

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2014

N° 139

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES Gynécologie Obstétrique

par

Cécile TARDIF

Née le 05/07/1985 au Havre (76)

Présentée et soutenue publiquement le 14 Octobre 2014

ANALYSE DES FACTEURS ANGIOGENIQUES sFlt-1 ET PlGF

DANS LA PREDICTION DU RISQUE

ET DU PRONOSTIC DES PRE-ECLAMPSIES

DANS UNE POPULATION OBSTETRICALE A HAUT RISQUE

Président du jury : Monsieur le Professeur P. LOPES

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur N. WINER

Membres du jury : Monsieur le Professeur P. POULAIN

Monsieur le Professeur F. FAKHOURI

Monsieur le Professeur D. MASSON

Madame le Docteur Y. CAROIT CAMBAZARD

Remerciements

Au moment de soutenir ma thèse de médecine, je tiens à remercier :

Monsieur le Docteur Norbert Winer pour sa compétence et son encadrement dans ce travail

Monsieur le Professeur Patrice Lopes qui me fait l'honneur de présider cette soutenance

Madame le Docteur Yolande Caroît-Cambazard, Monsieur le Professeur Fadi Fakhouri et Monsieur le Professeur Damien Masson pour leur implication dans ce travail et pour avoir accepté de participer à mon jury de thèse

Monsieur le Professeur Poulain et l'équipe de Rennes qui m'honorent de leur confiance pour l'avenir

Madame Nathalie Banaszkiwicz et Madame le Docteur Hélène Caillon pour leur participation active et leur aide inestimable dans ce projet

Le service d'obstétrique du CHU de Rennes qui m'a fait l'honneur de m'accueillir chaleureusement pendant un semestre

Et tous les praticiens qui m'ont guidée, épaulée et orientée tout au long de ces années

Merci à ma promotion : Cergika, Céline, Ariane, Florence, Emilie pour les bons moments et nos premiers pas ensemble dans cette belle spécialité ; mais aussi tous mes autres co-internes avec qui j'ai pris plaisir à partager ces 5 années qu'ils soient nantais, angevins ou Rennais : Aurore, Bérénice, Camille, Cécile, Joséphine, Laurent, Mathilde R., Mathilde S., Mathilde V., Mélanie, Sofia, Sophie, Vincent, Soazic, Sarah, Marie-Charlotte, Marine, Adélaïde, Sophie, Ludivine, Faustine...ainsi que ceux rencontrés lors des différents stages, devenus maintenant d'excellents amis : Anne-Sophie, Romain, Yvonne, Caroline

A mes parents qui ont su me guider dans mes choix et m'ont permis d'exercer ce métier que j'aime tant

A mes frères pour nos moments de complicité

A ma famille, cousins, oncles et tantes, et à Mamie Françoise et Ninic pour le gîte et le couvert lors mes première et dernière années d'études

A mes amis : Jennifer, Jub, Julie, Malaïka, Florian, Alice, Vincent, Thomas, Tiphaine, Marc, Claire, Guillaume... et bien d'autres que je retrouve à chaque fois avec grand plaisir

A Erwan pour son soutien sans faille dans ce travail et pour ses marques d'amour et de tendresse sans cesse renouvelées

Et une attention toute particulière pour tous ceux qui sont venus de loin (voire de très loin !), ont posé des congés ou déplacé des réunions pour assister à cette soutenance

Table des matières

Table des matières	1
Liste des tableaux et figures	4
Liste des abréviations	5
Introduction	7
Première partie	9
Rappels et état des connaissances sur la pré-éclampsie	9
I. Définition.....	10
II. Epidémiologie.....	10
III. Facteurs de risque	11
1. Facteurs physiologiques	11
2. Facteurs immunologiques	11
3. Facteurs génétiques	12
4. Facteurs liés à la grossesse	12
5. Facteurs liés aux pathologies maternelles	12
6. Facteurs environnementaux.....	13
IV. Développement placentaire et invasion trophoblastique	13
1. Le développement du placenta peut être divisé en 3 stades	14
2. Mise en place du placenta définitif.....	16
3. Le remodelage de la vascularisation utérine	17
4. Circulation placentaire	18
V. Physiopathologie de la pré-éclampsie	21
1. Défaut de remodelage vasculaire utérin	22
2. Dysfonction placentaire responsable du relargage dans la circulation maternelle de substances diverses.....	23
3. Maladie endothéliale maternelle	24
4. Mécanismes immunologiques impliqués.....	25
VI. Complications de la pré-éclampsie	27
1. Complications fœtales.....	27
2. Complications maternelles	27

VII.	Diagnostics différentiels	29
VIII.	Prise en charge actuelle.....	30
	1. Pré-éclampsie sévère.....	31
	2. Pré-éclampsie non sévère	32
IX.	Pronostic à long terme	33
X.	Prévention de la pré-éclampsie	34
	1. Règles hygiéno-diététiques	34
	2. L'aspirine	35
	3. Héparines de bas poids moléculaire (HBPM).....	36
	4. Monoxyde d'azote (NO) et donneurs de NO	36
	5. Inhibition de sFlt-1.....	37
XI.	Facteurs prédictifs existants	37
	1. Marqueurs prédictifs cliniques	37
	2. Marqueurs échographiques : Doppler des artères utérines	38
	3. Marqueurs biologiques.....	40
XII.	Facteurs prédictifs prometteurs : marqueurs angiogéniques.....	43
	Rappels.....	43
	Deuxième partie	47
	Etude prospective nantaise	47
I.	MATERIEL, PATIENTES ET METHODE	48
	1. Population	48
	2. Description de l'étude	49
	3. Description de la méthode de dosage de sFlt-1 et PlGF	51
	4. Objectifs de l'étude	52
	5. Analyse statistique	52
	6. Aspects administratifs et réglementaires	53
	7. Budget	54
	8. Considérations éthiques	54
II.	RESULTATS.....	55
	1. Caractéristiques de la population retenue	55
	2. Prédiction du risque de survenue de pré-éclampsie	61
	3. Analyse en sous-groupe en fonction du niveau de risque	63
	4. Analyse en sous-groupe en fonction de l'âge gestationnel	65

5.	Population ayant présenté une pré-éclampsie clinique	67
6.	Population n'ayant pas présenté de pré-éclampsie clinique	68
7.	Analyse sur le risque de survenue de pré-éclampsie : typique et/ou atypique	70
8.	Analyse sur le risque d'hypotrophie néonatale seule	73
9.	Analyse sur le risque de pathologie vasculaire placentaire	74
10.	Analyse de la cinétique des dosages chez les patientes ayant eu 2 dosages	75
III.	DISCUSSION	76
1.	Prédiction de la pré-éclampsie et délai d'apparition	76
2.	Prédiction de la pré-éclampsie précoce.....	79
3.	Prédiction de la pré-éclampsie sévère.....	80
4.	Stratification du risque chez les patientes pré éclamptiques	81
5.	Association avec une hypotrophie.....	82
6.	Diagnostics différentiels	82
7.	Adaptation de la prise en charge	84
8.	Perspectives thérapeutiques	85
9.	Marqueurs angiogéniques au 1 ^{er} trimestre	86
10.	Autres marqueurs en cours d'étude	86
11.	Dépistage combiné	87
12.	Autres cas de perturbations de la balance angiogénique	88
13.	Limites de l'étude	88
14.	Redéfinition de la pré-éclampsie	90
	Conclusion.....	91
	Bibliographie	93
	Serment médical d'Hippocrate.....	98

Liste des tableaux et figures

Figure 1 : Cytotrophoblastes extravilleux de la villosité crampon	15
Figure 2 : Coupe sagittale d'un placenta à terme	16
Figure 3 : Trajets hypothétiques des trophoblastes extravilleux endovasculaires (d'après Kaufmann et al., 2003).	17
Figure 4 : Circulation utéro placentaire	19
Figure 5 : Vascularisation utérine	20
Figure 6: Circulation maternelle	21
Figure 7 : Invasion trophoblastique et remodelage vasculaire dans la grossesse normale et la prééclampsie (1).....	22
Figure 8 : Schéma de la physiopathologie de la pré-éclampsie (9).....	25
Figure 9 : Schéma du déséquilibre de la balance angiogénique dans la pré-éclampsie (43)	44
Figure 10 : Variations de sFlt-1 et PIGF chez des femmes pré-éclamptiques et des contrôles (3).....	45
Figure 11 : Evolution des marqueurs en fonction de l'âge gestationnel.....	66
Figure 12 : Evolution des marqueurs en fonction de l'âge gestationnel et de la présence d'une PE±atypique	72
Figure 13 : Evolution des dosages et issues de grossesse en cas de 2 ^{ème} dosage	75
Figure 14 : Courbe ROC du ratio sFlt-1/PIGF	79
Tableau 1 : Contre-indications à l'expectative dans le PE sévère	32
Tableau 2 : Normes d'interprétation (grossesse unique normale menée à terme).....	50
Tableau 3 : Caractéristiques maternelles de la population	57
Tableau 4 : Critères d'inclusion	59
Tableau 5 : Issues obstétricales	61
Tableau 6 : Marqueurs angiogéniques au sein de la population	63
Tableau 7 : Caractéristiques prédictives des marqueurs pour la survenue d'une PE	63
Tableau 8 : Sensibilité et spécificité en fonction du niveau de risque	64
Tableau 9 : Marqueurs angiogéniques en fonction de l'âge gestationnel	65
Tableau 10 : Marqueurs et gravité de la PE.....	67
Tableau 11 : Marqueurs et délai dosage-survenue de PE	68
Tableau 12 : Analyse en fonction de la survenue d'une PE de forme typique ou atypique.....	71
Tableau 13 : Analyse des marqueurs en fonction de l'âge gestationnel dans les PE±atypiques	72
Tableau 14 : Analyse pour hypotrophie	73
Tableau 15 : Analyse pour pathologie vasculaire placentaire	74
Tableau 16 : Caractère prédictif des différents seuils	78

Liste des abréviations

ACOG : american college of gynecology obstetric

ADN : acide désoxyribonucléique

AFP : alpha foetoprotéine

AT1 : angiotensine de type 1

AVC : accident vasculaire cérébral

CIVD : coagulation intra-vasculaire disséminée

CNGOF : collège national des gynécologues obstétriciens français

CTEV : cytotrophoblastes extra-villeux

FCS : fausse couche spontanée

FV : facteur de vraisemblance

HBPM : héparine de bas poids moléculaire

hCG : human chorionic gonadotrophin

HELLP syndrome: haemolysis elevated liver enzyme low platelet count

HLA : human leucocyte antigen

HRP : hématome rétroplacentaire

HTA : hypertension artérielle

HTAG : hypertension artérielle gravidique

ICSI : Intra Cytoplasmic Sperm Injection

IGFBP-4 : Insulin-like growth factor-binding protein 4

IMC : indice de masse corporelle

IMG : interruption médicale de grossesse

IVG : interruption volontaire de grossesse

LDH : lactate deshydrogénase

MFIU : mort fœtale in utero

MoM : multiple of the median

NK: natural killer

NO : monoxyde d'azote

OAP : œdème aigu pulmonaire

PAPP-A : Pregnancy-Associated Plasma Protein-A

PE : pré-éclampsie

PGI2 : prostacycline

PIGF : placental growth factor

RCIU : retard de croissance intra-utérin

ROC : Receiver Operating Characteristic

RPM : rupture prématurée des membranes

SA : semaine d'aménorrhée

se : sensibilité

sEnd :endogline soluble

SFAR : société française des anesthésistes réanimateurs

sFlt-1 : soluble fms-like tyrosine kinase 1

sp : spécificité

T21 : trisomie 21

TGF- β 1: transforming growth factor beta 1

VEGF : vascular endothelial growth factor

VPN: valeur prédictive négative

VPP: valeur prédictive positive

Introduction

La pré-éclampsie représente l'une des premières causes de morbi-mortalité maternelle et fœtale dans le monde et particulièrement dans les pays en voie de développement. Elle survient dans 2 à 8% des grossesses mais peut atteindre 25% dans une population à haut risque (1) (2). A l'origine de 50 000 à 60 000 décès maternels et de 35 000 crises d'éclampsies par an dans le monde, la pré-éclampsie est un enjeu de santé publique majeur. Elle appartient à la famille des troubles hypertensifs de la grossesse et se définit par la survenue *de novo*, après 20 semaines d'aménorrhée (SA), d'une hypertension artérielle gravidique (supérieure à 140/90 mmHg) associée à une protéinurie (supérieure à 0.30g/24h). Si sa définition stricte semble simple, son expression phénotypique est très variée, souvent peu spécifique et le diagnostic est parfois difficile face à des pathologies préexistantes à l'origine d'une hypertension artérielle ou d'une protéinurie. De plus, l'évolution est rarement prévisible et l'apparition de complications peut être extrêmement rapide et sévère, conduisant parfois à une mise en jeu du pronostic vital maternel et fœtal. Malgré les récentes avancées dans la connaissance de cette maladie, le seul traitement efficace reste l'arrêt de la grossesse et la délivrance du placenta. Cette attitude, avant 34 SA, est pourvoyeuse de complications fœtales sévères, notamment en rapport avec la prématurité induite. Ainsi, avant 34SA et en l'absence de signes de gravité, une attitude d'expectative permettant la réalisation d'une maturation fœtale doit être envisagée afin d'améliorer le pronostic périnatal, tout en surveillant étroitement la survenue de complications maternelles ou fœtales. Les recherches sur les mécanismes physiopathologiques de la pré-éclampsie permettent d'ouvrir des pistes intéressantes sur le dépistage de cette pathologie. Le *primum movens* est un défaut de remodelage utérin par insuffisance de l'invasion trophoblastique endovasculaire avec absence de remaniement des artères spiralées, responsable d'un défaut de perfusion placentaire. Le placenta ischémique libère alors dans

la circulation maternelle des débris cellulaires et des facteurs anti-angiogéniques responsables d'une réaction inflammatoire avec dysfonction endothéliale généralisée.

Au cours d'une grossesse normale, le facteur anti-angiogénique sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1) est en basse concentration, permettant une transduction correcte des signaux induits par les facteurs pro-angiogéniques VEGF (vascular endothelial growth factor) et PlGF (placental growth factor). Cet équilibre permet de maintenir une anticoagulation et une vasodilatation correcte de l'endothélium maternel. En situation de défaut de perfusion, le placenta augmente sa synthèse de sFlt-1 et diminue ainsi la biodisponibilité du VEGF et de PlGF. Ce déséquilibre de la balance angiogénique va être source d'une dysfonction endothéliale ultérieurement généralisée.

Actuellement, plusieurs facteurs cliniques, biologiques ou échographiques tels que la mesure de la pression artérielle, l'étude du doppler utérin ou encore le dosage de la fraction bêta de l'hCG plasmatique au 2^{ème} trimestre ou le dosage de la PAPP-A au premier trimestre, ont été étudiés afin de prédire la survenue d'une pré-éclampsie, mais aucun test isolé ne s'est montré réellement concluant. Cependant, dès 2004, Levine et al(3) ont montré des variations précoces des taux de sFlt-1 et PlGF, survenant bien en amont des premiers signes cliniques montrant que le processus physiopathologique est déjà bien amorcé. Depuis, de nombreuses équipes se sont intéressées à ce domaine et ont confirmé la valeur prédictive de ces dosages.

Ce travail a pour objectif de déterminer l'intérêt du dosage de sFlt-1 et PlGF ainsi que du calcul du ratio sFlt-1/PlGF dans la prédiction du risque de survenue de pré-éclampsie dans une population obstétricale à haut risque au CHU de Nantes.

Première partie

Rappels et état des connaissances sur la pré- éclampsie

I. Définition

La pré-éclampsie correspond à l'association d'une hypertension artérielle gravidique et d'une protéinurie. L'hypertension artérielle gravidique se définit par une pression artérielle systolique \geq 140 mmHg et une pression artérielle diastolique \geq 90 mmHg à partir de 20 SA. La protéinurie est considérée comme significative si \geq 300 mg/24h. La pré-éclampsie appartient aux désordres hypertensifs de la grossesse comprenant l'HTA chronique, l'HTA gravidique et la pré-éclampsie. En réalité, on peut distinguer deux grands aspects étiopathogéniques différents :

- l'HTA chronique préexistante : souvent méconnue, elle est découverte au cours d'une grossesse. Ses mécanismes sont ceux de l'HTA, modulés par les modifications engendrées par la grossesse.
- L'HTA gravidique, spécifique à la grossesse, résultant d'une dysfonction endothéliale généralisée secondaire à une anomalie précoce de placentation.
- La pré-éclampsie associe l'HTA gravidique à une protéinurie en lien avec une atteinte rénale.

Il existe de larges interconnexions entre ces deux situations, une pathologie vasculaire maternelle préexistante prédisposant largement à un trouble de la placentation et donc à une pré-éclampsie « surajoutée » (1).

II. Epidémiologie

L'incidence de l'HTA gravidique est estimée entre 6 à 15% des grossesses suivant les études. Une pré-éclampsie modérée est observée dans 2% des grossesses, une forme grave dans 0.6% et une éclampsie dans 0.1% des grossesses. L'incidence, variable suivant les pays, est nettement plus élevée dans les pays en voie de développement où elle peut atteindre 15%. Le risque de complications

graves en cas de pré-éclampsie sévère est 3 à 25 fois plus élevé avec la survenue d'un HELLP syndrome et d'un hématome rétro placentaire dans, respectivement, 10 à 15% et 0.3% à 1% des pré-éclampsies. La mortalité maternelle varie suivant les pays de 0.1 à 5/1000 cas.

III. Facteurs de risque

1. Facteurs physiologiques

Sur le plan ethnique, les résultats sont contradictoires, mais certaines études menées aux Etats-Unis retrouvent un risque plus élevé chez les femmes noires. En France, il n'est pas mis en évidence de différences liées à l'ethnie ou à la catégorie socioprofessionnelle. Concernant l'âge maternel, de nombreuses études rapportent un risque de PE multiplié par 2 à 4 pour les femmes de plus de 35 ans. En revanche, un âge inférieur à 20 ans n'est pas un facteur de risque. La prématurité inférieure à 34SA et un poids de naissance inférieur à 2500g étaient associés dans une étude à un risque de PE fortement augmenté (4).

2. Facteurs immunologiques

C'est la notion d'immunisation « anti paternelle ». La survenue d'une pré-éclampsie est plus fréquente chez les nullipares ou en cas d'antécédent de pré-éclampsie. En France, l'incidence de la pré-éclampsie est estimée entre 1 et 3% pour les nullipares et entre 0.5 et 1.5% pour les multipares (4). Différents auteurs ont rapporté que le risque de pré-éclampsie est plus élevé en cas de changement de partenaire avec conception précoce dans un couple récent « phénomène de cohabitation sexuelle », en cas d'insémination artificielle par sperme de donneur, en cas de contraception-barrière telle que le préservatif ou encore dans d'autres cas de grossesse sans contact préalable avec le sperme tels que l'ICSI (*Intracytoplasmic sperm injection*) avec sperme obtenu

chirurgicalement. On connaît l'effet protecteur des antécédents de FCS ou d'IVG et la ré-ascension du risque chez une multipare en cas de changement de père. Ainsi, ce n'est pas la nulliparité qui est le facteur de risque mais la « primipaternité » (5). Le TGF- β 1 spermatique induirait une réaction inflammatoire muqueuse post-coïtale et préparerait la tolérance maternelle aux antigènes paternels exprimés par le fœtus en augmentant la reconnaissance d'antigènes solubles HLA du sperme.

3. Facteurs génétiques

Par ailleurs, la présence de plusieurs cas familiaux suggère une implication génétique, ou au moins familiale, vraisemblable de cette pathologie. Une étude réalisée en Australie montre qu'un antécédent familial de PE multiplie le risque de PE par 3 et le risque de PE sévère par 4. La notion de « gènes de susceptibilité » avec origine multigénique semble plus probable qu'une cause monogénique.

4. Facteurs liés à la grossesse

L'incidence de la PE est multipliée par 3 en cas de grossesse multiple, et par 1.34 en cas de malformation fœtale.

5. Facteurs liés aux pathologies maternelles

Une fréquence accrue de thrombophilie est retrouvée des femmes ayant présenté une pré-éclampsie sévère et précoce. Il s'agit principalement d'un syndrome des anti-phospholipides avec anticoagulant circulant, un déficit en protéine C ou S, une résistance de la protéine C activée en lien avec une mutation de Facteur V Leiden, une hyperhomocystéinémie ou encore une mutation de la prothrombine. Cependant, le rôle d'une thrombophilie héréditaire ou acquise comme facteur amplifiant le mécanisme de la survenue des lésions ischémiques placentaires reste très débattu, en

particulier l'intérêt d'un tel bilan pour la conduite à tenir des grossesses ultérieures (6). L'obésité et l'hyperinsulinisme en général sont bien connus comme étant des facteurs de risque de PE, ainsi que certaines pathologies préexistantes telles que l'hypertension artérielle chronique, le diabète, une néphropathie chronique, un lupus ou encore un syndrome des anti phospholipides.

6. Facteurs environnementaux

Paradoxalement, alors que le tabac est un facteur de risque d'hématome rétroplacentaire (HRP), de retard de croissance in utero (RCIU), de rupture prématurée des membranes (RPM), et, sans que le mécanisme soit parfaitement bien compris, il semble avoir un effet protecteur sur la survenue d'une PE avec un OR de 0.4 (IC 95% : 0.22-0.60). La nicotine serait l'agent responsable de cet effet protecteur, mais son mécanisme exact reste à démontrer (inhibition de la production de thromboxane A₂, production de NO avec relâchement des cellules musculaires lisses, altération du métabolisme de la sérotonine et du calcium...)(7). L'altitude augmente le taux de PE en lien avec une baisse de la teneur en oxygène et une hypoxie placentaire.

IV. Développement placentaire et invasion trophoblastique

Le placenta est un organe transitoire à l'interface entre la mère et le fœtus, indispensable au développement de ce dernier. La placentation humaine est de type hémochoriale, caractérisée par une invasion majeure du trophoblaste dans la décidue et le myomètre, amenant le placenta en contact direct avec le sang maternel. Ce phénomène physiologique, indispensable à la vascularisation utéro-placentaire, permet au placenta d'assurer normalement ses fonctions de maintien de la grossesse, d'adaptation de l'organisme maternel et de croissance du fœtale (8).

1. Le développement du placenta peut être divisé en 3 stades

Stade pré-lacunaire

Après la fécondation et les premières divisions cellulaires, l'œuf se transforme en blastocyste qui s'accroche à J6 à l'épithélium utérin. Les cellules trophoblastiques vont alors se développer à partir des cellules les plus périphériques et se diviser en 2 couches : l'une interne ou cytotrophoblaste (cytotrophoblaste extra-villeux) et l'autre externe ou syncytiotrophoblaste (cytotrophoblaste villeux). Ce dernier constitue alors une masse cellulaire au contact de l'endomètre possédant des propriétés proliférantes et érosives grâce à l'action d'enzymes protéolytiques, permettant l'implantation et la nidation de l'œuf au sein de la muqueuse utérine.

Stade lacunaire

Vers J8, des vacuoles vont apparaître et venir former des lacunes entre les travées syncytiales.

Stade villeux

Au 13^{ème} jour, les cytotrophoblastes envahissent les travées de syncytium et forment les villosités chorales primaires. Chaque villosité primaire est composée d'une colonne de cytotrophoblastes entourées de syncytiotrophoblaste. En parallèle, les vacuoles vont progressivement confluer pour former des lacunes qui communiquent entre elles et forment une cavité unique, dans laquelle se déversent les capillaires maternels érodés : la chambre intervillieuse. Après 2 semaines, les villosités primaires sont envahies par le mésenchyme embryonnaire et constituent les villosités secondaires. Au milieu de la 3^{ème} semaine, les capillaires fœtaux apparaissent dans l'axe mésenchymateux, formant les villosités tertiaires. En parallèle, le réseau vasculaire fœtal atteint la plaque chorale et se connecte aux vaisseaux des troncs villositaires. L'arbre villositaire comprend également des villosités crampons, ancrées dans l'endomètre.

