossesse qui n'est pas à terme est pathologique, or dans cette étude, on retrouve 62.9 % des placentas comportant un infarctus. Contrairement à ce qui est décrit, nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre le temps d'évolution de la pré-éclampsie et les lésions placentaires.

Dans une étude [23], nous retrouvons chez les femmes ayant accouché à terme, un taux moyen de PIGF au premier trimestre à 142 pg/mL, ici le taux moyen au premier trimestre est cinq fois inférieur (26.69 pg/mL). On remarque donc que chez le groupe de patientes pré-éclamptiques, on a un taux de PIGF fortement abaissé dès le premier trimestre de grossesse, ce qui correspond à ce qui est retrouvé dans la littérature [9-17].

La corrélation positive entre le poids du nouveau-né et le ratio plaquettes/lymphocytes peut s'expliquer par la consommation des facteurs de coagulation. En effet, la thrombopénie est décrite comme étant un facteur de gravité de la pré-éclampsie, elle témoigne de l'activation de la coagulation et de la micro-angiopathie thrombotique. C

### **C- Forces et faiblesses**

Le principal biais de cette étude est le biais d'adressage des placentas en anatomopathologie. En effet, les recommandations du CNGOF sont d'envoyer tous les placentas issus de grossesses compliquées de pré-éclampsie à analyser, mais les placentas issus des grossesses physiologiques ne sont pas envoyés, on ne peut donc pas comparer les analyses histologiques entre ces deux groupes.

Le recueil des données était également difficile puisqu'il existe une multitude de supports où retrouver les informations : dossier informatisé, dossier maternel papier, dossier nouveau-né, etc. Certaines données ont été difficiles à analyser du fait d'une absence de remplissage des informations dans les dossiers. Ainsi, les items tels que le nombre d'infarctus, le terme au diagnostic de pré-éclampsie, les antécédents familiaux de pré-éclampsie, la primipaternité, les résultats du dépistage de trisomie 21, et le devenir du nouveau-né ont été peu retrouvés.

Un autre biais est l'injection chez une partie des patientes de corticoïdes. L'injection de corticoïdes est recommandée par le CNGOF [24] chez les patientes ayant un risque d'accouchement avant 34 semaines d'aménorrhée (SA), que ce soit de la prématurité spontanée, ou induite. Cette injection permet de favoriser la maturation pulmonaire du fœtus. Comme on l'a vu précédemment, l'âge médian au diagnostic de pré-éclampsie de cette étude est 34 SA et l'âge médian à l'accouchement de cette étude est 35 SA. 48 % des patientes ont eu un diagnostic avant 34 SA et 42 % ont reçu une cure de corticoïdes, la différence entre les deux taux peut s'expliquer par un manque d'information dans les dossiers dû aux transferts anténataux par exemple. Le biais provient du fait que les corticoïdes sont lymphopéniants [24,25], ce qui a pour effet de diminuer le taux de lymphocytes circulants et donc d'augmenter les ratios plaquettes/lymphocytes et polynucléaires neutrophiles/lymphocytes. Ceci est également un biais d'hétérogénéité de la population de l'étude.

Il s'agit d'une étude multicentrique pour la période de 2015 à 2018, ce qui évite un biais de recrutement. L'autre point fort de cette étude est son originalité, puisque peu d'études s'intéressent aux ratios polynucléaires neutrophiles/lymphocytes et plaquettes/lymphocytes à l'accouchement et le lien avec la pré-éclampsie et que peu d'études font le lien entre les marqueurs biologiques et les lésions placentaires.

Une étude cas-témoins comparant les lésions placentaires de placentas compliqués de pathologies vasculaires à des placentas issus de grossesses physiologiques serait intéressante.

## 5- Conclusion

La pré-éclampsie est une pathologie, dont les mécanismes de défaillance sont précoces et les signes cliniques plus ou moins tardifs (à partir de 20 semaines d'aménorrhée), qui complique 2 % des grossesses en France. Les placentas issus de ces grossesses sont généralement envoyés en anatomopathologie pour une analyse histologique. Dans notre étude comme dans la littérature, les lésions vasculaires placentaires en cas de grossesse compliquée de pré-éclampsie sont inconstantes et non spécifiques.

Peu d'études se sont intéressées à la corrélation entre les taux biologiques, que sont le taux de PIGF au premier trimestre et les ratios à l'accouchement de polynucléaires neutrophiles/lymphocytes et de plaquettes/lymphocytes et les lésions histologiques placentaires. Le dosage de PIGF est utilisé au premier trimestre, avec d'autres caractéristiques maternelles et biologiques, comme biomarqueur angiogénique prédictif de la pré-éclampsie. Dans notre étude, le taux moyen de PIGF de notre échantillon au premier trimestre est retrouvé cinq fois inférieur au taux moyen au premier trimestre décrit dans la littérature chez des femmes ayant accouché à terme. Ce biomarqueur n'est retrouvé corrélé aux thromboses intervilleuses que dans le sous-groupe de 68 grossesses.