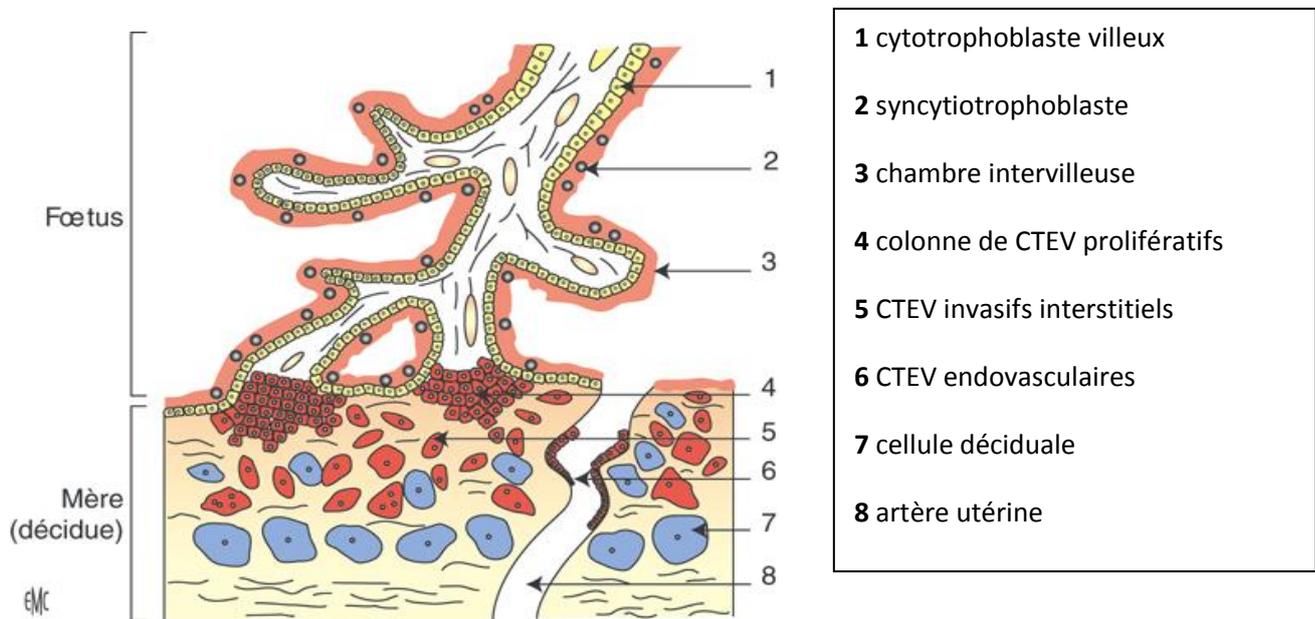


Figure 1 : Cytotrophoblastes extravilloux de la villosité crampon

A la fin de la 3^{ème} semaine, tous les éléments permettant la mise en contact par l'intermédiaire des villosités des circulations maternelle et fœtale sont en place. La face fœtale est appelée plaque choriale alors que la face maternelle est appelée plaque basale. Entre ces 2 plaques, les villosités choriales flottent dans la chambre intervillieuse dans laquelle circule le sang maternel.

Ainsi, les échanges entre les 2 circulations se font au travers d'une barrière, dite barrière placentaire, qui comprend 4 couches cellulaires :

- l'endothélium capillaire fœtal des villosités
- le tissu conjonctif lâche (ou mésenchyme extra-embryonnaire) qui occupe l'axe villositaire
- le cytotrophoblaste
- le syncytiotrophoblaste

2. Mise en place du placenta définitif

Au fil de la grossesse, les villosités se ramifient dans la chambre intervillieuse donnant naissance à de nombreuses branches latérales appelées villosités intermédiaires puis terminales ou libres, qui augmentent la surface d'échange entre la mère et le fœtus. A leur extrémité se développe un réseau capillaire dense où se feront plus de la moitié des échanges fœto-maternels.

Après le 4^{ème} mois, le cytotrophoblaste disparaît progressivement de la paroi des villosités tertiaires, réduisant la distance entre les chambres intervillieuses remplies de sang maternel et les vaisseaux fœtaux des villosités formant ainsi les villosités définitives. Une partie du cytotrophoblaste est remplacé par du tissu conjonctif, donnant naissance à des septa intercotylédonnaires, divisant le placenta en cotylédons.

A terme, le placenta représente un disque de 20 cm de diamètre, 3 cm d'épaisseur, pèse environ 500 grammes et contient 150 ml de sang maternel.

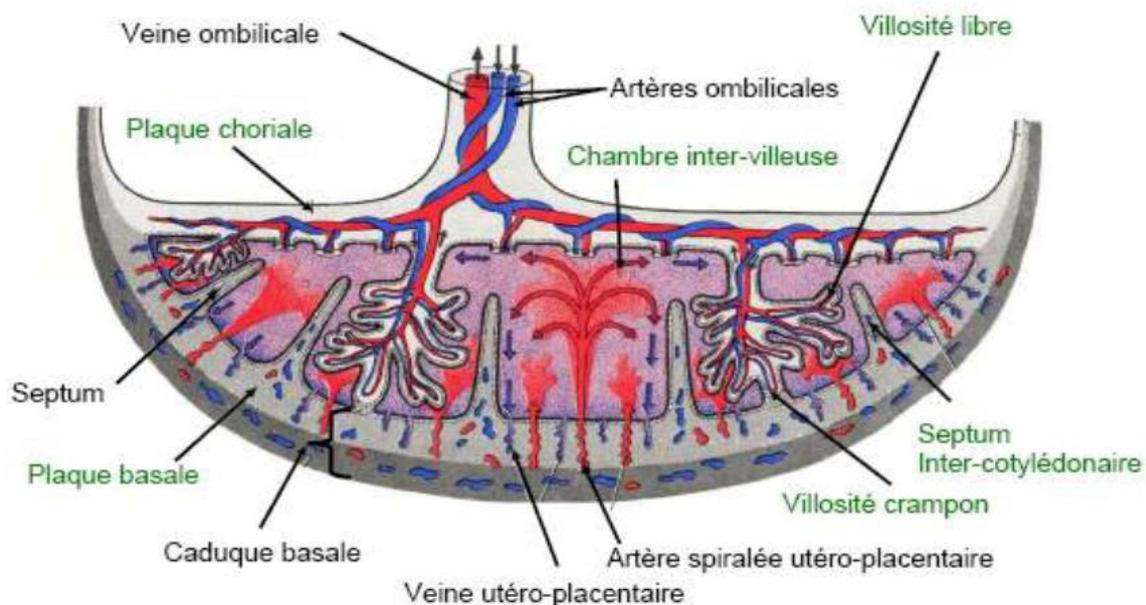


Figure 2 : Coupe sagittale d'un placenta à terme

3. Le remodelage de la vascularisation utérine

Au cours du 1^{er} trimestre, les CTEV (cytotrophoblastes extra-villeux), situés à la partie distale de la villosité crampon, prolifèrent puis se différencient en cytotrophoblastes invasifs qui colonisent l'endomètre, le myomètre superficiel et les artères spiralées maternelles. C'est l'invasion trophoblastique interstitielle.

L'invasion de la paroi artérielle des artères spiralées entraîne une disparition totale de la tunique musculaire lisse artérielle et des cellules endothéliales maternelles qui sont remplacées par le CTEV acquérant un phénotype de type endothélial. La tunique de l'artère devient atone et insensible aux éléments vasoactifs, permettant ainsi une perfusion facilitée de la chambre intervillieuse. Les artères spiralées sont alors obstruées jusqu'à environ 10SA par des amas de cellules trophoblastiques gênant l'entrée du sang maternel dans la chambre intervillieuse. C'est l'invasion trophoblastique endovasculaire dont l'origine semble être mixte : CTEV invasifs interstitiels ayant envahi la paroi artérielle (phénomène d'intravasation) et amas trophoblastiques endovasculaires obturant les artères spiralées (phénomène d'extravasation)

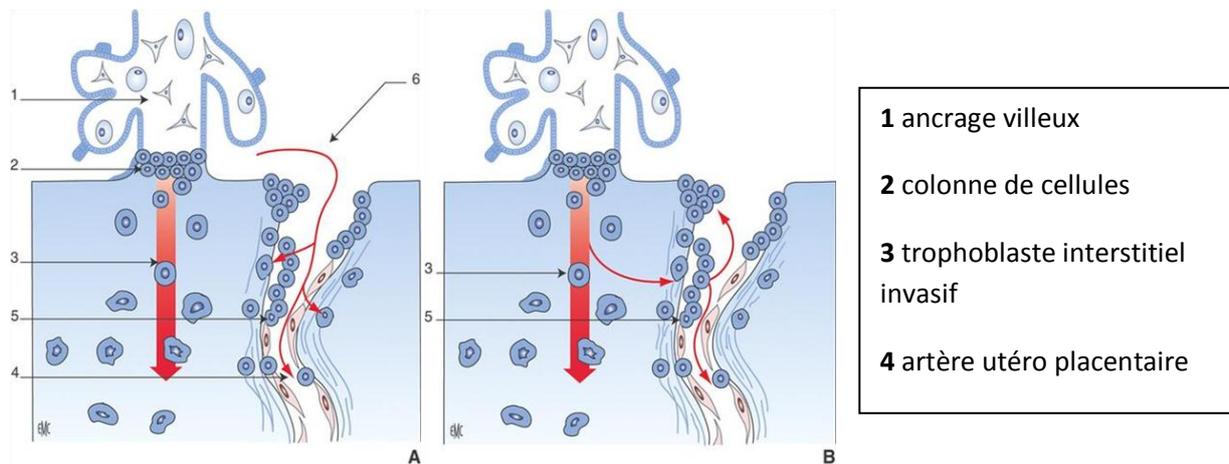


Figure 3 : Trajets hypothétiques des trophoblastes extravilleux endovasculaires (d'après Kaufmann et al., 2003).

- A. En cas d'extravasation, le trophoblaste extravilleux colonise la lumière par voie endoluminale et remonte le long de la paroi vasculaire à contre-courant vers le myomètre.
- B. A l'inverse, en cas d'intravasation, le trophoblaste endovasculaire provient du trophoblaste interstitiel qui a envahi la paroi artérielle

Ce CTEV endovasculaire, au contact du sang maternel, secrète des facteurs angiogéniques qui pourraient être impliqués dans le remodelage vasculaire :

- le VEGF (vascular endothelial growth factor), responsable de l'angiogénèse utéro-placentaire soit sur un mode paracrine (sécrété par le trophoblaste extra vilieux), soit sur un mode endocrine (sécrété par le trophoblaste de la villosité)
- Le PlGF (placental growth factor) et autres facteurs stimulant la survie endothéliale et le remodelage vasculaire.

Enfin, l'hCG (human chorionic gonadotrophine) produite par les cytotrophoblastes vilieux et extra vilieux, dont le récepteur est présent à la surface des cellules endothéliales des vaisseaux utérins, possède des propriétés angiogéniques similaires à celles du VEGF.

Ainsi, on assiste à la fois à une invasion de la paroi des vaisseaux par interaction directe entre le trophoblaste extra vilieux et les composants de la paroi artérielle (cellules musculaires lisses et cellules endothéliales) et à des processus d'angiogénèse utérine et de remodelage des vaisseaux utérins par des facteurs angiogéniques d'origine trophoblastique.

4. Circulation placentaire

La circulation placentaire met en commun deux circulations, foétale et maternelle, situées de chaque côté du placenta. Le débit en est élevé : 500ml/min (80% du débit utérin).

Circulation foétale

Les capillaires des villosités sont reliés aux vaisseaux ombilicaux. Le sang foetal arrive par les deux artères ombilicales dans les villosités et repart par une veine ombilicale unique. Son débit représente environ 40% du débit cardiaque du fœtus. Dans les artères ombilicales, la pression sanguine est égale à 50 mmHg et passe par les ramifications qui traversent la plaque chorale pour arriver dans les capillaires dans lesquels la pression tombe à 30 mmHg. Dans les veines, la pression est de 20 mmHg.

Ainsi la pression dans les vaisseaux fœtaux et leurs ramifications villositaires est toujours supérieure à celle qui règne dans les chambres intervillieuses. Cela évite une compression des vaisseaux fœtaux.

Chaque villosité possède un réseau capillaire très dense, richement anastomosé.

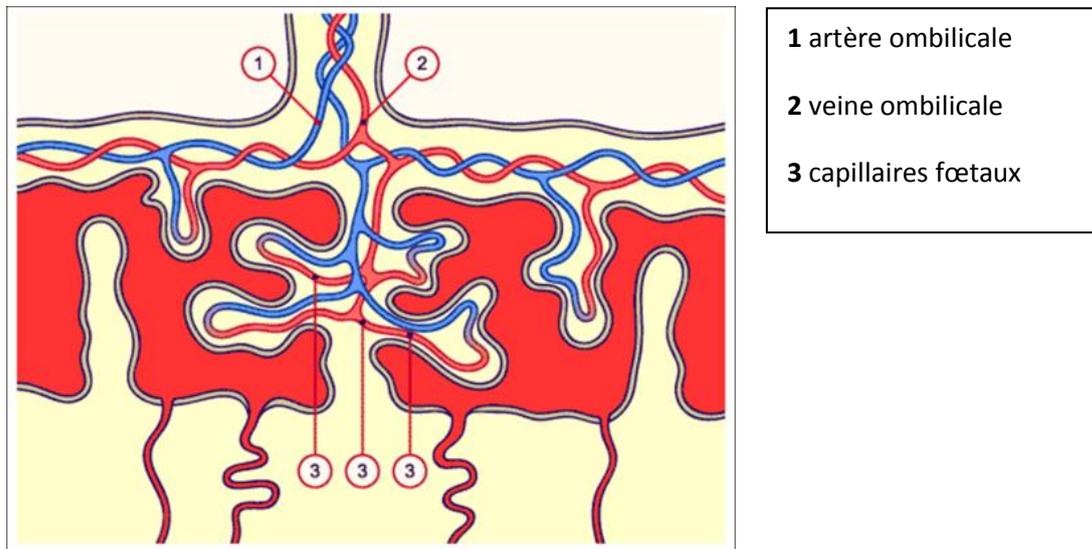


Figure 4 : Circulation utéro placentaire

Circulation maternelle

Le sang parvient à l'utérus par les artères utérines, branches des artères hypogastriques, et accessoirement par des branches des artères ovariennes en provenance directe de l'aorte abdominale. Les artères utérines, arrivées à la partie moyenne du myomètre, donnent les artères arquées, disposées parallèlement à la surface de l'organe. De celles-ci naissent à angle droit les artères radiées qui se divisent alors en artères droites ou basales, et en artères spiralées, de plus fort calibre, dont les parois sont riches en fibres musculaires lisses et le trajet tortueux. Ces artères spiralées sont destinées à l'endomètre et sont concernées par l'établissement d'une circulation placentaire.

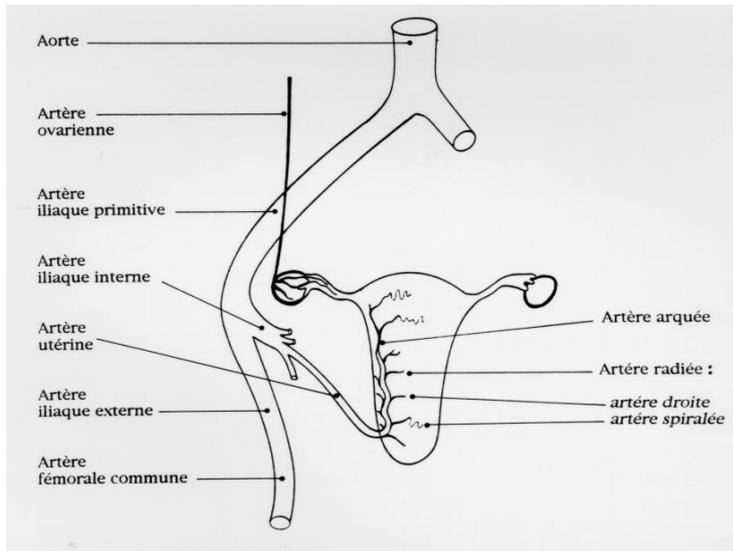


Figure 5 : Vascularisation utérine

Le sang maternel est injecté dans les chambres intervillieuses par les artères spiralées (80-100 mm Hg) et repart par les veines utérines. Les artères s'ouvrent au centre du cercle formé par les villosités crampons, tandis que les veilles en drainent la périphérie. Le sang maternel a un débit de 500 ml/min et a une pression sanguine de 70 mmHg. Il arrive sous forme de jets qui se brisent sur le toit de la chambre intervillieuse où règne une pression de 10 mmHg. Le sang dans la chambre intervillieuse est renouvelé 2-3 fois par minute. La circulation utérine subit des modifications considérables au cours de la grossesse pour s'adapter aux besoins croissants du fœtus.

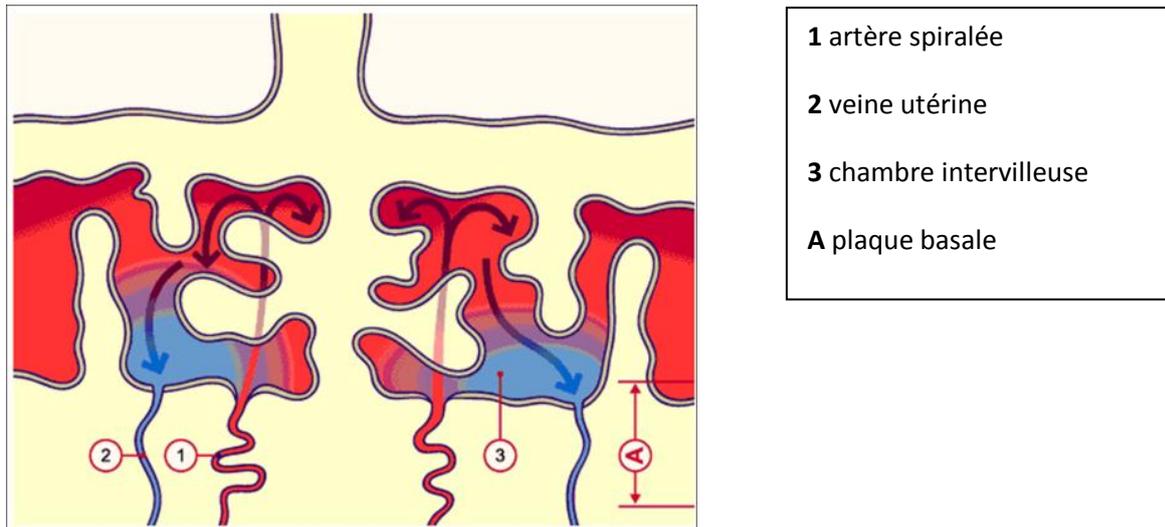


Figure 6: Circulation maternelle

V. Physiopathologie de la pré-éclampsie

Etant spécifique de la grossesse et de l'espèce humaine, la pré-éclampsie reste encore imparfaitement comprise sur le plan de la physiopathologie. En effet, il n'existe pas de pré-éclampsie spontanée chez l'animal, ce qui limite notre compréhension.

Cependant, il semble que le mécanisme d'installation de cette pathologie comprenne plusieurs étapes successives :

- Défaut de remodelage vasculaire utérin, lié à un défaut d'invasion trophoblastique, responsable d'une hypoperfusion de la chambre intervillieuse
- Hypoxie placentaire et stress oxydant à l'origine d'un dysfonctionnement endothélial du syncytiotrophoblaste
- Dysfonctionnement endothélial maternel généralisé lié à la libération par le placenta dans la circulation maternelle de diverses substances
- Apparition des signes cliniques de la maladie

1. Défaut de remodelage vasculaire utérin

Défaut d'invasion trophoblastique

Meekins et al. (9) (10) montrent qu'en cas de PE, l'invasion des artères déciduales par les CTEV diminue de 56% et que l'invasion des artères myométriales passe de 76 à 18%. Ainsi, alors que l'invasion de la portion interstitielle de l'utérus est relativement préservée, l'invasion endo et périvasculaire des artères utérines est fortement diminuée. A ce défaut d'invasion des artères maternelles s'ajoute un défaut de leur remodelage par les CTEV. Les cellules endothéliales ne sont pas remplacées par les trophoblastes, la couche de cellules musculaires lisses n'est pas remaniée et les artères utérines conservent donc leur petit diamètre et leur potentiel vasoconstricteur à l'origine de l'hypoxie placentaire. L'étude des facteurs responsables du défaut d'invasion trophoblastique est difficile car la pré-éclampsie n'est diagnostiquée qu'après le processus naturel d'invasion trophoblastique. Cependant plusieurs facteurs impliqués dans l'invasion trophoblastique sont évoqués : un défaut d'expression et/ou d'activité des protéinases par les cellules trophoblastiques, une hypoxie placentaire qui favorise la prolifération des CTEV et non leur différenciation en un phénotype invasif ou encore une activation du système immunitaire source d'une forte apoptose des CTEV invasifs. Il semble aujourd'hui encore difficile de d'établir si les anomalies observées en cas de PE sont la cause ou la conséquence de ce syndrome.

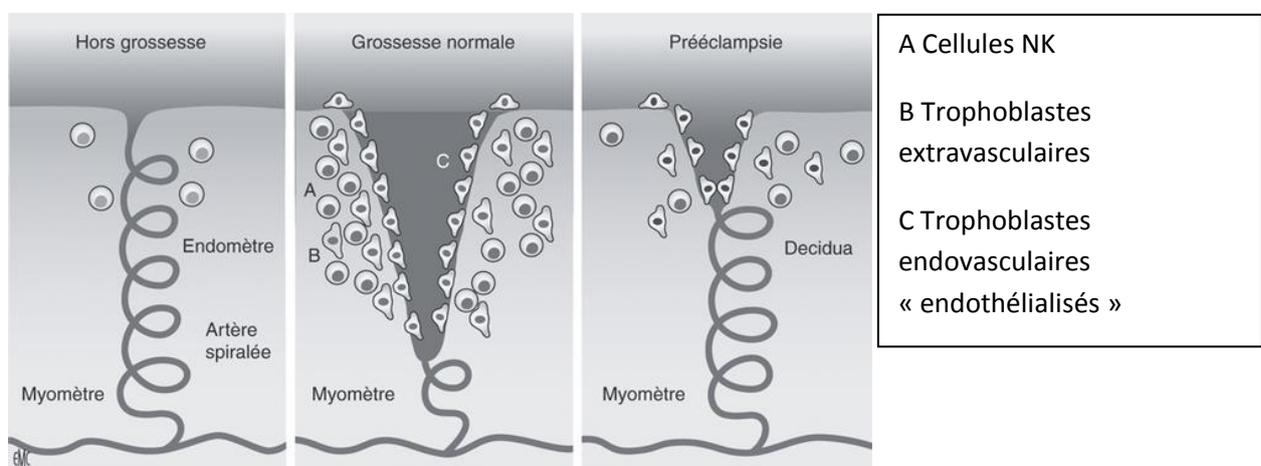


Figure 7 : Invasion trophoblastique et remodelage vasculaire dans la grossesse normale et la prééclampsie (1)

Altération de l'angiogénèse

Un autre mécanisme de défaut de remodelage utérin est l'altération de la sécrétion de facteurs tels que VEGF, PlGF ou encore hCG, impliqués dans les processus d'angiogénèse utérine et de remodelage des vaisseaux utérins ; et ceci, indépendamment de l'invasion de la paroi vasculaire par les CTÉV.

2. Dysfonction placentaire responsable du relargage dans la circulation maternelle de substances diverses

L'hypoperfusion placentaire secondaire au défaut de remodelage vasculaire utérin engendrerait une hypoxie placentaire à l'origine d'une dysfonction placentaire. Les placentas issus de grossesses pré-éclampsiques possèdent des marqueurs de stress oxydatif. De plus, on note une nette diminution des activités antioxydantes en rapport avec une baisse de la concentration plasmatique en vitamine C et E. Le stress oxydatif placentaire est à l'origine d'une augmentation de l'apoptose placentaire et de la libération dans la circulation maternelle de débris placentaires (ADN foetal circulant, protéines cytoplasmiques, fragments syncytiaux). Ceux-ci entraînent une activation de la réponse inflammatoire et une altération de la fonction endothéliale systémique.

Récemment, le rôle majeur dans la physiopathologie de la PE, d'autres facteurs libérés dans la circulation maternelle, a été mis en évidence. C'est le cas de l'endogline soluble ou encore sVEGFR-1 (sFlt-1 ou récepteur soluble au VEGF), qui contribuent à la dysfonction endothéliale. Au cours d'une grossesse normale, la forme soluble du récepteur au VEGF de type 1 appelée sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1) est sécrétée par le trophoblaste. Il se fixe au VEGF et au PlGF et les antagonise. On assiste donc à un effondrement du taux sérique de VEGF et, dans une moindre mesure, de PlGF (affinité plus forte de sFlt-1 pour VEGF). Au cours d'une pré-éclampsie, l'hypoxie placentaire favorise la production de sFlt-1 ce qui entraîne une chute des taux sériques de VEGF et PlGF. La baisse de ces facteurs pro-angiogéniques favorise la dysfonction endothéliale maternelle systémique et notamment la néphropathie glomérulaire. En effet, VEGF est fortement exprimé dans les podocytes

qui constituent une partie importante de la barrière entre les espaces sanguins et urinaires. La surexpression de sFlt-1 est suffisante pour expliquer l'HTA, la protéinurie et l'endothéliose glomérulaire. L'endogline soluble est un récepteur fortement exprimé au niveau des cellules endothéliales et au niveau du syncytiotrophoblaste. Il joue un rôle dans le développement et l'homéostasie vasculaire. En cas de PE, sa libération par le placenta est accrue ce qui potentialise sFlt-1, entraîne une activation et une lésion endothéliale et majore la perméabilité vasculaire.

3. Maladie endothéliale maternelle

En cas de PE, l'endothélium vasculaire subit des modifications structurales et fonctionnelles à l'origine d'une altération de la réactivité vasculaire aux substances vasomodulatrices, d'une activation de la cascade de la coagulation et d'une augmentation de la perméabilité capillaire. Au cours d'une grossesse normale, on assiste à une vasodilatation systémique maternelle du fait notamment d'une synthèse accrue de NO et de prostacycline (PGI₂) entraînant une relaxation des cellules musculaires lisses et une diminution des résistances vasculaires périphériques et de la pression artérielle. En cas de PE, les cytokines issues de la dysfonction placentaire inhibent ces facteurs myorelaxants et activent le système rénine-angiotensine d'où une augmentation des résistances vasculaires périphériques et l'apparition d'une hypertension artérielle. L'atteinte endothéliale au niveau rénal, appelée « endothéliose glomérulaire », correspond au gonflement et au détachement des cellules endothéliales glomérulaires conduisant à une obstruction de la lumière capillaire, responsable d'un dysfonctionnement rénal et d'une protéinurie.

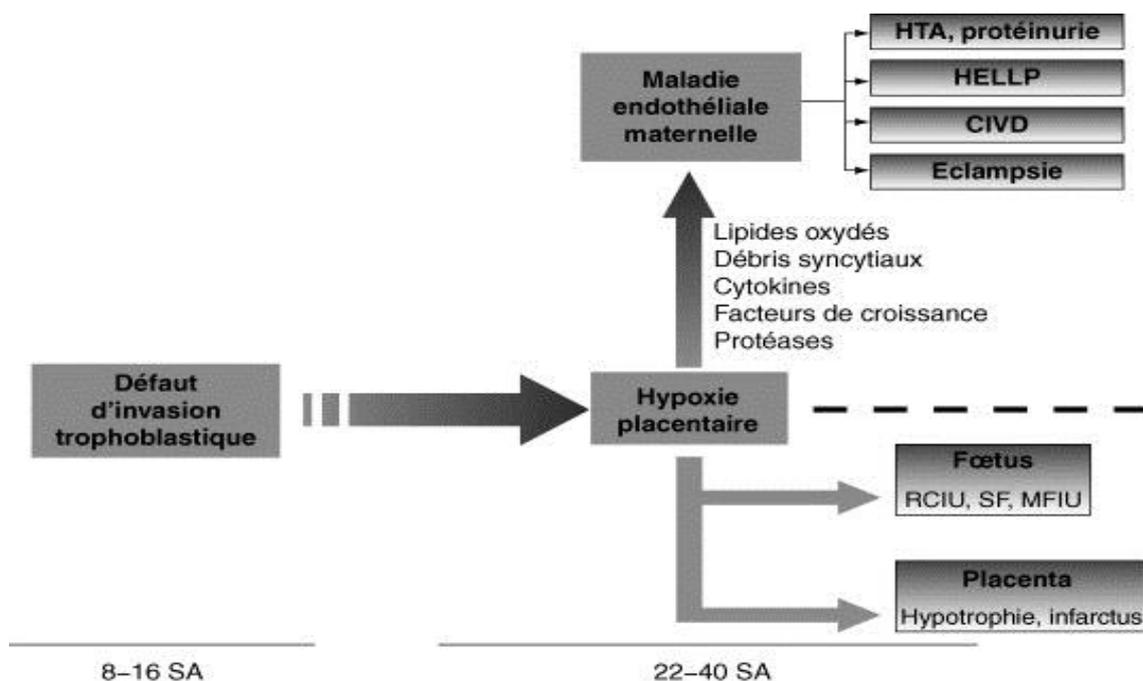


Figure 8 : Schéma de la physiopathologie de la pré-éclampsie (9)

Physiopathologie classique de la prééclampsie. HTA : hypertension artérielle ; HELLP : *haemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count* ; CIVD : coagulation intravasculaire disséminée ; RCIU : retard de croissance intra-utérin ; SF : souffrance fœtale ; MFIU : mort fœtale in utero

Chez les patientes présentant une maladie avec atteinte microvasculaire comme l'HTA, le diabète ou encore une néphropathie, la pré-éclampsie ne correspond pas tant à un placenta « anormal » en condition d'hypoxie avec stress oxydatif qu'à une interaction entre un placenta « normal » et une réponse maternelle « anormale ». La grossesse constitue alors un stress vasculaire et métabolique qui révèle une prédisposition maternelle avec un risque accru d'accident vasculaire cérébral, de cardiopathie ischémique et d'HTA à long terme (11).

4. Mécanismes immunologiques impliqués

Plusieurs mécanismes immunologiques semblent intervenir dans la physiopathologie de la PE.

Systeme HLA

La plupart des leucocytes de la *decidua* sont des lymphocytes NK (natural killer) qui coopèrent avec le CTEV pour remodeler les artères spiralées. L'interaction entre le HLA (human leucocyte antigen) fœtal et les cellules NK maternelles prédomine durant la période d'invasion trophoblastique et

s'atténue dès le second trimestre où les NK se raréfient, pour disparaître en fin de grossesse. Seul le trophoblaste extravillieux exprime des antigènes HLA. Il s'agit d'une coexpression des HLA de type I conventionnels (molécules HLA A, B et C) d'une part et des molécules HLA dites atypiques (molécules HLA E et G) d'autre part. Les molécules HLA conventionnelles sont hautement polymorphes et sont reconnues comme non-soi. Elles se lient aux lymphocytes NK et leur interaction potentialise l'invasion trophoblastique. Les lymphocytes NK de la décidue maternelle ont un phénotype particulier et reconnaissent spécifiquement la combinaison de HLA exprimés par les CTEV. Certains haplotypes de récepteur des cellules NK, en fonction du HLA-C exprimé, sont associés à une fréquence accrue de pré-éclampsie, notamment en cas d'homozygotie du génotype fœtal pour HLA-C2. Le HLA-G est très monomorphe et majoritairement exprimé par le trophoblaste. Il inhibe la cytotoxicité des lymphocytes NK et protégerait le fœtus contre la réaction immune. En cas de PE, l'expression de HLA-G semble absente ou tout du moins diminuée (11).

Activation du système immunitaire

Au cours d'une grossesse normale, la-reconnaissance des trophoblastes par les cellules immunitaires entraîne une réponse tolérogène et limite l'activation du système immunitaire. Au cours d'une PE, il survient une augmentation de l'activation des macrophages et des cellules NK (production de nombreuses cytokines et de NO) au sein de la paroi artérielle utérine à l'origine d'une apoptose des CTEV altérant ainsi l'invasion trophoblastique. De plus, les cellules immunitaires activées expriment le récepteur CD95 (Fas antigène) à leur surface les rendant susceptibles à l'apoptose après ligation au FasL (Fas ligand). Le CTEV exprime FasL à sa surface, ce qui le protège de l'activité cytolytiques des cellules immunitaires. Or, en cas de PE, l'expression de FasL par les CTEV semble réduite.

Anticorps agonistes des récepteurs AT1

La présence d'anticorps circulants capables d'activer le récepteur AT1 de l'angiotensine II a été rapportée chez les femmes enceintes atteintes de pré-éclampsie. Ces anticorps apparaissent après la 20^{ème} semaine et disparaissent après l'accouchement. Ceux-ci inhiberaient l'invasion trophoblastique. Cette activation immunologique du système rénine-angiotensine permettrait

d'expliquer que, contrairement à l'augmentation de la rénine et de l'angiotensine dans la grossesse normale, la pré-éclampsie sévère soit caractérisée par un taux plutôt bas de ces composants, en dépit d'une hypovolémie marquée. Cependant, l'implication directe des anticorps anti-AT1 dans la pré-éclampsie n'a pas été établie.

VI. Complications de la pré-éclampsie

1. Complications fœtales

Le retentissement fœtal se manifeste par une augmentation de l'incidence des complications suivantes (12):

- prématurité (15-67%)
- RCIU (10-25%)
- Encéphalopathie anoxique (< 1%)
- Décès périnatal (1-2%)
- Morbidité cardio-vasculaire associée à un petit poids de naissance

2. Complications maternelles

Les manifestations cliniques de la pré-éclampsie ont pour déterminant commun la présence d'une dysfonction endothéliale systémique et d'une réaction inflammatoire très nettement majorée. A ceci s'ajoute une activation de la coagulation et du complément qui contribuent à l'apparition d'une microangioangiopathie dont les organes cibles sont le rein, le foie et le cerveau (12)(2).

Le **syndrome HELLP** (*hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count*) (13) survient dans 0.2-0.8% des grossesses et complique 10 à 20% des pré-éclampsies sévères. Il se définit selon la classification Tennessee, par l'association de :

- une anémie hémolytique microangiopathique avec frottis sanguin anormal, chute de l'haptoglobine et augmentation du taux de LDH (lactate déshydrogénase),
- une cytolysé hépatique supérieure à 2 fois la normale ou bilirubine > 1.2mg/dl
- une thrombopénie < 100.10⁹ L

L'installation d'un HELLP syndrome peut être très rapide et correspond à un critère de gravité.

Au niveau hépatique, la libération de substances placentaires, dont FasL (Fas Ligand), induit une apoptose et une nécrose de l'hépatocyte. De plus, la microangiopathie impacte sur le flux sanguin portal et majore cette toxicité hépatique. A terme, peuvent apparaître des infarctus hépatiques focaux et/ou péri-portaux ou encore un **hématome sous-capsulaire du foie** (<2%)

Sur le plan rénal, la dysfonction rénale, causée par l'endothéliose glomérulaire, peut être source **d'insuffisance rénale aiguë** (7-36%). Elle se manifeste sur le plan histologique par une microangiopathie thrombotique et une nécrose tubulaire aiguë.

L'activation de la coagulation et la consommation des plaquettes peuvent être à l'origine d'une **coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)** (5-56%) et d'un **hématome rétro-placentaire (HRP)** (9-20%).

Sur le plan neurologique, les complications sont peu fréquentes mais l'on peut rencontrer une **éclampsie** (4-9%), un décollement de rétine, un **accident vasculaire cérébral (AVC)** hémorragique, ou une **leucoencéphalopathie postérieure réversible** ou PRES syndrome (*Posterior Reversible Encephalopathy Syndrom*) avec risque de cécité corticale

Sur le plan pulmonaire, le risque est **l'œdème aigu pulmonaire (OAP)** (3-10%).

Enfin, le risque de décès reste redouté et survient, heureusement, de façon exceptionnelle. La mortalité maternelle, variable suivant les pays, oscille entre 0.1 et 5 pour 1000 cas et est largement concentrée chez les patientes ayant un HELLP syndrome. Quant à l'éclampsie, elle était assortie historiquement d'une mortalité maternelle de 5% (1).

VII. Diagnostics différentiels

Pathologie à atteinte systémique, la PE a une présentation clinique peu spécifique et parfois très polymorphe. Ainsi, le diagnostic n'est pas toujours évident, notamment en cas de pathologie préexistante (HTA chronique, néphropathie..) et certains diagnostics différentiels doivent être évoqués et exclus.

Ainsi, savoir évoquer, en cas d'atteinte:

- rénale : néphropathie lupique, glomérulonéphrite aiguë ou chronique
- atteinte hépatique : cholestase gravidique, stéatose aiguë gravidique, hépatite virale
- atteinte hématologique : thrombopénie gravidique, purpura thrombotique thrombocytopénique, un syndrome hémolytique et urémique, un purpura thrombocytopénique idiopathique, un syndrome des anti-phospholipides
- atteinte pulmonaire : embolie pulmonaire, un OAP
- atteinte cardio-vasculaire : cardiomyopathie du péripartum, infarctus du myocarde
- atteinte neurologique : épilepsie, décollement rétine, thrombose veine ou artère de la rétine ...

VIII. Prise en charge actuelle

Le seul traitement curatif de la pré-éclampsie demeure à ce jour l'arrêt de la grossesse et la délivrance du placenta. Cette attitude, logique à un terme supérieur à 34SA où le risque périnatal devient faible par rapport au risque maternel, est source d'une morbidité et mortalité néonatales croissantes en dessous de 34SA. L'objectif est donc de prolonger la grossesse pour diminuer la morbidité liée à la prématurité tout en préservant la santé maternelle. Une fois le diagnostic de PE posé, il est indispensable de réaliser une évaluation clinico-bio-échographique afin de rechercher des signes de gravité maternels et/ou fœtaux et de classer la PE en modérée ou sévère. Une PE est dite sévère selon les recommandations d'experts 2009 SFAR/CNGOF (14) si elle comporte au moins l'un des critères suivants :

- HTA sévère (PAS >160 mm Hg et/ou PAD >110 mm Hg)
- atteinte rénale avec : oligurie (< 500 ml/24h), créatinine > 135mmol/L, ou protéinurie > 5g/j
- OAP ou barre épigastrique persistante ou HELLP syndrome
- éclampsie ou troubles neurologiques rebelles (troubles visuels, réflexes ostéo-tendineux (ROT) polycinétiques, céphalées),
- Thrombopénie <100 G.L⁻¹
- Hématome Rétro Placentaire (HRP)
- Retentissement fœtal : RCIU sévère, oligoamnios sévère

La décision d'arrêt de la grossesse ou d'attitude expectative est prise en fonction du terme et de la présence de critères de gravité. Dans certains cas, l'interruption médicale de grossesse pour sauvetage maternel peut être discutée en cas de sévérité majeure et en raison du mauvais pronostic postnatal.

1. Pré-éclampsie sévère

L'hospitalisation est indispensable et l'instauration d'un traitement antihypertenseur a pour double objectif de juguler la pression artérielle maternelle sans à-coups hypo ou hypertensifs afin d'éviter les complications vasculaires maternelles tout en maintenant une PAM entre 105 et 125mmHg pour maintenir la perfusion utéro-placentaire. La conférence d'experts de 2009 (14) recommande l'instauration d'un traitement antihypertenseur pour prévenir les complications neurologiques maternelles lorsque la PAD est supérieure à 110 mmHg ou la PAS est supérieure à 160 mmHg. Le remplissage vasculaire n'a pas sa place de façon systématique et doit être réalisé au cas par cas avec prudence face au risque d'OAP. Le sulfate de magnésium est recommandé en prévention de la crise d'éclampsie devant l'apparition de signes neurologiques (céphalées rebelles, réflexes ostéo-tendineux polycinétiques, troubles visuels) et en l'absence de contre-indication (insuffisance rénale, maladies neuromusculaires).

Ainsi, face à une PE sévère :

- après 34SA, il s'agit d'une indication à l'arrêt de la grossesse
- avant 24SA, une IMG doit être clairement discutée avec le couple
- entre 24 et 34SA, se justifie la question de l'expectative avec réduction de la morbi-mortalité périnatale, notamment par la réalisation d'une corticothérapie, ou de la naissance rapide pour prévention des risques maternels.

Sibai et al (15)(16) ont montré dans une étude prospective randomisée chez 95 patientes ayant une PE sévère entre 28 et 32SA que l'attitude conservatrice induisait une diminution de la morbidité néonatale en gagnant en moyenne 7 à 15 jours sur le terme et en permettant de faire bénéficier de la corticothérapie sans augmenter les complications maternelles. Plusieurs auteurs ont ainsi proposés des critères maternels et fœtaux qui contre-indiqueraient une attitude conservatrice après corticothérapie préventive, lorsque cette dernière est possible.

Tableau 1 : Contre-indications à l'expectative dans le PE sévère

Maternelles
Eclampsie
HTA sévère non contrôlée
Céphalées ou troubles visuels persistants
Œdème aigu du poumon
Hématome rétroplacentaire
Plaquettes < 100 000 μ /l
ASAT ou ALAT > 2 fois la normale + barre épigastrique
Fœtales
Rythme cardiaque fœtale pathologique
Retard de croissance intra-utérin sévère
Oligoamnios sévère
Diastolle ombilicale artérielle inversée

2. Pré-éclampsie non sévère

La conférence d'experts préconise de mettre fin à la grossesse en cas de PE non sévère après 36SA. Pour Haddad (16), il semble souhaitable de temporiser jusqu'à 38SA et de programmer la terminaison de la grossesse à partir de ce terme, sans précipitation, par les voies naturelles ou par césarienne en fonction de la situation obstétricale. L'hospitalisation, classiquement réalisée, n'a cependant pas de bénéfice démontré et un suivi en ambulatoire des PE modérées semble tout à fait envisageable si les conditions de surveillance sont adaptées.

IX. Pronostic à long terme

A long terme, les femmes ayant développé une pré-éclampsie ont un risque accru d'hypertension artérielle chronique et de complications cardio-vasculaires. Wilson et al (17) ont trouvé près de deux fois plus d'HTA chronique pour les femmes ayant eu une hypertension artérielle gravidique (OR 1.95 IC 95% 1.18-3.24) et 2.8 fois plus pour celles ayant présenté une PE (OR 2.77 IC 95% 1.72-4.47), le critère de jugement étant une HTA sous traitement médical. Pour les patientes aux antécédents de PE, le risque de décès par AVC est multiplié par 3.5 (risque relatif ajusté : 3.59 IC 95% 1.01-12.4). De plus, on retrouve une augmentation d'un facteur 3 à 5 de la fréquence des syndromes métaboliques. Ainsi, une dysfonction microvasculaire, a priori en lien avec une insulino-résistance, est un terrain commun qui prédisposerait à la fois aux maladies cardio-vasculaires et à une PE. Dans une optique de santé publique, la survenue d'une PE lors d'une grossesse est un marqueur qui permet d'identifier une population à risque vasculaire, d'en réaliser le suivi dans une volonté de prévention primaire des troubles métaboliques et cardio-vasculaires. Sur le plan rénal, des études épidémiologiques ont montré une augmentation de la fréquence d'une microalbuminurie à 5 ans de l'accouchement (18)(19), et une majoration du risque de maladie rénale chronique et d'insuffisance rénale terminale à long terme (20). Ainsi, Vikse (21) suggère dans une étude menée sur un registre de population norvégienne suivie pendant 35 ans que les femmes avec un antécédent de PE ont 4 à 5 fois plus de risque de développer une insuffisance rénale terminale. Cependant, il n'est pas clairement établi si c'est l'hypertension gravidique elle-même qui mène à une augmentation du risque rénal ou si c'est une dysfonction endothéliale sous-jacente chez la femme qui se manifeste différemment suivant les moments de la vie. Concernant les enfants issus de grossesses pré-éclamptiques, le retard de croissance utérin est maintenant reconnu comme un facteur de risque majeur d'athérosclérose précoce, d'HTA et d'accidents cardio-vasculaires. De même, dans un contexte d'insulino-résistance, ils sont plus exposés à un diabète de type 2. De plus, il semble qu'ils présentent un risque accru d'hypertension pulmonaire à long terme. C'est Barker (22) qui, le premier, a développé cette théorie

de l' « empreinte nutritionnelle » selon laquelle la malnutrition *in utero*, et plus spécifiquement le RCIU, pourrait avoir des conséquences à l'âge adulte qui dépassaient de très loin ce que l'on imaginait jusqu'ici, en favorisant le développement de l'athérome, de l'hypertension, de la résistance à l'insuline, et de bien d'autres dysfonctions métaboliques et endocriniennes.

X. Prévention de la pré-éclampsie

En l'absence de réel traitement en dehors de l'arrêt de la grossesse et en raison du diagnostic clinique tardif, la prévention est l'un des objectifs thérapeutiques principaux à ce jour. De nombreuses pistes ont été explorées, sans grand succès. Seule l'aspirine à faible dose a fait la preuve de son intérêt dans cette indication et dans une moindre mesure les apports de calcium chez les patientes carencées. La grande difficulté rencontrée pour l'étude de l'intérêt potentiel de traitement préventifs de la PE est l'impossibilité à ce jour de définir clairement une unique population à risque et le niveau de risque a priori dans un groupe de patientes (23).

1. Règles hygiéno-diététiques

Aucun régime hypocalorique ou pauvre en sel ou aucune supplémentation en sélénium, zinc, huile de poisson, acide folique ou magnésium n'a fait la preuve de son efficacité.

Vitamines C et E

En cas de PE, du fait du stress oxydatif, il existe une production excessive de radicaux libres avec toxicité endothéliale, et une baisse des concentrations plasmatiques en vitamines C et E, deux antioxydants essentiels au maintien du métabolisme cellulaire. Cependant, la supplémentation en vitamine C et E n'a pas permis de prévenir la survenue d'une pré-éclampsie et n'est pas recommandée.

Calcium

La calcémie et la calciurie sont abaissées en cas de PE. Ces taux anormaux de calcium auraient un effet potentiel sur les cellules musculaires lisses avec une augmentation de la vasoconstriction. Une méta-analyse publiée en 2014 sur 14 essais(24), retrouve une amélioration de la sévérité des complications maternelles avec un risque d'HTA sévère diminué de 35% par rapport au placebo (RR=0.65 ; IC95% : 0.53-0.81) et un risque de PE diminué de 55% (RR=0.45 ; IC95% :0.31-0.65) avec des doses de Ca²⁺ d'au moins 1g/j, et ceci de façon encore plus importante chez des femmes avec une alimentation pauvre en calcium ou à haut risque de PE. De plus, il est retrouvé une baisse de la mortalité néonatale sans bénéfice significatif sur le risque de prématurité. Ainsi, l'OMS recommande une supplémentation en calcium de 1.5-2g/jour chez l'ensemble des femmes enceintes dans les zones où les apports alimentaires en calcium sont faibles et surtout chez celles à haut risque de PE. De même, pour la conférence d'experts de 2009 (14), l'administration de calcium (1,5g/j) n'est recommandée qu'en cas de carence calcique avérée.

2. L'aspirine

La dysfonction endothéliale inverse le rapport prostacycline (vasodilatatrice)/thromboxane A2 (vasoconstricteur) augmentant les résistances vasculaires et favorisant les thromboses et les infarctus placentaires. Le premier essai randomisé ayant mis en évidence l'intérêt de l'administration d'aspirine à faible dose chez des femmes à risque élevé de PE a été publié en 1985 par Beaufils et al. (24). Par la suite, ces résultats ont été confirmés et remis en cause à plusieurs reprises. Une méta-analyse a été publiée par la *Cochrane Review* en 2004 puis remise à jour en 2007 par l'équipe de Duley (25) concernant 37500 femmes à risque, conclue à une efficacité modérée mais significative de l'aspirine pour réduire risque de pré-éclampsie de 17% (RR=0.83 ;IC95% :0.77-0.89), la prématurité de 8% (RR=0.92 ;IC95% :0.88-0.97), la morbidité périnatale de 14% (RR=0.86 ; IC95% :0.76-0.98) et le petit poids pour l'âge gestationnel de 10% (RR=0.90 ;IC95% :0.83-0.98). La

dernière méta-analyse de Bujold et al en 2010 (26) retrouve une réduction de la PE de 53% (RR=0.47 ;IC95% :0.34-0.65), du RCIU de 56% (RR=0.44 ;IC95% :0.30-0.65) et de la prématurité de 78% (RR=0.22 ;IC95% :0.10-0.49) en cas de prise d'aspirine à faible dose débutée avant 16SA. Les recommandations éditées en 2013 par le CNGOF après cette dernière méta-analyse préconisent la prise d'aspirine à la dose de 100 à 160 mg/j à débiter avant 16SA, en cas d'antécédent de PE avant 34SA et/ou de RCIU < 5^{ème} percentile dont l'origine vasculaire est probable (27). L'OMS (28) et la conférence d'experts de 2009 (14) recommandent une faible dose d'aspirine (respectivement 75mg/j et 75-160mg/j) chez les femmes à risque, à débiter avant 20 semaines de grossesse.

3. Héparines de bas poids moléculaire (HBPM)

Il n'existe pas à l'heure actuelle d'arguments reposant sur un niveau de preuve suffisant pour valider l'intérêt des HBPM dans la prévention de la PE. Seules les patientes présentant par ailleurs une thrombophilie doivent se voir proposer ce traitement, en fonction de leurs antécédents thromboemboliques. Des essais randomisés sont en cours, dont un national, pour valider cette hypothèse (HEPEPE : étude contrôlée multicentrique incluant des patientes avec antécédent de PE sévère avant 34SA avec randomisation en 2 bras : un bras aspirine 100mg seule et un bras aspirine 100mg en association à de l'énoxaparine 4000 UI/j).

4. Monoxyde d'azote (NO) et donneurs de NO

Le NO joue un rôle majeur dans les phénomènes d'implantation trophoblastique et dans la régularisation de la vascularisation placentaire. Il reste un nutriment source d'intérêt à la fois dans sa capacité nutritionnelle et dans son action provasculaire donnant lieu à des études à la fois chez l'animal et chez la femme avec des perspectives préventives intéressantes. Vadillo-Ortega (29) trouve

une réduction de 83% (RR=0.17 ;IC95% :0.12-0.21) de la PE en cas de supplémentation par L-Arginine et vitamines anti-oxydantes dans une population à haut risque de PE.

5. Inhibition de sFlt-1

Une inhibition de sFlt-1 pourrait théoriquement avoir un impact sur la PE mais serait incompatible avec la placentation initiale et le développement de la grossesse. Alternativement, une stimulation de PlGF et/ou VEGF saturant sFlt-1 pourraient avoir le même effet.

XI. Facteurs prédictifs existants

Face à la morbi-mortalité associée à la PE, l'utilité de développer un test clinique ou paraclinique afin de prédire la survenue de cette pathologie se pose régulièrement. Prédire de façon précoce la survenue d'une pré-éclampsie permettrait à la fois de progresser dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques et de mettre en place des stratégies de prévention et de surveillance appropriées. Les outils de prédiction évalués sont cliniques, biologiques ou échographiques. Actuellement aucun test unique ne rassemble l'ensemble des critères permettant un dépistage efficace.

1. Marqueurs prédictifs cliniques

Le marqueur de risque principal aujourd'hui utilisé en pratique courante et amenant à la prescription d'aspirine est l'antécédent personnel de pré-éclampsie. D'autres facteurs sont utilisés pour placer la patiente dans un groupe à risque augmenté, tels que l'obésité, l'existence d'une hypertension, d'un diabète, d'un syndrome des anti-phospholipides, d'une grossesse multiple, *etc...*, mais ils n'ont pas permis de mettre en évidence un bénéfice à la mise en place d'un traitement préventif. Plusieurs études se sont intéressées à la prédictivité de la mesure de la pression artérielle au 2^{ème} trimestre de

grossesse chez des patientes normo tendues, mais les résultats sont décevants et ne permettent pas de prédire une PE à long terme. Benedetto (30) constate une baisse des variations de la TA associées au rythme circadien en cas de d'HTA gravidique et de PE. A l'inverse, en cas d'HTA chronique, les variations circadiennes sont conservées.