Les ratios biologiques à l'accouchement sont les témoins d'une inflammation systémique qui fait partie des mécanismes physiopathologiques de la pré-éclampsie. Concernant le ratio à l'accouchement de plaquettes/lymphocytes, nous n'avons pas retrouvé de corrélation avec les lésions histologiques placentaires. Cependant, le ratio polynucléaires neutrophiles/lymphocytes est retrouvé corrélé, dans le sous-groupe de 68 grossesses, avec une mauvaise disposition des villosités, ce qui témoigne d'une mauvaise perfusion placentaire.

Il est important de continuer à dépister et diagnostiquer les pré-éclampsies qui peuvent être sources de complications obstétricales, maternelles et fœtales importantes. De même, pour mieux comprendre la pathologie et pouvoir mettre en place une prise en charge précoce, l'envoi des placentas, pourtant recommandé, doit être systématisé. La baisse du taux sanguin de PIGF au premier trimestre semble être prédictive de lésions hypoxiques placentaires et mérite d'être encore explorée. D'autres études concernant l'association des taux sanguins biologiques et des lésions histologiques sont nécessaires.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Multidisciplinary management of severe pre-eclampsia (PE). Experts' guidelines 2008. Société française d'anesthésie et de réanimation. Collège national des gynécologues et obstétriciens français. Société française de médecine périnatale. Société française de néonatalogie. *Ann Fr Anesth Reanim* 2009; 28(3): 27581.
2. Enquête nationale périnatale : ENP 2016
3. Saucedo M, Deneux-Tharaux C, Bouvier-Colle M-H. Maternal mortality in France, 2007-2009. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2013; 42(7): 61327.
4. CNGOF : Mises à jour en obstétrique 2016
5. L'Herminé-Coulomb A. Examen du placenta. In: Elsevier [Internet]. 2016 [cité 2 mars 2019]. p. 41454. (Masson). Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/31140/examen-du-placenta>
6. Cornélis F. Intérêt de l'examen anatomopathologique du placenta. *RFL*. 14 mai 2008;38(402):71-6.
7. Dictionnaire Larousse
8. Marcorelles P, Placenta de la prééclampsie : lésions anatomiques et corrélations anatomocliniques, *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation* 2010 ; 29 : 25-29.
9. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim K-H, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004; 350(7): 67283.
10. Maynard SE, Min J-Y, Merchan J, Lim K-H, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003; 111(5): 64958.
11. Ahmad S, Ahmed A. Elevated placental soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 inhibits angiogenesis in preeclampsia. *Circ Res* 2004; 95(9): 88491.
12. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, Kim YM, et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med* 2006; 12(6): 6429.
13. Noori M, Donald AE, Angelakopoulou A, Hingorani AD, Williams DJ. Prospective study of placental angiogenic factors and maternal vascular function before and after preeclampsia and gestational hypertension. *Circulation* 2010; 122(5): 47887.
14. Birdir C, Fryze J, Frolich S, Schmidt M, Koninger A, Kimmig R, et al. Impact of maternal serum levels of Visfatin, AFP, PAPP-A, sFlt-1 and PIGF at. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet* 2017;30(6):62934.



15. Poon LCY, Zaragoza E, Akolekar R, Anagnostopoulos E, Nicolaides KH. Maternal serum placental growth factor (PIGF) in small for gestational age pregnancy at 11(+0) to 13(+6) weeks of gestation. *Prenat Diagn* 2008;28(12):11105.
16. Signore C, Mills JL, Qian C, Yu K, Lam C, Epstein FH, et al. Circulating angiogenic factors and placental abruption. *Obstet Gynecol* 2006;108(2):33844.
17. Akolekar R, Machuca M, Mendes M, Paschos V, Nicolaides KH. Prediction of stillbirth from placental growth factor at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48(5):61823.
18. Kurtoglu E, Kokcu A. May ratio neutrophil to lymphocyte be useful in predicting the risk of developing preeclampsia ? a pilot study. *J Matern foetal neonatal med* 2015; 28(1): 97-9.
19. Mannaerts D, Heyvaert S. Are neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR), and/or mean platelet volume (MPV) clinically useful as predictive parameters for preeclampsia? *J Matern foetal neonatal med* 2019
20. Placental lesions of vascular insufficiency are associated with anti-angiogenic state in women with preeclampsia. Baltajian K. *Hypertension in pregnancy*, 2014.
21. Merviel P, Touzart L, Deslandes V, Delmas M, Coicaud M, Gondry J. Facteurs de risque de la prééclampsie en cas de grossesse unique. [/data/revues/03682315/00370005/08001324/](#). 25 août 2008;37(5):477-82.
22. Burget Laure, Epiney Manuella. Le placenta : nouvel organe cible de l'hypertension artérielle ? *Rev Med Suisse*. 2016;12:1524-8.
23. RJ Levine. Circulating Angiogenic Factors and the Risk of Preeclampsia. *N Engl J Med*, Feb. 2004
24. CNGOF : RPC : Prévention de la prématurité spontanée et de ses conséquences (hors rupture des membranes), 2016.
25. Territo M. Lymphopénie. Le manuel MSD. 2019. <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/h%C3%A9matologie-et-oncologie/leucop%C3%A9nie/lymphop%C3%A9nie> [En ligne] consulté le 15/02/2019.