2. Marqueurs échographiques : Doppler des artères utérines

Le doppler est une technique simple d'utilisation, non invasive, reproductible, peu onéreuse et facilement accessible qui permet d'étudier la vascularisation utéro-placentaire. Au cours de l'invasion trophoblastique qui se déroule en 2 phases, une première phase entre 5 et 12SA avec transformation des artères spiralées dans leur trajet intra-décidual et seconde phase entre 16 et 20SA avec transformation de ces artères dans le tiers interne du myomètre, les artères spiralées perdent progressivement leur gaine musculo-élastique et l'artère utérine passe d'un état de haute résistance avec notch (incisure protodiastolique) en dehors et au début de la grossesse à un état de basse résistance sans notch après 26SA. Nous avons vu précédemment qu'en cas de PE, le défaut d'invasion par le trophoblaste (absence de 2^{ème} vague d'invasion) est source d'hypoperfusion utéro-placentaire. Celle-ci peut être objectivée par l'élévation des résistances vasculaires à l'exploration doppler des artères utérines. L'intérêt du Doppler utérin a principalement été évalué au deuxième trimestre de la grossesse.

Doppler utérin au 2^{ème} trimestre

Au 2^{ème} trimestre de grossesse, une mesure est dite pathologique en cas de persistance de l'incisure protodiastolique (notch) ou d'un index de résistance (IR) élevé (> 90 ou 95^{ème} percentile ou rapport diastole/systole<40%). En pratique, l'examen est réalisé entre 20 et 24SA et doit être recontrôlé à 26SA en cas de présence d'un notch car celui-ci peut persister de façon physiologique jusqu'à 26SA. Lors d'une revue de la littérature sur la prédiction de la PE, Capmas et al. (31) retrouvent une sensibilité entre 64 et 75%, une spécificité à 84%, une VPP entre 17 et 70% et une VPN à 80% et

conclue à une valeur prédictive élevée. Ces bons résultats sont cependant en partie remis en cause par la méta-analyse de Chien et al.(32) qui conclue à une modeste valeur prédictive du doppler utérin au 2^{ème} trimestre pour la PE. Il montre que chez les patientes à bas risque, un doppler utérin pathologique pouvait prédire la PE avec un facteur de vraisemblance (FV) modéré de 6.4 ; IC95% :5.7-7.1) et qu'un doppler utérin normal était associé à une grossesse sans PE avec un FV faible de 0.7 (IC95% : 0.6-0.8) ; et que chez les patientes à haut risque, un doppler utérin pathologique pouvait prédire la PE avec un FV faible de 2.8 (IC95% :2.3-3.4) et qu'un doppler utérin normal était associé à une absence de PE avec un FV faible de 0.8 (IC95% :0.7-0.8). Les valeurs prédictives de cet examen, sont très variables d'une étude à l'autre, que le critère d'évaluation soit l'existence d'un notch ou un IR modifié. Ainsi, au sein d'une population à risque, définie par ses antécédents obstétricaux (PE, RCIU, MFIU, etc...) ou une pathologie pré existante (HTA chronique, diabète, néphropathie, etc...), le doppler utérin permet de sélectionner une sous-population à sur risque de pré-éclampsie et de mettre en place une surveillance adaptée. A l'inverse, en cas de normalité, il permet d'alléger le suivi des grossesses à risque car il possède une valeur prédictive négative élevée(31). Cependant, compte-tenu du nombre de faux positifs et de l'absence de mesure préventive efficace, il ne semble pas légitime de proposer un doppler utérin systématique en population générale.

Doppler utérin au 1^{er} trimestre

L'aspirine a fait ses preuves en termes de diminution du risque de récurrence à condition d'être débutée avant 20SA. Se pose alors le problème du dépistage précoce, au 1^{er} trimestre, des patientes à risque de PE. De nombreuses études se sont donc intéressées à la mesure du doppler utérin entre 10 et 14SA. Les résultats semblent relativement sensibles mais très peu spécifiques et sont encore insuffisants pour pouvoir avoir un impact sur la prescription d'aspirine. Des essais français sont également en cours pour évaluer l'aspirine au premier trimestre de la grossesse en prévention primaire chez les primigestes avec Doppler utérin pathologique (PERRASTUN).

3. Marqueurs biologiques

Les progrès acquis dans la connaissance des mécanismes physiopathologiques de la pré-éclampsie ont permis d'évaluer de nombreux marqueurs, témoins potentiels de la dysfonction endothéliale et placentaire, de l'activation de la coagulation et de l'inflammation systémique.

Acide urique

La clairance de l'acide urique dans la PE est diminuée de façon disproportionnelle par rapport à celles de l'urée et de la créatininémie. Ceci est dû à une atteinte rénale spécifiquement bi phasique avec en premier, une altération tubulaire puis, une atteinte glomérulaire. Souvent, l'élévation de l'uricémie précède le développement de l'HTA et de la protéinurie, et les taux d'uricémie sont corrélés à un mauvais pronostic. Mais sa sensibilité faible en fait un marqueur peu utile en pratique. L'ajout d'acide urique chez le rat montre l'apparition d'une HTA et d'une albuminurie mais sans endothéliose, suggérant que l'acide urique joue probablement un rôle contributif mais non initial dans le développement de la PE.

Protéinurie

Dans une revue de la littérature, Thangaratinam (33) a évalué l'intérêt de la protéinurie comme facteur prédictif du risque de complications en cas de pré-éclampsie. Les résultats sont très contradictoires entre les différentes études et ne peuvent conclure à une bonne valeur prédictive sur la survenue de complications maternelles ou fœtales.

Marqueurs sériques de dépistage de T21

Une majorité de patientes ayant un dosage des marqueurs biologiques de risque de survenue de trisomie 21 (hCG totale et fraction β , α FP, PAPP-A), la valeur prédictive de ces marqueurs pour la survenue d'une PE a été régulièrement évaluée.

- PAPP-A : Pregnancy Associated Plasma Protein

La PAPP-A est une métalloglycoprotéine d'origine placentaire, présente dans le sérum des femmes en cours de grossesse, mais également dans de nombreux tissus biologiques (ostéoblastes, cellules

vasculaires du muscle lisse, etc...). Elle a une activité protéolytique vis à vis de l'insulin-like growth factor binding protein de type 4 (IGFBP-4). Les taux élevés d'expression de la PAPP-A au niveau du cytotrophoblaste suggèrent un rôle important au site d'implantation, en contrôlant les processus d'invasion. Elle a aussi un effet anabolisant qui jouerait un rôle important dans la régulation de la croissance du fœtus. Très faible à l'état physiologique, sa concentration augmente progressivement au cours de la grossesse. Elle est retrouvée diminuée dans les aneuploïdies telles que les trisomies 13, 18 et 21. Une valeur basse de PAPP-A sérique au 1^{er} trimestre est associée à 2 fois plus de risque d'une issue de grossesse défavorable (PE, RCIU) (34) mais ce marqueur seul manque de spécificité et de sensibilité. Le dosage isolé de la PAPP-A ne permet de détecter que 14% des PE. Meloni (35) retrouve lui un lien significatif entre une PAPP-A basse (proposition du seuil de 0.8MoM) à 10±13.6 SA et la survenue d'une hypertension artérielle gravidique avec une sensibilité de 68% et une spécificité de 86% ; IC95 0.57-0.94, p<0.001). En revanche, aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse, les concentrations en cas de PE sont similaires à celles observées lors des grossesses normales (36). Si l'on combine la concentration abaissée de PAPP-A entre 11 et 14SA et une augmentation de l'index de pulsatilité de l'artère utérine entre 22 et 24SA, on passe à 62% de détection des PE (37).

- α FP : alpha foeto-protéine au 2nd trimestre

Les femmes avec un taux élevé d' α FP au 2nd trimestre et dont les fœtus ne présentent pas d'anomalies de fermeture du tube neural ont un risque augmenté de mortalité foetale, PAG (petit pour l'âge gestationnel) et d'accouchement prématuré.

- hCG : human chorionoc gonadotrophin du 2nd trimestre et β -hCG au 1^{er} trimestre

Towner (38) retrouve une association entre l'accouchement prématuré pour pré-éclampsie et un hCG sérique maternel ≥ 3 MoM (OR 5.9 ; IC95% : 1.5-23.2). La valeur prédictive positive est de 40% pour l'issue périnatale et pourrait justifier une surveillance intensifiée chez les patientes présentant des taux augmentés inexplicables. A l'inverse, la valeur prédictive négative est faible et ne permet

donc pas une utilisation en dépistage (38). Concernant le dosage du 1^{er} trimestre, une fraction β -hCG augmentée apparaît aussi comme fortement associée à une pré-éclampsie précoce (39).

- Autres marqueurs

D'autres marqueurs sont l'objet de recherches ou d'explorations en vue d'une utilisation clinique potentielle (NGAL, PP-13, inhibin A, *etc ...*).

Ainsi, en 2008, Meads (40) a réalisé une revue de la littérature sur les tests existants prédictifs de PE. Sur 27 tests (IMC, α FP, fibronectine totale et cellulaire, ADN fœtal, hCG, estradiol, acide urique, calciurie, hémoglobine et hématocrite, ratio protéinurie/creatinurie, kallikréinurie, doppler utérin, *etc...*), seuls peu de tests atteignent isolément une spécificité de 90% : IMC>34, α FP, la présence de notch bilatéraux au doppler des artères utérines, la fibronectine et la kallikreinurie. Actuellement, aucun critère clinique ou biologique isolé ne remplit les conditions standards de dépistage pour permettre une utilisation en routine en pratique clinique dans la prédiction d'une PE. Il a donc été proposé de réaliser un dépistage par combinaison de tests comme l'association à des marqueurs sériques tels que la PAPP-A, la PP-13 avec des doppler utérins au 2^{ème} trimestre (41) mais ceci ne semble pas améliorer la valeur prédictive de façon significative. En 2008, Gagnon (42) réalise une revue de la littérature sur les complications obstétricales associées à des marqueurs sériques maternels anormaux. Il retrouve une augmentation des issues obstétricales défavorables en cas de :

- PAPP-A basse < 0.4 MoM, inexpliquée et/ou hCG basse < 0.5 MoM au 1^{er} trimestre
- α FP > 2.5 MoM, inexpliquée, hCG > 3 MoM, et/ou inhibine A \geq 2 MoM ou α FP < 0.25 MoM au 2^{ème} trimestre

L'association de doppler utérins pathologiques avec un taux d' α FP, d'hCG ou d'inhibine A élevé ou un taux de PAPP-A abaissé identifie un groupe de femmes à risque majoré de RCIU et de pré-éclampsie. Dans notre étude, la présence de ces anomalies de marqueurs sériques constitue un critère d'inclusion.

XII. Facteurs prédictifs prometteurs : marqueurs angiogéniques

Suite au défaut d'invasion trophoblastique des artères spiralées myométriales, le placenta, alors en situation d'ischémie et d'hypoxie, libère dans la circulation maternelle des débris trophoblastiques et des facteurs anti-angiogéniques dérivés du syncytiotrophoblaste tels que la forme soluble du récepteur du facteur de croissance vasculaire VEGF, sFlt-1 et l'endogline soluble (2). sFlt-1, en se liant à PlGF va en diminuer la biodisponibilité.

Rappels

sFlt-1

sFlt-1 est la forme soluble du récepteur endothélial du facteur de croissance VEGF de type 1. Elle est produite par le placenta et sécrétée dans la circulation maternelle où elle va se lier avec une haute affinité aux facteurs de croissance VEGF et PlGF et les neutraliser. En cas de grossesse normale, son taux est stable en début et en milieu de grossesse avant de monter de façon constante jusqu'à terme. En cas de PE, la synthèse et la libération de sFlt-1 dans la circulation maternelle sont augmentées.

PlGF

Le Placental Growth Factor appartient à la famille des VEGFs (Vascular endothelial growth factor). Il est sécrété par le placenta et sa fonction est de soutenir la cellule endothéliale et de promouvoir la perméabilité vasculaire. Il a une haute affinité pour le récepteur VEGFR-1 (receptor tyrosine kinase Flt-1) situé sur les cellules endothéliales placentaires et joue un rôle majeur dans l'angiogénèse placentaire pendant l'embryogénèse. Lors d'une grossesse normale, le PlGF augmente durant les 2 premiers trimestres avec un pic de concentration entre 26 et 30SA et diminue vers la fin de la grossesse. En cas de PE, il est neutralisé par l'augmentation de sFlt-1 et son taux circulant est alors abaissé.

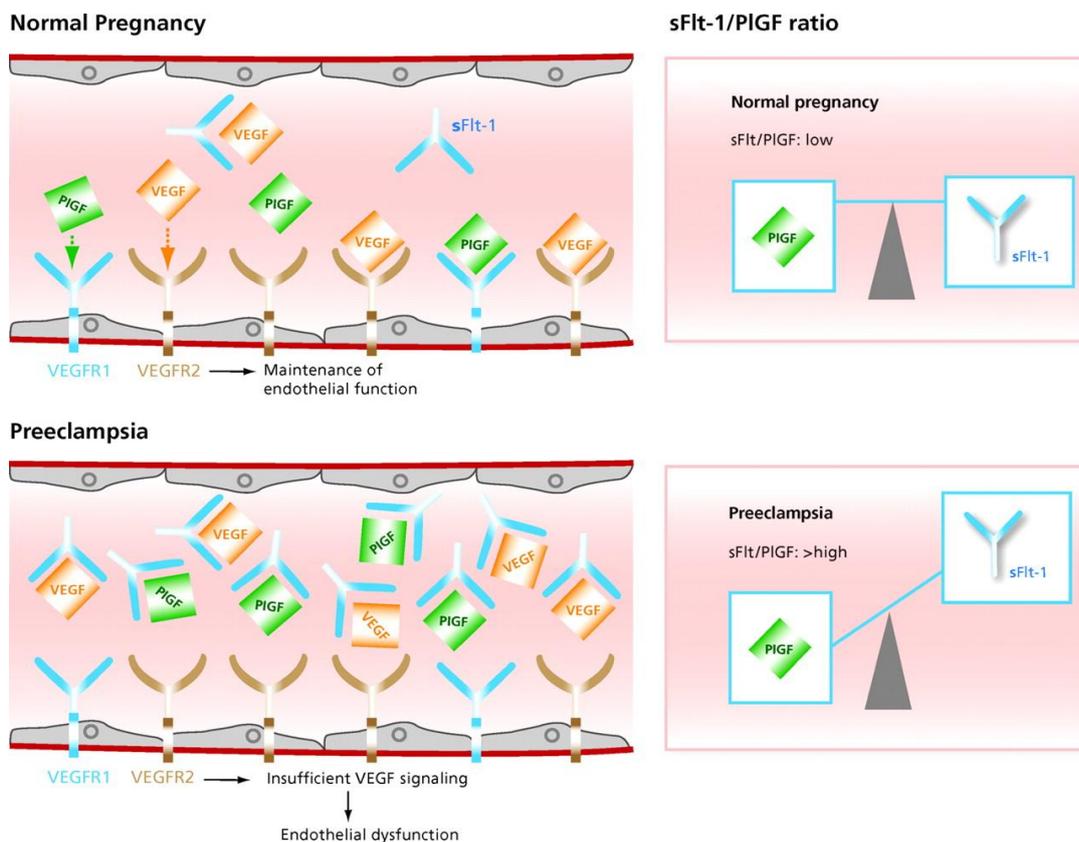


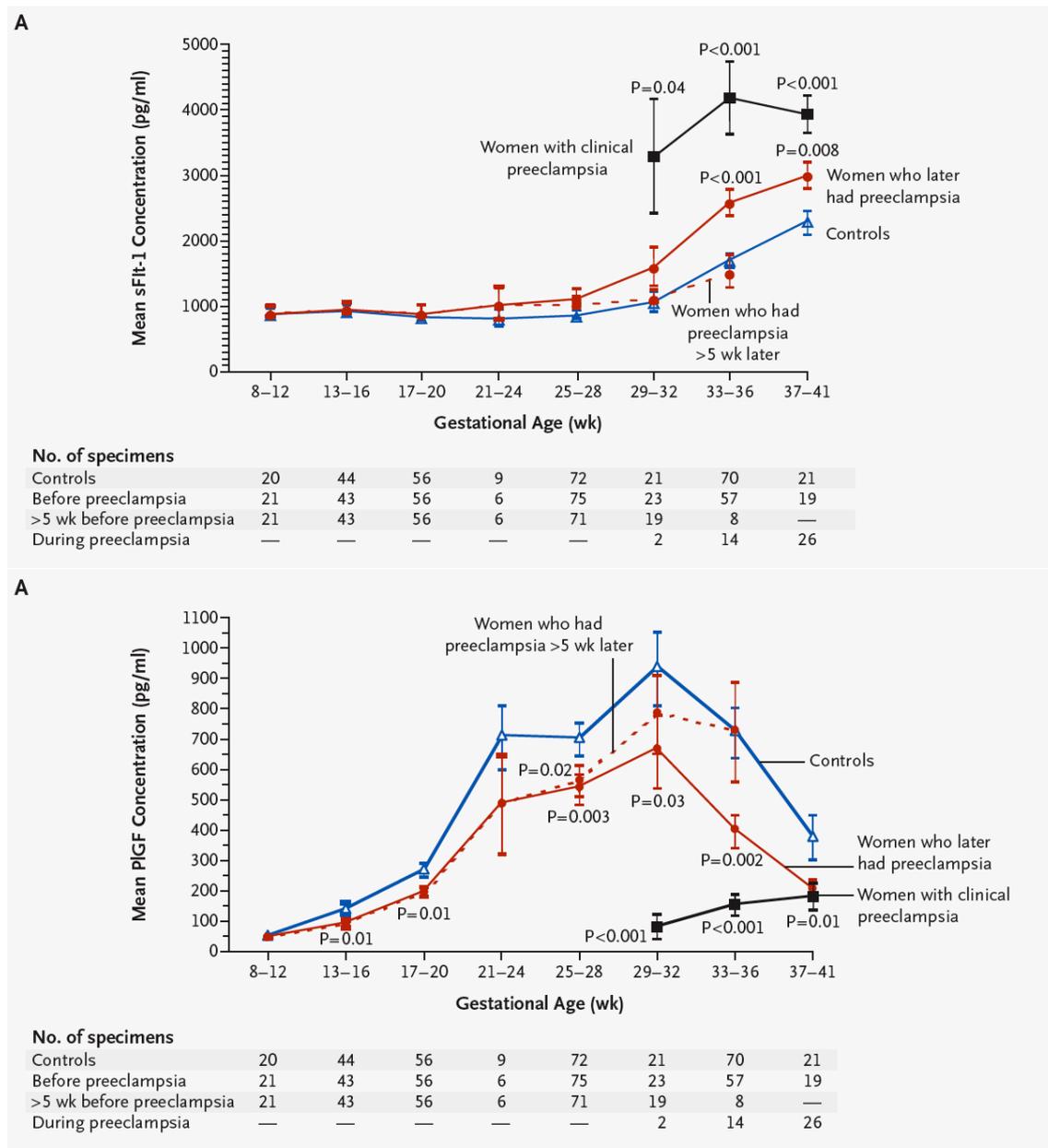
Figure 9 : Schéma du déséquilibre de la balance angiogénique dans la pré-éclampsie (43)

Dans la grossesse normale, des concentrations basses de sFlt-1 permettent une signalisation appropriée de VEGF and PlGF. Les propriétés anticoagulantes et vasodilatatrices de l'endothélium sont maintenues. Dans la pré-éclampsie, la production accrue et le relargage par le placenta du facteur antiangiogénique sFlt-1 amène à une chute de la biodisponibilité de VEGF et PlGF et à une dysfonction endothéliale généralisée.

sEndogline

L'endogline est une glycoprotéine transmembranaire fortement exprimée sur la membrane cellulaire des syncytiotrophoblastes et des cellules endothéliales. Elle intervient dans la transformation des facteurs de croissance tels que TGFβ1, TGFβ3 dans les processus d'angiogénèse. L'endogline soluble est une forme tronquée qui agit comme un agent anti-angiogénique en interférant dans la liaison de TGFβ1 à son récepteur affectant ainsi la production de NO, la vasodilatation et la formation des capillaires par les cellules endothéliales. Alors que les taux de sEndogline sont stables dans une grossesse normale, les concentrations sont élevées (particulièrement au 2^{ème} trimestre) chez les femmes pré-éclamptiques (44).

Figure 10 : Variations de sFlt-1 et PIGF chez des femmes pré-éclamptiques et des contrôles (3)



Plusieurs auteurs se sont donc intéressés à l'intérêt du dosage de sFlt-1, sEndoglin et PIGF, ainsi qu'à la détermination du ratio sFlt-1/PIGF dans la prédiction du risque de survenue de PE au 2^{ème} trimestre. Levine (3) publie en 2004 une étude cas-témoins avec dosage des marqueurs sFlt-1 et PIGF dans une population de femmes normotendues appariées à des femmes pré-éclamptiques. Il constate une augmentation de sFlt-1 et une diminution de PIGF tout au long de la grossesse dans les 2 populations mais ces variations sont plus prononcées et surviennent plus tôt chez les femmes qui

développeront une pré-éclampsie. Et ce, d'autant plus que l'installation de la maladie est précoce et associée à un enfant de petit poids pour l'âge gestationnel. Ainsi, le taux de sFlt-1 commence à augmenter environ 5 semaines avant l'installation de la PE, avec, au moment des manifestations cliniques, un taux de 4382 pg/ml significativement plus élevé par rapport à celui de 1643 pg/ml chez les femmes indemnes ($p < 0.001$). Il en va de même pour PIGF avec une variation en sens inverse (90 pg/ml en cas de PE versus 142 pg/ml en dehors, $p = 0.01$), débutant dès 13-16 semaines de grossesse. Verlohren (45) a, quant à lui, montré l'intérêt du ratio sFlt-1/PIGF dans la prédiction de la survenue d'une pré-éclampsie, notamment pour les formes précoces. Il retient le seuil de 85 avec une sensibilité de 82% et une spécificité de 95%. En cas de formes précoces, la sensibilité est de 89% et la spécificité de 97% alors que pour les formes tardives, elles sont respectivement de 74% et 89%.

Ces constatations nous amènent à étudier l'intérêt du dosage des marqueurs sFlt-1, PIGF et du calcul du ratio sFlt-1/PIGF dans la prédiction du risque de pré-éclampsie.

Deuxième partie

Etude prospective nantaise

I. MATERIEL, PATIENTES ET METHODE

Il s'agit d'une étude observationnelle, prospective monocentrique, non contrôlée, réalisée au CHU de Nantes, maternité de niveau III, du 15 janvier au 26 mai 2014.

1. Population

Les patientes ont été recrutées en consultation d'obstétrique, programmée ou en urgence, à l'admission en hôpital de jour (Suivi Intensif de Grossesse SIG) ou au cours d'une hospitalisation dans le service de Grossesses à Haut Risque (GHR). Les patientes susceptibles d'être incluses devaient présenter une grossesse évolutive de terme supérieur ou égal à 20SA et inférieur à 37SA. Elles devaient être âgées de plus de 18 ans, et donner leur consentement oral et écrit à leur participation, après information éclairée. La population cible devait présenter un ou des critères d'inclusion correspondant aux facteurs de risque suivants :

- un âge > 40 ans
- un IMC > 30
- une grossesse multiple
- un antécédent de pré-éclampsie
- une HTA chronique sous traitement antihypertenseur
- une protéinurie isolée, sans hypertension artérielle associée
- des antécédents néphrologiques, greffe rénale
- un diabète de type I ou II
- une cholestase gravidique ou cytolyse hépatique
- des Doppler utérins du 2^{ème} trimestre pathologiques, définis par un index de résistance > 0.65 et/ou la présence d'une incisure proto-diastolique (notch)

- un RCIU défini par des biométries inférieures au 10^{ème} percentile selon les courbes du Collège Français d'Echographie Foetale
- des marqueurs sériques anormaux :
 - ➔ fraction PAPP-A basse ≤ 0.4 MoM au 1^{er} trimestre,
 - ➔ une sous-unité β de l'hCG ≥ 5 MoM au 1^{er} trimestre,
 - ➔ une ou les 2 marqueurs sériques du 2^{ème} trimestre ≥ 5 MoM

Les critères d'exclusion sont les patientes présentant une pré-éclampsie au moment de l'inclusion.

2. Description de l'étude

Lors de l'inclusion, après obtention du consentement oral et écrit et remise d'une fiche d'information sur la participation à cette étude et la constitution d'une biocollection, un prélèvement sanguin était réalisé afin de doser les marqueurs sFlt-1, PlGF et de calculer le ratio sFlt-1/PlGF. L'identité de la patiente était rendue anonyme par attribution d'un numéro d'anonymisation. Il était alors noté la date d'inclusion, l'âge de la patiente, son terme, sa pression artérielle et son critère d'inclusion.

L'ensemble des données maternelles, obstétricales et néonatales ont été recueillies prospectivement et rétrospectivement à partir des dossiers médicaux papiers et informatisés à l'aide des logiciels médicaux Clinicom et PérinatGynéco. Ces données correspondaient à l'âge de la patiente, son poids, sa taille, son IMC, son origine ethnique, la présence ou non d'une consommation tabagique, sa gestité et sa parité. Concernant la grossesse actuelle, il était noté la survenue spontanée de la grossesse ou le recours à de la PMA, la prise d'aspirine de façon préventive, les marqueurs sériques d'estimation du risque de T21 du 1^{er} ou 2^{ème} trimestre, les Doppler utérins du 2^{ème} trimestre lorsqu'ils avaient été réalisés et le terme d'inclusion.

Concernant, l'issue de grossesse, il était répertorié le mode et l'âge gestationnel de l'accouchement.

Pour les données néonatales, le sexe, le poids de naissance, l'Apgar et le pH artériel au cordon de

l'enfant étaient recueillis. L'hypotrophie fœtale à la naissance était admise en cas de poids de naissance inférieur au 10^{ème} percentile selon les courbes Audipog.

Les dosages des marqueurs sFlt-1 et PlGF ont été réalisés au laboratoire de biologie de la reproduction du CHU de Nantes par utilisation de kits d'immunodosage en électrochimiluminescence sur l'automate COBAS e411 (Roche Diagnostics) conformément aux recommandations du fournisseur. Les résultats des dosages sériques de sFlt-1 et PlGF étaient interprétés par rapport aux valeurs de référence et seuils annoncés par le fournisseur. Ceux-ci ont été déterminés par Verlohren (45) dans une étude à partir de 524 échantillons sériques de 280 patientes présentant une grossesse unique normale menée à terme.

Tableau 2 : Normes d'interprétation (grossesse unique normale menée à terme)

	10-14 SA	15-19 SA	20-23 SA	24-28 SA	29-33 SA	34-36 SA	37-40
SFlt-1 (pg/mL) 95 ^e perc.	2361	2785	2944	3890	6688	9921	11324
PlGF (pg/mL) 5 ^e perc.	29.4	65.7	125	130	73.3	62.7	52.3
SFlt-1 / PlGF 95 ^e perc	57.3	26.9	14.8	16.9	86.4	92.0	138

Un dosage de sFlt-1 était considéré comme pathologique si supérieur au 95^{ème} percentile en fonction des références mentionnées par le fournisseur, adaptées au terme. Un dosage de PlGF était considéré comme pathologique si inférieur au 5^{ème} percentile. Le ratio sFlt-1/PlGF était considéré comme pathologique si supérieur à 85 ou au 95^{ème} percentile. Une patiente présentant une PE avec un taux pathologique était considérée comme présentant une « pré-éclampsie angiogénique ». Un 2^{ème} dosage pouvait être réalisé quelques semaines après le 1^{er} si ce dernier était normal et que la patiente était estimée à haut risque de pré-éclampsie.

Les données ont été recueillies par un seul et même investigateur sur logiciel Excel (Microsoft Corporation).

3. Description de la méthode de dosage de sFlt-1 et PlGF

Les marqueurs sFlt-1 et PlGF ont été dosés par électrochimiluminescence. Il s'agit d'une méthode «sandwich» en 4 étapes :

- 1^{ère} incubation : dans un échantillon de 20 µL pour sFlt-1 et 50 µL pour PlGF, l'antigène est mis en présence d'un anticorps monoclonal anti-sFlt-1 ou anti-PlGF spécifique marqué à la biotine et d'un anticorps monoclonal anti-sFlt-1 ou anti-PlGF spécifique marqué au ruthénium. Il se forme un complexe de type «sandwich».
- 2^{ème} incubation : les microparticules tapissées de streptavidine sont ajoutées dans la cuvette réactionnelle. Le complexe immunologique est fixé à la phase solide par une liaison streptavidine-biotine.
- Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure, les microparticules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant. L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage de ProCell. Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.
- Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration. Celle-ci est générée, pour l'analyseur utilisé, par une calibration en 2 points et une courbe de référence mémorisée dans le code-barre du réactif.

Cette procédure automatisée permet un résultat rapide avec un temps d'analyse de 18 minutes.

4. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude prospective est d'évaluer le ratio des marqueurs sFlt-1 et PlGF dans la prédiction de survenue d'une pré-éclampsie chez les patientes à haut risque.

Les objectifs secondaires sont l'évaluation des marqueurs

- dans la prédiction de la pré-éclampsie selon :
 - une stratification de la population à haut risque (regroupement en catégories suivant leur critère d'inclusion)
 - qu'ils soient pris indépendamment ou en association,
- dans la prédiction du délai de survenue de la pré-éclampsie et du délai d'accouchement.

Les 2 critères de jugement principaux sont la survenue d'une pré-éclampsie clinique associant une HTA $\geq 140/90$ mmHg et une protéinurie ≥ 0.30 g/24h et le délai entre la réalisation du prélèvement et la survenue de cette pré-éclampsie. En cas de pré-éclampsie clinique, il était noté le terme de survenue et la présence de signes de gravité (HELLP syndrome, hématome rétro-placentaire, crise d'éclampsie, etc...).

Les critères de jugement secondaires sont la sensibilité, spécificité, VPP et VPN des marqueurs sFlt-1 et PlGF et de leur ratio, le délai de survenue de la pré-éclampsie (délai entre le dosage et le diagnostic de PE) et le délai d'accouchement (délai entre le dosage et l'accouchement).

5. Analyse statistique

Description de la méthode statistique

Les patientes ont été divisées en 2 groupes : « patientes ayant présenté une pré-éclampsie » au cours du suivi versus « patientes n'ayant pas présenté de pré-éclampsie ». Les variables qualitatives sont décrites par effectifs et pourcentages. Les variables quantitatives sont décrites par moyennes et écart-types ou moyenne et écart à la moyenne (sem) dans le cas des marqueurs biologiques.

L'ensemble des variables est décrit globalement et par groupe. Les sensibilités, spécificités, valeurs prédictives positives et négatives des 3 paramètres (sFlt-1, PlGF et du ratio sFlt-1/PlGF) ont été estimées avec un intervalle de confiance de 95%. Les tests de Chi2 ou de Fisher ont été utilisés lors de la comparaison des variables catégorielles, selon le respect de leurs conditions d'applicabilité. Le t-test de Student a été utilisé pour la comparaison des variables continues. Lors de la comparaison de plus de 2 groupes, nous avons effectué une analyse de variances selon le modèle Anova. Bien que la concentration des marqueurs biologiques soit exprimée en moyenne arithmétique (\pm erreur-standard), les tests statistiques ont été effectués après une transformation logarithmique assurant la normalité de leur distribution. Les p-values bilatérales inférieures à 5% ont été considérées significatives. Nous avons constaté que la prévalence de la PE dans notre population qui était à risque, ne différait pas significativement de celle observée dans la littérature. Les VPP et VPN ont donc été calculées directement selon les formules simplifiées ($VPP=VP/VP+FP$ et $VPN=VN/VN+FN$). Les odd-ratio ont été déterminés selon une régression logistique univariée. La redéfinition du seuil pour le ratio sFlt-1/PlGF ainsi que l'AUC ont été définies selon une méthode de Bootstrap avec 5000 retirages. Toutes les statistiques et graphiques ont été réalisés à l'aide du logiciel R et ont nécessité l'utilisation des packages pROC et MASS.

Justification statistique du nombre d'inclusions

Dans cette population à haut risque, une prévalence de 15% de pré-éclampsie est attendue. On suppose que la spécificité du ratio sFlt-1/PlGF sera de 95%. Avec une précision de 5%, 86 patients seront nécessaires. En tenant compte que 2% des résultats des marqueurs ne seront pas analysables, notre objectif était d'inclure 88 patientes pour garantir la précision souhaitée.

6. Aspects administratifs et réglementaires

Les données recueillies au cours de l'étude seront conservées dans un fichier informatique respectant la loi « informatique et libertés » du 6 Janvier 1978 modifiée en 2004. Le protocole a été

déclaré à la CNIL en date du 11 Juillet 2013 (numéro de déclaration : 1685969). La référence de l'étude institutionnelle est RC13_0283.

7. Budget

Prise en charge intégrale des besoins en réactifs (sFlt-1 Roche[®] Ref. 05109523190-200 tests ; PIGF Roche[®] Ref. 05144671190-200 tests) pour une durée de 2 mois conformément au contrat établi entre la société Roche Diagnostic et les investigateurs de l'étude. Le coût évalué d'un dépistage de PE (sFlt-1, PIGF et calcul du ratio) est de l'ordre de 65 euros par prélèvement.

8. Considérations éthiques

L'investigateur se doit d'informer la patiente de façon claire et juste du protocole et remet à la patiente un exemplaire de la note d'information ainsi que du formulaire de consentement rattaché à la biocollection, qui précisent tous deux la possibilité de refuser de participer à cette recherche. La note d'information et le recueil écrit du consentement de biocollection est obligatoire pour participer à cette recherche. Le consentement est signé en deux exemplaires, l'un est donné à la patiente et l'autre est conservé dans le dossier. L'étude a été déclarée au Groupe Nantais d'Ethique dans le Domaine de la Santé (GNED).

II. RESULTATS

1. Caractéristiques de la population retenue

Durant la période allant du 15 janvier au 26 mai 2014, 75 patientes ont été incluses dans l'étude : 6 patientes lors d'une consultation (suivi de grossesse ou diagnostic anténatal) (UF 5134 et 3138), 46 au SIG (UF 3134) et 23 au cours d'une hospitalisation (UF 3121).

Huit patientes ont été exclues :

- 2 patientes pour inclusion après 37 SA
- 5 patientes pour inclusion alors que le diagnostic de pré-éclampsie était déjà posé (dont une avec un terme supérieur à 37SA)
- 1 patiente a réalisé une interruption médicale de grossesse (IMG) pour hématome cérébral et leucomalacie péri-ventriculaire au terme de 31SA+5j. Elle ne présentait pas de critère d'inclusion.

Au total, sur les 67 patientes répondant aux critères d'inclusion prédéfinis, 8 (11.9%) ont développé une pré-éclampsie clinique : 5 avant 34SA, 1 entre 34 et 37SA et 2 après 37SA, ce qui n'est pas statistiquement différent des 15% attendus dans cette population à risque.

Caractéristiques maternelles

L'âge maternel moyen à l'inclusion était de 32 ± 5 ans et 9% des patientes avaient un âge > 40 ans.

L'indice de masse corporelle (IMC) moyen était de 25 ± 6 kg/m² et 21% des patientes présentaient une obésité définie par un $IMC \geq 30$ kg/m². 21% des patientes avaient une consommation tabagique pendant leur grossesse et 12% avaient eu recours à la procréation médicale assistée. Concernant l'origine ethnique, les $\frac{3}{4}$ des patientes étaient issues d'Europe de l'Ouest, 12% d'Afrique subsaharienne, 6% d'Europe de l'Est, 3% du Maghreb et 1.5% d'Asie, du Moyen-Orient et d'Océanie. 18% des patientes avaient un antécédent de pré-éclampsie au cours d'une précédente grossesse et un cinquième des patientes ont pris un traitement par aspirine de façon préventive. 6% avaient une

HTA chronique, 6% un diabète préexistant, 9% une maladie rénale et 10.5% présentaient une thrombophilie. 28 % des femmes étaient nullipares, 34% primipares et 37% multipares. Les termes d'inclusion s'échelonnent de 20SA à 36SA+4 avec 15 patientes entre 20-28SA, 33 entre 29-33SA, et 19 entre 34-37SA. Il n'y avait pas de différence significative concernant ces caractéristiques entre le groupe des femmes ayant présenté une pré-éclampsie et le groupe de patientes non-pré-éclamptiques. A l'inclusion, la PAS moyenne étaient de 111 ± 15 mmHg, la PAD de 72 ± 12 mmHg et la PAM de 88 ± 12 mmHg. On retrouve ici une différence significative avec des pressions artérielles systoliques (PAS), diastoliques (PAD) et moyennes (PAM) significativement plus élevées dans le groupe pré-éclampsie (130 ± 10 mmHg, 84 ± 7 mmHg et 100 ± 8 mmHg) que dans le groupe non pré-éclamptique (115 ± 14 mmHg, 71 ± 12 mmHg et 85 ± 12 mmHg, $p<0.05$). Les caractéristiques maternelles sont résumées dans le tableau suivant

Tableau 3 : Caractéristiques maternelles de la population

	Population	Non Malade	Pré éclampsie	p-value
Population				
Nombre	67	59	8	
Age (an)	32±5	32±6	32±3	
Taille (cm)	164±7	163±7	166±7	
Poids (kg)	69±19	69±19	66±15	
IMC	25±6	26±7	24±5	
Terme d'inclusion (SA)	31+4	32+2	28+4	
[20-28]	15 (22%)	11 (19%)	4 (50%)	
[29-33]	33 (50%)	31 (52%)	2 (25%)	
[34-37]	19 (28%)	17 (29%)	2 (25%)	
Parité				
Nulliparité	19 (28%)	15 (25%)	4 (50%)	
Primiparité	23 (34%)	20 (34%)	3 (37.5%)	n.s
Multiparité	25 (37%)	24 (40.5%)	1 (12.5%)	
PMA	8 (12%)	8 (13.5%)	0 (0%)	
Consommation de tabac	14 (21%)	12 (20%)	2 (25%)	
Prise d'aspirine	13 (19.5%)	12 (20%)	1 (12.5%)	
Ethnie				
Europe de l'ouest	50 (75%)	42 (71.5%)	8 (100%)	
Afrique noire	8 (12%)	8 (13.5%)	0 (0%)	
Europe de l'est	4 (6%)	4 (7.0%)	0 (0%)	
Maghreb	2 (3%)	2 (3.5%)	0 (0%)	
Asie	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0 (0%)	
Moyen Orient	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0 (0%)	
Océanie	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0 (0%)	
PA à l'inclusion				
PAS (mmHg)	111±15	115±14	130±10	p<0.01
PAD (mmHg)	72±12	71±12	84±7	p<0.01
PAM (mmHg)	88±12	85±12	100±8	p<0.01

Caractéristiques obstétricales

19 (28%) patientes présentaient une grossesse multiple : 18 grossesses gémellaires (10 bichoriales biamniotique et 8 monochoriales biamniotiques) et 1 grossesse triple monochoriale triamniotique. Les marqueurs sériques de Trisomie 21 ont été répertoriés et on retrouve 5 patientes incluses pour PAPP-A basse au 1^{er} trimestre, 2 pour β hCG élevée au 1^{er} trimestre et aucune pour marqueurs sériques anormaux au 2^{ème} trimestre. 30% des patientes présentaient un doppler utérin pathologique au 2^{ème} trimestre avec présence de notch pour 10.5% d'entre elle. 18% des patientes ont été incluses pour RCIU vasculaire, 9% pour une cytolyse hépatique et 10.5% pour une protéinurie isolée. On ne retrouve pas de différence significative entre les 2 populations pour ces critères d'inclusion. Au sein de cette population : 30 (45%) patientes présentaient 1 seul critère d'inclusion, 23 (34%) patientes présentaient 2 critères d'inclusion, 11 (16.5%) patientes en présentaient 3 et 3 (4.5%) patientes 4 sans différence significative entre les populations. Sur les 15 critères d'inclusion, les plus représentés étaient la présence de Doppler utérins pathologiques (30%), une grossesse multiple (28%) et un IMC ≥ 30 kg/m² (21%).

Le tableau suivant résume les critères d'inclusion dans les 2 populations.

Tableau 4 : Critères d'inclusion

	Population	Non Malade	Pré-éclampsie	p-value
Critères d'inclusion				
Nombre de critère d'inclusion				
1	30 (45%)	28 (48%)	2 (25%)	
2	23 (34%)	20 (34%)	3 (62.5%)	
3	11 (16.5%)	9 (15%)	2 (25%)	
4	3 (4.5%)	2 (3%)	1 (12.5%)	
Répartition				
Doppler pathologique	20 (30%)	17 (29%)	3 (37.5%)	n.s
- notch	7 (10.5%)	6 (16.5%)	1 (16.5%)	
Grossesse multiple	19 (28%)	15 (25.5%)	4 (50%)	
IMC > 30	14 (21%)	13 (22%)	1 (12.5%)	
Antécédent de PE	12 (18%)	11 (18.5%)	1 (12.5%)	
RCIU vasculaire	12 (18%)	11 (18.5%)	1 (12.5%)	
Thrombophilie	7 (10.5%)	7 (12%)	0% (0)	
Protéinurie isolée	7 (10.5%)	6 (10%)	1 (12.5%)	
Cytolyse	7 (10.5%)	5 (8.5%)	2 (25%)	
Age > 40 ans	6 (9%)	6 (10%)	0% (0)	
Antécédent de néphropathie	6 (9%)	4 (7%)	2 (25%)	
PAPP-A ≤ 0,4 MoM (1erT)	5 (7.5%)	5 (8.5%)	0% (0)	
HTA	4 (6%)	2 (3.5%)	2 (25%)	
Diabète	4 (6%)	2 (3.5%)	2 (25%)	
βhCG ≥ 5MoM (1erT)	2 (3%)	2 (3.5%)	0 (0%)	
aFP ou HCG ≥ 5 MoM (2èT)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

Issues de grossesse et caractéristiques néonatales

Les 67 patientes incluses dans l'étude ont donné naissance à 87 enfants. Le terme moyen de naissance était de 37SA+3j avec 20 (30%) enfants nés avant 37SA, 8 (12%) avant 34SA et aucun avant 28SA. On retrouve une différence significative pour les enfants nés avant 37SA avec 25% dans le groupe non malade et 45% dans le groupe pré-éclamptique ($p < 0.05$). L'accouchement a eu lieu par césarienne dans 40% des cas sans différence significative entre les deux populations. Le poids de naissance moyen était de 2577 ± 831 g et différait significativement : 2634 ± 860 g pour les femmes non pré-éclamptiques et 2218 ± 515 g pour les femmes pré-éclamptiques ($p < 0.05$). Malgré cette différence significative sur le poids de naissance moyen, on retrouve un taux d'hypotrophie néonatale (définie par un poids de naissance $< 10^{\text{ème}}$ percentile) similaire dans les deux populations et estimé à 37% des nouveau-nés. Les taux de garçons et de filles étaient comparables avec un ratio de 1/1. L'Apgar à 3 et 5 minutes de vie étaient estimés à 10 dans la quasi-totalité des cas avec aucun Apgar < 7 à 5 minutes de vie. Le pH ombilical artériel moyen était de 7.22 ± 0.08 avec 29% des $\text{pH} < 7.20$ et 1% des $\text{pH} < 7.00$ sans différence significative. Il n'est pas survenu de décès néonatal dans la population incluse.

Tableau 5 : Issues obstétricales

	Population	Non Malade	Pré éclampsie	p-value
Naissances				
Césarienne	27 (40%)	25 (41%)	2 (25%)	n.s
Terme (SA)	37+3	37+5	35+4	
< 37 SA	20 (30%)	25% (15)	5 (45%)	p<0.05
< 34 SA	8 (12%)	10% (6)	2 (25%)	n.s
< 28 SA	0 (0%)	0% (0)	0 (0%)	
Sexe				
Garçons	44 (50%)	37 (49%)	7 (58%)	
Filles	43 (50%)	38 (51%)	5 (42%)	
Poids (g)	2577±831	2634±860	2218±515	p<0.05
RCIU	25 (37%)	20 (27%)	5 (45%)	
pH Omphalique	7.22±0.08	7.23±0.08	7.22±0.06	
pH < 7.2	24 (29%)	19 (25.5%)	4 (33%)	n.s
pH < 7.0	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)	
Apgar médian	10-10-10	10-10-10	10-10-10	

2. Prédiction du risque de survenue de pré-éclampsie

sFlt-1

Le taux moyen de sFlt-1 est de 4434±499 pg/ml sans différence significative entre les deux populations avec des taux moyens à 7044±509 pg/ml chez les femmes pré-éclamptiques et 4079 ±1652 pg/ml chez les patientes non pré éclamptiques. Pour une prévalence de la PE de 12% dans notre étude, 27% des patientes ont un taux de sFlt-1 > 95^{ème} percentile avec une différence significative entre les populations (p<0.05) : soit 22% de la population non malade et 62.5% de la population malade.

Dans le dépistage de la pré-éclampsie, avec un seuil au 95^{ème} percentile, le dosage de sFlt-1 à une sensibilité de 63% (IC95% 29-96), une spécificité de 78% (IC95% 67-89), une VPP de 28% et une VPN de 94%.

PIGF

Le taux moyen de PIGF est de 405±41 pg/ml. Dans la population des femmes pré-éclamptiques, le taux moyen de 153±45 pg/ml est significativement différent de celui des femmes non pré-éclamptiques, mesuré à 440±30 pg/ml mais cette donnée n'est pas retrouvée lorsque l'on analyse le seuil du 5^{ème} percentile. 7.5% des patientes ont un taux de PIGF < 5^{ème} percentile : soit 5% de la population non malade et 25% de la population malade.

Dans le dépistage de la pré-éclampsie, avec un seuil au 5^{ème} percentile, le dosage de PIGF à une sensibilité de 25% (IC95% -5-55), une spécificité de 95% (IC95% 89-101), une VPP de 40% et une VPN de 90%.

Ratio sFlt-1/PIGF

Le ratio sFlt-1/PIGF moyen est de 36.5±12 avec une différence significative entre les deux populations : ratio moyen à 69±13 chez les femmes pré-éclamptiques et 32±25 chez les patientes non pré-éclamptiques (p<0.05). 9% des patientes ont un ratio >85 et >95^{ème} percentile avec une différence entre les deux populations : soit 7% de la population non malade et 25% de la population malade. Cependant, cette différence n'est pas significative.

Dans le dépistage de la pré-éclampsie, pour un seuil au 95^{ème} percentile ou un seuil à 85, le ratio a une sensibilité de 25% (IC95% -5-55), une spécificité de 93% (IC95% 87-100), une VPP de 33% et une VPN de 90%. Ainsi, les marqueurs angiogéniques et leur ratio sont très spécifiques mais peu sensibles dans la prédiction d'une pré-éclampsie. Après calcul de l'Odds Ratio (OR), on retrouve qu'une patiente avec un ratio >85 à 4 fois et demi plus de risque de développer une PE (OR=4,6 ;IC95% :0.6-29.5). Cependant, cette tendance est non significative sur notre effectif, probablement en raison d'un défaut de puissance.

Tableau 6 : Marqueurs angiogéniques au sein de la population

	Population	Non Malade	Pré-éclampsie	p-value
sFlt-1	4434±499	4079±1652	7044±509	n.s
sFlt-1 > 95ème percentile	18 (27%)	13 (22%)	5 (62.5%)	p<0.05
PlGF	405±41	440±30	153±45	p<0.01
PlGF < 5ème percentile	5 (7.5%)	3 (5%)	2 (25%)	n.s
Ratio	36.5±12	32±25	69±13	p<0.05
Ratio > 95ème percentile	6 (9%)	4 (7%)	2 (25%)	n.s
Ratio > 85	6 (9%)	4 (7%)	2 (25%)	n.s

Les valeurs sont exprimées en moyenne ± écart standard à la moyenne ou en %(n)

Tableau 7 : Caractéristiques prédictives des marqueurs pour la survenue d'une PE

	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
sFlt-1 > 95 ^{ème} p	63% (IC95% 29-96)	78% (IC95% 67-89)	28%	94%
PlGF < 5 ^{ème} p	25% (IC95% -5-55)	95% (IC95% 89-101)	40%	90%
Ratio > 95 ^{ème} p	25% (IC95% -5-55)	93% (IC95% 87-100)	33%	90%
Ratio > 85				

3. Analyse en sous-groupe en fonction du niveau de risque

La population a été divisée en deux groupes en fonction de l'estimation du niveau de risque de survenue d'une pré-éclampsie. Le groupe à risque modéré, appelé groupe I, correspondait aux patientes avec 1 seul critère d'inclusion tel que l'âge>40 ans, l'IMC>30kg/m², les marqueurs sériques de T21 anormaux, la présence d'une grossesse multiple, d'une cytolysé hépatique, d'une thrombophilie, d'une pathologie rénale ou encore d'un diabète. Dans ce groupe à risque modéré,

comprenant 21 patientes dont 2 ont développé une PE, sFlt-1>95^{ème} percentile a une sensibilité de 50% (IC95% -19-119) et une spécificité de 89% (IC95% 76-103%), PIGF< 5^{ème} percentile a une sensibilité de 50% (IC95% -19-119), et une spécificité de 100%, le ratio > 95^{ème} percentile et ratio > 85 ont une sensibilité de 0% et une spécificité de 100%. Le groupe à haut risque, groupe II, rassemblait les critères d'inclusion tels que l'antécédent de PE, les doppler utérins pathologiques, la protéinurie, le RCIU ou l'association de plusieurs critères. Dans ce groupe à haut risque, comprenant 46 patientes dont 6 ont développé une PE, sFlt-1>95^{ème} percentile a une sensibilité à 67% (IC95% 29-104) et une spécificité à 73% (IC95% 59-86%), PIGF< 5^{ème} percentile a une sensibilité à 17% (IC95% -13-46), et une spécificité à 93% (IC95% 84-101), le ratio > 95^{ème} percentile et ratio > 85 ont une sensibilité de 33% (IC95% -4-71%) et un spécificité de 90% (IC95% 81-99).