## LISTE DES TABLEAUX ET GRAPHIQUES

- Schéma : invasion trophoblastique (p.7)
- Tableau 1 : caractéristiques maternelles (p.16)
- Tableau 2 : caractéristiques gestationnelles (p.18)
- Tableau 3 : caractéristiques fœtales (p.19)
- Tableau 4 : caractéristiques biologiques (p.20)
- Tableau 5 : caractéristiques placentaires (p.21)
- Graphique 1 : corrélation entre le ratio plaquettes/lymphocytes et le poids du placenta (p.22)
- Graphique 2 : corrélation entre le ratio plaquettes/lymphocytes et le poids du nouveau-né à l'accouchement (p.23)
- Tableau 6 : corrélation des variables quantitatives dans le sous-groupe de 68 grossesses (p.23)
- Graphique 3 : corrélation entre le ratio polynucléaires neutrophiles/lymphocytes et les villosités éparses ou tassées (p.24)
- Tableau 7 : corrélation des variables qualitatives dans le sous-groupe de 68 grossesses (p.25)
- Tableau 8 : corrélation des variables quantitatives dans le sous-groupe de 194 grossesses (p.26)

## **ANNEXES**

**Annexe : Protocole d'envoi du placenta en anatomopathologie du CHRU de Brest**

## **RESUME**

### **Etude de la corrélation entre les taux sanguins de PIGF à la fin du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse ainsi que les ratios polynucléaires neutrophiles/lymphocytes et plaquettes/lymphocytes à l'accouchement et les lésions histologiques placentaires lors de grossesses compliquées de pré-éclampsie**

#### **Objectif.**

L'objectif principal est d'étudier la corrélation entre différents types de lésions histologiques placentaires et les taux sanguins de PIGF mesurés à la fin du premier trimestre de grossesse. Les objectifs secondaires sont de tenter d'établir une corrélation entre les ratios polynucléaires nucléaires/lymphocytes et plaquettes/lymphocytes mesurés à l'accouchement et les lésions histologiques placentaires au cours de la pré-éclampsie et de décrire la série des cas de pré-éclampsie étudiés.

#### **Méthode.**

C'est une étude multicentrique, rétrospective épidémiologique et analytique réalisée dans cinq maternités du Finistère d'Avril 2013 à Juin 2018.

#### **Résultats.**

202 grossesses ont été incluses (correspondant à 197 patientes), et deux sous-groupes ont été réalisés : l'un avec 68 grossesses ayant un dosage de PIGF au premier trimestre, l'autre avec 194 grossesses ayant un dosage biologique à l'accouchement.

Dans le sous-groupe de 68 grossesses, nous avons trouvé une corrélation entre le taux de PIGF au premier trimestre et la thrombose intervillieuse (OR= 0.758 ; IC95%= 0.498 ; 1.154). De plus, nous avons retrouvé une corrélation significative entre le ratio polynucléaires neutrophiles/lymphocytes et la thrombose sous-choriale (OR=0.064; IC95%= 0.0005; 0.784). Dans les deux sous-groupes, on a retrouvé une corrélation entre le nombre d'infarctus macroscopiques et le poids du placenta, le poids du nouveau-né et le terme au diagnostic de pré-éclampsie.

#### **Conclusion.**

Comme dans la littérature, nous n'avons pas retrouvé de lésions histologiques placentaires spécifiques de la pré-éclampsie. La baisse du taux sanguin de PIGF au premier trimestre semble être prédictive de lésions hypoxiques placentaires et mérite d'être encore explorée. D'autres études concernant l'association des taux sanguins biologiques et des lésions histologiques sont nécessaires.

**Mots-clés :** Pré-éclampsie, Lésions placentaires, Retard de croissance intra-utérin, PIGF

**Auteur :** Emma HERRY

**Diplôme d'Etat de sage-femme, Brest 2019**