Tableau 8 : Sensibilité et spécificité en fonction du niveau de risque

	Sensibilité	Spécificité
sFlt-1 > 95ème percentile		
- <i>Risque modéré</i>	50% (IC95% -19-119)	89% (IC95% 76-103)
- <i>Risque élevé</i>	67% (IC95% 29-104)	73% (IC95% 59-86)
PIGF < 5ème percentile		
- <i>Risque modéré</i>	50% (IC95% -19-119)	100% (IC95% 100-100)
- <i>Risque élevé</i>	17% (IC95% -13-46)	93% (IC95% 84-101)
Ratio > 95ème percentile		
Ratio > 85		
- <i>Risque modéré</i>	0% (IC95% 0-0)	100% (IC95%100-100)
- <i>Risque élevé</i>	33% (IC95% -4-71)	90% (IC95% 81-99)

Ces résultats sont à interpréter avec beaucoup de précaution compte-tenu d'un effectif très faible de patientes ayant développé une PE, notamment dans le groupe à risque modéré.

4. Analyse en sous-groupe en fonction de l'âge gestationnel

La population totale a été divisée en trois classes d'âge gestationnel : [20-28], [29-33] et [34-37].

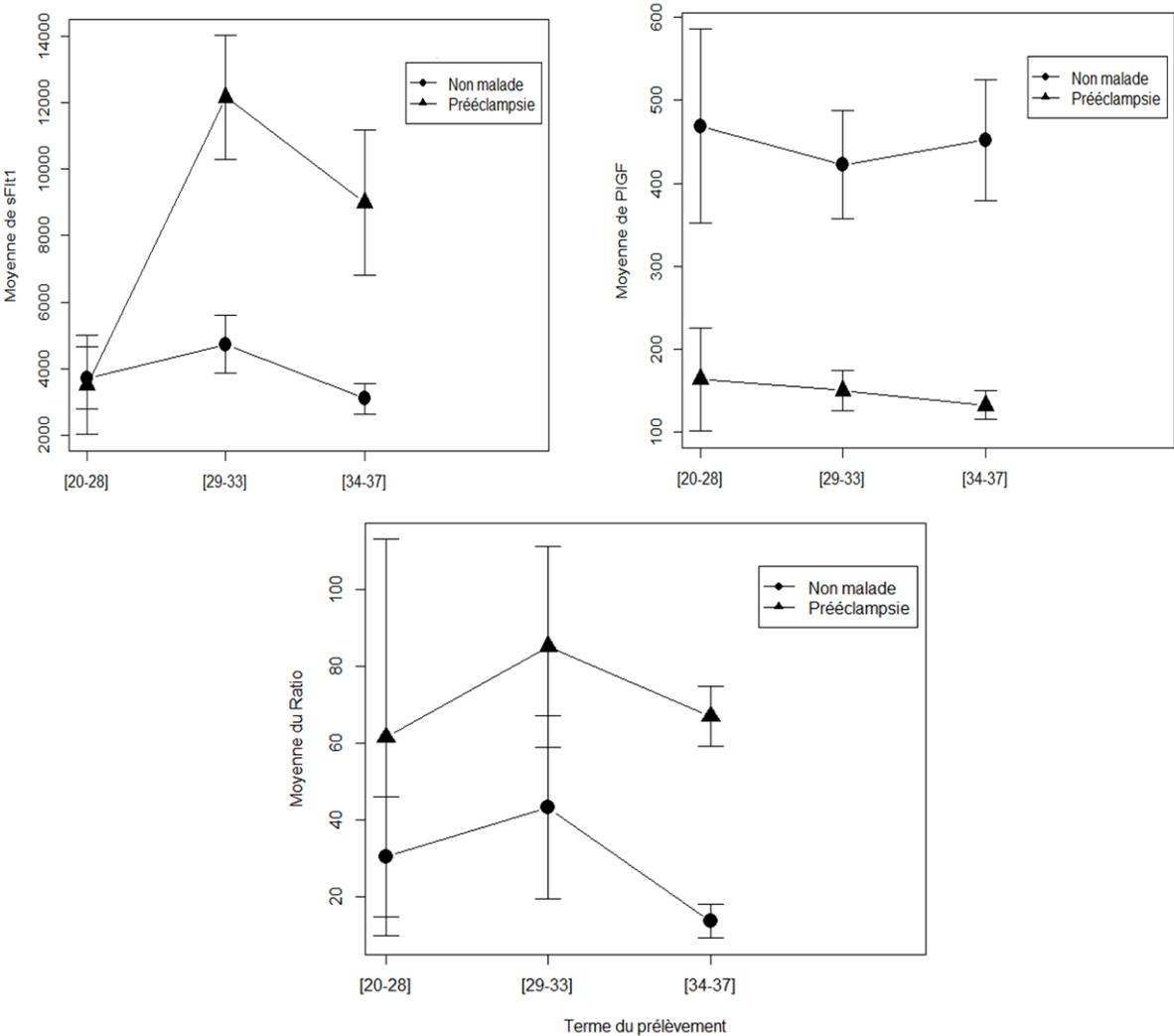
Dans la classe [20-28], le ratio diffère significativement entre le groupe PE (61±52) et le groupe non PE (30±16, $p < 0.01$). Dans la classe [29-33], on retrouve une différence significative sur le taux de sFlt-1 : 12154±1857 pg/ml dans la population pré-éclampsie *versus* 4736±870 pg/ml dans la population non malade ($p < 0.01$), sur le taux de PlGF : 150±24 *versus* 422±65 pg/ml ($p < 0.05$) et sur le ratio : 85±26 *versus* 43±24 ($p < 0.001$). Dans la classe [34-37], le taux de sFlt-1, PlGF et le ratio sFlt-1/PlGF diffèrent significativement entre les deux populations ; respectivement : 8997±2191 pg/ml *versus* 3110±458 pg/ml ($p < 0.05$); 132±17 pg/ml *versus* 452±73 pg/ml ($p < 0.01$) et 67±8 *versus* 13±4 ($p < 0.001$). Les altérations des facteurs angiogéniques semblent plus marquées entre 29 et 37SA.

Tableau 9 : Marqueurs angiogéniques en fonction de l'âge gestationnel

	Population	Non Malade	Pré-éclampsie	p-value
[20-28]	15	11	4	
<i>sFlt1</i>		3728±929	3512±1487	NS
<i>PlGF</i>		469±117	164±3	NS
<i>Ratio</i>		30±16	61±52	$p < 0.01$
[29-33]	33	31	2	
<i>sFlt1</i>		4736±870	12154±1857	$p < 0.01$
<i>PlGF</i>		422±65	150±24	$p < 0.05$
<i>Ratio</i>		43±24	85±26	$p < 0.001$
[34-37]	19	17	2	
<i>sFlt1</i>		3110±458	8997±2191	$p < 0.05$
<i>PlGF</i>		452±73	132±17	$p < 0.01$
<i>Ratio</i>		13±4	67±8	$p < 0.001$

La figure suivante, Figure 11, représente l'évolution du taux des marqueurs et du ratio en fonction du terme dans les groupes de patientes indemnes et pré-éclamptiques.

Figure 11 : Evolution des marqueurs en fonction de l'âge gestationnel



5. Population ayant présenté une pré-éclampsie clinique

Dans la population des 8 patientes avec une PE clinique, 5 d'entre elles (N° 29, 32, 42, 77 et 78) avaient des marqueurs pathologiques et 3 patientes (N°58, 70, 72) ont présenté une PE clinique sans altération des facteurs angiogéniques.

a) Analyse en sous-groupe en fonction de la survenue précoce (< 34SA soit 5 patientes) ou tardive (> 34SA soit 3 patientes) de la pré-éclampsie

Six patientes du groupe PE ont été incluses avant 34SA. Parmi elles, seule une patiente a développé une PE après 34SA. Cette patiente (N°72) avait des marqueurs normaux alors 80% des patientes avec PE précoce avaient au moins un des marqueurs pathologiques. Compte-tenu des effectifs faibles, ces données ne peuvent être interprétées.

b) Analyse en sous-groupe en fonction de la gravité de la pré-éclampsie

On ne retrouve pas de différence significative au sein de la population de pré-éclamptiques permettant de prédire la survenue d'une PE grave.

Tableau 10 : Marqueurs et gravité de la PE

	Non grave	Grave	p-value
<i>N</i>	2	6	
<i>sFlt1</i>	8998±2191	6393±2106	
<i>PlGF</i>	133±17	159±40	n.s
<i>Ratio</i>	67±8	69±34	

Compte-tenu des effectifs faibles, ces données doivent être interprétées avec précaution.

c) Analyse du délai entre le dosage et la survenue de la pré-éclampsie

Le ratio sFlt-1/PlGF moyen est de 104±30 en cas de survenue d'une PE dans les 5 semaines et de 10±2 lorsque le délai est supérieur ($p < 0.001$). Concernant PlGF et sFlt-1 seuls, on retrouve des différences importantes entre les deux populations. Cependant, celles-ci ne sont pas significatives dans cette population à trop faible effectif. Parmi les 5 patientes ayant développé une PE clinique

après marqueurs pathologiques, le délai moyen de survenue de la PE après le dosage est de 16.6 ± 9.7 jours avec une médiane de 8 jours (minimum : 2 jours, maximum 55 jours).

Tableau 11 : Marqueurs et délai dosage-survenue de la pré-éclampsie

	Délai dosage- PE >5 semaines	Délai dosage- PE <5 semaines	
<i>N</i>	3	5	
<i>sFlt1</i>	2263±1142	9912±1328	n.s
<i>PIGF</i>	207±64	120±24	n.s
<i>Ratio</i>	10±2	104±30	p<0.001

d) Analyse du délai entre le dosage et accouchement

Nous souhaitons analyser si le taux des marqueurs était prédictif de la survenue de l'accouchement dans les 2 semaines mais seule 1 patiente a accouché dans un délai de moins de 14 jours après son dosage. Cette donnée n'est donc pas interprétable.

6. Population n'ayant pas présenté de pré-éclampsie clinique

Dans la population non PE, on retrouve cependant 13 patientes avec un ou plusieurs marqueurs angiogéniques pathologiques, population qualifiée de « pré-éclampsie angiogénique.

Huit d'entre d'elles présentaient une grossesse multiple :

- 3 grossesses gémellaires monochoriales biamniotiques (N° 34, 57 et 64) pour lesquels seul sFlt-1 est pathologique. A noter un ratio sFlt-1/PIGF > 95^{ème} percentile (mais <85) pour la patiente N°64 dans un contexte de RCIU sur J2.
- 4 grossesses gémellaires bichoriales biamniotiques (N° 3,23, 40, 52) avec uniquement sFlt-1 > 95^{ème} percentile. Deux (N°3 et 52) présentaient en plus un RCIU sur le 2^{ème} jumeau et une (N°23) une trisomie 21 sur le 1^{er} jumeau.

- 1 grossesse triple monochoriale triamniotique (N°33) avec uniquement sFlt-1 > 95^{ème} percentile

Deux patientes ont développé une pathologie vasculo-placentaire de présentation atypique ne correspondant pas exactement à la définition retenue de la pré-éclampsie :

- Pour la patiente N°26, les 2 dosages et le ratio sont pathologiques. Il s'agit d'une patiente ayant pour antécédent une PE. La grossesse actuelle est marquée par la présence d'une protéinurie isolée avec tableau de HELLP syndrome sans HTA. L'analyse histologique du placenta retrouve la présence de thromboses et infarctus de valeur pathologique incertaine. Il s'agit donc a priori d'une forme atypique de PE.
- Pour la patiente N°43, les 3 dosages sont aussi perturbés. Elle présentait un antécédent de PE. La grossesse actuelle était marquée par une HTA avec cytolysé hépatique majeure à 14 fois la normale, sans protéinurie et des Doppler utérins pathologiques. L'analyse histologique du placenta retrouvait la présence de multiples infarctus et thromboses occupant moins de 30% du territoire placentaire. On peut aussi conclure à une PE atypique par sa forme clinique.

Enfin trois patientes ne présentaient pas de pathologie maternelle mais un retentissement fœtal en faveur d'une cause placentaire vasculaire :

- La patiente N° 51 est incluse pour un RCIU sévère avec oligoamnios. Le dosage de sFlt-1 est retrouvé pathologique à 32SA+4j. Les Doppler utérins puis ombilical sont pathologiques. L'enfant, né à terme, présentait une hypotrophie néonatale sévère nettement inférieure au 1^{er} percentile. L'analyse histologique conclue à un placenta normotrophique, une large thrombose intervilleuse de 5% du volume placentaire sans valeur pathologique et à une thrombose des vaisseaux allanto-chorial au niveau de l'insertion placentaire de valeur pathologique incertaine.

- La patiente N°74 est suivie pour un RCIU, un oligoamnios et des Doppler utérins et ombilical pathologiques (diastole nulle). L'enfant né prématurément à 31SA+4j pour anomalies du rythme cardiaque fœtal présente poids de naissance au 1^{er} percentile. L'analyse histologique placentaire n'a malheureusement pas été réalisée.
- La patiente N°41 est suivie et incluse pour un RCIU. Le 1^{er} dosage retrouve un marqueur sFlt-1 > 95^{ème} percentile à 29SA+1j, un 2^{ème} dosage est réalisé à 36SA+2j, normal cette fois-ci. Les Doppler sont cependant normaux ainsi que la quantité de LA. L'enfant, né à terme, présente une hypotrophie sévère très inférieure au 1^{er} percentile. On peut probablement remettre en cause le caractère vasculaire de ce RCIU.

On peut aussi présenter le cas de la patiente N°22, incluse pour HTA chronique et antécédent de PE. Elle a développé au cours de sa grossesse une HTA sévère résistante à une trithérapie associée à une cytolysse hépatique, un acide urique augmenté et un oligoamnios, sans protéinurie objectivée. Elle correspond donc à une PE de forme atypique. Ses marqueurs angiogéniques étaient normaux cependant sFlt-1 était très proche du 95^{ème} percentile. En effet, incluse à 34SA, sFlt-1 était mesuré à 7983 pg/ml pour une valeur au 95^{ème} percentile à 9921 pg/ml. A noter que la valeur seuil du 95^{ème} percentile à 33SA est de 6688 pg/ml.

7. Analyse sur le risque de survenue de pré-éclampsie : typique et/ou atypique

Nous avons procédé à une nouvelle analyse après redéfinition du groupe de malades, comprenant désormais les patientes pré-éclampsiques mais aussi celles ayant présenté une PE atypique, définie par la présence d'une HTA ou d'une protéinurie associée à une cytolysse hépatique, une thrombopénie, une hémolyse ou encore un acide urique augmenté.

Nous avons donc deux nouvelles populations : population indemne et population atteinte de pré-éclampsie, qu'elle soit typique ou atypique, entre lesquelles on retrouve une différence significative à la fois sur sFlt-1, PIGF le ratio. La sensibilité de sFlt-1 est de 58% (IC95% 30-86) avec une spécificité

de 80% (IC95% 69-91). Pour PIGF, la sensibilité est de 33% (IC95% 7-60) et la spécificité de 98% (IC95% 95-102). Enfin, pour un ratio>85, la sensibilité est identique à celle de PIGF et la spécificité est similaire 96% (IC95% 91-101). La VPP est de 67% et la VPN de 87%. Enfin, une patiente avec un ratio>85 a 13 fois plus de risque de développer une PE typique ou atypique (OR=13;IC95% :2-108, p<0.01). Ainsi, dans la classe [20-28SA], on trouve une différence significative uniquement sur la valeur de PIGF avec un taux à 143±53 pg/ml dans la population avec pathologie vasculo-placentaire contre 510±121 pg/ml dans la population indemne (p<0.05). Dans la classe [29-33SA], on ne trouve pas de différence significative. Dans la classe [34-37SA], on trouve une différence significative (p<0.01) pour les 2 dosages et le ratio. Quel que soit le terme, le ratio> 85 a une sensibilité de 33% (IC95% 8-58) et une spécificité de 96% (IC95% 91-100). Ainsi, en cas de suspicion de PE atypique après 34SA, le dosage des marqueurs et le calcul du ratio est une aide précieuse au diagnostic de PE.

Tableau 12 : Analyse en fonction de la survenue d'une PE de forme typique ou atypique

	Non Malade	PE±atypique	p-value
sFlt-1	3673±444	7920±1597	P<0.05
sFlt-1 > 95ème percentile	11 (20%)	7 (58%)	
PIGF	462±47	146±28	p<0.001
PIGF < 5ème percentile	1 (2%)	4 (33%)	
Ratio > 85	17±4	124±58	p<0.001
Ratio > 85	2 (4%)	4 (33%)	

Les valeurs sont exprimées en moyenne ± sem ou en %(n)

	Sensibilité	Spécificité
sFlt-1 > 95ème percentile	58% (IC95% 30-86)	80% (IC95% 69-91)
PIGF < 5ème percentile	33% (IC95% 7-60)	98% (IC95% 95-102)
Ratio > 85	33% (IC95% 7-60)	96% (IC95% 91-101)

Tableau 13 : Analyse des marqueurs en fonction de l'âge gestationnel dans les PE±atypiques

	Non malade	PE±atypique	p-value
[20-28]			
<i>sFlt1</i>	3333±930	4344±1421	ns
<i>PlGF</i>	510±121	143±53	p<0.05
<i>Ratio</i>	21±14	74±42	ns
[29-33]			
<i>sFlt1</i>	4268±748	11835±3638	
<i>PlGF</i>	439±68	163±62	ns
<i>Ratio</i>	20±6	228±170	
[34-37]			
<i>sFlt1</i>	2805±364	8659±1309	p<0.01
<i>PlGF</i>	473±74	126±12	p<0.001
<i>Ratio</i>	10±3	68±5	p<0.0001

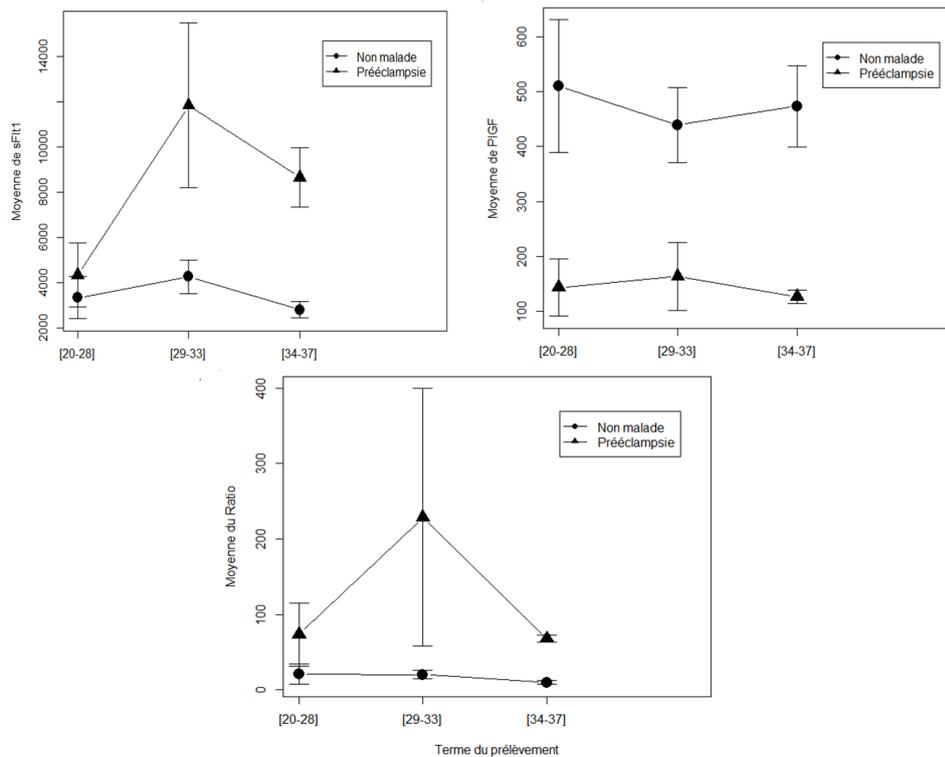


Figure 12 : Evolution des marqueurs en fonction de l'âge gestationnel et de la présence d'une PE±atypique

8. Analyse sur le risque d'hypotrophie néonatale seule

Vingt-et-un nouveau-nés (24%) ont présenté une hypotrophie à la naissance sans diagnostic de PE, et 4 (4%) dans un contexte de PE. On retrouve une différence significative pour le ratio sFlt-1/PlGF avec un ratio moyen à 29 ± 10 dans le groupe hypotrophie versus 14 ± 4 dans le groupe indemne ($p < 0.001$). Par contre, la différence n'est pas significative pour sFlt-1 seul avec une moyenne de 5106 ± 795 pg/ml dans le groupe hypotrophie contre 3230 ± 513 pg/ml dans le groupe non malade; ni pour PlGF seul avec un taux abaissé à 349 ± 80 pg/ml dans le groupe hypotrophie versus 497 ± 55 dans le groupe non malade. La sensibilité de sFlt-1 est de 46% (IC95% 19-73) avec une spécificité de 84% (IC95% 74-95). Pour PlGF, la sensibilité est très faible, soit 8% (IC95% -7-22) et la spécificité de 96% (IC95% 90-102). Enfin, pour un ratio > 85 , la sensibilité est identique à celle de PlGF et la spécificité est similaire, 93% (IC95% 86-101).

Tableau 14 : Analyse pour hypotrophie

	Non Malade	Hypotrophie	p-value
sFlt-1	3230 ± 513	5106 ± 795	ns
sFlt-1 > 95 ^{ème} percentile	7 (15%)	6 (46%)	
PlGF	497 ± 55	349 ± 80	ns
PlGF < 5 ^{ème} percentile	2 (4%)	1 (8%)	
Ratio	14 ± 4	29 ± 10	$p < 0.001$
Ratio > 85	3 (7%)	1 (8%)	

Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm sem ou en %(n)

	Sensibilité	Spécificité
sFlt-1 > 95 ^{ème} percentile	46% (IC95% 19-73)	84% (IC95% 74-95)
PlGF < 5 ^{ème} percentile	8% (IC95% -7-22)	96% (IC95% 90-102)
Ratio > 85	8% (IC95% -7-22)	93% (IC95% 86-101)

9. Analyse sur le risque de pathologie vasculaire placentaire

Nous avons défini un groupe « pathologie vasculaire placentaire » regroupant les patientes ayant présenté une PE typique, une PE atypique et une hypotrophie néonatale. La différence entre le groupe « pathologie vasculaire placentaire » et le groupe de patientes indemnes est alors très significative ($p < 0.001$) pour les 2 marqueurs et le ratio. La sensibilité de sFlt-1 est de 52% (IC95% 32-72) avec une spécificité de 88% (IC95% 78-98). Pour PlGF, la sensibilité est très faible, soit 20% (IC95% 4-36) et la spécificité de 100% (IC95% 100-100). Enfin, pour un ratio > 85 , la sensibilité est identique à celle de PlGF et la spécificité est similaire, 98% (IC95% 93-102).

Tableau 15 : Analyse pour pathologie vasculaire placentaire

	Non Malade	PVP	p-value
sFlt-1	3230±513	6457±899	$P < 0.001$
sFlt-1 > 95 ^{ème} percentile	5 (12%)	13 (52%)	
PlGF	497±55	251±48	$P < 0.001$
PlGF < 5 ^{ème} percentile	0 (0%)	5 (20%)	
Ratio	14±4	74±30	$p < 0.001$
Ratio > 85	1 (2%)	5 (20%)	

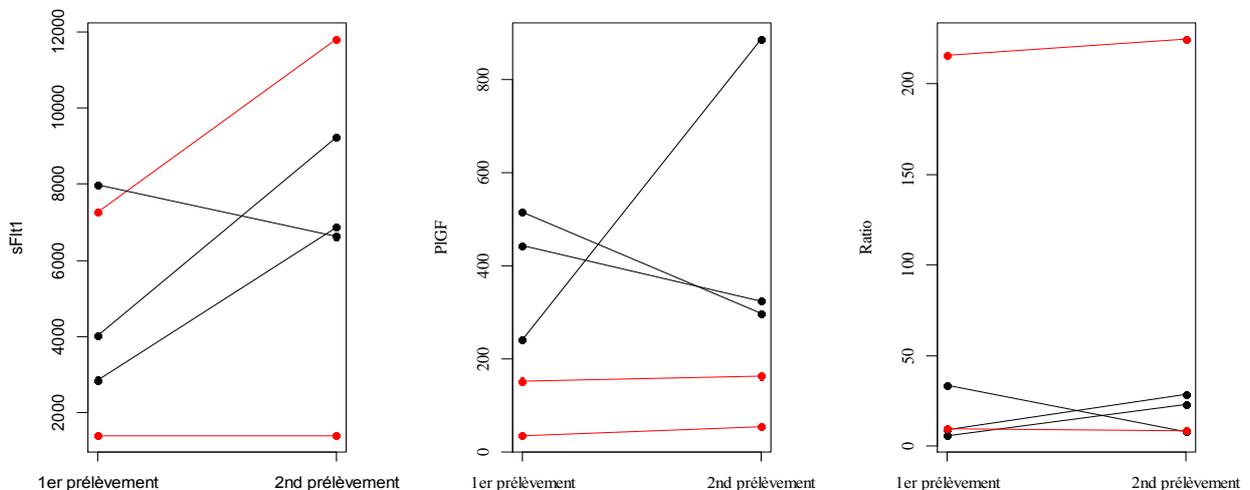
Les valeurs sont exprimées en moyenne ± sem ou en %(n)

	Sensibilité	Spécificité
sFlt-1 > 95 ^{ème} percentile	52% (IC95% 32-72)	88% (IC95% 78-98)
PlGF < 5 ^{ème} percentile	20% (IC95% 4-36)	100% (IC95% 100-100)
Ratio > 85	20% (IC95% 4-36)	98% (IC95% 93-102)

10. Analyse de la cinétique des dosages chez les patientes ayant eu 2 dosages

Sur les 67 patientes incluses, 5 patientes (N°29, 31, 41, 46, 58) ont bénéficié d'un second dosage avec délai moyen entre les 2 prélèvements de 29 jours. La patiente N°29, a développé une PE. Les 2 dosages, réalisés à 10 jours d'intervalle, étaient pathologiques pour les 3 données. On peut se poser la question de l'intérêt d'un 2^{ème} dosage en cas de 1^{er} dosage déjà anormal, sauf pour estimer la gravité potentielle ou l'imminence des complications. Les patientes N°31 et N°46 n'ont pas développé de PE. Les 2 dosages, réalisés respectivement à 20 et 31 jours d'intervalle étaient normaux. La patiente N°41, n'a pas développé de PE mais un RCIU important dont l'étiologie vasculaire peut-être remise en question. L'histologie placentaire n'a pas mis en évidence de signe d'hypoxie chronique. Sur le premier dosage, sFlt-1 était supérieur au 95^{ème} percentile. Sur le 2^{ème} dosage, réalisé 48 jours plus tard, l'ensemble des marqueurs étaient normaux. La patiente N°58 présentait une maladie de Berger avec HTA et protéinurie préexistantes. Elle a développé une PE surajoutée avec aggravation de l'HTA et de la protéinurie. Les 2 dosages réalisés à 35 jours d'intervalle étaient normaux.

Figure 13 : Evolution des dosages et issues de grossesse en cas de 2^{ème} dosage



Les lignes rouges représentent les patientes ayant développé une PE

III. DISCUSSION

Même au sein d'une population à risque, l'installation et l'évolution d'une PE restent imprévisibles et sa présentation clinique peut être atypique. Ainsi, différentes tentatives ont été faites pour améliorer la prédiction, le diagnostic, le pronostic et permettre la mise en place de mesures préventives afin d'améliorer la prise en charge de cette pathologie. Parmi plusieurs marqueurs, le dosage des facteurs angiogéniques sFlt-1, PlGF et le calcul du ratio sFlt-1/PlGF ont été étudiés dans ces différentes applications.

1. Prédiction de la pré-éclampsie et délai d'apparition

Notre étude retrouve des valeurs intéressantes en ce qui concerne la spécificité : 78% pour sFlt-1, 93% pour le ratio >95^{ème} percentile ou >85 et 95% pour PlGF. A contrario, la sensibilité est très faible pour PlGF et le ratio sFlt-1/PlGF avec une valeur de 25%. La sensibilité semble un peu plus élevée pour sFlt-1 qui est de 63%. On peut se poser la question du choix de notre population et d'une mauvaise estimation de son caractère à risque. Nous avons donc réalisé une analyse en sous-groupe afin de mieux évaluer des catégories de niveau de risque. Cependant, dans la population dite à haut risque, la sensibilité de sFlt-1 est quasiment similaire (67%) à celle de la population générale, celle de PlGF est inférieure (17%) et celle du ratio est discrètement augmentée (33%). Les spécificités sont quasiment similaires. De façon surprenante, dans la population à risque modérée, les spécificités sont très élevées avec 89% pour sFlt-1 et 100% pour PlGF ainsi que pour le ratio >95^{ème} percentile ou 85. Ainsi, un dosage pathologique chez une patiente à risque modérée serait très fortement prédictif de la survenue d'une pré-éclampsie. Cependant, ces données sont à pondérer du fait d'un effectif très faible de patientes pré-éclamptiques avec division de cette population en sous-groupes. Des études ont montré, pour les grossesses normales, une augmentation du taux de sFlt-1 et une baisse de PlGF physiologiques au cours des deux derniers mois de la grossesse. Ces modifications semblent

tout de même s'intensifier et s'installer de façon plus précoce en cas de survenue de PE. Ainsi, Levine (3), dans une étude cas-témoin en 2004, compare chez des femmes pré-éclamptiques versus groupe contrôle, les taux sériques des marqueurs sFlt-1 et PlGF, en fonction de l'âge gestationnel. Il constate respectivement une augmentation et une diminution des taux dès 5 semaines avant la survenue de la PE (Figure 10). Au moment de l'apparition des signes cliniques, les taux de sFlt-1 et PlGF sont significativement différents dans les populations pré-éclamptiques et le groupe contrôle (sFlt-1 : 4382pg/ml versus 1643pg/ml, $p < 0.001$ et PlGF : 90 pg/ml versus 142 pg/ml, $p = 0.01$). Dans notre étude, au sein de la population PE, on retrouve un ratio sFlt-1/PlGF significativement plus élevé ($p < 0.001$) chez les patientes qui développeront la pathologie dans les 5 semaines.

Plusieurs auteurs se sont déjà intéressés au calcul du ratio sFlt-1/PlGF. Pour Ohkuchi (46), le $\text{ratio} \geq 95^{\text{ème}}$ percentile a une meilleure performance que PlGF seul pour prédire une PE de survenue inférieure à 4 semaines entre 19 et 31SA. Entre 19 et 25SA, il trouve une sensibilité, une spécificité et une VPP de 100% et un LR+ à l'infini. Entre 26 et 31SA, il trouve une sensibilité de 83%, une spécificité de 99%, une VPP de 50% et un LR+ ≥ 10 . Ainsi, le ratio est un test extrêmement sensible et spécifique et pour un $\text{ratio} \geq 95^{\text{ème}}$ percentile, une patiente a plus de 10 fois plus de risque de développer une PE que de rester indemne.

Plusieurs seuils ont été étudiés pour améliorer la valeur prédictive de ce ratio : Engels (47) propose pour un seuil du ratio de 70, une sensibilité de 78% et une spécificité de 94%, Ohkuchi suggère un seuil de 45 avec une sensibilité de 97% et une spécificité de 95%. Alors que les dosages étaient réalisés selon une technique ELISA dans le cadre de la recherche, Verlohren (45) présente une méthode automatisée et rapide (18 minutes) via le système Elecsy (Roche®), basée sur l'électrochimiluminescence et utilisable en pratique clinique. A l'aide d'une étude cas-témoins, il définit les seuils normaux des différents marqueurs en fonction du terme dans la population contrôle. Le ratio est significativement augmenté dans la population pré-éclamptique par rapport à la population contrôle : 354 ± 44.84 versus 19.43 ± 1.62 . Il constate que la valeur diagnostique du ratio est

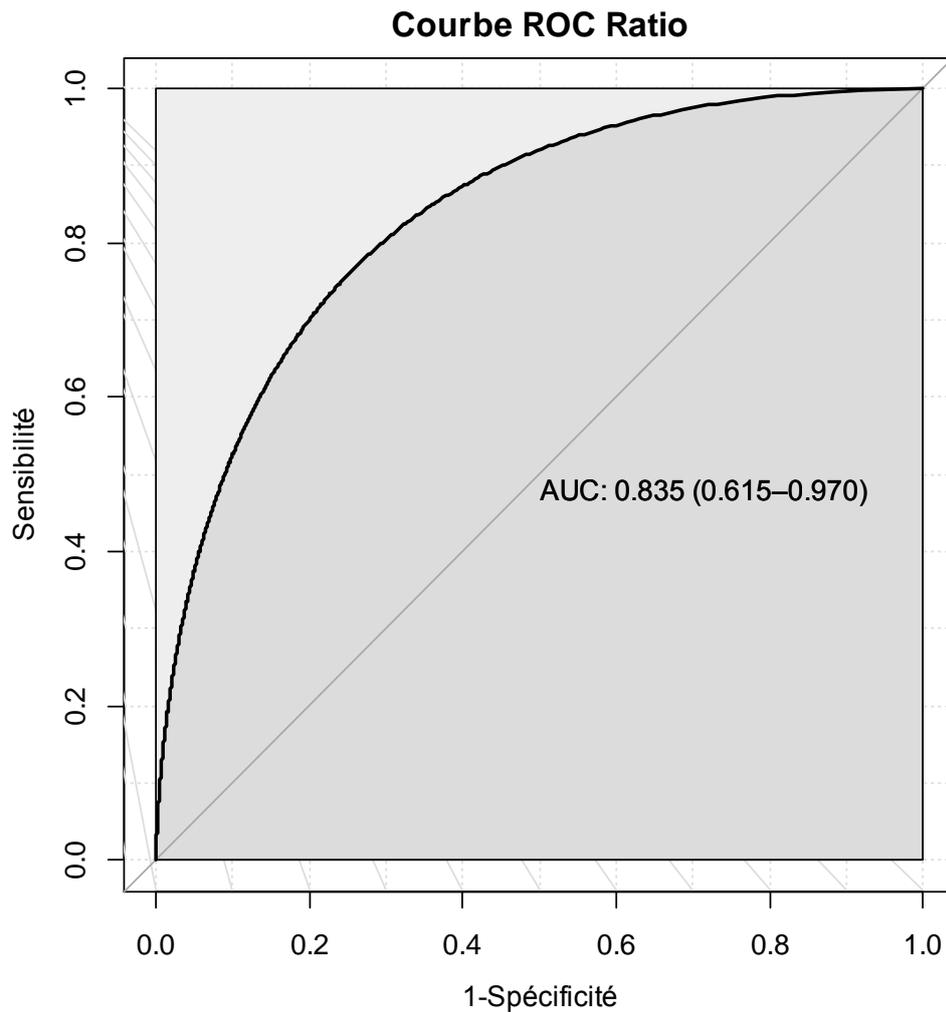
significativement meilleure que celles des marqueurs pris isolément (AUC ratio=0.95, AUC PIGF=0.92, AUC sFlt-1= 0.91, p<0.05). Il détermine un seuil de 85 pour le ratio sFlt-1/PIGF avec une sensibilité de 82% (89% pour les PE précoces et 74% pour les PE tardives) et une spécificité de 95% (97% pour les PE précoces et 89% pour les PE tardives). Nous nous sommes basés sur cet essai pour notre étude du ratio sFlt-1/PIGF. Cependant, le seuil de 85 utilisé ici, s'avère être très spécifique mais peu sensible au sein de notre population. Un abaissement de ce seuil permettrait d'augmenter la sensibilité du test tout en conservant une spécificité correcte. Nous avons donc recalculé les sensibilités et spécificités dans notre population avec les seuils de 70 et 45 en prenant comme malades les patientes présentant une PE, qu'elle soit typique ou non. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant.

Tableau 16 : Caractère prédictif des différents seuils

	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN	OR
Seuil 85	33% (IC95% :6-60)	96% (IC95% :91-101)	67%	87%	13 (IC95% :2-108),p<0.01.
Seuil 70	42% (IC95% :14-70)	96% (IC95% :91-101)	71%	88%	19 (IC95% :3-152),p<0.01
Seuil 45	67% (IC95% :40-94)	89% (IC95% :81-97)	57%	92%	16 (IC95% :4-79),p<0.01

L'étude de la courbe ROC nous a permis de définir un seuil optimal pour notre population. Ainsi, avec un seuil de ratio à 65, nous trouvons une sensibilité de 50% (IC95% :22-78), une spécificité de 96% (IC95% :91-101), une VPP de 75% et une VPN de 90%. Les patientes présentant un ratio>65 ont alors 26 fois plus de risque de développer une PE (OR=26.5 ;IC95% :5-213,p<0.001). A noter que l'aire sous la courbe de notre ratio est de 83.5% (IC95% :61.5%-97%).

Figure 14 : Courbe ROC du ratio sFlt-1/PlGF



Courbe ROC du ratio, lissée selon un modèle linéaire binormal

2. Prédiction de la pré-éclampsie précoce

Levine (3) constate que les taux des facteurs angiogénique sFlt-1 et PlGF sont d'autant plus altérés qu'ils sont associés à la survenue d'un PE précoce. Dans une étude prospective, Noori (48) constate, entre 10 et 17 semaines de grossesse, des taux plus bas de PlGF ($p=0.003$) et un ratio sFlt-1/PlGF plus élevé ($p=0.005$) chez les femmes qui développeront une PE avant terme par rapport à celle qui développeront une PE à terme ou une HTAG. Dans l'étude d'Ohkuchi (46), le LR+ dont la valeur est de

15 pour la prédiction d'une PE précoce (<34SA) décroît à 6.7 pour la prédiction de toutes les PE, suggérant que le dépistage de la PE utilisant PIGF et le ratio sFlt-1/PIGF entre 26 et 31SA peut être utile pour dépister les PE précoces mais pas pour les PE tardives (survenue \geq 34SA). Verlohren (45) constate que la valeur prédictive des marqueurs est inférieure mais reste pertinente en cas de PE tardive (AUC ratio pour PE précoce=0.97, AUC ratio PE tardive=0.89). Dans notre étude, compte-tenu des effectifs trop faibles, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative sur la survenue d'une PE précoce avant 34SA ou tardive après 34SA.

3. Prédiction de la pré-éclampsie sévère

Engels (47) retrouve une meilleure valeur prédictive du ratio sFlt-1/PIGF dans les cas de PE sévères avec une AUC à 0.99 en cas de PE sévère et 0.94 en cas de PE modérée. Robinson (49) compare lui aussi les taux des marqueurs afin de classer les PE en fonction de leur sévérité. Il s'avère que PIGF est 3 fois plus bas en cas de PE sévère (24pg/ml versus 67pg/ml, $p<0.02$). sFlt-1 est plus élevé mais la différence n'est pas significative (1015pg/ml versus 674 pg/ml, $p=0.08$). L'étude PELICAN (50), essai prospectif multicentrique publié en 2013, rapporte que dans une population de patientes pré-éclamptiques, un taux de PIGF<5^{ème} percentile avant 35SA a une sensibilité élevée de 96% (IC95% :0.89-0.99) et une VPN élevée de 0.98 (IC95% :0.93-0.995) pour prédire un accouchement dans les 14 jours. Dans notre étude, les marqueurs ont été dosés chez des femmes non pré-éclamptiques et notre faible effectif n'a pas permis de montrer de différence significative dans notre population de PE entre les formes sévères et modérées.

4. Stratification du risque chez les patientes pré éclamptiques

La PE a une présentation clinique variable allant de la PE précoce, sévère, d'évolution rapide imposant une naissance imminente d'un enfant prématuré à des formes modérées d'installation tardive à terme avec attitude expectative envisageable. L'identification fiable de ces patientes à haut risque est cruciale pour permettre à la fois une intensification des soins et une prise en charge dans une maternité de niveau adaptée et, pour les patientes avec une forme modérée, envisager un allègement de la surveillance et une réduction des coûts liés à des hospitalisations abusives. Rana (51) réalise une étude prospective sur 616 patientes pré-éclamptiques. Il conclue que chez les femmes < 34SA présentant une HTA et une protéinurie, la naissance survient dans les 2 semaines chez 86% des patientes avec un ratio sFlt-1/PIGF ≥ 85 contre 15.8% des patientes avec un ratio < 85 ($p < 0.0001$). Le ratio semble donc être un outil fiable pour la stratification du risque chez les patientes pré-éclamptiques. Cette donnée n'a pu être analysée dans notre étude compte-tenu de notre effectif trop faible de patientes PE. De plus, Rana (52), dans une seconde étude, compare les patientes pré-éclamptiques avec profil angiogénique normal et celles avec un profil pathologique caractérisé par un ratio sFlt-1/PIGF ≥ 85 . Les patientes avec un profil angiogénique normal présentent plus souvent une obésité, un diabète pré-existant, et développent une PE plus tardive. Elles n'ont pas de complications graves en dehors d'un accouchement prématuré entre 34 et 37SA mais ont un recours aux soins identique. Ces données suggèrent que les formes de PE non angiogéniques présentent très peu de complications alors qu'elles ont cependant un recours aux soins, un taux d'hospitalisation et un risque de prématurité iatrogène élevés. Ces conclusions ne sont pas en accord avec les résultats de notre étude. En effet, parmi les 5 patientes ayant présenté une PE typique ou atypique avec profil angiogénique normal, 4 ont développé une forme sévère. Cependant, on constate que la plupart sont de survenue tardive.

5. Association avec une hypotrophie

Dans notre étude, le ratio est significativement altéré en cas de naissance d'un nouveau-né petit pour l'âge gestationnel (PAG). Romero (53) dose les marqueurs angiogéniques et anti-angiogéniques sFlt-1, PlGF et sEndogline chez 144 grossesses singletons, qu'il divise en 3 groupes selon l'issue obstétricale : grossesse non compliquée, survenue d'un nouveau-né PAG isolé et survenue d'une PE. Il constate que dans le groupe PE, les taux des 3 marqueurs sont altérés avec augmentation des facteurs anti-angiogéniques sFlt-1 et sEndogline et diminution du facteur pro-angiogénique PlGF, de façon précoce et plus marquée chez les PE avant terme. Il constate aussi que dans le groupe PAG, le taux de sEndogline est majoré et le taux de PlGF est abaissé pendant toute la grossesse par rapport au groupe contrôle avec une différence significative dès le 1^{er} trimestre de grossesse. A l'opposé, le taux de sFlt-1 est comparable à celui des grossesses non compliquées. Levine (44) note des taux de sEndogline entre 33 et 36SA, plus élevés en cas de PAG par rapport au groupe contrôle mais toujours inférieurs à ceux présentés en cas de PE à terme. Cependant, cette différence entre le groupe PAG et le groupe PE à terme disparaît entre 37 et 42SA. Au sein des PE, Levine (3) constate que, les taux de sFlt-1 et PlGF sont significativement plus perturbés en cas de PAG associé (entre 21 et 32SA, taux de sFlt-1 respectivement à 1993 et 985pg/ml, $p < 0.001$, PlGF à 229 versus 634pg/ml, $p < 0.001$).

6. Diagnostics différentiels

En plus d'un intérêt dans la prédiction de survenue d'une PE, les facteurs angiogéniques peuvent aussi être intéressants dans le diagnostic de la maladie et dans la distinction avec les autres troubles hypertensifs de la grossesse et les pathologies chroniques préexistantes avec des présentations cliniques similaires.

Troubles hypertensifs

Les patientes présentant une HTA chronique ou une HTAG ont un ratio sFlt-1/PlGF significativement plus bas que celui des patientes présentant une PE ($p < 0.001$), notamment avant 34SA. Après 34SA, les patientes avec une HTAG ou une HTA chronique ont un ratio plus élevé que les contrôles, mais il reste inférieur au seuil de 85 (54) en l'absence de réelle PE surajoutée. Noori et al (48), dans leur étude prospective constatent cependant que le ratio est similaire en cas d'HTAG et de pré-éclampsie à terme.

PE atypique

La pré-éclampsie peut se manifester cliniquement de façon atypique. Là encore, une altération des facteurs angiogéniques permet de bien distinguer les PE atypiques d'autres pathologies gravidiques ayant des caractéristiques similaires et mimant une PE ou une de ses complications.

Ainsi, la patiente N°46 de notre étude, incluse pour antécédent de PE et protéinurie isolée, a développé un HELLP syndrome sans HTA. Il s'agit d'une présentation clinique atypique avec cependant présence de critères de gravité. Les marqueurs angiogéniques sont pathologiques avec $sFlt-1 > 95^{\text{ème}}$ percentile, $PlGF < 5^{\text{ème}}$ percentile et un ratio > 85 .

De même, la patiente N°42, incluse pour antécédent de PE et cytolyse, a aggravé sa cytolyse et développé une HTA sans protéinurie faisant évoquer le diagnostic de PE atypique. Les marqueurs angiogéniques sont là aussi tous altérés. Notre analyse en sous-groupe identifiant comme malades les patientes présentant une PE « typique » et « atypique » retrouve une différence significative sur les 2 marqueurs et le ratio, particulièrement entre 34 et 37SA. Les marqueurs sont très spécifiques mais peu sensibles. Ainsi, le dosage des facteurs angiogéniques chez des patientes avec une présentation atypique permettrait de confirmer le diagnostic de PE.

Maladies rénales chroniques

Les maladies rénales chroniques et la pré-éclampsie peuvent se manifester tout deux par l'association d'une HTA et d'une protéinurie. Cependant, l'évolution et la prise en charge diffèrent singulièrement. Rolfo et al (55) ont comparé les marqueurs angiogéniques chez des femmes pré-

éclamptiques, des femmes avec une maladie rénale et des femmes enceintes indemnes de pathologie vasculaire. Les taux de PIGF étaient plus bas et les taux de sFlt-1 ainsi que le ratio étaient significativement plus élevés en cas de PE. Aucune différence n'a été trouvée entre les patientes indemnes et les patientes avec pathologie rénale non compliquée.

Ainsi, dans notre étude, les 3 patientes avec une néphropathie (patientes N°30, 31 et 35) n'ayant pas développé de PE ont des marqueurs normaux. De plus, la patiente N°1 qui a développé en cours de grossesse une protéinurie et un syndrome néphrotique majeurs avec insuffisance rénale aiguë avait des marqueurs angiogéniques normaux. Une biopsie rénale réalisée en post-partum a porté le diagnostic de glomérulopathie à lésions glomérulaires minimales. La patiente N°77, atteinte d'une polykystose rénale et ayant développé une PE surajoutée, avait, quant à elle, des marqueurs angiogéniques pathologiques.

A noter que la patiente N° 58, atteinte d'une maladie de Berger a développé une PE avec marqueurs normaux. Cependant, le délai important entre les 2 dosages (93 et 58 jours) et la survenue de la PE peut expliquer ce faux-négatif.

Lupus systémique

La néphropathie lupique est un facteur de risque de PE et la grossesse est un facteur de risque de poussée lupique. L'altération de la balance angiogénique permet de différencier une poussée lupique de la survenue d'une PE chez une patiente atteinte d'un lupus systémique avec un ratio sFlt-1/PIGF augmenté en cas de PE. Ceci aide à orienter la prise en charge vers l'instauration d'un traitement immunosuppresseur ou la programmation d'une naissance rapide.

7. Adaptation de la prise en charge

Ainsi, le ratio sFlt-1/PIGF permet de prédire la survenue d'une PE en population à haut risque et de stratifier le niveau de risque en identifiant particulièrement les PE sévères, les PE précoces et les PE

avec accouchement imminent. Grâce à une spécificité élevée (test normal parmi les patientes in fine non PE) et donc sa capacité à détecter les grossesses sans PE, il élimine les faux positifs. Cette discrimination du risque permet de diminuer la surveillance, la iatrogénie et les coûts liés aux hospitalisations inutiles pour les PE à faible risque et intensifier la prise en charge en transférant la patiente dans une maternité de niveau adaptée avec maturation fœtale par corticothérapie anténatale pour les patientes à haut risque.

8. Perspectives thérapeutiques

Dans une revue de la littérature, Goels et Rana (56) reprennent les différents traitements potentiels étudiés pouvant réduire le déséquilibre de la balance angiogénique. Ainsi, des études sur l'animal (avec pré-éclampsie induite par administration de sFlt-1) ont montré que l'ajout de VEGF recombinant ou de PlGF améliorerait les lésions vasculaires induites par sFlt-1 en jouant le rôle de ligand. D'autres composés, comme les statines ou encore l'hormone relaxine, ont permis une amélioration de la pré-éclampsie en modèle animal en favorisant la régulation des facteurs angiogéniques. Enfin, Thadhani (57) a publié une étude particulièrement intéressante dans laquelle il réalise une aphérèse extracorporelle sur colonnes de cellulose de sulfate de dextrane, chez plusieurs patientes présentant une PE sévère avec élévation du taux de sFlt-1 avant 32SA. Cette aphérèse diminue le taux circulant de sFlt-1, réduit la protéinurie et stabilise la pression artérielle sans effets nocifs sur la mère et le fœtus. En cas d'aphérèse réalisée à 2 reprises, la grossesse est prolongée de 15 à 19 jours. Chez une patiente ayant bénéficié du traitement 4 fois, la grossesse est prolongée de 23 jours. Dans tous les cas, on note une poursuite de la croissance fœtale. Des projets nationaux de recherche multicentriques sont à l'étude pour évaluer ces perspectives en France. Actuellement, en pratique, seul le traitement préventif par aspirine a fait ses preuves à condition d'être débuté avant 20SA, et de préférence plus tôt. Le dépistage précoce grâce aux marqueurs angiogéniques

permettrait d'identifier une population à risque susceptible de bénéficier de ce traitement en prévention primaire.

9. Marqueurs angiogéniques au 1^{er} trimestre

Les données sur les dosages au 1^{er} trimestre sont contradictoires. Plusieurs études montrent une augmentation de sFlt-1 au 1^{er} trimestre, comme Baumann (58) qui constate un taux moyen de sFlt-1 à 1764pg/ml en cas de PE versus 1537pg/ml chez les témoins, $p < 0.05$, alors que la majorité ne retrouve pas de changement significatif. Concernant PlGF, il semble que la perturbation de son taux survienne de façon très précoce dès le 1^{er} trimestre en cas de PE mais aussi en cas de PAG (23 pg/ml en cas de PE versus 21 pg/ml en cas de PAG versus 63pg/ml en cas de patiente indemne, $p < 0.01$) (59).

10. Autres marqueurs en cours d'étude

sEndogline

L'endogline soluble est une autre protéine anti-angiogénique, agissant de façon simultanée avec sFlt-1 pour induire une PE sévère. Selon l'étude de Levine (44), son taux circulant augmente 2 à 3 mois avant l'installation de la PE. Débutant dès 17-20 semaines de grossesse, le taux d'endogline soluble est significativement plus élevé chez les patientes qui développeront une PE précoce (10.2 ng/ml) que chez celles qui développeront une PE à terme (8.5ng/ml) et que chez les contrôles (5.8ng/ml). Cette élévation est généralement accompagnée d'une majoration du ratio sFlt-1/PlGF suggérant une utilisation conjointe de ces biomarqueurs dans la prédiction d'une PE. Baumann (58) propose qu'elle puisse être utilisée comme marqueur précoce car il constate une augmentation du taux dès le 1^{er} trimestre chez les patientes qui développeront une PE (5.57ng/ml versus 5.02ng/ml, $p < 0.05$).

Dosage urinaire des marqueurs

Un autre dosage prometteur est le dosage urinaire de PIGF. En l'absence d'atteinte glomérulaire, sFlt-1 est une molécule trop volumineuse pour être filtrée dans les urines, à l'inverse de PIGF qui peut donc être utilisé comme marqueur prédictif. Une concentration urinaire basse de PIGF au 2^{ème} trimestre (21-32SA) est fortement associée à un risque de PE avant terme avec un odds ratio de 22.5 (60).

Podocyturie

La podocyturie (représentative de la perte urinaire des podocytes de la barrière glomérulaire) est majorée en cas de PE. Au 2^{ème} trimestre, elle a une excellente sensibilité pour le diagnostic de PE mais est peu spécifique car ce dosage est aussi altéré dans certaines maladies rénales (61) .

11. Dépistage combiné

De nombreuses combinaisons de marqueurs ont été étudiées afin d'affiner la prédiction de survenue d'une pré-éclampsie. Au 1^{er} trimestre, Baumann (58) obtient une sensibilité de 68% et une spécificité de 61% en cas d'association sEndogline et Inhibine A. Actuellement, la valeur prédictive des marqueurs angiogéniques est nettement améliorée lorsqu'elle est réalisée au sein d'une population à haut risque sélectionnée par des Doppler utérins pathologiques au 2^{ème} trimestre. Espinoza (62) retrouve un odds ratio de 44 pour la survenue d'une PE précoce (OR=43.8 ;IC95% :18.48-103.89) et un odds ratio de 37 pour une PE sévère tardive (OR=37.4 ;IC95% :17.64-79.07) en cas de PIGF<280pg/ml entre 22 et 26SA associé à un doppler utérin pathologique. Il trouve par contre un intérêt prédictif limité pour sFlt-1. Dans une large étude prospective, Poon (63), démontre que l'association du dosage de PIGF et de la PAPP-A au doppler des artères utérines au 1^{er} trimestre permet de prédire le développement d'une PE précoce dans une population à bas risque cette fois, avec une sensibilité de 93% et un taux de faux positifs de 5%.

12. Autres cas de perturbations de la balance angiogénique

D'autres désordres de la grossesse ont été attribués à un déséquilibre de la balance angiogénique tels que la grossesse molaire, l'anasarque foeto-placentaire par infection materno-foetale à Parvovirus B19 ou syndrome de Ballantyne (PE en miroir), le syndrome transfuseur-transfusé, l'hématome rétro placentaire ou encore la mort foetale in utero inexpliquée. Cependant, le facteur déclenchant de cette dérégulation reste peu clair et différents mécanismes peuvent conduire à une augmentation de sFlt-1. A noter, qu'au niveau thérapeutique, l'administration d'héparine de bas poids moléculaire est connue pour augmenter artificiellement le taux de sFlt-1 et améliorer son élimination urinaire. Dans notre étude, les femmes sous traitement par HBPM (pour antécédent thrombotique) n'ont pas développé de PE et avaient des marqueurs normaux. Sur le plan néphrologique, une augmentation de sFlt-1 est corrélée avec l'atteinte endothéliale dans les néphropathies à IgA et est un facteur de risque d'altération du greffon en cas de transplantation rénale.

13. Limites de l'étude

Notre étude manque de puissance compte-tenu du nombre faible (67) de patientes incluses alors que l'effectif souhaité était de 88 patientes. Par ailleurs, notre population incluse est assez hétérogène. En effet, nous n'avons pas limité nos inclusions aux grossesses singletons, contrairement à ce qui est fait majoritairement dans la littérature. Or, on constate que parmi la population de patientes présentant de marqueurs angiogéniques pathologiques sans PE ni PE atypique, la plupart (8 sur 13) menaient une grossesse multiple, dont 3 avec RCIU et seul sFlt-1 était pathologique. On peut se poser la question d'une augmentation « physiologique » de sFlt-1 dans les grossesses multiples et donc d'un faux positif des marqueurs angiogéniques. Dans un essai paru en 2012, Rana et al (64) constatent aussi un déséquilibre de la balance angiogénique en cas de PE chez une grossesse

gémellaire, celui-ci étant associé à la survenue d'un effet indésirable dans les 2 semaines. Cependant, en cas de grossesse gémellaire non compliquée, le taux de sFlt-1 est deux fois supérieur à celui rencontré dans une grossesse de singleton. En cas de discordance de poids entre les jumeaux, Ruiz-sacedon (65) constate une baisse de PlGF sérique maternel et un ratio plus pathologique dans le cordon du plus hypotrophe

Un de nos critères d'inclusion le plus représenté est l'IMC > 30 kg/m², cependant, Carbillon (66) constate chez les femmes obèses un déséquilibre de la balance angiogénique plus modéré voire absent en cas de PE. Ceci remettrait en cause l'intérêt du dosage de ces marqueurs dans cette population.

Un autre biais à signaler est le délai parfois très court (<7 jours) entre dosage pathologique et la survenue de la pathologie. De plus, chez les 4 patientes, incluses pour antécédent de PE, ayant développé une PE atypique, le délai de survenue de la PE atypique est particulièrement court (<2 jours). On peut se poser la question de dosages réalisés chez des patientes déjà malades et qui permettraient uniquement de confirmer une PE en cas de forme atypique mais pas de la prédire. L'odds ratio à 13 dans ce groupe est donc à nuancer fortement. Ainsi, un ratio > 85 permet de prédire la survenue d'une PE avec une sensibilité de 25% et une spécificité de 93% et de confirmer le diagnostic de PE en cas de présentation atypique.

Cinq patientes ont bénéficié d'un 2^{ème} dosage, cependant, l'indication et le délai du 2^{ème} dosage ont été posés de façon subjective sans critère précis défini auparavant. Une patiente présente une normalisation du sFlt-1 qui devient inférieur au 95^{ème} percentile au 2^{ème} dosage. Cette notion n'a pas été retrouvée dans la littérature. Cependant, le critère d'inclusion, RCIU vasculaire, peut être mis en doute face à un RCIU dont les caractéristiques sont assez peu en faveur d'une cause vasculo-placentaire.

14. Redéfinition de la pré-éclampsie

Le critère de jugement principal de notre étude est la survenue d'une PE, définie par une HTA \geq 140/90mmHg et une protéinurie \geq 0.3g/24H après 20 SA. Cependant, pour une même physiopathologie, les expressions cliniques peuvent être très variables. La SOGC (67) a donc proposé très récemment une nouvelle classification des troubles hypertensifs de la grossesse regroupant l'HTA chronique préexistante plus ou moins pré-éclampsie surajoutée, l'HTA gravidique plus ou moins pré-éclampsie surajoutée, et la pré-éclampsie *de novo*. Ainsi, la définition de la pré-éclampsie s'élargit et comprend la présence d'une HTA associée à une protéinurie et/ou un facteur clinique défavorable (troubles visuels, dyspnée, cytolyse, thrombopénie, RCIU, *etc...*) et/ou une complication sévère (éclampsie, AVC, insuffisance rénale aiguë, HRP, *etc...*). L'objectif de cette classification est de guider le praticien dans la prise en charge : le facteur défavorable augmentant le risque de complications sévères et la complication sévère justifiant l'accouchement. Un déséquilibre de la balance angiogénique pourrait être le mécanisme physiopathologique commun à cet ensemble de troubles hypertensifs. Le dosage des marqueurs angiogéniques prendrait alors toute sa place dans la prédiction du risque et probablement du pronostic de la pré-éclampsie.

Conclusion

Les récentes avancées dans la connaissance de la pré-éclampsie ont permis d'identifier la présence d'un déséquilibre de la balance angiogénique source d'une atteinte endothéliale généralisée chez les femmes pré-éclamptiques. Ce déséquilibre, probablement secondaire à l'ischémie placentaire, apparaît en amont de la survenue de la maladie et le dosage des facteurs angiogéniques pourrait permettre de prédire le risque de survenue et le pronostic de cette pathologie au sein d'une population à risque. Les marqueurs angiogéniques sFlt-1 et PlGF ainsi que leur ratio possèdent une sensibilité faible mais une spécificité élevée dans la prédiction du risque de PE. Ainsi, un ratio sFlt-1/PlGF > 85 permet de prédire la survenue d'une PE avec une sensibilité de 25% et une spécificité de 93%. De plus, ce ratio permet d'estimer le délai de survenue de la PE car il est significativement plus élevé en cas de PE survenant dans les 5 semaines (ratio = 104 ± 30) par rapport aux cas de PE survenant de façon plus retardée (ratio = 10 ± 2), $p < 0.001$. Face à la présence de formes cliniques atypiques de PE, nous avons redéfini une nouvelle population de femmes pré-éclamptiques. On constate alors qu'un ratio > 85 a une sensibilité de 33% et une spécificité de 96%. De plus, une patiente avec un ratio sFlt-1/PlGF > 85 a 13 fois plus de risque de développer une PE, qu'elle soit de présentation classique ou atypique (OR = 13 ; IC95% : 22-108), $p < 0.01$. Dans notre population, le seuil optimal de prédictivité du ratio est de 65, avec une sensibilité de 50% (IC95% : 22-78), une spécificité de 96% (IC95% : 91-101), une VPP de 75% et une VPN de 90%. Les patientes présentant un ratio > 65 ont alors 26 fois plus de risque de développer une PE typique ou atypique (OR = 26.5 ; IC95% : 5-213). Les marqueurs angiogéniques semblent donc être d'une aide précieuse pour prédire la survenue d'une PE et son délai de survenue. En cas de présentation atypique, une perturbation de la balance angiogénique confirme le diagnostic de PE et fait la distinction avec d'autres pathologies gravidiques ou préexistantes ayant des caractéristiques similaires. Cependant, ils sont peu sensibles et les recherches actuelles sont tournées vers l'évaluation d'association de marqueurs, comprenant entre

autres les marqueurs angiogéniques, afin d'anticiper au mieux la survenue d'une PE. Ces nouveaux outils cherchent leur place dans la panoplie des examens à disposition du clinicien, à la fois sur le plan de la pertinence clinique et de l'âge gestationnel optimal de réalisation, tout en devant s'intégrer aux contraintes médico-économiques actuelles.

Bibliographie

1. Beaufils M, Haddad B, Bavoux F. Hypertension artérielle pendant la grossesse : aspects physiopathologiques et pronostic à long terme. EMC (Elsevier SAS,Paris), Gynécologie/Obstétrique,5-036-A-10,2006
2. Steegers EAP, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2010 Aug 21;376(9741):631–44.
3. 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 Feb 12;350(7):672–83.
4. Goffinet F. [Epidemiology]. *Ann Fr Anesthésie Réanimation*. 2010 Mar;29(3):e7–12.
5. Robillard PY, Hulse TC. Association of pregnancy-induced-hypertension, pre-eclampsia, and eclampsia with duration of sexual cohabitation before conception. *Lancet*. 1996 Mar 2;347(9001):619.
6. Verspyck E, Le Cam-Duchez V, Borg JY, Marpeau L. [Inherited thrombophilia and pregnancy]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2000 May;29(3):227–9.
7. Lindqvist PG, Marsál K. Moderate smoking during pregnancy is associated with a reduced risk of preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1999 Sep;78(8):693–7.
8. Tsatsaris V, Malassiné A, Fournier T, Handschuh K, Schaaps J-P, Foidart J-M, et al. Placenta humain. EMC (Elsevier SAS, Paris, Gynécologie/Obstétrique,5-005-A-10,2006.
9. Tsatsaris V, Fournier T, Winer N. [Pathophysiology of preeclampsia]. *Ann Fr Anesthésie Réanimation*. 2010 Mar;29(3):e13–8.
10. Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, McFadyen IR, van Asshe A. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol*. 1994 Aug;101(8):669–74.
11. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science*. 2005 Jun 10;308(5728):1592–4.
12. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2005 Mar 26;365(9461):785–99.
13. Abildgaard U, Heimdal K. Pathogenesis of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP): a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013 Feb;166(2):117–23.
14. SFAR, CNGOF. Prise en charge multidisciplinaire des formes graves de prééclampsie. Recommandations formalisées d'experts communes. 2009.
15. Sibai BM, Mercer BM, Schiff E, Friedman SA. Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 1994 Sep;171(3):818–22.

16. Haddad B, Beaufils M, Bavoux F. Prise en charge de la prééclampsie. EMC (Elsevier SAS, Paris), Gynécologie/Obstétrique, 5-036-A-20, 2006.
17. Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ, Sunderland S, Campbell DM, Hannaford P, et al. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. *BMJ*. 2003 Apr 19;326(7394):845.
18. McDonald SD, Han Z, Walsh MW, Gerstein HC, Devereaux PJ. Kidney disease after preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2010 Jun;55(6):1026–39.
19. Naljayan MV, Karumanchi SA. New developments in the pathogenesis of preeclampsia. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013 May;20(3):265–70.
20. Vikse BE. Pre-eclampsia and the risk of kidney disease. *Lancet*. 2013 Jul 13;382(9887):104–6.
21. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Skjaerven R, Iversen BM. Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. *N Engl J Med*. 2008 Aug 21;359(8):800–9.
22. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet*. 1989 Sep 9;2(8663):577–80.
23. Winer N, Tsasaris V. [Latest developments: management and treatment of preeclampsia]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2008 Feb;37(1):5–15.
24. Beaufils M, Uzan S, Donsimoni R, Colau JC. Prevention of pre-eclampsia by early antiplatelet therapy. *Lancet*. 1985 Apr 13;1(8433):840–2.
25. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2):CD004659.
26. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2010 Aug;116(2 Pt 1):402–14.
27. CNGOF. Recommandations pour la pratique clinique. Le retard de croissance intra-utérin. 2013.
28. Prévention et traitement de la pré-éclampsie et de l'éclampsie. Manuel OMS d'élaboration des directives. Genève; 2008.
29. Vadillo-Ortega F, Perichart-Perera O, Espino S, Avila-Vergara MA, Ibarra I, Ahued R, et al. Effect of supplementation during pregnancy with L-arginine and antioxidant vitamins in medical food on pre-eclampsia in high risk population: randomised controlled trial. *BMJ*. 2011;342:d2901.
30. Benedetto C, Zonca M, Marozio L, Dolci C, Carandente F, Massobrio M. Blood pressure patterns in normal pregnancy and in pregnancy-induced hypertension, preeclampsia, and chronic hypertension. *Obstet Gynecol*. 1996 Oct;88(4 Pt 1):503–10.
31. Capmas P, Senat M-V, Goffinet F. Doppler en obstétrique. EMC (Elsevier SAS, Paris), Gynécologie/Obstétrique, 5-013-F-10, 2007.

32. Chien PF, Arnott N, Gordon A, Owen P, Khan KS. How useful is uterine artery Doppler flow velocimetry in the prediction of pre-eclampsia, intrauterine growth retardation and perinatal death? An overview. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2000 Feb;107(2):196–208.
33. Thangaratinam S, Coomarasamy A, O'Mahony F, Sharp S, Zamora J, Khan KS, et al. Estimation of proteinuria as a predictor of complications of pre-eclampsia: a systematic review. *BMC Med*. 2009;7:10.
34. Spencer CA, Allen VM, Flowerdew G, Dooley K, Dodds L. Low levels of maternal serum PAPP-A in early pregnancy and the risk of adverse outcomes. *Prenat Diagn*. 2008 Nov;28(11):1029–36.
35. Meloni P, D'Angeli I, Piazzè J, Cerekya A, Simari T, Pala A, et al. First trimester PAPP-A levels associated with early prediction of pregnancy induced hypertension. *Hypertens Pregnancy*. 2009 Aug;28(4):361–8.
36. Brochet C, Bakkouch A, Guillerme E, Bernard M. La pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A). *Immuno-analyse et biologie spécialisée*. 2010;25,212-218
37. Spencer K, Yu CKH, Cowans NJ, Otigbah C, Nicolaides KH. Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free beta-hCG and with second-trimester uterine artery Doppler. *Prenat Diagn*. 2005 Oct;25(10):949–53.
38. Dekker G, Sibai B. Primary, secondary, and tertiary prevention of pre-eclampsia. *Lancet*. 2001 Jan 20;357(9251):209–15.
39. Di Lorenzo G, Ceccarello M, Cecotti V, Ronfani L, Monasta L, Vecchi Brumatti L, et al. First trimester maternal serum PIGF, free β -hCG, PAPP-A, PP-13, uterine artery Doppler and maternal history for the prediction of preeclampsia. *Placenta*. 2012 Jun;33(6):495–501.
40. Meads CA, Cnossen JS, Meher S, Juarez-Garcia A, ter Riet G, Duley L, et al. Methods of prediction and prevention of pre-eclampsia: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. *Health Technol Assess Winch Engl*. 2008 Mar;12(6):iii – iv, 1–270.
41. Spencer K, Cowans NJ, Chefetz I, Tal J, Meiri H. First-trimester maternal serum PP-13, PAPP-A and second-trimester uterine artery Doppler pulsatility index as markers of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007 Feb;29(2):128–34.
42. Gagnon A, Wilson RD, Audibert F, Allen VM, Blight C, Brock J-A, et al. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstétrique Gynécologie Can JOGC*. 2008 Oct;30(10):918–49.
43. Hagmann H, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA, Stepan H. The promise of angiogenic markers for the early diagnosis and prediction of preeclampsia. *Clin Chem*. 2012 May;58(5):837–45.
44. Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med*. 2006 Sep 7;355(10):992–1005.
45. Verlohren S, Galindo A, Schlembach D, Zeisler H, Herraiz I, Moertl MG, et al. An automated method for the determination of the sFlt-1/PIGF ratio in the assessment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Feb;202(2):161.e1–161.e11.

46. Ohkuchi A, Hirashima C, Takahashi K, Suzuki H, Matsubara S, Suzuki M. Onset threshold of the plasma levels of soluble fms-like tyrosine kinase 1/placental growth factor ratio for predicting the imminent onset of preeclampsia within 4 weeks after blood sampling at 19-31 weeks of gestation. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens*. 2013 Dec;36(12):1073–80.
47. Engels T, Pape J, Schoofs K, Henrich W, Verlohren S. Automated measurement of sFlt1, PIGF and sFlt1/PIGF ratio in differential diagnosis of hypertensive pregnancy disorders. *Hypertens Pregnancy*. 2013 Nov;32(4):459–73.
48. 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 Aug 3;122(5):478–87.
49. Robinson CJ, Johnson DD, Chang EY, Armstrong DM, Wang W. Evaluation of placenta growth factor and soluble Fms-like tyrosine kinase 1 receptor levels in mild and severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Jul;195(1):255–9.
50. Chappell LC, Duckworth S, Seed PT, Griffin M, Myers J, Mackillop L, et al. Diagnostic accuracy of placental growth factor in women with suspected preeclampsia: a prospective multicenter study. *Circulation*. 2013 Nov 5;128(19):2121–31.
51. Rana S, Powe CE, Salahuddin S, Verlohren S, Perschel FH, Levine RJ, et al. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Circulation*. 2012 Feb 21;125(7):911–9.
52. Rana S, Schnettler WT, Powe C, Wenger J, Salahuddin S, Cerdeira AS, et al. Clinical characterization and outcomes of preeclampsia with normal angiogenic profile. *Hypertens Pregnancy*. 2013 May;32(2):189–201.
53. Romero R, Nien JK, Espinoza J, Todem D, Fu W, Chung H, et al. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2008 Jan;21(1):9–23.
54. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Moertl M, Zeisler H, et al. The sFlt-1/PIGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Jan;206(1):58.e1–8.
55. Rolfo A, Attini R, Nuzzo AM, Piazzese A, Parisi S, Ferraresi M, et al. Chronic kidney disease may be differentially diagnosed from preeclampsia by serum biomarkers. *Kidney Int*. 2013 Jan;83(1):177–81.
56. Goel A, Rana S. Angiogenic factors in preeclampsia: potential for diagnosis and treatment. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2013 Nov;22(6):643–50.
57. Thadhani R, Kisner T, Hagmann H, Bossung V, Noack S, Schaarschmidt W, et al. Pilot study of extracorporeal removal of soluble fms-like tyrosine kinase 1 in preeclampsia. *Circulation*. 2011 Aug 23;124(8):940–50.

58. Baumann MU, Bersinger NA, Mohaupt MG, Raio L, Gerber S, Surbek DV. First-trimester serum levels of soluble endoglin and soluble fms-like tyrosine kinase-1 as first-trimester markers for late-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Sep;199(3):266.e1–6.
59. Thadhani R, Mutter WP, Wolf M, Levine RJ, Taylor RN, Sukhatme VP, et al. First trimester placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 and risk for preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Feb;89(2):770–5.
60. Levine RJ, Thadhani R, Qian C, Lam C, Lim K-H, Yu KF, et al. Urinary placental growth factor and risk of preeclampsia. *JAMA J Am Med Assoc*. 2005 Jan 5;293(1):77–85.
61. Craici IM, Wagner SJ, Bailey KR, Fitz-Gibbon PD, Wood-Wentz CM, Turner ST, et al. Podocyturia predates proteinuria and clinical features of preeclampsia: longitudinal prospective study. *Hypertension*. 2013 Jun;61(6):1289–96.
62. Espinoza J, Romero R, Nien JK, Gomez R, Kusanovic JP, Gonçalves LF, et al. Identification of patients at risk for early onset and/or severe preeclampsia with the use of uterine artery Doppler velocimetry and placental growth factor. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Apr;196(4):326.e1–13.
63. Poon LCY, Kametas NA, Maiz N, Akolekar R, Nicolaides KH. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension*. 2009 May;53(5):812–8.
64. Rana S, Hacker MR, Modest AM, Salahuddin S, Lim K-H, Verlohren S, et al. Circulating angiogenic factors and risk of adverse maternal and perinatal outcomes in twin pregnancies with suspected preeclampsia. *Hypertension*. 2012 Aug;60(2):451–8.
65. Ruiz-Sacedón N, Perales-Puchalt A, Borrás D, Gómez R, Perales A. Angiogenic growth factors in maternal and fetal serum in concordant and discordant twin pregnancies. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2014 Jun;27(9):870–3.
66. Carbillon L. The imbalance of circulating angiogenic/antiangiogenic factors is mild or absent in obese women destined to develop preeclampsia. *Hypertens Pregnancy Off J Int Soc Study Hypertens Pregnancy*. 2014 May 19;1.
67. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P, Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy Working Group. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstétrique Gynécologie Can JOGC*. 2014 May;36(5):416–41.

Serment médical d'Hippocrate

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré (e) et méprisé (e) si j'y manque.

TARDIF CECILE

TITRE DE THESE

Analyse des facteurs angiogéniques sFlt-1 et PlGF dans la prédiction du risque et du pronostic des pré-éclampsies dans une population obstétricale à haut risque

RESUME

Introduction : La pré-éclampsie est une pathologie spécifique de la grossesse avec une morbi-mortalité materno-fœtale élevée. En dépit d'une définition claire et simple, sa présentation clinique est souvent atypique avec une évolution peu prévisible en termes de sévérité et de rapidité. En l'absence de traitement efficace, l'attitude thérapeutique oscille entre l'expectative prudente et la naissance programmée, souvent au prix d'une prématurité importante. Le seul traitement préventif actuel ayant fait preuve de son intérêt est la prise d'aspirine débutée avant 20SA. Ceci implique de pouvoir prédire en amont le risque de survenue d'une PE afin de sélectionner une population à risque pouvant en bénéficier. Les avancées dans la compréhension de la physiopathologie de la PE sont en faveur d'un déséquilibre de la balance angiogénique induit par l'hypoxie placentaire et ayant pour conséquence une atteinte endothéliale généralisée à l'origine des manifestations cliniques telles que l'HTA et la protéinurie.

Matériel et méthode : Nous avons dosé les facteurs angiogéniques sFlt-1 et PlGF et calculer leur ratio au sein d'une population obstétricale à haut risque, comprenant 67 patientes. Les critères de jugement principaux étaient la survenue d'une PE, définie par l'association d'une HTA >140/90 mmHg et d'une protéinurie >0.30g/24h après 20SA et le délai de survenue de cette PE.

Résultats : En dépit d'une sensibilité faible, la spécificité des marqueurs est élevée (93% de spécificité pour un ratio sFlt-1/PlGF >85). En cas de PE avec délai de survenue inférieur à 5 semaines, le ratio est significativement plus élevé (ratio=104±30) qu'en cas de PE plus tardive (ratio=10±2), $p < 0.001$. De plus, la présence d'un ratio >85 est associée à un risque 13 fois plus important de développer une PE classique ou atypique.

Conclusion : Les marqueurs angiogéniques semblent donc être une aide intéressante pour prédire la survenue d'une PE avec une forte spécificité et estimer son délai de survenue. En cas de présentation atypique, une perturbation de la balance angiogénique permet de préciser le diagnostic de pré-éclampsie et d'écarter les diagnostics différentiels.

MOTS-CLES

Pré-éclampsie, facteurs angiogéniques sFlt-1 et PlGF, prédiction, pronostic